

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI**

**AİLESEL OLAN VE AİLESEL OLMAYAN ŞİZOFRENİ
HASTALARINDA KROMOZOMAL YENİ DÜZENLENİMLERİN
KONVANSİYONEL SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER SİTOGENETİK
YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ALTUĞ KOÇ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. MERAL YİRMİBEŞ KARAOĞUZ**

**ANKARA
AĞUSTOS 2008**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI**

**AİLESEL OLAN VE AİLESEL OLMAYAN ŞİZOFRENİ
HASTALARINDA KROMOZOMAL YENİ DÜZENLENİMLERİN
KONVANSİYONEL SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER SİTOGENETİK
YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ALTUĞ KOÇ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. MERAL YİRMİBEŞ KARAOĞUZ**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE 01/2007-06
proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
AĞUSTOS 2008**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin konusunun belirlenmesinden, yazım aşamasında imla hatalarının düzeltilmesine kadar, her an yanımda olan tez danışmanım Doç. Dr. Meral Yirmibeş Karaoğuz'a teşekkürü bir borç bilirim. Onun emeği ve enerjisi olmasaydı bu çalışmamız ortaya çıkmazdı.

Bu projede birlikte çalıştığım sevgili arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Erkan Baysak, Arş. Gör. Dr. Kardem Açıkyürek'e ve kıymetli hocalarım Prof. Dr. E. Ferda Perçin, Prof. Dr. Behçet Coşar'a uyumlu bir çalışma ortamı oluşturdıkları ve çalışmanın her aşamasında beni destekledikleri için teşekkür ederim. Sayın Doç. Dr. Halise Devrimci'ye ve Arş. Gör. Dr. Selda Şahin'e çalışmaya katılımcı sağlama konusundaki duyarlılıklarından dolayı teşekkür ederim.

Gazi Üniversitesi Tıbbi Genetik AD'da birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım Kadri Karaer, Özgür Erkal, Ayşegül Öztürk Kaymak, Büşra Çavdarlı, Guyem Özgen'e; biyolog arkadaşlarım Derya Karaer, Elif Pala, Işıl Küçün Kiraz, Sezen Güntekin'e; teknisyen arkadaşlarım Selma Kılıç, Çiğdem Şengül, Esra Küçük'e; bölüm sekreterimiz Mehtap Tırpan'a ve Psikiyatri AD'da araştırma vesilesiyle tanıma imkanı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma, yoğun iş ortamı içerisinde projenin tamamlanabilmesi için özverili şekilde bizlere yardımcı oldukları için candan teşekkür ederim.

Çalışma için ihtiyacım olan zamanı bana sağlayan ve moral desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen; tezin yazım aşamasında önerileriyle katkıda bulunan sevgili eşim Zeynep Peker Koç'a ve canım aileme çok teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimin yazım aşaması dahil tüm aşamalarında yön gösterici eleştirilerde bulunan sayın hocam Doç. Dr. Mehmet Ali Ergün'e teşekkürü bir borç bilirim.

Son olarak borçlarını hiçbir zaman deyemeyeceğimi düşündüğüm, Tıbbi Genetik konusunda beni yetiştiren hocalarım, Doç. Dr. Mehmet Ali Ergün'e, Doç. Dr. Meral Yirmibeş Karaoğuz'a ve Prof. Dr. E. Ferda Perçin'e zorlu uzmanlık eğitimi dönemimde sevgi ve bilgileriyle yanımda oldukları için tekrar teşekkür ederim.

Gazi Üniversitesi Tıbbi Genetik AD

Arş. Gör. Dr. Altuğ Koç

KISALTMALAR

ACH	Asetil Kolin
AHO	Albright Herediter Osteodistrofi
AKT1	V-akt mürin timoma viral onkogen homolog 1
AML	Akut miyeloid lösemi
APOE	Apolipoprotein E
Array-CGH	Karşılaştırmalı Genomik Dizi Hibridizasyonu
BCR	Breakpoint cluster region
Bkz	Bakınız
BrDU	Bromodeoksiüridin
cAMP	Siklik Adenozin Mono Fosfat
CAPON	C-terminal PDZ domain ligand of neuronal nitric oxide synthase
COMT	Katekolamin-O-metil transferaz

DA	Dopamin
DAPI	4',6-diamidino-2-phenylindole
del	Delesyon
DISC1	Disrupted in Schizophrenia 1
DISC2	Disrupted in Schizophrenia 2
dk	Dakika
DKÇ	Doğumsal Kalça Çıkığı
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSM-IV-TR	Diagnostic statistical manual, 4th Ed., Text Revised
DTNBP1	Dystrobrevin binding protein
EPN 4	Epsin 4
FISH	Floresan <i>in situ</i> Hibridizasyon
G72/DAOA	D-amino asit oksidaz aktivatör

GABA	Gamma-Amino Bütirik Asit
GLU	Glutamat
gr	Gram
GTG	Giemsa Tiripsin G-bantlama
GTPaz	Guanin Trifosfataz
HRB	Yüksek çözünürlüklü bantlama (High Resolution Banding)
HT	Hipertansiyon
HSOE	Histerosalpingooforektomi
ICD	International Classification of Disease
IGF1R	İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü
inv	İnversiyon
KBB	Kan beyin bariyeri
KCNN3	Kalsiyum-aktif potasyum kanalı geni
lt	Litre

M	Molar
MAO	Monoaminoksidaz
MDE	Mediodorsal eğrilik (Mediodorsal curve)
MAPH	Multipleks çoğaltılabilir prop hibridizasyonu (Multiplex amplifiable probe hybridisation)
ml	Mililitre
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	Mesajcı RNA
MTX	Metotreksat
NE	Norepinefrin
NMDA	Glutamat N-Metil-D-Aspartat
NOR	Nucleolar organize bölge
NRG1	Neuregulin 1
Örn	Örnek olarak
PBS	Fosfat Tampon Çözeltilisi

PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PML	Promiyelolökositik lösemi proteini
PRODH	Prolin dehidrogenaz 1
qh	Konstitif heterokromatin bölgesi
RGS4	G-protein sinyal iletimi düzenleyicisi 4 (Regulator of G-protein signaling 4)
RNA	Ribonükleik asit
Rpm	Dakikadaki devir sayısı
SHANK3	SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3
Sn	Saniye
TAAR6	Eser amin ilişkili reseptör 6 (Trace amine associated receptor 6)
TBX1	T-box 1 transkripsiyon faktör C
TCR	Zeta zinciri ilişkili protein kinaz (Zeta-chain (TCR) associated protein kinase)
ter	Terminal
TP53	Tümör süpressör protein p53

TUPLE1	DiGeorge kritik bölge geni 1
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu
VCFS	Velokardiyofasiyal sendrom
VHL	Von Hippel-Lindau sendromu
WNT7B	Wingless-type MMTV integration site family, member 7B
ZDHC8	Membran-ilışkili DHC8 çinko parmak proteini
β3GAT1	β-13-glukuronil transferaz
°C	Derece
μg	Mikrogram
μl	Mikrolitre
5-HT	Serotonin

İÇİNDEKİLER

Teşekkür

Kabul ve Onay

Kısaltmalar

İçindekiler

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Şizofreni Tarihçesi	3
2.2. Şizofreni için Risk Etkenleri	4
2.3. Şizofrenide Tanı Ölçütleri ve Sınıflandırma	5
2.3.1. DSM-IV-TR sınıflandırmasına göre, şizofreni için tanı koydurucu ölçütler	5
2.3.2. DSM-IV-TR sınıflandırmasına göre, şizofreninin alt tipleri	6
2.4. Şizofrenide Ayrımlar	7
2.5. Şizofreni Oluşumuyla İlgili Varsayımlar	8
2.5.1. Nörogelişimsel varsayım	9
2.5.2. Nörodejeneratif varsayım	10
2.6. Şizofreninin Nörokimyası	10
2.7. Şizofreniye Eşlik Eden Konjenital Anomaliler	14
2.8. Şizofreni Genetiği	15
2.8.1. Aile, ikiz, evlatlık çalışmaları	15
2.8.2. Şizofrenide kalıtım	17
2.8.3. Şizofreni ve kromozom anomalileri	17

2.8.4. Floresan <i>in situ</i> Hibridizasyon (FISH) tekniği ve bu teknik ile yapılan mikrolezyon ve subtelomerik bölgelere yönelik yapılan alışmalar	20
2.8.5. Üçlü tekrar artışları ve antisipasyon	26
2.8.6. şizofrenide bağlantı analizi çalışmaları ve şizofreniye yatkınlık oluşturabilecek aday genler	26
2.8.7. şizofreniyle ilişkili olduğu düşünölen aday genlerin işlevleri	29
2.8.8. şizofreni ve duygu durum bozukluklarıyla ilişkili olduğu düşünölen genler	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	34
3.1. Kromozom Eldesi için Kısa Dönem GTG Doku Kültürü	36
3.2. Kromozom Eldesi için Kısa Dönem HRB Doku Kültürü	37
3.3. GTG Boyama ve Bantlama Tekniği	38
3.4. NOR Bantlama	39
3.5. FISH Tekniği	41
4. BULGULAR	47
5. TARTIşMA	63
6. SONUÇLAR	75
7. KAYNAKLAR	77
8. ÖZET	91
9. SUMMARY	92
10. ÖZGEçMİş	94

1. GİRİŞ

Şizofreni, sıklıkla adolesan veya erken yetişkin yaşlarda başlayan ve toplumda yaklaşık olarak **%1 oranında** görülen kronik psikotik bir bozukluktur [1]. Psikoz, kliniği ve etiyolojisi açısından çok yönlü bir hastalıktır [2]. Hastalığın genetik açıdan etiyolojisi incelendiğinde genetik heterojenitenin olduğu ve bunlara ek olarak da epigenetik değişikliklerin de hastalığın oluşumuna katkıda bulunduğu görülür [3].

Bu hastalıktaki genetik heterojen yapı, kalıtım tipinde de Mendel kalıtımından uzaklaşmaya neden olmakta ve kompleks kalıtımın esası olan **oligogenik** veya **poligenik** kalıtım ile hastalığın geçiş şekli açıklanmaya çalışılmaktadır [3-5]. Şizofreni genetiğini aydınlatmak için günümüze değin yapılan tüm çalışmalarda, tek gen hastalıklarında olduğu gibi tek bir gen veya birkaç gen ve onunla ilgili olası mutasyon veya mutasyonlar üzerinde anlaşılmaya varılamaması, kompleks kalıtım tipini doğrulamaktadır.

Literatürde, aile ile ikiz ve evlat edinme çalışmalarından elde edilen anlamlı sonuçlar, hastalığın genetik komponentini doğrulasa da, aday genlerle ilgili çalışmalar aynı oranda ortak bir veya birkaç noktayı işaret edememektedir [4-6]. Dopaminerjik, seratoninerjik ve monoaminerjik sistem ve apolipoprotein E ile ilgili polimorfizm çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmesi halen bilim insanlarının yeni olası aday genler üzerinde çalışmalara yönelmesine neden olmaktadır [7-10].

Bazı otozomal kromozomlarda da (Örn. 1, 5, 6, 8, 18 ve 22. kromozom gibi) yapısal yeni düzenlenmeler bulunmuştur. Bunlar, psikozda genin

haritalanma çalışmalarında hareket noktalarını oluşturmuş ve halen de oluşturmaya devam etmektedir [11-12]. **Son yıllarda bazı çalışmalar, kromozomların telomer bölgelerindeki yeniden düzenlenimlerin, şizofrenideki önemine dikkat çekmektedir [13].**

Konvansiyonel sitogenetik ve moleküler sitogenetik tekniklerin birlikte kullanıldığı bu çalışmada, 1. derece akrabalarının en az birinde şizofreni tanısı olan bireylerden ve yine hastaların sağlıklı 1. derece akrabalarından kısa dönem doku kültürleri hazırlanmıştır. Sayısal anomalilerin yanı sıra, yapısal yeniden düzenlenimler için iyi kalite ve yüksek çözünürlükte [550 Giemsa Tripsin G-bantlama (GTG) bandının üzerinde] kromozom eldesi hedeflenmiştir. Kromozom analizlerini takiben, birkaç doku kültüründen hazırlanmış preperatlara, akrosentrik olmayan tüm kromozomların uzun (q) ve kısa (p) kollarının, akrosentriklerin de q kollarının, telomer bölgelerine özgül proplar ile floresan boyamalar (FISH: Floresan *in situ* Hibridizasyon tekniği ile) yapılmıştır. **Floresan ataşmanlı mikroskop altında her bir hastanın, tüm kromozomlarının telomer bölgeleri iyi kalite metafaz plaklarında analiz edilerek kromozomlar üzerindeki 41 subtelomerik bölgenin yeniden düzenlenimler açısından değerlendirilmesi sağlanmıştır.**

Bu çalışma ile, genetik heterojen bir hastalık olan şizofrenide sitogenetik ve moleküler sitogenetik seviyede yeniden düzenlenimlerin araştırılması ve elde edilen verilerin literatür ışığında değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni tarihçesi

Şizofreninin geçmişi milattan sonra 1-2. yüzyıllara kadar uzanmaktadır. Bu dönemlerde hezeyanların farkına varılmış fakat 18. yüzyıla kadar, bu hastaların şikayetleri doğa üstü güçlerle açıklanmaya çalışılmış ve hatta hastalar işkenceye uğramıştır [3, 14].

Emil Kraepelin'in (1856-1926) psikozları sınıflandırma çabalarıyla bu karanlık dönem sona ermiş ve bu hastalığa bilimsel yaklaşımın kapıları açılmıştır [14]. Kraepelin psikotik tablo için **demans prekoks (dementia precox)** terimini kullanmıştır; günümüzde kullanılmayan bu terminoloji Eugen Bleuler (1857-1939) tarafından daha da genişletilmiştir [14]. **Bleuler** hastalığın erken başlamasının ve bunama ile sonuçlanmasından ziyade bu hastalığı tanımlayan karakteristik belirtinin hastanın ruhsal yapısındaki bölünme/yarılma olduğunu ileri sürerek, hastalığa, Yunanca'da aklın bölünmesi anlamına gelen ve günümüzde de kullanılan, “**şizofreni**” ismini vermiştir [3]. Bleuler, **Assosiasyon** (çağırışım) bozukluğunu, **Otizmi** (Autism), **Ambivalansı** (zıt dürtü, arzu, düşünce ve duyguların aynı anda yaşanması), **Affekt** (duygulanım) bozukluğunu, şizofreninin temel belirtileri olarak kabul etmiş ve bunlara “**4A belirtisi**” adını vermiştir [14].

Şizofreni tanısında kullanılan güncel kriterler “Diagnostic statistical manual, 4th Ed., Text Revised” (**DSM IV-TR**; Amerikan psikiyatri birliği) ve “International Classification of Disease” (**ICD**; dünya sağlık örgütü) sınıflandırmalarına dayanmaktadır [14, 15].

2.2. Şizofreni için Risk Etkenleri

Şizofreni hastalığıyla ilişkili olabilecek pek çok genetik ve genetik dışı risk faktöründen bahsedilmektedir; bunların içerisinde **en önemli risk faktörü ailede şizofreni hastası olan bireylerin varlığıdır**, bu da genetik faktörlerin şizofreni oluşumunda ne kadar önemli olduğunu göstermektedir [16]. Ayrıca çevresel faktörlerin de epigenetik değişikliklere yol açabileceğinden söz edilmiştir [5]. Genetik faktörlerin dışında kalan (Genetik faktörlerden “**Şizofreni Genetiği**” başlığı altında bahsedilmiştir) ve üzerinde en çok çalışma yapılan şizofreni risk faktörlerini insanın gelişim sürecini göz önüne alarak incelersek, aşağıdaki durumlardan söz edilebilir [17, 18].

Kesin veriler olmamasına rağmen doğum öncesi dönemde, özellikle gebeliğin ilk 3 ayında, annenin karşılaştığı **stres, açlık ve kötü beslenme** durumları ve D vitamini eksikliklerinin şizofreni oluşumu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [14, 18].

İlginç olarak **geç kış ve bahar aylarında** doğanlarda şizofreni de dahil olmak üzere, bipolar bozukluk, Alzheimer, otizm, dikkat eksikliği gibi diğer psikiyatrik hastalıklarda artış olduğu bildirilmiştir [18]. Bu durumu açıklamak için öne sürülen tezlerden biri yılın belli dönemlerinde görülme sıklığı artan viral enfeksiyonların fetüsü etkilemesidir. Özellikle herpes virüs enfeksiyonlarının kan-beyin bariyerinin bozulmasına yol açabileceği iddia edilmiştir [18].

Beyin gelişiminin erken dönemlerinde kortekste sinapslardaki azalmanın ya da ventriküler genişlemenin şizofreni gelişimiyle ilişkili olduğu savunulmuştur fakat bu bulguların sebep mi sonuç mu olduğu tartışmaları devam etmektedir [6,

18]. Hem kırsal kesimde doğmuş olmak hem de stres düzeyi yüksek, üst sosyal sınıftan bir ailenin çocuğu olmak hastalığın ortaya çıkmasında etkilidir [3, 18]. Şizofrenide 20-25 yaş grubunda, erkeklerde daha erken başlangıçlıdır ve daha sık tekrarlayıp, daha kötü ilerlemektedir. Daha ileri yaşlarda ise şizofreni kadınlarda daha sıktır [14].

2.3. Şizofrenide Tanı Ölçütleri ve Sınıflandırma

Şizofreni heterojen bir hastalık olduğu için, farklı sınıflandırmalar ve tanı ölçütleri öne sürülmüştür. Bunlardan en çok kullanılan DSM-IV-TR sınıflandırmasıdır [15].

2.3.1. DSM-IV-TR sınıflandırmasına göre, şizofreni için tanı koydurucu ölçütler

- 1) Karakteristik Belirtiler
 - a) Hezeyanlar
 - b) Halüsinasyonlar
 - c) Dezorganize konuşma
 - d) Ağır dezorganize ya da katatonik davranış
 - e) Negatif belirtiler
- 2) Sosyal/Mesleksel işlev bozukluğu
- 3) Süre

- 4) Şizoafektif bozukluk ve psikotik özellikli duygu durumu bozukluğunun dışlanması
 - a) Bozukluğun aktif dönem belirtileriyle eş zamanlı olarak majör depresif, manik ya da karma epizotlar bulunmamalıdır
 - b) Eğer aktif dönem belirtileri sırasında duygu durumu bozukluğu gelişmişse, bunun süresi aktif ve rezidüel periyotların süresinden daha kısa olmalıdır
- 5) Madde kullanımı/Genel Tıbbi Durumun Dışlanması
- 6) Yaygın bir gelişimsel bozuklukla olan ilişkisi [15].

2.3.2. DSM-IV-TR tanı sistemine göre, şizofreninin alt tipleri

DSM sistemleri daha çok klinik bulguları göz önünde bulundurarak alt tiplere yapmaktadır. Ancak bazı hastaların herhangi bir alt tipte bulunduğu halde, zaman içinde başka bir alt tipe ait özellikler de gösterebildiği ve prognoz, tedavi vb. yönlerden alt tipler arasında farklılıklar olduğu bildirilmektedir.

DSM IV tanı sistemi şizofreniyi beş alt tipe ayırmaktadır:

- 1) Katatonik tip
- 2) Dezorganize tip
- 3) Paranoid tip
- 4) Ayırışmamış tip
- 5) Rezidüel tip [15].

2.4. Şizofrenide Ayrımlar

Bleuler şizofrenide pozitif ve negatif belirtilerden söz etmiştir: Negatif bulgular işlev yitimini gösterir ve her zaman bulunurken, pozitif bulgular işlev anormalliklerini içermekte ve şiddetli alevlenmelerde görülmektedir [3, 14, 15].

Pozitif belirtiler; hezeyanlar, halüsinasyonlar, düşünce bozuklukları, kavramsal dezorganizasyon, katatonik belirtilerdir. **Negatif belirtiler;** afektif sıklık, apati, anhedoni, avolüsyon, dikkat ve motivasyon eksikliği ve sosyal yoksunluktan oluşmaktadır [3, 14, 15].

Carpenter ve arkadaşları negatif belirtileri de **birincil (primer) ve ikincil (sekonder) negatif belirtiler** olmak üzere ikiye ayırmışlardır [3, 14, 15].

Birincil negatif belirtiler: Hastalık öncesinde ortaya çıkar; genellikle kalıcıdır. Geleneksel antipsikotik tedaviden etkilenmezler. Hastalarda zayıf premorbid uyum, konuşma içeriğinde fakirlik, aloji, avolüsyon, apati, anhedoni, affekte düzlük ve kısıtlılık, azalmış sosyal aktivite ve hafif nörolojik belirtiler bulunmaktadır [3, 14, 15].

İkincil negatif belirtiler: Psikotik epizotlarda görülmektedir; psikomotor fakirlik-yavaşlama, anerji, sosyal geri çekilme, hayata bağlılıkta azalma gibi belirtilerle karakterizedir. Bu modelle ilgili tartışmalar devam etmektedir [3, 14, 15].

Bu belirtilere göre aşağıdaki şizofreni tanımları kullanılmaktadır.

Tip I Şizofreni: Pozitif belirtiler halüsinasyonlar, hezeyanlar ve formal düşünce bozukluğundan oluşmaktadır; hastalık öncesinde işlevsellik iyidir; akut başlangıç, antipsikotiklere iyi yanıt verme, iyi prognoz ve entelektüel yıkımın

olmaması özelliklerindendir. Altta yatan patolojinin dopaminerjik disfonksiyon olduğu düşünülmektedir [3, 14, 15].

Tip II Şizofreni: Negatif şizofreni belirtileri baskındır. Nörogelişimsel defisitle ilişkili olabileceği düşünülmüştür [3, 14, 15].

Tip I ve Tip II şizofreni tanımları geliştirilerek şizofreni negatif, pozitif ve karma (mikst) olmak üzere 3 alt tipe ayrılmıştır.

Negatif Tip Şizofreni: Hastalığın belirtileri sürekli ve kalıcıdır, sosyal işlevsellik kötüdür; premorbid uyum zayıftır; bilişsel bozukluklar ön plandadır; lokal beyin anormallikleriyle ilişkilidir ve prognozu kötüdür [3, 14, 15].

Pozitif Tip Şizofreni: Negatif tipe göre premorbid uyum daha iyidir, bilişsel belirtiler daha az oranda izlenir ve beyinde nörofizyolojik anormallikler bulunmaz ve hastalık daha iyi prognoz gösterir [3, 14, 15].

Karma (mikst) Tip Şizofreni: Yukarıdaki iki gruba girmeyen hastaları içerir. Günümüzde bu tanım kullanılmamaktadır [3, 14, 15].

2.5. Şizofreni Oluşumuyla İlgili Varsayımlar

İki vuruş varsayımına göre: Genetik ya da çevresel etkenlerle beyin gelişimi bozulmakta (birinci vuruş) ve bu bozukluk uzun dönemde ikinci vuruş için yatkınlık yaratmakta, takip eden biyolojik ya da psikolojik olaylar (ikinci vuruş) şizofreni belirtilerine sebep olmaktadır [3]. Şizofreni oluşumunda **3 genel varsayımdan söz edilmektedir:**

- 1) Nörogelişimsel varsayım

2) Nörodejeneratif varsayım

3) Karma varsayım

2.5.1. Nörogelişimsel varsayım

Frontal, parietal, temporal ve limbik korteks arasında anormal bağlantılara yol açan, “anormal beyin gelişimi” üzerinde durulmaktadır [1, 3, 6, 14].

Şizofrenide, özellikle prefrontal korteksin oluşumu sırasında bu nöral göçte bir yetersizlik olduğu ve ulaşmaları gereken kortikal hedeflerine ulaşamayarak, komşu nöronlarla uygun bağlantıları kuramadıkları düşünülmektedir. Bu varsayımı destekler şekilde, ektopik gri cevher oluşumu şizofreni hastalarında daha sık görülmektedir [3, 14].

2.5.2. Nörodejeneratif varsayım

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çalışmalarında tüm hastalarda nörodejenerasyon bulgularına rastlanmaması ve ventrikül boyutlarındaki artışın hastalığın başından beri var olması, hastalığın ilerlemesiyle birlikte değişmemesi nörodejeneratif varsayımı desteklememektedir. Bununla birlikte hastaların çoğunda bilişsel yıkımın süreçle artması, bu varsayımı savunan çalışmalar için çıkış noktasını oluşturmaktadır. Karma yaklaşım yukarıda bahsedilen iki varsayımın özelliklerini taşıyan görüştür [3, 14].

2.6. Şizofreninin Nörokimyası

Şizofrenide zihinsel işlevlerle ilgili bozukluklara sebep olan gen ve protein değişiklikleri: **Dopamin (DA)**, **glutamat**, **serotonin**, **Gamma-Amino Bütirik Asit (GABA)**, **asetilkolin** gibi nörotransmitterlerin düzeyleri ve bunların reseptörlerini ilgilendiren sinyal alımı ile ilgili bozukluklar olabileceği gibi; **siklik adenozin mono fosfat (cAMP) veya fosfolipit** metabolizması bozuklukları gibi hücre içi sinyal iletimiyle ilgili bozukluklar da olabilir [14].

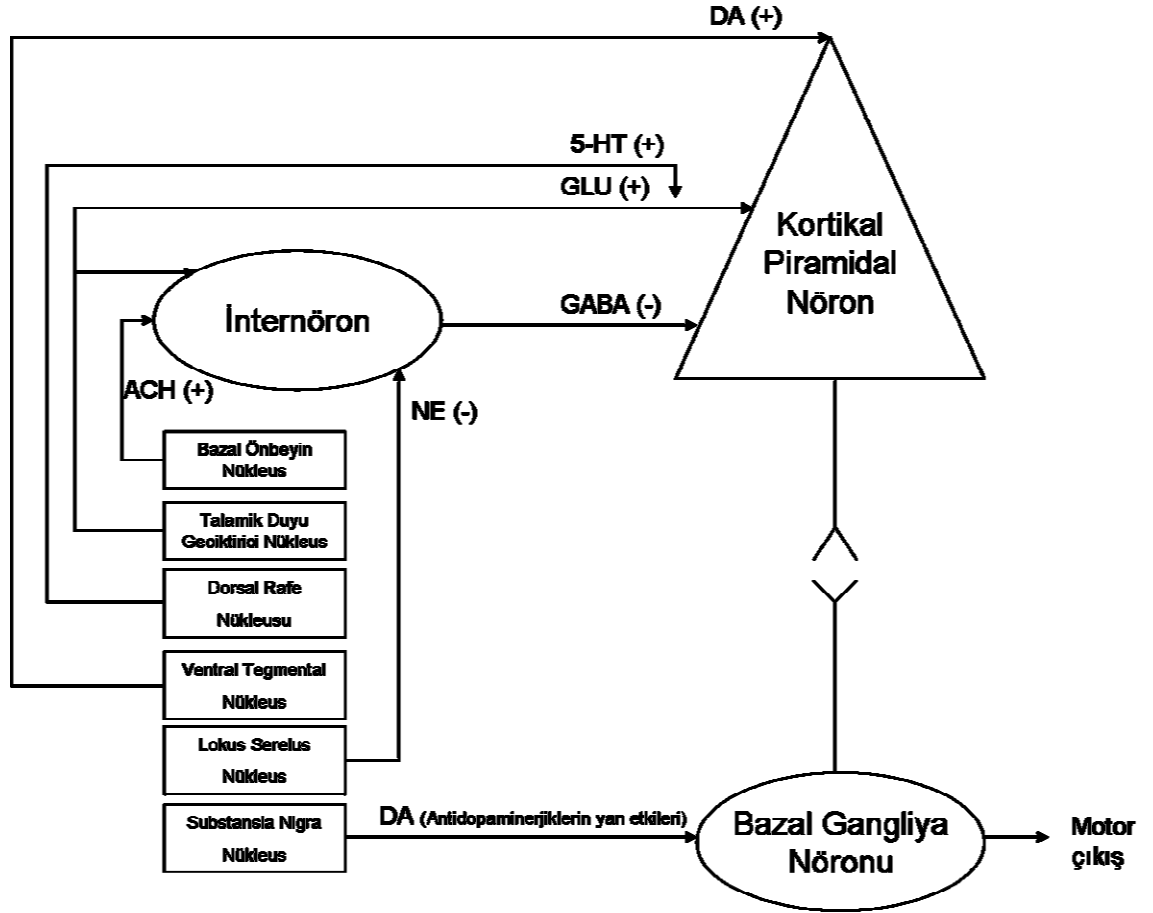
Kortekste bulunan piramidal nöronlar bilgiyi işler ve depolarlar, bu nöronların uyarılması veya baskılanması nörotransmitterlerin veya antipsikotik ilaçların etkilerinin ortaya çıkmasında anahtar role sahiptir. Piramidal nöronlar esas olarak hipokampusta ve dorsal prefrontal kortekste bulunan GABAerjik internöronlar tarafından baskılanırlar. Şizofreni hastalarında yapılan MRG ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çalışmalarında, muhtemelen baskılayıcı

(inhibitör) nöronların kaybına bağlı olarak dorsal prefrontal kortekste ve hipokampusta hiperaktivite gösterilmiştir ve bu bölgelerdeki nöronlar uyarılara karşı aşırı hassastırlar, bu sebeple şizofreni için ajite beyin sendromu ismi de verilmektedir [1]. Bir genelleme yapacak olursak; **piramidal nöronların aşırı tepki oluşturmaya yol açan nörotransmitterlerin artışı psikoza sebep olurken, piramidal nöronları baskılayan yollar, antipsikotik tedavilerin temelini oluşturur** [1, 5, 14].

DA, şizofreniyle ilişkisi en çok araştırılan nörotransmitterdir ve kortikal piramidal nöronları uyarıcı etkiye sahiptir ve klasik antipsikotiklerin etkileri ve yan etkileri dopaminerjik yollar üzerinden görülmektedir [1, 5, 14]. **Mezolimik, mezokortikal, nigrostriatal, tüberoinfundibuler yollar dopaminerjik yollardır.** Bu yollardaki DA artışı ve eksikliği şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri ile ilişkilendirilmektedir. Yine **nigrostriatal yoldaki dopaminerjik sistemin, antipsikotiklerin bir yan etkisi olarak, inhibe edilmesi bu grup ilaçların ekstra piramidal sistemle ilişkili yan etkilerinden sorumludur** [1, 3, 14]. Ayrıca tüberoinfundibuler yolağın antipsikotiklerle baskılanması şizofreniyle ilişkili olmamakla birlikte prolaktin artışına sebep olmaktadır [1, 3, 14].

Bu mekanizma üzerinden diğer nörotransmitterlerin etkilerinden bahsedecek olunursa, santral sinir sistemindeki en yaygın baskılayıcı nörotransmitter olan **GABA**'dan başlamak uygun olacaktır; GABA internöronlardan salınarak kortikal piramidal nöronları baskılar. Internöronlar üzerinden etki eden **asetil kolin** internöronları uyarmakta, **norepinefrin (NE)** ise

internöronları baskılamaktadır. **Glutamat N-Metil-D-Aspartat (NMDA)** reseptörleri üzerinden internöronları uyarır, bu sebeple glutamat uyarısının azaldığı durumlarda psikotik şikayetlerde artış olur. Glutamat reseptörü NMDA'nın non-kompetatif antagonistleri olan fensiklidin ve ketamin gibi maddeler, normal kişilerde ve şizofreni hastalarında pozitif, negatif belirtiler ve bilişsel işlev bozuklukları oluşturmaktadır. Ayrıca glutamat nörotransmitteri doğrudan kortikal piramidal nöronları da uyarabilmektedir, bu da nörotransmitterler kadar uyardıkları reseptörlerin de psikotik tablonun oluşmasında etkili olduğunu göstermektedir. Örneğin **serotonin (5-HT)** piramidal nöronların glutamat aracılığıyla doğrudan uyarılmasını, glutamat salınımını arttırarak sağlarken, dopaminerjik D1, D2 reseptörleri de, piramidal nöronların glutamat uyarısına hassasiyetini arttırırlar. Sonuç olarak, kortikal piramidal nöronların uyarılmasını sağlayan DA, 5-HT, NE etkisinin artması, piramidal nöronların baskılanmasına yol açan glutamat, asetil kolin ve GABA'nın etkisinin azalması psikotik tabloya yol açmaktadır [1] (**Şekil 1**).



Şekil 1. Kortikal piramidal nöronların uyarılması psikotik tablonun ortaya çıkışında anahtar role sahiptir. **Dopaminin (DA)** aşırı uyarısı, piramidal nöronların ajite olmasına ve şizofreni bulgularının meydana çıkmasına sebep olur. Şizofreni tedavisinde kullanılan antidopaminerjiklerin ise yan etkileri bazal ganglionların (gangliya) nöronlarını baskılamaları sebebiyle ortaya çıkmaktadır. Piramidal nöronların baskılanmasından esas sorumlu olan, **GABA** salınımı yapan (inhibisyon), internöronlardır. **Glutamat (GLU)** hem NMDA reseptörleri üzerinden internöronları uyarır, hem de kortikal nöronları doğrudan uyarır. **5-HT**, glutamatın piramidal nöronları uyarmasına yardım eder. **Asetil kolin (ACH)**, inter nöronları uyarırken, **norepinefrin (NE)** internöronları baskılar [1].

2.7. Şizofreniye Eşlik Eden Konjenital Anomaliler

Şizofreniyle birlikteliği sıkça belirtilen konjenital anomaliler şunlardır: **Makrosefali, kısa orta/alt yüz yüksekliği, malforme kulaklar, yüksek damak, bifid dil, supraorbital kırışıklıklar, göz yarığının eğimli olması (slant of palpebral fissure), ayak parmakları arasında sindaktili, dermatogliklik değişiklikler** [19].

Şizofrenide dismorfik özellikleri inceleyen bir araştırmada, hastalarda, kontrol grubuna göre, özellikle ağız (en sık damak) ve kulak anomalilerinin oranının yüksek olduğu bildirilmiştir [20].

Yapılan bir diğer araştırmada ise şizofreni hastalarında ve onların ailelerinde, **düz ve sakkadik göz hareketleriyle ilişkili bazı anormallikler** saptanmış ve bunların şizofreni için biyolojik işaretleyici olabileceği düşünülmüştür [17].

Belirtilen konjenital anomalilere ek olarak, **şizofrenide ilaç bağımlılığı (alkol, nikotin, canabis, kokain), obezite ve Tip 2 diyabet topluma göre daha sık bildirilen durumlardır** [18].

2.8. Şizofreni Genetiği

2.8.1. Aile, ikiz, evlatlık çalışmaları

Şizofrenide genetik etmenlerin önemini, aile ikiz ve evlatlık çalışmaları doğrulamaktadır [21]. Kompleks genetik hastalıklardan olan **şizofrenide kişinin anne, baba, kardeş ve çocuklarını kapsayan birinci derece akrabalarında hastalığın görülme olasılığı topluma göre 10 kat daha yüksektir** [22, 23]. **Tek yumurta ikizlerinde konkordans yaklaşık %50'ler ile ifade edilirken, çift yumurta ikizlerinde bu oran % 15 civarında seyretmektedir** [21]. Yine evlat edinme çalışmaları göstermiştir ki, biyolojik ebeveynleri şizofreni olan çocuklar, herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan sağlıklı ailelerin yanında büyütüldüklerinde, hastalığa yakalanma oranları azalmamaktadır [21].

Tek yumurta ikizlerinde hastalığın konkordansının %100'ün altında olması, etiolojide genetik etmenlerin yanı sıra genetik olmayan etmenlerin de önemini doğrulamaktadır [24, 25]. Burada konkordansın tam olmaması genetik etmenlerin, hastalığın etiolojisine tamamen açıklık getirmekten çok, diğer kompleks hastalıklarda olduğu gibi, hastalığa yatkınlık yaratmaları ile açıklanabilir.

Genel toplumda görülme sıklığı %1 civarında olan şizofreni riski, özellikle birinci derece akrabalarında şizofreni hastalığı bulunan bireylerde, ciddi derecede artmaktadır, bu risk ebeveynlerinden birinde şizofreni olanlarda %6, her ikisinde de hastalık olanlarda %46, kardeşlerinde şizofreni hastası olanlarda %10, çocuklarında şizofreni olanlarda %13'tür [22, 23] **(Tablo 1)**.

Tablo 1. Aile çalışmalarına göre şizofreni hastalığının ortaya çıkma riski [22-25].

Hasta ile akrabalık ilişkisi	Hastalanma riski, % (en az-en çok)
Birinci derece akrabalarında	
Ebeveynlerinde	6 (5-10)
Kardeşlerinde	10 (8-14)
Çocuklarında	13 (9-16)
Ebeveynlerinin her ikisi hasta ise, kendi çocuklarında	46
İkinci derece akrabalarında	
Hala, amca, dayı ve teyzelerinde	2
Yeğenlerinde	3 (1-4)
Torunlarında	4 (2-8)
Sadece anne veya baba ortak kardeşlerinde	4
Üçüncü derece akrabalarında	
Kuzenlerinde (ilk kuşak)	2 (2-6)
Genel toplumda	1

2.8.2. Şizofrenide Kalıtım

Şizofreni, Mendel kalıtım kurallarına göre geçiş göstermeyen; **oligogenik veya poligenik** kalıtım ile geçiş gösteren kompleks hastalıklardandır [26, 27].

Ayrıca epigenetik açıdan bakıldığında ise, şizofreni gelişiminde 4 önemli görüşle karşılaşılmalıdır: **Nörogelişimsel hipotez, DA disregülasyon hipotezi, viral hipotez, genetik antisipasyon hipotezi** (Bkz. Şizofreni İçin Risk Etkenleri, Şizofreni Oluşumuyla İlgili Varsayımlar, Şizofreninin Nörokimyası, Üçlü Tekrar Artışları ve Antisipasyon). **Bu hipotezler çevresel faktörlerin epigenetik değişikliklere yol açabileceği tezine dayanmaktadır** [5].

Yukarıdaki görüşlere ek olarak, erken başlangıçlı şizofreniklerde kalıtımın öneminin arttığı düşünülmektedir [14, 17].

2.8.3. Şizofreni ve kromozom anomalileri

Şizofreniyle ilişkili olabilecek genlerin araştırılma sürecinde şizofreni ve şizofreniyle ilişkili ruhsal bozuklukların yaygın olarak görüldüğü ailelerin incelenmesi, bağlantı analizi çalışmaları açısından büyük fayda sağlamaktadır. Bahsedilen ailelerde kromozom anomalilerinin, sitogenetik ve moleküler sitogenetik yöntemlerle, hasta bireylerde saptanması bağlantı analizlerinde seçilecek hedef bölgeleri belirlemeye yardımcı olmaktadır [17, 28, 29]. Öyle ki, yaklaşık 30 yıllık bir takip süresi boyunca izlenen bir t(1;11) taşıyıcısı ailede, şizofreni veya bipolar bozukluğun taşıyıcı aile bireylerinde görülmesi, günümüzde

şizofreniyle birlikte en çok adı anılan **Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1)** geninin ortaya çıkarılmasını sağlamıştır [30].

Şizofreni hastalarında, erken başlangıç öyküsü veya eşlik eden zeka geriliği, öğrenme güçlüğü, dismorfik muayene bulguları veya yine şizofreninin eşlik edebildiği konjenital malformasyon sendromlarını düşündüren bulguların varlığı genetik inceleme için endikasyon oluşturmaktadır. Sık karşılaştığımız kromozom bozuklukları arasında yer alan **47,XXY ve 47,XXX** karyotiplerine sahip bireylerde **şizofreni riski normal popülasyona göre 4-6 kat artmıştır** [17, 31].

Şizofreniye eşlik eden kromozomal anomaliler incelendiğinde çok sayıda farklı anomalilerin bildirildiği görülmektedir [31].

İkiyüzelli Japon şizofreni hastasında yapılan bir çalışmada, hastaların 5'inde X kromozomuna bağlı anöploidi (kazanım ve kayıp), 10'unda (%4) 9. kromozomda perisentrik inversiyon saptanmıştır [32]. Japon popülasyonunda perisentrik inv(9) sıklığı %1,7-2,1 olarak bildirildiğinden, araştırmacılar X kromozomuna ve 9. kromozoma ait bu değişikliklerin şizofrenlerde arttığı sonucuna varmışlardır [32]. Yine Japonya'dan yapılan, takip eden bir çalışmada, 161 şizofreni hastası kromozom değişiklikleri açısından incelenmiş X'e bağlı anöploidi oranları ve inv(9) sıklığının aynı yaş grubundaki kontrol hastalarıyla benzer olduğu bulunmuştur [33].

Ülkemizden yapılan bir çalışmada, 134 şizofreni hastasının incelenmesi sonucunda, katılımcıların 43'ünde (%32) sayısal ve yapısal kromozomal değişiklikler saptamıştır; fakat bu değişikliklerin önemli bir bölümünü 9qh artışı,

inv(9)(p11q13), Yqh artışı, akrosentriklerin p kolundaki satellit artışı gibi normal varyant sayılabilecek değişiklikler oluşturmaktadır [34].

Ülkemizden yapılan bir diğer sitogenetik çalışmada ise 101 şizofreni hastasından, folik asitsiz medyum ile, periferik kan lenfositlerinin kültürü yapılmış ve 27 bölgede kromozomal kırık tespit edilmiştir [35]; araştırmacılar, bu bölgelerin şizofreniye yatkınlık oluşturabilecek genlerin incelenmesi açısından uygun bölgeler olduklarını bildirmişlerdir [35]. Bu çalışmada tespit edilen bölgeler: 1q21, 1q32, 2p13, 2q21, 3p14, 3p25, 3q21, 5q22, 5q31, 6p21, 6q25, 6q26, 7q21, 7q22, 7q32, 8q22, 9q21, 10q21, 11q23, 12q24, 13q32, 14q24, 16q22, 17q21, Xp22, Xq22, Xq26'dır [35]. Distamisin A indüksiyonu ile yapılan bir başka çalışmada ise yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde 3p14 ve 16q22 bölgelerinde kırık tespit edilmiştir fakat istatistiksel olarak 2q11.2 ve 9q12 bölgelerinin şizofreni ile ilişkisi anlamlı bulunmuştur [36].

Şizofreni hastalarında karşılaştırmalı genomik dizi hibridizasyon (Array-comparative genomic hybridization) çalışmaları da, deoksiribonükleik asit (DNA) kopya sayısı değişikliklerini belirleyebilmek için kullanılmıştır: 30 şizofreni hastasında yapılan bir çalışmada Xq23 bölgesinde kısmi artış, 3q13.2 bölgesinde ise kısmi azalma tespit edilmiştir [37].

2.8.4. Floresan in situ Hibridizasyon (FISH) tekniği ve bu teknik ile yapılan mikrolelesyon ve subtelomerik bölgelere yönelik yapılan alışmalar

FISH tekniği, incelenecek sekansların hücreler arasındaki dağılımlı ya da kromozomlar üzerindeki yerleşimleri hakkında bilgi edinme ihtiyacı sonucunda ortaya ıkımış, bir moleküler sitogenetik yöntemdir.

İlk kez FISH yöntemini uygulayanlardan **Gall ve Pardeu** alışmalarını **radioaktif izotoplarla** işaretlenmiş DNA dizilerini kullanarak yapmışlardır [38]. **Rigby** ve arkadaşlarının 1977 yılında geliştirdiği klonlama yöntemleriyle elde edilen problemlerin, radioaktif ve nonradioaktif moleküllerle işaretlenmesini sağlayan **“Nick Translasyon”** yöntemi, in situ hibridizasyon çalışmalarında dönüm noktası olmuştur [39].

Günümüzde FISH uygulamaları **doğum öncesi (prenatal) tanı, kanser sitogenetiği, mikrolelesyon sendromlarının tanısı** gibi konularda çok yaygın kullanım alanı bulmaktadır. FISH çalışmalarında sıklıkla **yüksek spesifik aktiviteye sahip olan sentetik oligonükleotid problemler (10-50 nükleotidlik)** kullanılmaktadır. **Hedefledikleri bölgeye göre problemler, tekrarlayan dizi problemleri (satellit), lokusa özđü, tüm kromozomu boyayan (library) veya banda özđü problemler olarak adlandırılmaktadırlar.** Pek çok ileri FISH yöntemi geliştirilmiş olmakla birlikte en sık kullanılan yöntemde: Örnekler lam üzerine fıkse edilir; hedef DNA’dan, RNA ve proteinler uzaklaştırılır; işaretli prob ve hedef DNA bir araya getirilerek, organik solvent varlığında hedef DNA, ısı ile denatüre edilir; hibridizasyondan sonra yıkama işlemleri ile hibridize olmayan

problar ortamdan uzaklaştırılır; yüzey boyası ile boyanan preperatlarda ortaya çıkan DNA-prob hibrit molekülleri floresan mikroskop altında incelenir [40].

Yakın zamanda temel FISH teknikleri geliştirilerek ortaya çıkarılan **karşılaştırmalı genomik dizi hibridizasyonu (array-CGH)** yöntemi, moleküler sitogenetik yöntemler açısından yeni bir dönemi başlatmıştır [40]. Konvansiyonel sitogenetik analizleri normal olarak değerlendirilen hastalarda, kromozomların subtelomerik bölgelerindeki delesyon, dublikasyon ve translokasyon gibi yeniden düzenlenimlerin araştırılması anlamlı sonuçlar vermektedir. Subtelomerik delesyonların karakteristik bulgularla görüldüğü, klinik özellikleri iyi bilinen **“subtelomerik delesyon sendromları”** adı verilen bir grup hastalık uzun yıllardır takip edilmekte ve bildirilmektedir [41-49].

Yukarıda bahsedilen durumlara ek olarak toplumda görülme sıklığı %2-3 olan **zeka geriliğinde de subtelomerik FISH çalışmalarının çok faydalı olduğu görülmüştür** [41, 43-46]. Zeka geriliğiyle ilgili 300 civarında gen tanımlanmış olmasına rağmen ciddi zeka geriliği olan hastaların yaklaşık %60-75’inde etiyoloji tespit edilebilmekte, hafif zeka geriliği olan olgularda ise bu oran %38-55’e gerilemektedir [42]. Zeka geriliği ile ilişkili bilinen sendromlara uymayan, **idiyopatik zeka geriliği olan hastalarda FISH ile subtelomerik yeniden düzenlenim (rearrangement) araştırması yapıldığında, hastaların yaklaşık %5’inde kliniğe sebep olacak bir kromozom anomalisi bulunmaktadır**; bu oran, zeka geriliği sebepleri arasında subtelomerik delesyonların, Frajil X’den bile daha sık olduğunu göstermektedir [42, 47, 48]. **Subtelomerik anomalilerin yaklaşık yarısı terminal delesyonlardır ve delesyonların çoğu de novo**

oluşmaktadır; subtelomerik anözomiye sebep olan en sık delesyon 1p36 bölgesinin kaybıdır ve yaklaşık görülme sıklığı 1/5000'dir; geriye kalan bölümün büyük kısmı dengesiz translokasyonlardır; bu iki sık anomaliye ek olarak, tandem dublikasyonlar, dengeli translokasyonlar, parsiyel delesyonlar ve insersiyonlar görülebilir [48, 49]. Ayrıca masum ailesel çeşitlilik (familial benign variations) olarak tanımlanan delesyonlar ve dublikasyonlar tanımlanmıştır [49]:

2q, 4q, 10q, 14q, 17p delesyonları

4q, 6p, 10q dublikasyonları

Bizim çalışmamızın da konusunu oluşturan ve idiyopatik zeka geriliği olan olgularda sıkça araştırılan subtelomerik bölgeler santral sinir sistemini ilgilendiren diğer rahatsızlıklarla da ilişkili olabilirler. Son zamanlarda subtelomerik değişikliklerin eşlik ettiği psikotik olgular bildirilmiştir; subtelomerik FISH çalışması yapılarak 18pter bölgesinde delesyon saptanan, zeka geriliği/gelişme geriliği ve paranoid şizofreni tanısı olan bir olgu bildirilmiştir [13]. Hastada yukarıdaki şikayetlere ek olarak, 18p- sendromuna özgü yuvarlak yüz, hipertelorizm, aşağı çekik (downslanted) palpebral aralıklar, temporal darlık, küçük eller ve ayaklar gibi bulgular da tespit edilmiş; araştırmacılar bu hastadan yola çıkarak zeka geriliği ve psikiyatrik şikayetleri olan fakat karyotipi normal olan hastalarda, subtelomerik FISH çalışmasının gerekliliğini vurgulamışlardır [13].

Bir İngiliz ailesinde t(6;11)(q14.2;q25) taşıyıcılığına eşlik eden şizoafektif bozukluk ve paranoid şizofreni olguları bildirilmiştir [50]. 11q25'teki kırık

bölgesinin yakınında yer alan β -1,3-glukuronil transferaz (β 3GAT1) geninin, 11q'nun subtelomerik bölgelerindeki değişikliklerle giden şizofreni hastalığının etiolojisinde etkili olabileceği öne sürülmüştür [50].

Bir başka olgu çalışmasında ise sınırda zeka geriliği ve şizofreni tanısı olan bir hastada subtelomerik FISH problemleri kullanılarak 22q13.3-qter bölgesinin dublikasyonu gösterilmiştir [51]. Bildirilen olgunun kas hipotonisi, mikrobrakisefalisi, hipertelorizmi, miyopisi, aşağı çekik (downslanted) palpebral aralıkları, nazal septum deviasyonu, kulaklarında heliks hiperplazisi, kalın dudaklarının olması, hipotenar hipoplazisi, skolyozu, halluks valgus olması ve eklem laksitesinin olması dikkate değerdir [51]. Bu bölgede yer alan “SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3” (SHANK3) ve “wingless-type MMTV integration site family, member 7B” (WNT7B) genlerinin şizofreni ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir [51].

Zeka geriliği ve eşlik eden şizofrenisi veya majör afektif bozukluğu olan 69 hastanın, subtelomerik FISH problemleri ve “Multipleks çoğaltılabilir prob hibridizasyonu” (MAPH) tekniği kullanılarak yapılan bir araştırmada 1 hastada 4q35.2 bölgesinde subtelomerik delesyon tespit edilmiştir [52]. Delesyonun tespit edildiği olgunun şizoafektif bozukluğu olduğu ve depresyon ataklarının da kliniğe eşlik ettiği bildirilmiştir [52]. Bu bölge, daha önceden bipolar bozukluk etiolojisini araştırmaya yönelik bir haritalama çalışmasında bipolar bozuklukla bağlantı göstermesi sebebiyle de anlamlı olarak değerlendirilmiştir [52].

Erken başlangıç öyküsü, zeka geriliği ve dismorfik özellikler gibi konjenital malformasyon sendromlarını düşündüren bulguları olan şizofreni

hastalarında, karyotiplendirmeye ek olarak **22q11.2 delesyon sendromuna** yönelik FISH çalışması önerilmektedir [17, 31]. 22q11.2 delesyon sendromunda majör bulguların ortaya çıkmasındaki en önemli gen T-box 1 transkripsiyon faktörü C (TBX1) geni olmakla birlikte bu gene komşu olan genlerin de kromozomal delesyon sırasında kaybedilmesi bir fenotipik spekturuma yol açmaktadır. Bu spekturumun içerisinde yer alan **velokardiyofasiyal sendrom (VCFS) tanısı almış hastaların %24'ünde şizofreni görülmekte** ve 22q11.2 bölgesi delesyona uğradığında çoğunlukla kaybedilen, katekolaminlerin metabolizmasında rol alan **katekolamin-O-metil transferaz** enzimini üreten **COMT** geni, VCFS hastalarındaki artmış şizofreni sıklığıyla ilişkilendirilmektedir [53]. Ayrıca **prolin dehidrogenaz 1 (PRODH)** ve **membran-ilişkili DHHC8 çinko parmak proteini (ZDHHC8)** genleri de 22q11.2 bölgesinde bulunmaktadır ve bu aday genlerin şizofreniyle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir [54].

Subtelomerik değişikliklerin araştırılmasında FISH'den daha hassas yöntemler de denenmeye başlanmıştır. Array-CGH çalışmaları bu tip hastalar açısından en umut vaat edici yöntem olarak görülmektedir [41, 55, 56].

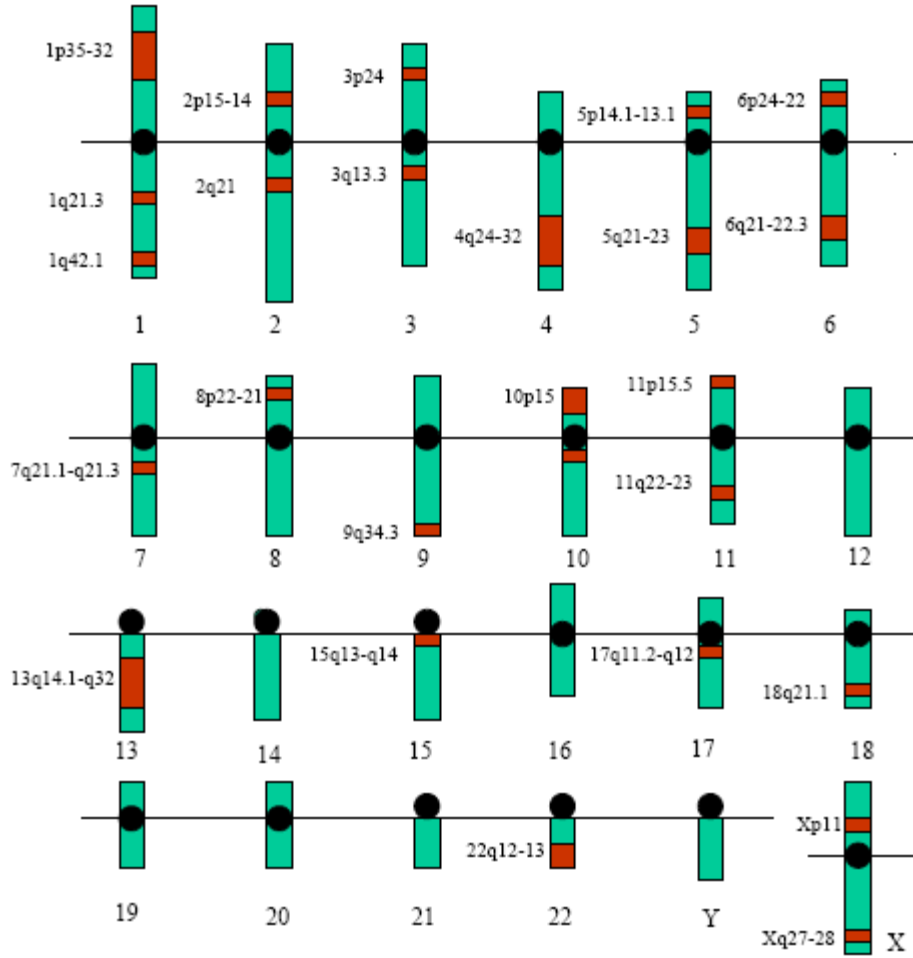
2.8.5. Üçlü Tekrar Artışları ve Antisipasyon

Üçlü tekrar artışları pek çok nöropsikiyatrik hastalıkla ilişkilendirilmiştir. (CAG)_n artışıyla giden spinal ve bulbar atrofi, spinoserebellar ataksi, Huntington hastalığı; (CTG)_n artışıyla oluşan miyotonik distrofi; (CGG)_n artışıyla meydana

gelen Fragile X sendromu üçlü tekrar artışıyla ilişkili nöropsikiyatrik hastalıklara örnektir. Özellikle **CAG tekrar artışları şizofreni ile ilişkilendirilmiştir** [5, 57]. Kalsiyum-aktif potasyum kanalı genindeki (KCNN3), (CAG)_n artışının hastalığın oluşumuyla ilişkili olabileceği öne sürülmüş, şizofreni ve diğer (CAG)_n artışıyla giden nöropsikiyatrik hastalıklarda, artışa sebep olabilecek ortak bir patolojinin olası varlığından söz edilmiştir [57].

2.8.6. Şizofrenide bağlantı analizi çalışmaları ve şizofreniye yatkınlık oluşturabilecek aday genler

Gogos ve ark. şizofreniye yatkınlığa sebep olan genleri içeren, en çok çalışma yapılmış 12 bölgeyi 2p, 5q, 3p, 11q, 2q, 1q, 22q, 8p, 6p, 20p, 13q, 14q olarak bildirmektedirler [54]. Fakat konu üzerinde, farklı bölgeleri işaret eden pek çok çalışma bulunmaktadır [5] (**Şekil 2**).



Şekil 2. Bağlantı analizi ve asosiyasyon çalışmalarında şizofreni ile ilişkisi gösterilmiş kromozomal bölgeler işaretlenmiş olarak görülmektedir [5].

Şizofreniye yatkınlık oluşturmaya aday olan genler içerisinde en ön plana çıkan yedi lokus şunlardır [18, 53, 54]:

Disrupted in Schizophrenia 1	(DISC1; 1q42.1)
Dystrobrevin binding protein	(DTNBP1; 6p22)
Neuregulin 1	(NRG1; 8p12)
Regulator of G-protein signaling 4	(RGS4; 1q23)
Proline dehydrogenase	(PRODH; 22q11)
D-amino acid oxidase activator	(G72/DAOA; 13q34)
V-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1	(AKT1;14q32)

2.8.7. Şizofreniyle ilişkili olduğu düşünülen aday genlerin işlevleri

DISC1: Hücre iskeletinde, sentromer fonksiyonunda, bir hücre membranı reseptörünün yerleştirilmesinde (lokalizasyonunda) etkili olabilir. Ayrıca yine 1q42’de bulunan kodlanmayan (noncoding), regülatör ribonükleik asit (RNA) oluşturan Disrupted in Schizophrenia 2 (DISC2) geninin DISC1’in fonksiyonunu düzenlediği düşünülmektedir [18, 28, 30, 54, 58, 59].

DTNBP1: Ekzositik glutamat salınımında etkili olabilir, şizofrenide hipokampus ve dorsolateral prefrontal kortekste mesajcı RNA’sının (mRNA) sentezi azalmıştır. Hem şizofreniyle hem de bipolar bozuklukla ilişkisi gösterilmiştir [18, 54, 59, 60].

NRG1: Santral sinir sisteminin gelişiminde etkilidir; miyelinizasyonda, sinaptik plastisitede, nöron fonksiyon ve sürvivinde rol alır. Hem şizofreniyle hem de bipolar bozuklukla ilişkisi gösterilmiştir [18, 54, 59, 60].

RGS4: Glutamat reseptörleri ve muskarinik reseptörlerde etkili olan bir Guanin trifosfataz (GTPaz) aktivatörüdür [18, 54].

PRODH: L-prolinin, glutamata dönüştürülmesinde görev alır, dolaylı yoldan glutamat yolları üzerinde etkili olabilir. PRODH'nin yetmezliğinde açığı COMT kapatmaya çalışır [18, 54].

G72: Glutamat iletiminde dolaylı yoldan etkilidir. Hem şizofreniyle hem de bipolar bozuklukla ilişkisi gösterilmiştir [18, 54, 60].

AKT1: Protein kinazdır, apoptozda etkilidir [53, 61].

C-terminal PDZ domain ligand of neuronal nitric oxide synthase (CAPON): NMDA reseptörü nitrik oksit iletim sisteminde etkilidir [18, 54].

ZDHHC8: Uyarıcı sinaptik iletimde önemli rolü olabilir [18, 54].

Epsin 4 (EPN 4): Nörotransmitter veziküllerinin kararlılığını ve taşınmasını sağlar [18, 54].

Trace amine associated receptor 6 (TAAR6): Aminler için G-protein reseptörüdür [18, 54].

GABA: GABA iletiminde görev alan reseptördür [18, 54].

COMT: Norepinefrin ve epinefrinin valin mandelik asite çevrilmesinden, dopaminin homovalinik asite dönüştürülmesinden monoaminoksidaz (MAO) enzimiyle birlikte sorumludur. Hem şizofreniyle hem de bipolar bozuklukla ilişkisi gösterilmiştir [18, 54, 60].

Tümör supressör protein p53 (TP53): Şizofreni hastalarında intrauterin 3. trimesterde kortikal nöronlarda apoptoz ile ilişkilendirilebilecek MRG bulguları tespit edilmiştir. Bu durum bir yandan TP53 geninin şizofrenide aday bir gen olarak ele alınmasına neden olurken, diğer yandan da şizofreni hastalarındaki kanser oluşumunun azlığı ile ilişkilendirilmektedir [62].

2.8.8. Şizofreni ve duygu durum bozukluklarıyla ilişkili olduğu düşünülen genler

Kraepelin, şizofreni ve manik-depresif hastalığı (bipolar bozukluk) birbirinden ayırmıştır, bu ayrım **Kraepelin dikotomisi** olarak bilinmektedir; günümüzde klinisyenlerin büyük çoğunluğu ve tanı koydurucu ölçüt rehberlerinin tamamı dikotomiye kabul ederler [3, 6].

Duygu durumu bozuklukları, bipolar ve unipolar olmak üzere iki ana gruba ayrılır; unipolar bozuklukta depresyon yer alırken, bipolar bozuklukta hem mani hem depresyon görülür; bipolar bozukluk da manik ve hipomanik tip olmak üzere tekrar ikiye ayrılır [63]. **Son zamanlarda genel kabul görmüş olan bu ayrımı sorgulamayı gerektirecek çalışmalar yapılmıştır, belki de bunlar içerisinde en etkileyici çalışmalar şizofreni ve bipolar bozuklukta ortak etiyolojik faktörlerin olabileceğini gösteren genetik çalışmalardır** [63-66].

Weiser ve ark. şizofreni tanısı olan hastaların %27'sinin tanı koyulmadan önce duygu durum bozukluğu (afektif bozukluk) tanısı almış olduğunu bildirmiştir, normal toplumda bu oranın %10 olması anlamlı bulunmuştur [67]. Nöropsikolojik açıdan bakıldığında da şizofreni ve bipolar bozukluğu olan

hastaların yakınlarında kelime hafızasında (verbal memory recall) yetersizlik olduğu görülmektedir [6].

Şizofrenide nörogelişimsel varsayımı savunanların özellikle dikkat çektiği beyin ventriküllerinin genişlemesi ve tüm beyin hacminin azalmasına (özellikle hipokampus) benzer bulgular bipolar bozuklukta da görülmektedir [6]. **Duygu durum bozukluklarından özellikle mani, şizofreniyle ilişkilendirilmekle birlikte, depresyonda da hipokampus hacminin azalması gibi şizofreni ile ortak olan bulgular görülebilmektedir [68].**

Genetik açısından bakıldığında ise **DISC1** genin bulunmasına zemin hazırlayan **t(1;11) taşıyıcısı İskoç aile** bireylerinde şizofreni veya bipolar bozukluk görülmesi Kraepelinin dikotomisini zorlamaktadır [6, 30]. Ayrıca şizofreni ve bipolar bozuklukla, VCFS arasında güçlü ilişki gösteren çalışmalar vardır [69].

Yine bağlantı analizlerinde bipolar bozukluk ve şizofreni ile ilişkili lokuslar bildirilmiştir: 18p.11.2, 13q32, 22q11-13, 8p22, 10p14 [60]. Badner ve ark. ise yaptıkları meta analiz çalışmasında bipolar bozuklukla ilişkili olabilecek lokusların 13q'da, şizofreni ile ilişkili lokusların ise 8p ve 22q'da olabileceğini bildirmişlerdir [70].

Şizofreniyle ilişkili olabilecek genler bölümünde bahsettiğimiz gibi birçok genin her iki hastalığın etiyolojisinde de rol aldığı bildirilmiştir, fakat bu genler arasında aynı anda her iki hastalıkla da ilişkisi en belirgin olan genler: G72 ve NRG1'dir [6].

Amaç; yukarıdaki çalışmalarda dismorfik özelliklerin şizofreni hastalığının etiyolojisiyle ilişkili ipuçları verebileceği; bu özelliklere ek olarak konvansiyonel sitogenetik/moleküler sitogenetik yöntemlerin bazı şizofreni hastalarında mikroskopik ve submikroskopik düzeyde kromozomal değişiklikleri tespit edebileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada temel klinik genetik yaklaşımda kullanılan teknikler kullanılarak, ailesel şizofreni hastalarının değerlendirilmesi ve yakın zamanda bildirilen şizofrenisi ve kromozomal bozuklukları olan olgulardan yola çıkarak, subtelomerik bölgelerdeki ve 22q11.2 bölgesindeki yeniden düzenlenimlerin araştırılması hedeflenmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD'den Doç. Dr. Meral Yirmibeş Karaoguz'un yöneticiliğinde, aynı bölümden Prof. Dr. E. Ferda Perçin, Arş. Gör. Dr. Altuğ Koç, Psikiyatri AD'den Prof.Dr. Behçet Coşar, Arş. Gör. Dr. Erkan Baysak, Arş. Gör. Dr. Kardem Açikyürek'in katılımı ve Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nin (BAP) (SBE 01/2007-06 proje numarası, Ocak 2007) desteğiyle gerçekleşmiştir. Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından 27/11/2006 tarihinde (No: 347) onaylanmıştır. Çalışmaya katılan tüm hasta ve hasta yakınlarından, yerel etik kurulun onayladığı "bilgilendirilmiş gönüllü olur formu" ile onamlar alınmıştır. Çalışma Ocak 2007-Mayıs 2008 tarihleri arasında, BAP'ın 10.000 YTL'lik bütçe desteği ile sarf malzemeleri kullanılarak tamamlanmıştır.

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD'de, **DSM-IV-TR kriterlerine göre şizofreni tanısı almış ve 1. derece akrabalarında (anne, baba, çocuk, kardeş)** psikotik spektrumun görüldüğü hastalarla çalışılmıştır. Çalışmaya toplam **11 aileden (I-XI), 20 hasta/proband ve 17 hasta yakını** katılmıştır (**Tablo 2**). DMS-IV-TR kriterlerine göre şizofreni tanısı almış hastalar ve yine aynı kriterlere göre şizofreni veya şizofreniyle ilişkili hastalık tanısı alan hasta yakınları çalışmanın probandlarını oluşturmuşlardır.

Tüm probandların laboratuvar çalışması öncesinde dismorfik özellikleri araştırılmış, daha sonra probandlardan, ebeveynlerinden ve şizofreni tanısı olan 1. derece akrabalarından periferik kan alınarak lenfosit

kültürü yapılmıştır; elde edilen metafaz plaklarına, yüksek çözünürlüklü bantlama (HRB: 550 bant) yapılarak katılımcıların karyotipleri belirlenmiştir. Probandların tamamına, tüm kromozomların subtelomerik bölgelerine ve 22q11.2 bölgesine özgü ticari probler kullanılarak, FISH yöntemi uygulanmıştır. Kullanılan tekniklerin ayrıntıları aşağıda verilmiştir.

Her bir hastadan, hastanın ebeveynlerinden ve aynı hastalığa sahip ailedeki yakınlarından kromozom eldesi için 5ml heparinli tüpe kan alınmıştır. Konvansiyonel kromozom analizi için, iyi çözünürlükte bant paterni hedeflendiğinden (550 bant ve üzerinde) HRB doku kültürü tercih edilmiştir. Her bir hastadan elde edilen iyi kalitede en az 20 metafaz plağı analiz edilmiştir.

FISH tekniğinde kullanılacak preparatlar GTG için rutin olarak kullanılan doku kültürü yöntemi (her hasta için 3 kültür) ile elde edilmiştir. Aşağıda detayları verilen FISH tekniği sonrası, akrosentrik kromozomların uzun kollarına ve diğer tüm kromozomların kısa ve uzun kol subtelomerik bölgelerine özgül probler ile hibridize olmuş metafaz plakları (en az 5) ve interfaz hücreleri (en az 50), floresan ataşmanlı mikroskop altında incelenmiştir. Ayrıca tüm probandların, VCFS ile ilişkili 22q11.2 bölgeleri LSI TUPLE1 (DiGeorge critical region gene1) probu ile araştırılmıştır.

3.1. Kromozom Eldesi için Kısa Dönem GTG Doku Kültürü

- 1) Heparinli kan örneği 12ml'lik steril santrifüj tüpü (içinde 5ml RPMI 1640 medyumu bulunan) içine alınıp 1200 rpm de 10dk santrifüj edilmiştir. Süpernatant atıldıktan sonra pelletten, steril pipetajı takiben 3 ayrı doku kültürü hazırlanmıştır.
- 2) Doku kültürü için 3 adet steril polistren 12 ml'lik tüplere 5'er ml RPMI 1640 medyumundan bölünerek ve her bir tüpe yaklaşık 0.5ml kan örneğinden konulmuştur. Medyum, %20 fetal dana serumu, %1.5 fitohemaglutinin, %1 200 mM L-glutamin, 100 µg/ml penisilin/streptomisin ihtiva etmektedir.
- 3) Tüpler 37°C'lık etüv ortamında inkübasyona bırakılarak, 68. saatte kromozomları metafazda durdurabilmek için, her bir tüpe 0.1 µg/ml kolşisin ilave edilmiştir.
- 4) Yetmişbeş dakikalık inkübasyonu takiben tüpler 1200rpm'de 10dk santrifüj edilerek, süpernatant atıldıktan sonra pelletin üzerine vorteks ile yavaş yavaş karıştırma yapılırken 0.075M KCl solüsyonu ilave edilmiş ve yaklaşık 50 dakika 37°C'lık etüvde hipotonik ile muamelesi sağlanmıştır.
- 5) Tekrar tüpler 1200rpm'de 10dk santrifüj edilerek, süpernatant atıldıktan sonra pelletin üzerine, vorteks ile yavaş yavaş karıştırma yapılırken 3:1 oranında hazırlanmış metanol/asetik asit solüsyonu ile fiksasyon işlemi yapılmıştır. Bu aşama, pellet yeteri kadar yıkanana değin (yaklaşık üç kez) tekrarlanmıştır.

- 6) Süpernatant atılıp, pelletten daha önce temizlenmiş ve yıkanmış lamalar üzerine metafaz yaymaları yapılmış ve preparatlar FISH tekniği uygulanıncaya kadar -20°C’de saklanmışlardır.

3.2. Kromozom Eldesi için Kısa Dönem HRB Doku Kültürü

- 1) Her hasta için bir adet doku kültürü hazırlanmıştır. İlk 2 aşama GTG doku kültürü ile ortaktır.
- 2) İnkübasyonun 48. saatinde kültür tüpüne MTX 10^{-6} M 0,5ml eklenmiş ve 37°C’ de bekletilmiştir.
- 3) 17 saat sonra tüpler 1200rpm’de 10dk santrifüj edilerek ve süpernatant atılıp, pelletin üzerine 5ml taze medyum eklenip, üzerine 50µl Bromodeoksiüridin (BrDU) 10^{-3} M koyulmuş ve tekrar 37°C’de inkübasyona devam edilmiştir.
- 4) 5 saat 15dk sonra kromozomları prometafazda durdurabilmek için, her bir tüpe 0,1µg/ml kolşisin ilave edilerek, yarım saat beklenmiştir.
- 5) Bu aşamadan itibaren preparasyona kadar GTG protokolü ile aynı şekilde devam edilmiştir.
- 6) Hazırlanan preparatlar GTG bantlama tekniği ile boyanıp, mikroskop altında analiz edilmiştir.

3.3. GTG Boyama ve Bantlama Tekniği

Giemsa bantlama 3 şale hazırlanarak yapılmıştır:

1.şale 0,04gr tripsin

80ml PBS (fosfat tampon şözeltisi)

2.şale 80ml PBS

3.şale Boya hazırlanarak konulur*. Boya için,

53ml A Solüsyonu

47ml B Solüsyonu

5-10ml Giemsa boyası

*Boyayı süzmek için 41'lik filtre kağıdı kullanılır. Tripsinde yaklaşık 30-40sn tutulan lamalar, PBS şalesinde durulandıktan sonra, Giemsa ile 4-5dk boyanarak analize hazır hale getirilir.

Solüsyonların Hazırlanışı:

PBS 8gr NaCl

0,2gr KCl

0,92gr Na₂HPO₄ (12H₂O)

0,2gr KH₂PO₄

1lt H₂O

Tripsin Gibco 1/250

40mg Pouden

A Solüsyonu Na₂HPO₄(2H₂O) 6,90gr

	Distile su	500ml
B Solüsyonu	$\text{NaH}_2\text{PO}_4(\text{H}_2\text{O})$	6,90gr
	Distile su	500ml

3.4. Nucleolar organize bölge (NOR) Bantlama

- 1) Petri kabının tabanına kurutma kağıdı konularak, distile su ile nemlendirilir.
- 2) GTG doku kültüründe anlatılan teknikler kullanılarak hazırlanan preperatın üzerine %50'lik AgNO_3 solüsyonu damlatılarak, üzerine lamel kapatılır ve petri kabına konulur.
- 3) Parafilmle, alüminyum folyoya sarılan petri kabı, 37°C 'de, 36 saat süreyle etüvde beletilir.
- 4) Süre bittikten sonra lamel içinde distile su bulunan pipet ile yıkanarak uzaklaştırılır. Preperat yıkandıktan sonra havada sallanarak kurutulur.
- 5) %2'lik Giemsa ile 10sn boyanır. Pipetle yıkanarak analize hazır hale getirilir.

Solüsyonların Hazırlanışı

AgNO_3 Solüsyonu (%50'lik)

5gr AgNO_3

10ml bidistile su

(Alüminyum folyo ile sarılıp $+4^\circ\text{C}$ 'de saklanabilir)

Giemsa (%2'lik)

GTG bantlamada olduğu gibi A ve B solüsyonları kullanılarak hazırlanır fakat Giemsa oranı %2 olacak şekilde boya kullanılır.

3.5. FISH Tekniği

Yıkama ve Hibridizasyon

- 1) Preperatlar 3dk PBS içeren şale içinde oda ısısında bekletilmiştir.
- 2) Preperatlar 30dk 2xSSC solüsyonu içeren şale içinde 37°C’de bekletilmiştir.
- 3) Preperatlar 13dk pepsinde, 37 °C’de muamele edilmiştir.
- 4) Preperatlar 5dk PBS içeren şale içinde oda ısısında bekletilmiştir.
- 5) Preperatlar 5dk postfiksasyon solüsyonu içinde oda ısısında bekletilmiştir.
- 6) Preperatlar 5dk PBS içeren şale içinde oda ısısında bekletilmiştir.
- 7) Hızla kurutma işlemi yapılmıştır.
- 8) Preperatlar 2’şer dakika +4°C’de soğutulmuş, sırasıyla %70, %85 ve %100’lük etanol serisinden geçirilmiştir.
- 9) Hızlı kurutma işlemi yapılmıştır.
- 10) Her alana 3µl prob* konup, lamel ile kapatılmıştır.
- 11) Lamellerin etrafı Rubber sement ile kapatılmıştır.
- 12) Preperatlar “Hibrit” cihazına konulup, 73°C’de 5dk denatürasyon yapıldıktan sonar, yaklaşık 1 gece boyunca, 37°C’de hibridizasyona bırakılmıştır.

Hibridizasyon Sonrası

- 1) Preperatlar hibridizasyonu takiben, 2dk 1. yıkama solüsyonu ile 73°C'lik su banyosu içinde yıkanmıştır.
- 2) Tekrar preperatlar oda ısısında, 1dk 2. yıkama solüsyonunda yıkanmıştır.
- 3) Preperatlara hızlı kurutma yapılmıştır.
- 4) Herbir preperata 8µl 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) II konulup ve lamel ile kapatılmış floresan ataşmanlı mikroskop altında analiz edilmiştir.

*Çalışmada Subtelomerik Yeniden Düzenlenimlerin araştırılması için “Vysis ToTelVysion Multi-color DNA FISH ProbeMixture (Abbot Molecular)” kiti kullanılmıştır. 22q11.2 delesyonun araştırılması için ise “DiGeorge/VCFS TUPLE1 Region and 22q13.3 Deletion Syndrome Probe (kontrol bölgesi) (Cytocell)” kullanılmıştır.

Solüsyonların Hazırlanışı

0,01N HCl

100ml dH₂O

83µl HCl (%37)

NaCl

1000ml dH₂O

23,4gr NaCl

PBS

500ml NaCl

500ml 2xPB

pH:7,4

2xPB

13,769gr Na₂HPO₄

3,5256gr Na₂H₂PO₄

1000ml dH₂O

20xSSC

250ml dH₂O

66gr 20xSSC (kit içinde) pH:5,3

2xSSC

900ml dH₂O

100ml 20xSSC pH:7,4

Postfiksasyon Solüsyonu

39ml PBS

1ml %37 formaldehit (Şale için 78ml PBS+2ml formaldehit)

1. Yıkama Solüsyonu

977ml dH₂O

20ml 20xSSC

3ml NP-40 pH:7-7,5

2. Yıkama Solüsyonu

899ml dH₂O

100ml 20xSSC

1ml NP-40 pH:7-7,5

Pepsin

20µl Pepsin

40ml 0,01N HCl (Şale için 40µl Pepsin + 80ml HCl)

1ml pepsin dH₂O

0,1gr toz pepsin

Subtelomerik FISH çalışmasında kullanılan prob karışımları (ToTelVysion Multi-color DNA FISH ProbeMixture)

<i>Prob Karışım No/İçerik</i>	<i>Floresans</i>
1 1p	SpectrumGreen
1q	SpectrumOrange
Xp/Yp	SpectrumOrange ve SpectrumGreen
CEP X	SpectrumAqua
2 2p	SpectrumGreen
2q	SpectrumOrange
Xq/Yq	SpectrumOrange ve SpectrumGreen
CEP X	SpectrumAqua
3 3p	SpectrumGreen
3q	SpectrumOrange
22q	SpectrumOrange ve SpectrumGreen
LSI bcr (22q11)	SpectrumAqua
4 4p	SpectrumGreen
4q	SpectrumOrange

	21q	SpectrumOrange ve SpectrumGreen
	LSI AML (21q22)	SpectrumAqua
5	5p	SpectrumGreen
	5q	SpectrumOrange
6	6p	SpectrumGreen
	6q	SpectrumOrange
	13q	SpectrumOrange ve SpectrumGreen
	LSI 13 (13q14)	SpectrumAqua
7	7p	SpectrumGreen
	7q	SpectrumOrange
	14q	SpectrumOrange ve SpectrumGreen
	LSI TCR (14q11.2)	SpectrumAqua
8	8p	SpectrumGreen
	8q	SpectrumOrange
	17p	SpectrumOrange ve SpectrumGreen
	CEP 17	SpectrumAqua
9	9p	SpectrumGreen
	9q	SpectrumOrange
	17q	SpectrumOrange ve SpectrumGreen
	CEP 17	SpectrumAqua
10	10p	SpectrumGreen
	10q	SpectrumOrange
	15q	SpectrumOrange ve SpectrumGreen

	LSI PML (15q22)	SpectrumAqua
11	11p	SpectrumGreen
	11q	SpectrumOrange
	18p	SpectrumOrange ve SpectrumGreen
	CEP 18	SpectrumAqua
12	12p	SpectrumGreen
	12q	SpectrumOrange
	18q	SpectrumOrange ve SpectrumGreen
	CEP 18	SpectrumAqua
13	16p	SpectrumGreen
	16q	SpectrumOrange
14	19p	SpectrumGreen
	19q	SpectrumOrange
	LSI (19p13)	SpectrumAqua
15	20p	SpectrumGreen
	20q	SpectrumOrange

VCFS Çalışmasında Kullanılan FISH Probları

- 1) Özgün bölge 22q11.2 için **TUPLE1** probu,
- 2) Kontrol bölgesi 22q13.3 için klon **N85A3** probu kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 11 aileden 20 proband ve onların 1. derece akrabası olan 17 hasta yakını katılmıştır. **20 hastanın 12'si kadın, 8'i erkektir.** Hastaların yaş ortalaması 40'tır (17 yaş - 61 yaş). Probandlardaki şizofreni hastalığının **başlangıç yaşı ortalama 23'tür.** Hastalarda en sık tespit edilen şizofreni tipi olan paranoid şizofreni 11 hastada bulunmaktadır. İlaç tedavileri içerisinde klozapin ve olanzapin kullanımı ön plandadır. Çalışmaya katılan hastaların ve hasta yakınlarının genel bilgileri **Tablo 2**'de verilmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya katılan hastaların ve 1. derece akrabalarının genel bilgileri

<i>Aile No</i>	<i>Hasta*</i>	<i>Hasta Yakını*</i>	<i>Hastanın Yaşı</i>	<i>Cinsiyet, Başlangıç Yaşı</i>	<i>Psikiyatrik Tanı</i>	<i>Tedavi</i>
I	1 ^c		27	K, 16	Paranoid Şizofreni	Klozapin 400mg Valproik asit 1000mg
	2 ^a		59	K, 40 (?)	Şizofreni	?
		3 ^b		E	-	-
II	1 ^c		38	E, 13	Paranoid Şizofreni	?
	2 ^a		61	K, 58	Şizofreni****	?
		3 ^b		E	-	-
III**	1 ^c		25	K, 17	Paranoid Şizofreni	Olanzapin 30mg
		2 ^b		E	-	-
		3 ^a		K	-	-
IV	1 ^c		35	K, 20	Paranoid Şizofreni	Klozapin 700mg Valproik asit 1000mg
	2 ^c		34	E, 17	Paranoid Şizofreni	Klozapin 300mg
		3 ^c		K	-	-
		4 ^a		K	Depresyon	-
V⁺	1 ^c		40	K, 25	Paranoid Şizofreni	Amisülprid 1000mg Biperiden 6mg
		2 ^a		K	-	-
VI	1 ^c		28	E, 14	Paranoid Şizofreni	Klozapin 500mg Amisülprid 800mg Biperiden 2mg Valproik asit 1500mg
	2 ^c		27	E, 20	Paranoid Şizofreni	Klozapin 600mg Amisülprid 1200mg Sertralin 75mg
		3 ^a		K	-	-
		4 ^b		E	-	-
VII	1 ^c		17	E, 15	Paranoid Şizofreni	Amisülprid 600mg Biperiden 4mg
	2 ^a		52	K, ?	Şizofreni****	Citoles
		3 ^b		E	-	-
VIII	1 ^c		39	K, 17	Paranoid Şizofreni	Olanzapin 10mg Klorpromazin 100mg
	2 ^c		36	K, 36	Paranoid Şizofreni	Klozapin 500mg Ktiapin 200mg
		3 ^a		K	-	-
		4 ^b		E	-	-
IX⁺⁺	1 ^c		25	E, 24	Şizofreni farklılaşmamış tip	Amisülprid 800mg Biperiden 4mg Klomipramin 150mg
		2 ^a		K	-	-
X	1 ^c		34	E, 33	Şizofreni farklılaşmamış tip	?
	2 ^c		31	K, 30	Şizofreni desorganize tip	?
	3 ^c		20	E, 19	Şizofreni farklılaşmamış tip	?
		4 ^a		K	-	-
		5 ^b		E	-	-
XI***	1 ^c		25	K, 14	Desorganize şizofreni	Ketiapin 1200mg
	2 ^c		25	K, 14	Desorganize şizofreni	Ketiapin 1200mg Biperiden 2mg Flupentiksol intramusküler depo (15 günde bir)
		3 ^a		K	-	-
		4 ^b		E	-	-

*: Çalışmaya katılan hastalarla, hasta yakınlarının tamamının akrabalık derecesi 1. derecedir (anne, baba, kardeş).

** : Ailede 2 kardeşle şizofreni tanısı olmasına rağmen, yalnızca bir kardeşten çalışma yapılabilmiştir.

***: XI-1 ve XI-2 numaralı kardeşler ikizdir (fenotipik olarak tek yumurta ikizi).

****: II-2 ve VII-2 numaralı hastaların şizofreni tanısı araştırmamızın laboratuvar çalışması tamamlandıktan sonra, tekrar değerlendirilme sürecine girmiştir, bu süreç sonucunda hastaların tanısı değişebilir.

⁺: Ailede 2 kardeşle şizofreni tanısı olmasına rağmen, yalnızca bir kardeşten çalışma yapılabilmiştir. Hastaların babası vefat ettiği için çalışmaya dahil edilememiştir.

⁺⁺: Hastanın, paranoid şizofreni tanısı olan babası vefat ettiği için çalışmaya dahil edilememiştir.

^c: Çocuk, ^a: Anne, ^b: Baba, K: Kadın, E: Erkek

Tüm katılımcıların genetik ve nöropsikiyatrik hastalıklar açısından sorgulamaları ve dismorfik muayeneleri yapılmıştır. Çalışmamızda incelediğimiz **11 ailenin 6'sında, 1. dereceden akrabalarında görülen psikiyatrik rahatsızlıklara ek olarak daha uzak akrabalarda da psikiyatrik bozukluklar tespit edilmiştir (Tablo 3; III, VI, VIII, IX, X, XI).** Hastaların özgeçmişlerinde ise overektomi (II-2), ektopik diş (II-1), kriptorşidizm (IV-2), konjenital tremor (VI-1), geç konuşma (X-1), doğumsal kalça çıkığı (DKÇ; XI-1,2) ve febril konvülzyon (XI-1,2, VI-2) gibi tedavi gerektiren problemler belirlenmiştir (**Tablo 3).**

Tablo 3. Çalışmaya katılan hasta ve hasta yakınlarının hikayeleri ve dismorfik bulguları

<i>Aile No</i>	<i>Hasta</i>	<i>Hasta Yakını</i>	<i>Özgeçmiş, Soygeçmiş</i>	<i>Klinik Bulgular</i>
I	1 ^c		Bebeklik döneminde solunum sıkıntısı	Açık ten, obezite, dar alın, küçük ağız, yüksek damak, belirgin parmak pedleri, ayak başparmakları hafif geniş
	2 ^a		-	Açık ten, obezite, göz kapağında şişlik (sugging), yüksek damak, fuziform el parmakları, bilateral ayak 5. parmaklarında MDE
	3 ^b		-	-
II	1 ^c		Doğum sonrası tam kan değişimi, sol taraflı yüz felci, damakta ektopek diş	Obezite, sol gözde pitoz, göz kapağında şişlik, kulakları yukarıdan yerleşimli, yüksek damak, ellerde brakidaktili, ayak başparmakları kısa ve geniş
	2 ^a		Overektomi?	Açık ten, obezite, kulak heliksleri silik, yüksek damak, cafe au lait, ayak başparmakları geniş
	3 ^b		-	-
III	1 ^c		Gastrit	Açık ten, renkli gözler, obezite, dar alın, yüksek damak, fuziform el parmakları
	2 ^b		-	Obezite
	3 ^a		2. derece akrabada psikoz, intihar	-
IV	1 ^c		Adet düzensizliği	Açık ten, saçlar ince telli, renkli gözler, anteverte küçük kulaklar
	2 ^c		Bilateral kriptorşidizm	Açık ten, saçlar ince telli, renkli gözler, küçük kulaklar, anteverte nostril, yüksek damak, retrognati, ellerde brakidaktili, ellerde distal falanks dar (ayaklar değerlendirilemedi)
	3 ^c		-	Yüksek damak, retrognati, göz kapakları şiş, ellerde distal falanks dar
	4 ^a		Antidepresan tedavi alıyor	Açık ten, renkli göz, retrognati, bilateral el 2. parmaklarında ulnar deviasyon
V	1 ^c		-	Belirgin burun (Parrot like), belirgin kolumella, retrognati, göz kapağında şişlik, ellerde distal falanks dar, ayaklarda brakidaktili
	2 ^a		Zeka özürlü akrabalar?	-
VI	1 ^c		Doğumda asfiksi, ellerde konjenital tremor, 7 yaşına kadar sık ÜSYE	Kulaklar yukarıdan yerleşimli, sol kulak heliksi hipoplazik, küçük ağız, yüksek damak, belirgin kolumella, ellerde distal falanks dar, kulak memeleri belirgin ve kırmızı
	2 ^c		1 kez febril konvülzyon	Tremor yok, kulaklar yukarıdan yerleşimli, kolumella belirgin, küçük ağız, ellerde distal falanks dar
	3 ^a		2. derece akrabasında şizofreni	-
	4 ^b		3. derece akrabasında şizofreni	-
VII	1 ^c		İnguinal herni operasyonu	Agresif, makrosefali, saçlar kıvrıkcık ve gür, yüz sivilceli, kolumella belirgin, dudaklar kalın, el sırtında MKFE üzerinde hiperpigmentasyon, fuziform parmaklar, ayak 1. ve 2. parmakları arasında artmış mesafe
	2 ^a		-	-
	3 ^b		-	-
VIII	1 ^c		-	Obez, belirgin burun ucu, çentikli kulak memeleri, ayak başparmakları büyük
	2 ^c		-	Obez, cildi kuru, çentikli kulak memeleri, küçük ağız, çentikli ön kesiciler, yüksek damak, ayak başparmakları büyük
	3 ^a		DM, HT, HSOE?	-
IX	1 ^c		2. derece akrabasında psikiyatrik rahatsızlık?	-
	2 ^a		Kronik bronşit, apandektomi, fitik operasyonu, agresif, 2 kez hapisane yatışı	Obez, burun köprüsü geniş, göz kapağında şişlik, burun ucu belirgin, filtrum kısa ve belirgin, kulak memeleri hipoplazik, kalın dudaklar, sağ elde simian, ayak başparmakları geniş, bilateral ayak 5. parmaklarında MDE
	2 ^a		2. derece akrabasında şizofreni?	-

Tablo 3.'ün devamı Çalışmaya katılan hasta ve hasta yakınlarının hikayeleri ve dismorfik bulguları

<i>Aile No</i>	<i>Hasta</i>	<i>Hasta Yakını</i>	<i>Özgeçmiş, Soygeçmiş</i>	<i>Klinik Bulgular</i>
X	1 ^c		8 yaşında konuşmuş	Makrosefali, yüksek damak, küçük kulaklar, alt ekstremitelerde spastisite
	2 ^c		-	Makrosefali, küçük kulaklar
	3 ^c		-	Makrosefali, küçük kulaklar, belirgin alın, yüksek damak, sol elde simian, subkortikal kistlerin eşlik ettiği megaensefalik lökoensefalopati
		4 ^a	-	-
		5 ^b	2. derece akrabasında psikiyatrik rahatsızlık?	-
XI	1 ^c		Vakumla doğum, düşük doğum ağırlığı, febril konvülzyon, bilateral DKÇ	Yukarı çekik gözler, mikroftalmi, çürük dişler, mikrognati, kulak memeleri yapışık, ellerde brakidaktili, bilateral 4. ve 5. ayak parmakları kısa, boyunda et beni
	2 ^c		Düşük doğum ağırlığı, febril konvülzyon, bilateral DKÇ	Yukarı çekik gözler, mikroftalmi, çürük dişler, mikrognati, kulak memeleri yapışık, ellerde brakidaktili, bilateral 4. ve 5. ayak parmakları kısa
		3 ^a	Guatr, böbrek yetmezliği	-
		4 ^b	Larenks kanseri., akrabalarında depresyon	-

^c: Çocuk, ^a: Anne, ^b: Baba, MDE: Mediodorsal eğrilik (mediodorsal curve), ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu, DM: Diabetes Mellitus, HT:Hipertansiyon, HSOE: Histerosalpingooforektomi

Hastaların 1. derece akrabalarında belirgin dismorfik bulgular saptanmazken (Tablo 3), hastalarda **kulak, damak, burun ve kolumella anomalileri, obezite, açık/soluk ten rengi sık karşılaşılan bulgular** arasındadır (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmamıza katılan olgularda karşılaştığımız dismorfik bulguların ve klinik açıdan önemli olan diğer bulguların sıklığı

Bulgu	Hasta Sayısı (Sıklığı %)
Agresiflik	2 (%10)
Açık/soluk ten rengi*	6 (%30)
Kuru cilt	1 (%5)
Hiperpigmentasyon/Cafe au lait	2 (%10)
İnce telli saçlar	2 (%10)
Gür saçlar	1 (%5)
Açık göz rengi	3 (%15)
Mikroftalmi (İnspeksiyonla)	2 (%10)
Yukarı çekik gözler (up slant)	2 (%10)
Göz kapağında şişlik (Sugging)	5 (%25)
Makrosefali	4 (%20)
Pitoz	1 (%5)
Obezite*	9 (%45)
Alın anomalileri	3 (%15)
Burun/kolumella anomalisi*	6 (%30)
Küçük ağız	4 (%20)
Yüksek damak*	10 (%50)
Ektopik diş	1 (%5)
Hipoplastik diş	1 (%5)
Retrognati/Mikrognati	4 (%20)
Kulak yapısı ve yerleşimi ile ilgili anomaliler*	13 (%65)
Ellerde brakidaktili	4 (%20)
Simian	2 (%10)
Ayaklarda brakidaktili	4 (%20)
Geniş/büyük ayak başparmakları*	6 (%30)
İnguinal herni	2 (%10)
Menstrüasyon bozukluğu	1 (%5)
Kriptorşidizm	1 (%5)
Ellerde tremor	1 (%5)
Spastisite	1 (%5)

*Hastaların $\geq$ %30'unda görülen bulgular kalın harflerle gösterilmiştir.

HRB yöntemi (Şekil 3) ile değerlendirilen tüm ailelerden, bir aile dışında, tamamının normal konstitüsyonel karyotipe sahip oldukları gösterilmiştir (Tablo 5). I-1 ve I-2 no'lu hasta bireylerin her ikisinde de, hem HRB analizinde (Şekil 4), hem de FISH çalışmasında X kromozomuna bağlı mozaik anöploidiler tespit edilmiştir (Şekil 5, Tablo 5). I-1'in HRB analizinde 46,XX[55]/47,XXX[4]/48,XXXX[1] yapısı saptanırken cepX probu kullanılarak yapılan FISH çalışmasında incelenen metafaz ve interfaz hücrelerinin 560'ında X kromozomuna ait iki sinyal, 24'ünde tek sinyal, 6'sında 3 sinyal izlenmiştir. Probandın annesi I-2'nin HRB analizinde 46,XX[67]/45,X[5] kromozom kuruluğu belirlenmiş, FISH çalışmasında da incelenen 583 metafaz ve interfaz hücresinde X kromozomuna ait iki sinyal, 10 hücrede tek sinyal, 7 hücrede ise 3 sinyal izlenmiştir.

Bir başka olgumuzda (II-1) ise 46,XY,14ps+ karyotipi saptanmış, 14. kromozomun kısa kolundaki ekstra bant görünümünün tekrar bölgesi artışından kaynaklandığı NOR bantlama ile gösterilmiş (Tablo 5; Şekil 6) ve ebeveynlerin karyotiplendirmesi sonucunda, hastanın satellit artışına sahip 14. kromozomunu, herhangi bir sağlık problemi olmayan babasından (II-3) aldığı tespit edilmiştir.

Subtelomerik proplar ve 22q11.2 delesyon sendromuna özgün proplar kullanılarak yapılan FISH çalışması hastalarda submikroskopik kromozomal anomali olmadığını göstermiştir (Şekil 7).

Tablo 5. Çalışmaya katılan hasta ve hasta yakınlarının sitogenetik ve moleküler sitogenetik analizlerinin sonuçları

	<i>Karyotip¹</i>	<i>Subtelomerik FISH²</i>	<i>VCFS FISH³</i>
Hastalar (20)			
I-1 ⁴	46,XX[55]/47,XXX[4]/ 48,XXXX[1]	ish subtel(41x2), ish(DXZ1 x 2)[560]/ ish(DXZ1 x 1)[24]/ ish(DXZ1 x 3)[16]	ish 22q11.2(D22S75 x 2)
I-2 ⁴	46,XX[67]/45,X[5]	ish subtel(41x2), ish(DXZ1 x 2)[583]/ ish(DXZ1 x 1)[10]/ ish(DXZ1 x 3)[7]	ish 22q11.2(D22S75 x 2)
II-1 ⁵	46,XY,14ps+ pat	ish subtel(41x2)	ish 22q11.2(D22S75 x 2)
Geri kalan tüm hastalar (17 kişi)	46,XX veya 46,XY	ish subtel(41x2)	ish 22q11.2(D22S75 x 2)
Hasta yakınları (17)			
	46,XX veya 46,XY	-	-
II-3 ⁵	46,XY,14ps+	-	-
Geri kalan tüm hasta yakınları (16)	46,XX veya 46,XY	-	-

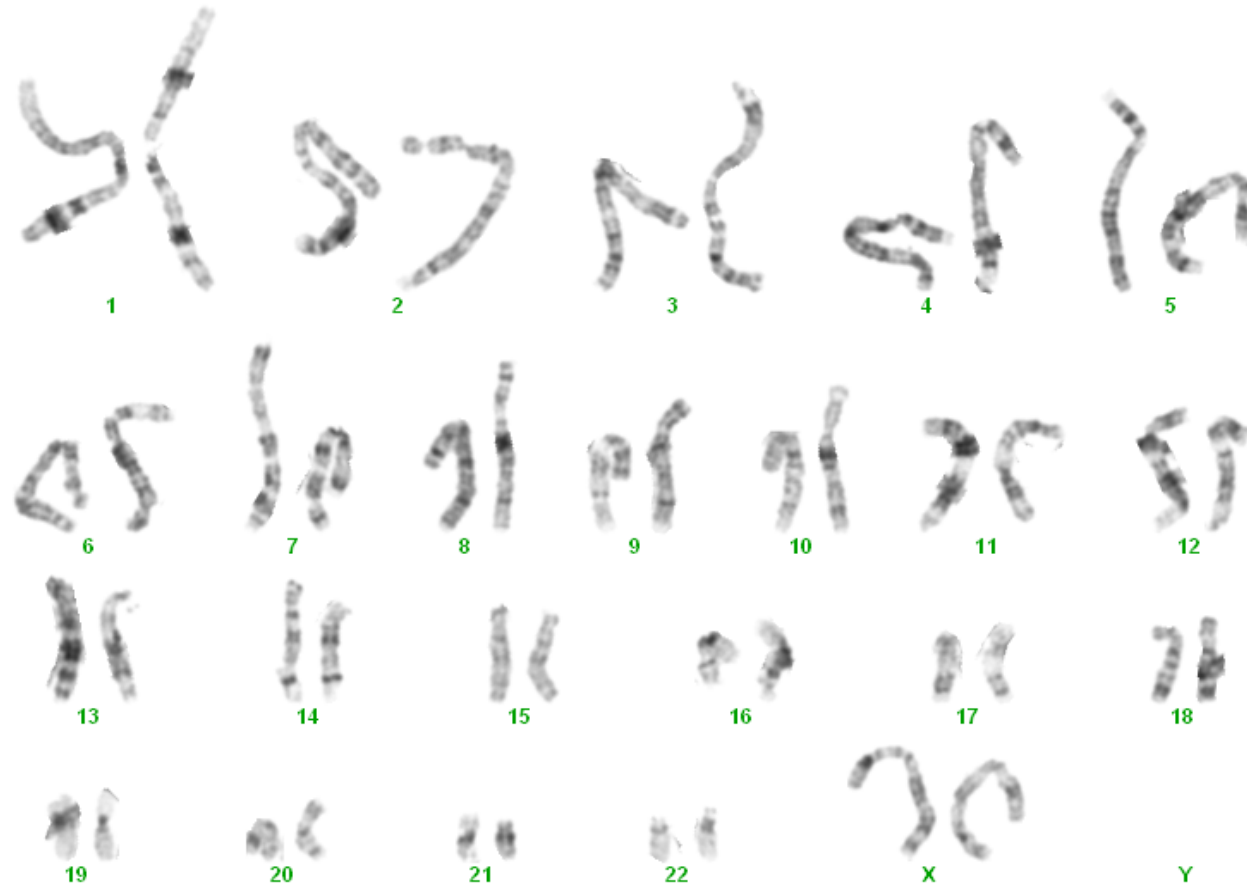
¹: Tüm hasta ve hasta yakınlarının kromozom analizi HRB tekniği ile periferik kan lenfositlerinden yapılmıştır

²: Bu teknik yalnızca hastalara uygulanmıştır; subtelomerik bölgelere ait yeniden düzenlenime rastlanmamıştır

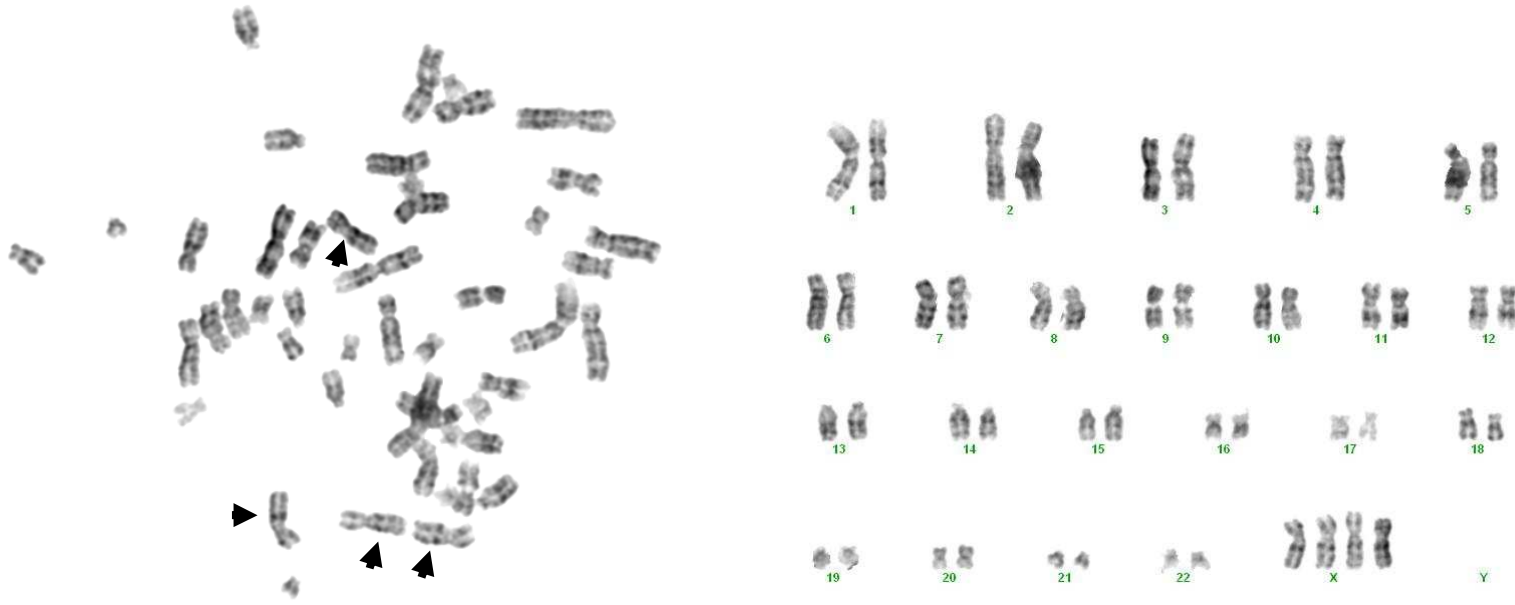
³: Bu teknik yalnızca hastalara uygulanmıştır; 22q11.2 bölgesinin analizleri için TUPLE1 probu kullanılmıştır; ilgili bölgeye ait bir anomaliye rastlanmamıştır

⁴: Mozaik anöploid saptanan hastalardan I-1 no'lu hasta, I-2 no'lu hastanın kızıdır (Tablo 3)

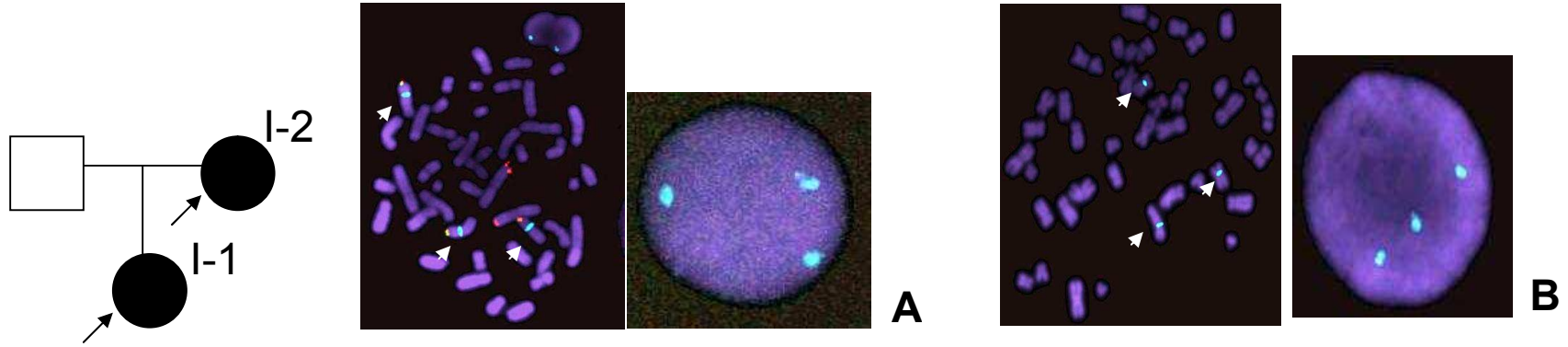
⁵: II-1 no'lu hasta, II-3 no'lu sağlıklı bireyin oğludur



Şekil 3. Yüksek çözünürlüklü Giemsa bantlama (HRB: 550 bant) yapılmış örnek bir kadın hastanın karyotipi.



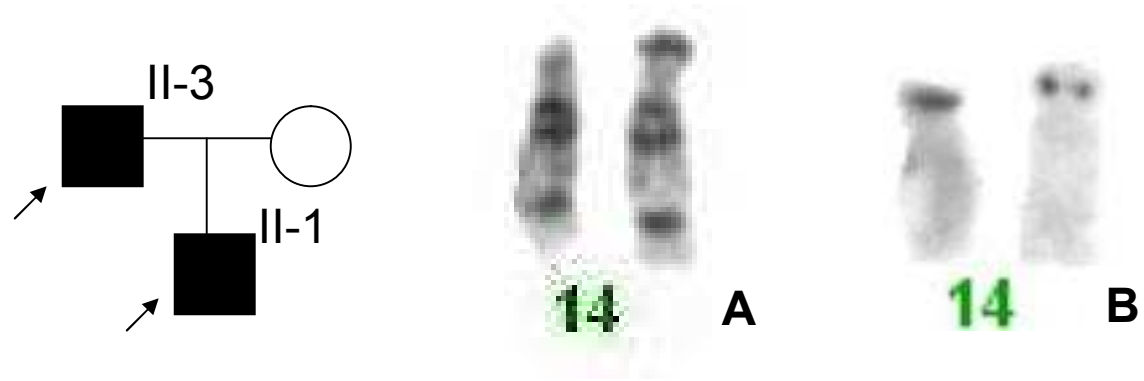
Şekil 4. I-1 no'lu hastanın metafaz plağı (solda) ve elde edilen karyotipi (sağda): 48,XXXX yapısı görülmektedir. Hastanın periferik kan lenfositlerinden yapılan kromozom analizi sonucu 46,XX[55]/47,XXX[4]/48,XXXX[1] olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 5. I-1 ve I-2 no'lu hastaların FISH çalışması

A: I-1 no'lu hastanın FISH çalışması: Metafaz plağının 1qter (orange), cepX (aqua), Xp (orange-green) ile boyanması sonucunda metafaz plağında XXX yapısıyla uyumlu 3'er adet cepX ve Xpter problemlerine ait sinyal izlenmektedir (oklar); bunlara ek olarak aynı prob miksi içinde bulunan 2 adet 1qter probuna ait sinyaller görülmektedir ve interfaz hücresinin cepX (aqua) ile boyanması sonucunda yine XXX yapısıyla uyumlu 3 adet sinyal izlenmektedir.

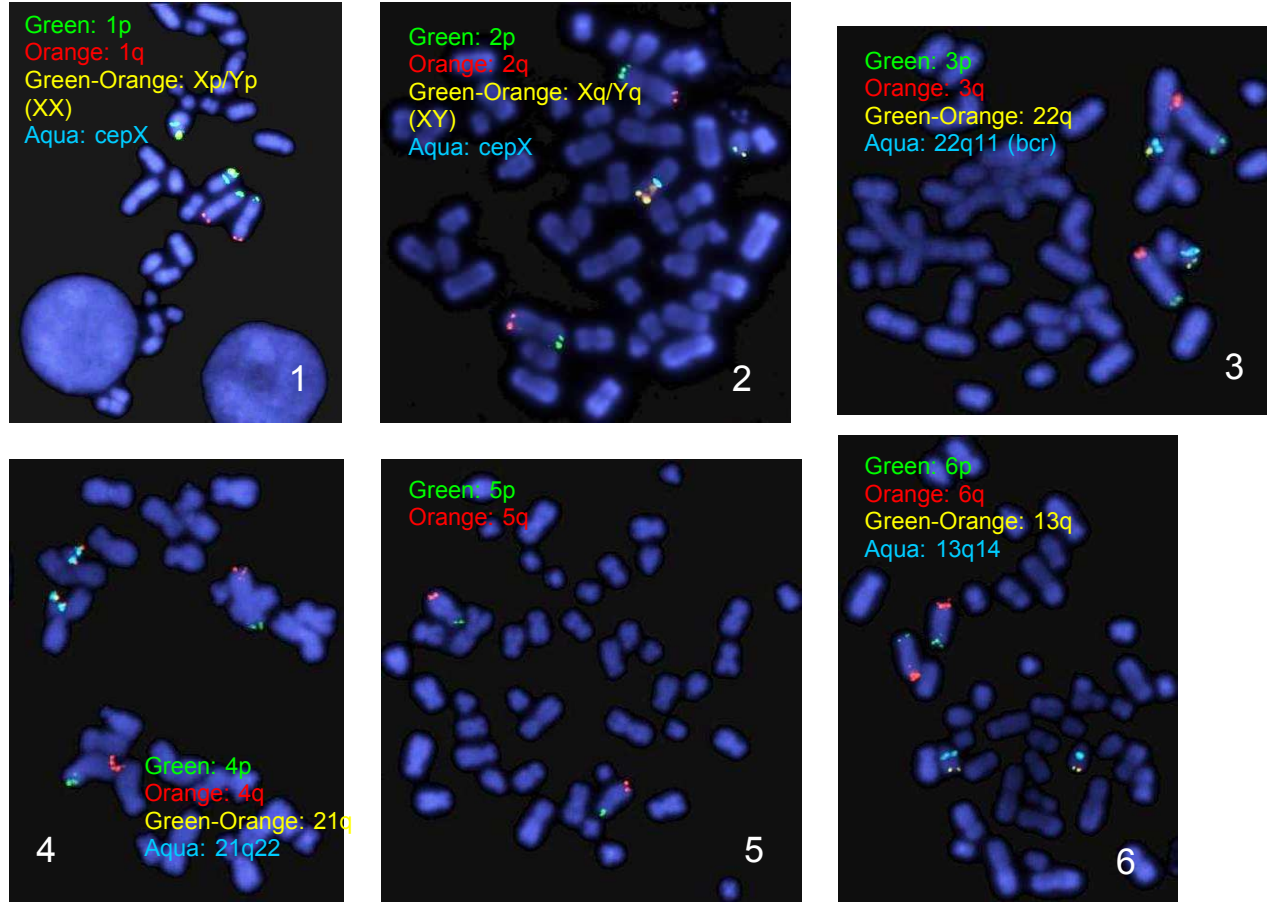
B: I-2 no'lu hastanın FISH çalışması: Metafaz plağında ve interfaz hücrelerinde XXX yapısıyla uyumlu görünüm (oklar): Sentromer bölgesine özgü prob ile 3 sinyal izlenmektedir; cepX (aqua) (I-1 nolu hastanın metafaz plağında 1pter, interfaz hücrelerinde ise Xpter, 1pter, 1qter bölgelerine özgü sinyaller ve I-2 no'lu hastanın metafaz plağında ve interfaz hücrelerindeki Xpter, 1pter, 1qter bölgelerine özgü problemlerin sinyalleri analiz sırasında gözlenmesine rağmen, şiddetleri zayıf olduğu için fotoğrafa yansıtılamamıştır).



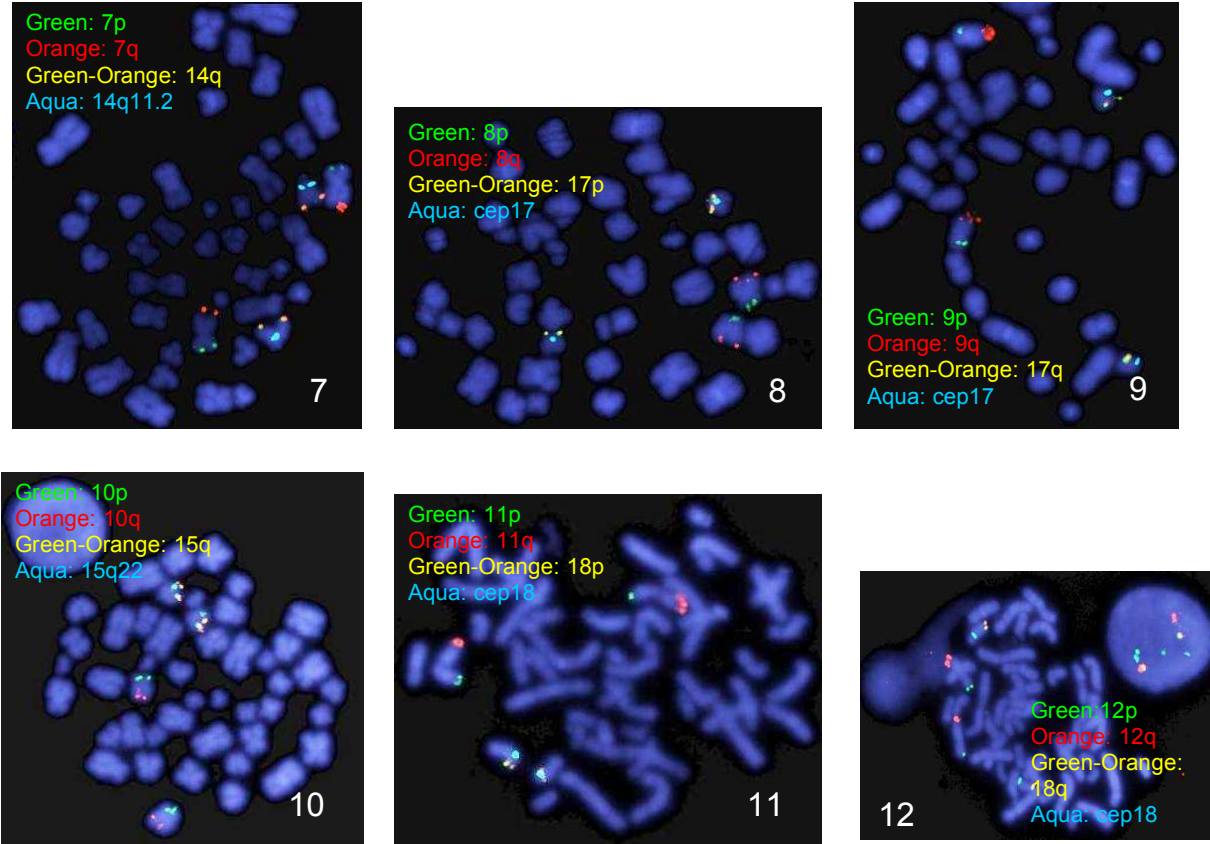
Şekil 6. II-1 no'lu hastanın GTG ve NOR bantlama sonucunda elde edilen görüntüleri

A: II-1 no'lu hastanın 14ps+ ile uyumlu parsiyel karyotipi.

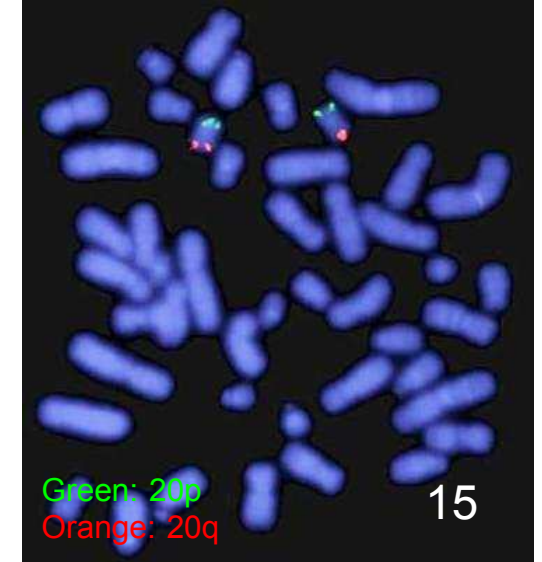
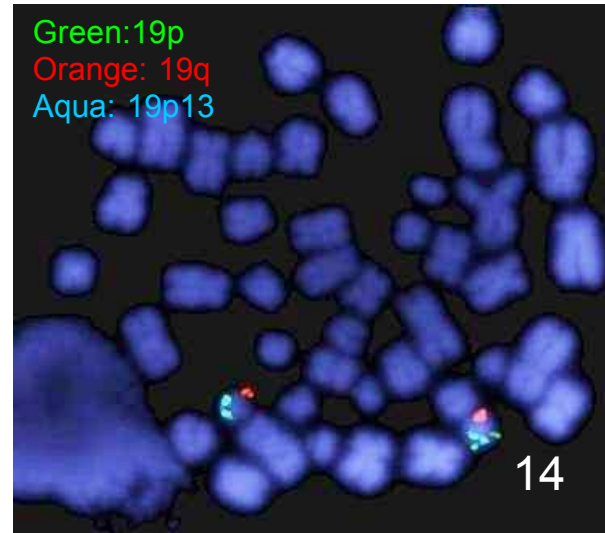
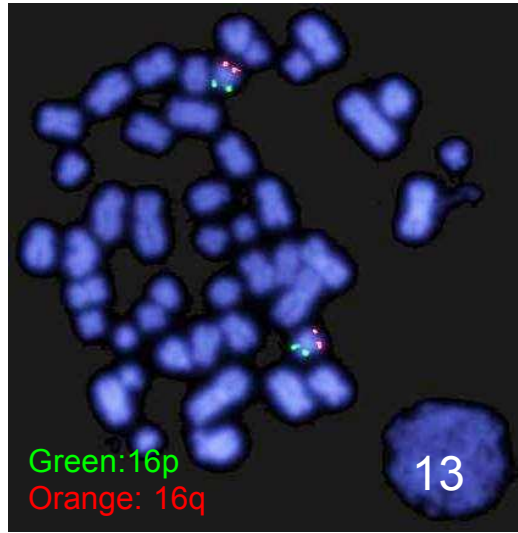
B: 14. kromozom çiftinin NOR bantlama yapılmış görünümü satellit artışıyla uyumludur. Hastanın satellit artışı olan 14. kromozomunun paternal kaynaklı (II-3) olduğu, hastanın babasında yapılan benzer sitogenetik çalışmalarla gösterilmiştir.



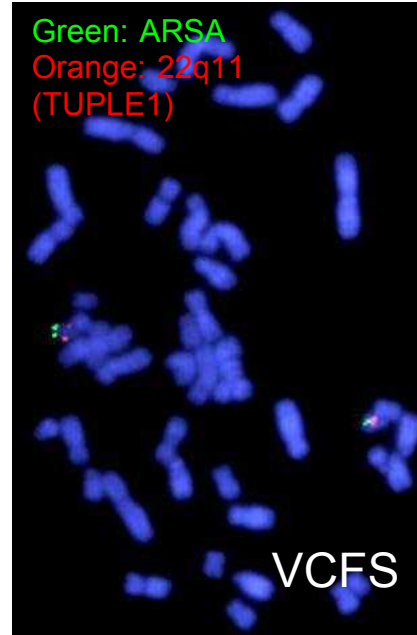
Şekil 7 A. Çalışmaya katılan probandlarda 15 çeşit miks prob kullanılmıştır. Yukarıda hasta örneklerinin subtelomerik FISH çalışmasında, 1-6 no'lu miksler kullanılarak, metafaz plaklarından elde edilen görüntüler izlenmektedir. Mikslerin içerdikleri subtelomerik bölgelere özgü problemlerin isimleri ve floresan görüntülemeye verdikleri sinyallerin rengi resimlerin üzerinde belirtilmiştir. İncelenen bölgelerin hiçbirinde, yeniden düzenlenime rastlanmamıştır.



Şekil 7 B. Hasta örneklerinin subtelomerik FISH çalışmasında, 7-12 no'lu miksler kullanılarak, metafaz plaklarından elde edilen görüntüler izlenmektedir. Mikslerin içerdikleri subtelomerik bölgelere özgü problemlerin isimleri ve floresan görüntülemeye verdikleri sinyallerin rengi, resimlerin üzerinde belirtilmiştir. İncelenen bölgelerin hiçbirinde, yeniden düzenlenime rastlanmamıştır.



Şekil 7 C. Hasta örneklerinin subtelomerik FISH çalışmasında, 13-15 no'lu karışımlar kullanılarak, metafaz plaklarından elde edilen görüntüler izlenmektedir. Karışımların içerdikleri subtelomerik bölgelere özgü problemlerin isimleri ve floresan görüntülemeye verdikleri sinyallerin rengi, resimlerin üzerinde belirtilmiştir. İncelenen bölgelerin hiçbirinde, yeniden düzenlenime rastlanmamıştır.



Şekil 7 D. Tüm hastalarda 22q11.2 delesyon araştırması için TUPLE1 probu (orange) ve kontrol probu olarak da ARSA (22q13.3) probu (Green) kullanılmıştır. İncelenen bölgelerin hiçbirinde, yeniden düzenlenime rastlanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Genetik açıdan multifaktöryel bir hastalık olduğu düşünülen şizofreni hastalığına yatkınlık oluşturabilecek genlerin araştırılmasına yönelik çok sayıda çalışma yapılmış ve pek çok aday gen ile ilgili objektif bulgular elde edilmiş ve etiyopatogeneze katkıları araştırılmıştır [18, 53, 54]. Aday gen çalışmalarının ilk basamağını oluşturan kromozomal yeniden düzenlenimler konvansiyonel [17, 28-31, 36] ve moleküler genetik tekniklerle araştırılmakta ve halen günümüzde bu çalışmalar önemini yitirmemektedir [13, 17, 50-52]. Bu tip çalışmalar şizofreniye yatkınlık oluşturabilecek tek gen bozukluklarının yanı sıra, mikroskopik ve submikroskopik seviyedeki daha büyük anomalilerin de etiyolojide rol alabileceğini düşündürmektedir; genomdaki bu tür büyük çaplı değişikliklere subtelomerik yeniden düzenlenimler ve 22q11.2 delesyonu örnek olarak verilebilir. Zeka geriliği olan hastalarda sıkça araştırılan subtelomerik yeniden düzenlenimlere ve yine 22q11.2 delesyonuna özgü ticari FISH problemleri yaygın olarak kullanılmakta fakat çalışmanın yapıldığı endikasyon grubu sınırlı tutulmaktadır. Aynı durum dismorfik muayene ve konvansiyonel sitogenetik çalışmalar için de geçerlidir.

Şizofreni hastalığına genetik açıdan yaklaşırken dismorfik inceleme, sitogenetik inceleme ve moleküler sitogenetik yöntemlerin kullanımının etiyolojiyi aydınlatmaya yönelik yararlı ipuçları verebileceği hipotezinden yola çıkan çalışmamıza 12'si kadın, 8'i erkek olmak üzere toplam 20 şizofreni hastası ve bu hastaların 1. derece hasta/sağlıklı akrabaları katılmıştır. Tüm katılımcıların

dismorfik muayenelerinden, sitogenetik analizlerinden ve hastaların moleküler sitogenetik çalışmalarından elde edilen bulgular aşağıda tartışılmıştır.

İncelenen ailelerden (I-XI) hiçbirinin pedigrisi, klasik Mendelyen kalıtımı düşündürecek bir kalıtım modeli göstermemektedir.

Çalışmaya katılan probandların hastalıklarının ortalama başlangıç yaşı 23'tür. Bu değer erken başlangıçlı şizofreni olgularında ailesel şizofrenin daha sık görüldüğünü savunan çalışmalarla uyumludur [17].

Şizofreni gelişimi ile ilgili olarak ortaya atılan nörogelişimsel varsayımla uyumlu olarak çalışmamıza katılan ailesel şizofreni hastalarının neredeyse tamamında normal varyant veya minör dismorfik bulgular tespit edilmiştir (Tablo 3). Bu bulgulara ek olarak **3 hastada ciddi konjenital bulguların olması (VI-1: Konjenital tremor, X-1: Konuşma geriliği, spastisite, X-3: Lökensefalopati) ve yine iki hastamızda (I-1,2) kromozomal anomali saptanması nörogelişimsel varsayım lehine bulgulardır.**

Şizofreni hastalarında, çalışmamızda karşılaştığımız en sık bulgular sırasıyla: Kulak yapısı ve yerleşimiyle ilgili anomaliler, yüksek damak, obezite, burun ve kolumella anomalileri, açık/soluk ten rengidir. Şizofrenide dismorfik bulguların araştırıldığı bir çalışmada şizofreniye eşlik eden konjenital anomalilerden, kontrol grubuna kıyasla, ağız (en sık damak) ve kulak anomalilerinin daha sık olduğu gösterilmiştir; ve bu bulgular bizim çalışmamızla uyumludur [20]. Bu anomalilerin yanı sıra, bizim hasta grubumuzda makrosefali ve çekik (slant) gözler de tespit edilmiştir [3, 19]. Ayrıca bifid dil, supraorbital kırışıklıklar ve sindaktiliden de bahseden kaynaklar vardır, fakat bizim

çalışmamızda bu bulgularla karşılaşmamıştır [3, 19]. Sullivan ve ark. şizofreniye sıklıkla ilaç, alkol, uyuşturucu bağımlılığı, obezite ve tip 2 diabetes mellitus gibi tıbbi durumların eşlik ettiğini belirtmişlerdir [18]. **Bu açıdan çalışmamıza katılan olguların da %45’inde obezitenin görülmesi literatür bilgileriyle uyumludur ve bu yüksek oranın önemli bir bölümü antipsikotik ilaçların yan etkisinden kaynaklanmaktadır** [71]. Çalışma grubumuza katılan şizofreni hastalarında yaygın obezitenin sık görülmesi hasta takibinde obezitenin kontrol altına alınması gerektiğini tekrar göstermiştir.

Çalışmamıza katılan hastalarda, özellikle dirençli şizofreni olgularında daha sıkça tercih edilen klozapin tedavisinin nispeten sık kullanıldığını görüyoruz [1]. Bu durum ailesel şizofreni olgularında şizofreninin daha şiddetli seyretme ihtimalini akla getirmektedir.

Yukarıda belirtilen çalışmalar ek olarak, makak maymunlarında yapılan bir çalışmada, embriyolojik dönemde X-ışınları ile fetüslerin talamik nöronlarına hasar verilmiş ve radyasyona maruz kalan hayvanların kafa çapları, göz dış kantusları arası mesafenin ve kulak çaplarının kontrollerinkine göre daha küçük olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara dayanarak araştırmacılar şizofrenide gözlenen talamik nöropatoloji ve kraniyofasiyel dimorfolojinin ortak etiyolojiye sahip olabileceğini, bunun da nörogelişimsel şizofreni varsayımını desteklediğini öne sürmüşlerdir [72]. Bizim çalışmamızda da **bir aileden 3 kardeşin (X-1,2,3) makrosefali olması ve nörolojik bulgularının bulunması dikkat çekicidir. X-3 nolu probandin diffüzyon MRG’sinde lateral ventrikül gövdeleri arasında septal kava varyasyonu olması ve bilateral periventriküler, subkortikal beyaz cevher**

alanlarında ödem ve miyelin yıkımı ile uyumlu sinyal artışı gibi yapısal değişikliklerin saptanması bu ailede hem nörodejeneratif hem de nörogelişimsel varsayımın (karma yaklaşım) geçerli olduğunu düşündürmektedir.

22q11.2 delesyonunu taşıyan hastaların yaklaşık %24'ünde şizofreni görülmektedir; bu hastalarda şizofreniye yatkınlığa sebep olabilecek **3 önemli aday gen (COMT, PRODH ve ZDHHC8)** ön plana çıkmaktadır [18, 54]. Bizim çalışmalarımıza katılan probandlarda ise TUPLE1 probu kullanılarak yapılan FISH uygulaması tüm hastalarda ilgili bölgenin korunduğunu göstermiştir.

Vitamin olarak kullanılan retinoid türevlerinin nöron göçü ve farklılaşması üzerindeki olumsuz etkilerinden yola çıkan Goodman, **ailesel şizofreni olgularındaki dismorfik bulgular ile retinoid teratojenitesine bağlı oluşan klinik bulguların benzerliğine dikkat çekmiştir** [73]. Bu konuda retinoid asitin teratojenik etkisinin bir bölümünün 22q11 bölgesinde bulunan TBX1 geni üzerinden ortaya çıktığı unutulmamalıdır [74]. Goodman'nın tanımladığı, **retinoid teratojenitesini düşündüren bulgulara sahip şizofreni aileleri, aslında 22q11 delesyonu/TBX1 mutasyonu taşıyıcısı olabilirler** ve böyle bir patoloji hem retinoid ilişkili fenotipi hem de aynı ailelerde şizofreni görülmesini açıklayabilir.

Daha önce literatürde üzerinde durulmamış olmasına rağmen, bizim çalışmamızda **şizofreni hastalarının önemli bir kısmında (%30) dikkat çekecek kadar soluk/açık ten rengi ve onların da yaklaşık yarısında açık göz renginin görülmesi, pigmentasyonla da ilişkili olan ve şizofreni patogenezinin sorumlu tutulan dopamin yollarını [1] akla getirmesi**

açısından önemlidir. Ayrıca soluk/açık ten rengi, antipsikotiklerin meydana getirdiği hematolojik anomaliler gibi yan etkilerin sonucunda ortaya çıkmış olabilir [1]. Yakın zamanda yapılan bir olgu çalışmasında, farklı ailelerden, iki olguda beta talasemi ve şizofreni birlikteliği görülmüş ve muhtemel ortak patogeneze tartışılmıştır [75].

Epilepsi ve psikotik tablolar birlikte görülebilmektedir; **epilepsiyle ilişkili psikotik tabloların görülme sıklığı ortalama %7'dir.** Antiepileptik ilaç alan hastaların tedavileri kesildiğinde hastaların %6,4'ünde psikotik semptomlar görülmektedir [3]. **Bizim çalışmamızda da, 3 hastada febril konvülzyon hikayesi saptanmıştır (VI-2, XI-1,2).** Bu hastalardan ikisinin ikiz kardeş (fenotipik olarak tek yumurta) olması (XI-1,2) santral sinir sisteminde febril konvülzyona ve şizofreni gelişimine yatkınlık oluşturabilecek bir patolojiyi işaret ediyor olabilir.

Doğum sırasındaki asfiksinin, şizofrenide tanımlanan santral sinir sistemindeki değişikliklerden sorumlu olabileceğinden bahsedilmiştir [14, 18]. **Hastalarımızdan bir tanesinde (VI-1) doğumda asfiksi öyküsü** ve ellerde konjenital tremor bulunması yukarıdaki varsayım ile ilişkili olabilir.

Şizofreni gelişiminde en önemli risk faktörü, ailede şizofreni hastası olan bireylerin varlığıdır [16]. Bizim ilgilendiğimiz hasta grubunda da fenotipik benzerlikleri sebebiyle monozigotik ikiz olduğunu düşündüğümüz iki probandin (XI-1,2), özgeçmişlerinin ve dismorfik bulgularının çok benzer olması, genetik faktörlerin hastalık gelişiminde ne kadar etkin olduğunu doğrulamaktadır. **Çalışmaya katılan 11 aileden, 6'sında (%54) (III, VI, VIII, IX, X, XI),**

probandların 2. derece ve daha uzak akrabalarında tedavi gerektiren psikiyatrik hastalığı olan bireylerin olması, hastalığın etiyolojisinde kalıtımın önemini göstermektedir.

Çalışmaya katılan ailelerden 3'ünün (III, IV, XI) soygeçmişinde duygu durum bozukluğu tanısı almış bireylerin bulunması, klinik olarak yapılan şizofreni ve duygu durum bozuklukları ayrımını tanımlayan Kraepelin dikotomisinin, etiyopatogenez anlamında geçerli olmayabileceğini gösteren genetik çalışmaları desteklemektedir [6].

Sitogenetik çalışmalar şizofreni hastalığının genetik temellerini anlamak için yapılan araştırmalara zemin oluşturmuşlardır, bu duruma, günümüzde şizofreniye yatkınlığa sebep olduğu düşünülen genlerden olan, DISC1 geninin, sitogenetik çalışmalarla [30], yine şizofreniyle ilişkilendirilen, 22q11.2 bölgesinin ise moleküler sitogenetik yöntemlerle [17, 31], ortaya çıkarılmasını örnek olarak gösterebiliriz. Bu açıdan bakıldığında, temel genetik yaklaşımın şizofreni gibi multifaktöriyel hastalıklarda bile ne kadar yol gösterici olduğu görülmektedir [35, 36, 76, 77].

Araştırmamızda I-1 ve I-2 nolu hastalarımızda şizofreniye eşlik eden X kromozomuna ait anomaliler ile karşılaşmıştır (Tablo 5). Şizofreninin eşlik ettiği Turner Sendrom'lu olguların sayısı sınırlıdır, fakat Turner Sendrom'lu hastalarda görülen stresin tetiklediği hafif psikoz tablosu gibi psikiyatrik şikayetler benzer karakterdedir [78]. Kawanashi ve arkadaşlarının bildirdiği bir ailede, 45,X/46,XX karyotipine sahip, şizofreni tanısı da almış olan Turner Sendrom'lu bir annenin kızında, annesinin psikotik şikayetlerine çok benzer bir

tablo görülmüştür; fakat bu kız çocuğunda kromozom anomalisi görülmezken, dismorfik muayenesinde de Turner bulguları saptanmamıştır [79]. İlginç olarak, bildirilen annedeki cavum septi pellucidum anomalisinin normal popülasyona göre şizofreni hastalarında daha sık görüldüğü söylenmiştir [79, 80]. Bu tip olgularda akla gelen ilk açıklama ailede Turner Sendromu ve şizofreninin tesadüfi olarak birlikte görülme olasılığıdır. **Fakat Turner Sendromu tanısı almış kadınların çoğunluğunun karyotipi 45,X olmasına rağmen, her iki hastalığın birlikte görüldüğü olguların çoğunluğunun (18/19) mozaik tip Turner varyantı olması dikkate değerdir [81].**

Çocukluk çağında başlayan şizofreni hastalarında karyotiplendirme yapılan bir çalışmada, çalışmaya katılan 47 hastadan 5'inde sitogenetik anomali saptanmıştır; bu anomalilerden bir tanesinin mozaik Turner Sendromu'na sahip olması, Turner Sendromu ve şizofreni arasındaki ilişkiye dikkat çekmektedir [17]. **Bu durum, mozasizmin sıkça görüldüğü Turner Sendromu'nda mozaik karyotiplerin bir bölümünün teknik sebeplerle tespit edilemeyebileceğini [82] ve normal karyotipe sahipmiş gibi görünen bazı bireylerde mozaik karyotipin “Turner Sendromu ve Şizofreni birlikteliğinden” sorumlu olabileceğini akla getirmektedir.** Mozaik Turner varyantı olan hastalarda, sendroma ait bulguların fizik muayenede dikkatlerden kaçabilecek kadar hafif olabileceği veya hiçbir bulgunun görülmemesi olasılığı da bu görüşümüzü destekler niteliktedir.

Mozaik karyotipe sahip Turner Sendromu'lu hastalarda, en sık karşılaşılan yapı 45,X/46,XX olmasına rağmen, 47,XXX yapısına sahip hücrelerin de

görüldüğü Turner Sendromu'lu olgular bildirilmiştir; izole olarak 47,XXX karyotipine sahip hastalarda, klasik Turner fenotipinden farklı olarak uzun boyluluk, öğrenme güçlüğü ve psikososyal şikayetler gibi bulgularla karşılaşılmaktadır [83]. 47,XXX karyotipine sahip olgularda şizofreni riskinin normal topluma göre 4-6 kat arttığını bildiren yayınlar vardır [17, 31], bunun yanında **47,XXX ve şizofreni birlikteliği nadir olarak bildirilmektedir; bu hastalarda psikotik atakların başlangıç yaşı erken 20'li yaşlardır ve ataklar paranoid veya afektif özellikler gösterebilmektedir** [84]. Epilepsi hem 47,XXX kliniğine hem de şizofreni kliniğine eşlik edebilmektedir; 47,XXX ve şizofrenisi olan hastalarda da epilepsi bildirilmiştir [84]. **I-1 no'lu hastamızda erken başlangıçlı paranoid şizofreninin görülmesi ve elektroensefalogramında (EEG) epileptiform dalga paterni görülmesi literatürde bildirilen olgular ile uyumludur** [84].

Turner Sendromu ve 47,XXX fenotipi farklı olmasına rağmen, Turner fenotipine sahip 47,XXX'li (kandan karyotipleme ile) bir olgu da bildirilmiştir ve bu hastanın bukkal mukoza hücrelerine FISH uygulanması ve fibroblast kültürlerinden karyotiplendirme yapılması olgunun aslında 45,X/46,XX/47,XXX yapısına sahip olduğunu göstermiştir [83]. 47,XXX karyotipine sahip hücrelerin de izlendiği mozaik Turner olgularında, erken yaşta hastalığın tanınmasını sağlayan lenfödem, daha nadir görüldüğünden ve spontan menarş klasik Turner hastalarına göre daha sık olduğu için, bu olgulara ancak ileri yaşlarda tanı konulabilmektedir [85]. Daha önce de belirtildiği gibi izole 47,XXX karyotipi ve psikoz birlikteliği ile giden olgu sayısı çok sınırlıdır [84]. Ancak

45,X/46,XX/47,XXX karyotipine sahip olgularda karşılaşılan psikiyatrik problemlerin sıklığı (%13-17), 45,X karyotipi olanlara göre (%5), yaklaşık olarak 3 kat daha fazladır [85, 86]. Çalışma grubumuzda bizim incelediğimiz olgulardan I-1’de konvansiyonel sitogenetik yöntemle belirlenen (FISH tekniği ile konfirme edilen) düşük orandaki trizomi X mozaizmi bu görüşü desteklemektedir.

Tartışılması gereken bir başka olasılık ise kadınlarda ilerleyen yaşla birlikte X kromozomunun kaybedilmesidir [87]. Şizofreni ve kromozomal anomalileri araştıran önceki çalışmalarda, bu olasılık üzerinde durulmuş ve katılımcıların yaşları göz önüne alınarak oluşturulan kontrol gruplarına kıyasla, kadın şizofreni hastalarında, X kromozomu kaybının olduğu hücrelerin oranında, anlamlı bir farklılık gösterilememiştir [33]. Bu çalışmalarda bildirilen monozomi X taşıyan hücre oranlarının, toplumlar arasında farklılık gösterdiği bildirilmekle beraber, ülkemizde bu konuyla ilgili yapılmış bir çalışma yoktur [33, 87]. Literatürde X kromozomu ve şizofreni ilişkisine yönelik bildirilmiş bu çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamızda da GTG bantlama ile I-1 no’lu hastanın 46,XX[55]/47,XXX[4]/48,XXXX[1] mozaik yapısına sahip olduğu, hastanın annesinin (I-2) ise 46,XX[67]/45,X[5] yapısına sahip olduğu gösterilmiştir. Takip eden FISH çalışması, GTG bantlamada elde edilen düşük orandaki gonozomal mozaizmi doğrulamaktadır. Elde edilen düşük oranlara rağmen FISH çalışması, GTG bantlamada sınırlı miktarda materyale bağlı olarak arttırılamayan, hücre sayısının arttırılması halinde I-1 no’lu bireyde, monozomi X ile, I-2 no’lu bireyde ise XXX yapısıyla karşılaşma olasılığını göstermiştir. Yine

bu iki hastadan hazırlanan periferik kan kültürüne ek olarak, farklı materyallerden (Örn. Cilt fibroblast kültürü) doku kültürü yapılması halinde, belirlenen düşük seviyedeki X kromozomuna ait anöploidilerin doğrulanması söz konusu olabilecektir. Şimdiye kadar bildirilen, 48,XXXX karyotipini taşıyan ve şizofreni hastası olan çok az sayıda olgu bildirilmiştir [88]. Araştırmamıza katılan diğer hastalarda benzer değişikliklerle karşılaşmamamız, 45,X yapısına sahip olan hastaların 1. derece akraba olması (anne-kız) ve tespit edilen karyotipte 45,X yapısına ek olarak diğer X anöploidilerinin de görülmesi, saptanan değişikliklerin hastalıkla ilişkili olabileceği savını güçlendirmektedir.

Regüler veya mozaik 45,X kuruluşunun oluşumunu açıklamaya yönelik en güçlü hipotez, paternal mayoz kusurlarına bağlı olarak anormal seks kromozomlarının oluşması ve embriyonun gelişimi sırasında mitoz bölünmeye bağlı olarak anormal seks kromozomlarının kaybolması sonucu bahsedilen kromozom kuruluşlarının oluşmasıdır [89]. Regüler 45,X yapısı olan hastaların yaklaşık %75'inde, seks kromozomu anomalisinin eşlik ettiği mozaik Turner varyantların büyük bölümünde (izokromozom Xq ve markır X hariç) normal X kromozomunun anne kaynaklı olması bu hipotezi destekler niteliktedir [89].

47,XXX oluşumuna sahip hastaların %90'nından, otozomal trizomilerin çoğunda olduğu gibi, anneye ait mayoz I kusurları sorumlu tutulmaktadır [90]. Fakat, 48,XXXX patogenezi için açıklamaya yönelik hipotezlerde de başlangıçta çok sayıda X kromozomu olan bir yumurtanın, döllenme sonrası anafaz gecikmesi ile X kaybına uğraması görüşüne yer verilmektedir [91]. Yukarıdaki sınırlı sayıda olgudan yola çıkılarak oluşturulmuş hipotezler göz önüne alındığında bizim

olgularımızdaki (I-1 ve I-2) karyotip değişikliklerinin mitoz kusurlarına bağlı ortaya çıktıkları düşünölebilir; fakat şimdiye kadar yapılan çalışmalara dayanan bu görüş, benzer mozaik 47,XXX yapısına sahip kız, 45,X karyotipine sahip anne ikilisinde, muhtemel bir genetik geçişı açıklamaya yeterli değildir.

Son zamanlarda 22q, 4q35.2, 18p ve 11q'daki subtelomerik değişikliklerin eşlik ettiği psikotik olgular bildirilmiştir [13, 50-52]. Özellikle şizofreninin, 18. kromozomun p kolunun delesyonlarının sebep olduğu zeka geriliğiyle giden klinik tablonun, bir parçası olabileceği vurgulanmıştır [92]. Bizim çalışmamıza da konu olan subtelomerik delesyon-şizofreni ilişkisi Babaovic ve arkadaşları tarafından, 18p subtelomerik delesyonlu bir olguda, paranoid şizofreni görölerek desteklenmiştir [13]. 18. kromozomun subtelomerik bölgeleri dışında kalan bölgelerin de şizofreni açısından önemli olabileceği bildirilmiştir. Drazinic ve arkadaşları, der(18)t(5;18)(p14.1;p11.23) karyotipli bir psikotik olgu tanımlamışlardır [93]. Yine bağlantı analizi çalışmalarında 18p11.2 bölgesi şizofreni ve bipolar bozuklukla ilişkili bulunmuştur [60]. Ayrıca Faraone ve arkadaşlarının 166 şizofreni ailesinde yaptıkları bağlantı analizinde 18p11.32'ye bağlantı gösterilmiştir [94].

Bu çalışmada 18. kromozomun hem uzun hem de kısa kollarındaki subtelomerik bölgelerdeki yeniden düzenlenimler de dahil olmak üzere toplam 41 subtelomerik bölgenin (otozomal ve gonozomal kromozomların tamamının) araştırılması sağlanmışır. Bu bölgelerde herhangi bir yeniden düzenlenime rastlanmamakla beraber, 1. derece akrabalarında hastalık olan ailesel şizofrenik bireyler seçildiği için bu çalışma sınırlı sayıda hasta ile tamamlanmıştır. Özellikle

dismorfik ve ailesel şizofreni birlikteliği olan daha çok sayıda bireyde bu çalışmanın yapılması, subtelomerik yeniden düzenlenimlerin ve şizofreninin birlikteliği konusunda daha doğru verilerin ortaya çıkmasını sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmaya katılan hastalarımızın dismorfik bulguları daha önce literatürde bildirilen şizofreni hastalarındaki dismorfik bulgularla uyumludur; bu bulgular daha önce subtelomerik yeniden düzenlemeleri olan hastalarda tespit edilen bulgularla ve 22q11.2 delesyon sendromunun bulgularıyla uyumlu değildir.
- 2) Sitogenetik incelemede bir aileden, 2 hastada X kromozomuna bağlı mozaik anöploidi tespit edilmiştir; diğer ailelerde kromozomal anomaliye rastlanmamıştır. Tespit ettiğimiz bu birliktelik, daha önceden bildirilen Şizofreni hastalığı ve X kromozomu anöploidileri ilişkisi açısından anlamlıdır.
- 3) Moleküler sitogenetik yöntemler kullanılarak yapılan incelemelerde, subtelomerik bölgelerde ve 22q11.2 bölgesinde bir değişiklik saptanmamıştır. Subtelomerik yeniden düzenlenimler ile şizofrenin ilişkisinin olmadığını söyleyebilmek için daha çok sayıda hastaya ihtiyaç vardır. Daha hassas tekniklerin, subtelomerik FISH çalışmasıyla birlikte kullanılması daha doğru sonuçlara ulaşılabilmesini sağlayabilir.
- 4) Çalışmamız için seçilen ailesel şizofreni olguları tercih edilirken yalnızca 1. derece akrabalarında şizofreni tanısı olan probandların çalışmaya dahil edilmesi, hastalığın genetik etiyolojisini araştırmak açısından bir avantaj olmasına rağmen incelenen hasta sayısının sınırlı kalmasına sebep olmuştur. Sınırlı sayıda hasta olmasına rağmen, çalışmamıza katılan hastalarda dismorfik özelliklerin normal popülasyona göre daha sık olması ve kromozom değişiklikleriyle karşılaşmamız, bizleri ailesel şizofreni hastalarının genetik kliniğinde de değerlendirilmesi gerektiği ve hastaların doğru bir algoritmayı

takiben konvasiyonel sitogenetik ve uygun olgularda moleküler sitogenetik yöntemlerle değerlendirilmesi gerektiği sonucuna ulaştırmıştır. Ayrıca Mozaik Turner Sendromu/Trizomi X ve şizofreni birlikteliğinde olduğu gibi konvasiyonel yöntemlerin komplike genetik hastalıklardan olan şizofreninin heterojen klinik ve genetik tablolarının açıklanmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med* 2003;349: 1738-49.
- 2) Hodgkinson KA, Murphy J, O'Neil S, Brzustowicz L, Bassett AS. Genetic counselling for schizophrenia in the era of molecular genetics. *Can J Psychiatry* 2001;46: 123-30.
- 3) Işık E. Güncel Şizofreni. Ankara: Format Matbaacılık, 2006;1-170.
- 4) Jurewicz I, Owen RJ, O'Donovan MC, Owen M. Searching for susceptibility genes in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11: 395-98.
- 5) Prasad S, Semwal P, Deshpande S, Bhatia T, Nimgaonkar VI, Thelma BK. Molecular genetics of schizophrenia: past, present and future. *J Biosci* 2002;27:35-52.
- 6) Maier W, Zobel A, Wagner M. Schizophrenia and bipolar disorder: differences and overlaps. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:165-70.
- 7) Gejman PV, Ram A, Gelernter J, Friedman E, Cao Q, Pickar D, et al. No structural mutation in the dopamine D2 receptor gene in alcoholism or schizophrenia. *JAMA* 1994;271: 204-08.
- 8) Harrington CR, Roth M, Xuereb JH, McKenna PT, Wischik CM. Apolipoprotein E type $\epsilon 4$ allele frequency is increased in patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 1995;202: 101-04.
- 9) O'Donovan MC, Owen MJ. Candidate-gene association studies of schizophrenia. *Am J Hum Genet* 1999;65: 587-59.

- 10) Young IA. *Medical Genetics*. New York:Oxford University Press Inc., 2005;65, 130.
- 11) Kato C, Petronis A, Okazaki Y, Tochigi M, Umekage T, Sasaki T. *Molecular genetic studies of schizophrenia: challenges and insights*. *Neurosci Res* 2002;43: 295-304.
- 12) Pulver AE. *Search for schizophrenia susceptibility genes*. *Biol Psychiatry* 2002;47: 221-30.
- 13) Babovic-Vuksanovic D, Jenkins SC, Ensenauer R, Newman DC, Jalal SM. *Subtelomeric deletion of 18p in an adult with paranoid schizophrenia and mental retardation*. *Am J Med Genet A* 2004;30:124:318-22.
- 14) Öztürk MO. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001;217-79.
- 15) Amerikan Psikiyatri Birliği. *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı. Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR)*. Amerikan Psikiyatri Birliği. Washington DC. 2000. Köroğlu E. Hekimler Yayın Birliği. Ankara. 2007.
- 16) Peralta V, Cuesta MJ. *Familial liability and schizophrenia phenotypes: a polydiagnostic approach*. *Schizophr Res* 2007;96: 125-34.
- 17) Nicolson R, Lenane M, Hamburger SD, Fernandez T, Bedwell J, Rapoport JL. *Lessons from childhood-onset schizophrenia*. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31: 147-56.

- 18) Sullivan PF. *The genetics of schizophrenia. PLoS Med* 2005;2:e212.
- 19) Scutt LE, Chow EW, Weksberg R, Honer WG, Bassett AS. *Patterns of dysmorphic features in schizophrenia. Am J Med Genet* 2001;8;105:713-23.
- 20) Kelly BD, Lane A, Agartz I, Henriksson KM, McNeil TF. *Craniofacial dysmorphology in Swedish schizophrenia patients. Acta Psychiatr Scand* 2005;111:202-7.
- 21) Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Jansson L, Faber B, et al. *Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. Arch Gen Psychiatry* 1994;51: 442-55.
- 22) Gottesman I. *Schizophrenia genesis: the origin of madness. W-H Freeman and Company Pres. New York.1991.*
- 23) Vogel F, Motulsky AG. *Human genetics: problems and approaches. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Pres, 1997.*
- 24) Tsuang MT. *Genetic epidemiology of schizophrenia: review and reassessment. Kaohsiung J Med Sci* 1998;14:405-12.
- 25) Tsuang M. *Schizophrenia: genes and environment. Biol Psychiatry.* 2000;1;47:210-20.
- 26) McGue M, Gottesman II. *A single dominant gene still cannot account for the transmission of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry* 1989;46:478-79.

- 27) McGuffin P, Owen MJ, Farmer A E. Genetic-basis of schizophrenia. *Lancet* 1995;346:678-82.
- 28) Porteous DJ, Thomson P, Brandon NJ, Millar JK. The genetics and biology of DISC1--an emerging role in psychosis and cognition. *Biol Psychiatry* 2006;15;60:123-31.
- 29) Yurov YB, Vostrikov VM, Vorsanova SG, Monakhov VV, Iourov IY. Multicolor fluorescent in situ hybridization on post-mortem brain in schizophrenia as an approach for identification of low-level chromosomal aneuploidy in neuropsychiatric diseases. *Brain Dev* 2001;Suppl 1:186-90.
- 30) Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT, St Clair DM, Porteous DJ, Muir WJ. Schizophrenia and affective disorders-- cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet* 2001;69:428-33.
- 31) Bassett AS, Chow EW, Weksberg R. Chromosomal abnormalities and schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000;97:45-51.
- 32) Kunugi H, Lee KB, Nanko S. Cytogenetic findings in 250 schizophrenics: evidence confirming an excess of the X chromosome aneuploidies and pericentric inversion of chromosome 9. *Schizophr Res* 1999;40:43-7.
- 33) Toyota T, Shimizu H, Yamada K, Yoshitsugu K, Meerabux J, Hattori E, et al. Karyotype analysis of 161 unrelated

schizophrenics: no increased rates of X chromosome mosaicism or inv(9), using ethnically matched and age-stratified controls. Schizophr Res 2001;1;52:171-9.

34) Demirhan O, Taştemir D. Chromosome aberrations in a schizophrenia population. *Schizophr Res 1 2003;65:1-7.*

35) Taştemir D, Demirhan O, Sertdemir Y. Chromosomal fragile site expression in Turkish psychiatric patients. *Psychiatry Res 2006;15;144:197-203.*

36) Chen CH, Shih HH, Wang-Wuu S, Tai JJ, Wu KD. Chromosomal fragile site expression in lymphocytes from patients with schizophrenia. *Hum Genet 1998;103:702-706.*

37) Moon HJ, Yim SV, Lee WK, Jeon YW, Kim YH, Ko YJ, et al. Identification of DNA copy-number aberrations by array-comparative genomic hybridization in patients with schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun 2006;2:344:531-39.*

38) Pardue ML, Gall JG. Molecular hybridization of radioactive DNA to the DNA of cytological preparations. *Proc Natl Acad Sci U S A 1969;64:600-4.*

39) Rigby PW, Dieckmann M, Rhodes C, Berg P. Labeling deoxyribonucleic acid to high specific activity in vitro by nick translation with DNA polymerase I. *J Mol Biol 1977;15;113:237-51.*

- 40) Başaran N. *FISH: Terorik ve Pratik Floresan In Situ Hibridizasyon*. Eskişehir: Gentam;1996.
- 41) Bocian E, Hélias-Rodzewicz Z, Suchenek K, Obersztyn E, Kutkowska-Kaźmierczak A, Stankiewicz P, et al. Subtelomeric rearrangements: results from FISH studies in 84 families with idiopathic mental retardation. *Med Sci Monit* 2004;10:CR143-51.
- 42) Xu J, Chen Z. Advances in molecular cytogenetics for the evaluation of mental retardation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;15;117:15-24.
- 43) de Vries BB, White SM, Knight SJ, Regan R, Homfray T, Young ID, et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J Med Genet* 2001;38:145-50.
- 44) Knight SJ, Regan R, Nicod A, Horsley SW, Kearney L, Homfray T, et al. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 1999;354:1676-81.
- 45) Manning MA, Cassidy SB, Clericuzio C, Cherry AM, Schwartz S, Hudgins L, et al. Terminal 22q deletion syndrome: a newly recognized cause of speech and language disability in the autism spectrum. *Pediatrics* 2004;114:451-57.
- 46) Walter S, Sandig K, Hinkel GK, Mitulla B, Ounap K, Sims G, et al. Subtelomere FISH in 50 children with mental retardation and minor anomalies, identified by a checklist, detects 10 rearrangements including a de novo balanced translocation of

chromosomes 17p13.3 and 20q13.33. Am J Med Genet A 2004;1;128:364-73.

47) De Vries BB, Winter R, Schinzel A, van Ravenswaaij-Arts C. *Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes. J Med Genet* 2003;40:385-98.

48) Moog U, Arens YH, van Lent-Albrechts JC, Huijts PE, Smeets EE, Schrandt-Stumpel CT, et al. *Subtelomeric chromosome aberrations: still a lot to learn. Clin Genet* 2005;68(5):397-407. (Erratum in: *Clin Genet* 2006;69:370.

49) Ravnan JB, Tepperberg JH, Papenhausen P, Lamb AN, Hedrick J, Eash D, et al. *Subtelomere FISH analysis of 11 688 cases: an evaluation of the frequency and pattern of subtelomere rearrangements in individuals with developmental disabilities. J Med Genet* 2006;43:478-89.

50) Jeffries AR, Mungall AJ, Dawson E, Halls K, Langford CF, Murray RM, Dunham I, Powell JF. *beta-1,3-Glucuronyltransferase-1 gene implicated as a candidate for a schizophrenia-like psychosis through molecular analysis of a balanced translocation. Mol Psychiatry* 2003;8:654-63.

51) Failla P, Romano C, Alberti A, Vasta A, Buono S, Castiglia L, et al. *Schizophrenia in a patient with subtelomeric duplication of chromosome 22q. Clin Genet* 2007;71:599-601.

- 52) Pickard BS, Hollox EJ, Malloy MP, Porteous DJ, Blackwood DH, Armour JA. A 4q35.2 subtelomeric deletion identified in a screen of patients with co-morbid psychiatric illness and mental retardation. *BMC Med Genet* 2004;13:21.
- 53) Norton N, Williams HJ, Owen MJ. An update on the genetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:158-64.
- 54) Gogos JA, Gerber DJ. Schizophrenia susceptibility genes: emergence of positional candidates and future directions. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27:226-33.
- 55) Kirchhoff M, Pedersen S, Kjeldsen E, Rose H, Dunø M, et al. Prospective study comparing HR-CGH and subtelomeric FISH for investigation of individuals with mental retardation and dysmorphic features and an update of a study using only HR-CGH. *Am J Med Genet A* 2004;1;127:111-17.
- 56) Tyson C, Harvard C, Locker R, Friedman JM, Langlois S, Lewis ME, et al. Submicroscopic deletions and duplications in individuals with intellectual disability detected by array-CGH. *Am J Med Genet A* 2005;15;139:173-85.
- 57) Mohmood S, Sherwani A, Khan F, Khan RH, Azfer A. DNA trinucleotide repeat expansion in neuropsychiatric patients. *Med Sci Monit* 2003;9:RA237-45.

- 58) Hennah W, Thomson P, Peltonen L, Porteous D. Genes and schizophrenia: beyond schizophrenia: the role of DISC1 in major mental illness. *Schizophr Bull* 2006;32:409-16.
- 59) Ishizuka K, Paek M, Kamiya A, Sawa A. A review of Disrupted-In-Schizophrenia-1 (DISC1): neurodevelopment, cognition, and mental conditions. *Biol Psychiatry* 2006;59:1189-97.
- 60) Berrettini W. Evidence for shared susceptibility in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;123:59-64.
- 61) Vanhaesebroeck B, Alessi DR. The PI3K-PDK1 connection: more than just a road to PKB. *Biochem J* 2000;15;346 Pt 3:561-76.
- 62) Torrey EF. Prostate cancer and schizophrenia. *Urology* 2006;68:1280-83.
- 63) Craddock N, Forty L. Genetics of affective (mood) disorders. *Eur J Hum Genet* 2006;14:660-668.
- 64) Levinson DF, Levinson MD, Segurado R, Lewis CM. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part I: Methods and power analysis. *Am J Hum Genet* 2003;73:17-33.
- 65) Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I, et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2003;73:34-48.
- 66) Segurado R, Detera-Wadleigh SD, Levinson DF, Lewis CM, Gill M, Nurnberger JI Jr, et al. Genome scan meta-analysis of

schizophrenia and bipolar disorder, part III: Bipolar disorder. Am J Hum Genet 2003;73:49-62.

- 67)** Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Kaplan Z, Mark M, Bodner E, et al. Association between nonpsychotic psychiatric diagnoses in adolescent males and subsequent onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:959-64.
- 68)** Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008;358:55-68.
- 69)** Carlson C, Papolos D, Pandita RK, Faedda GL, Veit S, Goldberg R, et al. Molecular analysis of velo-cardio-facial syndrome patients with psychiatric disorders. *Am J Hum Genet* 1997;60:851-9.
- 70)** Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002;4:405-11.
- 71)** Beebe LH. Obesity in schizophrenia: screening, monitoring, and health promotion. *Perspect Psychiatr Care* 2008;44:25-31.
- 72)** Gelowitz DL, Rakic P, Goldman-Rakic PS, Selemon LD. Craniofacial dysmorphogenesis in fetally irradiated nonhuman primates: implications for the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002;52:716-20.

- 73) Goodman AB. Congenital anomalies in relatives of schizophrenic probands may indicate a retinoid pathology. *Schizophr Res* 1996;19:163-70.
- 74) Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007;370:1443-52.
- 75) Borrás L, Huguelet P. Schizophrenia and beta-thalassemia: a genetic link? *Psychiatry Res* 2008;158:260-1.
- 76) Reiss AL, Freund L, Vinogradov S, Hagerman R, Cronister A. Parental inheritance and psychological disability in fragile X females. *Am J Hum Genet* 1989;45:697-705.
- 77) Vantalón V, Briard-Luginbuhl V, Mouren MC. Fragile X syndrome and very early onset schizophrenia: a female case study. *Arch Pediatr* 2005;12:176-79.
- 78) Catinari S, Vass A, Heresco-Levy U. Psychiatric manifestations in Turner Syndrome: a brief survey. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2006;43:293-5.
- 79) Kawanishi C, Kono M, Onishi H, Ishii N, Ishii K. A case of Turner syndrome with schizophrenia: genetic relationship between Turner syndrome and psychosis. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;51:83-5.
- 80) Kwon JS, Shenton ME, Hirayasu Y, Salisbury DF, Fischer IA, Dickey CC, et al. MRI study of cavum septi pellucidi in

schizophrenia, affective disorder, and schizotypal personality disorder. Am J Psychiatry 1998;155:509-15.

81) *Prior TI, Chue PS, Tibbo P. Investigation of Turner syndrome in schizophrenia. Am J Med Genet 2000;96:373-78.*

82) *Wiktor A, Van Dyke DL. FISH analysis helps identify low-level mosaicism in Ullrich-Turner syndrome patients. Genet Med 2004;6:132-35.*

83) *Wallerstein R, Musen E, McCarrier J, Aisenberg J, Chartoff A, Hutcheon RG, et al. Turner syndrome phenotype with 47,XXX karyotype: further investigation warranted? Am J Med Genet A 2004;125:106-7.*

84) *Woodhouse WJ, Holland AJ, McLean G, Reveley AM. The association between triple X and psychosis. Br J Psychiatry 1992;160:554-57.*

85) *Sybert VP. Phenotypic effects of mosaicism for a 47,XXX cell line in Turner syndrome. J Med Genet 2002;39:217-20.*

86) *Beumont PJ, Mayou R. Schizophrenia and XO-XX-XXX mosaicism. Br J Psychiatry 1971;118:349-50.*

87) *Guttenbach M, Koschorz B, Bernthaler U, Grimm T, Schmid M. Sex chromosome loss and aging: in situ hybridization studies on human interphase nuclei. Am J Hum Genet 1995;57:1143-50.*

88) *O'Connor MJ, Sherman J. Schizophrenia in a 48,XXXX child. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1988;27:474-8.*

- 89) Uematsu A, Yorifuji T, Muroi J, Kawai M, Mamada M, Kaji M, Yamanaka C, Momoi T, Nakahata T. Parental origin of normal X chromosomes in Turner syndrome patients with various karyotypes: implications for the mechanism leading to generation of a 45,X karyotype. *Am J Med Genet* 2002;111:134-9.
- 90) Hall H, Hunt P, Hassold T. Meiosis and sex chromosome aneuploidy: how meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors. *Curr Opin Genet Dev* 2006;16:323-9.
- 91) David D, Marques RA, Carreiro MH, Moreira I, Boavida MG. Parental origin of extra chromosomes in persons with X chromosome tetrasomy. *J Med Genet* 1992;29:595-6.
- 92) de Ravel TJ, Thiry P, Fryns JP. Follow-up of adult males with chromosome 18p deletion. *Eur J Med Genet* 2005;48:189-93.
- 93) Drazinic CM, Ercan-Sencicek AG, Gault LM, Hisama FM, Qumsiyeh MB, Nowak NJ, et al. Rapid array-based genomic characterization of a subtle structural abnormality: a patient with psychosis and der(18)t(5;18)(p14.1;p11.23). *Am J Med Genet A* 2005;134:282-89.
- 94) Faraone SV, Skol AD, Tsuang DW, Young KA, Haverstock SL, Prabhudesai S, et al. Genome scan of schizophrenia families in a large Veterans Affairs Cooperative Study sample: evidence for linkage to 18p11.32 and for racial heterogeneity on chromosomes

6 and 14. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2005;139:91-100.

8. ÖZET

“Ailesel Olan ve Ailesel Olmayan Şizofreni Hastalarında Kromozomal Yeniden düzenlenimlerin Konvansiyonel Sitogenetik ve Moleküler Sitogenetik Yöntemlerle İncelenmesi”

Aile, ikiz ve evlatlık çalışmaları, şizofreni gelişimi için en önemli risk faktörünün bireyin yakınlarında şizofreni hastalığının bulunması olduğunu göstermiştir. Bu tip çalışmalar genetik faktörlerin şizofreni etiyolojisinde ne kadar etkin olduğu göstermektedir.

Özellikle idiyopatik zeka geriliği olan hastaların önemli bir kısmına (%5) tanı koydurması sebebiyle yaygınlaşan subtelomerik FISH uygulamasının başka hastalıklar açısından da önemli olabileceğini düşünmek anlamlıdır. Çünkü subtelomerik bölgeler, gen içeriği bakımından çok zengin olup santral sinir sisteminin gelişimiyle ilişkili genleri içeriyor olabilirler. Yakın zamanda yapılan, şizofreni tanısına eşlik eden subtelomerik delesyonu olan olgu bildirimleri, bu hasta grubunda subtelomerik yeniden düzenlenimleri araştırmamızı sağlamıştır. Yine FISH çalışması ile tanısı konulabilen, şizofreni ile ilişkili 22q11.2 delesyon sendromunu teşhis edebilmek için, bu sendroma özgü prob da çalışmamızda kullanılmıştır.

Ailesel şizofreni olgularının katıldığı çalışmamızda, hastaların ve 1. derece akrabalarının dismorfik muayeneleri ve HRB analizleri yapılmış, ayrıca hastalara subtelomerik ve 22q11.2'ye özgü problarla FISH uygulanmıştır. FISH çalışmasına konu olan ilgili bölgelerde yeniden düzenlenimle karşılaşılmemiştir. Hastaların klinik değerlendirmesinde literatürle uyumlu olarak obezite, kulak, damak

anomalilerinin nispeten sık olması dikkat çekmiştir. Bu bulgulara ek olarak hastaların bir bölümünde daha önceden bildirilmemiş olan açık/soluk ten renginin görülmesi dopamin yolları ve pigmentasyon ilişkisi düşünüldüğünde ilgi çekicidir. Hastalarımızdan şizofreni tanısı olan bir anne ve kızında mozaik tipte Turner Sendromu ve trizomi X tespit edilmesi, ve literatürde bildirilen şizofreninin eşlik ettiği Turner Sendromu olgularının neredeyse tamamının mozaik karyotipe sahip olması dikkate değerdir.

Çalışmamız şizofreni hastalarında temel genetik yaklaşımın gerekliliğini göstermiştir. Subtelomerik yeniden düzenlenim ve şizofreninin ilişkili olduğunu veya olmadığını gösterebilmek için daha geniş çaplı çalışmalara gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, subtelomerik FISH, Mozaik Turner Sendromu

9. SUMMARY

“Detection of chromosomal rearrangements in familial or non-familial schizophrenia patients by using conventional cytogenetic and molecular cytogenetic techniques”

The family, twins and adoption studies concerning schizophrenia revealed that the main risk factor for the schizophrenia is the presence of a relative with schizophrenia.

As the possible rich gene content which are important for central nervous system development, it is logical to consider the subtelomeric FISH studies in the investigation of neuropsychiatric disorders. In recent years, the case reports with subtelomeric rearrangement and schizophrenia are published and lead us to

hypothesize that if there is a relation between subtelomeric rearrangements and schizophrenia. Besides, deletion of another region, the 22q11.2, has been related with schizophrenia. 22q11.2 is a suitable target for FISH study with its specific probe and included in this project.

The familial schizophrenia cases and their first degree relatives were the objects of this study. Dysmorphic examination and karyotyping (HRB) of all objects have been done. FISH studies were restricted to probands. The dysmorphic examination revealed the increased frequency of obesity, ear, and palate abnormalities among schizophrenia patients which was consistent with previous reports. Although our study also revealed the increased frequency of pallor among patients which is not mentioned before. In one of our family we have identified a girl with trisomy X and her mother with mosaic Turner syndrome.

Although the subtelomeric and VCFS specific FISH studies ended with normal results; more studies including large number of patients and more sensitive techniques are needed to clarify or to exclude the association between subtelomeric rearrangements and schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia, subtelomeric FISH, Mosaic Turner syndrome

10. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı	: Altuğ
Soyadı	: KOÇ
Doğum Tarihi ve Yeri	: 02.08.1979, İstanbul
Eğitimi	: 2004-2008 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD'de Araş.Gör.Dr. 1997-2003 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi 1990-1997 Vefa Anadolu Lisesi
Yabancı Dili	: İngilizce
Üye Olduğu	
Bilimsel kuruluşlar	: Tıbbi Genetik Derneği

Bilimsel Etkinlikleri

Tamamlanmış Projeler :

1- Karyotipi “46,XX” olarak belirlenen spontan abort materyallerinde, anne hücre kontaminasyonunun moleküler teknikler kullanılarak ayırımı.

Bu proje **01/2005-22** proje no ile **Gazi Üniversitesi Rektörlüğü** tarafından desteklenmiştir.

Proje alışanları:

Yönetici: Doç.Dr.Meral Yirmibeş Karaoğuz

Prof. Dr. Ferda E. Perçin

Doç.Dr.Aydan Asyalı Biri

Doç. Dr. Mehmet Ali Ergün

Arş.Gör.Dr. Altuğ Koç

Arş.Gör.Dr.Ümit Korucuoglu

Uzm.Bio.Derya Kan

Bio.Elif Pala

2- Obezite tanısı almış ocuklarda Apolipoprotein E ve Dopamin D2 reseptör gen polimorfizmlerinin PCR ve RFLP yöntemi ile belirlenmesi.

Bu proje **01/2004-97** proje no ile **Gazi Üniversitesi Rektörlüğü** tarafından desteklenmiştir.

Proje alışanları:

Yönetici: Doç. Dr. Mehmet Ali Ergün

Prof. Dr. Peyami Cinaz

Doç.Dr.Aysun Bideci

Doç.Dr.Meral Yirmibeş Karaoğuz

Uzm.Dr.M. Orhun amurdan

Arş.Gör.Dr.Altuğ Koç

3- Hashimoto Tiroiditi Olan Çocuk Ve Ergenlerde CTLA4 Gen Polimorfizminin Araştırılması.

Bu proje “Çocuk ve Ergen Obezite Derneği” tarafından desteklenmiştir.

Proje Çalışanları:

Yönetici: Doç.Dr. Aysun Bideci

Uzm.Dr. Ediz Yeşilkaya

Arş.Gör.Dr. Altuğ Koç

Uzm.Dr. Orhun Çamurdan

Uzm.Dr. Mehmet Boyraz

Arş.Gör.Dr. Özgür Erkal

Doç.Dr. Mehmet Ali Ergün

Prof.Dr. Peyami Cinaz

Devam Eden Projeler :

1- Progresif Psödoromatoid Displazi’li Bir Ailede Bağlantı Analizi

Bu proje **01/2007-56** proje no ile **Gazi Üniversitesi Rektörlüğü** tarafından desteklenmiştir.

Proje Çalışanları:

Yönetici: Prof.Dr. Belgin Karaoğlu

Prof.Dr. Ferda Perçin

Uzm.Dr. Kadir Yıldırım

Uzm.Dr. Zelal Keleş

Arş.Gör.Dr. Altuğ Koç

Uzm.Bio. Derya Kan

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :

- 1) **Koç. A.**, Karaer K., Cinaz P., Perçin E.F.: A new case of hairy elbows syndrome (hypertrichosis cubiti). **Genetic Counseling** 2007;18(3):325-30.
- 2) **Koç. A.**, Karaer K., Ergün M.A., Karaoğuz M, Gücüyener K., Liar B., Perçin E.F.: An unexpected finding in a child with neurological problems: Mosaic ring chromosome 18. **European Journal of Pediatrics** 2008 Jun;167(6):655-9.
- 3) **Koç A.**, Yirmibeş Karaoğuz M, Pala E, Kan D, Karaer K, Gücüyener K, Perçin EF. A boy with small supernumerary marker chromosome X identified by FISH. **Genet Couns.** 2007;18(4):393-9.
- 4) **Koç A.**, Kaymak AÖ, Karaer K, Ergün M A, Aksu T, Perçin EF. A case with bilateral radio-ulnar synostosis. **Genet Couns.** 2008;19(2):193-198.
- 5) **Koç A.**, Karaer K, Ergün MA, Yirmibeş-Karaoğuz M, Kan D, Cansu A, Perçin F. A case with a ring chromosome 22. **Turk J Pediatr** 2008;50: 193-196.
- 6) Yeşilkaya E, **Koç A.**, Bideci A, Camurdan O, Boyraz M, Erkal O, Ergun MA, Cinaz P. CTLA4 Gene Polymorphisms in Children and Adolescents with Autoimmune Thyroid Diseases. **Genet Test.** 2008 Sep;12(3):461-4.

**Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (*Proceedings*)
basılan bildiriler:**

- 1) Karaer K., **Koç A.**, Ergün M.A., Perçin E.F.: Severe clinical manifestations with inv(3)(p24p13)dn in a girl. *Sixth European Cytogenetics Conference, İstanbul, Türkiye, 7-10 Temmuz 2007. (Poster sunusu)*
- 2) Kaymak A., **Koç A.**, Erkal O., Ergün M.A., Perçin E.F.: A neonate with omphalocele and patent ductus arteriosus with a 46,XX,t(1;2)(q42;q32) karyotype. *Sixth European Cytogenetics Conference, İstanbul, Türkiye, 7-10 Temmuz 2007. (Poster sunusu)*
- 3) Ergun M.A., **Koç A.**, Kan D., Karaer K., Gucuyener K., Perçin E.F.: A girl with a mosaic ring chromosome 18. *Sixth European Cytogenetics Conference, İstanbul, Türkiye, 7-10 Temmuz 2007. (Poster sunusu)*
- 4) Yirmibeş Karaoğuz M., Perçin E.F., Pala E., Asyalı Biri A., Kan D., **Koç A.**, Korucuoğlu Ü., Ergün M.A.: 46,XX karyotypes of abortion materials; due to pregnancy losses or maternal cell contamination? *Sixth European Cytogenetics Conference, İstanbul, Türkiye, 7-10 Temmuz 2007. (Poster sunusu)*

Ulusal bilimsel toplantılarda bildiri kitaplarında basılan sözlü sunumlar

1. **Koç A.**, Yirmibeş Karaoğuz M., Pala E., Kan D., Karaer K., Gücüyener K., Ferda E. Perçin: Markır Kromozom X Olgusu: Olgu Sunumu (Sözlü Sunum). Dismorfoloji Günleri III, 15-16 Nisan 2005 İstanbul. Kongre Bildiri Kitabı, Oturum III.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

1. **Koç A.**, Karaer K., Ergün M.A., Yirmibeş Karaoğuz M., Kan D., Cansu A., Perçin E.F.: Halka (Ring) Kromozom 22 Sendromu: VII. Ulusal Prenatal Tanı ve Tıbbi Genetik Kongresi Kayseri-17-20 Mayıs 2006. Kongre Bildiri Kitabı, s: 157.
2. **Koç A.**, Karaer K., Pehlivanlı Aktaş Z., Gücüyener K., Perçin E.F.: Warburg Micro Sendrom'lu Bir Olgu: Ulusal Prenatal Tanı ve Tıbbi Genetik Kongresi Kayseri-17-20 Mayıs 2006. Kongre Bildiri Kitabı, s: 158.
3. **Koç A.**, Yirmibeş Karaoğuz M., Pala E., Kan D., Karaer K., Gücüyener K., Ferda E. Perçin: Markır Kromozom X Olgusu: Olgu Sunumu. VII. Ulusal Prenatal Tanı ve Tıbbi Genetik Kongresi Kayseri-17-20 Mayıs 2006. Kongre Bildiri Kitabı, s: 151.
4. Karaer K., **Koç A.**, Serdaroğlu A., Perçin E. F.: Char Sendromlu İki Olgu: Olgu Sunumu. VII. Ulusal Prenatal Tanı ve Tıbbi Genetik Kongresi Kayseri-17-20 Mayıs 2006. Kongre Bildiri Kitabı, s: 156.
5. Karaer K., **Koç A.**, Ergün M.A., Perçin E. F.: Ring 14 Sendromu: Olgu Sunumu : Olgu Sunumu. VII. Ulusal Prenatal Tanı ve Tıbbi Genetik Kongresi Kayseri-17-20 Mayıs 2006. Kongre Bildiri Kitabı, s: 151.

Bildirisiz katılınan ulusal bilimsel toplantılar:

1. I. Nörogenetik Sempozyumu, İzmir, 4-6 Kasım 2007.