
Şizofreninin Genetiği

Dr. Ender TANER*

Şizofreni ailesel kümelenme gösteren bir hastalıktır. Aile çalışmaları genetik katkıyı desteklemektedir. Şizofreniden etkilenen ailelerde hastalanma riski belirlenmiş; hastanın akrabaları ile kontrol grubu ve genel popülasyonla karşılaştırılmıştır. Literatürde bu tür aile çalışmaları dikkate alındığında, hastaların akrabalarında hastalık riski kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmaktadır (Kendler 1993).

Şizofren dışı psikiyatrik hastalardan oluşan kontrol grubu olan çalışmalarda (Guze 1983) kontrol grubu gönüllülerden veya psikiyatrik hastalığı olmayan hastalardan oluşan çalışmalara göre hastalık riskinin daha fazla olduğu görülmektedir. Bu gözlemlere göre şizofreninin dışında psikiyatrik hastalığı olanlarda şizofreninin görülme sıklığının arttığı söylenebilir. Ancak bu konudaki verilerin henüz yeterli olmadığı konusunda birleşilmektedir. Bu görüşün doğrulanması için ileri araştırmalara gerek vardır. Şizofreninin genetiği ile ilgili çalışmalar büyük ölçüde ikiz ve evlat edinme çalışmalarına dayanır. Aile çalışmaları güçlü bir ailesel kümelenme göstermekle birlikte çevresel etkenler (psikolojik veya biyolojik) bu

genetik yapının ortaya çıkışını etkiler (Kendler 1993). Tüm araştırmalar şizofreniklerin akrabalarında şizofreniyi yüksek oranda bulmaktadırlar. Birçok araştırmada birinci derece akrabalarda bu hastalığın görülme oranı %10-15 arasında verilmektedir. Ebeveynlerden biri şizofrenik ise çocuklarda görülme oranı %12, ikisi şizofrenik ise bu oran %35-45 kadar olmaktadır. Herhangi bir akrabasında şizofreni olmayan insanlarda hayat boyu şizofreni gelişme olasılığı %1'dir. Herhangi bir akrabasında şizofreni olan bir kişide bu oran %2.5'a çıkmaktadır. Dizigotlarda kardeşlerden biri hasta ise bu oran %10-14, monozigotlarda ise bu oran %40-50 kadardır (Yüksel 1997). Genel toplumda oranın %1 kadar olduğu düşünüldüğünde genetik katkının önemi kolayca görülebilecektir. Tablo 1'de akrabalarda görülme sıklıkları özetlenmiştir.

Akrabalar arasında hastalık riskinin yüksek olması iki ana düzeneğe bağlıdır: Paylaşılmış çevre ve paylaşılmış genler. İkiz çalışmaları bu iki faktörü birbirinden ayırmak için kullanılır (Kaplan 1995).

Monozigotik ikizler aynı genleri taşıırken, dizigotik ikizler genlerin yarısını paylaşmaktadır. Monozigotik ile dizigotik ikizler için çevrenin eşit kabul edilemeyeceği yönünde tartışmalar olmakla birlikte, konkordans oranlarındaki belirgin fark şizofrenlerde de tıpkı bipolar bozuklukta olduğu

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA

Tablo 1. Şizofreniklerin akrabalarında bu hastalığın görülme sıklıkları (Gotesman 1991).

Genel toplum	%1
Hasta eşleri	%2
Üçüncü derece akrabalar	
İlk kuzenler	%2
İkinci derece akrabalar	
Amca- teyze	%2
Yeğenler	%4
Torunlar	%5
Anne ve babadan biri aynı kardeşler	%6
Birinci derece akrabalar	
Anne- baba	%6
Kardeşler	%9
Çocuklar	%13
Bir ebeveyni şizofreni olan çocuklar	%17
Dizigot ikizler	%17
Monozigot ikizler	%48
İki ebeveyni de şizofreni olan çocuklar	%46

gibi majör bir genetik bileşenin olduğu hipotezini desteklemektedir (Onstad 1991).

Evlatlık çalışmaları genetik ve çevresel faktörlerin şizofreninin geçişinde etkisini aydınlatılabilir. Bu çalışmalarda, genetik olarak ilişkili olup, aynı ailesel çevresel faktörleri paylaşmayan kişilerle, genetik olarak ilişkili olmadığı halde aynı ailesel çevresel faktörleri paylaşanlar üzerinde çalışılmıştır.

Biyolojik ebeveynlerinde hastalık olanlardan evlatlık verilen çocuklar ile kontrol grubu olarak ebeveynlerinde hastalık olmayan evlatlık verilen çocuklar karşılaştırıldığında biyolojik ebeveynlerinde hastalık olan evlatlık verilmiş çocuklarda hastalık gelişiminin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu gözlenmiştir (Kaplan 1995).

Diğer bir evlatlık çalışma yöntemi ise hasta aileler yerine hasta çocuklardan yola çıkarak çalışma yapmaktır. Bu çalışmalarda şizofren çocukların biyolojik ailelerle evlatlık verildikleri aileler kıyaslanırken, kontrol grubu olarak hasta olmayan evlatlıkların biyolojik ebeveynleri ile evlatlık verildikleri aileler kullanılır. Kendler, Gruenberg ve arkadaşları (1993) tarafından yapılan kapsamlı bir çalışmada, şizofren çocukların biyolojik ailelerinde, evlatlık verildikleri ailelere göre hastalık

riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artma tespit edilmiştir. Bu da şizofreninin genetik geçişi için güçlü bir kanıt oluşturmaktadır.

Şizofren ailelerden evlatlık verilen çocuklar, şizofren olmayan ebeveynlerle büyüdüğünde hastalık riskleri ne oluyor? Aileler çocuklarının şizofreni geliştirmesini genleri dışında bir yolla sağlayabilir mi? Bu konuda yapılan sınırlı çalışmalar bunun pek mümkün görülmediğini fakat şizofreni spektrum bozuklukları ele alındığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da şizofren anne-baba ile büyüyen çocuklarda sağlıklı anne-babalarla büyüyen çocuklara göre hafif artmış bir risk olduğu gözlenmektedir. Bu yönde yapılan en geniş kapsamlı araştırma, Finlandiya'da Tienari'nin (1991) çalışmasıdır. Bu çalışmada 144 şizofren aile ile 178 hastalık öyküsü olmayan aileden evlatlık verilen çocuklar üzerinde çalışılmıştır. Tüm bu evlatlık verilen çocuklar içinde 15 şizofreni vakası görülmüş, bunların 13'ünün biyolojik ailesinde şizofreni olduğu saptanmış (%9.1), 2'sinin biyolojik ailesinde hastalık öyküsü olmadığı görülmüştür (%1.1). Bu oranların; şizofreni ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar gözönüne alındığında, büyük benzerlik gösterdikleri dikkati çekmektedir (Kaplan 1998). Bu çalışmada ailesel-çevresel faktörlerin rolü de araştırılmış, evlatlık verilen ailenin işlevselliği ile evlat edinilen çocuğun hastalanma riski arasında negatif korelasyona işaret edilmiştir. Bu çalışmada dikkat çekilen bir nokta da riskin şizofren annelerden evlatlık verilen çocuklarda en yüksek olduğu ve genetik olarak yatkın bireylerin bozuk aile koşullarında yetişmesi durumunda riskin arttığı fakat çevresel faktörlerin tek başına hastalığın ortaya çıkışında etkili olmadığıdır.

Ailesel Geçiş Gösteren Psikiyatrik Bozuklukların Dağılımı

Psikopatolojik sendromlar gözönüne alındığında şizofreninin ailesel kalıtımı konusunda çeşitli hipotezler öne sürülmüştür:

1. Tüm psikiyatrik hastalıklara özgül olmayan yatkınlık: Tüm psikiyatrik bozuklukların bir devamlılık gösterdiği ve en uç kısmında şizofreninin yer aldığı kabul eden bu hipotezde modern aile çalışmaları ve evlatlık çalışmaları gözönüne alındığında genel olarak şizofrenin ailesel yatkınlık konusunda özgül olduğu ve anksiyete bozuk-

luğu, alkolizm veya duygudurum bozukluğu riskini arttırmadığı görülmektedir (Kaplan 1995).

2. Şizofreniyle ilişkili kişilik bozuklukları: Kendler, Mc Guire ve arkadaşları (1993) yaptıkları aile çalışmasında vurguladıkları şekliyle şizotipal ve paranoid kişilik bozukluklarının şizofrenlerin akrabalarında daha sık olarak görüldüğünü göstermişlerdir. Çeşitli çalışmalarda bu risk 2 ila 5 kat artmış olarak bildirilmektedir (Kendler 1993).

3. Psikoza genel yatkınlık: Şizoaffektif bozukluk, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk ve atipik psikozun şizofrenlerin ailelerinde artmış olduğunu gösteren aile ve evlatlık çalışmaları literatürde yer almaktadır. Şizofren hastaların akrabalarında, duygudurum bozukluğu riski artmakla birlikte, affektif bozukluk görülmesi durumunda, psikotik olma olasılığının arttığı gösterilmiştir (Kendler 1993).

Genetik Çalışma Yöntemleri ve Yapılan Çalışmalar

Affektif bozuklukların genetik geçişinde olduğu gibi, şizofreninin genetik geçişi konusunda da aydınlatılmayı bekleyen birçok soru mevcuttur. Şizofreninin kalıtımından sorumlu majör tek bir lokus mu var, yoksa birçok gen tek başına az etki gösterirken, birçoğunun mevcut olduğu durumda birleşen bir etki mi söz konusu?

Genetik geçişli olduğu düşünülen hastalıkların kalıtım şekliyle ilişkili üç ana model vardır. Monogenik kalıtımla (tek majör gende bozukluk olup, Mendelian kanunlara göre geçiş gösteren; baskın, çekinik, X'e bağlı) geçen 4000 hastalığın %25'i mental fonksiyonları etkiler. Bununla birlikte bu hastalıkların yaygınlığı belirsizdir (örneğin: Lesh Nyhan, fenilketonüri). Bunun aksine, diğer hastalıklar (atheroskleroz, diabet) birden fazla genin bileşik bozukluğu ile belirli olup bu model poligenik kalıtım olarak adlandırılır. Diğer kalıtım yolu da multifaktöriyel kalıtımdır. Bu model majör ve minör gen defektlerinin bileşimi ile aynı zamanda çevre ile kalıtımın etkileşimi sonucu oluşur. Literatürde toplanan bilgiler ele alındığında multifaktöriyel bir kalıtımdan bahsetmek bugün için daha doğru olacaktır (Gandini 1992). Henüz şizofreniyi açıklayacak majör bir genin saptanamamış olması da bu görüşü desteklemektedir.

Tek lokus baskın modelde, ebeveynlerden birinin hasta olma durumunda çocukların yarısının hasta olması beklenirken, şizofren hastaların ailelerinde yapılan çalışmalarda böyle olmadığı açıkça görülmektedir. Şizofreninin geçiş modeliyle ilişkili yapılan çalışmalarda, sadece mendelian geçiş gibi basit bir kalıtım şeklini tam olarak dışlayabilmek mümkündür. Diğer modeller hakkında kesin bir kanı oluşturabilmek güçtür (Risch 1990).

Ayrışma (segregasyon), bağlantı (linkage) ve ilişki kurma (assosiasyon) analizlerini içeren istatistiksel analizler, hastalığın kalıtım şeklini ve genlerin kromozomal yerleşimini araştırmak için kullanılır. Ayrışma analizleri, bir soyağacında gözlenen hastalık sıklığını, öne sürülen kalıtım yoluyla karşılaştırarak doğruluğunu test eder (Kupfer 1995). Şizofreninin genetik kalıtımı göz önüne alındığında majör bir genin varlığının gösterilemeşi, bu yöntemin değerini ve güvenilirliğini azaltmaktadır.

İlişki kurma analizlerinde birbirinden ilişkisiz şizofren probandlar denek olarak alınırken, bağlantı analizlerinde aile temeline dayalı çalışma yürütülmektedir. İlişki kurma analizlerinde, hastalanmış bireylerin, sağlıklı bireylere göre ortak özel alleller paylaşmış paylaşmadıkları test edilir. Klasik olarak ilişki kurma yönteminde bireyler arasında polimorfizm gösterdiği bilinen "HLA, kan proteinleri ve kan grubu" lokuslarına bakılır. Şizofreniye uyarlanan ilişki kurma analizlerinde HLA-A9 ile şizofreni paranoid alttıpi arasında ilişki belirlenmiş, bu belirleyicinin varlığında riskin %60 arttığı bulunmakla birlikte etnik ve ırk farklılıkları dikkate alınarak yapılan çalışmalarda her defasında aynı sonuç alınmamıştır. Aynı şekilde yapılan bir başka çalışmada D₃ reseptör allelleri ile şizofreni arasında ilişki olduğu bildirilmiş fakat diğer çalışmalarla bu ilişki doğrulanamamıştır. Hasta bireylerde hedef gendeki alleller arasında ilişki kurmak, hedef genin hastalığı oluşturduğu yönünde yeterli olmayan bir kanıt sunar, çünkü hedef gen hastalıkla ilişkili olmasa bile örneklemin seçimine ve istatistiksel tekniğe bağlı olarak yanlış olarak ilişki saptanabilir. Bu yüzden kontrol ve test grubu oluşturmadan önce hastalar iyi seçilmeli, gruplar homojen ve geniş olmalıdır. Hastalık geni henüz tanımlanamamış hastalıklarda (bipolar affektif bozukluk

ve şizofreni gibi), bağlantı analizleri, ilişki kurma analizlerine göre çok daha üstündür, çünkü ilişki kurma analizlerinde tek bir gen lokusunun farklı allelleri araştırılır. Bireylerde polimorfizm gösteren lokuslar (HLA, kan grubu antijenleri vs.) bu yöntem için kullanılır (Kendler 1993, Kaplan 1995). Şizofrenide ve bipolar bozuklukta adenozindeaminaz geni ile sınırda anlamlı olan bir ilişki gösterilmiştir (Detera ve ark. 1987). Sanders ve arkadaşları (1991) tarafından 11q'da yer alan D₂ reseptör genine yakın bulunan porfobilinojen deaminaz (PBDA) geniyle ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu gen şizofreni için potansiyel bir yatkınlık bölgesi olarak kabul edilebilir, çünkü PBDA eksikliğinde şizofreni gibi puberte sonrası başlayan ve psikozla ortaya çıkabilen nadir görülen bir hastalık olan akut intermittan porfiri görülmektedir ve bu hastalık psikiyatrik hastalık grubunda daha sık rastlanmaktadır.

Bağlantı analizleri, belirli bir soyağacında gözlenen hastalık ve genetik odak belirleyicilerinin (lokus marker) birlikte görülmesinin hastalığa yatkınlıkta o odakla ilgisi olup olmadığını test eder. Basit anlamda bağlantının saptanması, aynı kromozomda hastalık geniyle işaretleyici lokusun birbirine yakın olduğunu gösterir. İnsan kromozomunun komşu kısımları anne-babadan çocuklara genellikle bütün bir birim olarak geçer, bu yüzden hastalığa yatkınlık yapan gen, aile içinde özel işaretleyici kalıtımıyla ilişkilidir. Bununla birlikte birbiriyle ilişkisiz ailelerde hastalık geni farklı işaretleyici içeren bir bölgede yer alabilir, bu da bağlantı çalışmaları için niçin aile çalışmalarına ihtiyaç olduğunu açıklamaktadır. Bilinmeyen genlerle uğraşırken en geçerli yöntem bağlantı analizleridir. Bağlantı analizlerinin yürütülebileceği üç yol vardır:

1. Anormal bir proteinin belirlenmesi.
2. Özel bir nükleik asit dizisinin belirlenmesi.
3. Şizofreni ile ilişkili gen veya genlere bağlı aktarılan biyolojik belirleyici bir genin belirlenmesi.

Bağlantı analizleri, çeşitli genetik belirleyicileri kullanır. Moleküler genetikte olan son değişiklikler sayesinde, DNA dizinindeki değişiklikleri, bir genin allelik değişkenleri olarak kabul edip, DNA'daki bu değişiklikleri, genomu haritalandır-

mada belirleyici olarak kullanabilmek mümkündür. Bireyler arasında, nükleotid baz dizinlerindeki bu değişiklik "polimorfizm" olarak adlandırılır. Bireyler arasındaki bu polimorfizm, restriksiyon enzimleri (DNA dizinindeki özgül nükleik asit dizinlerini tanıyıp kesen bakteriyel moleküller) kullanılarak, karakteristik uzunluklarda "DNA parçacıkları" oluşturmak suretiyle belirlenebilir. Polimorfizm, restriksiyon parçacıklarının değişik uzunluklarda olmasına yol açar. Daha sonra işaretlenmiş (radiolabeled) tek zincirli DNA (probe), restriksiyon fragman DNA'nın homolog dizinlerine bağlanır. Bu kombinasyon restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (restriction fragment length polimorfizm = RFLP) olarak adlandırılır. RFLP'lerin değişik boyutlarda olması, elektroforezde X ışınları ile görülebilen bandlar oluşmasına yol açar. Bir ailenin üyelerinde, hastalık ve bir RFLP beraberliği gözleniyorsa, bu durum gen mutasyonunu veya hastalığı oluşturan gene bağlı bir belirleyiciyi temsil edebilir. Bu şekilde hastalıkla ilişkili genin genel kromozomal yerleşimi tespit edilebilir ve daha özgün yeri bulunmaya başlanabilir. Genden ortaya çıkarılan elçi RNA hastalıkla uyumlu nöroanatomik dağılıma sahipse, bu durum genin psikiyatrik hastalıkla ilişkili olma olasılığını artırır. Farzedilen RFLP'ler şizofreni ve bipolar hastalıkta tanımlanmıştır ve gen defektlerinin yakın zamanda açığa çıkacağı ümit edilmektedir (Kupfer 1995).

RFLP'ler tek nükleotid değişikliklerine dayanır. Diğer bir polimorfizmde değişken sayıda birbiri ardına gelen tekrarlar (VNTR = variable number of tandem repeats) olarak adlandırılır. Bunlar göreceli olarak daha kısa oligonükleotid dizinlerinden oluşur. Minisatellit olarak da adlandırılır. Bu polimorfizmde, DNA restriction fragmanlarının uzunluğundaki değişiklik, iki komşu restriction fragman bölgesinin arasındaki kısa oligonükleotid dizininin sayısından kaynaklanır. Örneğin: 100 baz çifti uzunluğundaki dizin iki komşu restriksiyon fragman arasında çok sayıda tekrarlanabilir. Birbiri ardına olan tekrarların sayısı mendelian genetikle geçer ve birçok alleli (herbiri belli sayıda nükleotid tekrarı ile tanımlanan) vardır. VNTR lokusu, RFLP lokusunun yerinin belirlenmesindeki teknikler kullanılarak belirlenir. VNTR'ler kromozomun sonunda kümelendiği ve insan genomunda homojen dağılmadığı

için, araştırmacılar, başka bir polimorfizm olan, basit dizinli tekrar (simple sequence repeat = SSR) belirleyicileri kullanmaktadırlar (Kupfer 1995).

SSR belirleyicileri (mikrosatellit) VNTR'lere benzer, çünkü değişken sayıda nükleotidler birbiri ardına tekrarlanmıştır. VNTR'lerin aksine SSR'ler insan genomunda çok miktarda bulunurlar ve homojen dağılmışlardır. Tekrarlanan dizin genellikle 2-5 nükleotidden oluşur [(sıklıkla: (CA)_n, (AG)_n, (CAG)_n, (AAAT)_n]. Eğer bu dizin birbiri ardına tekrarlanan kesintisiz en az 20 birimden oluşuyorsa, lokusun %60-70 oranında heterozigot olduğu söylenebilir (Bu konuya temel oluşturan nokta birbiri ardına tekrarlanan birimlerin kalımsal farklılığıdır). Bu kısa DNA fragmanları, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak amplifiye edilebilir. Daha sonra bu amplifiye edilmiş mikrosatellitler, otoradyografi ile belirlenir. Allel büyüklükleri içerdikleri tekrarlanmış nükleotid dizini sayısına göre değişir. Basit birbiri ardına gelen tekrarlar (simple tandem repeats = STR) ve trinükleotid tekrarlar, SSR'lere benzer olup, son genetik çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (Kupfer 1995).

Son birkaç yıl içinde myotonik distrofi, frajil X sendromu (Tip A ve E), Kennedy hastalığı (spinal bulbar müsküler atrofi), spinoserebellar ataksi Tip 1, Huntington hastalığı, dentatorubral-pallidoluysian atrofi gibi hastalıklarda yeni bir mutasyon tipi saptanmıştır. Buna trinükleotid yineleme ile oluşan amplifikasyon denmektedir. Bu amplifikasyon aynı kişinin değişik dokularında değişiklik göstermektedir. Bunun yanında nesiller boyu da değişiklik göstermektedir. Bu bulgular bilim adamlarının gözlerini majör psikiyatrik bozukluklara döndürmüştür.

Trinükleotid tekrarlarındaki genişlemenin, bipolar hastalık beklentisinde artmayla (antisipasyon = sonraki nesillerde hastalık başlama yaşının küçülmesi ve hastalık şiddetinde artma) ilişkili olduğu bilinmektedir (Taner ve Yüksel 1998), dahası sinir sistemini etkileyen birçok hastalıkta da bu durum tanımlanmıştır (Jam ve ark. 1996). Örneğin 4. kromozom Huntington Hastalığı lokusunda cytosine - adenine - guanine olan trinükleotid sırası 36 veya daha fazla yinelenmiştir. Oysa 30 veya daha altında olanlarda bu

hastalık izlenmemektedir. 31-35 kez yinelenenlerde hastalık ya olmamakta ya da geç başlamaktadır ya da hastalık çıksa bile belirtilerin şiddeti daha az olmaktadır. Penrose birden fazla şizofrenik olgu bulunan aileleri incelemiştir. Beş nesil boyunca hastalığın başlama yaşının giderek düştüğünü görmüştür. Bu bulgular nörolojik hastalıklarda görülenle benzerlik göstermektedir. Hastaların ebeveynleri ve akrabalarında başlama yaşı yüksekken çocuklarda daha düşük olarak bulunmaktadır. Tek ebeveynden nesiller boyu taşınan şizofrenide de benzer sonuçlar elde edilmektedir. Çocuklarda hastalığın başlama yaşı düşmekte ve belirtilerin şiddeti de artmaktadır. Fakat bu durumun tüm şizofreni alt tipleri için geçerli olduğunu söyleyebilmek için henüz yeterli kanıt yoktur (Petronis ve Kennedy 1995). Bipolar hastalıkta antisipasyon daha iyi gösterilmekle birlikte, bazı şizofreni tiplerinde antisipasyon olduğu bildirilmektedir (Ross ve ark. 1993, Sasaki ve ark. 1996).

İlk kez 1988 yılında 5. kromozomun uzun kolunda sitogenetik olarak görülebilen, dengesiz parsiyel trizominin olduğu fiziksel anormalliklerin şizofreniye eşlik ettiği bir aile tespit edildi. Bunun üzerine yedi soyağacı üzerinde yapılan çalışma ile 5. kromozom üzerinde hastalıkla ilgili bir lokus olduğuna dair deliller elde edildi (Sherrington ve ark. 1988). Fakat bu sonuç sonraki çalışmalar ile doğrulanamadı (Mc Guffin ve ark. 1990). Şizofreni ile ilişkili genleri bulabilmek için yapılan bağlantı çalışmalarında özel bir kromozomal bölgeyi araştırmak için insanlar arasında yüksek oranda polimorfizm gösteren işaretleyici lokuslara ihtiyaç bulunmaktadır. Moleküler genetik teknolojisindeki son gelişmelerle bu tip işaretleyiciler bulunmakla birlikte yeterince duyarlı oldukları söylenemez. Bu yüzden pozitif bir bağlantıyı sonraki çalışmalarla doğrulayabilmek oldukça zordur. Öte yandan negatif bir bağlantının gösterilmesi de, o bölgede bağlantı olmadığını kesin olarak göstermemektedir. 5. kromozomdaki bağlantı konusunda bugün için yanılı olma ihtimalinin yüksek olduğu konusundaki görüşler vardır. Bu bulgu şizofreninin seyrek bir alt grubu ile ilişkili olabilir (Kendler 1993).

Şizofreninin nörobiyolojik temelleri gözönüne alınarak yapılan bağlantı çalışmalarında, dopamin ve serotonin reseptörleri ile ilişki olup olmadığı

belirlenmeye çalışılmıştır. 5q 34-35 bölgesindeki D₁ lokusu, 11q'daki D₂ lokusu ve D₃ ile D₄ lokusları ile şizofreni arasında bağlantı olduğu gösterilememiştir (Kaplan 1995, Kendler 1993). 5-HT₂ reseptörünün yer aldığı 13. kromozomda da bağlantı olmadığı gösterilmiştir (Hallmayer 1992).

Myotonik distrofinin yer aldığı Xp21 bölgesi ile zayıf bir bağlantı olabileceği bildirilmiştir (Zatz 1991). Şizofreninin ailesel geçişinde genellikle aynı cinsiyetten bireyin etkilendiği gözleminde yola çıkarak X ve Y kromozomlarında bağlantı araştırılmış, X ve Y kromozomlarının psödototomal bölgesinde bağlantı yönünde birbiriyle çelişkili sonuçlar elde edilmekle birlikte, genel kanı bu bölgede majör bir lokus ihtimalinin zayıf olduğu şeklindedir (d'Amato ve ark. 1992, Asherson ve ark. 1992).

Fensiklidinin hem pozitif hemde negatif semptomların görüldüğü şizofreni benzeri psikoz oluşturduğu bilinmektedir. Bilindiği gibi bu madde glutamat reseptörü alt tipi NMDA'nın non-kompetitif antagonisti olduğu bilinmektedir. GluR6'nın değişik allelleri ile şizofreni arasında bağlantı araştırılmış fakat bu genin şizofreniye yatkınlıkta majör bir gen olduğu gösterilememiştir (Chen 1996).

Şizofrenik hastalarda allelik değişkenlerin ilaca yanıt konusunda etkili olup olmadığını göstermek için çalışmalar yapılmış, bu yönde elde edilebilecek kanıtların ilaca yanıtta önceden belirleyici olacağı düşünülmüştür. 5-HT₂ reseptör geninin değişik allelleri ile klozapine yanıt arasında önceden bir ilişki olduğu bildirilmesine rağmen (Arranz ve ark. 1995), daha sonraki bir çalışma ile bu gösterilememiştir (Malhotra ve ark. 1996). D₄ reseptör geninin değişik allelleri ile klozapine yanıt arasında da bir ilişki kurulamamıştır (Rao ve ark. 1994).

Prenatal dönemde influenza epidemilerine maruz kalmanın şizofreni ile ilişkisi ortaya konmuştur (Wright ve ark. 1995). Oluşan maternal influenza antikoru plasentayı geçip, gelişmekte olan fetal beyin dokusuna hasar vermektedir (Wright ve ark. 1993). İnfluenzaya antikor cevabı HLA Class II antijenlerle belirlenmektedir, bu durumda şizofrenik hastaların bir alt grubunda şizofreninin, prenatal influenza epidemisi ile ilişkili olduğu ve

annelerinde HLA Class II dağılımı ile negatif korelasyon olması beklenebilir. Bu durumu araştırmak için yapılan çalışmada bu negatif korelasyon gösterilmiştir (Wright ve ark. 1996). Şizofreni ile romatoid artrit (RA) arasında negatif bir korelasyon olduğu bilinmektedir (Eaton ve ark. 1992). RA sık görülen bir hastalık olup Class II HLA-DR₄ ile ilişkilidir. HLA-DR₄'ün RA ile pozitif korelasyon göstermesi ve RA'nın şizofreni ile negatif korelasyonu; DR₄'ün şizofreni için koruyucu olabileceğini düşündürmektedir (Knight ve ark. 1992). Bunu araştırmak üzere yapılan çalışmada DR₄'ün şizofrenlerde normal popülasyona göre yarı yarıya daha az görüldüğü ve bu bulgunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (Wright ve ark. 1996). DR₄ molekülünün şizofreniye karşı koruyucu bir özelliği olabilir veya eksikliğinde şizofreni ortaya çıkabilir. Bu bulguların diğer çalışmalarla doğrulanması gereklidir. Başka çalışmalarda da HLA bölgesine yakın bulunan 6-pter-p22 geniyle şizofreni arasında ilişki tanımlanmış (Wang ve ark. 1995) fakat HLA markerları kullanıldığında bağlantının kaybolduğu görülmüştür (Schwab ve ark. 1995).

Pulver ve arkadaşları (1995) tarafından 8. kromozomun P22-21 bölgesinde şizofreni ile ilişkili olduğu tespit edilen lokus Keneth ve arkadaşları (1996) tarafından da doğrulanmıştır. Bu çalışmaların sonucuna göre 8p üzerinde şizofreniye yatkınlıkla ilişkili olabilecek bir lokus tespit edilmiştir. Şizofreni gibi genetik olarak karmaşık geçiş gösteren ve örneklemeler arasında genetik heterojenite bulunan hastalıklarda birbirini destekleyen çalışmalar nadirdir. Bu açıdan bu iki çalışma değer taşımaktadır fakat doğruluğu için diğer çalışma sonuçlarını beklemek gereklidir.

Özet olarak bugüne kadar birbirini destekleyen çalışmalar kısıtlıdır fakat bu şizofreniyle ilişkili genlerin olmadığı anlamına gelmez ve bu aynı zamanda beklenen bir sonuçtur çünkü santral sinir sistemiyle ilişkili onbinlerce genden sadece çok küçük bir kısmı tanımlanmıştır. Genetik teknolojisindeki gelişmelerle şizofreniye yatkınlık sağlayan genlerin bulunması kaçınılmazdır. Bulguların bu kadar çeşitli olması şizofreninin genetik olarak heterojen bir hastalık olduğunu da düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- Arranz M, Collier D, Sodhi M ve ark. (1995) Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT_{2A} receptor gene. *Lancet*, 346:281-282.
- Asherson P, Parfitt E, Sargeant M ve ark. (1992) No evidence for a pseudoautosomal locus for schizophrenia linkage analysis of multiply affected families. *Br J Psychiatry*, 161:63-68.
- Chen AC, Kalsi G, Brynjofsson J ve ark. (1996) Lack of evidence for close linkage of the glutamate GluR6 receptor gene with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153:1634-1636.
- Detera SD, de Miguel C, Berretinni WH ve ark. (1987) Neuropeptide gene polymorphism in affective disorders and schizophrenia. *J Psychiat Res*, 21:581-587.
- d'Amato T, Campion D, Gorwood P ve ark. (1992) Evidence for a pseudoautosomal locus for schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 161:59-62.
- Eaton WW, Hayward C, Ram R (1992) Schizophrenia and rheumatoid arthritis: a review. *Schizophr Res*, 6:181-192.
- Gandini E (1992) Genetics of affective disorders. *J Psychiat Res*, 26:271-277.
- Gottesman II (1994) Complications to the complex inheritance of schizophrenia. *Clin Genet*, 46:116-123.
- Guze SB, Cloninger CR, Martin RL ve ark. (1983) A follow-up and family study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 40:1273.
- Hallmayer J, Kennedy JL, Wetterberg L ve ark. (1992) Exclusion of linkage between the serotonin 2 receptor and schizophrenia in a large Swedish kindred. *Arch Gen Psychiatry*, 49:216-219.
- Jain S, Leggo J, DeLisi LE ve ark. (1996) Analysis of thirteen trinucleotide repeat loci as candidate genes for schizophrenia and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet*, 67:139-146.
- Kaplan HI, Sadock BJ (1995) Comprehensive textbook of psychiatry, Bölüm 14, 8. baskı, Baltimore, Williams and Wilkins.
- Kaplan HI, Sadock BJ (1998) Synopsis of Psychiatry, Bölüm 13, 8. baskı, Mass publishing, Egypt.
- Kendler KS, Diehl SR (1993) Schizophrenia, Special Report, D Shore (Ed), National institute of mental health, Maryland.
- Kendler KS, Gruenberg AM, Mc Guire M ve ark. (1993) Roscommon family study: methods, diagnosis of probands and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry*, 50:527.
- Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM ve ark. (1993) Roscommon family study: III. schizophrenia related personality disorders in relatives. *Arch Gen Psychiatry*, 50:781.
- Kendler KS, MacLean CJ, O'Neill FA ve ark. (1996) Evidence for a schizophrenia vulnerability locus on chromosome 8p in the Irish study of high density schizophrenia families. *Am J Psychiatry*, 153:1534-1540.
- Knight J, Knight A, Ungvari G (1992) Can autoimmune mechanisms account for the genetic predisposition to schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 160:533-540.
- Kupfer DJ (1995) Genetics of affective disorders. Textbook of Psychopharmacology. AF Schatzberg, CB Nemeroff (Ed), Washington DC, American Psychiatric Press, s.442-447.
- Malhotra AK, Goldman D, Ozaki D ve ark. (1996) Lack of association between polymorphism in the 5-HT_{2A} receptor gene and the antipsychotic response to clozapine. *Am J Psychiatry*, 153:1092-1094.
- Mc Guffin P, Sargeant M, Hetti G ve ark. (1990) Exclusion of schizophrenia susceptibility gene from chromosome 5q11-q13 region: new data and reanalysis of previous reports. *Am J Hum Genet*, 47:524-534.
- Onstad S, Skre I, Edvardsen J ve ark. (1991) Twin concordance for DSM-III-R schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 83:395.
- Petronis A, Kennedy JL (1995) Unstable genes-unstable mind? *Am J Psychiatry*, 152:164-172.
- Pulver AE, Lasseter VK, Kasch L ve ark. (1995) Schizophrenia: a genome scan targets chromosomes 3p and 8p as potential sites of susceptibility genes. *Am J Med Genet*, 60:252-260.
- Rao PA, Pickar D, Gejman PC ve ark. (1994) Allelic variation in the D₄ dopamine receptor gene does not predict response to clozapine. *Arch Gen Psychiatry*, 51:912-917.
- Risch N (1990) Genetic linkage and complex diseases with special reference to psychiatric diseases. *Genetic Epidemiology*, 7:3-16.
- Ross CA, McInnis MG, Morgalis RL ve ark. (1993) Genes with triplet repeats: candidate mediators of neuropsychiatric disorders. *Trends Neurosci*, 16:254-260.
- Sanders AR, Hamilton JD, Fann WE ve ark. (1991) Association of genetic variation at the porfobilinogen deaminase gene with schizophrenia. *Am J Human Genet*, 49 (Suppl):358.
- Sasaki T, Billet E, Petronis A ve ark. (1996) Psychosis and genes with trinucleotide repeat polymorphism. *Hum Genet*, 97:244-246.
- Schwab SG, Honig S, Albus M ve ark. (1995) Analysis of allele sharing identity by descent suggests a schizophrenia predisposing gene on chromosome 6p. *Psychiatr Genet*, 5:34-35.
- Sherrington R, Brynjolfson B, Peturson H ve ark. (1988) Localization of a susceptibility locus on chromosome 5. *Nature*, 336:164-167.
- Taner E, Yüksel N (1988) Affektif bozuklukların genetiği. *Klinik Psikiyatri*, 1:5-12.

Tiennari P (1991) Interaction between genetic vulnerability and family environment: finish adoptive family study of schizophrenia. Acta Psychiatr Scand, 80:460-465.

Wang S, Sun C, Walczak CA ve ark. (1995) Evidence for a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 6pter-p22. Nature Genet, 10:41-46.

Wright P, Gill M, Murray RM (1993) Schizophrenia: genetics and maternal immune response to viral infections. Am J Med Genet, 48:40-46.

Wright P, Takei P, Rifkin L ve ark. (1995) Maternal influen-

za, obstetric complications and schizophrenia. Am J Psychiatry, 152:1714-1720.

Wright P, Donaldson PT, Underhill JA ve ark. (1996) Genetic association of the HLA DRB1 gene locus on chromosome 6p21. 3 with schizophrenia. Am J Psychiatry, 153:1530-1533.

Yüksel N, Öncüoğlu HE (1997) Şizofreninin genetiği. Şizorende Yeni Ufuklar, Sempozyum Kitabı, Ankara.

Zatz M, Melo MS, Passo MR ve ark. (1991) Association of schizophrenia and Becker Dystrophy. Am J Hum Genet, 49(Suppl):364.

XXXV. ULUSAL PSİKİYATRİ KONGRESİ

7-12 Eylül 1999, Trabzon

Başvuru:

KTÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı
Trabzon. Tel: 0 462 325 32 23, 325 30 60/5390
Fax: 0 462 325 83 55

KTÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı
& Psikiyatri Derneği