

**MANİSA VE YÖRESİNDE ŞİZOFRENİ TANISI KONMUŞ HASTALARIN
SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

PERVİN ELVAN ARSLAN

Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği

Uyarınca

Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Yrd.Doç.Dr. Nuray ALTINTAŞ

Şubat 2008

TUTANAK

Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı Yüksek lisans Öğrencisi Pervin Elvan ARSLAN'ın Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı "MANİSA VE YÖRESİNDE ŞİZOFRENİ TANISI KONMUŞ HASTALARIN SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI" başlıklı çalışma, jürimize lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

11/02/2008

Tez danışmanı

Yrd.Doç.Dr. N.ALTINTAŞ

Üye

Doç.Dr. Cumhur GÜNDÜZ

Üye

Doç.Dr. Necip KUTLU

Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü yönetim kurulunun/...../..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof.Dr.Beril ÖZBAKKALOĞLU
Enstitü müdürü

YÜKSEKÖĞRETİM KURULU DÖKÜMANTASYON MERKEZİ

TEZ VERİ RAPORU

TEZ NO:2005-029
ÜNİV. KODU:

KONU NO:

Tez Yazarının

Soyadı: ARSLAN

Adı: Pervin Elvan

Tezin Adı:

Manisa ve Yöresinde Şizofreni Tanısı Konmuş Hastaların Sitogenetik ve Moleküler Yöntemlerle Araştırılması

Tezin Yabancı Adı:

Searching the patients who were diagnosed as Schizophrenia with the Cytogenetic and Molecular methods in Manisa Terotories

Tezin Yapıldığı Yer:

Üniversite: Celal Bayar

Enstitü: Sağlık Bilimleri

Yılı:2008

Tezin Türü

- 1- Yüksek Lisans*
- 2- Doktora
- 3- Tıpta Uzmanlık
- 4- Sanatta Yeterlilik

Dil:Türkçe

Sayfa Sayısı:69

Referans Sayısı:155

Tez Danışmanı:

Ünvanı: Yrd.Doç.Dr.

Adı: Nuray

Soyadı: Altıntaş

Türkçe Anahtar Kelimeler

- 1- Şizofreni
- 2- 22q11 mikrolelesyonu
- 3- PZR

Yabancı Anahtar Kelimeler

- 1- Schizophrenia
- 2- 22q11 microdeletion
- 3- PCR

Tarih :11/02/2008

İmza:

T.C. YUKSEKÖĞRETİM KURULU
Yayın ve Dokümantasyon Dairesi Başkanlığı
Tez Merkezi

TEZLERİN ÇOĞALTILMASI VE YAYIMI İÇİN İZİN BELGESİ
(Telif Hakkı Tez Yazarma ait olan tezler için)

Tez Yazarının

Adi: Pervin Elvan Soyadı: ARSLAN

Uyruğu : T.C. T.C. Kimlik No:20983401120

Diğer : Belirtiniz

Sürekli Adresi:123/6 sk No:8 D:2 Poligon / İZMİR

Telefon No:05334264417 Faks: E-Posta:elvanars@gmail.com

Üniversite Adı :Celal Bayar Üniversitesi

Enstitü / Eğitim Hastanesi Adı :Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Fakülte, Bölüm/Yüksekokul:Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD

Tez Türü: Doktora Yüksek Lisans İhtiyaç Uzmanlık Uzmanlık Uzmanlık Uzmanlık Uzmanlık Uzmanlık Uzmanlık

Mezuniyet Tarihi: 14/03/2008 (Gün/Ay/Yıl)

Tezin Başlığı:Manisa ve Yöresinde Şizofreni Tanısı Konmuş Hastaların Sitogenetik ve Moleküler Yöntemlerle Araştırılması

Tez yazarı aşağıdaki seçeneklerden birini işaretleyerek imzalamalıdır.

Not: Yükseköğretim Kurulu'nun kabul ettiği ilke tüm tezlerin, makul gerekçeler dışında (patent başvurusu, yayınlanma sürecinde oluşu vb.) hiçbir kısıtlama olmaksızın tüm araştırmacıların erişimine açık olmasıdır. (Tezin kopyalanması endişesi, tezin erişime açılmasının engellenmesi için bir gerekçe olarak kabul edilemez.)

X a)Yukarıda başlığı yazılı olan tezimin, ilgilenenlerin incelemesine sunulmak üzere Yükseköğretim Kurulu Tez Merkezi tarafından arşivlenmesi, kağıt, mikroform veya elektronik formatta, internet dahil olmak üzere her türlü ortamda tamamen veya kısmen çoğaltılması, ödünç verilmesi, dağıtımı ve yayımı için, tezimle ilgili fikri mülkiyet haklarım saklı kalmak üzere hiçbir ücret (royalty) ve erteleme talep etmeksizin izin verdiğimi beyan ederim.

İmza

Tarih:11/02/2008

b)Tezimin Yükseköğretim Kurulu Tez Merkezi tarafından çoğaltılması veya yayınınıntarihine kadar ertelenmesini talep ediyorum. Bu tarihten sonra (a) maddesindeki koşulların geçerli olacağını kabul ve beyan ederim. (Ertelene süresi formun imzalandığı tarihten itibaren en fazla 3 (üç) yıldır.)

İmza:

Tarih:

ÖZET

Bio. Pervin Elvan ARSLAN

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD. Manisa
TÜRKİYE

Şizofreni birçok davranış ve düşünce bozukluğuna neden olan çok sistemli psikiyatrik bozukluklardan biri olup erken yaşlarda başlayarak hayat boyu süren, sonlanımı kötü olan bir hastalıktır. Biyokimyasal anatomik ve genetik alanlardaki birçok ilerlemelere karşın şizofreni kendine özgü yaşantıları ve davranışsal belirtileri olan ve ancak bu belirtilerin gözlenmesi ile tanı konabilen bir hastalık olarak kalmaya devam etmektedir.

Çalışmamızın amacı, DSM-IV kriterlerine göre şizofreni tanısı konmuş 50 hastanın (25 kadın ve 25 erkek) sitogenetik analizlerini yaparak sayısal ve yapısal kromozom anomalilerini belirlemek ve aynı hasta grubunda PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yöntemi ile 22 kromozomu üzerindeki 22q11 bölgesinin mikrolelesyonunu göstermek ve aralarındaki korelesyonu belirlemektir.

Araştırmamızın sitogenetik analizinde lenfosit kültürü ve Giemsa-Tripsin (GTG) bantlaması yapılarak mikroskobik olarak incelenmiştir . Moleküler analizde ise her hastada periferik kandan DNA izolasyonu yapılmıştır. 185 bp uzunluğundaki COMT genine ait hedef bölge oligonükleotid primerler kullanılarak PZR yöntemi ile çoğaltılmıştır. PZR ürünü, %2 lik agaroz jelde yürütülüp Jel Görüntüleme Sisteminde resimlenmiştir.

Şizofren tanısı konmuş hastalarda COMT genine ait allellerinin belirlenmesinin RFLP(Restriction Fragment Length Polymorphism) çalışması ise , ileri bir çalışma hedefi olarak belirlenmiştir.

SUMMARY

Bio. Pervin Elvan ARSLAN

Celal Bayar Uni., Fac. of Medicine., Medical Bio. and Genetic. Manisa/TURKEY

Schizophrenia is one of the multisystemic diseases that causes many behavioral and thinking problems. It is a bad ending disease that begins in the childhood and goes till the end of life. Although there are lots of advances in biochemical, anatomical and genetical areas, schizophrenia is a disease that keeps on staying with having its own life and behavioral symptoms and just about by seeing these symptoms it is prognosed.

The aim of our study is to determine the numerical or structural abnormalities with cytogenetic analysis of 50 patients (25 women,25 men) who were diagnosed as Schizophrenia by using the DSM-IV criteria and show the microdeletion of 22q11 region on 22 chromosome by using PCR (Polymerase Chain Reaction) method and to determine the correlation between them.

In cytogenetic analyse of our study lymphocyte culture ang Giemsa-Tripsin (GTG) banding have been done and examined under light microscope.In molecular analyse DNA is isolated from peripheral blood of the each patient. Target region which is 185 bp lenght and belongs to COMT gene is duplicated by PCR method using oligonucleotid primers. PCR product has been performed in %2 agarose gel and imaged by Gel Screening System.

The study of determining COMT gene alleles by RFLP method (Restriction Fragment Lenght Polymorphism) is targeted as a next part of the study.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında değerli bilgileri ile yol gösteren ve bana her türlü desteği sağlayan değerli hocam ve danışmanım ve Sayın Yrd.Doç.Dr. Nuray ALTINTAŞ'a, hastaların tanı ve takibinde yardımlarını esirgemeyen Manisa Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Başhekimi Sayın Dr.Ahmet AYER'e, CBÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç.Dr.Ayşen Esen DANACI'ya,

Çalışmalarım sırasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Uzm.Bio.Mustafa AŞÇI, Araş.Gör.Samet TÜREL, Bio.Mevlüt ALDIRMAZ'a

Her zaman yanımda olan ve benden desteğini esirgemeyen canım arkadaşım Araş.Gör.Meltem Ruken YETİŞMİŞ'e

Başarım için bana her türlü destek ve olanağı sağlayan, her daim yanımda olan aileme sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

KISALTMALAR DİZİNİ**KISALTMA**

PZR

DNA

HLA

NRG1

COMT

5-HT2

DBH

PRODH

CHGB

TPH

MAOA

5-HTT

TH

GABA

NMDA

DISC1

AKT1

RGS4

DAOA

HVA

GLRA2

ACIK İSMİ

Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Deoksiribonükleik Asit

Human Leukocyte Antigen

Neuregulin-1

Catechol-O-Methyltransferase

5-Hidroksitriptamin

Dopamin Beta Hidroksilaz

Prolin Dehidrogenaz

Chromogranin B

Triptofan Hidroksilaz

Monoaminoksidaz A

5-Hidroksitriptamin Transporter

Tirozin Hidroksilaz

Gama Amino-Bütirik Asit

N-metil-D-aspartat

Disrupted-in-Schizophrenia 1 gene

Protein Kinaz B

G protein signalling 4

D-Aminoasit Oksidaz Aktivatör

Homovalinik Asit

Glisin Reseptör Alfa 2

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Tablo Adı</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1	Şizofreni Prevalansı	4
Tablo 2	Şizofreni için DSMIV kriterleri	14
Tablo 3	Şizofren Hastaların Akrabalarında Hastalığın Görülme Sıklığı	19
Tablo 4	Sitogenetik Sonuçları	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Şekil Adı</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1:	22. kromozomun yapısı	24
Şekil 2:	22. kromozom SNP bölgeleri	25

RESİMLER DİZİNİ

<u>Resim No</u>	<u>Resim Adı</u>	<u>Sayfa No</u>
Resim 1:	COMT Gen polimorfizmine ait genotip örnekleri.	26
Resim 2:	46,XX karyotipine ait metafaz plağı	38
Resim 3:	46,XY karyotipine ait metafaz plağı	38
Resim 4:	1-5 no'lu hastaların PZR Jel Görüntüleri	40
Resim 5:	6-20 no'lu hastaların PZR Jel Görüntüleri	40
Resim 6:	21-30 no'lu hastaların PZR Jel Görüntüleri	41
Resim 7:	31-40 no'lu hastaların PZR Jel Görüntüleri	41
Resim 8:	41-50 no'lu hastaların PZR Jel görüntüleri	41

İÇİNDEKİLER

	<u>SayfaNo</u>
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1 ETİYOLOJİ	2
2.1.1. İnsidans ve Prevalansı	3
2.2 KLİNİK ÖZELLİKLER	
2.2.1. Genel Görünüm	5
2.2.2. Düşünce Bozuklukları	6
2.2.2.1.Düşünce içeriğiyle ilgili bozukluklar	6
2.2.2.2.Düşünce Süreci ile ilgili bozukluklar	7
2.2.3. Algılama Bozuklukları	8
2.2.4. Hareket ve Davranış Bozuklukları	9
2.2.5. Duygulanım Bozuklukları	9
2.2.6. Dikkat Bozuklukları	9
2.3 YAŞ	10
2.4 CİNSİYET	11
2.5 ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ŞİZOFRENİ	11
2.6 TANI VE SINIFLANDIRMA	13
2.6.1 Şizofreninin Alt tipleri	15
3.GENETİK EPİDEMİYOLOJİ	16
3.1. Genetik Yatkınlık	18
3.1.1. Aile Çalışmaları	18
3.1.2. İkiz Araştırmaları	19
3.1.3. Evlat Edinme Araştırmaları	20
3.1.3.1. Geçiş Şekli	21
3.1.4. Bağlantı Çalışmaları	22
3.1.5. İlişki Çalışmaları	23
4. 22.KROMOZOM	23

4.1. COMT Geni	25
5.GEREÇ VE YÖNTEM	
5.1. Gereç	27
5.2.Yöntem	27
5.2.1 Sitogenetik Çalışma	27
5.2.1.1 Kimyasallar	27
5.2.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	28
5.2.1.3. Besi ortamı protokolü	29
5.2.1.4. İnsan Metafaz kromozomlarının eldesi	29
5.2.1.5 Lenfosit Kültür Aşaması	29
5.2.1.6. Preparasyon Aşaması	30
5.2.1.7. GTG Bantlama	30
5.2.1.8. Kullanılan Solüsyonlar	30
5.2.1.9 GTG Bantlama Aşaması	31
5.2.2. Moleküler Çalışma	32
5.2.2.1.Kimyasal ve Kitler	32
5.2.2.2. Oligonükleotid Primerler	33
5.2.2.3. Diğer Araç ve Gereçler	33
5.2.2.4 DNA İzolasyonu	34
5.2.2.5 DNA İzolasyon Protokolü	34
5.2.2.6. DNA'nın Saflığı	35
5.2.2.7 Primerlerin Sulandırılması	35
5.2.2.8 PZR İçeriği	36
5.2.2.9. PZR Programı	36
5.2.2.10 Jel Elektroforezi ve DNA ürünlerinin yürütülmesi	37
6. BULGULAR	38
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	42
8.KAYNAKLAR	51

1.GİRİŞ

Şizofreni tarihin çok eski dönemlerinden bilinen bir hastalık olmasına karşın bilimsel olarak 18. yüzyıl ortalarına kadar ele alınmamıştır. Ortaçağda psikotik belirtiler doğüstü güçlerle açıklanmaya çalışılmış, bu hastaların lanetlenmiş kişiler olduğu düşünülmüştür. Ergenlik döneminde ortaya çıkan ve düşünce ve davranış bozuklukları ile kendini gösteren bu hastalık ancak 18. yüzyıldan itibaren tanımlanmaya başlanmıştır (1).

Şizofreni, ilk olarak 1860 yılında Morel tarafından Demence precoce tanımı ile adlandırılmış olup, 1871'de Hecker'in "hebefreni", 1874'te Kahlbaum'un "katatoni" kavramları ile zenginleşerek, 1896'da Kraepelin'in paranoid ve basit tip eklemeleri ile Dementia praecox adı altında büyük bir hastalık grubu olarak anılmaya başlanmıştır. 1909 yılında Stransky adlı araştırmacı intrapsişik ataksi kavramı içinde dementia praecoxun entelektüel ve iradesel fonksiyonlarda koordinasyon kaybı ile ilişkili olduğunu ortaya atmıştır. 1911 yılında ise Eugen Bleuler'in zihin bölünmesi veya yarılanması tanımlaması ile günümüzde kullandığımız biçimi ile şizofreni haline dönüşmüştür (2,3).

Şizofreni populasyonun yaklaşık %1'ini etkilemektedir , genellikle 25 yaşından önce başlayıp yaşam boyu devam etmekte ve sosyal sınıflardaki insanlarda görülmektedir. Şizofreni tek bir hastalık olarak tartışılmış olsa da, heterojen etiyolojili bir grup bozukluğu içermektedir. Kapsadığı hastaların klinik görünümü, tedaviye yanıtları ve gidişleri farklı olmaktadır (4).

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları şizofreni girişiminde kalıtsal genetik etkenlerin önemli olduğunu göstermiştir. Şizofrenideki katılım şeklini araştırmak için, bağlantı ve ilişki çalışmaları gibi genetik çalışmalar yürütülmektedir. Moleküler genetik yöntemlerdeki önemli ilerlemeler, araştırmacıların genetik çalışmalara yoğunlaşmalarını sağlamış ve genomik DNA içerisindeki varyasyonları ölçen tekniklerin bulunması ile de hastalık genlerini lokalize etmede DNA belirleyicileri kullanılmaya başlanmıştır.

Çalışmamızda Manisa Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi ile Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğinde yatan DSM-IV kriterlerine göre Şizofreni tanısı konmuş hastaların Sitogenetik Yöntemlerle yapısal ve sayısal anomalilerin değerlendirilmesi ve moleküler

genetik bir yöntem olan PZR metoduyla 22. kromozom üzerinde yer alan COMT gen bölgesinin ortaya konması ve mikrolelesyon tayininin yapılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 ETİYOLOJİ

Şizofreni birçok davranış ve düşünce bozukluğuna neden olan beyin yapısında, fizyoloji ve kimyasında önemli değişikliklerin olduğu çok sistemli psikiyatrik bozukluk olup , erken yaşlarda başlayarak hayat boyu devam eden, prognozu kötü olan bir hastalıktır. Biyokimyasal, anatomik ve genetik alanlardaki birçok ilerlemelere karşın şizofreni kendine özgü yaşantıları ve davranışsal belirtileri olan ve ancak bu belirtilerin gözlenmesi ile tanı konabilen bir hastalık olarak kalmaya devam etmektedir.

Şizofreninin nedenlerine yönelik bilgilerden nörotransmitter ve reseptörlerle ilişkili olanlar büyük ölçüde kullanılan psikoaktif ilaçların etkileri sonucunda gösterilmeye başlanmış, daha sonra beyin görüntülenmesindeki ilerlemelerle genişletilmiştir. Şizofreni nörobiyolojisi son yıllarda üzerinde en çok çalışılan alanlardan biridir. Bu konudaki araştırmaların en önemli zorluğu şizofreni tanısı ile ilgili olmaktadır. Kendi içinde homojen olan bir klinik tanıma henüz ulaşılamamaktadır ve şizofreni adı altında birbirinden farklı olabilecek birçok sendrom biraraya getirilmektedir. Bu sendromların etiyojilerinin de farklı olabileceği düşünüldüğünde araştırmaların neden sık sık çıkmaza girdiği anlaşılabilir. Kişiler arasında doğal olarak bulunan farklılıkların da bulguları karıştırabileceği göz önüne alındığında , özellikle küçük örneklemlerle araştırma sonuçlarının farklılığının anlaşılması mümkün olabilecektir. Hastalığı hazırlayıcı aile dinamikleri ya da bireysel ruhsal etmenler konusundaki araştırmaların yetersizliği bu konuda sağlıklı sonuçlara varılmasını engellemektedir.

Erken başlangıçlı şizofreni tanısı alan çocukların ailelerinde iletişim sorunlarının olabileceğini gösteren kanıtlar olmakla birlikte, bunlar araştırmacılar tarafından etiyolojik etmenler olmaktan çok genetik özellikler olarak değerlendirilmektedir (5). Erken başlangıçlı şizofreni ile sosyoekonomik düzey arasında ilişkinin değerlendirildiği araştırmalarda kesin bir sonuç elde edilememiştir (6). Ailede etkileşim örüntülerinin değerlendirildiği araştırmalarda ise akıl karıştırıcı ve belirsiz bir iletişim biçimi olan iletişim sapması ile duygu dışı vurumuna bakılmış olup şizofreni ve şizotipal kişilik bozukluğu tanısı alan çocukların ailelerinde, depresif bozukluğu olan çocukların ailelerine göre daha yüksek düzeyde iletişim sapması olduğu, şizofreni spektrumu bozukluğu tanılı çocukların ailelerinde duygu dışı vurumunun oldukça düşük olduğu, ancak erişkin şizofrenisinde elde edilen sonuçların tersine normal kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermediği saptanmıştır.

Erken başlangıçlı şizofreni tanı grubundaki çocuklar aile etkileşimi sırasında dikkat ve düşünce bozukluğu gösterirken , buna karşılık anne babaları eleştirici tutum takınmaya eğilimli oldukları bildirilmektedir. Bugüne kadar yapılan araştırmaların, belirtilerin aile üzerine etkilerini göstermede daha başarılı oldukları bildirilmektedir (7).

2.1.1 İnsidans ve Prevalans

ABD’ de şizofreninin yıllık insidansı 1000 kişide 0.3-0.6 ve yaşam boyu prevalansının %1-1.5 dolaylarında olduğu ileri sürülmektedir. Avrupa’da ise 1000 kişide 0.1-0.5 arasında olduğu, şizofreni gelişmesi için yaşam boyu prevalansın 1000 kişide 7-9 arasında olduğu, nokta prevalansının ise 1000 kişide 2.5-5.3 arasında olduğu bildirilmektedir. Dolayısıyla şizofreninin yaşam boyu prevalansının %0.5 ile %1 arasında olduğuna değinilmektedir. Şizofreni tüm toplumlarda görülmektedir (TABLO 1)(8). İnsidans ve prevalans oranları dünyanın her yerinde yaklaşık olarak birbirine yakın olduğu bildirilmektedir. (4,9)

TABLO 1 Şizofreni Prevalansı

Yazar	Ülke	Periyod	Prevalans (1000 kişilik)
Babigian	Amerika	1 yıl	4.1
Bamrah ve ark.	İngiltere	1 yıl	7.5
Bebbington ve ark.	İngiltere	Nokta	10.9
Ben-Tovim ve Cushnie	Botswana	1 yıl	5.3
Bland ve ark.	Kanada	Yaşam boyu	0.3
Blazer ve ark.	Amerika	6 ay	6.0 - 11.0
Bumam ve ark.	Amerika	6 ay	3.0 - 6.0
Canino ve ark.	Porto Riko	6 ay	15.0
Cheung	Çin	1 yıl	1.9 - 4.7
Dilling ve Weyerer	Almanya	Yaşam boyu	3.9
Folnegovic ve Fonegovi-Smalc	Hırvatistan	3 ay	1.5 - 5.1
Freeman ve Alpert	İngiltere	1 yıl	6.8
Halldin	İsveç	1 yıl	6.0
Hodiamont ve ark.	Hollanda	Nokta	7.3
Hwu ve ark.	Tayvan	Yaşam boyu	3.1
Lee ve ark.	Kore	Yaşam boyu	3.1 - 5.4
Lehtinen ve ark.	Finlandiya	Nokta	1.3
Lin ve ark.	Çin	Nokta	4.2
Mavreas ve Bebbington	İngiltere	Nokta	13.0
Murphy ve Taumoepeau	Tongo	1 yıl	0.9 - 1.3
Myers ve ark.	Amerika	6 ay	6.0 - 11.0
Nandi ve ark.	Hindistan	Nokta	2.2
Shen ve ark.	Çin	Nokta	1.8
Skianerty ve Eaton	Gona	Nokta	1.1
Temkov	Bulgaristan	Nokta	2.8
Vasquez-Barquero	İspanya	Nokta	5.6
Walsh	İrlanda	Nokta	9.8
Weissman ve Myers	Amerika	Nokta	4.0
Widerlöv ve ark.	İsveç	Yaşam boyu	0.7 - 5.0
Zimmerman-Tansella ve ark.	İtalya	1 yıl	1.3

Tsuang MT, Taken M, Murphy MJ. The new Harvard guide to psychiatry. AM Nicholi (Ed).Harvard University Press 1988, s.766 (8)

2.2 KLİNİK ÖZELLİKLER

Şizofreni çok farklı klinik görünümle ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Başlangıç şekli, ortaya çıkan semptomlar ve hastalığın gidişi yönünden oldukça heterojen bir görünüm sergilemektedir. Hastalık başlamadan önce bu kişilerin genellikle içe dönük, sosyal ilişkileri kısıtlı, ilgi alanları dar ve güvensiz kişilerdir. Bazı hastalarda şizoid, şizotipal ve paranoid kişilik özellikleri bulunabilmektedir. Şizofreninin başlangıcı genellikle sinsiz ve yavaş ilerleyicidir. Bazı kişilerde hastalığın başlamasından önce, içe dönüklüğün iyice belirginleşmesi, kendi bedeni ve fikirleri ile aşırı uğraşlar, soyut ve felsefi düşüncelerle kendini gösteren bir prodromal dönem görülebilmektedir. Bu dönemde iş ve okul başarısında düşme, aile içi ve arkadaş ilişkilerinde bozulmalar kendini göstermekte ve kişi yalnız olmayı tercih eder duruma gelmektedir (1).

2.2.1 Genel Görünüm

Şizofrenik hastaların tipik bir dış görünümü olmamakla birlikte en belirgin özellikleri çevreye ilgisizlik, giyimde, temizlik ve kendine bakımda özensizliktir. Hastaların bir kısmında uygunsuz postür ve yürüyüş, ortama uymayan kıyafetlerle dolaşma ya da kendi kendine konuşma ve gülme gibi tuhaf davranışlar görülebilir. Bazı hastalarda tuhaf yüz hareketleri ile giden manyerizm, bazılarında ise belli bir amaca yönelik olmayan, tekrarlayıcı (stereotipik) davranışlar ortaya çıkabilmektedir (10).

Bilinç açık, zaman, yer ve kişilere yönelim tamdır. Ancak bazı hastalar, düşünce bozukluğuna bağlı olarak, yönelimi sınamak için sorulan sorulara yersiz ya da saçma yanıtlar verebilirler (3).

2.2.2 Düşünce Bozuklukları

Şizofrenide görülen düşünce bozuklukları düşüncenin “içeriği” ve “süreci” ile ilgili bozukluklar olmak üzere iki grupta incelenmektedir.

2.2.2.1 Düşünce içeriği ile ilgili bozukluklar:

Şizofrenide düşünce içeriği bozuklukları arasında en belirgin olanı sanrılardır. Sanrı, kişinin içinde bulunduğu kültürle uyumlu olmayan, değiştirilmesi oldukça güç gerçek dışı inanç olarak tanımlanmaktadır (3,10). Sanrılarla normal düşünceler arasında kalan, ancak sanrı kadar kesinlik taşımayan düşünce parçacıkları da “aşırı değer verilen fikirler” (overvalued ideas) olarak adlandırılmaktadır (10).

Şizofreni hastalarında sıklıkla görülen sanrılar ;

Kötülük görme sanrıları: Hasta kendisine kötülük yapılabileceğine, tanıdığı ve tanımadığı bazı kişilerden zarar görebileceğine inanır ve bu kişilerin kendisini izlediklerini düşünebilir.

Büyüklik sanrıları: Hasta, olağanüstü güçlere sahip olduğuna ya da oldukça önemli bir kişi olduğuna inanıyor olabilir.

Kıskançlık sanrıları: Hasta, eşinin kendisini aldattığına inanır. Bunun için küçük ve anlamlı olmayabilecek bazı olayları ve işaretleri kendi düşüncesini desteklemek için kullanabilir.

Referans sanrıları: Hasta, aslında özel bir amacı bulunmayan bazı hareket ve sözlerin kendisine yönelik bir imada bulunmayı amaçladığını düşünebilir. Çevresindeki kişilerin kendi aralarında, kendisi ile ilgili bazı şeyler konuştuklarını düşünebilir. Radyo-TV ve gazetelerde yer alan bazı haber ve yayınların kendisine yönelik olarak yapıldığına dair inanışlar içinde olabilir.

Düşüncelerin okunması sanrıları: İnsanların onun zihninden geçenleri okuyabildiğini ya da aklındaki düşüncelerin tüm insanlar tarafından bilindiğini düşünebilir.

Düşüncelerin yayınlanması sanrıları: Hasta, düşüncelerinin bir radyo vericisi gibi etrafa yayımlandığına ya da başkalarının bunları duyabildiğine inanır.

Düşünce sokulması ve düşüncelerin çalınması sanrıları: Hasta, zihnine dışarıdan düşünceler sokulduğuna, düşüncelerinin bir kısmının kendisine ait olmadığına ya da düşüncelerinin beyninden çekilip alındığına inanıyor olabilir.

Kontrol edilme sanrıları: Hasta, davranışlarının başkaları tarafından yönlendirildiğini düşünebilir.

Somatik sanrılar: Hasta, bedeni ile ilgili önemli bir hastalık bulunduğunu ya da bazı organlarının normal çalışmadığını düşünebilir ya da kimi organlarının değiştiğine inanıyor olabilir.

2.2.2.2 Düşünce süreci ile ilgili bozukluklar:

Şizofrenide önemli bozukluklardan biri konuşma ve düşünce süreci ile ilgili bozukluklardır. Hastanın çağrışımları bozulmuş, bunun sonucu olarak da konuşmanın normal akışı kaybolmuştur.

Şizofreni hastalarında görülebilen düşünce süreci bozuklukları :

A) Negatif Yapısal Düşünce Bozukluğu:

Konuşma ve konuşma içeriğinin yoksullaşması: Kendiliğinden konuşma miktarı azalmıştır. Kısa cümlelerle ya çok az konuşur, ya da konuşma miktarı normal olsa bile içeriğindeki bilgi azalmıştır.

B) Pozitif Yapısal Düşünce Bozukluğu:

Basınçlı konuşma: Hasta araya girilemeyecek kadar hızlı konuşuyor olabilir.

Fikir uçuşması: Bir konu üzerinde konuşmayı sürdürürken çok hızlı bir şekilde başka bir konuya geçebilir ve konular anlamsız bir biçimde ardı ardına sıralanabilir.

Enkoherans: Cümle yapısı ve konu bütünlüğü bozulmuştur. Anlaşılması güç, karmakarışık bir konuşma örüntüsü olabilir.

Klang çağrışım: Hastanın seçtiği kelimeler anlamlarına göre değil de ses benzerliğine ve kafiyelere göre seçilmektedir.

Bütünlüğü kolayca bozulabilen konuşma: Hasta belli bir konu üzerinde konuşurken dikkati kolaylıkla dağılabilir ve dikkat konuyla ilgisi bulunmayan, çevredeki bir başka nesneye kayabilir.

Neolojizm: Daha önceden kullanılmamış ve anlamı belirsiz yeni kelimeler üretilmesidir.

Blok: Konuşma kendi akışı içinde ilerlerken birdenbire kesilebilir, hasta bir süre bekledikten sonra kaldığı noktayı unuttuğunu söyleyebilir.

Stereotipi: Konuşma sırasında belli konular ya da kelimeleri sık sık tekrar etme eğilimi olabilir.

Mantık dışılık: Konuşma içindeki mantıksal bağlantılar kaybolmuştur.

2.2.3 Algılama Bozuklukları

Şizofrenik hastalarda görülebilen algılama bozuklukları varsanılar ve yanılsamalardır (3,10). Varsanı, gerçekte olmayan bir nesnenin duyular aracılığı ile varmış gibi algılanmasıdır. Yanılsamalar ise gerçekte var olan bir nesnenin daha farklı ve biçim değiştirmiş olarak algılanmasıdır (10).

Şizofrenide en sık işitsel varsanılar görülmektedir. Bunlar genellikle hastaya yönelik birşeyler söyleyen sesler yada kendi aralarında konuşan birden fazla sesler şeklinde olmaktadır. Emirler veren, eleştiren, alay eden sesler duyulabilir. Hasta ile ya da başkaları ile ilgili yorum yapan sesler olabilir. Hasta bu seslerin gerçek olmadığını farkında değildir, yorumları değerlendirip davranışlarını bu yorumlara göre ayarlayabilir.

Şizofrenik hastalarda görsel varsanılar da bulunabilmektedir. Genellikle insan ve hayvan görüntüleri şeklinde olmaktadır. Görsel varsanılar şizofreniden daha çok organik psikozlarda ve affektif bozukluklarda görülmektedir.

Koku ve tad varsanıları daha çok organik ruhsal bozukluklarda görülmesine karşın nadir olarak şizofrenide de görülebilmektedir. (10)

2.2.4 Hareket ve Davranış Bozuklukları

Şizofren hastalarda genellikle bir isteksizlik ve enerji kaybı olmaktadır. Toplum içinde uygun olmayan davranışlar gösterme biçiminde hareketler olabilir. Tuhaf ve dezorganize davranışlar görülebilmektedir. Akut psikotik dönemde taşkınlıklar görülebilir. Katatonik şizofrenide hasta belli bir postürü uzun süre devam ettirebilir. Daha sonra da hiç beklenmeyen bir biçimde ani hareketler ortaya çıkabilmektedir (katatonik eksitasyon). Bazılarında ise toplum içinde kendi kendine konuşma, gülme davranışları ortaya çıkabilir. Bazılarında ise manyerizm, garip postür ve duruşlar görülebilmektedir.

Şizofrenide herhangi bir anlam ifade etmeyen bazı tekrarlayıcı stereotipik davranışlar görülebilmektedir.

2.2.5 Duygulanım Bozuklukları

Affektif tepkisizlik veya küntleşme: Şizofren hastalarda duygulanımda kısıtlanma hali mevcuttur. Acı, üzüntü, sevinç, keder gibi duygusal tepkileri yansıtmayan bir yüz ifadesi bulunur. Olaylara duygusal tepki vermekte zorluk çeken hastaların soğuk, ilişki kurulması güç kişiler oldukları kolaylıkla anlaşılır. Ancak bu belirtiler hastaların duygusuz olduklarını veya acı çekmediklerini göstermez.

Uygunsuz affekt: Bazı hastalarda “uygunsuz affekt” olarak ifade edilen, hastanın duygulanımı ile uyumlu olmayan bir yüz ifadesi bulunabilir. Hasta, üzücü bir olaydan söz ederken gülümseyerek anlatabilir. Yine yersiz, anlamsız, tuhaf gülme ve ağlamalar olabilir.

2.2.6 Dikkat Bozuklukları

Hastalar dikkatini bir noktaya toplamakta zorluk çektiklerinden bu durum hem sosyal ilişkilerde hem de uygulanan testlerde belirgin olarak saptanır.

Gerçeği Değerlendirme Yetisi

Kişinin gerçek hayatta olup bitenlerle kendi iç dünyasında olanları birbirinden ayıramaması anlamına gelmektedir. Şizofrenide görölen sanrılar ve varsanılar gerçeği değerlendirme yetisinin bozulduğunu gösteren belirtilerdir.

Soyut Düşünme Yetisi

Şizofrenide nesnel dış dünyada olup bitenle kişinin iç dünyasında meydana gelenleri ayırt edebilme yetisi genelde bozulmuş (3), soyut düşünme yetisi azalmıştır. Hastadan bir atasözünü yorumlaması istendiğinde atasözünün soyut anlamını kavrayamadığı ve somut açıklamalar getirmeye çalıştığı görülür (10).

2.3 YAŞ

İlk tanı genellikle geç ergenlik yada erken erişkinlik dönemleri olan 15-35 yaşlar arasında konulmaktadır (11). Çocukluk döneminde şizofrenik bozukluklara ilişkin belirti ve bulgular az görülmekte, şizofreninin geçerli tanı ölçütlerine tümüyle uyan klinik tablolara ise çok ender rastlanmaktadır (12).

Şizofreni kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmemektedir. Genellikle 45 yaşın altında ortaya çıkmaktadır. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar geç başlangıçlı şizofreninin de sanıldığı kadar ender olmadığını göstermektedir. Erkeklerdeki başlangıç yaşı kadınlara göre daha düşüktür. Kadınlarda şizofreni başlama yaşı erkeklere göre 10 yaş daha geçtir. Erkeklerde ortalama 18-19, kadınlarda ortalama 28-29 yaşlarında başlamaktadır (3).

İlk belirtilerin ortaya çıktığı yaşın ortalama 24, ilk negatif belirtilerin ortaya çıkma yaşı ortalama 25.5, ilk pozitif belirtilerin ortaya çıkma yaşı ortalama 29.0, pozitif belirtilerin ön planda olduğu ilk atak yaşı ortalama 30.1 ve ilk hastaneye başvuru yaşı ortalama 30.3 olarak belirtilmiştir (13).

2.4 CİNSİYET

Araştırmalarla şizofrenide cinsiyete bağlı bir takım farklılıklar olduğu araştırmacılar tarafından belirtilmektedir (14).

Aile öyküsü açısından bakıldığında, kadın şizofrenlerin birinci derece akrabalarında şizofreni riskinin yüksek olduğu görülmektedir (15). Buna karşın erkek şizofren hastalarda ailesel yüklülüğün fazla olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır (16 ,17).

Şizofreni etiyojisinde üzerinde durulan konulardan biri de, doğum komplikasyonu ve mevsimselliktir. Yapılan araştırmalarda şizofren hastaların daha çok kış sonu ve bahar başı doğdukları saptanmıştır (18). Aynı zamanda doğum komplikasyonlarına şizofrenlerde daha fazla rastlanmıştır. Şizofrenide beyin görüntüleme çalışmalarında erkek hastalarda beyin anomalilerine kadınlardan fazla rastlandığı görülmüştür. Buradan yola çıkıp yapılan araştırmalarda ise erkek hastalarda doğum komplikasyonları ve gebelikte enfeksiyon geçirme riskinin daha yüksek olduğu, bu nedenle de yapısal anormalliklere rastlandığı ileri sürülmüştür (19). Goldstein ve arkadaşları , erkek şizofrenlerde kış doğumunun kadınlardan daha fazla olduğunu ortaya çıkarmışlardır (20).

İş durumu ile ilgili yapılan araştırmalarda; kadın şizofrenlerin erkeklere göre iş yaşantısının daha iyi olduğu saptanmıştır. Evlilik ile ilgili yapılan araştırmalarda ise, kadın hastalarda evlilik yaşamının daha iyi seyrettiği görülmüştür. Kronik şizofren kadınların %40'ının , erkeklerin ise %13'ünün hala evli olduğu saptanmıştır (16).

2.5 ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE ŞİZOFRENİ

Erişkin başlangıçlı şizofrenide görülen tüm belirtiler çocukluk ve ergenlik döneminde başlayan şizofrenide de görülmekte ve çocuklara şizofreni tanısı konulurken erişkin tanı ölçütleri kullanılmaktadır. Ancak bazı belirtileri çocuklarda değerlendirmek zor olmaktadır. Sanrı ve varsanılar çocuklarda daha az sıklıktadır. olguların yaklaşık %80'inde en sık işitsel varsanılar görülmekte ve genellikle suçlayıcı ya da emir verici sesler, karşılıklı

konuşma sesleri, çocukla ilgili yorumlar içeren sesler şeklinde olmaktadır. Somatik ve görsel varsanılar daha seyrek gözlenmektedir. Sanrısız yaşantıların çocuklarda belirlenmesi zor olsa da yaklaşık olguların %50'sinde sanrılarının olduğu ve perseküsyon, somatik uğraşlar, referans fikirleri, grandiyosite ya da dinsel nitelik taşıdığı bildirilmektedir (21). Dezorganize konuşma ve davranışlar ise çoğu çocukluk çağı şizofrenilerinde dikkati çeken belirtilerdir (22).

Çocuklarda başlangıç genellikle sinsidir. Erken ergenlikte hem akut (bir yıldan kısa) hem de sinsi başlangıçlı olgular görülmektedir (6,23,24). Russel ergenlik ve erişkinlikteki başlangıç biçiminden farklı olarak ancak %14 olgunun akut başlangıçlı olduğunu bildirmiştir. Russel , psikotik olmayan belirtilerin 3-11 yaşlar arasında (ortalama 6.9) ortaya çıktığını, tüm ölçütlerin saptanarak tanının konmasının ise 4.9-13.3 yaşları arasında (ortalama 9.5) olduğunu belirtmiştir. Başlangıç için kesin bir yaş söylenememekle birlikte, genellikle altı yaşından önce pozitif psikotik belirtilerin görülmediği kabul edilmektedir.

Yapılan araştırmalarda şizofren çocukların %55-65'inde sanrı, %80'inde varsanı bulunmuştur. Sanrılar genellikle altı yaşından, varsanılar ise sekiz-dokuz yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. Küçük çocuklarda basit, ayrıntısı olmayan sanrılar görülmektedir. İşitme varsanıları çoğu zaman hayvan ya da oyuncak seslerinden oluşmaktadır. Katatonik belirtiler seyrek görülmektedir. Genel olarak belirtiler çoğu zaman ayrışmamış tipe uymaktadır (25). İşitsel varsanılar çocuklukta normal olarak görülen hayali arkadaşlar ve hipnagogik yaşantılardan farklı olmaktadır (26). Görsel varsanılar %37 oranında saptanmıştır. %40 olguda enkoherans, belirgin çağrışım gevşekliği, belirgin mantıksız düşünceler ya da konuşma içeriğinde fakirlik saptanmıştır. %74 çocukta sıg, künt ya da uygunsuz duygulanım, %40 çocukta ise dezorganize davranışlar görülmüştür (27).

Diğer bazı araştırmalarda ise varsanılarının, düşünce bozukluğunun ve duygulanım sığlığının her zaman bulunduğu, yerleşmiş sanrılarının ve katatoni belirtilerinin ise daha az oranda olmakla birlikte klinik görünüme katılabildiği belirtilmiştir (28). Erken başlangıçlı şizofreni ve özellikle de çok erken başlangıçlı şizofrenide %50-90 oranında premorbid bozukluk bulunmaktadır. Premorbid uyumlarına bakıldığında; şizofreni tanısı alan

çocukların çoğu şizotipal ya da şizoid kişilik bozukluğuna uyan tuhaf, çekingen, anksiyeteli, yalnız çocuklar olduğu görülmektedir. Dil, motor, duyuşal, bilişsel ve sosyal alanlarda olmak üzere çeşitli gelişimsel gecikme ve bozukluğa rastlama oranı daha yüksek olmaktadır. (23, 29 ,30).

2.6 TANI VE SINIFLANDIRMA

Şizofreni için tek başına tanı koydurucu hiçbir semptom ya da bulgu bulunmamaktadır. Ortaya çıkan bütün belirti ve bulgular diğer ruhsal ve fiziksel hastalıklarda da görülebilmektedir. Şizofreni tanısının konmasından önce ayrıntılı bir öykü alınması, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinin yapılması, böylelikle ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken fiziksel hastalıklar ve madde kullanımının dışlanması gerekmektedir. DSM-IV'e göre şizofreni tanısının konulabilmesi için sanrılar, varsanılar, dezorganize davranış ya da konuşmalar ve affektif düzleşme gibi belirtilerden en az birkaçının, 1 ay süre ile bulunması; bu belirtilerin hastanın günlük yaşamını, okul ve iş yaşamını önemli ölçüde etkiliyor olması gerekmektedir (Tablo 2). Hastalığın geçmiş öyküsünün en az 6 ay olması gereklidir. Bu nedenle şizofreni tanısı konulurken hastanın o anki ruhsal durum muayenesi yeterli olmamakta hastalığın geçmiş öyküsünün de alınması gerekmektedir. Şizofreni tanısında dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta eşlik eden bir başka hastalık olup olmadığının araştırılmasıdır. Aynı anda başka bir hastalığın bulunduğu durumlarda iki ya da daha fazla tanının birlikte konulabilmektedir (10).

Tablo 2. Şizofreni için DSMIV Kriterleri:

A. Karakteristik semptomlar: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması:

- (1) Hezeyanlar (sanrılar)
- (2) Halüsinasyonlar (varsanılar)
- (3) Dezorganize (karmaşık) konuşma (örn. Çağrışımlarda dağınıklık) sık sık konu dışı sapmalar gösterme ya da enkoherans
- (4) İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
- (5) Negatif semptomlar, yani affektif donukluk (tekdüzelik), aloji (konuşmama durumu) ya da avolasyon

Not: Hezeyanlar bizar ise ya da halüsinasyonlar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerinde sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A tanı ölçütlerinden sadece bir semptomun bulunması yeterlidir

B. Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: İş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bozukluğun başlangıcından itibaren geçen sürenin önemli bir kısmında, bozukluğun başlangıcından önceki düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır (başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişilerarası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir).

C. Süre: Bu bozukluğun belirtileri en az 6 ay sürmelidir. Bu 6 aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A tanı ölçütünü karşılayan semptomları kapsamalıdır; prodromal ya da rezidüel semptomların bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif semptomlarla ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki yada daha fazla semptomun daha hafif biçimleriyle (örn. Acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilir.

D. Şizoaffektif Bozukluğun ya da Duygudurum Bozukluğunun dışlanması: Şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmalıdır. Bu: ya (1) aktif-evre semptomları ile birlikte aynı zamanda majör depresif, manik ya da mikst epizodlar ortaya çıkmaması ile, ya da (2) aktif-evre semptomları sırasında duygudurum epizodları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olması ile yapılır.

E. Madde kullanımının/genel tıbbi hastalığın dışlanması: Bozukluğun bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir hastalığa bağlı olarak ortaya çıkmaması gerekir.

F. Bir Yaygın Gelişimsel Bozuklukla olan ilişkisi: Otistik Bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da halüsinasyonlar görülürse şizofreni ek tanısı konabilir.

* Şahin MV. Şizofreni: Klinik Özellikler, Tanı, Ayırıcı Tanı Psikiyatri Dünyası 1999;3:72-78 (10)

2.6.1 Şizofreninin Alt tipleri:

DSM-IV'e göre şizofreni 5 alt tipe incelenmektedir.

Paranoid tip: Paranoid tip şizofreninin başlıca özelliği, bilişsel işlevselliğin ve duygulanımın görece korunduğu bir kapsamda , belirgin hezeyanların ya da işitme halüsinasyonlarının varlığıdır. Başlangıcı diğer şizofreni tiplerine göre yaşamın daha ileri dönemlerinde olur ve ayırt ettirici özellikleri zamanla daha sabitleşir. Paranoid şizofrenide ön planda olan belirli bir tema etrafında organize olmamış sanrılar ve işitsel varsanıllardır. Dezorganize konuşma ve katatonik davranış bu alttıpte bulunmaz.

Dezorganize tip: Bu tipte düşünce ve hareket bozuklukları baskındır. Dezorganize konuşma ve davranışlar ön planda olmakla birlikte katatonik davranışlar görülmez. Hastaların davranışları genellikle tekrarlayıcı ve amaçsızdır. Genellikle 25 yaşından önce

başlangıç gösterir. Dağınık, düzensiz bir düşünce akışı içinde, sistematize olmamış sanrılar, sözcük uydurmalar, stereotipik konuşmalar görülür. Davranışsal desorganizasyon (amaç yöneliminin olmaması) günlük yaşam etkinliklerini (yıkanma, giyinme ya da yemek hazırlama gibi) yerine getirme becerilerini ileri derecede bozabilir.

Katatonik tip: Bu tipte hareket bozuklukları baskındır. Stupor, negativizm, rijidite, eksitasyonlar ve belirli bir postürde uzunca süre kalma gibi hareket bozuklukları ön plandadır. Son yıllarda görülme sıklığı azalmıştır. Hastalar stupordan eksitasyona kadar gidebilen hızlı durum değişiklikleri gösterir. Stereotipik davranışlar, manyerizm görülebilir. Mevcut negativistik tutum nedeniyle konuşmama, gıda reddi ve beslenme bozuklukları görülebilir ve tıbbi bakıma gereksinim duyulabilir.

Ayrışmamış tip: Klinik tablosu diğer tiplerden herhangi birine uymayan hastalar bu şekilde ele alınmalıdır. Burada şizofreni tanısını koyduracak belirtiler vardır ancak bu belirtiler paranoid, dezorganize, katatonik tiplerden birisinin tanısını karşılayacak biçimde ayrışmamıştır.

Rezidüel tip: Hastalığın aktif dönemlerinde var olan sanrılar, varsanılar, dezorganize davranış ve konuşmalar gibi psikotik belirtiler önemli ölçüde azalmış olmakla birlikte bu belirtilerin kalıntısı olarak nitelendirilebilecek bir biçimde sürmektedir (1,3).

3. GENETİK EPİDEMİYOLOJİ

Genetik epidemiyoloji 1970’li yıllarda popülasyon genetiği, medikal genetik ve epidemiyoloji yöntemlerinden yararlanarak ortaya çıkmıştır. İlk kez Morton tarafından, “akrabalar arasında hastalıkların nedenleri, dağılımları ve kontrolü ile ilgilenen veya toplumlarda hastalıkların genetik nedenlerini araştıran bilim” olarak tanımlanan genetik epidemiyoloji kapsamında, daha sonraları çevrenin etkilerinin de incelenmesi gerektiği vurgulanmıştır (30,31). Cohen genetik epidemiyolojiyi “genetik faktörlerin ve çevresel etkenlerin değişik genetik yapıdaki kişilerde, ailesel olsun ya da olmasın, hastalık görülmesi üzerine etkilerini inceleyen bilim” olarak tanımlamıştır (32). Genetik epidemiyoloji hastalıkların değişik aileler ve etnik gruplarda nasıl ve neden farklılık gösterdiğini incelemektedir , sadece toplumda değil aile temelinde de benzerliklerin

incelenmesi ve genetik faktörlerin irdelenmesi ile epidemiyolojiden, toplumda genlerin dağılımını incelerken hastalıklardan yola çıkması ile toplum genetiğinden ve incelemelerin ailelere sınırlı kalmayıp, toplum-tabanlı planlanması ile medikal genetik bilimlerinden farklılık göstermektedir (33,34).

Genetik epidemiyoloji araştırmalarında temel amaç, değişik toplumlarda hastalık riskini ve genotip-fenotip ilişkisini saptamaktır. Genetik epidemiyoloji amaçlarına ulaşmada, köken aldığı toplum genetiği, medikal genetik ve epidemiyoloji bilimlerine ait tekniklerinden yararlanmaktadır. Genetik epidemiyoloji, toplumlarda fenotiplerin ve eř zamanlı olarak genotiplerin dağılımları ile hastalık risk faktörlerini incelerken, sıklık dağılımları, prevalans ve insidans hesapları gibi epidemiyolojik ölçütleri kullanmaktadır. Benzer şekilde, hastalıkların toplumdaki etkileri ve olası müdahale yöntemleri araştırılırken çok sayıda epidemiyolojik yöntemden yararlanılmaktadır (35,36). Genetik epidemiyolojide, popülasyon genetiği yöntemleri kullanılarak gen sıklıklarının belirleyicileri incelenebilmektedir (37,38).

Son yıllarda diğer klinik dallarda olduğu gibi psikiyatrik hastalıkların incelenmesinde de genetik epidemiyoloji kullanımı giderek artan bir ivme kazanmıştır. Hekimler kliniğe başvuran hastaların aile ve akrabalarında benzer ruhsal sorunların olduğunu saptadıklarında ya da toplum-tabanlı çalışmalarda belirli yer, zaman ya da gruplarda bazı ruhsal hastalıkların beklenenden daha sık olarak bulunduğunu gözlediklerinde, hastalığın kalımsal olabileceği düşüncesiyle genetik araştırmalara yönlenmektedirler. Herhangi bir hastanın yakınlarında ilgilenilen durumun toplumun diğer bireylerinde olduğundan daha yüksek bir sıklıkta bulunması ailesel yığılım adımı almaktadır (39). Hastalıkların ailesel yığılım göstermesi: (1) hastalığa neden olan ya da duyarlılığı arttıran gen veya genlerin biyolojik kalıtımı nedeniyle olabileceği gibi, (2) hastalıkla karşılaşma ya da hastalanma riskini arttıran yaşam tarzı veya davranış özelliklerinin aile fertleri arasında kültürel olarak aktarılması ve/veya (3) aile bireyleri ve akrabaların hastalığa neden olan enfeksiyöz veya çevresel etkenlere eř zamanlı olarak karşılaşmaları nedeniyle olabilmektedir.

3.1 GENETİK YATKINLIK

Genetik yatkınlığın şizofrenide önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Ancak bu durum, şizofreni tanısı alan tüm olguların kromozomlarında söz konusu yatkınlığı taşıdıkları anlamına gelmemektedir. Genel kanı, genetik ve çevresel etkenlerin değişik oranlarda rol oynadıkları farklı şizofreni alt grupları olduğu şeklindedir. Bu konuda yapılan çalışmalar dört ana başlık altında toplanmaktadır: (a) Aile araştırmaları, (b) İkiz araştırmaları, (c) Evlat edinme araştırmaları, (d) Moleküler genetik araştırmaları (3).

3.1.1 AİLE ÇALIŞMALARI

İlk sistematik aile çalışması 1916 yılında Rudin tarafından yapılmıştır. Rudin, probandların kardeşleri arasında demans prekoks yaygınlığını genel popülasyona göre daha yüksek oranda bulmuştur. Bunu izleyen çalışmalarda da şizofren hastaların akrabalarında şizofreni sıklığı genel popülasyona göre daha yüksek oranda bulunmuştur (40,41,42).

Aile çalışmaları güçlü bir ailesel kümelenme göstermekle birlikte çevresel etkenler bu genetik yapının ortaya çıkışını etkilemektedir (43). Tüm araştırmalar şizofreniklerin akrabalarında şizofreniyi yüksek oranda bulmaktadırlar. Birçok araştırmada birinci derece akrabalarda bu hastalığın görülme oranı %10-15 arasında verilmektedir. Ebeveynlerden biri şizofrenik ise çocuklarda görülme oranı %12, ikisi şizofrenik ise bu oran %35-45 kadar olmaktadır. Herhangi bir akrabasında şizofreni olmayan insanlarda hayat boyu şizofreni gelişme olasılığı %1 olarak bildirilmiştir. Herhangi bir akrabasında şizofreni olan bir kişide bu oran %2.5'a çıkmaktadır. Dizigotlarda kardeşlerden biri hasta ise bu oran %10-14, monozigotlarda ise bu oran %40-50 kadar olmaktadır (44). Tablo 3'de akrabalarda görülme sıklıkları özetlenmiştir. Akrabalar arasında hastalık riskinin yüksek olması iki faktöre bağlıdır: Paylaşılmış çevre ve paylaşılmış genler. İkiz çalışmaları bu iki faktörü birbirinden ayırmak için kullanılmaktadır (45).

TABLO 3 Şizofren Hastaların Akrabalarında Hastalığın Görülme Sıklığı

Genel Toplum	%1
Hasta Eşleri	%2
Üçüncü derece akrabalar	
İlk kuzenler	%2
İkinci derece akrabalar	
Amca-teyze	%2
Yeğenler	%4
Torunlar	%5
Anne ya da babadan birisi aynı olan kardeş	%6
Birinci derece akrabalar	
Anne-baba	%6
Kardeşler	%9
Bir ebeveyni şizofren olan çocuklar	%17
İki ebeveyni de şizofren olan çocuklar	%46
Çift yumurta ikizi	%17
Tek yumurta ikizi	%48

*Gottesman II (1991) Schizophrenia Genesis: Origins of Madness: San Francisco, W. H. Freeman.

3.1.2 İKİZ ARAŞTIRMALARI

İkiz çalışmalarında monozigotik ikiz çiftleri ile dizigotik ikiz çiftleri arasındaki hastalık konkordansı kıyaslanmaktadır. Monozigotik ikizler aynı genleri taşıırken, dizigotik ikizler genlerin yarısını paylaşmaktadır. Yapılan ikiz çalışmalarında, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre şizofreni konkordansı daha yüksek olarak bulunmuştur (46,47).

Monozigotik ile dizigotik ikizler için çevrenin eşit kabul edilemeyeceği yönünde tartışmalar olmakla birlikte, konkordans oranlarındaki belirgin fark şizofrenlerde de tıpkı bipolar bozuklukta olduğu gibi majör bir genetik bileşenin olduğu hipotezini desteklemektedir (48).

Konkordans oranları monozigotik ikizlerde ortalama %48 iken, dizigotik ikizlerde %17 bulunmaktadır. Monozigotik ikizlerin ve dizigotik ikizlerin yaşam koşullarının farklı olmasının, monozigotik ikizler arasındaki konkordans oranının artmasına neden olabileceği şeklinde bir varsayım ortaya atılmıştır. Bu varsayımı destekleyen kanıtlar bulunmamakla

birlikte, karşıt kanıtlar ortaya atılmıştır: Gottesman ve Shields , tüm ikiz çalışmalarını gözden geçirerek, ayrı büyütülen 12 monozigotik ikiz bulmuşlardır. Yedi tanesi (%58), beraber büyütülen monozigotik ikizlere benzer şekilde bozukluk için konkordans bulunmuştur; bu sonuç paylaşılmış çevrenin bozukluğun gelişimi için oldukça az bir katkısının bulunduğunu göstermektedir (49).

Tek ve çift yumurta ikizlerinde eř hastalanmayı araştıran ilk alışma Fransız Kalman tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, çift yumurta ikizlerinde %14 olan eř hastalanma oranının tek yumurta ikizlerinde %86 olduğu bildirilmiştir. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalarda eř hastalanma oranları çift yumurta ikizlerinde %10-15, tek yumurta ikizlerindeyse %40-60 olarak bulunmaktadır (3).

3.1.3 EVLAT EDİNME ARAşTIRMALARI

Evlad edinme çalışmaları şizofrenide genetik ve çevresel etkenlerin etkisini ortaya çıkarmada önemlidir. İlk önemli evlat edinme çalışması 1966'da Heston tarafından yürütülmüştür. Heston, 47 şizofren anne ve aynı yaş ve sayıdaki sağlıklı anne ile çalışmış ve şizofren annelerin biyolojik çocuklarında şizofreni riskini artmış olarak bulmuştur (50). Kety ve arkadaşları ile Tienari ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (51,52).

şizofren olmayan biyolojik anne-babası bulunan, ancak evlat edinilerek şizofren anne ya da baba tarafından büyütülen ocuklar, Wender ve arkadaşları tarafından incelenmişlerdir: Bu ocuklarda şizofreni riskinde artma saptanmamıştır (53,54). Kety adlı bilim adamının 1968 yılında başlattığı bir çalışmasına göre, biyolojik anne ya da babada şizofreni bulunuyorsa, evlatlık verilen çocukta şizofreni görülme riski artmakta olduğu bildirilmektedir (55). Tienari'nin çalışmasında, şizofren anne ya da babadan olma evlatlık çocuklarda %9.4 olan şizofreni oranı, %1.2 olan kontrol grubundaki orana göre oldukça yüksek bulunmuştur (56).

3.1.3.1 GEÇİŞ ŞEKLİ

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarının şizofrenide genetik geçişin bulunduğunu göstermesinden sonra, çalışmalar ve tartışmalar bu geçişin ne tipte olduğunu saptama konusuna odaklanmaktadır.

a. Tek Gen Geçışı: En basit geçiş şekli olan tek gen geçişine göre, hastalığın kalıtımından tek gen sorumludur. Değişken görünüm nedeniyle böyle bir durumun ortaya çıktığı bildirilmektedir. Örneğin, tuberculosis sklerozisde, etkilenen bireyde gizli cilt lezyonlarından çoklu cilt tümörlerine kadar değişebilen derecede cilt tutulumu olabilmektedir. Tek gen geçişli bir bozuklukta düzensiz geçişin bir başka nedeni de, azalmış penetransın bulunması olabilir. Diskordans monozigotik ikiz çalışmalarının sonuçları da böyle bir durumun olabileceğini göstermektedir, çünkü etkilenmeyen ikiz çiftinin nesillerinde de risk, etkilenen ikiz çiftinin nesilleri kadar yüksek bulunmaktadır (57). McGue ve arkadaşları, tek gen geçişinin matematiksel olarak yeterli bir açıklamasının yapılamadığına ve istatistiksel olarak reddedilebileceğine işaret etmişlerdir (58). Sonuç olarak, yapılan son çalışmalar ve tartışmalar ışığında şizofrenide tek gen geçışı gibi basit bir genetik geçiş şeklinin olamayacağı düşünülmektedir.

b. Çoklu Gen Geçışı: Bu geçiş şekline göre, birden fazla genin her birisi küçük bir etki ile additif etki yaratarak, çevresel etkenlerin de etkisi ile şizofreni tablosu ortaya çıkabilmektedir. Konu ile ilgili ilk ortaya atılan kuram "kesintisiz fenotipik değişim kuramı"dır. Bu kurama göre; çok sayıda gen toplam etki ile şizofreni tablosunu ortaya çıkarmakta ve tablonun ağırlığı eklenen gen sayısı ile orantılı olmaktadır. İkinci olarak ortaya atılan kuram "yarı kesintili değişim kuramı"dır. Bu kurama göre; tek başlarına etki gösteremeyen genler, toplam etki ve belli bir eşiğin üzerinde etki ile çevresel etkilerin de katkısıyla şizofreni tablosunu ortaya çıkarmaktadır. "İki eşikli model"e göre ise, ilk eşiği aşanlar orta derecede, ikinci eşiği aşanlar ise şiddetli derecede klinik tablo ortaya çıkarmaktadır. Çok farklı klinik şekli ve şiddeti bulunan şizofreni için "iki eşikli model" daha uygun görünmektedir (59). İlk kez Meehl tarafından ortaya atılan ve sonradan "karışık model" olarak adlandırılan modele göre; şizofreni tablosu, bir tek ana gen ve tek başına

küçük bir etki gösteren bir dizi genin birlikte oluşturduğu etki ile ortaya çıkmaktadır (60,61).

c. Etiyolojik Heterojenite: Günümüze kadar yapılan çalışmalarda şizofreniyi açıklayabilen bir genetik model henüz bulunamamıştır. Şizofreni tek bir hastalık olarak kabul edilerek genetik geçiş şekli açıklanmaya çalışıldığından, birçok genetik hastalıkta olduğu gibi şizofrenide de genetik heterojeniteden söz edilmektedir. Etiyolojik heterojenite sonucunda bu hastalığın değişik formları, karışık genetik ve çevresel etkiler sonucunda ortaya çıkabilmektedir.

Şizofreniden sorumlu genleri belirlemek için bağlantı ve ilişki çalışmaları yapılmaktadır:

3.1.4 BAĞLANTI ÇALIŞMALARI

Bağlantı çalışmaları en az iki şizofreni olgusu bulunan soyağaçlarında yapılabilmektedir. Bağlantı analizlerinde bir hastalığın bilinen bir genetik belirleyiciye bağlı olup olmadığı araştırılmaktadır (62). Bir hastalık geni ile bir genetik belirleyici birbirine ne kadar yakınsa, sonraki nesillere birlikte aktarılma olasılığı da o kadar yüksek olmaktadır. 1980 yılından önce eritrosit antijenleri (ABO, MNS ve rhesus) ve insan lökosit antijenleri (HLA) gibi belirleyiciler kullanılırken; moleküler genetik alanındaki ilerlemeler sonucunda, genomik DNA içerisindeki varyasyonları ölçen tekniklerin bulunmasıyla, hastalık genlerini lokalize etmede DNA belirleyicileri kullanılmaya başlanmıştır. Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmleri (RFLP) ve 1980'li yılların sonlarına doğru polimeraz zincir reaksiyonunun (PZR) kullanıma girmesi ile DNA belirleyicilerinin sayısı ve niteliği hızla artmıştır. Son yıllarda insan genomunun her bölgesi için DNA belirleyicileri geliştirilmiştir (63).

3.1.5 İLİŞKİ ÇALIŞMALARI

1950'li yıllarda "O kan grubu" ile "duodenal ülser" arasında ilişki bildirilmesinden sonra, ilişki çalışmaları şizofreni konusunda da kullanılmaya başlanmıştır (64). İlişki çalışmaları bağlantı çalışmalarından daha kolaydır: Araştırmacı basit bir şekilde bağımsız 100 şizofren hasta ve 100 kişilik kontrol grubu üzerinde çalışır ve her bir grupta genetik belirleyici sıklığını kıyaslar. Örneğin; kontrol grubunun %10'unda O kan grubu bulunurken, şizofren grubun %50'sinde O kan grubu saptanırsa, oldukça anlamlı bir sonuç elde edilmiş olur ve 9. kromozom üzerindeki ABO lokusuna yakın bir şizofreni geninin varlığından sözedilebilir.

İlişki çalışmalarının bir üstünlüğü, bağlantı çalışmalarında sadece büyük örneklerde saptanabilecek olan, nispeten küçük etki gösteren genleri de saptayabilmesidir. Bir dezavantajı ise, sadece gene çok yakın olan belirteçlerin saptanabilmesidir.

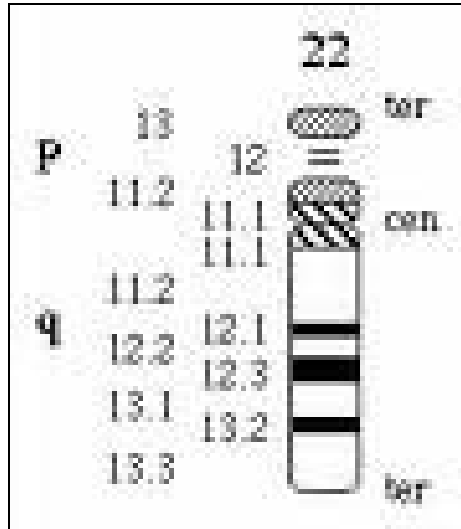
4. 22.KROMOZOM

22. kromozom, insan genomunda 22 adet otozom kromozom çiftlerinden biridir. Normal insan genomundaki tüm otozomlar için geçerli olduğu gibi, 22. kromozom da iki kopya halinde bulunur ve yaklaşık 49 milyon baz çiftine sahiptir. İnsan genomunun %1.6-1.8'lik kısmını içeren ikinci en küçük insan kromozomudur (Şekil 1). Bu akrosentrik kromozomun uzun kolu (22q) protein kodlayan genleri içerirken kısa kolu (22p) ribozomal genleri içerir ve bu kromozomun dizilenen bölgesi 22q'dur. Diğer kromozomlarla karşılaştırıldığında gen bakımından zengindir (Şekil 2). Her Mb'sinde 16.3 gen vardır. En az gen içeren 13. kromozomun her Mb'sinde 5 gen, en çok gen içeren 19. kromozomun her Mb'sinde 23 gen bulunmaktadır.

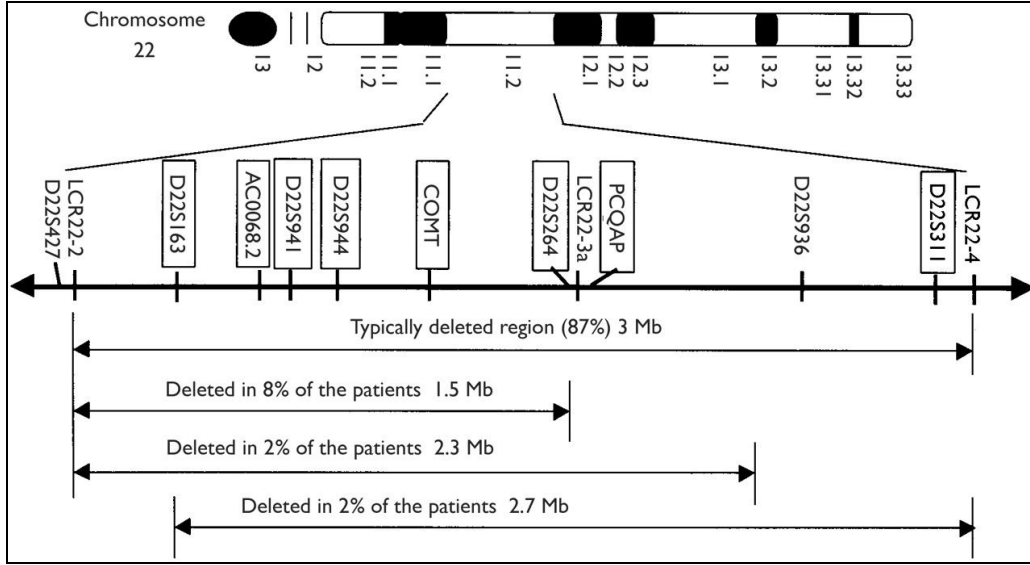
Bugün, bu kromozomda yaklaşık 600 gen belirlenmiştir. Bunların çoğu geniş spektrumlu hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin; DiGeorge-Velo-cardio-facial Sendrom ve Cat Eye Sendromu gibi konjenital gelişimsel hastalıklar ; Ewing Sarcoma,

Kronik Myeloid Lösemi (KML), Tip 2 Nörofibromatoz, Dermatofibrosarcoma protuberans, Meme kanseri gibi kanserler; Şizofreni ve Mental Retardasyon gibi psikiyatrik hastalıklar. Bu yüzden 22. kromozom pek çok araştırma grubunun dikkatini çekmiştir.

İlk olarak 22. kromozom üzerinde kapsamlı linkaj haritalama yapılmıştır (65) ve daha sonra YAC'a dayalı fiziksel haritalama yapılmıştır (66). Bu kromozom dizilenen ilk kromozomdur ve son zamanlarda gen dozaj değişikliklerinin belirlenmesi için 22. kromozom mikroarray i sunulmuştur (67).



Şekil 1. 22. kromozomun şeması

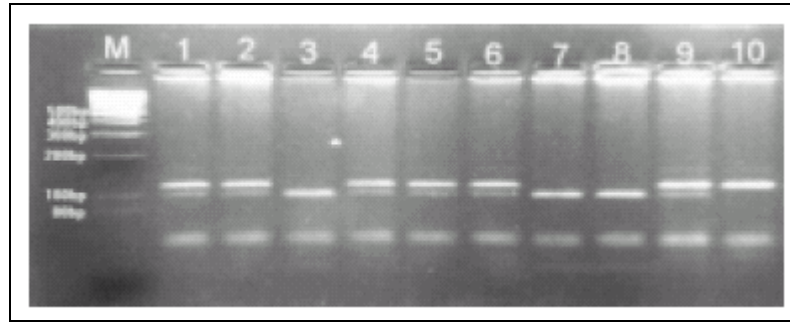


Şekil 2. 22. Kromozom SNP bölgeleri

4.1 COMT Geni

Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) katekolamin ve katekolamin içeren ilaçların metabolizmasında rol oynayan bir enzimdir. COMT enzimi çeşitli memeli dokularında , meme, endometrium ve eritrositlerde önemli miktarlarda, karaciğer ve böbreklerde ise yüksek miktarda yer alır (68, 69 , 70). Bu enzim membrana bağlı (M-COMT) yada eriyebilir (S-COMT) formda bulunabilir. Bu enzimin M-COMT ve S-COMT formları, iki farklı transkripsiyon başlama bölgesine sahip olan ve insanda 22q11.2 bölgesine yerleşmiş olan gen tarafından kodlanır (71). COMT enzim aktivitesi insanda karaciğer ve eritrositlerde genetik olarak polimorfiktir (72,73,74). Bu genetik polimorfizm COMT enzim aktivitesinin değişmesine neden olmaktadır. COMT enzim aktivite farklılığı; M-COMT'un 158. , S-COMT'un 108. kodonundaki guanin adenin (G → A) değişimi valin→metionin değişimine yol açmaktadır. 108/158 kodonunda valin aminoasidinin bulunması ısıya dayanıklı yüksek afiniteli COMT formunun (H), metionin bulunması

durumunda ise ısıya dayanıksız düşük aktiviteli COMT formunu (L) meydana getirmektedir (75,76,77,78). İki allel (H ve L) ve üç genotip (H/H, L/L, H/L) tanımlanmıştır (79) (Resim 1) .



Resim 1: COMT Gen polimorfizmine ait genotip örnekleri. M; DNA 100 bp marker; 10 nolu örnek, HH; 1, 2, 4, 5, 6 ve 9 nolu örnekler HL; 3,7 ve 8 nolu örnekler LL genotipine ait örnekler.

COMT genindeki bu polimorfizmin şizofrenide, bipolar bozuklukta, migrende, agresif ve antisosyal davranış gösterenlerde, intihar girişiminde bulunanlarda ve Parkinson hastalığının patogeneğinde önemli bir rol oynadığı ve ırksal farklılıklar gösterdiği bilinmektedir . Daniels JK ve ark, Handerson AS ve ark, Tursen U ve ark yaptıkları çalışmalarda anksiyete, depresyon, alkol bağımlılığı ve şizofreni gibi hastalıklarla ilişkisinin olmadığı fakat bozukluğun bu hastalıklarının kliniğini etkilediğini ileri sürmüşlerdir (80,81,82).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1 GEREÇ

2005-2007 yılları arasında Manisa Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastahanesi ve C.B.Ü.T.F Psikiatri AD'nda Şizofreni tanısı konmuş 50 şizofren hasta grubunun (25 kadın-25 erkek), C.B.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Sitogenetik laboratuvarında, lenfosit hücre kültürü tekniği ile kromozomlar elde edildi ve Sitogenetik sonuçlar yönünden değerlendirildi. Hastalara ait kan örnekleri C.B.Ü.T.F. Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirildi.

5.2 YÖNTEM

Genetik Çalışma Sitogenetik ve Moleküler yöntemler olmak üzere iki aşamada gerçekleştirildi.

5.2.1 Sitogenetik Çalışma

Sitogenetik çalışmada toplam 50 olgudan hazırlanan hastaların karyotipinin ortaya konması için fitohemaglutinin (PHA) indüklenmiş periferik kan lenfositleri kullanılarak 72 saatlik kültür yapıldı. Kültür sonrası elde edilen metafaz preparatları 1 gün 60 derecede etüvde bekletilerek kurutuldu. Tripsin Giemsa bantlama yöntemi (GTG) kullanılarak boyandı . Her olgu için en az 20'şer metafaz alanı sayısal ve yapısal düzensizlik yönlerinden değerlendirildi. Metafaz alanlarından en az 2'si, bilgisayar ortamında fotoğraflanarak karyotipleri yapıldı.

5.2.1.1 Kimyasallar

- RPMI 1640 Medium
- Fetal Calf Serum
- Phytohaemogglutinin
- Penicillin-Streptomycin
- L-glutamin
- Distile su

- KCl
- Methanol
- Asetik asit
- Giemsa
- Leishman
- Tripsin
- Entellan
- NaCl (Sodyum Klorür)
- $C_6H_5Na_3O_7$ (Sodyum Sitrat)
- Na_2HPO_4 (Sodyum fosfat)
- KH_2PO_4 (Potasyum fosfat)

5.2.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Laminair flow
- Etüv
- Santrifüj
- Ph metre
- Su banyosu
- Elektronik tartı
- Manyetik karıştırıcı
- Hücre kültür tüpü
- Mikropipet seti

5.2.1.3. Besi ortamı protokolü

- Steril şartlarda;
- RPMI 1640 Medium'a ;
- 25cc. Fetal Calf Serum
- 5cc Phytohaemogglutinin
- 1cc. Penicilin- Streptomycin
- 1cc. L-glutamin ilave edildi.
- Steril enjektörle 5ml. hücre kültür tüplerine aktarıldı ve -20° C'de saklandı.

5.2.1.4. İnsan Metafaz kromozomlarının eldesi

Çalışmada analizi yapılan metafaz kromozomları, periferik kandan lenfosit kültürü yapılarak elde edildi.

5.2.1.5 Lenfosit Kültür Aşaması

- Heparinli enjektöre alınan perifer kan hücreleri hazırlanan RPM1640 Medium'a 10-13 damla olacak şekilde ekildi.
- Kan kültürü 72 saat boyunca 37° C'de inkübasyona bırakıldı .
- 71. saatte 100 µl kolsemid ilave edilerek 1 saat 37° C'de bekletildi.
- 72. saat sonunda kültürler 1100 rpm.da 10' santrifüj edildi. Süpernant kısmı pastör pipetiyle atıldı ve vorteks ile karıştırılarak 5ml. hipotonik solüsyon ilave edilerek ½ saat 37° C'de bekletildi.
- ½ saat sonra kültürler tekrar santrifüjlendi. Süpernatant kısmı atılıp vorteks yardımıyla karıştırılarak 5 ml. Metanol-asetik asit solüsyonuyla fikse edildi.
- Fiksatifle yıkama işlemi 4 kez tekrarlandı.

Hipotonik Solüsyon (KCl çözeltisi)

KCl 4.6gr.

Distile su 1000ml.

İyice karıştırılıp oda sıcaklığında bekletildi.

Fiksatif

Metanol : Asetik Asit 3:1 oranında hazırlanır.

5.2.1.6. Preparasyon Aşaması

Son santrifuj işleminden sonra tüpte 1 cc. süpernatant bırakılarak dipteki materyale pipetaj yapıldı. Lamlar alkol ile temizlenip soğutulduktan sonra materyal yaklaşık 30 cm yükseklikten her lama 3-4 damla gelecek şekilde yayıldı. Preparatlar GTG bantlama için 60°C 'lik etüvde 1 gece yaşlanmaya bırakıldı.

5.2.1.7. GTG Bantlama:**5.2.1.8. Kullanılan Solüsyonlar****SSC Solüsyonu**

- 0,4412 gr $C_6H_5Na_3O_7$ (Sodyum sitrat)
- 0,8867 gr NaCl (Sodyum Klorür)
- 100 ml distile su

Tripsin Solüsyonu (pH 7.0)

- 80 ml PBS solüsyonu
- 0.04 gr toz tripsin.
- Tripsin solüsyonu hazırlanıp -20° C 'de bekletilerek buz blok içinde kullanıldı.

PBS solüsyonunun hazırlanışı:

- 0.8 gr NaCl
- 0.092 gr Sodyum Fosfat
- 0.02 gr KCL
- 100 ml distile su

pH 7.0 Tampon

- Distile su
- Na_2HPO_4 (pH↑) ve KH_2PO_4 (pH↓) ile pH 7.0 ye ayarlandı.

Boya Solüsyonu:

- 4 cc Giemsa
- 16 cc Leishman (0,1gr. toz Leishman,100 ml. Metanolde çözüldü).

5.2.1.9 GTG Bantlama Aşaması:

- 60°C 'lik etüvde 1 gece yaşlandırılan preparatlar, Sodyum Sitrat Sodyum Clorid (SSC) çözeltisi içinde 65° C'de su banyosunda 10dk inkübasyona bırakıldı.
- Tripsin, pH 7.0 tampon ve boya seti hazırlandı.
- Hasta preparatları SSC tamponundan çıkarıldıktan sonra tripsin çözeltisinden geçirildi.
- Tripsinden çıkarılan preparatlar 10 sn pH 7.0 tamponda yıkandıktan sonra 1 dakika Giemsa + leishman boya çözeltisinde bekletildi.
- Boyama işlemi bittikten sonra preparatlar distile suda yıkanarak kurumaya bırakıldı.
- Preparatlar entellan kullanılarak lamellerle kapatılarak ışık mikroskobunda metafaz plakları incelemeye alındı.

5.2.2 Moleküler Çalışma

Moleküler genetik çalışma Şizofreni tanısı konmuş aynı 50 hastaya uygulandı. Gerekli olan olgu DNA'ları kandan standart yöntemlerle elde edildi. COMT gen bölgesinin çoğaltılmasında forward primer olarak 5'-CTCATCACCATCGAGATCAA-3' ve reverse primer olarak 5'-CCAGGTCTGACAACGGGTCA-3' kullanıldı. PZR cihazında çift sarmal DNA moleküllerini denatüre etmek için bir döngüde 95°C'de 4 dakika, denatürasyon (melting) için 95°C'de 30 saniye, bağlanma (annealing) için 54°C'de 30 saniye, uzama(extension) için 72°C'de 30 saniye olmak üzere toplam 30 döngü gerçekleştirildi. En son döngüdeki uzama periyodu 72°C'de 7 dakika olacak şekilde gerçekleştirildi ve örnekler 4°C'ye kadar hızla soğutuldu. PZR sonucunda elde edilen 185 bp'lik PZR ürünü % 2'lik agaroz jelde yürütüldü.

5.2.2.1 Kimyasallar ve Kitler

- Spin Kolon DNA İzolasyon Kiti
- Taq DNA Polimeraz
- dNTP Set
- Primer (2 çift)
- pUC18 DNA Msp I diges marker
- Agorose A2114 SERVA
- Etidyum bromide A1151 APLICEM
- Tris Base
- Boric Acid
- EDTA
- Absolute Ethanol

5.2.2.2 Oligonükleotid Primerler

- COMT F: 5'-CTCATCACCATCGAGATCAA-3'
- COMT R: 5'-CCAGGTCTGACAACGGGTCA-3'
- ACTİN F: 5'-TGAAGTGTGACGTGGACATCCG-3'
- ACTİN R: 5'- GCTGTCACCTTCACCGTT CCAG-3'

5.2.2.3 Diğer Araç ve Gereçler

- Soğutmalı mikrosantrifüj
- Santrifüj
- Steril ependorf tüpler
- Steril PZR tüpleri
- Otomatik pipetler
- Steril plastik pipet uçları
- Disposable enjektörler
- Derin dondurucu
- Programlanabilir ısı bloğu
- Agorose jel elektroforez tankı
- Elektroforez için güç kaynağı
- Vortex
- +4⁰C soğutucu
- -20⁰C derin dondurucu
- Steril eldiven
- Laminair flow
- Jel Görüntüleme Sistemi

5.2.2.4. DNA İzolasyonu

Periferik kandan DNA izolasyonu için Spin kolon DNA izolasyon kiti kullanıldı. DNA izolasyonu için her hastadan EDTA'lı tüplere 2 cc periferik kan alındı. Kanlar aşağıda belirtilen DNA izolasyon protokolü uygulanarak izole edildi:

5.2.2.5. DNA İzolasyon Protokolü

- 250 µl kan örneği tüplere alınarak içerisine 250 µl Buffer BL, 5 µl RNase A ve 20 µl Protease ilave edilir.
- Tüpler 10-15 sn vorteks yapıldıktan sonra 45⁰C'de 20 dk inkübasyona bırakılır.
- 260 µl ethanol ilave edilir ve 10-15 sn vorteks yapılır.
- Tüplerin içeriği spin kolonlara aktarılır ve 10.000 rpm de 1 dk santrifüj edilir.
- Alt faz atılır. Spin kolonlar yeni tüplere yerleştirilir.
- 500 µl HB Buffer ilave edilir ve 10.000 rpm de 1 dk santrifüj edilir.
- Alt faz boşaltılır ve spin kolonlara 650 µl wash buffer eklenir.
- 10.000 rpm de 1 dk santrifüj edilir.
- Alt faz atılır ve spin kolonlar yeni tüplere yerleştirilir.
- Tekrar 650 µl wash buffer eklenir ve 10.000 rpm de 1 dk santrifüj edilir.
- Tüpler değiştirilmeden tekrar 10.000 rpm de 1 dk santrifüj edilir.
- Spin kolonlar 1,5 ml'lik eppendorf tüplere yerleştirilir ve 100 µl Elution Buffer ilave edilir.
- 10.000 rpm de 1 dk santrifüj edilir ve spin kolonlar atılır.
- Elde ettiğimiz DNA örnekleri -20⁰C'ye kaldırılır.

5.2.2.6. DNA'nın Saflığı

Örneklerin DNA konsantrasyonu tayini için, önce izole edilen DNA örneğinden 25 µl alındı ve 425 µl TE ile seyreltilti. İyice karıştırılarak homojenize edilen DNA örneğinin optik dansitesi, spektrofotometrede 260 ve 280 nm'de TE'ye karşı okundu. 50µg/ml çift iplikli DNA içeren çözeltinin spektrofotometrede 260 nm'de 1.0 optik dansite (OD) değerinde bir okuma verdiği kabul edilmektedir. Spektrofotometrede okunan OD değeri aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

Örnekteki DNA miktarı (µg/ml): $(OD_{260}) \times 50 \mu\text{g/ml}$ (1.0 OD'ye karşılık gelen çift iplikli standart DNA miktarı) $\times 17$ (seyreltme faktörü).

DNA miktarının yanında OD 260/280 oranları değerlendirildi.

5.2.2.7. Primerlerin Sulandırılması

Çalışmamızda kullanılacak primerlerin sulandırılma prosedürü:

COMT F: 621 µl steril distile su ilave edildi.

COMT R: 487 µl steril distile su ilave edildi.

B-ACTİN F: 333 µl steril distile su ilave edildi.

B-ACTİN R: 913 µl steril distile su ilave edildi.

Primerlerin derişimi 100 pmol/µl'dir. Çalışma için primerlerin konsantrasyonu 10 pmol/µl'ye ayarlandı. Bunun için kullanılan hasta örnek sayısına göre 1/10 oranında primerler sulandırılmıştır.

5.2.2.8. PZR İçeriği

PZR reaksiyonunda yer alan PZR tamponu, dNTP, Primerler, Taq DNA Polimeraz bileşenleri ve PZR siklus sıcaklık profilleri tek tek kontrol edilerek standardizasyonları yapıldı ve çalışmamız için standart olan PZR reaksiyonundaki bileşenleri konsantrasyonları ve miktarları aşağıda belirtildiği şekilde hazırlandı.

- 24.9 µl distile su
- 5 µl 10x buffer
- 5 µl MgCl₂
- 2 µl COMT F primer
- 2 µl COMT R primer
- 2 µl B ACTIN F primer
- 2 µl B ACTIN R primer
- 1.6 µl dNTP mix
- 0.5 µl Taq DNA polymerase
- 5 µl kalıp DNA
- Toplam hacim 50 µl

5.2.2.9 PZR Programı:

Başlangıç Denatürasyonu	95°C	4 dakika	} 30 döngü
Denatürasyon	95°C	30 saniye	
Bağlanma	54°C	30 saniye	
Uzama	72°C	30 saniye	
Son uzama	72°C	7 dakika	

Elde edilen PCR ürünleri -20°C'de depo edildi.

5.2.2.10 Jel Elektroforezi ve DNA ürünlerinin yürütülmesi

- Jel elektroforez için %2'lik agoroz jel hazırlandı.
- 0,6 gr agorozu 30ml 0.5XTBE tamponla çözüldü.
- Bu karışım mikrodalga fırında 2 dakika kaynatıldı
- 3 µl Etidiyum bromür eklendi
- Karışım biraz soğuması için beklendi
- Agoroz jel, jel yatağına döküldü ve taraklar takıldı
- Soğumaya bırakıldı
- Elektroforez tankına yerleştirildi
- Her örnek için 1 µl gel loading dye ve 5 µl hasta DNA örneği karışımı jele yüklendi.
- Elektroforez 150V'ta 50 dakika çalıştırıldı.
- Jel görüntüleme sisteminde görüntülenip değerlendirilmeleri yapıldı.

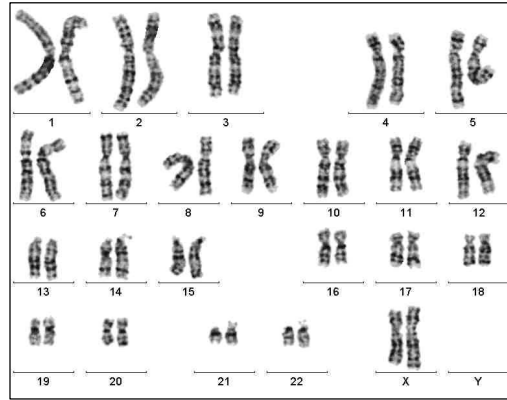
10X TBE Tamponu Hazırlanışı:

- 108 gr Tris
- 55 gr Borik asit
- 40 gr EDTA
- ddH₂O ile 1 litreye tamamlandı

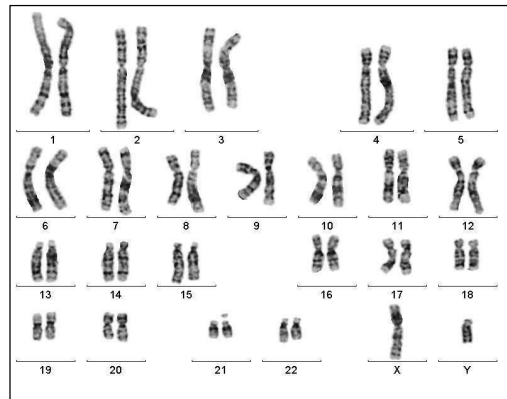
6.BULGULAR

6.1.Sitogenetik Bulgular:

Manisa Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi ve Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında yatan Şizofreni tanısı konmuş 50 hastanın periferik kan kültürlerinden hazırlanan prepatlardan 20 metafaz alanı incelenmiştir. 50 şizofren hastaya (25 kadın ve 25 erkek) ait incelenen metafaz alanlarında 24 kadın hastada 46,XX (Resim 2), 1 kadın hastada 45,X ve 25 erkek hastada 46,XY (Resim 3) karyotipleri saptanmıştır (Tablo 4).



Resim 2: 46,XX karyotipine ait metafaz plağı



Resim 3. 46,XY karyotipine ait metafaz plağı

TABLO 4. Sitogenetik Sonuçlar

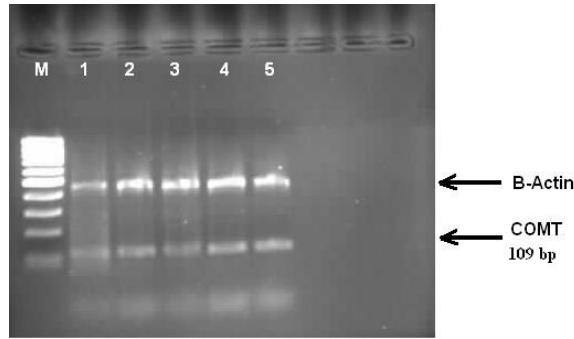
Hasta No	Klinik Tanı	Karyogram Sonucu	Hasta No	Klinik Tanı	Karyogram Sonucu
1	Kronik Psikoz	46,XX	26	Kronik Psikoz	46,XX
2	Kronik Psikoz	46,XX	27	Kronik Psikoz	46,XX
3	Psikoz	46,XX	28	Kronik Psikoz	46,XX
4	Şizofreni	46,XX	29	Psikoz	46,XY
5	Kronik Psikoz	46,XX	30	Psikoz	46,XY
6	Kronik Psikoz	46,XX	31	Kronik Psikoz	46,XY
7	Şizofreni	46,XX	32	Kronik Psikoz	46,XY
8	Paranoid Psikoz	45,X	33	Kronik Psikoz	46,XY
9	Kronik Psikoz	46,XX	34	Kronik Psikoz	46,XY
10	Şizofreni	46,XX	35	Kronik Psikoz	46,XX
11	Kronik Psikoz	46,XX	36	Psikoz	46,XY
12	Şizofreni	46,XX	37	Kronik Psikoz	46,XX
13	Kronik Psikoz	46,XX	38	Kronik Psikoz	46,XX
14	Kronik Psikoz	46,XY	39	Kronik Psikoz	46,XY
15	Kronik Psikoz	46,XY	40	Kronik Psikoz	46,XX
16	Kronik Psikoz	46,XY	41	Kronik Psikoz	46,XY
17	Kronik Psikoz	46,XY	42	Şizofreni	46,XX
18	Kronik Psikoz	46,XY	43	Kronik Psikoz	46,XX
19	Kronik Psikoz	46,XY	44	Kronik Psikoz	46,XY
20	Kronik Psikoz	46,XY	45	Kronik Psikoz	46,XY
21	Şizofreni	46,XY	46	Psikoz	46,XX
22	Psikoz	46,XX	47	Kronik Psikoz	46,XY
23	Kronik Psikoz	46,XY	48	Kronik Psikoz	46,XX
24	Kronik Psikoz	46,XY	49	Kronik Psikoz	46,XY
25	Şizofreni	46,XX	50	Kronik Psikoz	46,XY

6.2. Moleküler Bulgular:

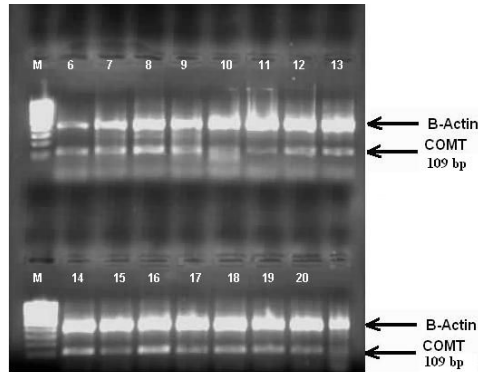
22. kromozom üzerindeki 22q11 bölgesindeki COMT genine ait mikrolelesyonu belirlemek amacıyla 50 şizofren hastanın DNAları izole edildi. İzole edilen DNAların saflığını belirlemek amacıyla spektrofotometrede değerleri okutuldu ve A260/280 oranları değerlendirildi. Değerlendirilen hasta örneklerinin hepsinde bu oranın 1.75-2.0 arasında

değiştii gözlendi. Bu oran, DNA saflığının moleküler çalışmalar için uygun olduğu anlamına gelmektedir.

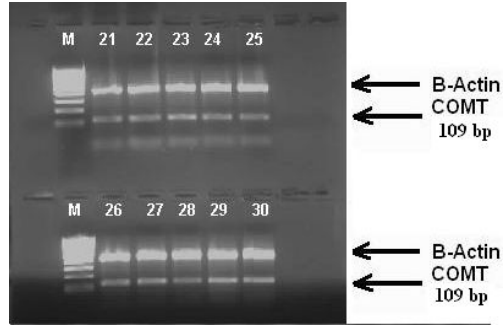
22q11 bölgesi üzerindeki COMT genini araştırmak üzere yapılan PZR sonucunda 185bp uzunluğundaki gen bölgesi saptandı. PZR'si yapılan 50 hastada mikrolelesyon saptanmadı.PZR ürünlerine ait jel görüntüleri C.B.Ü.T.F.Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD'ndaki Moleküler Biyoloji laboratuvarındaki jel görüntüleme sistemi kullanılarak fotoğraflandı (Resim 4,5,6,7,8).



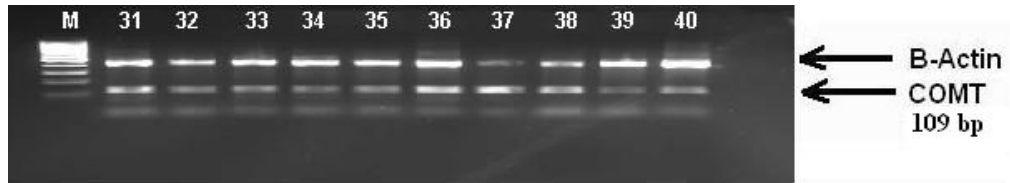
Resim 4 1-5 no'lu hastaların PZR Jel Görüntüleri



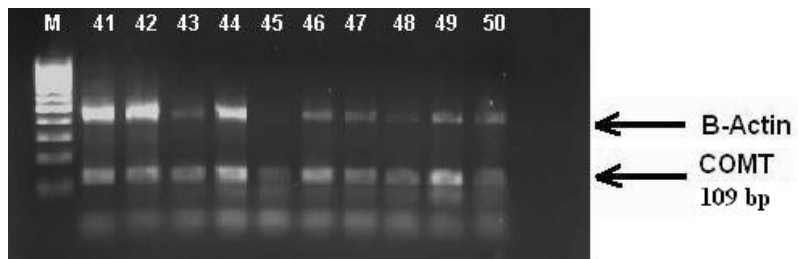
Resim 5 6-20 no'lu hastaların PZR Jel Görüntüleri



Resim 6 21-30 no'lu hastaların PZR Jel Görüntüleri



Resim 7 31-40 no'lu hastaların PZR Jel Görüntüleri



Resim 8 41-50 no'lu hastaların PZR Jel görüntüleri

7.TARTIŞMA VE SONUÇ

Ruhsal hastalıklara yatkınlık yaratan genler, son yıllarda üzerinde çok çalışılan bir konudur. Geniş aile çalışmaları, ikiz ve evlat edinme çalışmalarının yanı sıra, moleküler biyolojik yaklaşımlar etiyojiye katkısı olan genetik etkenlerin varlığını desteklemektedir. Ruhsal hastalıkların ortaya çıkışında tek bir gen sorumlu değildir. Bu alanda yapılan çalışmalar kalıtsal geçişin temelinde çok etkenli ve çok genli mekanizmaların rol aldığını düşündürmektedir.

Basset ve ark. Kanadalı bir ailedeki şizofren bir genç ve şizofren dayısında dengesiz translokasyona bağlı 5. kromozomun uzun kolunda parsiyel trizomi saptamışlardır (83). Sherrington ve arkadaşları çalışmalarında, 5. kromozom üzerinde şizofreniye yatkınlık sağlayan baskın bir genin varlığını saptamışlardır (84). Şizofreni ile ilgili yapılan diğer bir çalışmada da 23 aileden alınan örneklerden yapılan analizler ile bu bölge üzerindeki bağlantıyı desteklenmiştir (85).

Blackwood DH ve arkadaşları İskoç bir ailede yaptıkları bir çalışmada t(1;11)(q42.1;q14.3) dengeli translokasyonunun şizofreni ile ilişkisini bulmuşlardır (86, 87, 88).

Şizofreni ile ilgili yapılan çalışmalarda kromozom 1q üzerindeki yatkınlık lokusunun varlığı, şizofrenide sitogenetik anomaliler ve bağlantı çalışmaları ile desteklenmiştir (86,87,88,89,90,91,92).

Brzustowicz LM ve arkadaşları birçok psikotik bozuklukta 18 ile 1, 11 ile 1, 2 ile 18, 6 ile 11 ve 9 ile 11 no'lu kromozomlar arasındaki translokasyonları bulmuşlardır (93). Farklı kromozomlar arasındaki translokasyonların şizofreni alt tiplerine neden olabileceği düşünülmektedir (93).

Manasarı Itokawa ve arkadaşları bir erkek şizofren hastada de novo t(4; 13)(p16.1; q21.31) dengeli translokasyonunu belirlemişlerdir (94).

Psikotik hastalığı bulunan üç ailede yapılan bağımsız çalışmalarda, 11. kromozomun uzun kolunda dengeli bir translokasyonun varlığından söz edilmektedir (86,95,96). Grandy DK (1989)ve ark. D2 reseptör geninin 11. kromozomun uzun koluna

yakın yerleştiği saptamıştır (97). Moises HW (1991) ve Wang ZW (1993) ise yaptıkları çalışmalarda herhangi bir bağlantıya rastlamamıştır (98,99).

Hastalığın multigenik kalıtıma bağlı olmasından dolayı, sitogenetik analizlerinde herhangi bir sayısal ve yapısal kromozom anomalisinin saptanma olasılığı düşüktür. Mátyás Trixler ve ark. yaptıkları çalışmada kromozom anomalisi saptamamışlardır (100). Sitogenetik incelemesi yapılan diğer tüm literatürlerde yapılan çalışmalar bağlantı çalışmalarıyla desteklenmeye çalışılmıştır (85,86,87,88,89,90,91,92,98,99).

DSM-IV kriterlerine göre tanısı konmuş şizofreni hasta grubunu içeren çalışmamıza ait bulgularımızda sayısal ve yapısal kromozom anomalisinin saptanmamış olması beklenen bir sonuç olmuştur.

Günümüze kadar bağlantı çalışmalarıyla pekçok şizofreniye yatkınlık lokusunu belirlenmiştir. Ancak aday genler ile yapılan araştırmalar belli genetik polimorfizmler ile hastalık arasında birtakım ilişkiler bulmuşlardır. Örneğin; Şizofreni ile 5-Hidroksitriptamin 2A (5HT2A) reseptörünü kodlayan bölgedeki polimorfizm arasında bir ilişki bulunmuştur. Çalışma 5HT2A reseptörüne ilgisi yüksek olan atipik antipsikotikler açısından bakıldığında ilginç bir veri oluşturmaktadır. Aynı zamanda şizofreni ile katekol-O-metiltransferaz (COMT) ve dopamine 3 reseptörü arasında da ilişki saptanmıştır. Beyin gelişimi açısından bakıldığında aday olabilecek olan genler arasında beynin büyüklüğü ve lateralizasyonunu kodlayan genler yer almaktadır (101)

Dopamin nörotransmitter sistemi ile şizofreni arasındaki bağlantı bilinmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda 5q34-35 noktasına lokalize olmuş D1 reseptör geni ve 11q'ya lokalize olmuş D2 ve D4 reseptör genleri ile şizofreni arasında bağlantı saptanmıştır. Ancak böyle bir bağlantıyı saptayamayan çalışmalar da bulunmaktadır (102). Kalsi ve arkadaşlarının çalışmasında da , D5 reseptör geni ile şizofreni arasında herhangi bir bağ kurulamamıştır (103). Benzer şekilde, Hallmayer tarafından yapılan bir çalışmada da, 5-HT2 reseptör geninin lokalize olduğu 13. kromozom ile şizofreni arasında bağlantıya rastlanmamıştır (104).

Şizofreniden sorumlu tutulan limbik bölgelerde yoğun olarak bulunduğundan, D3 reseptörleri üzerinde de çalışılmıştır. D3 reseptörleri hem tipik, hem de atipik

antipsikotiklerin kullanımı ile artmaktadır (105). D3 reseptör geni 3. kromozomun uzun kolunda yerleşmiştir. Galler ve Fransa'dan iki bağımsız grubun yaptığı çalışmada D3 reseptör geni ile şizofreni arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (106).

Şizofrenide dopamine nörotransmisyonunun bozulduğu bilinmektedir. Dopamin beta hidroksilaz (DBH) geni 9. kromozomun uzun kolunda yer almakta olup, bu da bu bölgeyi şizofrenideki aday genlerden biri haline getirmektedir. DBH enzimi dopaminden noradrenalin sentezini katalizler. Meszaros ve ark. yaptıkları bir çalışmada PZR yöntemi ile 3 genetik marker tespit etmişler fakat şizofreni ile bu markerlar arasında bir ilişki bulamamışlardır (107). Dolayısıyla DBH geninin şizofreniye fazla bir katkısı olmadığı düşünülmüştür.

Son zamanlardaki temel gelişme şizofreniye yakınlık lokusundan konumsal olarak aday yakınlık genlerinin tanımlanmasıyla yapılmaktadır Bağlantı çalışmaları birçok şizofreniye yakınlık lokusunu belirlemiştir. (108). Bu lokuslar; 8p-p21 kromozom bölgesi üzerindeki Neuregulin-1 (NRG1), 13q34 kromozom bölgesi üzerindeki G72, 6p22.3 üzerindeki Dysbidin ve 22q11 deki prolin dehidrogenaz (PRODH)'tır (109,110,111,112,113,114).

Sanders ve arkadaşları D2 reseptör genine yakın bulunan porfobilinojen deaminaz geni ile şizofreni ilişkisini göstermişlerdir. Bu gen şizofreni için potansiyel bir yakınlık bölgesi olarak kabul edilebilir, çünkü porfobilinojen deaminaz eksikliğinde, puberte sonrası başlayan ve psikotik bir tablo ile ortaya çıkabilen bir hastalık olan "akut intermitan porfiri" görülmektedir ve bu hastalığa psikiyatrik hastalık grubunda daha sık rastlanmaktadır (81).

Çoğul olarak etkilenmiş ailelerde genlerin major etkisini tanımlayamama başarısızlığına rağmen değişik kromozomal bölgelerde birden fazla veri kümesinde anlamlı linkage çalışması sonuçları bulunmuştur. Kromozom 22q11-12, 6p24-22 , 8p22-21 ve 6q'daki linkage konusundaki deliller, uluslararası çalışmalarla da destek görmüştür. Ayrıca 13q14.1, 5q21-q31 ile ilgili linkage çalışmaları da bulunmaktadır. Dikkate değer diğer bir bölge de bir çalışmadan kuvvetli linkage desteği alan 1q21-q22 bölgesidir. 1 nolu kromozomdaki markerler üzerinde , yapılan linkage çalışmalarına göre bu markerlar; 1q21-

q22'ye distaldir ve bu bulguların 1q üzerinde tek duyarlı lokus varlığıyla uyumlu olup olmadığı belirlenememiştir (115).

Delisi ve ark. 382 şizofreni ya da şizoaffektif bozukluğu olan ailede yaptığı taramalar sonucunda şizofreni ile ilgili olduğu öne sürülen 1q, 4p, 5p-q, 6p, 8p, 13q, 15p, 18p bölgeler desteklenmemiştir. Önceki çalışmalarda ilişkili bulunmayan kromozom 3 ve kromozom 12 de linkage sonuç bulmuştur (116).

Yapılan çalışmalarla en çok kanıtlanan 3 bölge 6p24-22, 1q21-22, ve 13q32-34tür. Diğer ümit verici bölgeler ise 8p21-22, 6q21-25, 22q11-12, 5q21-q33, 10p15-p11 ve 1q42 dir (117).

Yapılan birçok çalışmada, paranoid şizofreni ile HLA A9 arasında ilişki saptanmıştır: Bazı çalışmalarda HLA A9'un paranoid şizofrenide azaldığı (118), bazı çalışmalarda ise arttığı saptanmıştır (119,120). Fransa'da yapılan bir çalışmada ise, HLA ile şizofrenik fenotip arasında herhangi bir bağlantıya rastlanmamıştır (121).

Nurnberger & Foroud şizofrenideki otoimmün teorilerde ilginç bir yeri olan HLA lokusunun bulunduğu 6. kromozom ile şizofreni arasındaki ilişkiyi incelemişler, bağlantı bulamamışlardır (122).

Shibata ve ark. Japon şizofrenlerde 11. kromozomda bulunan GluR5'deki polimorfizmi incelemişler , bağlantı bulamamışlardır (123).

Asherson P ve ark. 21. kromozomun özellikle uzun kolu üzerinde çalışılmış, ancak şizofreni ile bağlantı konusunda herhangi bir kanıtı rastlamamışlardır (124).

Schosser A ve ark.ın yaptıkları çalışmada kromozom 22q11 üzerinde Velo-cardio-facial sendrom (VCFS)-delesyon bölgesinde PRODH ve COMT'u kodlayan genler, önemli ölçüde şizofreni ile ilişkili bulunmuştur (109).

Kitao ve ark.'nın yaptıkları bir genom taramasında şizofreni ile 19-20-21-22. kromozomlar arasındaki ilişki araştırılmış ve D20S95 markerı ile belirgin bir ilişki saptanmıştır. Bu marker chromogranin B (CHGB)'ye çok yakın olduğundan CHGB'nin şizofreni gelişiminde önemli bir aday gen olabileceği düşünülmüştür (125).

22. Kromozomla ilgili yapılan başka bir çalışmada da Vallada ve ark., D22S283 markerı ile şizofreni arasında bir ilişki bulmuşlardır. Bu da bu bölgenin şizofreniye yakınlıkta rol alabilecek muhtemel bir gen taşıdığını göstermektedir (126).

Kromozom 22q13'te bulunan cadherin geninin beyinde spesifik olarak eksprese edildiği ve bu bölgenin daha önceden katatonik şizofreninin etyopatogenezinde yer alabileceği belirtildiğinden, bu gen potansiyel bir aday gen haline gelmiştir , ancak Gross ve ark. yaptıkları bir araştırmada bu genin katatonik şizofreninin patogenezinde yer almadığını göstermişlerdir (127).

Şizofreni ve COMT geni arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda COMT geninin şizofrenide ümit verici bir yakınlık geni olduğu üzerinde durulmaktadır (117,128,129,130,131,132,133).

Herken & Erdal yaptıkları bir çalışmada ,Türk şizofren hastalarda COMT geni polimorfizmini incelemişler , kontrollerle hastalar arasında bir fark bulamamışlardır. Ancak şizofren hasta grubunda, şizofrenik hasta grubunda L/L genotipine sahip olan hastaların kısa psikiyatrik derecelendirme ölçeği (BPRS) skorlarının daha yüksek, hospitalizasyonlarının daha sık olduğunu tespit etmişler ve COMT gen varyasyonlarının şizofreniye yakınlığı değil de, klinik tablonun ciddiyetini önceden belirleyebileceğini ifade etmişlerdir (134).

Nolan ve ark , COMT geninin obsesif kompulsif bozukluk (OKB), ultra-rapid döngülü bipolar (BP) bozukluk, madde kullanımı ve alkolizmle ilgili olabileceği düşüncesinden yola çıkarak COMT'un L allelinin şizofren ve şizoaffektif hastalarda görülen intihar girişimi ile ilişkisini incelemişlerdir. COMT genotipi (L formu) ile özellikle vahşi intihar girişimleri arasında belirgin bir ilişki tespit etmişlerdir (135).

Kunugi ve ark.'nın Japon ve Beyaz ırk kökenli ailelerde yaptıkları Tüberkilin deri testinde (TDT) COMT'un yüksek aktiviteli allelin düşük aktiviteli allele göre daha fazla oranda ana-babadan çocuğa geçtiği görülmüştür. Bu sonuç COMT'un allellerinin şizofreniye genetik yakınlıkta rolleri olabileceğini göstermektedir (136).

Wei & Hemmings'in Beyaz ırk kökenli hastalarda yaptıkları başka bir çalışma, COMT geninin şizofreniye yakınlık sağlamadığını ve şizofrenideki şiddet içeren

davranışla ilgili olmadığını göstermiştir. Ancak yine başka bir genom tarama çalışmasında da kromozom 22q üzerinde COMT geninden daha uzakta da olsa şüpheli bir gen tespit etmiştir. (137).

Polimorfizm ile ilgili çalışan araştırmacılardan Shinkai ve ark., serotonerjik nörotransmisyonun şizofreni etiolojisinde rol oynayabileceğini düşüncesinden yola çıkılarak triptofan hidroksilaz (TPH) kodlayan polimorfizmleri incelemişler ama şizofreniyle bir ilişki bulamamışlardır. Ancak A779C genotipiyle negatif özellikler gösteren erkek hastalar arasında belirgin bir ilişki tespit etmişlerdir. Bu da TPH geninin erkek şizofren hastalarda negatif semptomları etkilemede bir rol oynayabileceğini göstermektedir (128).

Serotonerjik yolların impulsif ve agresif davranışta oynadığı rolden yola çıkan Nolan ve ark , şiddet öyküsü olan ve olmayan şizofrenlerde serotonin transporter (5-HTT), TPH, mono aminooksidaz A (MAOA) gen polimorfizmlerini araştırmışlar ve TPH L allelinin şiddet gösteren erkek hastalarda daha sık görüldüğünü tespit etmişlerdir. Ancak 5HTT ile MAOA polimorfizmleri ile şizofreni arasında bir ilişki bulamamışlardır. Bu da TPH L alleliyle impulsif agresyon gösteren erkek kişilik bozuklukları hastaları arasındaki ilişkiyi daha önceden gösteren bir çalışmayı destekleyen bir bulgu olmuştur (138).

Frisch ve ark 5-HTT genindeki 2 allelik varyanttan (kısa ve uzun allel) daha da kısa olan bir alleli olan ve ekstrem agresif davranış göstererek, birkaç kez intihar girişiminde bulunan bir Yahudi şizofren hasta bildirmişlerdir. Bundan yola çıkarak çok kısa allelin varlığının şizofreniye yatkınlıkta major bir gen olmaktan çok spesifik bir fenotipi belirleyebileceği öne sürülmüştür (139).

Segman ve ark., 5HT2C polimorfizmi açısından şizofrenlerle kontroller arasında bir fark saptamamışlar , fakat alleli olanlarda sık hastaneye yatış (10 yılı aşan süreyle) olduğunu tespit etmişlerdir. Dolayısıyla bu genetik varyantın şizofreninin klinik gidişini ve fenotipik ekspresyonunu etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir (140).

Wei ve ark.'nın yaptıkları başka bir çalışmada ise ,DBH geninin iki parçası PZR ile çoğaltılmış ve PZR ürünleri Taq 1 restriksiyon enzimi ile parçalara ayrılmıştır. Hastalar DBH geninin Taq1 RFLP'lerine (restriction fragment polimorfizmlerine) göre gruplara ayrılmış ve bu polimorfizmler ile şizofren hastalarda görülen katekolamin yolundaki

biyokimyasal değişiklikler arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuçta bu iki polimorfizm açısından şizofrenlerle kontroller arasında bir fark saptanmamış ancak , Taq1 RFLP'nin şizofrenlerdeki katekolamin yollarıyla ilgili biyokimyasal düzensizliklerle ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (141).

Williams ve ark. Dopamin reseptör D5 (DRD5) genindeki bir polimorfizm ile şizofreni arasında belirgin bir ilişki saptamışlardır (142).

Başka bir çalışmada ise Ravindranathan ve ark DRD5 mutasyonunun şizofreni etiyojisinde major bir gen olmadığını belirtmişlerdir (143).

Inada ve ark.DRD3 geninin şizofrenide major bir katkısı olmadığını saptamışlardır (144).

Wei ve ark. Tyrosine Hidroksilaz (TH) geninin birinci intronunda 5 alelik parça tespit etmişler ve AE genotipinin şizofrenlerde belirgin olarak yükseldiğini, bu genotipe sahip olanlarla olmayanlar arasında noradrenalin düzeyleri açısından belirgin fark olduğunu fakat homovalinik asit (HVA), fenilalanine ve tirozin açısından fark olmadığını görmüşlerdir. Bu sonuçlar TH genindeki bu polimorfizmin şizofrenideki katekolamin yolundaki bozukluklarla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (145).

Şizofreni patogeneğinde anormal glutamat nörotransmisyonu önemli hipotezlerden biridir. Mohn daha önce azalmış glutamat reseptörü olan transgenik bir farenin şizofreni benzeri davranışlar gösterdiğini gözlemiştir. Bu noktadan yola çıkan Hung ve ark. genin promoter bölgesini mutasyonlar açısından taradığında 2 adet tek nükleotid polimorfizmi (SNP) bulmuşlar ve Çinli hastaları bu 2 SNP açısından assosiasyon analizi ile taramışlar fakat bir ilişki bulamamışlardır (146).

Beyinde bol miktarda bulunan 14-3-3 proteini TH ve TPH aktive ederek serotonin ve diğer katekolaminlerin sentezini ve ekspresyonunu regüle eder ve bu proteini kodlayan gen , 22. kromozom üzerinde bulunur. Bu bölge daha önceden şizofreniyle ilgili olabileceği düşünülen bir bölge olup , Hayakawa ve ark. tarafından da incelenmiş ancak, bu çalışmada genin polimorfizmleri açısından, şizofren hastalar ve kontroller arasında bir fark bulunamamıştır (147).

Gama amino-bütirik asid (GABA) nörotransmisyonundaki değişikliklerin şizofreni patogeneziyle indirekt olarak ilgili varolan hipotezin aksine, Byerley ve ark. yaptıkları çalışmalarda bir bağlantı saptayamamışlardır (148).

Wei ve ark Şizofreni ile MAOA ve MAOB gen polimorfizmleri arasında belirgin bir ilişki saptanmamış olmasına rağmen, (AC)18/(TG)23 haplotipinin böyle bir hastalığa yatkın olunabileceği fikrini öne sürmüşlerdir (149).

Glisin reseptörü, iyon kanallı reseptör süperfamilyasından olup, spinal kord ve beyindeki sinaptik inhibisyondan sorumludur. Şizofreni ile diğer psikiyatrik bozuklukların patogenezinde rol oynamasına ve bu gendeki 3 mutasyonun kodladıkları proteinin yapısında değişikliğe yol açmayan sessiz mutasyonlar olmalarına rağmen, Feng ve ark yaptıkları çalışmada, glisin reseptör alfa2 (GLRA2) genindeki bu mutasyonlarla şizofreni ve diğer bozukluklar arasında herhangi bir ilişki saptayamamışlardır (150).

Ouyang ve ark Şizofrenide kadın hastalarda geç başlangıç, daha hafif psikopatoloji, ve daha iyi prognoz olduğundan yola çıkıldığında bu cinsiyet farklılığının estrojene bağlı olabileceğini düşünmüşler ve estrogen reseptörünün alfa subunitinin polimorfizmine incelemişlerdir. Fakat, şizofren hastalar ile kontroller arasında bir fark bulamamışlardır (151).

Sham ve ark., yaptıkları bir çalışmada kompleks fenotipler için yeni bir model sunmuşlardır ve bu modele göre normal ve hasta bireyleri altta yatan hastalığa genetik yatkınlığı bulunan poikotomiler açısından sınıflandırmışlardır. Şizofreniye yatkınlığa major bir lokusun yol açıyor olabileceği ve de ikinci bir modifiye edici lokusun da olabileceğini gösteren ailevi belirleyiciler de bulunabileceği hipotezinden yola çıkarak, P300 latansının şizofreniyle ilişkisini incelemişlerdir. P300 latansının asemptomatik aile bireylerinde şizofreniye genetik yatkınlığı belirleme açısından uygun bir ölçüm olabileceğini düşünmüşler ve bu modeli 18 İskoç aileye uygulamışlar, fakat sonuçta P300 latansı ile şizofreniye yatkınlık arasında bir ilişki bulamamışlardır (152).

Fensiklidinin şizofreni benzeri psikotik tablo ortaya çıkarması nedeniyle, fensiklidinin bağlandığı glutamat reseptör alttipi olan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör

genleri üzerinde çalışmalar yapılmış , beş farklı NMDA reseptör geni tanımlanmasına karşın (153), bağlantı kurulamamıştır (154).

H Stefansson ve ark şizofreni ile NRG1 geni arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir (155).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda şizofreni için daha sonraki zamanlarda kanıtlanabilecek yeni yatkınlık genlerinden bahsedilmektedir. Bu yeni yatkınlık genleri, disrupted-in-schizophrenia 1 gene (DISC1), protein kinase B (AKT1), G-protein signalling 4 regülatörü (RGS4), D-amino-acid oxidase activator (DAOA)' dır (111,112).

Çalışmamızın moleküler analizinde DSM-IV kriterlerine göre Şizofreni tanısı konmuş hastalarda, kromozom 22q11 üzerinde yer alan 185 bp uzunluğundaki COMT gen bölgesinin PZR yöntemiyle araştırılması amaçlanmıştır. 50 şizofren hastanın PZR analizi sonucu elde ettiğimiz bulgularda 185 bp uzunluğundaki COMT geni saptanmış (Resim4,5,6,7,8) ve bu hastalarda homozigot mikrolelesyon belirlenmemiştir. İleri bir çalışma hedefi olarak Şizofren tanısı konmuş hastalarda COMT genine ait allellerin RFLP(Restriction Fragment Lenght Polymorphism) çalışması ile belirlenmesi amaçlanmıştır.

8. KAYNAKLAR

1. Mehmet V. Şahin Şizofreni: Klinik Özellikler, Tanı, Ayırıcı Tanı. Psikiyatri Dünyası 1999;3:72-78
2. Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Hekimler Yayın Birliği,1994. s:175-221.
3. Cengiz Güleç, Ertuğrul Köroğlu. Psikiyatri temel kitabı.1997; 321-340
4. Kaplan & Sadock. Klinik Psikiyatri. Synopsis of Psychiatry. Ninth Edition. Çeviri editörü: Hamdullah Aydın. Güneş Kitabevi İstanbul 2005 Cilt:2 syf: 134-154
5. Asarnow JR. Children at risk for schizophrenia: converging lines of evidence. Schizophr Bull,1988;14:613-631.
6. McClellan JM, Werry JS, Ham M. A follow-up study of early onset psychosis: Comparison between outcome diagnoses of schizophrenia, mood disorders and personality disorders. J Autism Dev Disorder, 1993;23:243-262.
7. Uslu R. Çocukluk başlangıçlı şizofreni: II. Etiyolojiye yönelik varsayımlar, nörobiyolojik ve nöropsikolojik çalışmalar, aile çalışmaları ve sağıltım. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, 1997;4(1):39-49.
8. Tsuang MT, Tahen M, Murphy MJ. The new Harward guide to psychiatry. AM Nicholi (Ed).Harward University Press 1988, s.766
9. Kaplan HI, Sadock BJ. Kaplan & Sadock's. Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences/ Clinical Psychiatry. Eighth edition.1998 USA.
10. Şahin MV. Şizofreni: Klinik Özellikler, Tanı, Ayırıcı Tanı Psikiyatri Dünyası 1999;3:72-78
11. Zigler E, Levine J. Age on the first hospitalization of schizophrenia. J Abnorm Psychology, 1981;90:458-467.
12. Asarnow RF, Asarnow JR. Childhood-onset schizophrenia: Editors' introduction. Schizophr Bull, 1994;20:591-597.
13. Hafner H, Haiden W . Epidemiology of Schizophrenia. Can J Psychiatry. 1997; 42:139-151
14. Kolakowska T, Williams AO, Ardern M et al. Schizophrenia with good and poor outcome, I early clinical features responce to neuroleptics and signs of organic dysfunction. Br J Psychiatry, 1985;146:229-239.
15. Wolyniec PS, Pulver AE, McGrath JA et al. Schizophrenia gender and familial risk. J Psychiatry Res,1992;26:17-27.
16. Seeman MV.Current outcome in schizophrenia women vs men. Acta Psychiatr Scand, 1986; 73:609-617.
17. Goldstein JM. Gender differences in the course of schizophrenia. Am J Psychiatry, 1988; 145:684-689.
18. Pulver AE, Brown CH, Wolyniec P et al.Schizophrenia age at onset gender and familial risk. Acta Psychiatr Scand,1990;82:344-351.
19. Lewis S. Sex and schizophrenia vive la difference. Br J Psychiatry, 1992;161:445-450.

20. Goldstein JM, Santangelo SL Simpson JC et al. The role of gender in identifying subtypes of schizophrenia: a latent class analytic approach. *Schizophr Bull*,1990;16:263-275.
21. Russel AT, Bott I, Sammons C. The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry*,1989;28(3):399-407.
22. Volkmar FR. Childhood and adolescent psychosis: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*,1996;35:7, 843-851.
23. Kolvin I. Studies in childhood psychoses. *Br J Psychiatry*, 1971;6:209-234.
24. Werry JS, McClellan JM, Andrews LK et al. Clinical features and outcome of child and adolescent schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1994;20(4):619-630.
25. Öy B, Gürsoy Rezaiki B. Erken başlangıçlı Şizofreni. *Psikiyatri Temel Kitabı 2*, C Güleç, E Köroğlu (Ed), Ankara, Hekimler Yayın Birliği,1998;1195-1200
26. Edgell HG, Kolvin I . Childhood hallucinations. *J Child Psychol Psychiatr Allied Dis*,1972; 13:279-287.
27. Uslu R, Demirergi N. Çocukluk başlangıçlı şizofreni:I. Epidemiyoloji, klinik belirtiler ve tanı sorunu. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 1995;2(3):164-174.
28. Green WH, Campbell M, Hardesty AS et al. A comparison of schizophrenic and autistic children. *J Am Acad Child Psychiatry*, 1984;23:399-409.
29. Kaplan HI, Sadock BJ. Schizophrenia with childhood onset. *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/ Clinical Psychiatry*, 8. Baskı, 49. Bölüm, Egypt, Mass Publishing,1998; s.1253-1256.
30. Morton NE *Outline of Genetic Epidemiology*. Basel, S Karger,1982
31. Morton NE *Foundations of genetic epidemiology*. *J Genetics*, 1986;65:205-212.
32. Cohen BH. Chronic obstructive pulmonary disease: a challenge in genetic epidemiology. *Am J Epidemiol*, 1980;112:274-288.
33. King MC, Lee GM, Spinner NB et al. *Genetic Epidemiology*. *Ann Rev Public Health*, 1984; 5:1-52.
34. Rao DC. Editorial Comment. *Genet Epidemiol*,1984;1:5-6.
35. Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH. Interaction of genetics and epidemiology in the literature. *Genet Epidemiol*, 1986;3:269-277.
36. Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH. *Fundamentals of Genetic Epidemiology*, New York. Oxford University Press, Inc.1993.
37. Hartl DL, Clark AG. *Principles of population genetics*, 2.Baskı, Sunderland, MA. Sinauer Associates.1989.
38. Strachan T, Read AP. *Human molecular genetics*, 2.Baskı, New York. John Wiley and Sons, Inc.1997
39. Cobb KL . Glossary. *Genet Epidemiol*. *Epidemiologic Reviews*, cilt 19. Khoury MN, Risch N, Kelsey JL (Ed), Baltimore. The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health, 1997;181-185.
40. Kallman FJ. *The Genetics of Schizophrenia*. New York, Augustin. 1938
41. Baron M, Gruen R, Rainer JD et al. A family study of schizophrenia and normal control probands: implications for the spectrum concept of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1985;142:447-455.

42. Gershon ES, DeLisi LE, Hamovit J et al. Controlled family study of chronic psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 1988;45:328-336.
43. Kendler KS, Gruenberg AM, Mc Guire M et al. Roscommon family study: methods, diagnosis of probands and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry*, 1993;50:527.
44. Yüksel N, Öncüoğlu HE. Şizofreninin genetiği. Şizoreniide Yeni Ufuklar, Sempozyum Kitabı, Ankara.1997.
45. Kaplan HI, Sadock BJ . *Comprehensive textbook of psychiatry*, Bölüm 14, 8. baskı, Baltimore, Williams and Wilkins.1995
46. Kendler KS . Overview: A current perspective on twin studies of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1983;140: 1413-1425
47. Gottesman II. *Schizophrenia Genesis: Origins of Madness*: San Francisco, W. H. Freeman.1991
48. Onstad S, Skre I, Edvardsen J et al. Twin concordance for DSM-III-R schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 1991. 83:395.
49. Gottesman II, Shields J. *Schizophrenia: The Epigenetic Puzzle*. Cambridge University Press, Cambridge.1982
50. Heston LL . Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *Br J Psychiatry*,1966;112: 819-825.
51. Kety SS, Rosenthal D, Wender PH et al. The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics, in the transmission of schizophrenia. Oxford, England, Pergamon, 1968;345-362.
52. Tienari P, Sorri A, Lahti I et al. Genetic and psychosocial factors in schizophrenia: The Finnish adoptive family study. *Schizophr Bull*,1987;13: 477-484.
53. Wender PH, Rosenthal D, Kety D et al. Cross-fostering: a research strategy for clarifying the role of genetic and experiential factors in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 1974;30: 121-128.
54. Wender PH ,Rosental D, Rainer JD et al. Schizophrenics' adopting parents. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry*.1977;34:777-84
55. Kety SS, Wender PH, Jacobsen B et al. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry*.1994;51:442-55
56. Tienari P. Gene-environment interaction in adoptive families. H Hafner, W Gattaz (Ed), *Search for the causes of schizophrenia*. Berlin, Springer-Verlag,1990;126-143.
57. Gottesman II, Bertelsen A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia-risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry*,1989; 46: 867-872.
58. McGue M, Gottesman II, Rao DC et al. Resolving genetic models for the transmission of schizophrenia. *Genet Epidemiol*,1985;2: 99-110.
59. Ateş İ, Abay E. *Klinik Psikiyatri* 2001;4:53-59
60. Meehl PE. *Psychodiagnosis: selected papers*. Minneapolis, University of Minnesota Pres, 1973

61. Morton NE, MacClean CJ. Analysis of family resemble III, complex segregation of quantitative traits. *Am J Hum Genet*, 1974; 26: 489-503
62. Ott J. *Analysis of Human Genetic Linkage*. Baltimore, John Hopkins University press.1991
63. McGuffin P. Genetic models of madness. The new genetics of mental illness, Butterworth-Heinemann, Oxford.1991; 27-43
64. Aird I, Bengal HH, Mehigan JA et al. The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast and bronchus. *BMJ*, 1954; 2: 315-321.
65. Dumanski J.P, Carlom E, Collins V. P. A map of 22 loci on human chromosome 22. *Genomics* 1991. 11: 709-719
66. Collins J E, Cole J G, Smink L J. A high resolution integrated yeast artificial chromosome clone map of human chromosome 22. *Nature* 1995. 377: 367-379
67. Buckley P G, Mantipragada K K, Tapia-Paez I. A full coverage , high resolution human chromosome 22 genomic microarray for clinical and research applications. *Human Molecular Genetics* 2002. 11:3221-3229
68. Matsui A, Ikeda T et al. Progression of human breast cancers to the metastatic state is linked to genotypes of Catechol-O-methyltransferase. *Cancer Lett* 2000;150:23-31
69. Paguette B, Fortier PK et al Estrogen metabolism in lymphangioleiomyomatosis: catechol-o-methyltransferase pathway is not involved. *Thorax* 2000;55:574-578
70. Dunning AM, Healey CS et al A systemic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:843-854
71. Lachman HM, Morrow B et al.Association of codon 108/158 catechol-o-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestation of velocardiofacial syndrome. *Am J Med Genet* 1996;67: 468-472
72. Paguette B, Fortier PK et al Estrogen metabolism in lymphangioleiomyomatosis: catechol-o-methyltransferase pathway is not involved. *Thorax* 2000;55:574-578
73. Goodman JE, Lavigne JA et al Catechol-O-Methyltransferase polymorphism is not associated with ovarian cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 ;3:1373-1376
74. Thompson PA, Ambrosone C. Molecular Epidemiology of genetic polymorphisms in estrogen metabolizing enzymes in human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000;27:125-134
75. Millikan RC, Pittman GS, Tse CK, Duell E, Newman B, Savitz D, Moorman PG, Boissy RJ, Bell DA. Catechol-O-methyltransferase and breast cancer risk. *Carcinogenesis* 1998;19:1943- 1947.
76. Thompson PA, Shields PG, Freudenheim JL, Stone A, Vena JE, Marshall JR, Graham S, Laughlin R, Nemoto T, Kadlubar FF, Ambrosone CB. Genetic polymorphisms in catechol O-methyltransferase, menopausal status, and breast cancer risk. *Cancer Res* 1998;58:2107-2110.
77. Matsui A, Ikeda T, Enomoto K, Hosoda K, Nakashima H, Omea K, Watanabe M, Hibi T, Kitajima M. Increased formation of oxidative DMA damage, 8-hydroxy-2'-

- deoxyguanosine, in human breast cancer tissue and its relationship to GSTP1 and COMT genotypes. *Cancer Lett* 2000;151:87-95.
78. Lavigne JA, Helzlsouer KJ, Huang HY, Strickland PT, Bell DA, Selmin O, Watson MA, Hoffman S, Comstock GW, Yager JD. An association between the allele coding for a low activity variant of catechol-O-methyltransferase and the risk for breast cancer. *Cancer Res* 1997;57:5493-5497.
 79. Karayiorgou M, Altelmus M, Galke BL, Goldman D, Murphree DL, Ott J, Gogos JA. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4572-4575.
 80. Daniels JK, Williams NM, Williams J, Jones LA, Corda AG, Murphy KC, Spurlock G, Riley G, Scambler P, Asherson P, McGuffin P, Owen MJ. No evidence for allelic association between schizophrenia and a polymorphism determining high or low catechol-O methyltransferase activity. *Am J Psychiatry* 1996;153:268-270.
 81. Henderson AS, Korten AE, Jorm AF, Jacomb PA, Christensen H, Rodgers B, Tan X, Easteal S. COMT and DRD3 polymorphism, environmental exposures, and personality traits related to common mental disorders. *Am J Med Genet* 2000;7:102-107.
 82. Tursen U, Kaya I, Erdal ME, Derici E, Gunduz O, Ikizoglu G. Association between catechol-O-methyltransferase polymorphism and vitiligo. *Arch Dermatol Res* 2002;294:143-146.
 83. Basset AS, Jones BD, McGilivray BC et al. Partial trisomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia. *Lancet*, 1988; 1:799-801
 84. Sherrington R, Brynjolfsson J, Petersson H et al. Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 1988; 336: 164-167
 85. Sherrington R, Mankoo B, Dixon M, Curtis D, Kalsi G, Melmer G, Gurling H. Microsatellite polymorphisms for chromosome-5 bands q11.2-q13.3. *Hum Hered* 1993; 43:197-202
 86. St Clair D, Blackwood D, Muir W et al. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet*, 1990; 336: 13-16.
 87. Blackwood D, Fordyce A, Walker M, St Clair D, Porteous D, Muir W. Thirty year follow up of a family showing association of schizophrenia with a balanced translocation t(1:11)(q42.1,q14.3). *Am J Med Genet* 1998; 81:532-533.
 88. Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, Devon RS, Clair DM, Muir WJ, Blackwood DH, Porteous DJ. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2000; 9:1415-1423
 89. Kosower NS, Gerad L, Goldstein M, Parasol N, Zipser Y, Ragolsky M, Rozenzweig S, Elkabetz E, Abramovitch Y, Lerer B, Weizman A. Constitutive heterochromatin of chromosome 1 and Duffy blood group alleles in schizophrenia. *Am J Med Genet* 1995; 60:133-138
 90. Ekelund J, Lichtermann D, Hovatta I, Terwilliger J, Suvisaari J, Vaisanen L, Kokko-Sahin ML, Juvonen H, Lonnqvist J, Peltonen L. A genome scan for

- schizophrenia loci in affected sib-pairs collected in Finland. *Am J Med Genet* 1997; 74:559.
91. Hovatta I, Varilo T, Suvisaari J, Terwilliger JD, Ollikainen V, Arajärvi R, Juvonen H, Kokko-Sahin M-L, Väisänen L, Mannila H, Lönnqvist J, Peltonen L A genomewide screen for schizophrenia genes in an isolated Finnish subpopulation, suggesting multiple susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 1999; 65:1114–1124
 92. Brzustowicz LM, Hodgkinson KA, Chow EW, Honer WG, Bassett AS Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science* 2000; 288:678–682
 93. Arveiler B, Boisseau P, Petit J et al. Gene mapping in region 1q42.1 around a translocation breakpoint associated with schizophrenia. *Neuropsychiatry Genet*, 1997; 74:560.
 94. Itokawa M, Kasuga T, Yoshikawa T, Matsushita M. Identification of a male schizophrenic patient carrying a de novo balanced translocation, t(4; 13)(p16.1; q21.31) *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2004;58 (3), 333–337
 95. Smith M, Wasmuth J, McPherson JD et al. Cosegregation of an 11q22-9p22 translocation with affective disorder: proximity of the dopamine D2 receptor gene relative to the translocation breakpoint. *Am J Hum Genet*, 1989;45: 220.
 96. Holland A, Gosden C A balanced translocation partially co-segregating with psychotic illness in a family. *Psychiatry Res*, 1990; 32: 1-8.
 97. Grandy DK, Litt M, Allen N et al. The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a Taq I RFLP. *Am J Hum Genet*, 1989; 45: 778-785.
 98. Moises HW, Gelernter J, Giuffra L et al. No linkage between D2 dopamine receptor gene region and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 48: 643-647.
 99. Wang ZW, Black D, Andreasen N et al. A linkage study of chromosome 11q in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 1993a; 50: 212-216.
 100. Trixler M, Tényi T, Kosztolányi G Minor Physical Anomalies and Chromosomal Fragility as Potential Markers in Schizophrenia. Preliminary Report *Int J Hum Genet*, 2005; 5(3): 173-177
 101. Gelder M, Mayou R, Cowen P: *Oxford Textbook of Psychiatry, Schizophrenia and schizophrenia like disorders* (Chapter 12), 4th Edition, New York, Oxford University Press, s 347-352, 2001.
 102. Kendler KS Overview: A current perspective on twin studies of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1983; 140: 1413-1425
 103. Kalsi G, Sherrington R, Mankoo B et al. Genomic cloning, localization and identification of a highly polymorphic microsatellite sequence for the D5 dopamine neuroreceptor gene locus (DRD5) on chromosome 4p which shows no linkage to schizophrenia, manic depression and Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*, 1993; 53(Suppl): 1698.
 104. Hallmayer J, Kennedy JL, Wetterberg L et al. Exclusion of linkage between the serotonin 2 receptor and schizophrenia in a large Swedish kindred. *Arch Gen Psychiatry*, 1992; 49: 216-219.

105. Buckland PR, O'Donovan MC, McGuffin P Clozapine and sulpiride up-regulate dopamine D3 receptor mRNA levels. *Neuropharmacology*, 1993; 32: 901-907.
106. Meszaros K, Lenziger E, Fureder T, Hornik K, Willinger U, Stompe T, Heiden AM, Resinger E, Fathi N, Gerhard E, Fuchs K, Miller-Reiter E, Pfersmann V, Sieghart W, Aschauer HN, Kasper S: Schizophrenia and the dopamine-beta-hydroxylase gene: results of a linkage and association study. *Psychiatr Genet* 1996;6(1): 17-22
107. Crocq MA, Mant R, Asherson P et al. Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. *J Med Genet*, 1992; 29: 858-860.
108. Gogos JA, Gerber DJ. Schizophrenia susceptibility genes: emergence of positional candidates and future directions. *Trends Pharmacol Sci*. 2006; 27(4):226-33
109. Schosser A, Aschauer HN. In search of susceptibility genes for schizophrenia. *Wien Klin Wochenschr*.2004; 116 (24): 827-33
110. Shirts BH, Nimgaonkar V. The genes for schizophrenia : finally a breakthrough?. *Curr Psychiatry Rep* 2004; 6(4):303-12
111. Norton N, Williams HJ, Owen MJ. An update on the genetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2006; 19(2):158-64
112. Maier W, Zobel A, Kuhn KU. Clinical impact of recently detected susceptibility genes for schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006; 8(1):79-84
113. Hall D, Gogos JA, Karayiorgou M. The contribution of three strong candidate schizophrenia susceptibility genes in demographically distinct populations. *Genes Brain Behav*. 2004; 3(4):240-8
114. McGuffin P, Tandon K, Corsico A. Linkage and association studies of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2003; 5(2):121-7
115. Zammit S, O'donovan M, Owen MJ. Neurogenetics of Schizophrenia. *Biological Psychiatry*.2002:663-671
116. Delisi LE , Shaw SH , Crow TJ et al. A genome-wide scan for linkage to chromosomal regions in 382 sibling pairs with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:803-812
117. O'Donovan MC, Williams NM, Owen MJ. Recent advances in the genetics of schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2003; 2:125-33
118. Miyanga K, Machiyama Y, Juji T Schizophrenic disorders and HLA-DR antigens. *Biol Psychiatry*, 1984;19: 121-129.
119. Eberhard G, Franzen G, Low B Schizophrenia susceptibility and HLA antigens. *Neuropsychobiology*, 1975; 1: 211-217.
120. Asaka A, Okazaki Y, Namura I et al. Study of HLA antigens among Japanese schizophrenics. *Br J Psychiatry*, 1981; 138: 498-500.
121. Campion D, Leboyer M, Hillaire D et al. Relationship of HLA to schizophrenia not supported in multiplex families. *Psychiatry Res*, 1992; 41: 99-105.
122. Nurnberger JI, Foroud T: Chromosome 6 Workshop. *Psychiatr Genet* 1998;8(2):79-83
123. Shibata H, Joo A, Fujii Y, Tani A, Makino C, Hirata N, Kikuta R, Ninomiya H, Tashiro N, Fukumaki Y: Association study of polymorphisms in the GluR5 kainate receptor gene (GRIK1) with schizophrenia. *Psychiatr Genet*, 2001;11(3): 139-144

124. Asherson P, Mant R, Taylor C et al. Failure to find linkage between schizophrenia and genetic markers on chromosome 21. *Am J Med Genet*, 1993; 48: 161-165.
125. Kitao Y, Inada T, Arinami T, Hirotsu C, Aoki S, Iijima Y, Yamauchi T, Yagi G: A contribution to genome-wide association studies: search for susceptibility loci for schizophrenia using DNA microsatellite markers on chromosomes 19, 20, 21 and 22. *Psychiatr Genet* 2000;10(3): 139-143
126. Vallada H, Curtis D, Sham PC, Murray RM, McGuffin P, Nanko S, Gill M, Owen M, Collier DA: Chromosome 22 markers demonstrate transmission disequilibrium with schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1995; 5(3): 127-130
127. Gross J, Grimm O, Ortega G, Teuber I, Lesch KP, Meyer J: Mutational analysis of the neuronal cadherin gene CELSR1 and exclusion as a candidate for catathonic schizophrenia in a large family. *Psychiatr Genet* 2001;11(4): 197-200
128. Bray NJ, Buckland PR, Williams NM et al. A haplotype implicated in schizophrenia susceptibility is associated with reduced COMT expression in human brain. *Am J Hum Genet*. 2003; 73(1):152-161
129. Chen X, Wang X et al. Variants in the catechol-o-methyltransferase (COMT) gene are associated with schizophrenia in Irish high density families. *Mol Psychiatry*. 2004; 9(10):962-7
130. Nicodemus KK et al. Evidence for statistical epistasis between catechol-O-methyltransferase (COMT) and polymorphisms in RGS4, G72 (DAOA), GRM3 and DISC1: influence on risk of schizophrenia. *Hum Genet* 2007;120(6):889-906
131. Diez-Martin J et al. COMT Val158Met Polymorphism and schizophrenia in a series of Spanish patients. *Med Clin (Barc)*. 2007; 128(2):41-4
132. Ohnishi T et al. The association between the Val128Met polymorphism of the catechol-O-methyltransferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia. *Brain*. 2006; 129(Pt 2): 399-410
133. Ehlis AC et al. Impact of catechol-O-methyltransferase on prefrontal brain functioning in schizophrenia spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(1): 162-70
134. Herken H, Erdal ME: Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association between symptomatology and prognosis. *Psychiatr Genet* 2001; 11(2): 105-109
135. Nolan KA, Volavka J, Czobor P, Cseh A, Lachman H, Saito T, Tiihonen J, Putkonen A, Hallikainen T, Kotilainen I, Rasanen P, Isohanni M, Jarvelin MR, Karvonen MK: Suicidal behaviour in patients with schizophrenia is related to COMT polymorphism. *Psychiatr Genet*, 2000;10(3):117-124
136. Kunugi H, Vallada HP, Sham PC, Hoda F, Arranz MJ, Li T, Nanko S, Murray RM, McGuffin P, Owen M, Gill M, Collier DA: Catechol-O-methyltransferase polymorphisms and schizophrenia: a transmission disequilibrium study in multiply affected families. *Psychiatr Genet* 1997;7(3):97-101
137. Wei J, Hemmings GP: lack of evidence for association between the COMT locus and schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1999;9(4):183-186

138. Nolan KA, Volavka J, Lachman HM, Saito T: An association between a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene and aggression in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatr Genet*, 2000;10(3): 109-115
139. Frisch A, Finkel B, Michaelovsky E, Sigal M, Laor N, Weizman R: A rare short allele of the serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) found in an aggressive schizophrenic patient of Jewish Libyan origin. *Psychiatr Genet*, 2000; 10(4): 179-183
140. Segman RH, Ebstein RP, Hersco-Levy U, Gorfine M, Avnon M, Gu E, Nemanov L, Lerer B: Schizophrenia, chronic hospitalization and the 5HT2C receptor gene. *Psychiatr Genet*, 1997; 7(2): 75-78
141. Wei J, Ramchand CN, Hemmings GP: Tap1 polymorphic sites at the human dopamine beta hydroxylase gene possibly associated with biochemical alterations of the catecholamine pathway in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1998;8(1): 19-24
142. Williams NM, Cardno AG, Murphy KC, Jones LA, Asherson P, McGuffin P, Owen MJ: Association between schizophrenia and a microsatellite polymorphism at the dopamine D5 receptor gene. *Psychiatr Genet*, 1997;7(2): 83-85
143. Ravindranathan A, Coon H, DeLisi L, Holik J, Hoff M, Brown A, Shields G, Crow T, Byerley W: Linkage analysis between schizophrenia and a microsatellite polymorphism for the D5 dopamine receptor gene. *Psychiatr Genet* 1994;4(2): 77-80
144. Inada T, Sugita T, Dobashi I, Inagaki A, Kitao Y, Matsuda G, Kato S, Takano T, Yagi G, Asai M: Dopamine D3 receptor gene polymorphism and the psychiatric symptoms seen in first-break schizophrenic patients. *Psychiatr Genet* 1995;5(3): 113-116
145. Wei J, Ramchand CN, Hemmings GP: Association of polymorphic VTNR region in the first intron of the human TH gene with disturbances of the catecholamine pathway in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1995;5(2): 83-88
146. Hung CC, Chen HY, Chen CH: Systematic mutation analysis of the human glutamate receptor, ionotropic, N-methyl-D-aspartate 1 gene (GRIN1) in schizophrenic patients. *Psychiatr Genet* 2002;12(4): 225-230
147. Hayakawa T, Ishiguro H, Toru M, Hamaguchi H, Arinami T: Systematic search for mutations in the 14-3-3 eta chain gene on chromosome 22 in schizophrenics. *Psychiatr Genet* 1998; 8(1): 33-36
148. Byerley W, Bailey ME, Hicks AA, Riley BP, Darlison MG, Holik J, Hoff M, Umar F, Reimherr F, Wender P, et al: Schizophrenia and GABAA receptor subunit genes. *Psychiatr Genet* 1995; 5(1): 23-29
149. Wei J, Hemmings GP: A study of linkage disequilibrium between polymorphic loci for monoamine oxidases A and B in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1999;9(4):177-181
150. Feng J, Craddock N, Jones IR, Cook EH Jr, Goldman D, Heston LL, Peltonen L, DeLisi LE, Sommer SS: Systematic screening for mutations in the glycine receptor alpha2 subunit gene (GLRA2) in patients with schizophrenia and other psychiatric diseases. *Psychiatr Genet* 2001;11(1): 45-48

151. Ouyang WC, Wang YC, Hong CJ, Tsai SJ: Estrogen receptor alpha gene polymorphism in schizophrenia: frequency, age at onset, symptomatology and prognosis. *Psychiatr Genet* 2001;11(2): 95-98
152. Sham PC, Morton NE, Muir WJ, Walker M, Collins A, Shields DC, St Clair DM, Blackwood DH: Segregation analysis of complex phenotypes: an application to schizophrenia and auditory P300 latency. *Psychiatr Genet* 1994;4(1): 29-38
153. Seeburg PH. The molecular biology of mammalian glutamate receptor channels. *Trends Neurosci*, 1993; 16: 359-365.
154. Chen AC, Kalsi G, Brynjofsson J et al. Lack of evidence for close linkage of the glutamate GluR6 receptor gene with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1996; 153: 1634-1636.
155. Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet* 2003; 361(9355):417-9