

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA DRD2 TAQ1A POLİMORFİZMİ
VE COMT VAL158MET POLİMORFİZMİNİN
YÜRÜTÜCÜ FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLEŞİMİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Araştırmacı:
Dr. Mine ÖZTÜRK**

**Danışman:
Prof.Dr. V. Alp ÜÇÖK**

İSTANBUL- 2011

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA DRD2 TAQ1A POLİMORFİZMİ
VE COMT VAL158MET POLİMORFİZMİNİN
YÜRÜTÜCÜ FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLEŞİMİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Araştırmacı:
Dr. Mine ÖZTÜRK**

**Danışman:
Prof.Dr. V. Alp ÜÇÖK**

İSTANBUL- 2011

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında büyük desteği olan tez danışmanım Prof. Dr. Alp Üçok'a,

Çalışmanın genetik incelemelerini birlikte sürdürdüğümüz ve asistanlığım sırasında laboratuvarında çalışmama olanak sağlayan Prof. Dr. Güher Saruhan Direskeneli'ye,

Laboratuvarda çalıştığım süre içerisinde onlarca acemi soruya sabırla cevap veren Vuslat Yılmaz'a, Sibel Yentur'a, Ümit Aslanhan ve yardımları için Mehdi Hacıbehzad'a,

Hastalara nöropsikolojik testleri özenle uyguladığı, birçok haftasonunu bu çalışmaya ayırdığı ve en önemlisi keyifli arkadaşlığı için psikolog Elçin Akturan'a,

Çalışmaya katılmayı kabul ederek bu araştırmayı olanaklı kılan ve kendilerinden çok şey öğrendiğim tüm hastalarım,

Hastalara randevu verme sürecinde yardımlarından dolayı sekreter Zehra Aba'ya,

Psikiyatri eğitimime katkısı olan değerli öğretim üyelerine, asistanlığım sürecinde tebessümle hatırladığım tüm anılardaki asistan arkadaşlarıma, serviste çalışma ortamını asistanlar için kolaylaştıran tüm hemşirelerimize, sağlık personeline ve tüm klinik çalışanlarına,

Okuyarak düzeltmeler yapan ve istatistikle ilgili yardımları olan arkadaşım Uzm. Dr. Neşe Direk'e,

Ve herşey için anneme, babama ve ablama,

teşekkürler...

Dr. Mine ÖZTÜRK

İstanbul- 2011

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	I
İçindekiler.....	II-III
Tablo Listesi	IV-V
Şekil Listesi.....	VI
Kısaltmalar.....	VII
Özet.....	VIII-IX
Abstract.....	X-XI
I. GİRİŞ ve AMAÇ	1-2
II. GENEL BİLGİLER	
2.A. Şizofreni Tanımı, Tarihçesi ve Etiyolojisi.....	3-4
2.B. Şizofreni Tanısı ve Sınıflaması.....	5-9
2.C. Şizofreni Epidemiyolojisi.....	9
2.D. Şizofreni ve Dopamin Hipotezi.....	10-13
2.E. Şizofreni Genetiği.....	14-16
2.F. Şizofreni Nöropsikolojisi ve Kognitif Endofenotipler.....	16-20
2.G. Şizofreni ve Kognitif Endofenotiplerle İlişkili İki Aday Gen	
2.G.1. COMT.....	20-22
2.G.2. DRD2.....	22-23
III. OLGULAR VE YÖNTEM	
3.A. Olguların Seçimi.....	23
3.B. Olguların Klinik Değerlendirilmesi.....	24-25
3.B.1. Sosyodemografik Veri Formu.....	24
3.B.2. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği.....	25
3.C. Olguların Nöropsikolojik Değerlendirilme Araçları.....	25-29
3.C.1. Sürekli Performans Testi (SPT).....	25
3.C.2. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET).....	26
3.C.3. Londra Kulesi Testi (LKT).....	27-29
3.D. Genetik Araştırmalar.....	30-35
3.D.1. DNA İzolasyonu.....	30
3.D.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu.....	30
3.D.2.a. COMTval158met polimorfizminin ARMS-PCR yöntemi ile tespiti.....	31-32

3.D.2.b. DRD2 Taq1A polimorfizminin PCR-RFLP yöntemi ile tespiti.....	32-35
3.E. İstatistiksel Analiz.....	35
IV. BULGULAR	
IV.A. Olguların Sosyodemografik Özellikleri.....	36-37
IV.B. Olguların Klinik Değerlendirilmesi.....	37-38
IV.C. Olguların Polimorfizm Dağılımı.....	39-41
IV.D. Grupların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	42-47
IV.E. Olguların Nöropsikolojik Test Verileri ve Grupların Karşılaştırılması.....	48-52
V. TARTIŞMA.....	53-59
KAYNAKLAR.....	60-68
EKLER	
Ek 1. Etik Kurul Onayı	
Ek 2. Gönüllü Bilgilendirme Onay Formu	
Ek 3. Sosyodemografik Veri Formu	
Ek 4. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği	
ARAŞTIRICININ ÖZGEÇMİŞİ	

TABLO LİSTESİ

- Tablo-1.** Dopamin reseptör alt tiplerinin özellikleri
- Tablo-2.** Şizofrenide bağlantı çalışmaları ile belirlenen 10 aday gen
- Tablo-3.** COMT ARMS-PCR için çalışmada kullanılan parametreler ve miktarları
- Tablo-4.** COMT PZR döngü parametreleri
- Tablo-5.** DRD2 PCR-RFLP için çalışmada kullanılan parametreler ve miktarları
- Tablo-6.** DRD2 PZR döngü parametreleri
- Tablo-7.** DRD2 Taq1A polimorfizmi ve uygun restriksiyon şartları
- Tablo-8.** Olguların sosyodemografik verileri
- Tablo-9.** Olguların aile özellikleri
- Tablo-10.** Olguların yaş, eğitim süresi ve hastalık ile ilgili verileri
- Tablo-11.** Olguların hastalık alt tipi, ilaç kullanımı ile ilgili verileri
- Tablo-12.** Olguların COMT val158met polimorfizmi alel ve frekans dağılımı
- Tablo-13.** Olguların DRD2 Taq1A polimorfizmi alel ve frekans dağılımı
- Tablo-14.** DRD2 Taq1A polimorfizmine göre grupların cinsiyet, yaş, eğitim süresi, hastalık süresinin karşılaştırılması
- Tablo-15.** COMT val158met polimorfizmine göre grupların cinsiyet, yaş, eğitim süresi, hastalık süresinin karşılaştırılması
- Tablo-16.** Olguların DRD2 Taq1A ve COMT val158met polimorfizmi dağılımı
- Tablo-17.** DRD2 Taq1A polimorfizmine göre soygeçmişlerinde psikoz bulunma durumlarına göre karşılaştırılması
- Tablo-18.** COMT val158met polimorfizmine göre soygeçmişlerinde psikoz bulunma durumlarına göre karşılaştırılması
- Tablo-19.** DRD2 Taq1A polimorfizmine göre olguların sigara kullanımı durumlarına göre karşılaştırılması
- Tablo-20.** COMT val158met polimorfizmine göre olguların sigara kullanımı durumlarına göre karşılaştırılması
- Tablo-21.** DRD2 Taq1A polimorfizmine göre olguların alkol kullanımı durumlarına göre karşılaştırılması
- Tablo-22.** COMT val158met polimorfizmine göre olguların alkol kullanımı durumlarına göre karşılaştırılması

Tablo-23.DRD2 Taq1A polimorfizmine göre olguların intihar girişimi durumlarına göre karşılaştırılması

Tablo-24.COMT val158met polimorfizmine göre olguların intihar girişimi durumlarına göre karşılaştırılması

Tablo-25.DRD2 Taq1A polimorfizmine göre olguların hastalık prognozu durumlarına göre karşılaştırılması

Tablo-26.COMT val158met polimorfizmine göre olguların hastalık prognozu durumlarına göre karşılaştırılması

Tablo-27.DRD2 Taq1A polimorfizmine göre olguların KPDÖ puanlarının karşılaştırılması

Tablo-28.COMT val158met polimorfizmine göre olguların KPDÖ puanlarının karşılaştırılması

Tablo-29. SPT, WKET ve LKT arasındaki korelasyon analizi

Tablo-30.DRD2 Taq1A polimorfizmine göre olguların LKT sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo-31.DRD2 Taq1A polimorfizmine göre olguların WKET sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo-32.DRD2 Taq1A polimorfizmine göre olguların SPT sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo-33.COMT val158met polimorfizmine göre olguların LKT sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo-34.COMT val158met polimorfizmine göre olguların WKET sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo-35.COMT val158met polimorfizmine göre olguların SPT sonuçlarının karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Şizofreni gelişim risklerinin değerlendirilmesi

Şekil 2. COMT geni ve fonksiyonel tek nüleotid polimorfizmi (SNP), rs4680, 22q11.21

Şekil 3. DRD2 geni ve Taq1A polimorfizmi, 11q23

Şekil 4. Londra Kulesi Testi

Şekil 5. COMT ARMS-PCR ürünlerinin agorez jelde yürütülmesi

Şekil 6. DRD2 PZR ürünlerinin agoroz jelde yürütülmesi

Şekil 7. DRD2 RFLP ürünlerinin agoroz jelde yürütülmesi

KISALTMALAR

DRD2:	Dopamin D2 reseptörü
COMT:	Katekolamin-o-metil transferaz
PFK:	Prefrontal korteks
GABA:	Gamma aminobütirik asit
DNA:	Deoksiribo nükleik asit
EDTA:	Etinil diamin tetraasetik asit
NMDA:	N-metil-D-aspartat
SPT:	Sürekli Performans Testi
WKET:	Wisconsin Kart Eşleştirme Testi
LKT:	Londra Kulesi Testi
DSM-IV:	Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-IV
PZR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
ARMS-PCR:	Amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction
RFLP:	Restriction fragment length polymorphism

ÖZET

Öztürk M.

Şizofreni hastalarında DRD2 TaqIA polimorfizmi ve COMT val158met polimorfizminin yürütücü fonksiyonlar üzerine etkileşimi
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri A.D. İstanbul

Şizofreni popülasyonun yaklaşık %1'ini etkileyen kronik bir hastalıktır. Son yıllarda yapılan bir çok araştırma şizofreninin genetiği üzerine odaklanmıştır. Bu çalışmalar ile şizofreni ile ilişkili bir çok aday gen ve genomik bölge tespit edilmiştir. Ancak bu sonuçların tekrarlanabilirliği düşüktür ve her bir aday genin hastalığın genetik riskine olan etkisi küçük bir orandadır. Bu nedenle, yakın zamanda yapılan araştırmalar hastalığa yatkınlığı gösteren alternatif belirteçler ile, 'endofenotipler' ile yapılmaktadır. Kognitif bozukluk şizofreninin temel özelliklerindendir. Bir çok aday nörokognitif endofenotip; SPT, WKET, LKT gibi dikkati sürdürme, set değiştirme, planlama ile ilgili bozukları ölçen testlerdir. COMT genindeki val158met polimorfizmi ve DRD2 genindeki TaqIA polimorfizminin dopamin uyarımı ve şizofreni ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışma ile her bir polimorfizmin şizofreni hastalarında psikopatolojik belirtiler ve yürütücü fonksiyonlar üzerine olan etkisini araştırdık.

Olgular İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Psikotik Bozukluklar Polikliniğinde ve genel poliklinikte DSM-IV'e göre şizofreni tanısı konulan 18–65 yaş arası hastalardan oluşturulmuştur. Hastalara KPDÖ(Kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği) ve yürütücü fonksiyonları değerlendirmek için SPT, WKET ve LKT uygulanmıştır. Hastaların periferik kanlarından elde edilen DNAlardan ARMS-PZR yöntemi ile COMT val158met polimorfizmi, PZR-RFLP yöntemi ile DRD2 TaqIA polimorfizmi saptanmıştır.

Çalışmamıza 86 hasta katılmıştır. Hastalar COMT polimorfizmine göre val taşıyanlar (n=62) ve val taşımayanlar (n=23) olarak, DRD2 polimorfizmine göre A1 taşıyanlar (n=45) ve A1 taşımayanlar (n=39) olarak gruplandırılmıştır.

Bu araştırmada şizofreni hastalarında COMT val158met polimorfizmi ve DRD2 TaqIA polimorfizmi ile toplam KPDÖ puanları ve alt ölçek puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olmadığı bulunmuştur.

Ayrıca, bu araştırmada şizofreni hastalarında COMT val158met polimorfizmi ile SPT, WKET ve LKT sonuçları arasında ilişki olmadığı bulunmuştur. DRD2 TaqIA polimorfizmi ile LKT toplam süre parametresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki vardır. A1 taşıyıcısı olan şizofreni hastalarında LKT’de toplam süre A1 taşımayanlar ile karşılaştırıldığında daha uzundur.

Hasta sayısının az olması çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı olmakla birlikte, sonuçlarımız DRD2 TaqIA polimorfizminin şizofreni hastalarında yürütücü fonksiyonlarda performans hızına etkisi olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, yürütücü fonksiyonlar, DRD2 TaqIA polimorfizmi, COMT val158met polimorfizmi

ABSTRACT

Öztürk M.

The interaction of DRD2 TaqIA polymorphism and COMT val158met polymorphism on executive functions of schizophrenia patients.

Istanbul University, Faculty Of Medicine, Psychiatry Department, İstanbul

Schizophrenia is a complex and chronic disorder that affects approximately 1% of people worldwide. In the last few decades researches have focused on genetic aspects of schizophrenia. These efforts have resulted in accumulating evidence for several genomic regions and candidate genes for schizophrenia. However replication of most findings has been difficult and the best candidate genes explain only a small proportion of the genetic effects. Therefore, researches have recently focused on alternative indicators of liability or endophenotypes. Impaired cognition is one of the core features of schizophrenia and most candidate endophenotypes are related to the idea that impairments in schizophrenia involve attending, sustaining mental effort over time, set shifting and planning. CPT (Continuous Performance Test), WCST (Wisconsin card sorting test), TOL (Tower of London) tests are useful tests for measuring these cognitive impairments. Val158met polymorphism in the COMT gene and TaqIA polymorphism in DRD2 gene affect dopamine transmission and have been found to be associated with schizophrenia. Since DRD2 and COMT gene modulate working memory we examined the relationship of both polymorphisms to executive functions and psychopathological symptoms of schizophrenia patients.

Schizophrenia patients who were followed up at the Psychotic Disorders Outpatient Clinics of Istanbul University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, are included in the study. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) was used to evaluate the psychopathology of patients. Neuropsychological evaluation included the WCST, CPT and TOL. COMT gene val158met polymorphisms were defined from the isolated DNA of the patients by ARMS-PCR, and DRD2 TaqIA polymorphism by PCR-RFLP.

A total of 86 patients were included in the study who were all Caucasian. Patients were grouped into COMT, val carriers (n=62) and non-carriers (n=23); also patients

grouped into DRD2 A1 carriers (n=45), and non-carriers (n=39) according to their polymorphisms and statistical analysis was carried out accordingly.

In this study there was no significant difference in total BPRS, subgrouped symptoms among COMT val carriers and non-carriers, also DRD2 A1 carriers and non-carriers in schizophrenia patients.

Outcome of this study indicated that, there was no association between COMT val158met polymorphism and CPT, WCST, TOL results in schizophrenia. But there is a significant association between DRD2 TaqIA polymorphism and TOL- total problem solving time in schizophrenia patients. DRD2 A1 carrier subjects' problem solving time were longer than non-carriers.

Although the small subject number of the study represents a limitation, these results suggest that DRD2 TaqIA polymorphism has effect on performance speed of executive functions in schizophrenia patients.

Key words: Schizophrenia, executive functions, DRD2 TaqIA polymorphism, COMT val158met polymorphism.

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Şizofreni beyin yapısı, fizyoloji ve kimyasında önemli değişikliklere neden olarak birçok davranış ve düşünce bozukluğunun görüldüğü çok sistemli ruhsal bozukluklardan biridir. Şizofreni yüksek derecede kalıtılabilirlik gösterse de, son zamanlarda yapılan çalışmalarda, hastalıktan sorumlu tek bir gen bulunamamıştır. Bu nedenle şizofreninin büyük etkiye sahip ve mendelyen kalıtıma uygun geçiş gösteren tek bir genin etkileri sonucunda ortaya çıkması yerine, orta etkili bazı genlerin (oligogenetik) ya da küçük etkili çok sayıda genin (poligenetik), kendi aralarında (epigenesis) ve çevresel etkenlerle etkileşimine dayalı bir mekanizma sonucu ortaya çıkması daha olası görünmektedir. Bu nedenle gen-gen ve gen-çevre etkileşimlerinin derecesine göre belirti ve hastalık yelpazesinin fenotipik farklılıklar gösterdiği düşünülmektedir (1).

Şizofrenide bilişsel işlev bozukluklarını inceleyen araştırmalar son yıllarda giderek artmıştır. Bunun temel nedenlerinden birisi bilişsel bozuklukların şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri gibi temel belirtilerinden birisi olarak kabul edilmesidir. Bilişsel bozukluklar sadece hastalığın diğer belirtilerinin ya da ilaç yan etkilerinin sonucu olarak ortaya çıkmamaktadır. Bilişsel işlev bozuklukları sadece kronik şizofreni hastaları ile sınırlı olmayıp ilk atak hastalarında ve etkilenmemiş hasta yakınlarında da gösterilmiştir (2,3). Bu nedenle şizofrenideki bilişsel bozuklukların, genetik bileşenleri son yıllarda araştırılan konulardandır. Bilişsel işlevlerde prefrontal sistem ve dopaminerjik devrenin etkisini gösteren birçok kanıt olduğundan araştırmalar dopaminerjik fonksiyonu düzenleyen genler üzerine odaklanmıştır(4).

COMT; (katekol-o-metil transferaz) dopamin, noradrenalin gibi katekolaminleri metabolize eden enzimdir. COMT geni val/val polimorfizmi, met/met polimorfizmine oranla 3-4 kat yüksek aktivitelidir ve şizofreni hastalarında daha sık görüldüğü, ayrıca yürütücü fonksiyonlarda bozukluğa neden olduğu öne sürülmektedir (5).

İnsan dopamin D2 reseptörü birçok polimorfizm içerir ve Taq1A polimorfizmi A1 ve A2 allellerini oluşturur. İnsanda yapılan postmortem beyin çalışmalarında, bir ve ya iki A1 aleli olanlarda (A1 taşıyıcıları) hiç A1 aleli olmayanlara kıyasla striatumda ve kaudat nukleusta DRD2 yoğunluğunun daha az olduğu gösterilmiştir. İki in vivo çalışmada PET ile yapılan çalışmalarda A1 taşıyıcılarında bağlanma potansiyelinde anlamlı azalma

vardır. Yani A1 aleli santral sinir sisteminde dopaminerjik aktivitede fonksiyonel olarak azalmaya neden olmaktadır (6).

Yürütücü işlevlerdeki performans için prefrontal kortekste optimal seviyede dopamin uyarımı gerekmektedir. Bu optimal seviye yaşa ve ya genotipe bağlı olarak değişebilen dopamin seviyesini düzenleyen enzim aktivitesinden etkilendiği gibi dopamin reseptör sensitivitesinden de etkilenmektedir.

Bu araştırma da şizofreni hastalarında DRD2 Taq1A polimorfizmi ile COMT val158met polimorfizminin yürütücü fonksiyonlar ve hastalık semptomatolojisine etkisinin araştırılması planlanmıştır. Ayrıca psikiyatri genetiği çalışmaları yapıldığı topluma spesifik olduğu için, bu çalışma ile toplumumuzdaki şizofreni hastalarının COMT geninin val158met polimorfizminin alel sıklığı ve DRD2 A1/A2 alelleri sıklığı saptanması amaçlanmıştır. Bu araştırma da yürütücü fonksiyonların ölçüldüğü test sonuçları demografik verilere (yaş, eğitim düzeyi) göre ayarlandıktan sonra val+/A1+, val+/A1-, val-/A1- grupları arasında ve met+/A2+, met+/A2-, met-/A2- grupları arasında karşılaştırılacaktır. Hipotezimiz; karşılaştırıldıkları gruplar içinde val+/A1- grubun ve met+/A2- grubun yürütücü fonksiyonlar açısından daha iyi sonuç vereceğidir. Şizofreni hastalarında yürütücü fonksiyonlar için prefrontal sistemde optimal dopaminerjik uyarının etkisi araştırılmış olacaktır. Dopaminerjik sistem ile ilgili bu iki genin yürütücü fonksiyonlar üzerine etkisinin araştırılması multigenetik kalıtımın olduğu bilinen şizofreninin patogenezi anlamamıza yardımcı olacaktır.

II. GENEL BİLGİLER

II.A. ŞİZOFRENİ TANIMI, TARİHÇESİ VE ETİYOLOJİSİ

Şizofreni ile ilgili tanımlamalar 18. yüzyılda yayınlanmaya başlamıştır. Ama çok daha eski yazılarda da şizofrenik semptomlara benzeyen hastaların tarifi bulunmaktadır. İlk tanımlanan özellikler gençlik çağında başlayan, içe kapanma ile giden, düşünce bozukluklarının eşlik ettiği bir hastalık olduğu ve endojen kökenli olabileceğidir.

İlk isimlendirme 1850 yılında ‘Demence Precoce’ (erken bunama) şeklinde A. Morel tarafından yapıldı(9). Morel ergenlikte başlayan ve yıkımla giden hastalar için bu tanımlamayı kullanmıştır. 1871 yılında Hecker mantıklı düşüncenin olmadığı, uygunsuz ve regresif davranışlarla giden ‘hebefreni’ tanımlamasını kullanmış ve Kahlbaum ise 1874 yılında katatonik semptomları tanımlamıştır(9). Çağdaş şizofreni yaklaşımının oluşumunda en önemli isimlerden biri olan Emil Kraepelin ilk tanımlayıcı yaklaşımla ‘Dementia Praecox’ olarak adlandırdığı hastalığın farklı bilişsel özelliklere sahip olduğu ve erken başladığını bildirmiştir. Kraepelin hastalığın çoğunlukla tam bir yıkımla sonlanması gerektiğini düşünüyordu ve kronik gidişi tanımlamıştı. Hastalığın ergenlik döneminde başladığını, varsanı ve sanrılara, bilişsel ve duygusal kapasitede yaygın bozulmanın eşlik ettiğini, organik kökenli olduğunu ve buna bağlı olarak psikolojik semptomların ortaya çıktığını bildiren Kraepelin, hastalığı katatonik, paranoid ve hebefrenik olmak üzere günümüz sınıflandırmalarına çok benzeyen bir şekilde üçe ayırmıştı(10). Diğer bir önemli isim ise Eugen Bleuler olup 1911 yılında şizofreni (zihin bölünmesi) terimini literatüre kazandırmıştır. Bleuler düşünce, duygu ve davranış arasındaki bölünmeyi tanımlamış olup Kraepelin’den farklı olarak hastalığın erken başlangıçlı olmasının şart olmadığını, otuzlu yaşlarda da başlayabileceğini bildirmiş ve erken bunama ile sonlanmasının zorunlu olmadığını tanımlamıştır. Bleuler’e göre şizofrenide birincil olan çağrışımlarda bozulma olması ve diğer semptomların buna ikincil olduğudur. 4A belirtisi olarak tanımladığı çağrışımlarda bozulma, ambivalans, otizm ve duygulanım bozuklukları temel belirtiler, varsanı ve sanrılar ise ikincil belirtiler olduğunu bildirmiştir. Ayrıca Bleuler, şizofrenideki diğer alt tiplere ek olarak basit tipi de tanımlamıştır(9,11). 20. yüzyılın ortalarına doğru Kurt Schneider kişinin iç yaşantısını tanımlamaya çalışan varoluşsal bir yaklaşımla “kendilik ve dış dünya

arasındaki bariyerin” bozulmasıyla oluşan 11 tane birinci sıra belirtileri tanımlamıştır. Bu semptomların oldukça özgün olduğu ve tanı koymaya yeterli olabileceği düşüncesi belli bir süre psikiyatri dünyasında önemli bir yere sahip olmuştur(12).

Günümüze kadar önemli birçok teorisyen tarafından çok sayıda çalışmalar yapılmış ve şizofreni ile ilgili bilgilerimiz artmıştır ama daha birçok bilinmeyen yönler tartışmaya ve araştırmaya açıktır.

Şizofreninin tek bir tanım altında toplanamayacağı ve heterojen bir bozukluk olduğu görüşü giderek kabul görmektedir. Şizofreni hastalarının birbirine benzeyen özellikleriyle birlikte kesitsel klinik özellikleri, tedaviye yanıt ve uzunlamasına klinik seyir açısından farklılıkları vardır.

Son yirmi yıldır şizofreniye yapısal beyin bozukluklarının eşlik ettiği ve özellikle lateral ve üçüncü ventriküllerin genişlemiş olduğu ve medial temporal ve frontal bölgelerde hacim azalması, kortikal gri maddede genel bir azalma olduğu gösterilmiştir(13). Bugün en çok kabul gören varsayım fetal beyin gelişiminin erken evrelerinde oluşan hasar sonucu beynin kortikal ve subkortikal işlevlerinde nörogelişimsel bir bozukluğun olduğu ve sonrasında ikincil sebeplerle ve beyin maturasyonu tamamlandıktan sonra (özellikle ergenlik döneminde) semptomatik hale geçtiğidir(14). Bu ifade biyolojik, ruhsal ve toplumsal unsurları bütüncül olarak değerlendiren bir modele; zorlanma-yatkınlık (stres-diatez) modeline denk düşmektedir. Buna göre, biyolojik yatkınlığı olan bir birey zorlayıcı çevresel unsurların etkisi ile şizofreni belirtileri gösterebilir. Genellikle, yatkınlık veya zorlanma biyolojik, çevresel veya hem biyolojik hem çevresel olabilir. Hastalığın etyolojisine yönelik genetik etmenler, dopamin varsayımı, yapısal beyin anormallikleri ve hipofrontalite gibi değişik varsayımlar önerilmiş, ancak hiç biri kesin olarak kanıtlanamamıştır.

Son yıllarda şizofreni belirtilerini açıklamaya yönelik nöronal dizgelere yönelik modeller geliştirilmektedir. Beyinde işlevlerin gerçekleşebilmesi için nöronal ağların doğru yapılanması gereklidir. Bu ağları oluşturan nöronların ise dizgeler halinde işlev gösterdiği düşünülmektedir. Özellikle son dönemlerde bilişsel belirtiler temel şizofreni belirtilerinden kabul edilerek, oldukça ilgi görmektedir. Bilişsel işlevler tek bir anatomik bölgeden değil, birçok anatomik bölgeyi içeren nöronal dizgelerin çalışması sonucu oluşur. Şizofrenide nöronal dizgelerde oluşan hasarın

bilişsel belirtilere neden olduğu ileri sürülmektedir(15). Günümüzde yapılan birçok görüntüleme çalışmaları, bilişsel testlerin kullanıldığı çalışmalar, hayvan deneyleri; nöronal dizgeler, dizgelerin işlevleri, şizofrenide tanımlanmış yapısal patolojilerle bağlantıları üzerine yoğunlaşmıştır. Son yıllarda şizofrenide temel sorunun bilgi işlemeyle ve bilgi işleme sürecinde önemli olan kortiko-striato-talamik-serebellar dizgenin işlevselliğinde bozulmayla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir(12). Bu dizge içinde yer alan prefrontal korteks, temporolimbik yapılar, singulat korteks ve talamus işlevsel, yapısal ve bilişsel testlerin kullanıldığı çalışmaların sağladığı verilerle, şizofreniyle en çok ilişkisi saptanmış olan bölgelerdir.

II.B. ŞİZOFRENİ TANISI VE SINIFLAMASI

Şizofreni beyin yapısı, fizyoloji ve kimyasında önemli değişikliklere neden olarak birçok davranış ve düşünce bozukluğunun görüldüğü çok sistemli ruhsal bozukluklardan biridir. Dezorganize konuşma ve davranış, gerçeği değerlendirme bozuklukları yanında algılama, düşünme, konuşma, dil, sosyal etkileşim, motor davranış, dikkat, istem, dürtü denetimi, duygusal ifadeler ve çevreye yanıt alanlarında önemli belirtiler gösterir(16). Tanı koydurucu bir belirtisi olmayıp laboratuvar ile de tanı konulamaz.

Belirtilerin açık şekilde ortaya çıkışından önce hastaların yaklaşık 1/3'ünde prodromal belirtiler görülür. Hafif fiziksel anomaliler, sosyal, motor ve bilişsel alanda kusurlar bulunabilir. Şizofreni kliniği kendini negatif, pozitif ve bilişsel belirtilerle gösterir ve bu belirtilerin sürekliliği ve şiddetinde artma klinik olarak sosyal ve işlevsel kapasitede azalmaya neden olur. Hastalığın ilk yıllarında hezeyan ve halüsinasyon gibi pozitif belirtiler daha belirgin iken sonraki yıllarda negatif belirtiler, çağrışım ve motor bozukluklar ve uygunsuz duygulanım tabloya hakim olmaktadır(17).

Amerikan Psikiyatri Birliği(APA) tarafından 1952'de yayımlanan DSM-I sınıflandırmasında şizofreni, şizofrenik reaksiyonlar olarak tanımlanmıştır. Son olarak 1994'de DSM-IV yayınlanmış ve 2000 yılında revize edilmiştir. DSM-IV şizofreni ile ilgili tanıları şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar başlığı altında sınıflandırmıştır. Günümüzde en çok kullanılan tanı ölçütleri DSM-IV ölçütleridir(13). Ölçütler şizofreni için en fazla özgül olan bir grup semptom üzerine odaklanmıştır. Ayırıcı tanı için de dışlama ölçütleri kullanılır.

Şizofreni için DSM-IV tanı ölçütleri aşağıda verilmiştir:

A. Karakteristik Semptomlar: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden en az ikisinin bulunması:

1. Hezeyanlar
2. Varsanılar
3. Dezorganize konuşma (sıklıkla enkoherans veya konu dışı konuşmalar)
4. İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
5. Negatif semptomlar, yani affektif donukluk (tek düzelik), aloji (konuşamazlık) ya da avolusyon

Not: Hezeyanlar bizar ise ya da halüsinasyonlar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A tanı ölçütünden sadece bir belirtinin olması yeterlidir.

B. Toplumsal/ Mesleki İşlev Bozukluğu: İş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde alanlarda önemli bozulmaların olması, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır (başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişilerarası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye ulaşamamıştır).

C. Süre: Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur.

Bu 6 aylık süre en az 1 ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A tanı ölçütünü karşılayan belirtileri kapsamalıdır; prodromal ya da rezidüel belirtilerin bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri prodromal ya da rezidüel dönemlerde sadece negatif belirtilerle ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin daha hafif biçimleriyle (örn. acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilir.

D. Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun Dışlanması:

Şizoaffektif Bozukluk ve Psikotik Özellikler Gösteren Duygudurum Bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya (1) aktif evre semptomları ile birlikte aynı zamanda Majör Depresif, Manik ya da Mikst Epizodlar ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif evre

semptomları sırasında duygudurum epizodları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

E. Madde Kullanımının / Genel Tıbbi Durumun Dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Bir Yaygın Gelişimsel Bozuklukla olan İlişkisi: 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 da varsa şizofreni ek tanısı konabilir.

Şizofreni alt tiplerinin DSM-IV'e göre tanı ölçütleri aşağıda tanımlanmıştır.

Paranoid Tip

Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılaştığı şizofreni tipi:

- A. Bir ya da birden fazla hezeyan ya da sıklıkla işitme halüsinasyonlarının olması
- B. Şunlardan hiçbirinin bulunmaması: Dezorganize konuşma, dezorganize ya da katatonik davranış, donuk ya da uygunsuz affekt.

Dezorganize Tip

Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi :

A. Aşağıdakilerin hepsi belirgindir.

1. Dezorganize konuşma
2. Dezorganize davranış
3. Donuk ya da uygunsuz affekt

B. Katatonik tip için tanı ölçütlerinin karşılamamaktadır.

Katatonik Tip

Aşağıdakilerden en az ikisinin klinik görünümüne egemen olduğu şizofreni tipi:

1. Katalepsi (balmumu esnekliği de içinde olmak üzere) ya da stupor ile belirlendiği üzere motor hareketsizlik
2. Aşırı motor aktivite (açıkça amaçsız ve dış uyaranlardan etkilenmeyen)
3. Aşırı negativizm (hareket ettirmeye yönelik tüm yönermelere açıkça amaçsız bir direnç gösterme ya da hareket ettirmeye yönelik girişimlere karşı rijid (katı) postürü (sürdürme) ya da mutizm

4. Postür alma (istemli olarak uygunsuz ya da bizar postürler alma), basmakalıp hareketler, belirgin mannerizmler ya da belirgin grimasın olması ile belirlendiği üzere istemli davranışlarda acayıpliklerin olması

5. Ekolali ya da ekopraksi

Farklılaşmamış Tip

A. Tanı ölçütünün karşılandığı semptomların olduğu şizofreni tipi, ancak bu tanı ölçütleri Paranoid, Dezorganize ya da Katatonik Tip tanı ölçütlerin karşılamamaktadır.

Rezidüel Tip

Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi :

A. Belirgin hezeyanlar, halüsinasyonlar, dezorganize konuşma ve ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranışın olmaması.

B. Negatif semptomların ya da A Tanı Ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçiminin (örn. acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) varlığı ile belirlendiği üzere bu bozukluğun sürdüğüne ilişkin kanıtlar vardır(18).

Şizofrenide farklı patofizyolojik mekanizmalarının bir arada bulunabileceğinden yola çıkılarak daha homojen alt grupların tanımlanmasının bir gereği olarak bazı ayrımlar yapılmıştır. Crow, şizofreniyi pozitif ve negatif belirtilere dayanarak iki ayrı etiyolojik alt tipe ayırmıştır. Tip I sendrom, akut başlangıç, pozitif belirtiler, normal entellektüel işlevsellik, antipsikotiklere iyi yanıt, normal beyin yapısı, D2 reseptörlerinde olası artış, hiperdopaminerjik aktivite esas olmak üzere biyokimyasal düzensizlikler, "negatif belirtilerin bulunmayışı" gibi özellikler taşımaktadır. Tip II sendrom ise duygulanım küntlüğü, düşünce ve konuşma fakirliği, enerji azlığı gibi negatif belirtilerle kronik bir gidiş, antipsikotiklere kötü yanıt, entellektüel işlevlerde bozulma, beyinde yapısal değişiklikler ile karakterizedir(19).

Andreasen pozitif ve negatif belirtilerin şizofrenide aynı "continium"un zıt uçları olduğunu varsaymış, pozitif belirtilerin yüksek kortikal işlevlerden kaynaklandığını, negatif belirtilerin ise beyin yıkımını yansıttığını ve pozitif, negatif ayrımının özellikle bizar davranış temelinde birleştiğini ileri sürmüştür. Andreasen ve ark. şizofreni hastalarını pozitif, negatif ve karma gruplara ayırmak üzere ölçütler tanımlamışlardır(20).

Şizofreni alanındaki güncel araştırmalarda ulaşılan bulgular kategorik bir ayrımın yerine boyutsal yaklaşımın daha geçerli olduğunu düşündürmektedir. Şizofrenide psikopatoloji alanları yaklaşımını tanımlayan Carpenter ve ark. şizofrenide 5 farklı

psikopatolojik alanın (varsanılar ve sanrılar, yıkım belirtileri, dissosiyatif affektif süreç, bilişsel bozukluk, nörolojik bozukluk) bağımsız olarak araştırılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca negatif belirtilerin birincil ve ikincil, kalıcı-geçici olarak ayırmışlar ve birincil negatif belirtilerin saptanabilmesi için nöroleptik etkisi, disforik mizaç, çevresel uyaranların azlığı gibi etkenlerin dışlanarak, tanımlanan negatif belirtilerin birincil ve ısrarlı olduğunda yıkım teriminin kullanılmasını önermişlerdir(21).

II.C. ŞİZOFRENİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünya üzerinde yaklaşık 24 milyon insanı etkilediği düşünülen şizofreni, önemli oranda yıkıma neden olan bir hastalıktır(22). Dünyanın birçok yerinde en sık görülen ruhsal hastalıklardandır.

Şizofreni insidansı (sıklık) ile ilgili yapılan çalışmalarda sonuçlar binde 0.2-0.9 arasında değişmektedir(13). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre de Avrupa ve Asya'da binde 0,085'tir(9). Yaşam boyu prevalans (yaygınlık) oranları ise toplumdan topluma değişmektedir. ABD'de yaşam boyu prevalans oranının % 1-1,5 arasında olduğu bildirilmiştir(17).

Şizofreninin kadın ve erkeklerde görülme oranı aynıdır. Ancak her iki cins arasında başlangıç yaşları farklıdır. Erkekler için başlangıç yaşı 15-25, kadınlar için 25-35 yaşlarıdır. 10 yaşından önce ve 50 yaşından sonra görülme sıklığı çok azalmaktadır(17). Bu konuda en çok ilgi gören iki varsayım olup ilki östrojenin dopamin reseptörleri üzerinde düzenleyici etkisi olduğu, diğeri ise kadınların daha erken merkezi sinir sistem gelişimini tamamlamış olduğudur(23).

Şizofreni için en önemli risk faktörlerden birisi genetik yatkınlıktır. Genetik geçişin türü belirlenememiş olmakla birlikte çok genli-çok etkenli geçiş olduğu varsayılmaktadır. Diğer bir önemli risk faktörü gebelik ve doğum komplikasyonları olup, gelişimsel patolojileri kolaylaştırdıkları düşünülmektedir. Preeklampsi, perinatal beyin hasarı, Rh uyuşmazlığı, ilk trimesterde ciddi maternal beslenme bozukluğu, ikinci trimesterde influenza enfeksiyonu geçirmiş olmak en sık görülen obstetrik komplikasyonlar olarak bildirilmiştir(9,13). Doğum mevsiminin de bir risk faktörü olabileceği çalışmalarda görülmüştür. Kış aylarında ve erken bahar aylarında doğmuş olmak şizofreni riskini

arttırmaktadır. Kış aylarında doğmak, enfeksiyonlara maruz kalma ve beslenme bozuklukları ihtimalini arttırarak hastalanma riskini arttırabileceği varsayılmaktadır (13).

II.D. ŞİZOFRENİ VE DOPAMİN HİPOTEZİ

İlk kez 1952 yılında bir fransız cerrah Henri Laborit klorpromazinin şizofrenik ve manik hastalardaki antipsikotik etkisini gözlemlemiştir. 1963 yılında iki İsveçli araştırmacı Carlsson ve Lindqvist, rezerpin verilmiş ve L-Dopa ile tedavi edilmiş hayvanların beyinlerinde yeni geliştirilmiş bir cihaz olan spektrofotofluorimetriyi kullanarak dopamini keşfetmiş, beynin normal bir bileşeni olduğunu söylemiş ve özellikle bazal ganglionlarda yoğunlaştığını belirtmiştir. Bu araştırmacılar klorpromazinin beyinde dopaminin işlevini engellediğini ve başka farmakolojik etkileri olsa da tedavi edici etkisinin bu aktivitesi ile ilgili olduğunu ileri sürmüşlerdir ve bu araştırmaları ile nobel ödölünü almışlardır(24,25). Zamanla dopaminin motor fonksiyon ve antipsikotik etkideki nörotransmitter olması dışında beyindeki farklı fonksiyonlarda da, örneğin ödöl mekanizması ve kognisyonda da etkisi olduğunu gösteren araştırmalar yapılmıştır. Klorpromazinden sonra çıkan birçok antipsikotik ilacında dopamin antagonizması işlevi vardır. Antipsikotik etkinlik için dopamin reseptörlerinin %70 civarında bloke edilmesi gerektiği düşünülmektedir(13).

Dopaminerjik nöronlar ve projeksiyonları dört ana sistemi içerir:

1. Nigrostriatal sistem: Substantia nigradan dorsal striatuma uzanır.
2. Mezolimbik sistem: Beyin sapındaki ventral tegmental alandan (VTA) nukleus akumbense, olfaktor tuberköl, stria terminalis, amigdala, lateral septal çekirdek ve striatumun limbik alanlarına uzanır.
3. Mezokortikal sistem: VTA'dan orbitofrontal, medyal prefrontal, singulat korteks, dorsolateral prefrontal kortekse uzanır.
4. Tuberoinfundibular sistem: Hipotalamustan hipofize uzanır.

1979'da dopamin etkisinin birden çok reseptör alt tipi ile oluştđu gösterildi. D1 ve D2 adı verilen iki reseptör, bir grup agonist ve antagonistin farklı bağlanma afinitesine, farklı etki mekanizmalarına ve merkezi sinir sistemindeki farklı dağılım bölgelerine göre birbirlerinden ayrılmışlardır. Daha sonra antipsikotik ilaçlarının tedavi etkinliğinin D2

reseptör afiniteleri ile güçlü bağlantıları olduğu bulunmuştur. Son zamanlara kadar D1 ve D2 belirlenmiş tek dopamin reseptörleri iken, moleküler klonlama çalışmaları başka reseptör alt tiplerinin de varlığını ortaya koymuştur. D3, D4 ve D5 reseptörlerini kodlayan üç ayrı dopamin reseptör geni gösterilmiştir. Yapı, farmakoloji ve birincil etki mekanizmalarına göre D3 ve D4 reseptörleri "D2-benzeri" olarak ve D5 reseptörü "D1-benzeri" olarak adlandırılmıştır(13).

D1 beyinde en yaygın olarak bulunan dopamin reseptörüdür. D1 mRNA'sı striatumda, nukleus akümbenste ve olfaktör tüberkülde, D1 reseptörleri limbik sistemde, hipotalamus ve talamusta tespit edilmiştir. D1 reseptörlerinin birincil olarak "doğrudan" striato-talamo-kortikal döngüdeki nörotransmisyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Çalışmalar striatal D2 reseptörlerinin çoğunun "dolaylı" striato-talamik-kortikal döngüde yerleştiğini göstermektedir. Dopamin D2 reseptörü başlangıçta D1'den butirofenonlara olan yüksek afinitesi ile ayrılmıştı. Ayrıca D2 reseptör uyarılmasının adenilat siklaz aktivitesini azalttığı da gözlenmiştir. D2 reseptörleri bir grup G proteiniyle etkileşmekte ve bu da, Ca^{2+} ve K^{+} kanal işlevlerinde düzenleme ve fosfoinozitid üretiminde değişiklik gibi çeşitli ikincil haberci etkileriyle sonuçlanmaktadır. D2 reseptör aktivasyonunun hücre içi etkileri, reseptörün sentez edildiği hücre tipine bağlı gibi gözükmemektedir. D2 reseptörler özellikler dopaminerjik inervasyonun yoğun olduğu bölgeler olan dorsal striatum, nukleus akümbenste, ventral tegmental bölge ve substantia nigra'da bulunurlar. D1-benzeri reseptörlerin tersine D2 reseptörlerin hem postsinaptik hem de otoreseptör etkileri vardır. D2 otoreseptörleri dopaminerjik sinir uçlarında, hücre gövdelerinde ve dendritlerde yer alırlar. Hücre gövdesindekiler dopamin salıverilmesini baskımlarken, dendrittekiler dopaminerjik nöronların ateşlenmesini baskımlarlar(26).

Çoğu dopamin reseptörleri ekstrasinaptik yerleşmiştir. İki temel transmisyon çeşidi vardır: striatumda intrasinaptik sekresyon, postsinaptik ve ekstrasinaptik olarak yerleşmiş, özellikle D2 benzeri olan reseptörlerin aktivasyonunu uyarır. Ekstrastriatal bölgelerde, örneğin prefrontal kortekste dopamin gap junctionlar boyunca difüzyon mekanizmasıyla ekstrasinaptik olarak etki eder ve özellikle D1-benzeri reseptörleri aktive eder(28). Dopamin aktivitesi çok çeşitli eylemlerle düzenlenir: dopamin sinaptik aralıkta kısa süreli varlığı ile bir nöromodulatör gibi davranır. Presinaptik yerleşimli D2/D3 benzeri otoreseptörler vasıtasıyla kendi dinamiklerini düzenler. Difüzyon, intrasinaptik enzim parçalanması (iki temel enzim MAO ve COMT'dur) ve presinaptik olarak

yerleşmiş, özgül bir monoaminerjik membrana bağlı taşıyıcı molekül olan dopamin taşıyıcısı (DAT) tarafından presinaptik hücreye geri alınımını hücre dışı dopamin düzeylerini düzenler. DAT dopamin sentez eden nöronlarda bulunduğu için dopaminerjik nöron yoğunluğunu gösteren özgül bir belirteçtir(28).

Tablo 1. Dopamin reseptör alt tiplerinin özellikleri(27).

	D1 benzeri		D2 benzeri		
	D1	D5	D2	D3	D4
Kromozomal yerleşimi	5q35	4p15-16	11q22-23	3q13	11q15
Hücre içi yolları	cAMP↑	cAMP↑	cAMP↓ K+↑ Ca+↓	cAMP↓ K+↑ Ca+↓	cAMP↓ K+↑ Ca+↓
Beyindeki dağılımı	Kaudat/putamen Nükleus Akumbens Olfaktör tüberkül Serebral korteks	Hipokampus Hipotalamus Serebral Korteks	Kaudat/putamen Nükleus Akumbens Orta beyin	Olfaktör tüberkül Hipotalamus	Frontal Korteks Orta beyin Nükleus Akumbens

Dopamin salınımı temelde farklı iki aksiyon tarzında olabilir. Birincisi, presinaptik nöronun bir aksiyon potansiyeli sonucunda hızlı yüksek amplitüdlü bir dopamin salınımı olabilir ki, buna "burst" veya "fazik" dopamin cevabı denir. Bu fazik dopamin cevabının, dopaminin çoğu davranışla ilişkili etkisinden sorumlu olduğu söylenebilir. İkinci mekanizma düşük düzey ekstrasinaptik dopamin konsantrasyonundan sorumludur ve "tonik" dopamin cevabı denir. Dopamin düzeyi intrasinaptik dopamin reseptör aktivasyonu yapamayacak kadar düşüktür, fakat ekstrasinaptik otoresptörleri aktive edebilecek düzeydedir. Böylelikle fazik dopamin salınımının geri beslenim baskılanması sağlanmış olur. Dopamin diğer transmitter sistemler tarafından da düzenlenir. Dopaminin striatonigral ve bölgesel nöral döngülerden gelen GABAerjik afferentler tarafından düzenlendiğine dair oldukça fazla veri vardır. Glutamatın in vivo verilmesi hücre kültürü deneylerinde DA nöronlarını aktive eder. NMDA reseptör

aktivitesi bu nöronlarda yavaş eksitatuvar postsinaptik potansiyel oluşturur. Metabotropik glutamat agonistleri eksitatuvar ve inhibitör afferent girdileri baskılar. Muskarinik reseptörlerin de hem eksitatuvar hem de inhibitör afferentleri baskıladıkları düşünülmektedir(28).

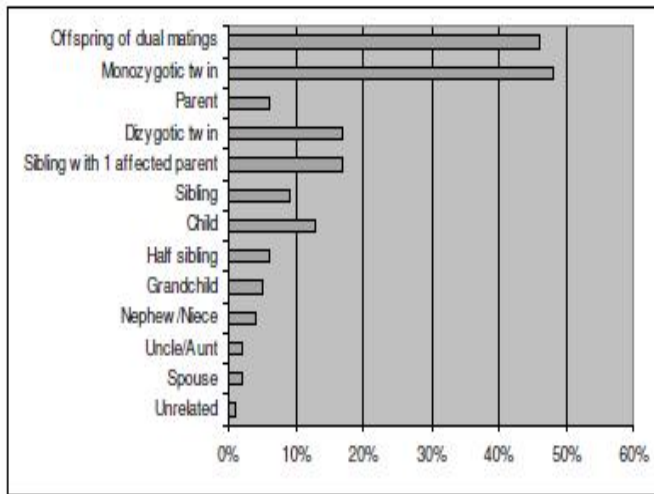
Şizofrenide dopaminerjik etkinlikte artış olduğunu iddia eden “dopamin varsayımı” şizofreni fizyopatolojisini açıklamaya çalışan en popüler varsayımlardan birisidir. Bu varsayım, dopamin sistemi üzerinden etki eden ilaçlarla ilgili gözlemlerle ortaya çıkmıştır. Dopamin etkinliğini artıran kokain, amfetamin, levodopa, metilfenidat gibi maddeler paranoid psikotik durumlara neden olmakta ve şizofreni hastalarına uygulandığında sanrı, varsanı ve düşünce bozukluklarında artışa yol açmaktadır(29). Şizofreni tedavisinde kullanılmakta olan antipsikotik ilaçların etkinliğinin D2 reseptörünü bloke edici etkileri ile ilişkili olması da bu varsayımın ortaya atılmasında rol oynamıştır(30,31).

İlk dopamin hipotezi şizofreninin hiperdopaminerjik bir durumdan kaynaklandığını belirtir. Oysa güncel kanıtlar göstermiştir ki, şizofreni dopamin disregulasyonu ile ilgili bir bozukluktur. Şizofreni de DRD2 tarafından ayarlanan striatal dopamin aktivitesi artmışken, DRD1 aktivitesi ile iletilen prefrontal dopamin aktivitesi azalmıştır(16). Dopamin sisteminde ki disregulasyon GABA ve glutamaterjik sistem gibi birçok nörotransmitter sistem ile ilişkilidir(32). Buna ek olarak bazı araştırmacılar da kortikal dopamin azalmasının subkortikal alanlarda fonksiyonel bir dopamin artışına zemin hazırlayabileceğini ileri sürmüşlerdir(33,34,35).

Dopamin ayrıca birçok kognitif fonksiyonu düzenlemektedir. Prefrontal dopamin seviyesinin optimal bir seviyede oluşu işlem belleği performansı için gereklidir. Sıklıkla kabul gören modellere göre işlem belleğinde en iyi performans için prefrontal dopamin seviyesinin ortalama bir değerde olması gerekir. Bu optimal dopamin seviyesinin üstündeki ve ya altındaki değerlerde işlem belleği performansı olumsuz etkilenecektir(36). Bu ters U eğrisi şeklindeki modelin sıklıkla kabul edilen model olmasına rağmen bu optimal dopamin seviyesini belirleyen faktörler çok az bilinmektedir. Bu optimal etkinliği özellikle nörotransmitter miktarı ve dopaminerjik reseptör yoğunluğunun belirlediği varsayılır.

II.E. ŞİZOFRENİ GENETİĞİ

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları göstermiştir ki, şizofreniye yatkınlığın büyük oranda genetik komponenti vardır. Aile üyelerinden şizofreni olan kişi sayısı arttıkça ve ya şizofreni olan kişinin akrabalık derecesi yakınlastıkça şizofreni olma riski artmaktadır(9,37,38). (Bknz Şekil 1) Örneğin, tek bir ebeveyni şizofreni olan birinin şizofreni riski %13 iken, her iki ebeveyninde şizofreni olması durumunda risk %46'dır. Monozigot ikizlerde şizofreninin eş hastalanma (konkordans) oranı (%41-%65) dizigot ikizlerden (%0-%28) yaklaşık iki kat daha fazladır(13). Kalıtımın etkisini gösteren bir başka kanıt ise ayrı olarak yetiştirilen 12 çift monozigot ikizin eş hastalanma oranının %58 olarak bulunmuş olmasıdır(37). Bu bulgular şizofrenide genetik etkenlerin etkisini %80'e kadar çıkarmaktadır(39).



Şekil 1. Şizofreni gelişim risklerinin değerlendirilmesi

Bağlantı (linkage) çalışmaları birçok üyesi şizofreni tanısı almış geniş ailelerde, bu hastalık ile beraberlik gösteren genetik markerların aranması yöntemidir. Bağlantı çalışmaları ile en fazla şizofreni ile ilişkili bulunan lokuslar Tablo-2'de belirtilmiştir(40). Bu bağlantı saptanan lokusların fazlalığı ve çalışma sonuçlarının tekrarlanabilirliğinin eksikliği şizofreninin heterojen yapısı ile ilgili olabilir. DISC1, dysbindin (DTNBP1) ve neuregulin 1(NRG1) gibi birçok bilinen aday gen bağlantı çalışmaları ile saptanmıştır. Şizofreni ile ilişkilendirilen birçok gen nöronal uyarı sistemi ve nörogelişimsel yollarla

bağlantılıdır. Bu aday genlerle ilgili çalışmaların tekrarlanabilirliğinin az olması alternatif metodlar düşünmeye yol açtı. Fenotipi yeniden tanımlamak bu alternatif yollardan biri olarak düşünüldü.

İlişkilendirme (assosiyasyon) çalışmaları bir marker bölgesinde bir allelin sıklığının hasta ve sağlıklı kontrol grubunda incelenerek sonuçların istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılmasına dayanır. Şizofrenide bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu şizofreniyle ilişkili olduğu düşünülen biyolojik süreçlerde rol alan işlevsel aday genler üzerine odaklanmıştır.

Tablo 2. Şizofrenide bağlantı çalışmaları ile belirlenen 10 aday gen (40).

SİTOGEN BÖLGESİ	GEN	ADI
1Q42.2	DISC1	DISRUPTED IN SCHIZOPHRENIA 1
8P21.3	SLC18A1	SOLUTE CARRIER FAMILY 18(VESICULAR MONOAMINE), MEMBER 1
5Q34	GABRB2	GABA A RESEPTÖR, BETA 2
11Q23	DRD2	DOPAMİN RESEPTÖR D2
14Q32.32	AKT1	V-AKT MURİNE TİMOMA VİRAL ONKOGEN HOMOLOG 1
12P12	GRIN2B	GLUTAMAT RESEPTÖR, İNOTROPİK, N-METİL D-ASPARTAT 2B
22Q11.21	DGCR2	DİGEORGE SENDROMU CRİTİCAL REGION GENİ 2
1Q32.2	PLXNA2	PLEXİN A2
16Q12.2	RPGRIP1L	RPGRIP1-BENZERİ
11P15.3-P14	TPH1	TRİPTOFAN HİDROKSİLİZ 1

Şizofreni yüksek derecede kalıtılabilirlik gösterse de, son zamanlarda yapılan çalışmalarda, hastalıktan sorumlu tek bir gen bulunamamıştır. Bu nedenle şizofreninin

büyük etkiye sahip ve mendelyen kalıtıma uygun geçiş gösteren tek bir genin etkileri sonucunda ortaya çıkması yerine, orta etkili bazı genlerin (oligogenetik) ya da küçük etkili çok sayıda genin (poligenetik), kendi aralarında (epigenesis) ve çevresel etkenlerle etkileşimine dayalı bir mekanizma sonucu ortaya çıkması daha olası görünmektedir. Bu nedenle gen-gen ve gen-çevre etkileşimlerinin derecesine göre belirti ve hastalık yelpazesinin fenotipik farklılıklar gösterdiği düşünülmektedir(1).

Genetik bir hastalığın yayılım gösterdiği bir ailenin hem hastalığı olan, hem de yatkınlık genlerini taşıdığı halde hastalanmamış üyelerinde ortak bazı özellikleri araştıran daha geniş yaklaşımların kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır. Hastalık genleri ile ilişkili olan ancak, açık klinik görünüme yol açmayan bu özelliklere endofenotip denilmektedir(41). Endofenotip kavramını ilk kez Gottesman ve Shields (1973) bir biyokimyasal test ya da mikroskopik inceleme ile saptanabilecek iç fenotipler (internal phenotypes) olarak tanımlamışlardır. Endofenotiplerin genlerden kliniğe giden yolda ara özellikler (intermediate traits) olabileceğini öne sürmüşlerdir(42).

Endofenotip olabilmesi için hastalığa özgül olmalı, hasta olanlar ile olmayanları ayırdetmesi gerekli, durumdan bağımsız olmalı, süreklilik göstermeli, hatta premorbid dönemde var olması gerekli, kalıtılabilir olmalı, birinci derece akrabalarda sağlıklı popülasyondan daha sık görülmesi gerekli, ölçülebilir olmalı, yeterli psikometrik özelliklere sahip olmalı, hastalığın genetik etyolojisi ile ilişkili olmalı, hastalık ile nörobiyolojik açıdan ilişkili olmalı, hayvan modellerine aktarılabilir olmalıdır(43). Şizofreni de işlevsel endofenotipler, nörofizyolojik (p300, p50 baskılanması, mismatch negativity, prepulse inhibition, düzgün izleyen göz hareketleri gibi) ve ya nöropsikolojik (işlem belleği, sözel akıcılık, yürütücü işlevler, vijilans, dikkatin sürdürülmesi vb.) olabilir.

II.F. ŞİZOFRENİ NÖROPSİKOLOJİSİ VE KOGNİTİF ENDOFENOTİPLER

Nöropsikoloji, beyin ile bilişsel işlevler ve davranışlar arasındaki ilişkileri inceleyen ve genel psikoloji ve gelişim psikolojisi, nöroloji, nöroanatomi, nörofizyoloji, nöroradyoloji, nörofarmakoloji, nöropsikiyatri ve dil bilimleri ile disiplinler arası ilişki içinde olan bir bilim dalıdır(44,45). Klinik nöropsikoloji, beynin işlev bozukluklarının bilişsel işlevlere ve davranışlara yansımalarını ortaya koymaya çalışır; bunu, beyin ile

yüksek serebral fonksiyonlar arasındaki ilişkileri çeşitli ölçme araçlarıyla tespit ederek yapar. Kognitif testler dikkat, bellek, görsel mekânsal işlevler, praksi, hesap yapma, dil, ve yürütücü/yönetici işlevler olarak da adlandırılan soyutlama, yargılama, plânlama, mental esneklik, karar verme, problem çözme becerilerini değerlendirmeyi amaç edinir.

Kognitif bozulmanın ilk epizod şizofreni hastalarında da gösterilmesi (2,46) hastalık belirtilerinin başlamadığı premorbid dönemden beri var olduğu ve hatta hastalık belirtilerinin görünmediği aile bireylerinde olması (3), hastalıkla ilgili patofizyoloji çalışmalarının önemli bir kısmını kognitif alana yönlendirmiş ve bulgular kognitif belirtilerin fenotipik bir marker olabileceği (43), hastalığın gidişinde de işlevsellikle ilgili bir öngörücü olabileceği düşüncelerini haklı çıkarmıştır(2,3,43,46). Davidson ve ark.'nın (1999) İsrail'de sağlıklı genç erkeklerde askerlik incelemesi için yapılan kognitif testlerin daha sonra şizofreni hastalığı gelişenlerde, sağlıklı oldukları geçmiş dönemde kognitif testlerinde bozukluğun olduğunu saptayan çalışması, erken tanıda kognisyonun önemini gösteren iyi bir toplum tarama çalışmasıdır(47).

Ayrıca remisyonda sayılan ve psikotik semptomların en az düzeyde olduğu şizofreni hastalarında hezeyan ve varsanıların prevalansı %20-40 arasında değişirken, kognitif bozuklukların %85 oranında olması, kognitif bozukluğun şizofrenideki yaygınlığını ve en önemli semptom kümesi olduğunu gösterir(48).

Bu alanda yapılan çok sayıda çalışmada hasta örneklemelerinin ilaç tedavisi almış ya da almamış, ilk epizod, kronik remisyonda olan, olmayan, paranoid semptomlarla ya da negatif semptomlarla giden hasta grupları gibi çok çeşitli olması sonuçları etkilese de çalışma belleği, frontal yürütücü işlevler, dikkat gibi kognitif alanların hemen her hastada bozuk olduğu görülmüştür. Şizofreni hastalarında kognitif fonksiyonların bu kadar önemli olmasının bir nedeni de dikkat, çalışma belleği, sözel bellek ve problem çözme gibi kognitif işlev bozukluklarının, bozulmuş sosyal davranışlar, iş yaşamı performansı gibi günlük yaşam aktiviteleri ile de doğrudan ilişkili olmasıdır(49).

Frontal lobun özellikle dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) kısmının, yürütücü işlevler, dikkat, bellek ve bu işlevlerin toplamı ile de davranış kontrolünde özelleştiği ve şizofreni hastalarındaki hacim azalmasının, bütün bu işlevlerdeki bozulmayı açıkladığı düşünülebilir.

Bilişsel işlev bozuklukları şizofreninin önde gelen özelliklerinden olduğu için endofenotipik belirleyici olarak uygun adaylar olabilirler. Toplam 204 çalışmanın

incelendiği, 7420 şizofreni hastası ve 5865 sağlıklı kontrolü içeren bir gözden geçirme çalışmasında, şizofreninin tüm bilişsel alanlarda değişik derecelerde bozukluklarla gittiği ortaya konmuştur(50). Şizofreni hastalarında en belirgin ölçüde bozulan bilişsel işlevler sırasıyla WKET ile ölçülen yürütücü işlevler, işlem belleği, sürekli performans testi (CPT) ile ölçülen görsel dikkati uzun süre koruma ve uyanıklık, genel sözel bellek, iki taraflı motor beceri, performans IQ'su, sözel akıcılık, ve WAIS-R ile ölçülen IQ olarak belirtilmiştir. Aile çalışmalarının çoğunda, dikkat, yürütücü işlevler ve işlem belleğinde saptanan bu bozuklukların hasta olmayan akrabalarda normal kontrollerden daha fazla bulunduğu bildirilmiştir(50). Dikkat, yürütücü işlevler ya da bellek bozukluklarını şizofreniye daha özgül bozukluklar olarak yorumlayan çalışmalar vardır(51). Şizofrenide görülen farklı bilişsel işlev bozukluklarını endofenotip adayı olarak değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Ancak çalışmaların hiçbirinde yukarıda tanımlanmış olan endofenotip adayı ölçütlerinin tamamını kapsayan değerlendirilme yapılmamıştır. Şizofreni Genetiği Konsorsiyumu tarafından yakın zamanda yayınlanan kapsamlı bir gözden geçirme çalışmasında seçilmiş bazı bilişsel işlevlerin endofenotip adayı ölçütlerini karşılayıp karşılamadıkları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada şizofreniye daha özgül olduğu düşünülen dikkat, sözel bellek ve çalışma belleğinin endofenotip aday ölçütlerini karşıladığı gösterilmiştir(52).

Şizofrenide dikkat; odaklanmış dikkatin uzun süre korunması (sustained focused attention), seçici dikkat (selective attention) ve dikkatin bilişsel kontrolü gibi farklı biçimlerde bozulabilir. Seçici dikkat ve dikkatin bilişsel kontrolünün işlem belleği ile güçlü ilişkileri gösterilmiştir; ancak şizofrenideki bilişsel işlevlerle ilgili yapılan faktör analizi çalışmaları odaklanmış dikkatin uzun süre korunmasının diğer işlevlerden ayrı olduğuna işaret etmektedir(53,54). Şizofrenide odaklanmış dikkatin uzun süre korunması yaygın olarak Sürekli Performans Testleri (Continuous Performance Tests-CPT) ile değerlendirilmektedir. Yapılan farklı çalışmalarda SPT'nin şizofrenide hastalığın farklı dönemlerinde bozulma gösterdiği ve antipsikotik tedaviyle ilişkili olmadığı, ancak antipsikotik tedavinin bozukluğu azaltabildiği gösterilmiştir(52). Ayrıca şizofreni hastalarının yakınlarıyla yapılan çalışmalarda da SPT bozukluğu saptanmıştır. SPT bozukluğunun özgül bir genle ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar oldukça yenidir. Yapılan çalışmalarda 22q11 delesyonu olan şizofreni hastalarında SPT bozukluğu bulunmuştur. Ayrıca 6p24 kromozom bölgesi ile SPT bozukluğu arasında da bir ilişki olduğu

görülmüştür(55,56). Endofenotip adaylarının belirlenmesinde heritabilite önemli bir faktördür ve sağlıklı ailelerde yapılan çalışmalarla SPT'nin heritabilitesi %49 olarak bulunmuştur(57).

Çalışma belleği şizofreni için oldukça güçlü bir endofenotip adaydır. Şizofreni hastalarında çalışma belleğindeki bozukluğun dorsolateral prefrontal korteksten köken aldığı düşünülmektedir. Çalışma belleği bozuklukları şizofreninin farklı dönemlerinde gözlenebilmektedir ve akut psikotik belirtilerden etkilenmemektedir. Şizofreni hastalarında ve şizofreni hastalarının etkilenmemiş yakınlarında çalışma belleği bozukluğu görülmektedir(52).

Lezak yönetici işlev bozukluklarında beş tür davranış görülebildiğini belirtmiştir. Bunlar; davranışı başlatamama; perseverasyon, katılık; davranışı durduramama, impulsivite, disinhibisyon; kişinin yaptıklarının farkında olamaması ve sosyal ortamlarda rolünü algılayamama ile birlikte performansındaki hataları değerlendirememesi; soyut uyarıları ve durumları anlayamama, hedefe yönelik davranışları sürdürememe ve davranışları planlayamamadır(58). Amaca yönelik davranışların planlanması ve bu işlevleri sıralama becerisindeki bozukluk frontal lob hasarlı ve konfüzyonel durumda olan hastalarda gözlenmektedir(45).

Londra kulesi testi, 1982'de frontal lob hasarı olan olgularda yönetici işlevleri ve planlama becerisini değerlendirmek üzere Tim Shallice tarafından geliştirilmiştir(58). Londra Kulesi Testi (LKT), temel olarak problem çözme ve planlama becerileri olmak üzere, davranışsal inhibisyon, impuls kontrolü, bilişsel esneklik, muhakeme, kural yönetimli davranış gibi yönetici işlevleri değerlendirmektedir(58). Yapılan bazı çalışmalarda LKT esnasında, sol dorsolateral frontal kortekste akımın arttığı, ek olarak planlamaya daha fazla zaman ayıranlarda prefrontal aktivasyonun yüksek olduğu gösterilmiştir. Hamleleri oluşturma, seçme ve hatırlamada ise dorsal prefrontal korteksin aktive olduğu bildirilmektedir(58). LKT sırasında, olası çözümlerin değerlendirilmesinden, uygun motor hareketlerin oluşturulmasına kadar bir çok görevde çalışma belleğinin önemli bir rolü vardır. Ve oluşturulan her çözümün, geçici olarak bellekte depolanması gerekmektedir. Unterrainer ve ark. (2004) yaptığı bir çalışmada planlama süresinin uzunluğunun (başlama süresi) uygulama zamanının kısalığı ve daha etkin sonuç (toplam hamle sayısının az olması) ile korelasyonu olduğu saptanmıştır. Kremen ve ark.'nın 690 erkek ikiz ile yaptıkları çalışmada LKT'nin heritabilitesi %40

olarak bulunmuştur(59). LKT sonuçlarının genetik korelasyonunun yüksek olması endofenotip adayı olarak öne çıkarmaktadır.

Yapı geçerliliği çalışması için 129 DEHB tanısı alan çocuğa LK testi ile beraber bir dizi nöropsikolojik test uygulanmıştır. Sonuçlar, özellikle yönetici problem çözme ölçekleri ile

LKT arasında belirgin bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin, Wisconsin Kart Eşleme Testi'nde perseveratif tepkiler azaldıkça ve tamamlanan kategori sayısı arttıkça, Londra Kulesi Testi'nde toplam hamle sayısı, toplam zaman ihlali ve toplam kural ihlalinin azaldığı yönünde anlamlı ilişki bulunmuştur(60).

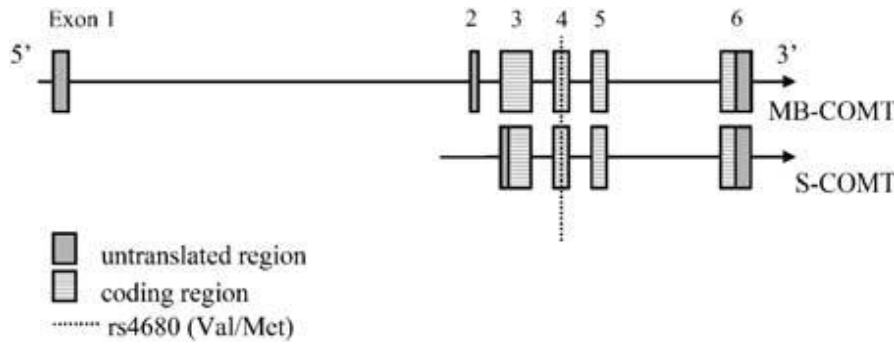
WKET ile yapılan ilişkilendirme çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda sağlıklı kişilerde ve şizofreni hastalarında COMT val158met polimorfizmi ile WKET perseverasyon hataları ilişkili bulunmuşken(5,61,62), bazı çalışmalarda şizofreni hastalarında ilişki bulunamamıştır(63,64). WKET performansının heritabilitesi ile ilgili 4 yayın vardır. Bunlardan ikisi örneklem sayısı az olan çalışmalardır (30 ve ya daha az ikiz) ve WKET sonuçlarında genetik etki saptamamışlardır(65,66). Daha geniş örneklem sayısı olan bir çalışmada (58 MZ, 25 DZ) Anokhin ve ark. (67) her bir WKET skorunda değil ama bazılarında orta düzeyde genetik etki olduğunu saptamıştır. Son olarak Kremen ve ark. (59) geniş bir örneklemde (300 ikizden fazla) WKET skorlarında genetik etki saptamamıştır. Bu sonuçlar WKET için endofenotip adayı olarak şüpheli yaklaşmak gerektiğini düşündürmektedir.

II.G. ŞİZOFRENİ VE KOGNİTİF ENDOFENOTİPLERLE İLİŞKİLİ İKİ ADAY GEN

II.G.1. COMT (Katekol-o-metil transferaz)

Yürütücü işlevler insan zekasının önemli komponentidirler. İnsan dışındaki diğer primatların fizyolojisi ve insanlarda yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmaları yürütücü işlevlerde prefrontal korteksin önemini gösterir. PFK orta beyinden dopamin projeksiyonları alır. Frontal dopamin seviyesinin yürütücü işlev performansında kritik bir önemi olduğunu gösteren birçok kanıt vardır. Bu nedenle dopaminergik sistem metabolizmasında etkili genlerin yürütücü işlevlerdeki bireysel farklılıkları

açıklayabileceği düşünülür. Bunların içinde COMT geni en fazla çalışılan genlerden biridir. COMT geni kromozom 22q11 de lokalizedir ve 6 eksonu bulunur. Bu gen dopamin, norepinefrin ve epinefrinin yıkımında görevli enzimi içerir. İki promoter farklı isoformları kodlar, membrane bound COMT (MB-COMT) ve soluble COMT (S-COMT). MB-COMT özellikle nöronlarda ekprese olur. S-COMT çoğunlukla karaciğer, kan ve böbrek gibi diğer dokularda ekprese olur. İnsan MB-COMT'un, PFK'deki dopamin uyarımı regulasyonunda kritik bir rolü vardır. Bu gen kodon 158 bölgesinde sık görülen fonksiyonel bir tek nükleotid polimorfizm (SNP) (rs4680) içerir (bknz şekil 2)(68).



Şekil 2. COMT geni ve fonksiyonel tek nükleotid polimorfizmi (SNP) rs4680, 22q11.21.

Met aleli val aleline kıyasla daha düşük aktiviteli enzimi kodlar ve diğer türlerde benzer bir polimorfizm görülmediği için sadece insan türüne spesifik olduğu varsayılır. Met/met taşıyıcısı olan kişilerdeki enzim aktivitesindeki azalma val aleli için homozigot olan kişilerle karşılaştırıldığında daha yüksek dopamin seviyesine neden olur. Met/val heterozigot olan kişiler ise homozigot olanların enzim aktivitelerinin arasında bir değerde enzim aktivitesine sahiptir. Frontal dopamin seviyesi yürütücü fonksiyonlar için kritik bir öneme sahip olduğundan Met taşıyıcılarındaki COMT aktivitesindeki azalma kognitif performans açısından avantajlı olabilir(69). Savitz ve ark. göstermiştir ki; COMT val158met polimorfizmi ile kognitif fonksiyonlar arasında ilişkiyi araştıran 26 ilişkilendirme çalışmasından 20'sinde anlamlı ilişki bulunmuştur(70). İki çalışma hariç tüm çalışmalarda düşük aktiviteli met aleli yürütücü işlevlerle ilgili daha iyi performansla ilişkili bulunmuştur. Ama bu çalışmalar az sayıda örneklem sayısına sahip

ve ya klinik örneklerle (çocuklarda DEHB ve ya erişkin şizofreni hastaları gibi) yapılmış çalışmalardır. Geniş sayıda örnekleme sahip sağlıklı erişkin erkeklerde yapılan çalışmada yürütücü fonksiyonlar ve COMT polimorfizmi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ayrıca Mattay ve ark. PFK’de COMT val158met polimorfizminin yürütücü fonksiyonlarda ki rolunun doğrusal bir ilişki olmadığını göstermiştir(71). Met aleli için homozigot olan bireyler val aleli için homozigot olanlardan daha iyi performans gösterse de, met homozigot olanlara dopamin agonisti verildiğinde performansları düşerken, dopamin seviyesi daha az olan val homozigotların performansı dopamin agonisti ile yükselir. Bu, PFK dopamin seviyesinin COMT aktivitesi ile ilişkili olduğunu ama yürütücü işlev performansı ile doğrusal bir ilişki olmadığını ve ters U şeklinde bir ilişki olduğunu düşündürür.

II.G.2. DRD2 (Dopamin 2 Reseptörü)

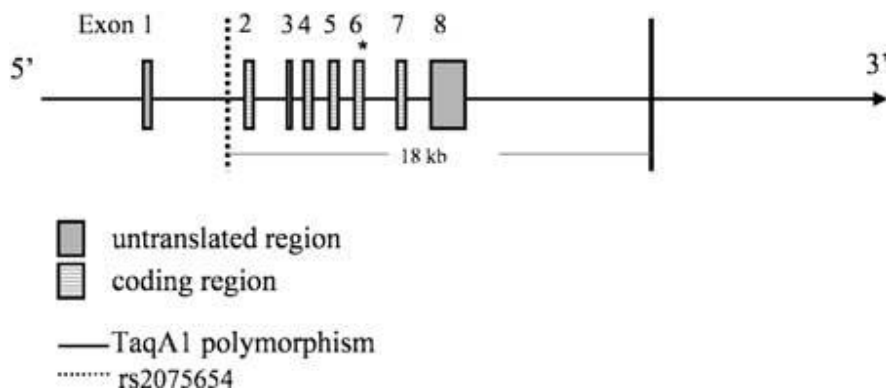
D2 dopamin reseptörü (DRD2) nöropsikiyatrik bozukluklarda en fazla araştırılan genlerden biridir. İnsan dopamin D2 reseptör geni 11q22-q23 bölgesinde lokalizedir ve birçok polimorfizm içerir. Taq1A polimorfizmi A1 ve A2 allellerini oluşturur. İnsanda yapılan postmortem beyin çalışmalarında, bir ve ya iki A1 aleli olanlarda (A1 taşıyıcıları) hiç A1 aleli olmayanlara kıyasla striatumda ve kaudat nukleusta DRD2 yoğunluğunun daha az olduğu gösterilmiştir. İki in vivo çalışmada PET ile yapılan çalışmalarda A1 taşıyıcılarında bağlanma potansiyelinde anlamlı azalma vardır (72).

1990 yılında Taq1A DRD2 minor (A1) aleli ile ciddi alkolizmin ilişkili olduğu saptandıktan sonra birçok uluslararası çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların metaanalizi göstermiştir ki, DRD2 A1 aleli frekansı ve prevalansı kontrollerle karşılaştırıldığında alkolizmi olan kişilerde anlamlı derecede yüksektir. DRD2 geninin varyantları kokain, nikotin, opiat gibi diğer bağımlılıklarda da ve obesitede ilişkili saptanmıştır. Bu nedenle DRD2 geninin “ödül geni” olduğu varsayılmıştır(72). DRD2 geni şizofreni, postravmatik stress bozukluğu, hareket bozukluğu ve migrende de araştırılan genlerdendir. DRD2 varyantları ve fenotipik farklılıklar araştırılmıştır. DRD2 A1 aleli taşıyıcılarında beyin glukoz metabolizmasında azalma ve D2 dopamin reseptör sayısında azalma bu fenotiplerden bazılarıdır. Ayrıca DRD2 varyanları ile nörofizyolojik, nöropsikolojik farklılıklar, stress cevabı, mizaç ve tedavi cevabı ile ilişkiler gözlemlenmiştir(72).

Şekil-3 dokuz DRD2 varyantının lokalizasyonunu göstermektedir. Bu varyanlar içinde Taq1A en sıklıkla araştırılan varyanttır.

Ön uyarı inhibisyonu (prepulse inhibition/ Öİ) testinde irkilme yanıtında beklenen azalmanın olmamasının da duysal-motor kapılımadaki bozukluğun bir göstergesi olduğu bilinmektedir. Sağlıklı bireylerde yüksek bir ses ve ya parlak bir ışık gibi güçlü bir uyarının 100 milisaniye kadar hemen öncesinde daha zayıf bir uyarı verildiğinde, şiddetli uyarıya verilen irkilme yanıtında refleks bir azalma olur. Öİ'nin nöroanatomi ile ilgili çalışmalar duysal-motor kapılamanın düzenlenmesinde kortiko-striato-pallidopontin ve kortiko-striato-pallido-talamik devreler gibi ön beyin nöron devrelerinin ve pontadaki birincil irkilme devresinin rol oynadığını ortaya koymuştur. Hem insan hem de hayvan çalışmalarında Öİ'nin düzenlenmesinde rolü olan nörokimyasal etkenler arasında en önemlisi ön beyin dopamin sistemi ve striatal dopamin D2 reseptörleridir(73).

Compton ve ark. DRD2 geni A1 aleli ile agresif mizaç ve impulsivitenin ilişkisi olduğunu göstermiştir(74).



Şekil 3. DRD2 geni ve Taq A1,11q23.

III. OLGULAR VE YÖNTEM

III.A. OLGULARIN SEÇİMİ

Olgular İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Psikiyatrik Bozukluklar Polikliniğinde ve genel poliklinikte DSM-IV'e göre şizofreni tanısı konulan 18–65 yaş arası hastalardan oluşturulmuştur. Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan 14.12.2010 tarihinde onay alınarak başlanmıştır (Ek 1). Olgular yazılı ve sözlü bilgilendirilerek, onayları alınarak, “Gönüllü Bilgilendirilmiş Onay Formu” (Ek 2) imzalatıldıktan sonra kanları alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- DSM IV kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olması
- 18-65 yaş arasında olması
- Ek nörolojik tanının olmaması
- Alkol, madde bağımlılığı ve ya kötüye kullanımının olmaması
- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olma

Dışlama kriterleri:

- Ek nörolojik tanının olması
- 18-65 yaş aralığının dışında olması
- Alkol, madde bağımlılığı ve ya kötüye kullanımının olması
- Son 1 yıl içinde EKT yapılmış olması

III.B. OLGULARIN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

III.B.1. Sosyodemografik Veri Formu:

Araştırmacılar tarafından geliştirilen yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim düzeyi gibi sosyodemografik bilgilerle hastanın ve ailesinin tıbbi ve psikiyatrik öyküsünü sorgulayan yarı yapılandırılmış form kullanılmıştır (Ek 3).

III.B.2. Kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği:

Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) özellikle psikotik hastalarda depresif, psikotik, negatif belirtilerin yanı sıra dikkat, yönelim gibi işlevlerin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş bir ölçektir. Overall ve Gorham'ın geliştirdiği KPDÖ, psikotik bozukluğun pozitif belirtilerine ağırlık vermektedir(75). Ölçek, yatan hastalar için düzenlenmiş, Ventura ve ark. tarafından genişletilerek madde sayısı 24'e çıkarılmış, ayaktan izlenen psikotik hastalar için uyarlanmış ve çalışmada da bu formu kullanılmıştır (76). Her madde söz konusu belirtinin şiddetiyle orantılı olarak 1-7 arası puan alır. 24 maddelik ölçeğin ilk 13 maddesi tüm veri kaynaklarından (aile üyeleri, hemşire gibi) yararlanarak, diğer maddeler görüşme sırasındaki bulgulara göre puanlanır. Toplam skoru psikotik tablonun şiddeti hakkında bilgi verirken, düşünce bozukluğu, emosyonel çekilme, anksiyete-depresyon, saldırganlık ve ajitasyon olmak üzere dört özgün alt ölçeği de içerir(77). Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik ile ilgili ön çalışmalar yapılmıştır(78). (KPDÖ formu Ek-4'de sunulmuştur.)

III.C. OLGULARIN NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRİLME ARAÇLARI

III.C.1. Sürekli Performans Testi (SPT):

Dikkatin sürdürülebilme yetisini ölçen bu test uyaran akışı içinde rastgele meydana gelen değişikliklerin izlenebilmesi esasına dayanır. Araştırmada kullanılan SPT bilgisayar monitöründe görünüp kaybolan harflerle gerçekleştirilmektedir. Hedef uyaran olarak her "Z" harfinden sonra gelen "A" harfi seçilmiştir. Hedef uyaranlar toplam uyarının %36'sını oluşturmaktadır. SPT'nin değerlendirilmesi bilgisayar tarafından gerçekleştirilmektedir ve elde edilen parametreler şunlardır:

1. Doğru yanıt sayısı: doğru yanıt verilen hedef uyaran sayısını verir.
2. Atlama (omission) hata sayısı: kaçırılan hedef uyaran sayısını verir.
3. Hatalı basma sayısı (comission): hedef uyaran dışındaki uyaranlara verilen yanıt sayısını göstermektedir.
4. Doğru yanıt latansı: deneğin hedef uyaranı saptaması ile yanıtın verilmesi arasındaki ortalama süreyi belirtir.

5. Hatalı basma latansı: deneğin hatalı yanıtlarının ortalama süresini verir.

Genel olarak atlama skorları dikkatsizlik, hatalı basma skorları ise impulsivite ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir. Düşük test sonuçları dikkatin sürdürülebilmesi ve konsantrasyon için gerekli temel yapıya ait bir bozukluğu gösterebilir, ancak, dikkatin dağınık olması ya da hedef olmayan uyaranlara uygunsuz tepkinin baskılanmamasından da etkilenir(45).

III.C.2. Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test [WCST]):

WKET, ilk olarak 1948 yılında Berg tarafından geliştirilmiştir. Heaton testi gözden geçirmiş ve son şeklini vermiştir(79). Soyutlama, kavramsallaştırma, mental esneklik, problem çözme, kategori oluşturma ve kategori değiştirebilme becerisini ölçebilmek için geliştirilen test aynı zamanda karmaşık dikkat becerisini de ölçmektedir. Bu testte, hastanın önünde sırasıyla dizilmiş bir kırmızı üçgen, iki yeşil yıldız, üç sarı artı, dört mavi daire vardır. Bu kartlar kırmızı, yeşil, sarı, ve mavi renklerde; ve üçgen, yıldız, artı, ve daire şeklinde; ve birli, ikili, üçlü, ve dördü olacak biçimde düzenlenmiştir. WKET’de 2 tane 64 karttan oluşan deste vardır. Deneğin yapması gereken ilk destenin üstünden bir kart alıp, bu kartın uyaran kartlarından hangisi ile eşleştiğini bulmaktır. Yönerge verirken deneğe neye göre nasıl eşleyeceğine dair ipucu verilmemelidir. Deneğin yaptığı her eşlemeden sonra doğru ya da yanlış olduğuna dair geri bildirimde bulunulur. Denekten, geri bildirimlerden yararlanarak eşleme kuralını tespit etmesi beklenmektedir. Eşleme kuralı kısaca şöyledir: Önce renk kuralına göre eşleme yapılmalıdır. Denek renk ile eşleşen üst üste 10 tane doğru eşleme yaptığında kural değişmektedir. Artık deneğin şekil kuralına göre eşleme yapması beklenmektedir. Deneğin şekil dışındaki tüm eşlemeleri için “yanlış” geri bildiriminde bulunulur. Denek üst üste 10 tane doğru eşleme yaptığında bu sefer miktar kuralına göre eşleme yapması beklenir. Artık miktar dışındaki eşlemelerin hepsine “yanlış” geri bildiriminde bulunulur. Miktar kategorisi tamamlandığında deneğin bir kez daha sırasıyla renk, şekil ve miktar kategorilerine göre eşleme yapması gerekmektedir. Denek 6 kategoriye oluşturduğunda ya da 128 kartın tamamını kullandığında teste son verilir. Deneğin, renk, şekil ve miktara göre eşleme yapılabileceği fikrine ulaşması için soyutlama becerisinin korunuyor olması gerekmektedir. Frontal karmaşık dikkat sisteminde bir bozukluk olduğuna ilişkin bir hata tipi perseverasyonlardır. Denekler iki tip perseverasyon hatası yapabilir. 1) İlk eşleme

kategorisi renk olduğu halde denek ısrarla şekil veya miktar kategorisine koymaya devam eder, geri bildirimlerden yararlanmaz; 2) Bir önceki kategoriye takılıp kalma. Örneğin: Renk kategorisi ile başlamıştır ve üst üste 10 kere doğru eşleyerek renk kategorisini tamamlamıştır. Artık şekil kategorisine göre eşleme yapması beklenmektedir. Geri bildirimlere rağmen denek bir önceki kategoriye göre eşleme yapmaya devam eder. Perseverasyon tipi hataların dışında, frontal karmaşık dikkat bozukluğunun varlığına işaret eden diğer hata tipi “kurulumu sürdürmemeye” şeklindedir(80). Denek belli bir eşleme ilkesine göre eşleme yapmaktayken ve testör “doğru” diye geri bildirim veriyorken hastanın eşlemek üzere eline aldığı kartı o sırada “doğru” geri bildirimini alan özelliğe göre değil de, kartın başka özelliğinin hastanın dikkatini çeldirmesi sonucunda, o başka özelliğe göre yanlış bir eşleme yapmasıdır. Frontal lezyonlu hastalarda, genellikle, perseverasyon miktarı ve kurulumu sürdürme hataları fazla iken, Alzheimer demansı hastaları, kuralı soyutlayamadıkları için 3 tip kategoriye bulamaz ve kategori oluşturamazlar(81). Çalışmamızda WKET’in bilgisayar versiyonu kullanılmıştır.

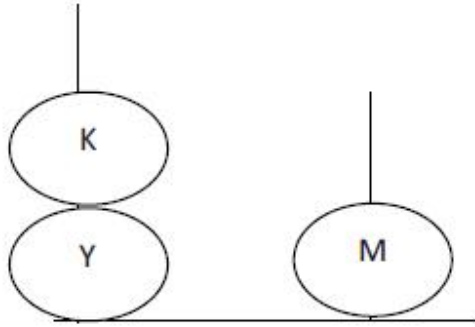
III.C.3. Londra Kulesi Testi (LKT):

Orijinal LK testi, problem çözme becerisini araştırmak amacıyla yapay zeka araştırmalarında kullanılan Hanoi Kulesi testinin değişimiyle tasarlanmış bir testtir(82,83). Hanoi Kulesi testi, aynı uzunlukta 3 çubuğa sahip bir tahtadan ve her soruda birer birer artan, büyükten küçüğe doğru sıralanması gereken, aynı renklere fakat farklı çaplara sahip halkalardan oluşmaktadır. Orijinal LK testi ise, en büyüğü 3, ortancası 2, en küçüğü 1 tane boncuk alabilen farklı uzunluktaki 3 çubuğa sahip testör ve katılımcıya ait kule tahtalarından ve her bir kule tahtası için 1 yeşil, 1 mavi ve 1 kırmızı olmak üzere toplam 3 boncuktan meydana gelmektedir (bkz., Şekil 4). LK testinde katılımcının görevi, testörün kule tahtasındaki şeklin aynısını en az hamlede kendi kule tahtası üzerinde yapmaktır. LK testinde katılımcıya, farklı hamle sayılarına sahip problemler (en az hamleli olan sorulardan en fazla hamleli olan sorulara doğru) verilmekle beraber değişik çözüm yolları olan fakat aynı hamle sayılarına sahip problemler de verilmektedir(82). Test, yetişkinler için biri örnek, ikisi alıştırma olmak üzere toplam 13 problemten oluşmaktadır. Örnek problem bir hamlede, alıştırma problemleri iki hamlede çözülmektedir. Diğer problemlerin hamle sayıları ise 4 ile 7 arasında değişmektedir.

Testin uygulanışı sırasında kule tahtalarının belirli bir düzende olması gerekmektedir. Katılımcının el tercihi ne olursa olsun, katılımcıya ait kule tahtasının en uzun çubuğu, katılımcının sağ elinin olduğu tarafa denk düşmelidir ve iki kule tahtası arasında yaklaşık 5 cm. mesafe olmalıdır. Test boyunca takip edilmesi gereken iki kural bulunmaktadır: Bir çubuğa, o çubuğun alabileceğinden daha fazla boncuk koyulamaz (1. tip kural) ve aynı anda iki veya daha fazla boncuk bir çubuktan çıkartılamaz (2. tip kural). Katılımcıdan mümkün olduğunca az hamlede problemleri çözmesi istenir. Katılımcı, bir boncuğu bir çubuktan çıkartıp, o boncuğu aynı veya başka bir çubuğa koyduğu an bir hamle yapmış olur. Her soru için katılımcıya 120 saniye yani 2 dakika süre verilir. Katılımcı, 2 dakika içerisinde soruyu çözemezse başarısız kabul edilir. Test süresince, örnek ve alıştırma problemleri dışında (örnek ve alıştırma problemleri için sadece hamle sayısı kaydedilmektedir) her bir problem için hamle sayısı, doğru sayısı, başlama zamanı, yürütme zamanı, problem çözme zamanı, kural ihlali sayısı (1. ve 2. tip kural ihlali), zaman ihlali olmak üzere toplam 7 adet ölçüm kaydedilmektedir. Testin uygulanması sırasında dikkat edilecek bir nokta denegin bir problemi, 2 dakika geçtiği halde çözememesi durumunda hamle sayısının 20 olarak kabul edilmesidir. Aynı durum denek bir problemin çözümü için 20'den fazla hamle yaptığında da geçerlidir(58). Londra Kulesi Testi, planlama becerisini, doğruluk, hız ve kural takibi bakımından değerlendiren, çok yönlü ölçüm duyarlılığı olan bir testtir. Yaş ilerledikçe kişilerin belirli bir görevi yapmak için daha fazla zaman harcadıkları da göz önünde bulundurulmalıdır(58). Sonrasında 10 soru için bütün puan tipleri kendi aralarında toplanarak toplam hamle puanı, toplam doğru puanı, toplam başlama zamanı, toplam yürütme zamanı, toplam problem çözme zamanı, toplam kural ihlali ve toplam zaman ihlali hesaplanmaktadır. Toplam hamle puanı, her soru için gereken minimum hamle sayısından daha fazla miktarda yapılan hamle sayısının hesaplanması ile elde edilir. Bu puan, katılımcının yönetici planlama becerisinin niteliği hakkında bilgi verir. Ne kadar az, fazladan hamle yapılmışsa, o kadar iyi planlı çözümler üretilmiştir. Toplam doğru puanı, minimum hamle sayısını -yani tamamen doğru şekilde çözülen soruların sayısını- gösterir ve bu ölçüm de katılımcının planlama ve problem çözme becerisinin ne seviyede olduğunu gösterir. Toplam kural ihlali puanı, katılımcının belirli kurallar altında yönetici planlama ve problem çözme davranışını kazanma ve kontrol etme becerisini yansıtır. Toplam zaman

ihlali puanı, katılımcının belirli bir zaman içerisinde planlama ve problem çözme becerisini yansıtır. Test boyunca hesaplanması gereken üç tane de zaman puanı vardır. Bu zaman puanlarının her biri saniye cinsinden hesaplanır. Başlama zamanı, problemin sunulmasından katılımcının ilk hamleyi başlatmasına kadar geçen süreden oluşur. Başlama zamanı puanı, toplam hamle puanı ile birlikte düşünüldüğünde, problem çözme tepkisini başlatmadan önceki etkili planlama becerisini gösterir. Yürütme zamanı, ilk hamlenin başlatılmasından problem çözmenin tamamlanmasına kadar geçen süreden oluşmaktadır. Yürütme zamanı puanı, test problemlerinin ne kadar çabuk çözülebildiği gösterir. Toplam problem çözme zamanı puanı, toplam başlama zamanı puanı ile toplam yürütme zamanı puanının toplamından oluşur. Katılımcının test boyunca genel olarak ne kadar süre kullandığını gösterir(82).

(Y: Yeşil, M: Mavi, K: Kırmızı)



Şekil-4. Londra Kulesi Testi

III.D. GENETİK ARAŞTIRMALAR

III.D.1. DNA izolasyonu:

Hastalardan EDTA'lı tüplere 10 ml venöz kan alındı. Tüpler 3000 rpm'de santrifüj edildikten sonra lökositlerin bulunduğu faz (buffy coat) pastör pipeti ile temiz tüpe aktarıldı. Üzerine 10 ml'ye kadar hücre patlatma solüsyonu (0.144 M NH_4Cl , 1 mM NaHCO_3) ilave edilip 10 dakika bekletildikten sonra 3000 rpm'de santrifüj edildi. Üst sıvı atıldıktan sonra hücrelerin oluşturduğu pelete zarar vermeden ve eritrositlerinden tamamen arındırılincaya kadar hücre patlatma solüsyonu ile 3 kez yıkama işlemi yinelenildi. Elde edilen beyaz peletin üzerine 2.5 ml çekirdek patlatma solüsyonu (10 mM Tris-HCl, 10 mM EDTA, 50 mM NaCl) ilave edilip, peletin solusyonda çözülmesi sağlandı. Ardından 100µl %20'lik sodyum dodesil sülfat (SDS) eklendi ve karıştırıldı. Proteinlerin parçalanması için 100µl proteinaz K (2 mg/ml) ilave edilerek 42°C'de su banyosunda 1 gece bekletildi. Ertesi gün tüplere 1.5 ml 6 M NaCl çözeltisi eklendi. İyice çalkalanarak karıştırıldıktan sonra 3000 rpm'de 30 dakika santrifüj edildi. Tuz sayesinde çöken proteinlerden oluşan pelete dokunulmadan üst sıvı başka bir tüpe aktarıldı. Üzerine 1:3 oranında etanol eklendi. Hafifçe çalkalayarak iplikçik halinde görünür olan DNA, steril DNA tüplerine alındı. Alkolün uçması için bekletildi. Elde edilen DNA steril distile suda çözüldü. Homojen olarak bir dağılım sağlandıktan sonra optik yoğunlukları (O.D.) 260 nm'de spektrofotometrede ölçülerek miktar tayinleri yapıldı. Elde edilen değerlere göre 30 µg/ml olacak şekilde DNA sulandırımı hazırlandı. DNA'ların protein oranını belirlemek için de 280 nm de ölçüm yapıldı.

III.D.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu = PZR

PZR, dizisi bilinen bir DNA bölgesinin in vitro olarak çoğaltılmasını sağlayan ve DNA molekülünün milyonlarca kopyasını kısa zamanda yapmaya olanak sağlayan bir teknik olarak bu çalışmada kullanılmıştır. Her iki gene ait polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) koşulları, bağlanma ısıları, kullanılan dNTP ve MgCl_2 konsantrasyonları ayrı ayrı değiştirilip belirlenerek optimize edildi.

III.D.2.a. COMT val158met polimorfizminin ARMS-PCR yöntemi ile tespiti (7)

COMT geni 22q11 kromozom bölgesinde lokalizedir ve 6 ekson içerir. Ekson 4'te sık görülen bir polimorfizm G→A nükleotid değişimi ile oluşur ve proteinde (MB-COMT kodon 158) valin amino asidinin metionin ile değişimini kodlar. Tek bir nükleotid değişimi enzim aktivitesinde %67-75 azalmaya neden olur(7). Bu düşük aktiviteli alel L (low activity), diğeri H (high activity) ile gösterilmiştir. Çalışmamızda her iki alelin saptanmasında tek basamaklı dört primer ile amplifikasyon yöntemi (ARMS-PCR) kullanıldı. PZR işlemi, son hacim 25 µl olacak şekilde, amonyumlu (NH₄) tampon kullanılarak yapıldı.

COMT PZR primerleri aşağıdaki gibidir:

P1(forward), 5'-CCAACCCTGCACAGGCAAGAT-3'

P2(reverse), 5'-CAAGGGTGACCTGGAACAGCG-3'

P3(forward), 5'-CGATGGTGGATTTCGCTGaCG -3'

P4(reverse), 5'-TCAGGCATGCACACCTTGTCTTtAT-3'

Tablo-3'de PZR'da kullanılan parametreler ve miktarları, tablo-4'de ise PZR protokolü gösterilmektedir.

Tablo-3. ARMS-PCR için kullanılan miktarlar ve parametreler

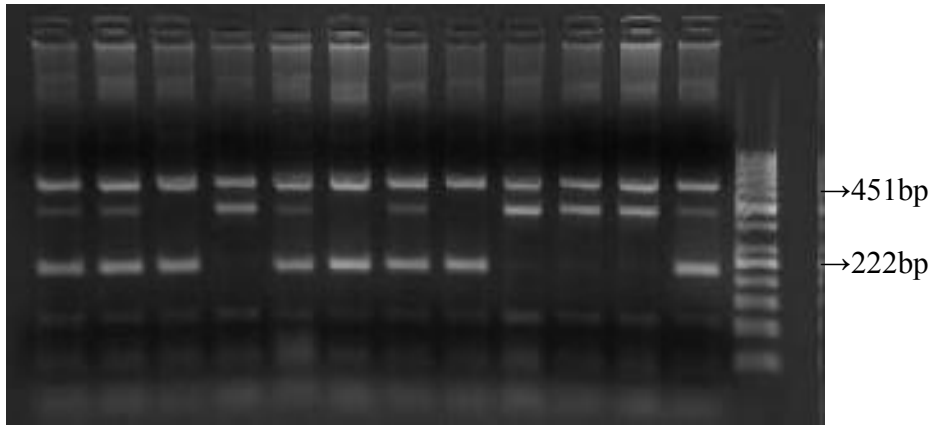
	Son konsantrasyon (25 µl'de)
10x potasyumlu(KCl) tampon	
MgCl ₂	1.25 mM
Primer 1	0.5 µM
Primer 2	0.5 µM
Primer 3	0.5 µM
Primer 4	0.5 µM
dNTP	100 µM
DMSO	%5
Taq DNAPolimeraz	1 U
DNA	100 ng

Tablo-4: PZR döngü parametreleri

Denatürasyon	94°C'da	4 dakika	
Denatürasyon	94°C'da	30 saniye	
Primer bağlanma	62°C'da	30 saniye	(30 siklus)
Uzama	72°C'da	20 saniye	

Uzama	72°C'da	5 dakika
-------	---------	----------

Elde edilen PZR ürünleri etidyum bromür (EtBr) içeren %1.5'luk agaroz jelde yürütüldüğünde her üç genotipinde kolaylıkla ayırt edilebildiği görüldü. COMT-H ve COMT-L alelleri sırasıyla 451 baz çifti (bp: base pair) ve 222 bp olarak görülmüştür (bknz Şekil-5). Amplifikasyon için Primer 1 ve Primer 2'nin uygun bir şekilde kullanıldığını kontrol etmek için 626 bp bant her zaman elde edildi. Böylece heterozigotlarda 3 bant (626, 451 ve 222 bp), met/met homozigotlarda 626 ve 222 bp olan 2 bant, val/val homozigotlarda 626 ve 451 bp olan 2 bant görüldü.



Şekil-5. COMT-H ve COMT-L alellerinin ARMS-PCR sonrası agaroz jele yüklenen ürünlerin görüntüsü

Şekil-5'teki örneklerde ilk iki kuyucuktaki ürünler COMT-HL (heterozigot, Val/Met), üçüncü kuyucuktaki COMT-LL (homozigot, Met/Met), dördüncü kuyucuktaki COMT-HH (homozigot, Val/Val) olduğu görülmüştür.

III.D.2.b. DRD2 TaqIA polimorfizminin PCR-RFLP yöntemi ile tespiti(8)

DRD2 geni 11q22-11q23 kromozom bölgesinde bulunur. 8 ekson ve 7 introndan oluşur. G-protein bağlantılı 7-transmembran domain reseptör proteini kodlar(8). DRD2 Taq1A polimorfizmi, 3' bölgesinde, 8. eksonun 10kb uzağında lokalizedir. Bu polimorfizm A1, A2 alellerini oluşturur.

DRD2 TaqIA polimorfizmi, genomik DNA bölgelerinin PZR ile amplifikasyonu, daha sonra da restriksiyon enzimi ile kesilme paterninin saptanması (PCR-RFLP= Polymerase chain reaction –restriction fragment length polymorphism) ile tarandı. Yöntemin temeli DRD2 geninin araştırılan polimorfik noktalarındaki nükleotid farklılıklarına göre seçilen uygun enzimlerin kesme özelliğine dayanmaktadır.

DRD2 PZR primerleri aşağıdaki gibidir:

5'-CCGTCGACGGCTGGCCAAGTTGTCTA-3'

5'-CCGTCGACCCTTCCTGAGTGTCATCA-3'

310 bp'lık PZR ürünleri TaqI enzimi ile 65 °C'da 12-16 saat inkübe edildiğinde A1 aleli kesilmeden kalırken A2 aleli 130 bp ve 180 bp olarak iki parçaya bölünür.

PZR işlemi, son hacim 25 µl olacak şekilde tablo-5'deki miktarlarda yapılmıştır. Tablo-6 DRD2 geni için çalışmada kullanılan PZR protokolünü göstermektedir.

Tablo-5. DRD2 PCR-RFLP için kullanılan parametreler ve miktarları

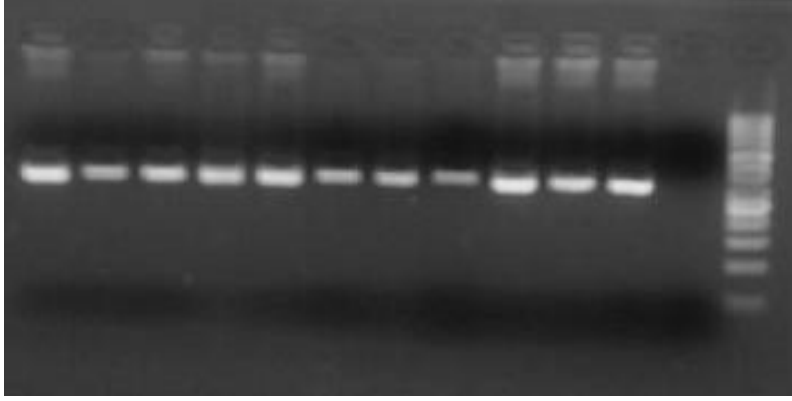
	Son konsantrasyon (25 µl'de)
10x amonyumlu (NH ₄) tampon	
MgCl ₂	2mM
DRD2F	0.4 µM
DRD2R	0.4µM
dNTP	200mM
Taq DNAPolimeraz	1U
DNA	100ng

Tablo-6. PZR Döngü Parametreleri

Denatürasyon	94°C'da	30 saniye	(30 siklus)
Primer bağlanma	68°C'da	40 saniye	
Uzama	72°C'da	40 saniye	

PZR aşaması sonrası amplifikasyon kontrolü %1.5'luk agaroz jel elektroforezi ile yapıldı. Agaroz jele 50 baz çifti DNA (Promega) merdiveni (ladder) ile yüklenen PZR ürünleri 30 dakika yürütüldü. UV ışık altında kamera ile görüntüler bilgisayara aktarıldı. Bu görüntülemelerin incelenmesiyle gen bölgesinin amplifiye olduğu anlaşıldı. Ardından 12 µl ürün, 4 ünite TaqI restriksiyon enzimi, 1,5 µl restriksiyon enzim tamponu ve 0,9 µl

dH₂O ile toplam 15 µl hacim içerisinde 65°C 12-16 saat inkübasyona bırakıldı. Kesim ürünleri, EtBr içeren %2.5'luk agaroz jelde yürütülüp tablo-7'de belirtilen alellerin varlığı belirlendi. PZR ürünlerinin agaroz jelde yürütülmesi Şekil-6'da, restriksiyon sonrası alellerin agaroz jelde yürütülmesi Şekil-7'de gösterilmiştir.

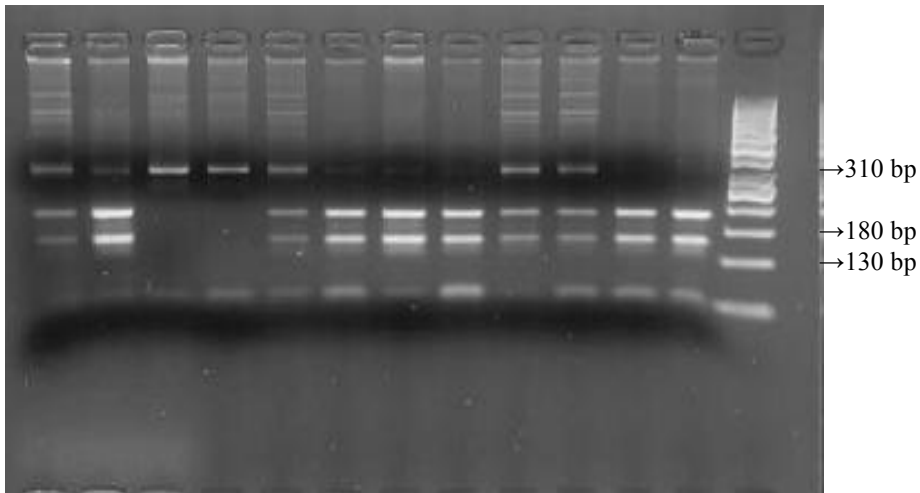


Şekil-6. PZR ürünlerinin agaroz jelde yürütülmesi

Her bir örneğin agaroz jeldeki kuyucuklarda yürüdükten sonra amplifiye olduğu PZR'nin çalıştığı, uygun ürün alınmış olduğu görülmektedir.

Tablo -7. DRD2 Taq1A Polimorfizmi ve uygun restriksiyon şartları

Gen polimorfizmi	İnkübasyon ısısı	Primer ürün büyüklüğü	Restriksiyon enzimi	Kesim ürünleri
DRD2 Taq1A	65 °C	310 bp	<i>Taq1A</i>	A1: 310 bp A2: 180 bp + 130 bp



Şekil-7. DRD2 A1/A2 alellerinin TaqI restriksiyon enzimi kesim sonrası agaroz jele yüklenen ürünlerin görüntüsü.

Şekil-7’deki örneklerde ilk kuyucuktaki ürün DRD2 A1A2, ikinci kuyucuktaki ürün DRD2 A2A2, üçüncü kuyucuktaki ürün DRD2 A1A1 olduğu görülmüştür.

III.E. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, sayı ve % değer olarak tablolar halinde verilmiştir. Olguların polimorfizm dağılımı, genotip ve alel frekansı olarak belirlendikten sonra COMT ve DRD2’nin araştırılan polimorfizmleri için Hardy-Weinberg dengesinde olduğu ki-kare testi ile hesaplanmıştır. Hastalar genotiplerine göre COMT geni için val taşıyanlar ve val taşımayanlar olarak, DRD2 geni için A1 taşıyanlar ve A1 taşımayanlar olarak ikiye ayrılmıştır. Her iki genotip için 2 gruba ayrılan hastaların nöropsikolojik test sonuçlarını etkilediği bilinen yaş, eğitim süresi, hastalık süresi açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırılmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Nöropsikolojik testler arasındaki doğrusal ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. İstatistiksel analizler sonucunda elde edilen yanılma olasılığı (p) değeri 0.05’den küçük ise sonuç istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS programı kullanılmıştır.

IV. BULGULAR

IV.A. OLGULARIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya 15.12.2010-30.05.2011 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Psikotik Bozukluklar Polikliniğinde ve genel poliklinikte takip ve tedavi edilmekte olan DSM-IV'e göre şizofreni tanısı konmuş 18–65 yaş arası hastalar alınmıştır. Telefonla çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra randevu verilerek çağırılan 109 hastadan 18'i çalışmaya katılmayı kabul etmemiş, 3'ü EKT tedavisi nedeniyle çalışmaya alınmamıştır. İki hastada şizofreni tanısına ek olarak epilepsi tanısı nedeniyle çalışmaya alınmamıştır. Çalışma 86 hastanın katılımı ile tamamlanmıştır.

Çalışmaya katılan 86 hastanın 32'si (%37.2) kadın, 54'ü (%62.8) erkektir. Yaş dağılımı 19-61 yaş arasında olup, yaş ortalaması 34.2 ± 8.69 'dur. Hastaların ortalama eğitim süresi 12.5 ± 3.86 yıl'dır.

Çalışmaya katılan hastaların 77'sinin (%89.5) bekar, 67'sinin (%77.9) çalışmadığı, 60'ının(%69.8) doğum yerinin büyük şehir, 84'ünün (%97.5) ailesi ile yaşadığı bulunmuştur (Tablo-8).

Tablo-8. Olguların sosyodemografik verileri

		N=86	%
cinsiyet	kadın	32	%37.2
	erkek	54	%62.8
medeni durum	bekar	77	%89.5
	evli	4	%4.7
	boşanmış/dul	5	%5.9
çalışma durumu	çalışıyor	19	%22.1
	çalışmıyor	67	%77.9
doğum yeri	Köy	2	%2.3
	İlçe	9	%10.5
	Küçük kent	15	%17.4
	Büyük kent	60	%69.8
yaşam şekli	Aile ile	84	%97.7
	Yalnız	2	%2.3

Hastaların babalarının 34'u (%39.6) okuma-yazma bilmiyor ve ya ilkokul mezunu, 23'ü (%26.7) yüksek okul mezunu iken; annelerinin 56'sı (%65) okuma-yazma bilmiyor ve ya ilkokul mezunu, 11'i (%12.8) yüksek okul mezunudur(Tablo-9).

Tablo-9.Olguların aile özellikleri

		N=86	%
Babasının eğitimi	yok	4	%4.7
	ilkokul	30	%34.9
	ortaokul	13	%15.1
	lise	16	%18.6
	Yüksek okul	23	%26.7
Annesinin eğitimi	yok	10	%11.6
	ilkokul	46	%53.5
	ortaokul	8	%9.3
	lise	11	%12.8
	Yüksek okul	11	%12.8
Kardeş sayısı	yok	6	%7
	1-2 kardeş	35	%40.7
	3-4 kardeş	31	%36
	5 ve ya daha fazla	14	%16.3

IV.B. OLGULARIN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya katılan 86 hastanın ortalama hastalık süresi 12.5 ± 3.8 yıldır. Hastalardan biri ilaç kullanımını reddettiği için minimum klorpromazin eş değer dozu 0'dır. Klorpromazin eş değer dozu ortalaması 544 ± 384 mg'dır. Hastaların toplam KPDÖ puanları ortalaması 42.4 ± 11.1 'dir. KPDÖ alt ölçek puanları ortalama değerleri Tablo-10'da belirtilmiştir.

Tablo-10. Olguların yaş, eğitim süresi ve hastalık ile ilgili verileri

	minimum	maksimum	ortalama±s.s.
yaş	19	61	34.2±8.6
Eğitim süresi (yıl)	4	21	12.5±3.8
Hastalık süresi (yıl)	1	35	12.2±7.1
Hastaneye yatış	0	10	2.2±2.3
Klorpromazin eş değer dozu	0	2100	544±384
KPDÖ-toplam	26	88	42.4±11.1
KPDÖ-düşünce bozukluğu	7	28	12.8±5.4
KPDÖ-saldırganlık	5	17	7.0±2.3
KPDÖ-emosyonel çekilme	4	18	8.5±2.7
KPDÖ-anksiyete/depresyon	6	23	10.8±3.7

Hastaların 59'u (%68.6)paranoid alt tip, 15'i (%17.4) farklılaşmamış alt tip, 10'u (%11.6) reziduel, 2'si (%2.3) dezorganize alt tip şizofrenidir. Hastaların 68'i (%79) atipik antipsikotik, 12'si (%14) tipik ve atipik antipsikotik kombinasyon tedavisi, 5'i (%5.8) sadece tipik antipsikotik kullanmaktadır. Hastaların 25'i (%30) biperiden kullanmaktadır(Tablo-11).

Tablo-11. Olguların hastalık alt tipi, ilaç kullanımı ile ilgili verileri

		N=86	%
Şizofreni alt tipi	Paranoid	59	%68.6
	Farklılaşmamış	15	%17.4
	reziduel	10	%11.6
	dezorganize	2	%2.3
	katatonik	0	%0
	Atipik antipsikotik	68	%79
İlaç kullanımı	tipik+atipik antipsikotik	12	%14
	Tipik antipsikotik	5	%5.8
	ilaçsız	1	%1.2
	var	25	%30
Biperiden kullanımı	yok	61	%70

IV.C. OLGULARIN POLİMORFİZM DAĞILIMI

Çalışmaya katılan 86 hastadan 85'inin COMTval158met polimorfizmi saptanabilmiştir. 85 hastanın 18'i COMT val/val (HH), 44'ü COMT val/met (LH), 23'ü COMT met/met (LL)'dir. Bu genotipik dağılımın Hardy-Weinberg dengesi içinde olduğu görüldü ($\chi^2=0.13$, $df=1$, $p>0.05$)(84). Toplam hasta sayısının az olması nedeniyle farklı genotipteki hastaların farklı fenotiplerinin karşılaştırılmasında val taşıyanlar (Val/Val ve Val/Met) ile val taşımayanlar olarak gruplar ikiye ayrılmıştır. 85 hastanın 62'si (%73) val taşıyıcısı, 23'ü (%27) val taşımayanlardan oluşmaktadır.

Tablo-12. Olguların COMT val158met polimorfizmi alel ve frekans dağılımı

COMT val158met		N=85	%
Alel	H(val)	80	47.0
Frekans	L(met)	90	53.0
Genotip	HH	18	20.9
Frekans	LH	44	51.2
	LL	23	26.7

Çalışmaya katılan 86 hastadan 84'ünün DRD2 Taq1A polimorfizmi saptanabilmiştir. 84 hastanın 7'si A1A1, 38'i A1A2, 39'u A2A2'dir. Bu genotipik dağılımın Hardy-Weinberg dengesi içinde olduğu hesaplandı($\chi^2=0.29$, $df=1$, $p>0.05$). Grupların karşılaştırılmasında A1 taşıyanlar (A1A1 ve A1A2) ile A1 taşımayanlar olarak gruplar ikiye ayrılmıştır. 84 hastanın 45'i (%53.6) A1 taşıyıcısı, 39'u (%46.4) A1 taşımayanlardan oluşmaktadır.

Tablo-13. Olguların DRD2 Taq1A polimorfizmi alel ve frekans dağılımı

DRD2 Taq1A		N=84	%
Alel	A1	52	31
Frekans	A2	116	69
Genotip	A1A1	7	8.1
Frekans	A1A2	38	44.2
	A2A2	39	45.3

COMT ve DRD2 genotipi farklı olan gruplar yaş, eğitim süresi, hastalık süresi ve cinsiyet açısından karşılaştırıldıklarında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo-14. DRD2 Taq1A polimorfizmine göre grupların cinsiyet, yaş, eğitim süresi, hastalık süresinin karşılaştırılması

	A1 taşıyanlar n=45	A1 taşımayanlar n=39	t(df)/ χ^2 (df)	p
Yaş, ortalama $\pm$ s.s	34.3 $\pm$ 10.0	34.2 $\pm$ 7.0	t(82): 0.06	p>0.05
Eğitimsüresi, ortalama $\pm$ s.s	12.3 $\pm$ 3.9	12.7 $\pm$ 3.8	t(82): 0.50	p>0.05
Hastaliksüresi,ortalama $\pm$ s.s	13.2 $\pm$ 7.4	11.4 $\pm$ 6.8	t(82): 1.08	p>0.05
Cinsiyet				
Kadın, n (%)	18 (%40)	14 (%36)	χ^2 (1): 0.14	p>0.05
Erkek, n (%)	27 (%60)	25 (%64)		

t: Student T testi

χ^2 : ki-kare testi

Tablo-15. COMT val158met polimorfizmine göre grupların cinsiyet, yaş, eğitim süresi, hastalık süresinin karşılaştırılması

	val taşıyanlar n=62	val taşımayanlar n=23	t(df)/ χ^2 (df)	p
Yaş, ortalama $\pm$ s.s	33.8 $\pm$ 8.0	36.2 $\pm$ 9.0	t(83): 1.12	p>0.05
Eğitimsüresi, ortalama $\pm$ s.s	12.4 $\pm$ 3.8	12.5 $\pm$ 4.0	t(83): 0.07	p>0.05
Hastaliksüresi,ortalama $\pm$ s.s	11.7 $\pm$ 6.8	13.9 $\pm$ 7.8	t(83): 1.25	p>0.05
Cinsiyet				
Kadın, n (%)	23 (%37)	9 (%39)	χ^2 (1): 0.03	p>0.05
Erkek, n (%)	39 (%63)	14 (%61)		

t: Student T testi

χ^2 : Ki-kare testi

Bu çalışmada genotipi tespit edilmiş 84 hastadan Val+/A1+ grupta 31 kişi, Val+/A1- grupta 30 kişi, Val-/A1- grupta 9 kişi bulunmaktadır. Met+/A2+ grupta 61 kişi, Met+/A2- grupta 5 kişi, Met-/A2- grupta 2 kişi bulunmaktadır.

Tablo-16. Olguların DRD2 Taq1A ve COMT val158met polimorfizmi dağılımı

	DRD2 A1A1	DRD2 A1A2	DRD2 A2A2	Toplam
COMT-HH	2	8	8	18
COMT-HL	4	17	22	43
COMT-LL	1	13	9	23
Toplam	7	38	39	84

IV.D. GRUPLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DRD2 polimorfizmi saptanan 84 hastadan 41'inin (%48.8) soygeçmişinde psikoz hikayesi vardı. Bu 41 hastanın 27'si (%65.8) A1 taşıyıcısı, 14'ü (%34.1) A1 taşımayan gruptandır. A1 taşıyıcı olan 45 hastadan 27'sinin (%60) ailesinde psikoz hikayesi varken, A1 taşımayan 39 hastanın 14'ünün (%35.8) ailesinde psikoz hikayesi vardır. A1 taşıyıcı olan grupta soygeçmişinde psikoz hikayesi olması olasılığı A1 taşımayan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksektir ($p<0.05$).

Tablo-17. DRD2 Taq1A polimorfizmine göre soygeçmişlerinde psikoz bulunma durumlarına göre karşılaştırılması

	A1 taşıyanlar	A1 taşımayanlar	Toplam
Ailede psikoz hikayesi yok	18	25	43
Ailede psikoz hikayesi var	27	14	41
Toplam	45	39	84

$\chi^2(1): 4.85$ $p<0.05$

COMT val158met polimorfizmi saptanan 85 hastanın 42'sinin (%49.4) soygeçmişinde psikoz hikayesi vardı. Bu 42 hastanın 29'u (%69) val taşıyıcısı iken, 13'ü (%31) val taşımayan gruptandır. Val taşıyıcısı olan 62 hastanın 33'ünün (%53.2) ailesinde psikoz hikayesi yoktur. COMT val158met polimorfizmi ile soygeçmişinde psikoz olması arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki yoktur ($p>0.05$).

Tablo-18. COMTval158met polimorfizmine göre soygeçmişlerinde psikoz bulunma durumlarına göre karşılaştırılması

	val taşıyanlar	val taşımayanlar	Toplam
Ailede psikoz hikayesi yok	33	10	43
Ailede psikoz hikayesi var	29	13	42
Toplam	62	23	85

$\chi^2(1): 0.63$ $p>0.05$

DRD2 polimorfizmi saptanan 84 hastadan 40'ının (%47.6) sigara kullanımı vardır. Bu 40 hastadan 26'sı (%65) A1 taşıyıcısı iken, 14'ü (%35) A1 taşımayan gruptandır. A1 taşıyıcısı olan 45 hastadan 26'sı (%57.8) sigara kullanıyorken, A1 taşımayan gruptan 39 hastadan 14'ünün (%35.8) sigara kullanımı vardır. Şizofreni hastalarında A1 taşıyıcı olan grupta sigara kullanımının olması olasılığı A1 taşımayan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksektir ($p<0.05$).

Tablo-19. DRD2 Taq1A polimorfizmine göre olguların sigara kullanımı durumlarına göre karşılaştırılması

	A1 taşıyanlar	A1 taşımayanlar	Toplam
Sigara kullanımı yok	19	25	44
Sigara kullanımı var	26	14	40
Toplam	45	39	84

$\chi^2(1): 4.0 \ p<0.05$

COMT polimorfizmi saptanan 85 hastadan 41'inin (%48.2) sigara kullanımı vardır. Bu 41 hastadan 29'u (%71) val taşıyıcısı iken, 12'si (%29) val taşımayan gruptandır. Val taşıyıcısı olan 62 hastadan 33'ünün (%53.2) sigara kullanımı yokken, val taşımayan 23 hastadan 11'inin (%47.8) sigara kullanımı yoktur. Şizofreni hastalarında COMT val158met polimorfizmi ile sigara kullanımının olması arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki yoktur ($p>0.05$).

Tablo-20. COMT val158met polimorfizmine göre olguların sigara kullanımı durumlarına göre karşılaştırılması

	val taşıyanlar	val taşımayanlar	Toplam
Sigara kullanımı yok	33	11	44
Sigara kullanımı var	29	12	41
Toplam	62	23	85

$\chi^2(1): 0.19 \ p>0.05$

Çalışmaya katılan hastaların sadece 8'inin (%9.3) alkol kullanımı vardır. Bu 8 hastanın 5'i A1 taşıyıcısı iken, 3'ü A1 taşımayan gruptandır. Alkol kullanan hasta sayısının az olması nedeniyle bu alanda araştırmanın gücü zayıftır. Bu verilerle şizofreni hastalarında DRD2 Taq1A polimorfizmi ile alkol kullanımı arasında ilişki bulunamamıştır.

Tablo-21. DRD2 Taq1A polimorfizmine göre olguların alkol kullanımı durumlarına göre karşılaştırılması

	A1 taşıyanlar	A1 taşımayanlar	Toplam
Alkol kullanımı yok	40	36	76
Alkol kullanımı var	5	3	8
Toplam	45	39	84

$\chi^2(1): 0.28$ $p>0.05$, Fisher Exact Test $p>0.05$

Alkol kullanımı olan 8 hastanın val taşıyıcısı olduğu, val taşımayan 23 hastanın alkol kullanımı yoktur. Şizofreni hastalarında COMT polimorfizmi ile alkol kullanımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Tablo-22. COMT val158met polimorfizmine göre olguların alkol kullanımı durumlarına göre karşılaştırılması

	val taşıyanlar	val taşımayanlar	Toplam
Alkol kullanımı yok	54	23	77
Alkol kullanımı var	8	0	8
Toplam	62	23	85

$\chi^2(1): 3.2$ $p>0.05$, Fisher Exact Test $p>0.05$

DRD2 polimorfizmi saptanan 84 hastadan 31'inin (%37) intihar girişimi hikayesi vardır. İntihar girişimi olan 31 hastadan 17'i (%55) A1 taşıyıcısı, 14'ü (%45) A1 taşımayan gruptandır. A1 taşıyıcısı olan 41 hastadan 28'inin (%68) intihar girişimi yokken, A1 taşımayan 39 hastadan 25'inin (% 64) intihar girişimi yoktur. Şizofreni hastalarında DRD2 Taq1A polimorfizmi ile intihar girişiminin olması arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki yoktur ($p>0.05$).

Tablo-23. DRD2 Taq1A polimorfizmine göre olguların intihar girişimi durumlarına göre karşılaştırılması

	A1 taşıyanlar	A1 taşımayanlar	Toplam
İntihar girişimi yok	28	25	53
İntihar girişimi var	17	14	31
Toplam	45	39	84

$\chi^2(1): 0.03$ $p>0.05$

COMT polimorfizmi saptanan 85 hastadan 32'sinin (%38) intihar girişimi hikayesi vardır. İntihar girişimi olan 32 hastadan 22'si (%68) val taşıyıcısı, 10'u (%31) val taşımayan gruptandır. Val taşıyıcısı olan 62 hastadan 40'ının (%64.5) intihar girişimi yokken, val taşımayan 23 hastadan 13'ünün (%56.5) intihar girişimi yoktur. Şizofreni hastalarında COMT val158met polimorfizmi ile intihar girişiminin olması arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki yoktur ($p>0.05$).

Tablo-24. COMT val158met polimorfizmine göre olguların intihar girişimi durumlarına göre karşılaştırılması

	val taşıyanlar	val taşımayanlar	Toplam
İntihar girişimi yok	40	13	53
İntihar girişimi var	22	10	32
Toplam	62	23	85

$\chi^2(1): 0.45$ $p>0.05$

Çalışmaya katılan hastaların dosyalarının incelemesi ile hastalık süreci düzelmeler görülen sürekli, değişmeyen sürekli ve giderek kötüleşen sürekli şeklinde üçe ayrılmıştır. DRD2 polimorfizmi saptanan 84 hastadan 55'i (%65.5) düzelmeler görülen, 18'i (%21.5) değişmeyen, 11'i (%13) giderek kötüleşen olarak değerlendirilmiştir. A1 taşıyıcısı olan 45 hastadan 27'i (%60), A1 taşımayan 39 hastadan 28'i (%71) düzelmeler görülen gruptadır. Şizofreni hastalarında DRD2 Taq1A polimorfizmi ile hastalık prognozu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo-25. DRD2 Taq1A polimorfizmine göre olguların hastalık prognozu durumlarına göre karşılaştırılması

	A1 taşıyanlar	A1 taşımayanlar	Toplam
Hastalık gidişi			
Düzelmelergörülen sürekli	27	28	55
Değişmeyen sürekli	11	7	18
Giderek kötüleşen sürekli	7	4	11
Toplam	45	39	84

$\chi^2(2): 1.3 \quad p>0.05$

COMT polimorfizmi saptanan 85 hastanın hastalık prognozu değerlendirmesinde 56'sı (%65.8) düzelmeler görülen, 18'i (%21.2) değişmeyen, 11'i (%13) giderek kötüleşen olarak değerlendirilmiştir. Val taşıyıcısı olan 62 hastadan 44'ü (%71), val taşımayan 23 hastadan 12'si (%52) düzelmeler görülen gruptadır. Şizofreni hastalarında COMT val158met polimorfizmi ile hastalık prognozu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo-26. COMT val158met polimorfizmine göre olguların hastalık prognozu durumlarına göre karşılaştırılması

	val taşıyanlar	val taşımayanlar	Toplam
Hastalık gidişi			
Düzelmelergörülen sürekli	44	12	56
Değişmeyen sürekli	13	5	18
Giderek kötüleşen sürekli	5	6	11
Toplam	62	23	85

$\chi^2(2): 5.1 \quad p>0.05$

DRD2 A1 aleli taşıyıcılarının KPDÖ puanları A1 aleli taşımayanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur.

Tablo-27. DRD2 Taq1A polimorfizmine göre olguların KPDÖ puanlarının karşılaştırılması

	A1 taşıyanlar	A1 taşımayanlar	z	p
KPDÖ-toplam, (ortanca)	43.1	41.7	-0.2	p>0.05
KPDÖ-düşünce bozukluğu	43.5	41.2	-0.4	p>0.05
KPDÖ-saldırganlık	44.2	40.4	-0.7	p>0.05
KPDÖ-emosyonel çekilme	43.0	41.8	-0.2	p>0.05
KPDÖ-anksiyete/depresyon	42.5	42.5	-0.3	p>0.05

z: Mann- Whitney U testi sonucuna göre z skoru

COMT geninde val aleli taşıyıcıları ile val aleli taşımayan şizofreni hastalarının KPDÖ toplam ve alt ölçek puanlarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo-28. COMT val158met polimorfizmine göre olguların KPDÖ puanlarının karşılaştırılması

	val taşıyanlar	val taşımayanlar	z	p
KPDÖ-toplam, ortalanca	42.3	44.7	-0.3	p>0.05
KPDÖ-düşünce bozukluğu	41.5	46.9	-0.9	p>0.05
KPDÖ-saldırganlık	43.2	42.4	-0.1	p>0.05
KPDÖ-emosyonel çekilme	40.8	48.9	-1.3	p>0.05
KPDÖ-anksiyete/depresyon	44.0	40.2	-0.6	p>0.05

z: Mann- Whitney U testi sonucuna göre z skoru

IV.E. OLGULARIN NÖROPSİKOLOJİK TEST VERİLERİ VE GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya katılan 86 hastadan LKT yapılanlar 75 kişi, WKET yapılanlar 73 kişi, SPT yapılanlar 77 kişidir.

Tablo-29, SPT, WKET, LKT arasındaki korelasyon analizini göstermektedir. LKT için toplam sürenin; toplam hamle sayısı, toplam başlama süresi ve toplam uygulama süresi ile pozitif korelasyonu ve toplam doğru cevap sayısı ile negatif korelasyonu olduğu görülmüştür. Böylece LKT’de toplam süre uzadıkça toplam doğru cevap sayısı azalmaktadır. SPT’de atlama hata sayısı arttıkça, SPT’de doğru cevap sayısının azaldığı, LKT’de toplam doğru cevap sayısının azaldığı, kural ihlali sayısının arttığı, WKET’de doğru cevap sayısının ve tamamlanan kategori sayısının azaldığı görülmüştür. WKET ve LKT sonuçları arasında istatistiksel açıdan anlamlılığın olduğu korelasyon sadece LKT’de kural ihlali sayısı arttıkça WKET’de doğru cevap sayısı ve tamamlanan kategori sayısı azalmaktadır. SPT’de atlama hata sayısı arttıkça, hatalı basma sayısı da artmaktadır. En güçlü korelasyon ($r = .809$, $p < 0.01$) WKET doğru cevap sayısı ile kategori sayısı arasındadır.

		Toplam hamle	Doğru cevap	Kural ihlali	Toplam başlaması	Toplam US	Toplam süre	Doğru cevap	Perseverasyon hatası	Kategori sayısı	Perseverasyon yüzdesi	Doğru yanıt	Doğruyanıt latans	Atlama hata sayısı	Hatalı basma
	Toplam hamle	1													
	Doğru cevap	-,736	1												
LKT	Kural ihlali	-,487	-,385	1											
(n=75)	Toplam BS	-,079	-,156	-,009	1										
	Toplam US	-,727	-,499	-,599	-,040	1									
	Toplam süre	-,692	-,394	-,547	-,420	-,924	1								
	Doğru cevap	-,145	-,333	-,410	-,167	-,149	-,070	1							
	Perseverasyon hatası	-,000	-,049	-,250	-,057	-,142	-,106	-,626	1						
WKET	Kategori sayısı	-,201	-,339	-,364	-,290	-,245	-,109	-,809	-,489	1					
(n=73)	Perseverasyon %	-,019	-,038	-,314	-,004	-,207	-,190	-,633	-,944	-,464	1				
	Doğru yanıt	-,299	-,262	-,284	-,020	-,351	-,313	-,259	-,178	-,240	-,184	1			
	Doğruyanıt latans	-,135	-,050	-,088	-,193	-,153	-,213	-,049	-,145	-,047	-,109	-,110	1		
SPT	Atlama hata sayısı	-,290	-,336	-,411	-,105	-,291	-,224	-,471	-,217	-,398	-,190	-,714	-,230	1	
(n=77)	Hatalı basma sayısı	-,255	-,295	-,213	-,139	-,144	-,077	-,325	-,136	-,321	-,088	-,404	-,148	-,583	1

Tablo-29. SPT, WKET ve LKT arasındaki korelasyon analizi (koyu yazılanlar p<0.05)

Nöropsikolojik test değişkenlerinin Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılım göstermediği saptandığı için grupların karşılaştırılmasında non-parametrik bir test olan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

DRD2 Taq1A polimorfizmine göre grupların karşılaştırılmasında LKT parametrelerinden toplam sürenin A1 taşıyanlarda A1 taşımayanlara göre daha uzun olması istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. LKT'nin diğer parametreleri, WKET ve SPT performansı ile şizofreni hastalarında DRD2 Taq1A polimorfizmi arasında fark bulunamamıştır (Tabl- 30, Tablo-31, Tablo-32).

Tablo-30. DRD2 Taq1A polimorfizmine göre olguların LKT sonuçlarının karşılaştırılması

			A1 taşıyanlar (n=35)	A1 taşımayanlar (n=38)	z	p
LKT (n=73)	Toplam hamle (ort±s.s.)		50.5±25.0	43.6±22.8	-1,033	p>0.05
	Doğru cevap (ort±s.s.)		2.9±1.9	3.2±2.2	-,201	p>0.05
	Kural ihlali (ort±s.s.)		3.1±4.3	2.7±4.2	-,676	p>0.05
	Toplam başlama süresi (ort±s.s.)		79.7±70.3	59.0±38.5	-1,541	p>0.05
	Toplam uygulama süresi (ort±s.s.)		336.1±144.1	283.7±124.6	-1,938	p>0.05
	Toplam süre (ort±s.s.)		415.9±159.3	343.0±134.3	-2,297	p<0.05

Tablo-31. DRD2 Taq1A polimorfizmine göre olguların WKET sonuçlarının karşılaştırılması

			A1 taşıyanlar (n=39)	A1 taşımayanlar (n=32)	z	p
WKET (n=71)	Doğru cevap (ort±s.s.)		68.3±19.5	62.3±20.6	-1,214	p>0.05
	Perseverasyon hatası (ort±s.s.)		32.1±13.4	35.8±18.4	-,584	p>0.05
	Kategori sayısı (ort±s.s.)		2.3±1.9	1.8±1.9	-1,367	p>0.05
	Perseverasyon yüzdesi (ort±s.s.)		24.9±11.2	27.1±14.3	-,197	p>0.05

Tablo-32. DRD2 Taq1A polimorfizmine göre olguların SPT sonuçlarının karşılaştırılması

		A1 taşıyanlar (n=41)	A1 taşımayanlar (n=34)	z	p
SPT (n=75)	Doğru yanıt (ort±s.s.)	88.6±21.3	91.8±18.8	-,645	p>0.05
	Doğru yanıt latans (ort±s.s.)	41.0±8.1	41.1±6.9	-,224	p>0.05
	Atlama hata sayısı (ort±s.s.)	15.4±17.4	11.2±13.6	-,1180	p>0.05
	Hatalı basma sayısı (ort±s.s.)	12.2±19.5	10.1±14.6	-,460	p>0.05

Şizofreni hastalarında COMT val158met polimorfizmine göre grupların karşılaştırılmasında LKT, WKET ve SPT sonuçları arasında fark olmadığı bulunmuştur.

Tablo-33. COMT val158met polimorfizmine göre olguların LKT sonuçlarının karşılaştırılması

		Val taşıyanlar (n=54)	Val taşımayanlar (n=20)	z	p
LKT (n=74)	Toplam hamle (ort±s.s.)	45.7±23.5	49.7±26.4	-,444	p>0.05
	Doğru cevap (ort±s.s.)	3.17±2.0	3.0±2.1	-,178	p>0.05
	Kural ihlali (ort±s.s.)	2.8±3.8	3.3±5.1	-,174	p>0.05
	Toplam başlama süresi (ort±s.s.)	72.5±64.7	63.1±30.8	-,177	p>0.05
	Toplam uygulama süresi (ort±s.s.)	295.8±120	347.5±170	-,901	p>0.05
	Toplam süre (ort±s.s.)	368.5±137	410.6±181	-,499	p>0.05

Tablo-34. COMT val158met polimorfizmine göre olguların WKET sonuçlarının karşılaştırılması

		Val taşıyanlar (n=50)	Val taşımayanlar (n=22)	z	p
WKET (n=72)	Doğru cevap (ort±s.s.)	65.6±19.0	65.5±22.4	-,141	p>0.05
	Perseverasyon hatası (ort±s.s.)	32.4±13.3	37.3±20.4	-,587	p>0.05
	Kategori sayısı (ort±s.s.)	2.2±1.9	1.9±1.9	-,598	p>0.05
	Perseverasyon yüzdesi (ort±s.s.)	24.4±10.6	29.9±16.0	-1.150	p>0.05

Tablo-35. COMT val158met polimorfizmine göre olguların SPT sonuçlarının karşılaştırılması

		Val taşıyanlar (n=54)	Val taşımayanlar (n=22)	z	p
SPT (n=76)	Doğru yanıt (ort±s.s.)	89.8±18.2	90.8±24.4	-1,194	p>0.05
	Doğru yanıt latans (ort±s.s.)	41.7±8.1	39.0±5.7	-1.146	p>0.05
	Atlama hata sayısı (ort±s.s.)	13.6±14.6	12.8±18.8	-,913	p>0.05
	Hatalı basma sayısı (ort±s.s.)	11.0±13.8	11.5±24.1	-,962	p>0.05

V. TARTIŞMA

Bu çalışmada şizofreni hastalarında COMT val158met ve DRD2 Taq1A polimorfizminin SPT, WKET, LKT ile ölçülen yürütücü fonksiyon performansları ve hastalık semptomatolojisi ile ilişkisi araştırılmıştır. İki gen etkileşiminin, seçilen yürütücü fonksiyonlara etkisinin araştırılması amaçlansa da, toplam hasta sayısının az oluşu iki genin etkileşimini araştırmak açısından önemli bir kısıtlayıcı etkindir. Bu çalışmada genotipi tespit edilmiş 84 hastadan Val+/A1+ grupta 31 kişi, Val+/A1- grupta 30 kişi, Val-/A1- grupta 9 kişi bulunmaktadır. Met+/A2+ grupta 61 kişi, Met+/A2- grupta 5 kişi, Met-/A2- grupta 2 kişi bulunmaktadır. Bazı gruplardaki kişi sayısının az olması, iki genotipin etkileşimi açısından araştırmanın istatistiksel gücünü azaltmaktadır.

Genetik araştırmalar yapıldığı topluma spesifik olduğu için bu çalışma ile ayrıca toplumumuzdaki şizofreni hastalarında araştırılan iki genin alel frekansları saptanmıştır. COMT geni H aleli frekansı 0.47, L alelinin frekansı ise 0.53 olarak hesaplanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 182 sağlıklı bireyde COMT geni H alel frekansı 0.58, L alel frekansı 0.42 bulunmuştur(85). Bu sonuçlar beyaz ırka mensup (Caucasian) toplumlardaki sonuçlarla uyumludur. COMT polimorfizmi saptanan hasta sayısı 85'dir ve hastalar COMT polimorfizmine göre 3 genotipe (HH, HL, LL) ayrıldığında yüksek aktiviteli alel için homozigot olan grupta (valval ve ya HH) 18 kişi, heterozigot grupta (valmet ve ya HL) 44 kişi, düşük aktiviteli alel için homozigot olan grupta (metmet ve ya LL) 23 kişi olmaktadır. Çalışmanın istatistiksel gücünü artırmak için hastalar literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu bir şekilde val taşıyanlar (valval ve valmet) ile val taşımayanlar (metmet) olarak gruplandırılmıştır(86). Böylece iki grupta sırasıyla 62 ve 23 kişi olmuştur.

Bu çalışmada şizofreni hastalarında DRD2 A1 alel frekansı 0.3, A2 alel frekansı 0.7 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma bildiğimiz kadarı ile ülkemizde şizofreni hastalarında DRD2 Taq1A polimorfizmini araştıran ilk çalışmadır. COMT ve DRD2 için bakılan genotip dağılımları da Hardy-Weinberg dengesi içindedir. Sağlıklı bireylerdeki, alel frekanslarını bilmediğimiz için sonuçları tüm populasyon için genelleyemeyiz. Ancak sonuçlar literatürdeki Caucasion ırkında DRD2 Taq1A polimorfizmi verileri ile

uyumludur. Hollanda'da 391 sağlıklı erişkinde yapılan bir çalışmada A1 alel frekansı 0.36, A2 alel frekansı 0.64 bulunmuştur(87). A1 aleli taşıyanların (A1A1 ve A1A2), A2 aleli için homozigot olan kişilerle (A2A2) karşılaştırıldığında striatumda D2 dopamin reseptör yoğunluğu %30-40 daha azdır(88, 89). DRD2 polimorfizmi saptanan 84 hastadan A1 aleli için homozigot olan (A1A1) kişi sayısı toplam 7 olduğu için, hastalar yine literatürdeki diğer araştırmalarla uyumlu olacak şekilde A1 taşıyanlar (A1A1 ve A1A2) ile A1 taşımayanlar (A2A2) olarak gruplandırılmıştır(87). Böylece A1 taşıyanlar grubu 45 kişi, A1 taşımayanlar grubu 39 kişi olmuştur.

Çalışmaya katılan 86 hastadan 54'ü (%62.8) erkektir. Şizofreni epidemiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda cinsiyetler arasında şizofreninin yaşam boyu yaygınlığında önemli bir fark olduğu hesaplanmıştır (erkek/kadın: 1.4/1) (90). Ayrıca çalışmaya katılan hastaların çoğunluğu (%89.5) bekar, %78'i herhangi bir işte çalışmıyordu. Bu bulgular Türkiye'de 174 şizofreni hastasının katılımı ile yapılan ve hastaların %59.8'inin erkek, %80'inin çalışmadığı, % 64.9'unun bekar olduğu araştırma verileri ile de benzerlik göstermektedir(91).

Şizofreni alt tipleri açısından hastaların çoğunluğu (%68) paranoid alt tip, %17'si farklılaşmamış, %11'i rezidüel, %2.3'ü dezorganize olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların % 79'u sadece atipik antipsikotik, % 14'ü tipik ve atipik antipsikotik kombinasyon tedavisi, %5.8'i sadece tipik antipsikotik kullanıyordu. Çalışmaya katılan hastalardan biri haftalık grup terapilerine düzenli olarak katılıyor, ancak ilaç kullanımını reddettiği için herhangi bir antipsikotik tedavi almıyordu. 174 şizofreni hastasının katılımı ile yapılan araştırmada ise hastaların %50.6'sı paranoid, %30.5'i farklılaşmamış, % 5.2'si rezidüel, %3.4'ü dezorganize alt tip olarak sınıflandırılmıştır. Aynı çalışmada atipik antipsikotik kullanımı %68.9, tipik antipsikotik kullanımı %29.4 olarak saptanmıştır(91). Türkiye'de geniş örneklem sayısı ile şizofreni epidemiyolojisi alanında yapılan çalışmaların yetersiz olması nedeniyle bu verilerdeki farklılıkların nedenini bilemiyoruz.

Çalışmaya katılan hastaların eğitim süresi ortalaması 12.5±3.8 yıldır. Eğitim düzeyinin yüksek olması özellikle Londra Kulesi testi gibi kural yönelimli ve planlama becerisini ölçen bir yürütücü fonksiyon testinin anlaşılmasını ve yapılabilmesini kolaylaştırmıştır. Şizofreni hastalarında bilişsel işlevler üzerine yapılan araştırmalarda

SPT ve WKET sık kullanılan testler iken, Londra kulesi testi ülkemizde de, yurt dışında da yapılan çalışmalarda pek kullanılmamıştır. Bugüne kadar yapılan az sayıdaki çalışma ise şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında LKT performansı açısından anlamlı farklılık olduğunu gösteren çalışmalardır(92, 93). LKT'nin şizofreni hastalarında yürütücü fonksiyonları gösteren nöropsikolojik testler arasında güvenilirliğinin yüksek olduğu gösterilmiştir(94). Bu çalışma bildiğimiz kadarı ile ülkemizde şizofreni hastalarında LKT ve dopaminerjik sistem ile ilgili genlerin ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Ayrıca LKT'nin planlama becerisini ölçerken, toplam başlama süresi, uygulama süresi, toplam süre gibi zaman ile ilgili parametrelerin oluşu yürütücü fonksiyonlarda zamanın etkisi ile ilgili bilgi vermesi açısından önemlidir. Eğitim süresi dikkat ve yürütücü işlevlerdeki performansı etkileyen önemli bir faktördür. Bu çalışmada öncelikle nöropsikolojik test sonuçlarını etkilediği bilinen cinsiyet, yaş, eğitim süresi, hastalık süresi etkenleri açısından; karşılaştırılacak olan farklı genotipteki hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Şizofreni hastalarında COMT polimorfizmi ile SPT, WKET ve LKT parametreleri arasında ilişki olmadığı bulunmuştur. Şizofreni hastalarında DRD2 A1 aleli taşıyanların A1 taşımayanlarla karşılaştırıldığında SPT ve WKET performansları arasında fark yokken, LKT performansında toplam sürenin anlamlı derecede daha uzun olduğu bulunmuştur. Korelasyon analizinde toplam sürenin uzunluğu ile toplam hamle sayısının artışı ve doğru cevap sayısının azalması arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Böylece şizofreni hastalarında toplam sürenin uzun olması LKT performansının A1 taşıyanlarda daha kötü olduğunu göstermektedir. İkiz çalışmaları da yürütücü fonksiyonlarda performans hızının heritabilitesinin yaklaşık % 47 olduğunu göstermiştir(95). Yürütücü fonksiyonlarda performans hızının frontostriatal dopaminerjik sistem ile ilişkili olduğu düşünülerek dopaminerjik sistemdeki farklı genlerin performans hızı ile ilişkisini araştıran bir çalışmada COMT val158met polimorfizmi ve DRD2 Taq1A polimorfizmi arasında ilişki bulunamamıştır(96). DRD2 Taq1A geninin yakın zamanda bulunan ANKK1 geni içinde yerleştiği ve bu sinyal iletim mekanizmasında etkili bir proteini kodlayan genin primatların evrim sürecinde önemli olduğu varsayılmaktadır(97). Şizofreni hastalarında DRD2/ANKK1 geni polimorfizmi ile LKT'de toplam sürenin ilişkili olması bu sinyal iletim mekanizması ile ilgili proteini kodlayan gen ile ilişkili olabilir.

Bu çalışmada şizofreni hastalarında COMT val158met polimorfizmi ile SPT, WKET ve LKT ile ölçülen yürütücü fonksiyonlar arasında ilişki bulunamamıştır. Literatürde bilişsel süreçlerin bir çok farklı gen polimorfizmi ile ilişkisini araştıran çalışmalar bildirilmiştir. Sağlıklı kontroller ve şizofreni hastalarında Ağustos 2006'dan itibaren yapılan 20 çalışmanın derlemesi ile COMT polimorfizmi ve WKET perseverasyon hata sayısı arasındaki ilişki araştırıldığında, sağlıklı kontrollerde met homozigot olan bireylerin val homozigot olanlarla karşılaştırıldığında az ama anlamlı derecede daha iyi performans gösterdikleri saptanmıştır. Oysa şizofreni hastalarında genotipler arasında anlamlı fark bulunamamıştır(98). Bu sonuçlar şizofreni hastalarında antidopaminerjik ilaç kullanımının met homozigot olan kişilerde yürütücü fonksiyonlara etkisinin val homozigot olanlardan farklı olabileceğini de düşündürür. Goldberg ve ark. da yaptığı bir çalışmada şizofreni hastalarında SPT sonuçları ile COMT val158met polimorfizmi arasında ilişki olmadığını bulmuştur(99). Sağlıklı bireylerde ve ya dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, şizofreni, parkinson hastalığı gibi etyolojisinde dopaminerjik sistemin etkili olduğu varsayılan hasta gruplarında yapılan benzer çalışmaların farklı sonuçlar bildirmesi dikkat çekicidir. 118 dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı ile izlenen çocukta COMT polimorfizmi açısından farklı genotipte olanların WKET ve LKT performansı arasında fark olmadığı görülmüştür(100). 288 parkinson hastasının katıldığı bir çalışmada ise COMT met aleli ile LKT performansında bozulma arasında ilişki bulunmuştur(101). Bir çok araştırma ile COMT met aleli ile daha iyi WKET performansı arasında ilişki bulunduğu ve LKT ile WKET performanslarında benzer dopaminerjik mekanizmaların etkili olduğu düşünüldüğünde, parkinson hastalarındaki bu farklı genotip-fenotip ilişkisi dikkat çekicidir. Bu farklı sonuçların bir açıklaması ise, frontostriatal dopaminerjik sistem ile yürütücü fonksiyonlar arasında doğrusal bir ilişki değil, ters U şeklinde bir ilişkinin oluşudur. Bu nedenle parkinson hastalarında erken evrede prefrontal sistemdeki dopamin artışı, COMT met aleli ile de artınca olumsuz performansa neden olmaktadır.

D2 reseptör yoğunluğunun az olması 'ödül uyarımının' az olmasına neden olur ve dolayısıyla klinik açıdan nikotin, kokain ve alkol bağımlılığı ile ilişkili olduğu bir çok çalışma ile gösterilmiştir(102, 103, 104). Bu çalışmada da şizofreni hastalarında sigara kullanımının DRD2 A1 taşıyıcısı olanlarda A1 taşımayanlarla karşılaştırıldığında daha

fazla oluşu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Bu veriler literatürdeki sonuçlarla uyumludur. Yakın zamanda yapılan bir metaanalizde erkeklerde sigara kullanımı ile DRD2 A1 aleli arasında ilişki bulunmuştur(105). Şizofreni hastalarında sigara kullanımı ve COMT polimorfizmi arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmaya katılan 86 hastadan sadece 8'inde alkol kullanımı hikayesi vardır ve DRD2 ve ya COMT polimorfizmi ile ilişki saptanmamıştır. Ancak alkol kullanan hasta sayısının az olması nedeniyle bu alanda daha geniş örneklem sayısı ile çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

DRD2 A1 aleli taşıyıcılarının soygeçmişlerinde psikoz hikayesi daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Şizofreni ile ilgili bağlantı çalışmalarında DRD2 genini içeren lokusların saptanması, bu bulguyu desteklemektedir. 144 şizofreni hastasının katılımı ile yapılan ilişkilendirme çalışmasında ANKK1-DRD2 bölgesi ile şizofreni arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır(106).

Yakın zamanda sağlıklı erişkinlerle yapılan bir çalışmada COMT-DRD2-ANKK1 etkileşiminde COMT val aleli ile ANKK1 T aleli taşıyanların yürütücü fonksiyonlarda en kötü performansı gösterdiği görülmüştür ve literatürdeki COMT polimorfizmi ile yürütücü fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda farklı sonuçların santral dopaminerjik sistemdeki gen x gen etkileşimi nedeni ile olabileceği belirtilmiştir(107). COMT ve DRD2 etkileşimini araştıran başka bir çalışmada DRD2 genotipinde düşük reseptör yoğunluğu olan grup ile birlikte olduğunda ancak met homozigot olan kişilerin, val aleli taşıyıcılarına göre Stroop test sonuçlarının daha iyi performans gösterdiği bulunmuştur. Aynı çalışmada, Stroop test sonuçlarının met homozigot olan kişiler A2 aleli için de homozigot ise tüm diğer genotiplerle karşılaştırıldığında en kötü performansı gösterdiği bulunmuştur(108).

COMT ve DRD2'nin etkileşiminin çalışma belleği, dikkat ve yürütücü fonksiyonlara olan etkisini açıklayan varsayımlar vardır. Yüksek aktiviteli COMT val aleli ekstrasinaptik dopamin seviyesini azaltacağından, böylece D1/D2 aktivasyonu dengesi intrasinaptik D2 reseptör aktivasyonu lehine artacaktır. Kognitif performans D1/D2 bağlanma oranı ile ilişkilidir. D1 aktivasyonu eksikliği impulsivite, dikkat eksikliği ile ve dolayısıyla şizofreni hastalarında yürütücü fonksiyonlarda bozulma ile ilişkilidir. D2 aktivasyonunun eksikliği ise 'ödül uyarımında' azalma ile sonuçlanacaktır.

(109). Ayrıca hem in vivo hem de in vitro çalışmalar göstermiştir ki, D1 reseptör aktivasyonu hipokampal LTP'yi (long term potentiation) aktive ederken, D2 reseptör aktivasyonu LTP'yi inhibe eder. Bu nedenle D2 uyarımının fleksibilite ve bir davranıştan diğerine geçme kapasitesi ile ilişkili olduğu varsayılmıştır. COMT met aleli ise daha fazla D1 uyarımı ile ilişkilidir(110).

DRD2 ve COMT etkileşiminin kognitif fonksiyonlar ve klinik açıdan psikoz gelişimine olan etkisini güncel bir hipotez olan 'talamik filtre hipotezi' ise şöyle açıklar; Talamus korteksin aşırı uyarıcı ve bilgi yükü altında kalmasını önleyen bir filtre işlevi görür. Striatumun talamus üzerine inhibitör etkisi vardır. Striatal dopamin uyarımı D2 dopamin reseptörleri aracılığı ile ve striatal nöronların inhibisyonu bu dopaminerjik uyarım ile sağlanır. D2 reseptör yoğunluğunun az olması (A1 aleli) ve ya dopaminerjik uyarımın az olması (COMT val aleli) durumunda talamus üzerine striatal inhibisyon azalır ve talamustan striatal kortekse duyuşsal bilgi akışında artış olur. Korteksin bilgi işleme kapasitesi aşıldığında psikoz ortaya çıkar. Kortiko-striato-talamik devrede dopaminerjik ve glutamaterjik uyarım arasında ki dengenin yürütücü fonksiyonlara etkisi olduğu tahmin edilmektedir ve bu etki doğrusal bir ilişki değil, ters U şeklinde bir etkileşim ile olabilir(111).

Bu çalışmaya katılan hastaların %37.6'sının geçmişinde intihar girişimi vardır. COMT ve ya DRD2 polimorfizmi ile şizofreni hastalarında intihar girişimi arasında ilişki olmadığı bulunmuştur.

Bu çalışmada şizofreni hastalarında COMT ve DRD2 polimorfizmi ile hastalık prognozu, KPDÖ toplam ve alt ölçek puanları arasında ilişki saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 129 şizofreni hastası 65 sağlıklı kontrol grubuyla COMT Val158Met polimorfizm dağılımları açısından karşılaştırılmış, hasta grubunda KPDÖ puanlarıyla COMT enzim polimorfizmlerinin ilişkisi araştırılmıştır. Şizofreni ve sağlıklı bireyler arasında, COMT gen Val158Met polimorfizmine ait genotip dağılımları açısından farklılık olmadığı, şizofreni grubunda düşük enzim aktiviteli hastalarda KPDÖ puanlarının diğer genotiplere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir(112). Buna karşın, Tsai ve ark COMT Val158Met polimorfizmi ile semptomatoloji, global bilişsel işlevler ve prognozla ilişki saptamamışlardır(113). Çalışmaya dahil edilen hastaların ilaç kullanan kronik şizofreni hastaları olması, ilaç kullanımının KPDÖ üzerine etkisinin

gözardı edilmesi, prognozun dosyadan edinilen bilgiye göre karar verilmiş olması, kesitsel bir çalışma modelinde prognoz ile ilgili verilerin güvenilirliğini azaltmaktadır.

Bu çalışmada örneklem grubunun nispeten küçük olması şizofreni hastalarında yürütücü fonksiyona iki genin etkileşiminin etkisini araştırmak ile ilgili kısıtlayıcı olmuştur. İki genin etkisi ayrı ayrı incelenmiştir. Bu çalışmanın daha önce yapılan çalışmalardan ayıran özelliği şizofreni hastalarında LKT ile gen etkileşiminin araştırılmış olmasıdır. Daha büyük örneklem sayısı ile yapılan çalışmalar ile şizofreni hastalarının kognisyonunda etkili olan genotiplerin belirlenmesi hastalığın patogenezi anlamamıza yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kenneth S. Kendler, M.D. (2005) “A Gene for...”: The Nature of Gene Action in Psychiatric Disorders. (Am J Psychiatry 2005; 162:1243–1252)
2. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D ve ark. (2000) Neuropsychology of first-episode schizophrenia: Initial characterization and clinical correlates. Am J Psychiatry, 157:549-559.
3. McIntosh AM, Harrison LK, Forrester K ve ark. (2005). Neuropsychological impairments in people with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. Br J Psychiatry, 186:378-385.
4. Patricio O'Donnell, M.D., Ph.D. and Anthony A. Grace, Ph.D. (1998). Dysfunctions in Multiple Interrelated Systems as the Neurobiological Bases of Schizophrenic Symptom Clusters. Schizophr Bull 24 (2): 267-283.
5. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS ve ark. (2001) Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. Proc Natl Acad Sci, 5;98(12):6917-6922.
6. Suzuki, A., Kondo, T., Mihara, K., Furukori, H., Nagashima, U., Ono, S., Otani, K., Kaneko, S., 2000. Association between Taq1A dopamine D2 receptor polymorphism and psychopathology of schizophrenia in Japanese patients. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 24 (7), 1105–1113.
7. Ruiz-Sanz J.I., Aurrekoetxea I., del Agua A.R., Ruiz-Larrea M.B. Detection of catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism by a simple one-step tetra-primer amplification refractory mutation system-PCR
8. Grandy DK, Zhang Y, Civelli O: PCR detection of the TaqA RFLP at the DRD2 locus (abstract). Hum Mol Genet 1993; 2:2197
9. Öztürk O.(ed) Ruh Sağlığı ve Hastalıkları; 2004:217-228
10. Andreasen N. The evolving concept of schizophrenia: From Kraepelin to the present and future. Schizophrenia Research,1997, 28:105-109
11. Bleuler E. Demantia Praecox or the group of schizophrenias, çeviri: J. Zinkin New York, International Universities Press, 1955
12. Andreasen NC, Nopoulos P, Daniel SO ve ark: Defining the phenotype of schizophrenia: Cognitive Dysmetria and its neurol mechanisms. Biol Psychiatry 1999; 46:908-920
13. Türkiye Psikiyatri Derneği, Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar, 2007

14. Stahl SM. (ed) Temel Psikofarmakoloji; 2000:365-401
15. Ceylan ME. (ed) Araştırma ve klinik uygulamada Biyolojik Psikiyatri- Şizofreni; 2005
16. Abi-Dargham A, Laruelle M. Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia insights from brain imaging studies. *European Psychiatry* 2005;20:15-27
17. Kaplan HI, Sadock JB. (ed) Klinik Psikiyatri; Comprehensive Textbook of Psychiatry 2004:1329-1559
18. DSM-IV Mental bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı, 1994
19. Crow, Timothy J. The Two-Syndrome Concept: Origins and Current Status. *Schizophrenia Bulletin*, Vol 11(3), 1985, 471-486.
20. Nancy C. Andreasen, MD, Negative v Positive Schizophrenia Definition and Validation, *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39(7):789-794.
21. Andreasen NC, Carpenter WT Jr. Diagnosis and classification of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1993;19(2):199-214. Review.
22. Warner R, Girolamo G. Epidemiology of mental disorders and psychosocial problems: schizophrenia. Geneva, WHO;1995
23. Jones P, Cannon M. The new epidemiology of schizophrenia psychiatry. *Clin North Am*. 1998;27:233-239
24. Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev* 1959;11:490-493.
25. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on the formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol(Copenhagen)* 1963;20:140-144.
26. Sayın A., Dopamin Reseptörleri ve Sinyal İletim Özellikleri, *Klinik Psikiyatri* 2008;11:125-134
27. Siegel, G.J., Albers, R.W., Brady, S.T., Price, D.L. (Eds.). 2006. *Basic Neurochemistry*. Burlington, MA: Elsevier Academic Press.
28. E. M. Meisenzahl, G. J. Schmitt, J. Scheuerecker and H.-J. Möller, The role of dopamine for the pathophysiology of schizophrenia, *International Review of Psychiatry* 2007, Vol. 19, No. 4 : Pages 337-345

29. Angrist, Burton M.; Gershon, Samuel , The phenomenology of experimentally induced amphetamine psychosis: Preliminary observations. *Biological Psychiatry*, Vol 2(2), Apr 1970, 95-107.
30. Anna-Lena Nordström, Lars Farde, Frits-Axel Wiesel et al, Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: A double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biological Psychiatry* 15 February 1993 (Vol. 33, Issue 4, Pages 227-235)
31. Seeman, P., Lee, T., Chau-Wong, M., and Wong, K. (1976) Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*, 261:717-719.
32. Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML. (2001) Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41:237-260
33. Heritch, A.J. Evidence for reduced and dysregulated turnover of dopamine in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16(4):605-615, 1990.
34. KL Davis, RS Kahn, G Ko and M Davidson, Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization, *Am J Psychiatry* 1991; 148:1474-1486
35. Okubo, Y; Suhara, T.; Suzuki, K.; Kobayashi, K.; Inoue, O.; Terasaki, O.; Someya, Y.; Sassa, T.; Sudo, Y; Matsuchima, E.; Iyo, M.; Tateno, Y; and Toru, M. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*, 385:634-636, 1997.
36. Williams, G. V., & Castner, S. A. (2006). Under the curve: critical issues for elucidating D1 receptor function in working memory. *Neuroscience*, 139(1), 263–276.
37. Gottesman, II (1991): *Schizophrenia genesis: the origin of madness*. New York: Freeman
38. Kendler KS, Diehl SR (1993): The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophr Bull* 19: 261-285.
39. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC (2003): Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 60: 1187-1192.
40. www.szgene.org
41. Marion Leboyer, Frank Bellivier, Marika Nosten-Bertrand, Roland Jouvent, David Pauls and Jacques Mallet, Psychiatric genetics: search for phenotypes, *Trends Neurosci.* (1998) 21, 102–105

42. Gottesman and Shields, Genetic Theorizing and Schizophrenia, *The British Journal of Psychiatry*.1973; 122: 15-30
43. Irving I. Gottesman, Ph.D., Hon. F.R.C.Psych., and Todd D. Gould, M.D., The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions, *Am J Psychiatry* 160:636-645, April 2003
44. Benton, A. (1988). Neuropsychology: Past, present, and future. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of neuropsychology* (Vol. 1, pp. 3–27). Amsterdam: Elsevier Science.
45. Öktem,Öget, Nöropsikolojik Testler ve Nöropsikolojik Değerlendirme. *Türk Psikoloji Dergisi*, 1994,Cilt 9, Sayı 33,ss.33-44 (Özel Sayı-Psikolojik Testler I).
46. González-Blanch C, Crespo-Facorro B, Álvarez-Jiménez M, Rodríguez-Sánchez JM, Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, et al. Cognitive dimensions in first-episode schizophrenia spectrum disorders. *J. Psychiatr. Res.* 2007;41:968–977
47. Michael Davidson, Abraham Reichenberg, Jonathan Rabinowitz, Mark Weiser, Zeev Kaplan, and Mordehai Mark. Behavioral and Intellectual Markers for Schizophrenia in Apparently Healthy Male Adolescents *Am J Psychiatry*, Sep 1999; 156: 1328 -1335.
48. Palmer, Barton W.; Heaton, Robert K.; Paulsen, Jane S.; Kuck, Julie; Braff, David; Harris, M. Jackuelyn; Zisook, Sidney; Jeste, Dilip V. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, Vol 11(3), Jul 1997, 437-446.
49. Çakır S., Şizofreni ve Kognitif Bozukluklar, *Klinik Psikiyatri* 2008;11(Ek 1):9-16
50. Heinrichs, R. Walter; Zakzanis, Konstantine K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, Vol 12(3), Jul 1998, 426-445
51. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE ve ark. (1991) Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry*, 48(7):618-24.
52. The Consortium on the Genetics of Schizophrenia, Initial Heritability Analyses of Endophenotypic Measures for Schizophrenia, *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(11):1242-1250
53. Cornblatt, B.A., Keilp, J.G., 1994. Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 20,31– 46.
54. Keith H. Nuechterlein, Deanna M. Barch, James M. Gold, Terry E. Goldberg, Michael F. Green, Robert K. Heaton. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia, *Schizophrenia Research* 72 (2004) 29– 39

55. Van Amelsvoort T, Henry J, Morris R, Owen M, Linszen D, Murphy K, et al. Cognitive deficits associated with schizophrenia in velo-cardio-facial syndrome. *Schizophrenia Research* 2004b; 70: 223-32.
56. Joachim F Hallmayer, Luba Kalaydjieva, Johanna Badcock et al, Genetic evidence for a distinct subtype of schizophrenia characterized by pervasive cognitive deficit. *Am J Hum Genet.* 2005 Sep ;77 (3):468-76
57. Cornblatt BA, Risch NJ, Faris G, Friedman D, Erlenmeyer-Kimling L (1988): The Continuous Performance Test, identical pairs version (CPT-IP): I. New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Res* 26: 223-238. Cornblatt BA, Malhotra AK (2001): Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *Am J Med Genet* 105: 11-15.
58. Atalay D., Yetişkinlerde planlama: Londra Kulesi Testi'nin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Master tezi, İstanbul 2005.
59. William S. Kremen, Kristen C. Jacobson, Matthew S. Panizzon: Factor Structure of Planning and Problem-solving: A Behavioral Genetic Analysis of the Tower of London Task in Middle-aged Twins, *Behav Genet.* 2009 March ; 39(2): 133–144.
60. Culbertson, W., & Zillmer, E. A. (2001). TOL- DX Tower of London – Drexel University. Chicago: Multi-Health Systems.
61. Gerard E. Bruder, John G. Keilp, Haiyan Xu, Marina Shikhman, Efrat Schori, Jack M. Gorman and T. Conrad Gilliam: Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Genotypes and Working Memory: Associations with Differing Cognitive Operations, *Biol Psychiatry* 2005;58:901–907
62. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Dmitrzak-Weglarz M, Skibinska M, Kapelski P, Hauser J. Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia and genes of dopaminergic inactivation (COMT, DAT, NET). *Psychiatry Res.* 2006 Jun 30;143(1):13-9. Epub 2006 May 18.
63. Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska M, Szczepankiewicz A, Kapelski P, Leszczynska-Rodziewicz A, Czerski PM, Hauser J. Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2006 Feb;60(1):70-6.
64. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Kapelski P, Dmitrzak-Weglarz M, Hauser J. An association study of dopamine receptors polymorphisms and the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia. *J. Neural Transm.* 2005 Nov;112(11):1575-82. Epub 2005 Mar 23.

65. Campana, A., Macciardi, F., Gambini, O., & Scarone, S. (1996). The Wisconsin card sorting test (WCST) performance in normal subjects: A twin study. *Neuropsychobiology*, 34, 14–17.
66. Nicole, S., & Del Miglio, C. (1997). Abstraction skillfulness in monozygotic and dizygotic twin pairs. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae (Roma)*, 46, 57–67.
67. Anokhin, Andrey CA; Heath, Andrew; Ralano, Angela. Genetic influences on frontal brain function: WCST performance in twins: *Neuroreport*: 27 October 2003 - Volume 14 - Issue 15 - pp 1975-1978 *Cognitive Neuroscience and Neuropsychology*
68. Lachman HM, Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestation of velo-cardiofacial syndrome. *Am J Med Genet* 1996;67:468-472
69. Lachman HM, Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics:description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996;6:243-256
70. J. Savitz, M. Solms and R. Ramesar, The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF. *Genes, Brain and Behavior* (2006) 5: 311–328.
71. Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, Hariri AR et al, Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 May 13;100(10):6186-91.
72. Kenneth Blum, Ernest P. Noble, *Handbook of Psychiatric Genetics*, 1996
73. Noble E. P., Berman S.M. and Ozkaragoz T.Z. Prolonged P300 latency in children with the D2 dopamine receptor A1 allele, *Am J. Hum. Genet.* 54,658,1994
74. Compton P.A.The D2 dopamine receptor gene,addiction and personality: clinical correlates in cocaine abusers, *Biol Psychiatry*,39,302-304,1996
75. Overall J E & Gorham D R. The brief psychiatric rating scale. *Psychol. Rep.* 10:799-812, 1962.
76. Lukoff D, Nuechterlein KH, Ventura J. Appendix A. Manual for expanded brief psychiatric rating scale (BPRS). *Schizophr Bull* 1986; 12:594-602.
77. Bech, P., Kastrup, M., Rafaelsen, O.J. (1985). Mini-compendium of rating scales. *Acta Psychiatrica Scandinavia* 326, 7-37.
78. Soykan C. Institutional differences and case typicality as related to diagnosis system severity, prognosis and treatment. Master Tezi, Ankara: Ortadoğu Teknik Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, 1989

79. Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., & Curtiss, G. (1993). Wisconsin Card Sorting Test manual: Revised and expanded. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
80. Lezak MD (1995) Neuropsychological Assessment, 3. Baskı, New York, Oxford Univ. Pr.
81. Öktem,Öget (2006) : Davranışsal Nörofizyolojiye Giriş. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
82. Culbertson, W., & Zillmer, E. A. (1998). The Tower of LondonDX: A standardized approach to assessing executive functioning in children. Archives of Clinical Neuropsychology, 13, 285-301.
83. Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. Philosophical Transactions of the Royal Society of LondonB, 298,199.209.
84. Santiago Rodriguez, Tom R. Gaunt and Ian N. M. Day. Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies. American Journal of Epidemiology, Advance Access published on January 6, 2009.
85. N. Erdal, M. E. Erdal, H. Çamdeviren, T. Gökdoğan, H. Herken, Bir Grup Sağlıklı Gönüllüde Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) Gen Polimorfizmi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002;12:174-178
86. Malhotra AK, Kestler LJ, Mazzanti C, Bates JA, Goldberg T, Goldman D. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. Am J Psychiatry.2002;159(4):652-4.
87. M. Florencia Gosso, Eco JC de Geus, Tinca JC Polderman et al, Catechol O-methyl transferase and dopamine D2 receptor gene polymorphisms: evidence of positive heterosis and gene–gene interaction on working memory functioning. European Journal of Human Genetics (2008) 16, 1075–1082
88. Thompson J, Thomas N, Singleton A et al: D2 dopamine receptor gene Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. Pharmacogenetics 1997; 7: 479–484.
89. Pohjalainen T, Rinne JO, Nagren K et al: The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. Mol Psychiatry 1998; 3: 256– 260.
90. Mc Grath J, Saha S, Welham J et al (2004) A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. BMC; 2(1):13.
91. Nesrin Dilbaz, Oğuz Karamustafalıoğlu, Timuçin Oral, Emin Önder, Mesut Çetin, Psikiyatri polikliniğe başvuran şizofreni hastalarında tedaviye uyumun ve uyumu

etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, Cilt: 16, Sayı: 4, 2006.

92. R.G. Morris, T. Rushe, P.W. R. Woodruffe et al, Problem solving in schizophrenia: A specific deficit in planning ability, Schizophrenia Research Volume 14, Issue 3 , Pages 235-246, February 1995

93. Ye Zhu, Xuan Liu, Huiling Wang et al, Reduced prefrontal activation during Tower of London in first-episode schizophrenia: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. Neuroscience Letters 478 (2010) 136–140

94. Richard S.E.. Keefe, Terry E. Goldberg, Philip D. Harwey et al, The Brief Assesment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neuroconitive battery. Schizophrenia Research, 68 (2004) 283-297

95. Michelle Luciano, Margaret J. Wright, Gina M. Geffen, A Genetic Investigation of the Covariation Among Inspection Time, Choice Reaction Time, and IQ Subtest Scores. Behavior Genetics, Vol. 34, No. 1, January 2004

96. A. Szekely, D. A. Balota, J.M. Duchek, Z. Nemoda, A. Vereczkei and M. Sasvari-Szekely. Genetic factors of reaction time performance: DRD4 7-repeat allele associated with slower responses. Genes, Brain and Behavior (2010)

97. Matt j. Neville, Elaine C. Johnstone, Robert T. Walton, Identification and characterization of ANKK1: A novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. Identification and characterization of ANKK1: A novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. Human Mutation, Vol. 23, No. 6. (2004), pp. 540-545

98. JH Barnett, PB Jones, TW Robbins and U Muller, Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. Molecular Psychiatry (2007), 1–8

99. Goldberg TE, Egan MF, Gscheidle T et al, Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2003 Sep;60(9):889-96.

100. Taerk E, Grizenko N, Ben Amor L, Lageix P, Mbekou V,. Catechol-O-methyltransferase (COMT) Val108/158 Met polymorphism does not modulate executive function in children with ADHD. BMC Med Genet. 2004 Dec 21;5:30

101. Thomas Foltynie , Terry E. Goldberg Simon G.J. Lewis et al, Planning ability in Parkinson's disease is influenced by the COMT val¹⁵⁸met polymorphism. Movement disorders, volume 19, issue 8, pages 885-891, August 2004

102. Noble, E. P., Jeor, S.T. Richie et al, D2 dopamin receptor gene and cigarette smoking: a reward gene?. *Med. Hypothesis*, 42,257,1994
103. Noble, E.P., Blum K., Khalsa et al, Allelic association of the D2 dopamin receptor gene with cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*, 33,271, 1993.
104. Neiswanger, K., Hill, S. Y., and Kaplan, B., Association and linkage studies of the Taq1A allele of the dopamine D2 receptor gene in samples of female and male alcoholics, *Am. J. Med. Genet.* 60, 267, 1995
105. Marcus R. Munafo, Nicholas J. Timpson, Sean P. David et al; Association of the DRD2 gene Taq1A polymorphism and smoking behavior: A meta-analysis and new data *Oxford Journals Medicine Nicotine & Tobacco Research* Volume11, Issue1 Pp. 64-76.
106. Dubertret C, Bardel C, Ramoz N. et al, A genetic schizophrenia-susceptibility region located between the ANKK1 and DRD2 genes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Apr 16;34(3):492-9.
107. Wishart HA, Roth RM, Saykin AJ, Rhodes CH, Tsongalis GJ, Pattin KA, Moore JH, McAllister TW, COMT Val158Met Genotype and Individual Differences in Executive Function in Healthy Adults. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011 Jan;17(1):174-80.
108. Reuter M, Peters K, Schroeter K et al: The influence of the dopaminergic system on cognitive functioning: a molecular genetic approach. *Behav Brain Res* 2005; 164: 93– 99.
109. Weinberg DR, Egan MF, Bertolino A et al, Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 2001, 50: 825-844
110. Winterer G, Weinberger DR: Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends neurosci* 2004; 27: 683– 690.
111. Hao-Yang Tan, Qiang Chen, Steven Sust et al, Epistasis between catechol-O-methyltransferase and type II metabotropic glutamate receptor 3 genes on working memory brain function: *PNAS*, July 24, 2007, vol 104, 12536-12541.
112. Herken H, Erdal ME. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association between symptomatology and prognosis. *Psychiatr Genet*. 2001;11(2):105-9
113. Tsai SJ, Hong CJ, Liao DL, Lai IC, Liou YJ. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase genetic polymorphism with age of onset, cognitive function, symptomatology and prognosis in chronic schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2004; 49(4): 196-200.

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU

Bu araştırmaya katılmadan önce bu bilgilendirme sayfasını dikkatle okuyun.

Şizofreni algı, düşünce, duygu, hareket ve davranış bozukluklarına yol açabilen ruhsal bir bozukluktur. Psikiyatrik muayeneniz sırasında sizde bu hastalık saptanmıştır.

Bu araştırmanın amacı, sizde saptanan psikiyatrik hastalık ile ilişkili genler ile beynin işleyişindeki farklılıklar ve ilaç yan etkileri üzerine olan ilişkiyi incelemektir. Bu incelemeler hastalığınız için psikiyatri kliniğinde yürütülecek olan ilaç tedavisi ya da psikoterapileri etkilemeyecektir.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, size yaklaşık 2 saat süreyle beynin işlevlerinin değerlendirileceği nöropsikolojik testler uygulanacaktır. Ayrıca sizden 10 cc kan alınacak ve şizofreni ile ilişkili olabilecek genler incelenecektir. Elde edilecek genetik bilgi gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçları bilimsel amaçlar dışında kullanılmayacaktır.

Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, isminiz saklı tutulacak, etik kurullar ve resmi makamlar gerekirse size ait araştırmayla ilgili tıbbi bilgilere ulaşabilecek, araştırmada sizi ilgilendirebilecek bir bilgi söz konusu olduğunda bu size bildirilecektir.

Araştırma amacıyla yapılacak yukarıda belirtilen tetkikler için sizden bir ücret talep edilmeyecek, eğer bir sosyal güvenlik kurumuna bağlı iseniz, söz konusu kuruma bir araştırma gideri yüklenmeyecektir. Aynı zamanda da, çalışmada yer aldığınız için size her hangi bir ücret ödenmeyecektir.

Araştırmaya katılmaya yazılı onay vermeyi kabul etseniz dahi, araştırmanın her hangi bir döneminde araştırmadan çıkmakta özgür olduğunuzu bilmelisiniz. Araştırmaya katılmayı kabul etmediğiniz ya da önce kabul edip ileride vazgeçtiğiniz taktirde, bu kararınız takip ve tedavilerinizi etkilemeyecektir.

Planlanan incelemeler arasında yer alan kan alma sırasında, kanın alındığı kol bölgesinde hafif bir acı duyabilirsiniz. Ayrıca kan alma işlemi sırasında, kanın damar dışına çıkmasıyla kısmi bir morarama olabilir. Yapılacak olan incelemeler bunun dışında beden ya da ruh sağlığınız açısından her hangi bir risk oluşturmamaktadır.

Çalışmayla ilgili sorularınızı tetkikleri yapan araştırmacılara yöneltebilir, daha fazla bilgi almak isterseniz Dr. Mine Öztürk ile 0212 414 2000/ 31885 no"lu telefondan bağlantı kurabilirsiniz.

Yukarıdaki araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum. Konu hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün adı, soyadı, imzası, adresi ve telefon numarası

Açıklamaları yapan araştırmacının adı, soyadı, ve imzası

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı, soyadı, imzası ve görevi

İ.Ü. İstanbul Tıp Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı
Psikotik Bozukluklar Programı

Sosyodemografik Veri Formu:

1. Olgu:
2. Cinsiyet: 1. Kadın 2. Erkek
3. Yaş:
4. Medeni Durum: 1. Evli 2. Bekar 3. Boşanmış
4. Dul 5. Bilinmiyor
5. Eğitim: 1. İlköğretim 2. Lise 3. Yüksek
öğrenim süresi (..... yıl)
6. Çalışma durumu: 1. Çalışıyor. 2. Çalışmıyor.
7. Meslek: 1. Köylü/çiftçi 2. işçi 3. memur 4. esnaf/tüccar
5. Serbest 6. öğrenci 7. Yok
8. Doğum yeri ve/ ve ya 15 yaşına kadar büyüdüğü yer:
1. Köy 2. İlçe 3. Küçük kent 4. Büyük kent
9. Baba eğitimi: 1. Yok 2. İlk 3. Orta 4. Lise 5. Yüksek
10. Anne eğitimi: 1. Yok 2. İlk 3. Orta 4. Lise 5. Yüksek
11. Aile bütünlüğü: 1. Anne/ Baba hayatta
2. Yalnız anne hayatta
3. Yalnız baba hayatta
4. Anne/ Baba hayatta değil
12. Kardeş sayısı: 1. Yok 2. 1-2 kardeş 3. 3-4 kardeş 4. 5 ve ya daha fazla
13. Kaçınca çocuk olduğu: 1. ilk 2. ortanca 3. son
14. Yaşam şekli: 1. Yalnız 2. arkadaş ile 3. Aile ile

Hastalık Öyküsü

15. Hastalık süresi (..... yıl)

16. Hastaneye yatış sayısı:

17. Şizofreni alt tipi: 1. dezorganize tip
2. farklılaşmamış tip
3. Katatonik tip
4. Paranoid tip
5. rezidüel tip

18. Kafa travması 1. var 2. yok

19. Sigara içiyor mu? 1. hayır 2 evet

20. Sigara içiyorsa a. Süresi
b. günlük sayısı

21. Alkol kullanıyor mu? 1. hayır 2. evet

22. Alkol kullanıyorsa a. Süresi:
b. miktarı:
c. sıklığı:

23. Kullanılan psikiyatrik ilaç: 1. tipik antipsikotik
2. atipik antipsikotik
3. ilaçsız

24. Kullanılan psikiyatrik ilaçların isimleri, dozları ve süreleri:

25. Kilonuz ne kadar, İlaç tedavisinden önceki:
İlaç tedavisinden sonraki:

26. Boyunuz ne kadar?

27. Hastalığın gidiş boyutu: 1. Arada düzelmeler görülen sürekli
2. Giderek kötüleşen sürekli
3. Değişmeyen sürekli

28. Ailede psikotik hastalık öyküsü: 1. Ailede psikotik hastalık öyküsü yok.
2. 1. Derece yakınlarında psikotik hastalık öyküsü
3. 2. Derece yakınlarında psikotik hastalık öyküsü
4. 1. ve 2. derece yakınlarında psikotik hastalık

öyküsü

29. İntihar girişimi: 1. var 2. yok

30. Ailede intihar öyküsü: 1. Ailede intihar öyküsü yok.
2. 1. derece yakınlarında intihar öyküsü
3. 2. derece yakınlarında intihar öyküsü
4. 1. ve 2. derece yakınlarında intihar öyküsü