



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MANİSA'DA KRONİK ŞİZOFREN TANISI KONMUŞ
BİREYLERDE CATECHOL-O-METHYLTRANSFERASE
(COMT) Val158Met POLİMORFİZMİNİN
ARAŞTIRILMASI**

SEÇİL ŞENGÖZ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. NURAY ALTINTAŞ**

**MANİSA
2017**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MANİSA'DA KRONİK ŞİZOFREN TANISI KONMUŞ
BİREYLERDE CATECHOL-O-METHYLTRANSFERASE
(COMT) Val158Met POLİMORFİZMİNİN
ARAŞTIRILMASI**

SEÇİL ŞENGÖZ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. NURAY ALTINTAŞ**

**MANİSA
2017**



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MANİSA'DA KRONİK ŞİZOFREN TANISI KONMUŞ
BİREYLERDE CATECHOL-O-METHYLTRANSFERASE
(COMT) Val158Met POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI**

SEÇİL ŞENGÖZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç.Dr.NURAY ALTINTAŞ

Tez Jürisi
Doç.Dr.Nuray Altıntaş
Prof.Dr.Mehmet Korkmaz
Prof.Dr. Cumhur Gündüz

Manisa, 2017

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilemeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışım olmadığını beyan ederim.

Seçil ŞENGÖZ

TEŞEKKÜR

Çalışmamın en başından sonuna kadar bilgi ve deneyimleriyle her türlü desteği ile yanımda olan, yüksek lisans eğitimimde beni yetiştirmekte emek veren, kıymetli ve saygıdeğer hocam Doç.Dr.Nuray Altıntaş'a,

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bilim insanı olma yolunda bilgi ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof.Dr.Mehmet Korkmaz'a,

Çalışmamın tüm aşamalarında; özellikle laboratuvar aşamasında değerli bilgi,destek ve öngörülerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof.Dr.Cumhur Gündüz ve ekibine,

Tez sürecimde manevi desteklerini esirgemeyen Tıbbi Genetik Ekibi arkadaşlarıma ; büyük bir sabırla yanımda olan ,manen ekip olarak bitirdiğimiz tez çalışmam için Kan Merkezi Ekibi arkadaşlarıma;

Bana kardeşlerim kadar yakın olan, bu süreçte yanımda olarak desteklerini esirgemeyen ve kardeşlerim kadar yakın olan ;Onat Gül, Nurhayat Sancak Özel ve Birnur Özkorucu'ya;

Ve bu yolda beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan sabır ve özverileri ile yanımda olan sevgili eşim ile kızıma,

Arkamda varlıklarını,güçlerini her daim hissettiğim kıymetli annem, babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Şizofreninin Tanımı, Tarihçesi, Etiyolojisi	6
4.2. Şizofreninin Sınıflandırılması	7
4.2.1. Şizofrenide Tanı Kriterleri	7
4.2.1.1. Karakteristik Semptomlar	8
4.2.1.2. Sosyal / Mesleki İşlev Bozukluğu	8
4.2.1.3. Süre	8
4.2.1.4. Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun Dışlanması	8
4.2.1.5. Madde Kullanımının Genel Tıbbi Durumun Dışlanması	9
4.2.1.6. Yaygın Bir Gelişimsel Bozuklukla İlişkisi	9
4.3. DSM-IV Tanı Kriterlerine Göre Şizofreninin Alt Tipleri	9
4.3.1. Paranoid Tip Şizofreni	9
4.3.2. Dezorganize Tip Şizofreni	9
4.3.3. Katatonik Tip Şizofreni	10
4.3.4. Farklılaşmamış Tip Şizofreni	10
4.3.5. Rezidüel Tip Şizofreni	10
4.4. Şizofreninin Sınıflandırılmasında DSM-IV ve ICD-10 Farklılıkları	11
4.5. ICD-10 Tanı Kriterlerine Göre Şizofreninin Alt Tipleri	11
4.5.1. Basit Şizofreni	12
4.5.2. Post-Şizofrenik Depresyon	12
4.6. Şizofreninin Epidemiyolojisi	12
4.7. Şizofrenide Dopamin Hipotezi	15
4.8. Şizofreninin Genetiği	16
4.8.1. Genom Çaplı İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS)	19
4.8.2. De Novo Mutasyonlar	21
4.8.3. Epigenetik Değişiklikler	21

4.9.	Şizofrenide Aday Genler	22
4.10.	COMT Geni Val158Met Polimorfizmi ile Şizofreni İlişkisi	25
5.	GEREÇ VE YÖNTEM	28
5.1.	Kimyasallar ve Kitler	29
5.2.	Plastik Malzemeler	30
5.3.	Diğer Araç ve Gereçler	31
5.3.1.	Cihazlar ve Markaları	32
5.4.	Yöntem	33
5.4.1.	DNA İzolasyonu	34
5.4.1.1.	QIAcube Tam Otomatik İzolasyon Cihazı	34
	Kullanım Protokolü	34
5.4.1.2.	QIAcube Cihazı ile DNA İzolasyon Protokolü	35
5.4.2.	DNA İzolasyonu Sonrası DNA Miktarının ve Saflığının Ölçülmesi	35
5.5.	PZR Bileşenleri	35
5.5.1.	COMT Geni Eldesi İçin PZR Programı	36
5.6.	COMT Geni Oligonükleotid Primerleri	36
5.7.	Agaroz Jel Elektrofrezisi	36
5.8.	Poliakrilamid Jel Elektrofrezisi	37
5.8.1.	Poliakrilamid Jel Hazırlama Protokolü	38
5.9.	COMT Geni Val158Met Polimorfizminin Belirlenmesinde RFLP Yöntemi	38
5.9.1.	RFLP Protokolü	39
5.9.2.	Hasta ve Kontrol Grubu DNA Örneklerine PZR- RFLP Uygulama	39
6.	BULGULAR	41
6.1.	Hasta Çalışma Grubu Bireylerin Kadın / Erkek Oranı	41
6.2.	Kontrol Grubu Bireylerin Kadın / Erkek Oranı	42
6.3.	Hasta Grubu Örneklerin PZR-RFLP Genotiplenmesi	42
6.4.	Kontrol Grubu Örneklerin PZR - RFLP Genotiplenmesi	45
6.5.	Hasta ve Kontrol Grubu Örneklerin Allel Frekansları	47

6.5.1. Hasta Grubu Örneklerin Allel Frekansları	47
6.5.2. Kontrol Grubu Örneklerin Allel Frekansları	47
6.6. Hasta ve Kontrol Grubu Örneklerin Çapraz Tablo Sonuçları	48
6.6.1. Hasta ve Kontrol Grubu Örneklerin Ki-Kare Testi Sonuçları	49
7. TARTIŞMA	50
8. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	55
9. KAYNAKLAR	56
10. EKLER	61
EK 1 : Olgu Rapor Formu	62
EK 2. Hasta Anket Form	63
EK 3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	64
EK 4. Etik Kurul İzin Belgesi	67
EK 5. Özgeçmiş	71

GRAFİKLER

Grafik 1. Hasta Çalışma Grubu Kronik Şizofreni Tanılı Bireylerin Kadın/Erkek Oranı	41
Grafik 2. Kontrol Çalışma Grubu Sağlıklı Bireylerin Kadın/Erkek Oranı	42



ŞEKİLLER

Şekil 1. Şizofrenide Risk Alleleri	19
Şekil 2. Şizofreni Gen Kopya Sayısı Varyantları	21
Şekil 3. COMT Geni Val158Met Polimorfizmi Genotip Örnekleri	25
Şekil 4. Kromozom 22 Üzerinde COMT Geni Lokalizasyonu	26
Şekil 5. Hasta ve Kontrol Örnek Grup DNA İzolasyon Görüntüleri	35
Şekil 6. Hasta ve Kontrol Örnek Grup Genotiplemesi	40
Şekil 7. 1- 19 no'lu Hasta Grubu Örneklerin Genotiplemesi	43
Şekil 8. 20- 38 no'lu Hasta Grubu Örneklerin Genotiplemesi	43
Şekil 9. 39-57 no'lu Hasta Grubu Örneklerin Genotiplemesi	43
Şekil 10. 58- 71 no'lu Hasta Grubu Örneklerin Genotiplemesi	44
Şekil 11. 72- 90 no'lu Hasta Grubu Örneklerin Genotiplemesi	44
Şekil 12. 91- 100 no'lu Hasta Grubu Örneklerin Genotiplemesi	44
Şekil 13. 1- 19 no'lu Kontrol Grubu Örneklerin Genotiplemesi	45
Şekil 14. 20- 38 . no'lu Kontrol Grubu Örneklerin Genotiplemesi	45
Şekil 15. 39- 56 no'lu Kontrol Grubu Örneklerin Genotiplemesi	46
Şekil 16. 57-75 no'lu Kontrol Grubu Örneklerin Genotiplemesi	46
Şekil 17. 76-94 no'lu Kontrol Grubu Örneklerin Genotiplemesi	46
Şekil 18. 95-100 no'lu Kontrol Grubu Örneklerin Genotiplemesi	47

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Şizofreni Prevalansı	15
Tablo 2. Şizofreni Hastalarının Yakınlarında Şizofreni Görölme Sıklığı	17
Tablo 3. Şizofrenide Etkili Olduğu Gösterilen Genler	23
Tablo 4. Şizofrenide 2015 Yılına Kadar İncelenmiş Önemli Aday Genler	24
Tablo 5. QIAamp DNA Blood Mini Kit İçeriği	33
Tablo 6. COMT Geni Eldesi İçin PZR Bileşenleri ve Miktarları	36
Tablo 7. Poliakrilamid Jel Hazırlama İçin Gerekli Bileşenler ve Miktarları	37
Tablo 8. RFLP İçin Gerekli Bileşenler ve Miktarları	39
Tablo 9. Hasta ve Kontrol Grubu Örneklerin Allel Frekansları	48
Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubu Bulguları-Çapraz Tablo	48
Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubu Bulguları Ki-Kare Testi	49

KISALTMALAR

Katekol-O-Metiltransferaz	COMT
Polimeraz Zincir Reaksiyonu	PZR
Valin	VAL
Metionin	MET
Membrana Bağlı COMT	MB-COMT
Eriyebilir COMT	S-COMT
Guanin	G
Adenin	A
Sitozin	S
Yüksek Enzim Aktiviteli Genotip	HH
Orta Enzim Aktiviteli Genotip	HL
Düşük Enzim Aktiviteli Genotip	LL
Tek Nükleotid Polimorfizmi	SNP
Gen Kopya Sayısı Varyantları	CNV
İnsan Lökosit Antijenleri	HLA
Genom Çapı İlişkilendirme Çalışmaları	GWAS
Dünya Sağlık Örgütü	WHO
The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	DSM
International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems	ICD
Kilobaz	kb
Megabaz	mb
Tris/Borate/EDTA	TBE
Tris /Acetic acid/ EDTA	TAE
Tetramethylethylenediamine	TEMED
Amonium Persulfate	APS
Ethylenediaminetetraacetic	EDTA
Di distile Su	ddH ₂ O
Bazçifti	bp
Delesyon	DEL

Duplikasyon	DUP
Odds Ratio (Göreceli Olasılık)	OR
Prader-Willi Sendromu/Angelman Sendromu	PWS/AS
Williams –Beuren Sendromu	WBS
Minor Allel Sıklığı	MAF
İnseriyon/Delesyon	INDEL
Bipolar Bozukluk	BD
Major Depresif Bozukluk	MDD
Otizm Spektrum Bozukluğu	ASD
Negatif Semptomları Belirleme ölçeği	SANS
Pozitif Semptomları Belirleme Ölçeği	SAPS
Kısa Ppsikiyatrik Değerlendirme Ölçeği	BPRS
Yürütücü işlevler ve dikkat performans testi	WKET
Myosin heavy chain	MHC
N-Methyl-D-Aspartate Receptor	NMDAR
Ankyrin 3	ANK3
Ligand Of Numb-Protein	X2LNX2
Neurogranin	NRGN
Transcription Factor 4	TCF4
Reelin	RELN
Autophagy And Beclin1 Regulator1	AMBRA1
Proline Dehydrogenase 1	PRODH
Neuregulin	NRG1
Toll Like Receptor 4	TLR4
Prostaglandin-Endoperoxide Synthas 2	PTGS2
Interleukin 3 Receptor Subunit Alpha	IL3RA
Colony Stimulating Factor 2 Receptor Subunit Alpha	CSF2RA
Neurogranin	NRGN
Peptidylglycine Alpha-Amidating Monooxygenase	PAM
Deleted in Bladder Cancer Protein 1	DBC1
Neurogenic locus notch homolog protein 4	NOTCH4





Başlık: Manisa’da Kronik Şizofren Tanısı Konmuş Bireylerde Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Polimorfizminin Araştırılması

Öğrencinin adı: Seçil ŞENGÖZ

Danışman: Doç.Dr.Nuray ALTINTAŞ

Anabilim Dalı: Tıbbi Biyoloji

1.ÖZET

Amaç: Manisa’da Kronik Şizofren Tanısı Konmuş Bireylerde Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Polimorfizminin Araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma kronik şizofreni teşhisi konmuş 100 birey ve ailesinde ve kendisinde psikiyatrik herhangi bir rahatsızlık bulunmayan 100 sağlıklı kontrol ile yürütülmüştür. Hasta grubu bireyler; Manisa Ruh Sağlığı Hastalıkları Hastanesinde tedavi gören ve kronik şizofren tanısı konmuş bireylerden oluşturulmuştur. Örneklem grubundaki her birey için DNA izolasyonunu takiben COMT genindeki Val158Met polimorfizmine bağlı yüksek veya düşük aktiviteli alleller PZR-RFLP metodu kullanılarak belirlenmiştir. Veriler Ki-Kare Testi ve Çapraz Tablo kullanılarak elde edilmiştir.

Bulgular: Araştırmaya katılan hasta grubu bireylerin %64’ü erkek; %36’sı kadındı. Hasta grubu bireylerin genotipleri cinsiyet gözetmeksizin değerlendirildiğinde %44’ünün LL genotipli bireylerden, %10’unun HH genotipli bireylerden ve %46’sının HL genotipli bireylerden oluştuğu görüldü. Allel frekansları hesaplandığında ise Hardy Weinberg Eşitliğinde çıktı. Hasta grubu için Val alleli (yüksek aktiviteli) frekansı % 33, Met alleli (düşük aktiviteli) frekansı %67; kontrol grubu Val alleli frekansı % 67, Met alleli frekansı % 33 olarak saptandı.

Sonuçlar: Genotip bulgularına göre Çapraz Tablo ve Ki-Kare testi sonuçlarına göre HH ve LL allelleri için $p = 0,001$ olarak bulunduğundan COMT geni Val158Met polimorfizminin şizofreni üzerine etkisi olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Catechol-O-Methyltransferase (COMT) , PZR-RFLP Val158Met Polimorfizmi

Başlık: Investigation of Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism in chronic schizophrenia diagnosed individuals in Manisa

Öğrencinin adı: Seçil ŞENGÖZ

Danışman: Doç.Dr.Nuray ALTINTAŞ

Anabilim Dalı: Tıbbi Biyoloji

2.SUMMARY

The study was conducted with 100 healthy individuals who were diagnosed with chronic schizophrenia and 100 healthy controls that did not have any psychiatric disorders in their family. The patient group was individual; Manisa Psychiatric Diseases It is composed of individuals who are treated in the hospital and diagnosed with chronic schizophrenia. For each individual in the study group DNA isolation was followed by high or low activity alleles associated with the Val158Met polymorphism in the COMT gene using the PCR-RFLP method. Data were obtained using Chi-Square Test and Crosstab.

Findings: 64% of individuals surveyed were female, 36% male. When the genotypes of the patients were evaluated without regard to sex, 44% of the subjects were from LL genotypes, 10% were from HH genotypes and 46% were from HL genotypes. When allele frequencies calculated output in Hardy Weinberg Equation. For the patient group, the Val allele (high activity) frequency was 33%, the Met allele (low activity) frequency was 67%; The control group had 67% frequency of the Val allele and 33% of the Met allele frequency.

Results: According to the genotype findings, the cross-tabulation and Chi-square test results were found to be the effect of COMT Gene Val158Met polymorphism on schizophrenia when $p = 0,001$ for HH and LL alleles.

Keywords: Catechol-O-Methyltransferase (COMT), PCR-RFLP Val158Met Polymorphism.

3. GİRİŞ

Şizofreni birçok davranış ve düşünce bozukluğuna neden olan çok sistemli bir psikiyatrik bozukluktur. Erken yaşlarda başlayarak hayat boyu süren, sonlanması kötü olan bir hastalıktır. COMT geninin fonksiyonel polimorfizmi nörotransmitterlerle ilişkili olan hastalıkların tanı ve tedavisinde yön gösterici olması nedeniyle önemlidir. COMT gen polimorfizminin şizofreni, bipolar duygulanım bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, migren gibi hastalıkların agresif ve antisosyal davranışların patogeneğinde etkili olduğu ve aynı zamanda astım, parkinson hastalığı gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılan katekol içeren ilaçların metabolizmasında da rol oynadığı bilinmektedir (Acar ve Kartalıcı 2014). COMT geninin; 108/158. kodonunda guanin→adenin (G→A) değişimi valin→ metionin değişimine bağlı olarak belirlenen H (High, yüksek aktiviteli) ve L (Low, düşük aktiviteli) alellerin oluşturduğu üç farklı genotip (HH, HL, LL) tanımlanmıştır. Catechol-O-Methyltransferase (COMT) katekolamin ve katekolamin içeren ilaçların metabolizmasında önemli rol alan bir enzimdir. COMT enzimi insanda 22q11.2'de yerleşmiş olan bir gen tarafından kodlanır. COMT genindeki fonksiyonel polimorfizm COMT enzim aktivitesinin değişimine neden olmaktadır (Lajin ve Alackhar 2011).

Şizofreni genel populasyonun yaklaşık %1'ini etkilemektedir. Genellikle 25 yaşından önce başlayıp yaşam boyu devam etmekte ve farklı sosyal sınıflardaki insanlarda görülmektedir. Şizofreni tek bir hastalık olarak tartışılmış olsa da heterojen etiyolojili bir grup bozukluğu içermektedir. Kapsadığı hastaların klinik görünümü, tedaviye yanıtları ve gidişi yönünden farklı olmaktadır. Genetik yatkınlığın şizofrenide önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Ancak bu durum şizofreni tanısı alan tüm olguların kromozomlarında söz konusu yatkınlığı taşıdıkları anlamına gelmemektedir (Ceylan 2005, Lajin ve Alachkar 2011). Genel kanı, genetik ve çevresel etkenlerin değişik oranlarda rol oynadıkları farklı şizofreni alt grupları olduğu şeklindedir. Son yıllarda diğer klinik dallarda olduğu gibi psikiyatrik hastalıkların incelenmesinde de genetik epidemiyoloji kullanımı giderek artan bir ivme kazanmıştır. Genetik epidemiyoloji 1970'li yıllarda

popölasyon genetiği, medikal genetik ve epidemiyoloji yöntemlerinden yararlanarak ortaya çıkmıştır (Ceylan 2005, Lajin ve Alachkar 2011).

İlk kez Morton tarafından, “akrabalar arasında hastalıkların nedenleri dağılımları ve kontrolü ile ilgilenen veya toplumlarda hastalıkların genetik nedenlerini araştıran bilim” olarak tanımlanan genetik epidemiyoloji kapsamında daha sonraları çevrenin etkilerinin de incelenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Moleküler yöntemlerdeki önemli ilerlemeler, araştırmacıların genetik çalışmalara yoğunlaşmalarını sağlamış ve genomik DNA içerisindeki varyasyonları ölçen tekniklerin bulunması ile hastalık genlerini lokalize etmede DNA belirleyicileri kullanılmaya başlanılmıştır. Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmleri (RFLP) ve 1980’li yılların sonlarına doğru Polimeraz Zincir Reaksiyonunun (PZR) kullanıma girmesi ile DNA belirleyicilerinin sayısı ve niteliği hızla artmıştır. Son yıllarda insan genomunun her bölgesi için DNA belirleyicileri geliştirilmiştir (Ceylan 2005, Lajin ve Alachkar 2011).

22. kromozom, insan genomunun %1,6-1,8’lik kısmını içeren ikinci en küçük insan kromozomudur. Akrosentrik kromozomun uzun kolu (22q) protein kodlayan genleri içerirken kısa kolu (22p) ribozomal genleri içerir ve dizilenen bölgesi 22q’dur. Diğer kromozomlarla karşılaştırıldığında gen bakımından zengindir. Her Mb’sinde 16,3 gen vardır. 22. kromozomda yaklaşık 600 gen belirlenmiştir. Bu genlerin çoğu geniş spektrumlu hastalıklar, örneğin; şizofreni ve mental retardasyon gibi psikiyatrik hastalıklar, DiGeorge-Velo-Cardio-Facial Sendrom gibi konjenital gelişimsel hastalıklar, Ewing Sarcoma, Kronik Myeloid Lösemi (KML), Tip 2 Nörofibromatoz, Dermatofibrosarcoma protuberans, meme kanseri gibi kanserler ile ilişkilendirilmektedir (Ceylan ve ark. 2005). Catechol-O-metiltransferaz (COMT), kromozom 22q11.2 üzerinde en çok incelenen genlerdendir. şizofreni ve COMT geni arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla pek çok çalışmada COMT geninin şizofreniyi belirlemede ümit verici bir yatkınlık geni olduğu üzerinde durulmaktadır. COMT genindeki bu polimorfizmin şizofrenide, bipolar bozuklukta, migrende, agresif ve antisosyal davranış gösterenlerde, intihar girişiminde bulunanlarda ve Parkinson hastalığının patogenezinde önemli bir rol oynadığı ve ırksal farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Bazı çalışmalarda ise anksiyete, depresyon, alkol bağımlılığı ve

şizofreni gibi hastalıklarla ilişkisinin olmadığı fakat bozukluğun kliniğini etkilediği ileri sürülmüştür (Ceylan 2005, Varna ve ark. 2011, Lajin ve Alachkar 2011).



4.GENEL BİLGİLER

4.1 Şizofreninin Tanımı, Tarihçesi, Etiyolojisi

Şizofreni ile ilgili ilk tanımlama 1850 yılına dayanmaktadır. Bu tanımlamayı A.Morel “Demence Precoce” (erken bunama) olarak yapmıştır (Ceylan ve ark. 2005). Morel’e göre; şizofreni ergenlikte başlayarak bir yıkım süreci ile devam eden bir hastalıktır.1871 yılında Hecker “hebefreni” tanımlamasını kullanmıştır. Hebefreni; uygunsuz davranışlar,mantıksız düşüncelerle ve regresyonla seyreden bir durumdur. Kahlbaum ise 1874 yılında “katatoni” tanımlamasını kullanmıştır (Öztürk ve ark 2004).

Günümüzde şizofreni yaklaşımının oluşumunda en önemli isimlerden biri olan Emil Kraepelin ilk tanımlayıcı yaklaşımla “Dementia Praecox” olarak adlandırdığı hastalığın farklı bilişsel özelliklere sahip olduğu ve erken başladığını bildirmiştir. Kraepelin hastalığın kronik seyirli olduğunu ve çoğu zaman tam bir yıkımla sonlandığını savunmuştur. Kraepelin 1896 yılında şizofreniyi katatonik paranoid ve hebefreni olarak üç sınıfa ayırmış ve şizofreniyi organik kökenli olup ergenlik çağında başladığını, bilişsel ve duygusal olarak yaygın bir bozulma ile varsanı ve sanrıların da eşlik ettiğini ve tüm bunlara bağlı olarak psikolojik semptomların ortaya çıktığı bir hastalık olarak bildirmiştir (Andreasen 1997 Öztürk ve ark. 2004). Eugen Bleuler, 1911’de yayımladığı “Dementia Praecox ve Şizofreniler Grubu” adlı kitabında, bu bozukluğun mutlaka yıkımla sonlanmasının gerekmediğine dikkat çekerek, dementia praecox yerine, zihin yarılması anlamına gelen “schizo –phrenia” teriminin kullanılmasını önermiş ve şizofreninin dört temel belirtisi olduğunu ileri sürmüştür (Köroğlu ve Güleç 1997). Bleuler bunlara “4 A Belirtisi” adını vermiştir. Bunlar:

- 1- Assosiasyon Bozukluğu (Düşünce akışı bozuklukları),
- 2- Affekt Bozukluğu (Duygulanım bozuklukları),
- 3- Autizm (Otizm),
- 4- Ambivalansdır (Köroğlu ve Güleç 1997).

Ayrıca Bleuler şizofrenideki alt tiplere ek olarak basit tipi de tanımlamıştır (Kaplan ve Saddock 1989). 20. yüzyılın ortalarına doğru Kurt Schneider 11 tane birinci sıra belirti olduğunu ileri sürmüştür. Bu belirtiler kişinin “ kendilik ve dış

dünya arasındaki bariyerin” bozulmasıyla ortaya çıkmaktadır şeklinde tanımlamıştır (Bleuer 1955; Öztürk ve ark 2004). Ve belli bir süre psikiyatri dünyasında önemli bir yer edinmiştir. Bu yer edinmede semptomların özgün olması ve bu semptomların oldukça özgün olduğu ve tanı koymaya yeterli olabileceği düşüncesi belli bir süre psikiyatri dünyasında önemli bir yere sahip olmuştur (Nancy ve Andreasen 1982).

Günümüze kadar önemli birçok teorisyen tarafından çok sayıda çalışmalar yapılmış ve şizofreni ile ilgili bilgilerimiz artmıştır ama daha birçok bilinmeyen yönler tartışmaya ve araştırmaya açıktır. Şizofreninin tek bir tanım altında toplanamayacağı ve heterojen bir bozukluk olduğu görüşü giderek kabul görmektedir. Şizofreni hastalarının birbirine benzeyen özellikleriyle birlikte kesitsel klinik özellikleri, tedaviye yanıt ve uzunlamasına klinik seyir açısından farklılıkları vardır.

4.2. Şizofreninin Sınıflandırılması

DSM ve ICD tanı kriterlerine göre şizofreni en az 6 ay süren ve aktif faz semptomlarını en az bir ay gösteren (bunlar sanrılar, halüsinasyonlar, dağınık konuşma, ağır bir şekilde dağınık veya katatonik davranışlar, negatif semptomlar) bir rahatsızlıktır. DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreninin alt tipleri ise şunlardır:

1. Paranoid Tip Şizofreni
2. Katatonik Tip Şizofreni
3. Farklılaşmamış Tip Şizofreni
4. Rezidüel Tip Şizofreni
5. Dezorganize Tip Şizofreni

4.2.1. Şizofreninin Tanı Kriterleri

4.2.1.1. Karakteristik Semptomlar

Bir aylık bir süre içerisinde ve bu sürenin büyük bölümünde aşağıdaki belirtilerden en az iki tanesinin bulunması gerekir ki eğer hasta başarıyla tedavi edilmişse de bir aydan daha kısa süre de olabilir:

1. Hezeyanlar
2. Varsanılar
3. Dezorganize konuşma (sıklıkla enkoherans veya konu dışı konuşmalar)
4. İleri seviyede dezorganize ya da katatonik davranış
5. Negatif semptomlar (aloji (konuşamazlık) affektif donukluk (tek düzelik), ya da avolusyon (iradenin zayıflaması) (DSM-IV Fourth Edition 1994).

4.2.1.2. Sosyal/ Mesleki İşlev Bozukluğu

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

4.2.1.3. Süre

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

4.2.1.4. Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun Dışlanması

Şizoaffektif bozukluk gösteren ve aynı zamanda psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya aktif evre semptomları ile birlikte aynı zamanda majör depresif, manik ya da mikst epizodlar ortaya çıkmamıştır ya

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

4.2.1.5. Madde Kullanımının/Genel Tıbbi Durumun Dışlanması

Bu bozukluk bir maddenin (kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç gibi) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır (DSM-IV Fourth Edition 1994).

4.2.1.6. Yaygın Bir Gelişimsel Bozuklukla Olan İlişkisi

Otistik bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da halüsinasyonlar da varsa şizofreni ek tanısı konabilir (DSM-IV Fourth Edition 1994).

4.3. DSM-IV Kriterlerine Göre Şizofreninin Alt Tipleri

4.3.1. Paranoid Tip Şizofreni

Bu tipteki şizofreni hastalarında aşağıdaki belirtiler görülmektedir:

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

4.3.2. Dezorganize Tip Şizofreni

Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi

A. Aşağıdakilerin hepsi belirgindir.

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

B. Katatonik tip için tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

4.3.3. Katatonik Tip Şizofreni

Aşağıdaki semptomlardan en az ikisi klinik görünümüne egemendir.

1. Katalepsi (balmumu esnekliği de içinde olmak üzere) ya da stupor ile belirlendiği üzere motor hareketsizlik
2. Aşırı motor aktivite (açıkça amaçsız ve dış uyaranlardan etkilenmeyen)
3. Aşırı negativizm (hareket ettirmeye yönelik tüm yönermelere açıkça amaçsız bir dirençgösterme ya da hareket ettirmeye yönelik girişimlere karşı rijid (katı) postürü (sürdürme) veya mutizm
4. Postür alma (istemli olarak uygunsuz ya da bizar postürler alma) basmakalıp hareketler, belirgin mannerizmler ya da belirgin grimasın olması ile belirlendiği üzere istemli davranışlarda acayıplıkların olması ekolali ya da ekopraksi (DSM-IV Fourth Edition 1994).

4.3.4. Farklılaşmamış Tip

Tanı ölçütünün karşılandığı semptomların olduğu şizofreni tipi, ancak bu tanı ölçütleri Paranoid, Dezorganize ya da Katatonik Tip tanı ölçütlerinin karşılamamaktadır (DSM-IV Fourth Edition 1994).

4.3.5. Rezidüel Tip

Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi:

- A. Belirgin hezeyanlar, halüsinasyonlar, dezorganize konuşma ve ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranışın olmaması.
- B. Negatif semptomların ya da A Tanı Ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçiminin (örn. acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) varlığı ile belirlendiği üzere bu bozukluğun sürdüğüne ilişkin kanıtlar vardır (Nancy ve Andreasen 1982). Şizofrenide farklı patofizyolojik mekanizmalarının bir arada bulunabileceğinden yola çıkılarak daha homojen alt grupların tanımlanmasının bir gereği olarak bazı ayrımlar yapılmıştır (DSM-IV Fourth Edition 1994).

Crow, şizofreniyi pozitif ve negatif belirtilere dayanarak iki ayrı etiyolojik alt tipe ayırmıştır. Tip I Sendrom, akut başlangıç, pozitif belirtiler, normal entelektüel işlevsellik, antipsikotiklere iyi yanıt, normal beyin yapısı, D2

reseptörlerinde olası artış, hiperdopaminerjik aktivite esas olmak üzere biyokimyasal düzensizlikler "negatif belirtilerin bulunmaması" gibi özellikler taşımaktadır. Tip II sendrom ise duygulanım küntlüğü, düşünce ve konuşma fakirliği, enerji azlığı gibi negatif belirtilerle kronik bir gidiş, antipsikotiklere kötü yanıt, entellektüel işlevlerde bozulma, beyinde yapısal değişiklikler ile karakterizedir (Crow ve Timothy 1985). Genel performansta düşüş, davranışlarda tuhaflıklar, toplumun taleplerini karşılamada yetersizlik gibi durumlarla kendini gösteren oldukça sinsi ve ilerleyici bir bozukluktur. Rezidüel şizofreninin karakteristik negatif özellikleri önceden açık psikotik belirtilerin bulunduğu bir dönem olmaksızın duygulanımda küntleşme ve istem kaybı gibi gelişme gösteren bozukluktur.

(WHO ICD-10 Version: 2016
<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#!/X> Erişim Tarihi:
01.12.2016)

4.4. Şizofreninin Sınıflandırılmasında ICD-10 ve DSM-IV Farklılıkları

DSM- IV sınıflandırma sisteminde şizofreni beş alt tipe ayrılırken ICD-10 sınıflandırma sisteminde “ Basit Şizofreni” ve “Post-Şizofrenik Depresyon” olmak üzere iki alt sınıf daha eklenmiştir. DSM-IV tanı kriterlerinde bireye şizofreni teşhisinin konulması, hastalık tanı kriterlerinin en az altı aydır devam ediyor olması gerekirken bu süre ICD-10 sisteminde bir aylık süre olarak belirlenmiştir. Bu durumda hastanın bir aydan daha az gösterdiği semptomlar ise “akut psikotik bozukluklar” olarak adlandırılmıştır ki ICD-10 ve DSM-IV için ortaktır.DSM-IV sisteminde altı aydan daha kısa süredir semptomlar görülen vakalara ise “Şizofreniform bozukluklar” olarak adlandırılmıştır. ICD-10 sisteminde ise bir aydan daha az süredir belirgin affektif semptomlar gösteren vakalar “Şizoaffektif” olarak adlandırılmıştır. Şizofreninin diğer semptomları olmadan görülen hezeyanlar ise “delüsyonel bozukluklar” olarak adlandırılmıştır.

4.5. ICD-10 Tanı Kriterlerine Göre Şizofreninin Alt Tipleri

DSM-IV Tanı Kriterlerine göre şizofreninin beş alt tipi tanımlanmıştır. Bunlar Paranoid Tip, Dezorganize Tip, Rezidüel Tip, Farklılaşmamış Tip

Katatonik Tip Şizofreni. ICD-10 Tanı Kriterlerine göre bu beş alt tipe “Basit Şizofreni ve Post-Şizofrenik Depresyon” olmak üzere iki alt tip daha eklenmiştir.

4.5.1. Basit Şizofreni

Genel performansta düşüş, davranışlarda tuhaflıklar, toplumun taleplerini karşılamada yetersizlik gibi durumlarla kendini gösteren oldukça sinsi ve ilerleyici bir bozukluktur. Rezidüel şizofreninin karakteristik negatif özellikleri önceden açık psikotik belirtilerin bulunduğu bir dönem olmaksızın duygulanımda küntleşme ve istem kaybı gibi gelişme gösteren bozukluktur (WHO ICD-10 Version 2016 <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#!/X> Erişim Tarihi 01.12.2016).

4.5.2. Post-Şizofrenik Depresyon

Şizofrenik bir rahatsızlığın sonrasında oluşan ve uzayabilen bir depresif nöbettir. Bazı şizofrenik semptomlar “pozitif” veya “negatif” olsun hala var olmalıdır ancak artık hiç bir klinik tabloda baskın değildir. Bu depresif durumlar intiharın artan bir riskiyle birlikte. Eğer hastada artık herhangi bir şizofrenik semptom yoksa bir depresif nöbet olarak teşhis edilmesi gerekmektedir. Eğer şizofrenik belirtiler hala renkli ve belirgin ise uygun şizofreni alt tipi teşhisi konulması gereken bir bozukluktur

4.6. Şizofreninin Epidemiyolojisi

Şizofreni dünyada en sık görülen rahatsızlıklardan biridir ve dünyada yaklaşık olarak 24 milyon insanı etkilediği düşünülmektedir (Andreasen 1997, Kaplan ve Sadock 2004, Lajin ve Alachkar 2011, Acar ve Kartalcı 2014). Şizofreninin tespiti için farklı çalışmalarda farklı metodların kullanılması (örneğin kırsalda yaşayan ile kentte yaşayanlar, hastanede yaşayan veya toplum içinde yaşayanlar gibi) ve şizofreninin farklı tanımlamaları nedeniyle prevalans raporlarında farklılıklar vardır. Yaygınlık tahminleri büyük çalışmalarda %0,2 ve %2,0 arasında değişmektedir. Prevalans oranları dünya çapında benzer oranlardadır fakat bazı spesifik bölgelerde yüksek prevalans bildirilmiştir. Tüm kaynaklardaki bilgiler dikkate alınarak, yaşam boyu prevalans genellikle %0,5 ile

%1 arasında değişmektedir. Şizofreni kronik olma eğiliminde olduğundan dolayı insidans oranı prevalans oranlarından çok daha düşüktür ve bir yılda yaklaşık olarak 10.000 kişi olduğu tahmin edilmektedir (DSM-IV Fourth Edition 1994). WHO verilerine göre de Avrupa ve Asya'da şizofreni prevalansı binde 0,085'tir (Öztürk ve ark. 2004). Yaşam boyu prevalans (yaygınlık) oranları ise toplumdan topluma değişmektedir. ABD'de yaşam boyu prevalans oranının % 1-1,5 arasında olduğu bildirilmiştir. Kadın ve erkekte görülme oranları hemen hemen aynıdır. Ancak başlangıç yaşı kadın ve erkekte farklılık göstermektedir. Kadınlarda 25-35 erkeklerde ise 15-25 yaşlar arasındır. 10 yaşından önce 50 yaşından sonra görülme sıklığı çok azalmaktadır (Kaplan ve Saddock 2004). Kadınlarda daha geç başlaması ile ilgili olarak en çok ilgi gören iki hipotez vardır. Birincisi östrojenin dopamin reseptörleri üzerinde düzenleyici etkisi olduğu, ikincisi ise kadınların merkezi sinir sistemi gelişimini erkeklerden daha erken tamamlamış olduğudur (Jones ve Cannon 1998). Genetik yatkınlık şizofreni için oldukça önemli bir risk faktörüdür. Şizofreni tüm toplumlarda görülmektedir (Tablo 1). İnsidans ve prevalans oranları dünyanın her yerinde yaklaşık olarak birbirine yakın olduğu bildirilmektedir (Kaplan ve Saddock 1989-2004). Yapılan çalışmalarda doğum mevsiminin de şizofreni için bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir. Erken bahar ayları ve kış aylarında doğmuş olmak riski artırabilmektedir. Kış aylarında doğmuş olmak enfeksiyonlara maruziyet açısından ayrıca beslenme bozukluklarının olması açısından düşünüldüğünde şizofreni riskini artırabileceği düşünülmektedir (Kaplan ve Saddock 2004).

Monozigot ikiz çalışmalarında %28-78, dizigotik ikiz çalışmalarında %8-28 hastalanma oranı bildirilmektedir. Yine birinci derece akrabalarda şizofreni olma ihtimali %6-13, ikinci derece akrabalarda ise %2-6 olduğu bildirilmiştir. Evlat edinme çalışmaları da genetik yatkınlık varsayımını desteklemektedir (Jones ve Cannon 1998 ; Öztürk ve ark. 2004).

Şizofreninin prevalans oranı 18 yaş üstü populasyonun yaklaşık olarak %1,1'idir. Başka bir deyişle herhangi bir zamanda dünya üzerinde 51 milyon kadar kişi şizofreniden muzdaripdir (Crow ve Timothy 1985).

Ülkelere göre WHO veriler aşağıdaki gibidir:

- Çin'de iki ile altı milyon kişi (Nüfusa dayalı kaba bir tahmin)

- Hindistan’da 4,3- 8,700.000 kişi (Nüfusa dayalı kaba bir tahmin)
- ABD’de 2,2 milyon kişi
- Avustralya’da 285.000 kişi
- Kanada’da 280,000’den fazla kişi
- İngiltere’de 250,000’den fazla kişi (Crow ve Timothy 1985).

Bir ailede şizofreni tanısı alan bir kişiden sonra diğer kardeşlerin de şizofreniye yakalanma riski %7-9’dur.Eğer ailede ebeveynlerden biri şizofreni tanısı almış ise her çocuk için risk %10-15’dir. Risk ailede etkilenen birey sayısının çokluğu ile doğru orantılı artar (Tablo 2) (Crow ve Timothy J 1985).



Tablo 1. Şizofreni Prevalansı

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

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

4.7. Şizofrenide Dopamin Hipotezi

Dopaminerjik sistem aktivitesini artıran amfetamin, kokain, L-dopa ve metilfenidat gibi ilaçların bazı yönlerden şizofreniye benzer paranoid psikoz yaratabilmesi ve postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke eden ilaçların şizofreni belirtilerini azaltabilmesi şizofrenide dopamin hipotezinin temelini oluşturmaktadır (Anderson ve ark. 2003). Şizofreni hastalarında kortikal alanlarda dopamin azalması, subkortikal alanlarda ise dopamin artışından söz edilmektedir (Ceylan ve ark. 2005).

Pozitif belirtilerden ventral segmental alanlardan limbik sisteme uzanan mezolimbik yolaktaki dopaminerjik artış, negatif ve bilişsel belirtilerden ise ventral tegmental alandan prefrontal kortekse uzanan mezokortikal yolaktaki dopaminerjik yetersizlik sorumlu tutulmuştur (Ceylan ve ark. 2005).

4.8. Şizofreninin Genetiği

Ailesel kümelenme gösteren bir hastalık olan şizofrenide, aile çalışmalarıda genetik katkıyı destekler niteliktedir. Hastanın akrabaları ile kontrol grubu ve genel popülasyonla karşılaştırıldığında, şizofreni hastalığından etkilenen ailelerde hastalanma riski belirlenmiştir. Bu araştırmalarda, kontrol grubuna nazaran hastaların akrabalarında hastalık riskinin çok daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Kendler ve ark. 1993).

Akrabalar arasındaki hastalık riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu durumda iki düzene bağlı olarak ele alınmaktadır. Bunlar ise, paylaşılmış çevre ve paylaşılmış genlerdir. Bu iki faktörü birbirinden ayırmak içinse ikiz çalışmaları kullanılmaktadır (Kaplan ve Sadock 1998). Şizofreninin genetik risk faktörlerine ilişkin birçok araştırma yapılmasına rağmen, genetik faktörlerden çok azı yatkınlık geni olarak düşünülmektedir. 800'den fazla gen için uygulanan aday gen yaklaşımı karşımıza çıkmaktadır. Aday genlere uygulanan testler neticesinde birçok farklı popülasyon ortaya çıkmış ve bunun neticesinde de birden fazla genin katkısından bahsetmek daha sağlıklı olmaktadır (Vereczkei ve Mirnics 2011).

2000'li yılların başında insana ait tüm genom dizisi açıklanmıştır. Bu da, hastalıklarla ilgili genlerin tanımlanmasında büyük önem taşımaktadır. Belirli noktalarda ise tek bir nükleotid açıdan farklılık gösteren fazla sayıda bölge bulunmuştur (Gottesman 1994).

Şizofreni hastalarının yakınlarındaki hastalığın görülme sıklığı mercek altına alındığında bazı önemli oranlar ortaya çıkmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Şizofreni Hastalarının Yakınlarında Şizofreni Görülme Sıklığı

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

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

Şizofreniye ait genetik etiyoloji teorisine bakıldığında, Kraepelin zamanından beri bilinmektedir. 1916 yılından beri ise sistematik biçimde, aile, ikizler, evlatlık ve benzeri çalışmalarda Rudi'nin geniş metodolojik incelenmelerinde önem kazanmıştır (Kökrek ve ark. 1996) Hastalıkların etyolojisindeki genetik faktörler sıralandığında (Kökrek ve ark. 1996).

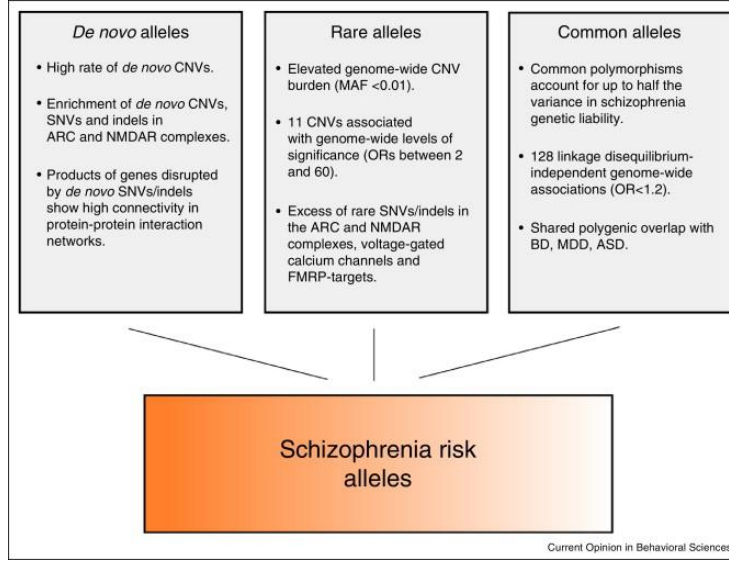
- Tek gen mutasyonları: yaklaşık % 9'u
- Kromozom anomalileri: yaklaşık % 5
- Multifaktöryel kalıtım olarak üçe ayrılmaktadır.

Bir diğer önemli olgu da, hedef olan hastalığa yatkınlık oluşturan genlerin belirlenmesinden ibarettir. Yapılan çalışmalarda, etiyolojik açıdan beklenen sonuçlara ulaşılamamış ve güçlü olmayan sonuçlar ortaya çıkmıştır. Böylelikle genetik çalışmalara ağırlık verilmiştir. Araştırmalar ile genleri belirlemek hedef

alınmıştır. Moleküler genetiğin gelişme göstermesi ve İnsan Genom Projesi'nin yapılmasıyla önemli sonuçlar elde edilmiştir (International HapMap Consortium 2003).

Şizofreni üzerine yapılan ilk çalışmalarda genetik belirteç kullanılarak hastalığa yatkınlık oluşturduğu düşünülen gen ile belirtecin yakınlığı değerlendirilmiştir. Bu araştırmalar “bağlantı (linkage) analiz çalışmaları” olarak isimlendirilmiştir. İlk bağlantı analizlerinde ABO, Rh antijenleri, insan lökosit antijenleri (HLA) kullanılırken; “Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmleri” ve “Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)” gibi moleküler genetikteki gelişmelerin ardından DNA belirteçleri kullanılmaya başlanmıştır (Clayton ve McKeigue 2001 Kokurcan 2014).

“Aday Gen İlişkilendirme Çalışmaları” aday gen veya gen varyantlarının seçilerek tarandığı çalışmalar olup sıklıkla bağlantı analizleriyle beraber kullanılır. Bu yöntemde hasta grubuyla kontrol grubu karşılaştırılarak aday genin hasta grubunda daha sık olup olmadığı değerlendirilmektedir. “Aday Gen İlişkilendirme Çalışmaları”nda ise gen bölgesi seçildiğinden, şüphe edilen birçok polimorfizm çalışıldığından ve çok daha küçük bir örnekleme yapılabildiğinden bağlantı analizlerine göre önemli avantajlara sahiptir. Bu yöntemde belirteçler gene çok yakın bölgeleri belirleyebilir ve bu nedenle hedeflenen gen bölgelerinin dikkatli seçilmesi gerekir. Bağlantı analizlerinin aksine hastaların akrabalarına ulaşma gerekliliğinin olmaması aday gen araştırmalarını kolay yapılabilir bir yöntem yaparken, geçerliliği yüksek fenotiplerin çalışılması bu çalışmaların en güçlü yanı olarak kabul edilir. Şizofreni ile ilgili yapılmış birçok çalışma, şizofreninin genetik-çevre etkileşimi ile ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Şizofrenide risk allelleri üzerine yapılan çalışmaları derlemiş ve Şekil 1’de gösterilen sonuçlara ulaşmışlardır (Elliot ve ark. 2015).



Şekil 1. Şizofreni Risk Allelleri (Elliot ve ark. 2015).

4.8.1 Genom Çapı İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS)

İnsan genetiğinde 21. yüzyılda çok önemli bir gelişme olarak kabul edilen GWAS, 1000 ve daha fazla şizofreni hastasının kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir yöntemdir. Bu yöntemde tek nükleotid polimorfizmleri (single nucleotide polymorphism, SNP) ve kopya sayısı farklılıkları (copy number variants, CNV) ile şizofreni ilişkisi araştırılır. SNP'ler genom dizisindeki tek nükleotid değişimleri, CNV'ler ise delesyon ve duplikasyonlar sonucu DNA'nın bazı bölgelerinde görülen nükleotid değişimleridir. 1 milyon civarında SNP ve CNV'nin saptanabildiği bu yöntem multigen kalıtıma sahip hastalıkların genetik araştırmalarında önemli bir yer edinmiştir. SNP'ler bireylerin hastalığa yatkınlığı, tedaviye yanıtındaki farklılıklar ile hastalıkların klinik seyirlerini açıklamada önemli faydalar sağlamaktadır. İnsan DNA'sındaki %0,1'lik farkın büyük kısmı SNP'lerden kaynaklanmakta olup, bu farklılıklardan küçük bir kısmının multigen hastalıklara yatkınlık oluşturduğu kabul edilir. Büyük çoğunluğu gen kodlamayan bölgelerde yer alan SNP'lerin insan genomunda 15-30 milyon arasında olduğu varsayılmaktadır (Kokurcan 2014).

SNP'lerin aksine tüm genomda bulunabilen CNV'ler, bir kb kısalığında olabileceği gibi 10 mb'dan daha uzun da olabilir. Günümüzde 3000 civarında tanımlanmış CNV olup bireyler arasında birçok farklılık göstermektedir.

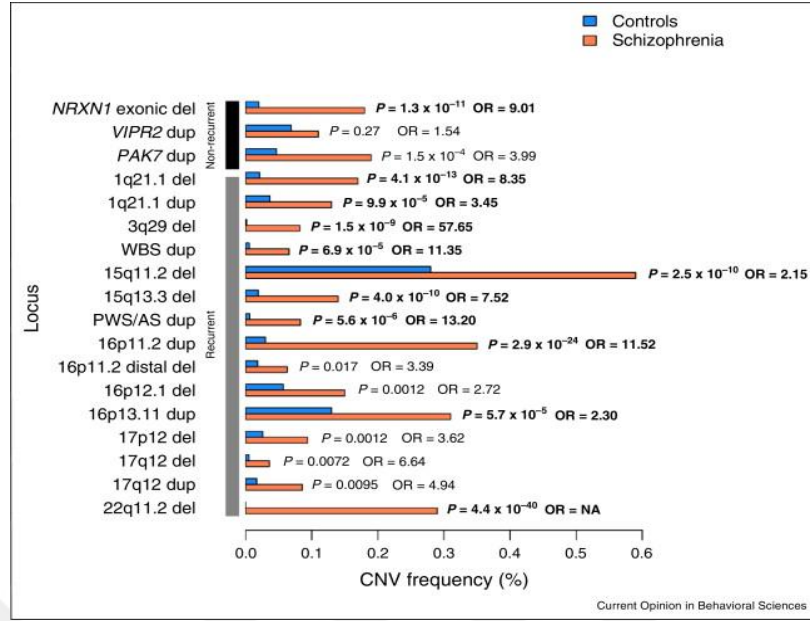
Şizofreni etiyolojisini açıklamaya yönelik son yıllardaki teorilerde, hastalığa yatkınlık oluşturan birçok SNP'nin tetikleyici çevresel faktörler ile etkileştiği ve penetransı yüksek CNV'lerin de etkisiyle klinik tablonun ortaya çıktığı öne sürülmektedir.

GWAS çalışmalarında şizofreniyle ilişkili olduğu düşünülen immün sistem genleri de ayrıca araştırılmıştır. Bu genlerden Kromozom 6 üzerinde bulunan MHC (major histocompatibility complex) genleri en çok araştırılanı olmuştur (Steiner ve ark. 2014).

MHC genlerinin nöron gelişimi, sinaps oluşumu ve nöron plastisitesinde görev aldığı düşünülmektedir. Yapılan son çalışmalardan birinde MHC geni rs6932590 ve rs3131296 alelleri her iki bozuklukla da ilişkili bulunmuştur. MHC geninin glutamatın NMDA reseptörlerine bağlanmasını inhibe ettiği, inhibisyon bozulduğunda şizofreni veya BPB kliniğinin ortaya çıktığı belirtilmiştir (McAllister 2014).

4.8.2. De Novo Mutasyonlar

Yapılan birçok çalışma şizofrenide yüksek kalıtım riski olduğunu belirtmektedir. Ancak bunun yanı sıra de novo mutasyonların da hastalığa katkıda bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca ilerlemiş baba yaşının da de novo mutasyonlarla bağlantılı olduğu gözlenmiştir. De novo mutasyonların şizofreni ile bağlantılı olduğunu kanıtlayan CNV (Copy Number Variation) çalışmaları yapılmıştır. CNV bir genin kopya sayısının bireyler arasındaki farklılığını tanımlayan bir çeşit genetik varyasyondur. Ve aile geçişli olmaktan bağımsız olarak de novo mutasyonların şizofreni görülme riskini yükselttiği gözlenmiştir. İnsan genomundaki 120 olası tekrarlayan CNV nin testleri sonucunda 10 CNV nin şizofreni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tablo 4'de P değerlerinin belirlenmesi için Fisher Exact Test kullanılmıştır. Tekrarlayan CNV'lerin P değeri $4,1 \times 10^{-4}$ Tekrarlamayan CNV'lerin P değeri ise CNVs $P < 2.5 \times 10^{-6}$ olarak gösterilmiştir (Elliot ve ark. 2015).



Şekil 2. Şizofrenide Gen Kopya Sayısı Varyantları
(Elliot ve ark. 2015).

Şizofreni ile bağlantılı olan CNV lerin aynı zamanda diğer nöropsikiyatrik bozukluklar için de artan bir risk olduğu gözlenmiştir (Kirov ve ark. 2014). Tabloda CNV lerin şizofreninin penetransının nörogelişimsel bozukluklar için önemli derecede yüksek ve diğer bozuklara oranla önemli derecede düşük olduğu gösterilmiştir (Elliot ve ark. 2015).

4.8.3. Epigenetik Değişiklikler

Şizofreni genetiğinde önemli bir diğer konu da epigenetik değişikliklerdir. Nükleotid sıralamasında değişiklik olmadan DNA ve kromatinde geriye dönebilen değişikliklere epigenetik değişiklik adı verilmektedir. Epigenetik değişiklikler genlerin promotor bölgelerinde farklılığa yol açarak ilgili genin transkripsiyonunu değiştirir. Bu değişiklik sonucunda, gen transkripsiyonu baskılanır veya hızlanır. Epigenetik değişiklikler, mutasyonlardan farklı olarak kalıcı değişiklikler olmayıp transkripsiyonu değiştiren dinamik değişikliklerdir. Kalıcı olmasalar da epigenetik düzenlemelerin bir sonraki nesle aktarılabilirdiği kabul edilir. Epigenetik değişikliklerin şizofreni etyolojisinde yer aldığını savunan araştırmacıların teorisine göre, gen-çevre etkileşimi epigenetik değişiklikler tarafından düzenlenir

ve çevrenin etkisini kontrol etmeye yönelik değişiklikler olur. Bu değişikliklerin çevrenin hastalığı tetikleyici etkisini düzenleyemediği durumda şizofreni belirtilerinin ortaya çıktığı kabul edilir (Svrakic ve ark. 2013).

4.9. Şizofrenide Aday Genler

Şizofreniye yatkınlık konusunda GluR6'nın değişik alelleri arasında bağlantı araştırılmış ancak; hiçbir bağ bulunamamıştır. Örneğin, fensiklidinin pozitif ve negatif semptomlarının şizofreni benzeri psikoz oluşturduğu görülmektedir. Ayrıca bu maddenin, glutamat reseptörü alt tipi olan NMDA'nın non-kompetatif antagonisti olduğu bilinmektedir (Chen ve ark. 1997).

Şizofreniye ait geçiş modeliyle ilgili yapılan çalışmalarda, basit bir kalıtı şekli olan mendelian geçiş şeklini tam olarak dışlayabilmek mümkün görünmektedir. Diğer modeller içinse kesin bir kanı geliştirmek güç olmaktadır (Risch 1990). Şizofreni ve ilişkili hastalıklara bakıldığında, şizofreni hastalığının biyolojik akrabalarda arttığı görülmektedir. Tek yumurta ikizleri ise en çarpıcı örneklerdendir (Yavuz 2008). Oransal olarak incelendiğinde ;

- Dizigotlarda %10-15,
- Her iki ebeveynin hasta olması durumunda ise %40 oranının üzerindedir.
- Genetik geçiş şekli ise bilinmemektedir. Günümüze kadar şizofrenide aday genler konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Örneğin 2009 yılında yapılan bir çalışmada 1406 aday olabilecek gen listelenmiş ve bunların içinde 700 genin üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Aday genler konusunda bugüne kadar yapılan en kapsamlı araştırma PGC tarafından yapılmış 34,000 vaka içeren çalışmadır. Çalışma sonucunda şizofreni ile ilişkili 108 gen bölgesi tanımlanmıştır (Farrel ve ark. 2015). Yapılan bazı çalışmalarda şizofreni için 10 adet aday genden bahsedilmektedir. Bunlar; DISC1, SLC18A1, GABRB2, DRD2, AKT1, GRIN2B, DGCR2, PLXNA2, RPGRIP1L, TPH1. Gebelikte ilk trimesterde ciddi maternal beslenme bozukluğu, ikinci trimesterde ise influenza enfeksiyonu geçirmiş olmanın risk faktörleri arasında olduğu bildirilmiştir. Yanı sıra doğum komplikasyonları da gelişimsel olarak bir takım patolojilere yol açmaktadır (Öztürk ve ark. 2004 ; Kaplan ve Sadock 2004).

Farrell ve ark. Yaptığı pre-GWAS çalışmasında ise daha önceden üzerinde araştırma yapılmış olan 25 gen çalışılmıştır (Tablo 6) (Farrel ve ark. 2015).

Son yıllarda yapılan birçok geniş kapsamlı genetik araştırmayla beraber şizofreniyle ilişkili yüzden fazla gen bölgesi saptanmıştır. Bu genlerden başlıca olanları Tablo 3'te de özetlenmiştir. Etiyopatogenezde rol oynayan genler etkilediği sistemlere göre gruplandırılmıştır. İlk gruptaki genler beynin gelişiminde etkili olduğu düşünülen ve nörogelişimsel teori içerisinde gruplanan genlerdir. GWAS çalışmalarında nörogelişim aşamalarında etkili olduğu bulunan genler ANK3, NRGN, TCF4 ve NRG1'dir. Bu genlerden ANK3 geni birçok bilişsel işlevde rol oynamakta ve bu gen mutasyonu olan şizofreni hastaları yürütücü bellek işlevlerini değerlendiren testlerden düşük puanlar almaktadır (Kokurcan 2014).

Tablo 3. Şizofrenide Etkili Olduğu Gösterilen Genler

Nörogelişim/Nöroplastisite üzerine etkili genler	İmmün sistem üzerinden etkili genler	Nöroendokrin sistem Üzerinden etkili genler	Diğer
ANK3	TLR-4	NRGN	AGLB1
DOCK4	HLA	PAM	DBC1
LNK2	DRB1		NOTCH4
NRGN	PTGS2		UGT1
TCF4	IL3RA		PTBP2
RELN	CSF2RA		
AMBRA1	SPA17		
NRG1			
PRODH			

Kokurcan 2014

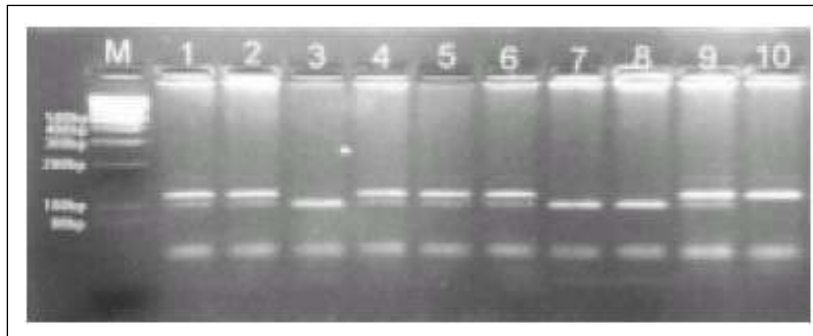
Tablo 4. Şizofrenide 2015 Yılına Kadar İncelenmiş Önemli Aday Genler Farrel ve ark. 2011

Gene	Product	Reviews	Pre-GWAS	Rationale
<i>AKT1</i>	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1	2	13	Mood disorder pharmacology
<i>APOE</i>	Apolipoprotein E	1	32	Implicated in Alzheimer's disease
<i>BDNF</i>	Brain-derived neurotrophic factor	0	40	Neurodevelopment hypothesis
<i>CHRNA7</i>	Cholinergic receptor, nicotinic, $\alpha 7$	1	12	Linkage analysis
<i>COMT</i>	Catechol-O-methyltransferase	4	81	22q11 CNV
<i>DAO</i>	D-amino-acid oxidase	2	10	Linkage analysis, glutamate hypothesis
<i>DAOA</i>	D-amino acid oxidase activator	3	27	Linkage analysis, glutamate hypothesis
<i>DISC1</i>	Disrupted in schizophrenia 1	3	22	Translocation in a pedigree
<i>DRD2</i>	Dopamine receptor D2	1	67	Antipsychotic pharmacology
<i>DRD3</i>	Dopamine receptor D3	2	71	Dopamine hypothesis
<i>DRD4</i>	Dopamine receptor D4	0	45	Antipsychotic pharmacology
<i>DTNBP1</i>	Dystrobrevin binding protein 1	3	32	Linkage analysis
<i>GRM3</i>	Glutamate receptor, metabotropic 3	1	15	Glutamate hypothesis
<i>HTR2A</i>	Serotonin receptor 2A	2	57	Antipsychotic pharmacology
<i>KCNN3</i>	Potassium intermediate/small conductance calcium-activated channel, subfamily N, member 3	0	23	Discovery of a CAG repeat
<i>MTHFR</i>	Methylenetetrahydrofolate reductase	0	20	Psychiatric symptoms with <i>MTHFR</i> dysfunction
<i>NOTCH4</i>	Notch 4	0	24	Linkage analysis
<i>NRG1</i>	Neuregulin 1	3	41	Linkage analysis
<i>PPP3CC</i>	Protein phosphatase 3, catalytic subunit, γ isozyme	1	9	Linkage analysis/mouse phenotype
<i>PRODH</i>	Proline dehydrogenase (oxidase) 1	3	10	22q11 CNV (incorrectly called " <i>PRODH2</i> ")
<i>RGS4</i>	Regulator of G-protein signaling 4	3	22	Differential expression in cases
<i>SLC6A3</i>	Dopamine transporter	0	22	Dopamine hypothesis
<i>SLC6A4</i>	Serotonin transporter	1	32	Implicated in mood disorders
<i>TNF</i>	Tumor necrosis factor	0	21	Immune hypothesis
<i>ZDHHC8</i>	Zinc finger, DHHC-type 8			

4.10. COMT Geni Val158 Met Polimorfizmi ile Şizofreni İlişkisi

Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) katekolamin ve katekolamin içeren ilaçların metabolizmasında rol oynayan bir enzimdir. COMT enzimi çeşitli memeli dokularında, meme, endometrium ve eritrositlerde önemli miktarlarda, karaciğer ve böbreklerde ise yüksek miktarda yer alır. Bu enzim membrana bağlı (M-COMT) yada eriyebilir (S-COMT) formda bulunabilir alır (Bleuer 1955 ; Kaplan ve Sadock 1989; Andreasen 1997). Bu enzimin M-COMT ve S-COMT formları, iki farklı transkripsiyon başlama bölgesine sahip olan ve insanda 22q11.2 bölgesine yerleşmiş olan gen tarafından kodlanır (Şekil 3). COMT enzim aktivitesi insanda karaciğer ve eritrositlerde genetik olarak polimorfiktir (Köroğlu ve Güleç 1997).

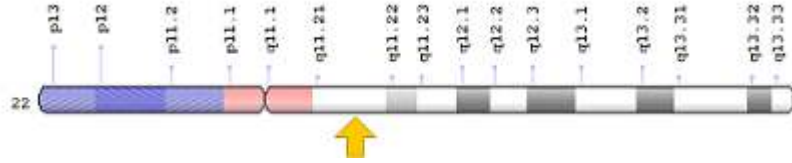
Bu genetik polimorfizm COMT enzim aktivitesinin değişmesine neden olmaktadır. COMT enzim aktivite farklılığı; M-COMT'un 158., S-COMT'un 108. kodonundaki guanin adenin (G → A) değişimi valin→metionin değişimine yol açmaktadır. 108/158 kodonunda valin aminoasidinin bulunması ısıya dayanıklı yüksek afiniteli COMT formunun (H), metionin bulunması durumunda ise ısıya dayanıksız düşük aktiviteli COMT formunun ortaya çıkmasına neden olur. İki allel (H ve L) ve üç genotip (H/H, L/L, H/L) tanımlanmıştır (Köroğlu ve Güleç 1997).



Şekil 3. COMT Geni Val158Met Polimorfizmi Genotip Örnekleri.

M; DNA 100 bp marker; 10 nolu örnek, HH; 1, 2, 4, 5, 6 ve 9 nolu örnekler HL; 3,7 ve 8 nolu örnekler LL genotipine ait örnekler (Erdal ve ark. 2002).

COMT geni 22. kromozom üzerinde q kolunun 11,21 bölgesinde ve 19,941,739 ile 19,969,974. baz çiftleri arasında moleküler lokalizasyona sahiptir (Şekil 4).



Şekil 4. 22. Kromozom üzerinde COMT Geni Lokalizasyonu (<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=COMT&keywords=comt> Erişim tarihi 20. 06. 2016)

COMT genindeki bu polimorfizmin şizofrenide, bipolar bozuklukta, migrende, agresif ve antisosyal davranış gösterenlerde, intihar girişiminde bulunanlarda ve parkinson hastalığının patogenezinde önemli bir rol oynadığı ve ırksal farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Daniels J ve ark, Handerson AS ve ark, Tursen U ve ark yaptıkları çalışmalarda anksiyete, depresyon, alkol bağımlılığı ve şizofreni gibi hastalıklarla ilişkisinin olmadığı fakat bozukluğun bu hastalıklarının kliniğini etkilediğini ileri sürmüşlerdir (Nancy ve Andreasen 1982 ; Crow ve Timothy 1985 Andreasen ve Carpenter 1993).

Şizofrenide, belirgin olan bilişsel disfonksiyonun temelinde frontal beyin bölgesindeki dopaminerjik disfonksiyon yatmaktadır. COMT geninin Val alleli şizofreni için artmış bir riske sahip olmakla birlikte, genel popülasyonda oldukça yaygın olarak görülmektedir. Sağlıklı bireylerde COMT geninin bilişsel işlevler üzerine genotip etkisinin araştırıldığı çalışmalarda Met/Met alleleline sahip bireylerin WCST’ de yürütücü fonksiyonlarında daha başarılı olduğu gösterilmiştir (Jones ve Buckley 2006).

Son çalışmaların sonuçları COMT gen polimorfizminin bazı hastalıklara yatkınlığı arttırdığını ve panik bozukluğun seyrini etkilediğini göstermesi yönünden önemlidir. Ayrıca bu genin polimorfizmi katekol içeren ilaçların metabolizmasını etkilediği için, düşük veya yüksek aktiviteli aleli taşıdığının bilinmesi ayrı bir önem taşımaktadır.

COMT geninin Val 158 Met poliformizmi, defisit belirtilerin olduğu şizofreni hastalarında, yürütücü işlevlerle ilişkisi saptanmıştır. Hatta COMT Val(108/158) Met genotipinin antipsikotik tedavisine kognitif performans yanıtını da etkilediği düşünülmektedir (Galderisi ve ark. 2005).

COMT genindeki Val 158Met polimorfizminin bilişsel işlevlere etkisinin araştırılmasını amaçlayan çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir: Val/Val genotipine sahip bireylerin Met alleli taşıyan gruba göre SANS puanları düşük WKET kavramsal düzey tepki sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi ve kurulumu sürdürmede başarısızlık puanlarının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Stroop Testi ve Sözel Bellek Süreçleri Testlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Varna ve ark. 2011).

Ehlis ve arkadaşları yaptıkları çalışmada psikotik bozukluğu olan bir grup hastaya Stroop Testi, Trail Making Test ve sözel akıcılık testleri uygulanmış ve ardından prefrontal bölgenin işlevlerini ölçen elektrofizyolojik ölçümler yapılmış sonucunda ise düşük enzim aktivitesine sahip hastaların prefrontal işlevlerinin daha iyi olduğu, dikkat testinde daha yüksek performans gösterdikleri ortaya konulmuştur (Ehlis ve ark. 2007).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Manisa Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'nde kronik şizofren tanısı konmuş bireylerin COMT Geni Val158Met Polimorfizminin araştırılmasına yönelik çalışmamızın Etik Kurul Onayı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alındı. Şizofren bireylerin kanları Manisa Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinde 2014-2015 yılları arasında tedavi gören hastalardan alındı. Etik Kurul kararı gereğince hastaların kanları alınmadan önce çalışmanın “Bilgilendirilmiş Onam Formu” hasta vasilerine okutularak onay alındı. Kontrol Grubu için de aynı şekilde katılımcı gönüllü bireylere çalışma hakkında detaylı bilgi verilerek “Bilgilendirilmiş Onam Formu” okutularak imzalatıldı..Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Proje Komisyonu tarafından desteklenen çalışmamızın Moleküler laboratuvar çalışmaları Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Moleküler Biyoloji Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Manisa Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinde tedavi gören ve kronik şizofren tanısı konmuş “100” birey ile (n=100) hasta çalışma grubu oluşturuldu. Hasta Grubu örnek kanları 2014-2015 yılları arasından toplandı. Kontrol Grubu örnek kanları ise; ailesinde şizofreni hastası olmayan “100” sağlıklı birey ile oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubu için bireylerden vakumlu Etilen Diamin Tetra Asetikasit (EDTA)'lı kan alma tüplerine 5 cc kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri moleküler çalışma yapılncaya kadar -20⁰C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

5.1. Kimyasallar ve Kitler

- QIAamp DNA Blood Mini Kit-QIAGEN LABORATUARLARI
- Absolute Ethanol –MERCK
- Taq PCR Core Kit- QIAGEN LABORATUARLARI
- COMT Geni Val158Met Polimorfizmi İçin Forward-Reverse Primer
- NLAIII Enzimi-LABGEN
- TAE
- APS
- TEMED
- Akrilamid
- Distile Su
- Ultra Pure Water
- Agarose-MULTICELL
- Etidium bromide (10 mg/ml)-GML
- TBE Buffer (10X) – MULTICELL
- 50 bp marker
- Parafilm

5.2. Plastik Malzemeler

- Vakumlu Edta'lı kan tüpü 2-3 ml- BD VACUTAINER
- 0,1-10 ul filtreli pipet ucu
- 1-100 ul filtreli pipet ucu (QIAcube Cihazı İçin)
- 200 ul filtreli pipet ucu (QIAcube Cihazı İçin)
- 1000 ul filtreli pipet ucu
- 0,2 ml PCR tüpü
- Screw Cup Tüp
- Collection Tüp
- Rotor Adaptör
- 1,5 ml-2,0 ml santrifüj tüpü
- 1,5- 2,0 ml santrifüj tüpü için rack
- DNA saklama kutusu (100 örneklilik)
- Spin Column

5.3. Diğer Araç ve Gereçler



A



B



C



D



E



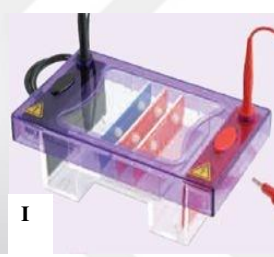
F



G



H



I



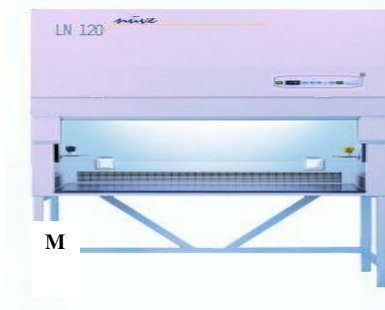
J



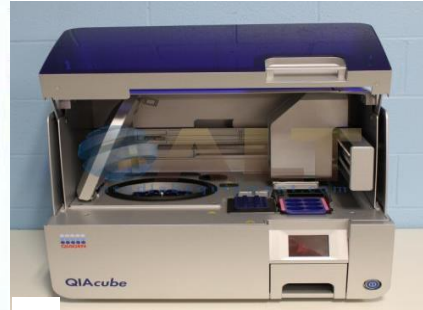
K



L



M



N

5.3.1. Cihazlar ve Markaları

- A) - 20°C Derin Dondurucu -WHIRLPOOL
- B) Buzdolabı –VESTEL
- C) Mikrodalga fırın -BEKO
- D) Fully Autoclavable Pipettes, with adjustable volume -BOECO
- E) Dry Block ThermostatTDB-100 -BOECO
- F) Vortex mixer V1 plus -BOECO
- G) Thermal cyclers TC-PRO- BOECO
- H) Spektrofotometre -PERKIN ELMER Lamda Bio
- İ) Yatay Elektroforez -CSL
- J) Güç Kaynağı -THERMO
- K) Hassas Terazı -PRECISA
- L) Jel Görüntüleme Sistemi -SYNGENE
- M) Laminar Flow Kabin- NÜVE
- N) QIAcube Otomatik DNA İzolasyon Cihazı-QIAGEN

5.4. Yöntem

5.4.1. DNA İzolasyonu

- Hasta ve kontrol grubu çalışma kanları için vakumlu EDTA'lı tüplere alınarak, -20 °C de derin dondurucuda saklanan kan örnekleri izolasyon öncesi oda sıcaklığına çıkarılarak çözülmesi beklendi.
- Kan örnekleri izolasyonda spin kolonlarda tıkanıklık oluşturmaması için vortex ile iyice karıştırılarak homojen hale getirildi.
- İzolasyon işlemi “QIAcube Tam Otomatik İzolasyon Cihazı” ile “QIAamp DNA Blood Mini Kit” (Tablo 5) kullanılarak gerçekleştirildi.

Tablo 5. QIAamp DNA Blood Mini Kit İçeriği

Sağlanan Malzeme	50 test
QIAGEN® Protease	1 vial
Protease Solvent	1,2 ml
Buffer AW1 (Concetrated)	19 ml
Buffer AW2	13 ml
Buffer AL	12 ml
Buffer AE	12 ml
QIAamp Min Spin Columns	50 adet
Collection Tüpleri (2 ml)	150 adet

Proteinaz K Hazırlamak İçin Protokol

Kit içeriğinden çıkan Proteinaz K 1200 ml Solvent ile dilue edilerek homojenize edildi.

5.4.1.1. QIAcube Tam Otomatik İzolasyon Cihazı Kullanım Protokolü

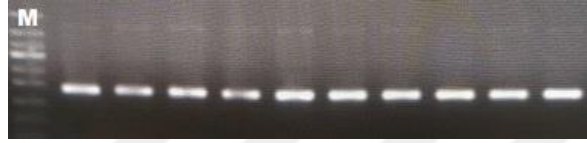
5.4.1.2. QIAcube Cihazı ile DNA İzolasyonu Protokolü

- Cihaz START tuşuna basılarak açıldı.Yapılacak işlem menüsünde DNA İzolasyonu seçildi.
- Kullanılan kit menüsünden QIAamp DNA Blood Mini Kit seçildi.
- Materyal örneği menüsünden “Kan veya Vücut Sıvısı” seçildi.
- İzole edilen miktar menüsünden 100 µl seçildi.
- Kullanılan protokol menüsünden “Kan veya Vücut Sıvısı Spin Protokol V3” seçildi.
- Screw cap tüpleri üzerine izolasyonu yapılacak hastaların isimleri yazıldı. 200 µl kan örnekleri 2 ml lik screw cap tüplere aktarıldı. Cihazda bulunan shaker kısmına sırasıyla yerleştirildi.
- Tek seferde 12 örnek yüklendi.
- Tüm işlemler yapıldıktan sonra cihaza start verilmeden önce pipet uçları, A pozisyonu, Reagent Bottle Rack, Shaker kısımları kontrol edildi tüm solüsyonların ve malzemelerin yerleştirildiğinden emin olunduktan sonra START verildi.
- 12 örnek çalışması yaklaşık olarak 45 dk sürdü.
- Çalışma bitiminde, rotor adaptörler cihazdan çıkarıldı. L3 pozisyonundaki 1,5 ml lik collection tüpleri çıkarıldı. (İzole olan DNA’lar bu tüpte toplandı).
- Collection tüplerinin kapakları kapatılarak DNA saklama kutularına yerleştirildi.
- PZR aşamasına kadar saklanmak üzere derin dondurucuda -20⁰C de muhafaza edildi.
- Tüm bu işlemler 100 hasta kan örneği ve 100 kontrol grubu kan örneği için 17 sefer tekrarlandı.

5.4.2. İzolasyon Sonrası DNA Miktarı ve Saflığının Ölçümü

Çalışmamızda 200 µl kandan 100-150 µg arasında genomik DNA elde edilerek, izole edilen DNA'ların saflıkları Nanodrop Spektrofotometre'de ölçüldü. 260/280 nm dalga boylarında spektrofotometre (NanoDrop ND-1000 Spectrophotometer) ile ng/µl olarak ölçümü gerçekleştirildi.

Saflık ölçümleri tamamlanan örneklerin %3'lük agaroz jelde yürütüldükten sonra oluşan bantlar Şekil'5 de gösterilmiştir.



Şekil 5. Hasta ve Kontrol Örnek Grup DNA İzolasyon Görüntüleri

Kronik Şizofreni Hasta Grubu ve Sağlıklı Bireylerden Oluşan Kontrol Grubundan toplam 10 bireyin DNA İzolasyonu Sonucu Oluşan Bantlar. M:Marker 50 bp

5.5. PZR Bileşenleri:

- PZR için, içeriğinde MgCl₂, dNTP mix, Green Buffer, Taq DNA Polimeraz GC Enhanser, PZR mix; Forward ve Reverse Primerler ve Genomik DNA kullanıldı.
- Çalışılacak olan mutasyon bölgesi için PZR bileşenlerinin miktarı ve erime sıcaklığı optimizasyonu yapıldı.
- Val158Met polimorfizm bölgesinin COMT Geni üzerinde tespiti için PZR bileşenleri aşağıda yazılan miktarlarda alınarak 0,2 ml lik PZR reaksiyon için hazırlandı.
- Tüpler Thermal Cycler cihazına yerleştirildi.
- Tablo 8'de yazılı protokol uygulanarak PZR reaksiyonu gerçekleştirildi.
- 0,2 ml PZR tüplerinde elde edilmiş olan PZR ürünleri enzim kesimi yapılacak zamana kadar -20 °C de derin dondurucuda muhafaza edildi.

Tablo 6 . COMT Geni Eldesi İçin PZR Bileşenleri ve Miktarları

Bileşen	Miktar (µl)
10X Buffer	5 µl
Primer (Forward + Reverse)	2 µl
dNTP	1 µl
MgCl ₂	2 µl
Nüclease Feree Water	24,5 µl
GC Enhanser	10 µl
Taq DNA Polimeraz	0,5 µl
Genomik DNA	5 µl
Toplam	50 µl

5.5.1. COMT Geni Eldesi İçin PZR Programı

Denatürasyon	95 °C.....5 dk.	
	94 °C.....20 sn.	
Annealing	60 °C.....20 sn.	
Amplifikasyon	72 °C.....20 sn.	
Elognasyon	72 °C.....5 dk.	
Bekleme	4 °C.....∞	
		Toplam 30 Cycle

5.6. COMT Geni Oligonükleotid Primerleri

COMT Genine ait intron ve ekzonları içeren tüm dizi Ensenble’ dan çıkarıldı

F: 5’TGGACGCCGTGATTCAGGAG3’

R:5’GCCAGCGAAATCCACCATCC3’

(http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000093010;r=22:19941607-19969975 Erişim tarihi : 20.08.2016).

5.7. Agaroz Jel Elektrofrez

PZR işleminden sonra çıkan ürünler % 3’lük agaroz jelde yürütülerek sonuçları kontrol edildi.

Jel hazırlanırken kullanılan malzemeler;

- 100 ml 1X TBE solüsyonu,
- 3 gr Agaroza,
- 5 µl Etidium Bromide (10 mg/ml) kullanıldı.

Agaroz Jel Hazırlama ;

- Agarozun saydamlaşınca kadar tamamen çözülmesi sağlandı.
- Karışımın biraz soğuması beklendi ve 5 µl Etidium Bromide eklendi. Agaroz jel, jel yatağına döküldü ve taraklar takıldı.
- Jel donduktan sonra jel yatağı elektroforez tankına yerleştirildi. Tarakların ilk kuyucuklarına 5 µl 50 bp marker konuldu.
- Her örnek için 1 µl 6X DNA loading dye ve 5 µl PZR ürünü karıştırılarak jel kuyucuklarına yüklendi ve güç kaynağına bağlanan elektroforez tankı 150V 150 mA' de yaklaşık 45 dak. yürütüldü.
- Jelde yürüyen örnekler jel görüntüleme sisteminde görüntülenip değerlendirmeleri yapıldı.

5.8. Poliakrilamid Jel Elektroforezi

Poliakrilamid Jel hazırlayabilmek için gerekli olan kimyasallar aşağıda verilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Poliakrilamid Jel Hazırlama İçin Gerekli Bileşenler ve Miktarları

Bileşenler	Miktar (µl -ml)
ddH ₂ O	23,720 ml
5X TAE	8 ml
% 30 Akrilamid	8 ml
% 10 APS	500 µl
TEMED	25 µl

% 10 APS hazırlamak için 0,15 mg APS 1,5 ml ddH₂O içinde dilue edildi. Tampon çözelti hazırlamak için; 50X TAE ise 5X olacak şekilde seyreltilti. Bu işlem için 50X TAE'den 20 ml alarak mezür içinde 980 ml ddH₂O ile karıştırıldı.

5.8.1. Poliakrilamid Jel Hazırlama Protokolü

Üstteki tabloda yer alan kimyasallar tablodaki sıraya göre erlenmayer içine eklenir ve ekleme işleminden sonra 30 sn. kadar karıştırılarak homojenize edildi. üç elektroforez tankı hazırlandı. Dolayısıyla tüm kimyasallar üç katı hesaplanarak eklendi.

- Dikey elektroforezin daha önce hazırladığımız cam panelleri arasına yukarıda hazırladığımız jel döküldü ve tarakları yerleştirildi.
- Jelin donması için yaklaşık iki saat oda sıcaklığında beklendi.
- Donduktan sonra taraklar çıkarıldı ve ilk kuyucuğa 50 bp marker, diğer kuyucuklara enzim kesimi yapılmış olan örneklerden 15 µl her bir birey için yüklendi.
- Elektroforez tankı güç kaynağına bağlandı 110 volta ayarlandı ve üç saat yürütme işlemi yapılarak jel görüntüleme sisteminde görüntü alınarak polimorfizmin varlığı her hasta ve kontrol grubu bireyler için değerlendirildi.

5.9. COMT Geni Val158Met Polimorfizminin Belirlemesi İçin Enzim Kesimi (RFLP)

- **Kullanılan Enzim:** NLAIII Enzimi “CATG”

GGAGCTGGGGGCCTACTGTGGCTACTCAGCTGTGCGCATGGCCCGCCTGCTGTCACC
AGGGGCGAGGCTCATCACCATCGAGATCAACCCCGACTGTGCCGCCATCACCAGC
GGATGGTGGATTTCGCTGGCATGAAGGACAAGGTGTGCATGCCTGACCCGTGTCA
GACCTGGAAAAAGGGCC .

Tablo 8. RFLP İçin Gerekli Bileşenler ve Miktarları

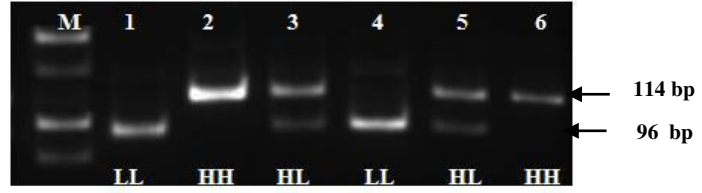
Bileşen	Miktar (µl)
Nuclease Free Water	17 µl
10X Green Buffer	2 µl
NLAII Enzim	1 µl
PZR Ürünü	10 µl
Toplam	30 µl

5.9.1. RFLP Protokolü

- Enzim kesim işleminde enzimin aktifleştirmek için gerekli ısıyı elde etmek için ısı bloğu kullanıldı.
- Herbir örnek için 0,5 ml lik kapaklı eppendorf tüplere, yukarıda hazırlanmış olan master mix 25 µl ve 5 µl PZR ürünü eklenip homojenize edildi. Hazırlanan örnekler ısı bloğu üzerinde 37 °C’de 5 dk. enzimin aktifleşerek kesimi gerçekleştirmesi için beklendi. Ardından ısı bloğu 80°C’ ye ayarlanarak aktifleşmiş enzimi inaktive etmek için 5 dk beklendi.
- Enzim kesimi işlemi tamamlanmış olur. Kesimin olup olmadığını ve polimorfizmin var olup olmadığını kontrol etmek için Poliakrilamid Jel Elektroforezi’nde yürütülene kadar buzdolabında 8°C’ de muhafaza edildi.

5.9.2. Hasta ve Kontrol Grubu DNA Örneklerine PZR-RFLP Uygulama

- Hasta grubu ve kontrol grubu bireylerin kanlarından DNA izolasyonu sonrası COMT geni Ekzon 4’de Val158Met polimorfizmine özgü primer setleri kullanılarak PZR ile çoğaltıldı.
- PZR sonrası örnekler NLAI enzimi ile kesim uygulandı.
- Şekil 5’de’üç hasta ve üç kontrol grubu bireyden oluşan örnek çalışmada NLAI enzimi 114 bp ve 96 bp’lik bölgelerden kesim işlemini gerçekleştirmiştir ve agaroz jelde yürütüldükten sonra oluşan bant görüntüleri verilmiştir.



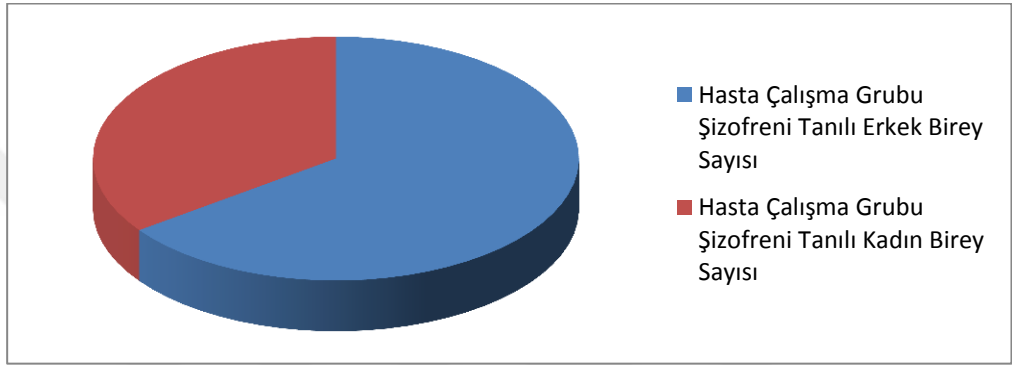
Şekil 6. Hasta ve Kontrol Örnek Grup PZR-RFLP Görüntüleri

M:DNA 50 bp marker 1,2,3, no'lu örnekler hasta grubu; 4,5,6 no'lu örnekler kontrol grubu bireyler. 1,4 no'lu örnekler LL genotipi, 2,6 no'lu örnekler HH genotipi; 3,5 no'lu örnekler HL genotipi. LL genotipli bireylerde yaklaşık 96 bp, HH genotipli bireylerde 114 bp, ve HL genotipli bireylerde 114 bp-96 bp bantlar gösterilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Hasta Çalışma Grubu Bireylerin Kadın/ Erkek Oranı

Çalışmamızda Manisa Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinde kronik şizofreni tanısı konmuş 64 erkek birey ile 36 kadın birey olmak üzere toplam 100 hasta ile grubu oluşturuldu (Grafik 1).

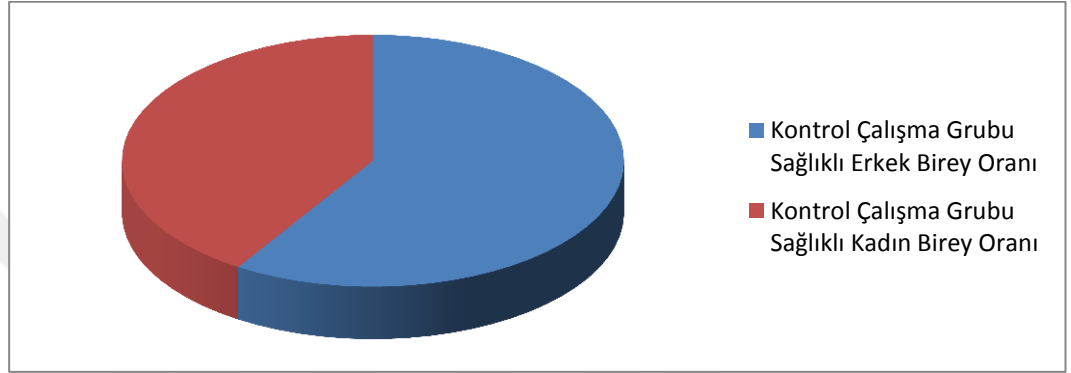


Grafik 1. Hasta Çalışma Grubundaki Şizofreni Tanılı Bireylerin Kadın/Erkek Oranı

-  Hasta Çalışma Grubu Kronik Şizofreni Tanılı Erkek Birey sayısı: 64
-  Hasta Çalışma Grubu Kronik Şizofreni Tanılı Kadın Birey Sayısı: 36

6.2. Kontrol Çalışma Grubu Bireylerin Kadın / Erkek Oranı

Ailesinde ve akrabalarında şizofreni tanısı ve psikiyatrik rahatsızlık olmayan sigara alkol veya herhangi başka bir bağımlılığı bulunmayan, 40'ı kadın 60'ı erkek birey olmak üzere; 100 sağlıklı gönüllü birey ile kontrol çalışma grubu oluşturdu (Grafik 2).

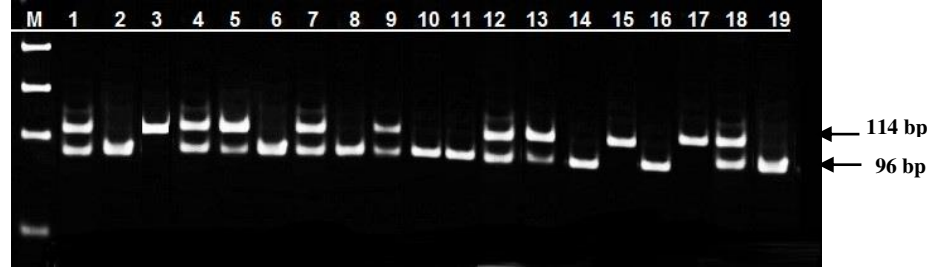


Grafik 2. Kontrol Çalışma Grubundaki Sağlıklı Bireylerin Kadın/Erkek Oranı

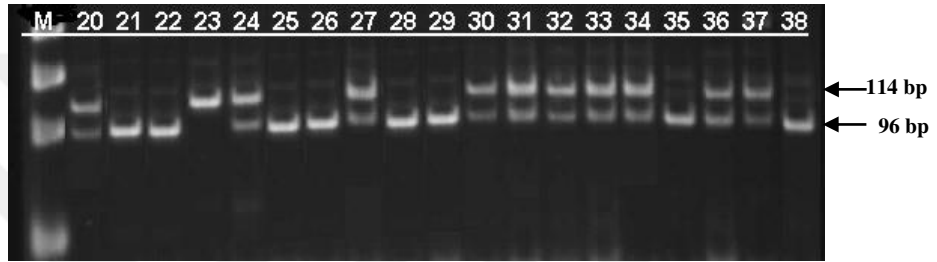
- Kontrol Çalışma Grubu Erkek Birey Sayısı: 60
- Kontrol Çalışma Grubu Kadın Birey Sayısı: 40

6.3. Hasta Grubu Örneklerin PZR-RFLP Genotiplemesi

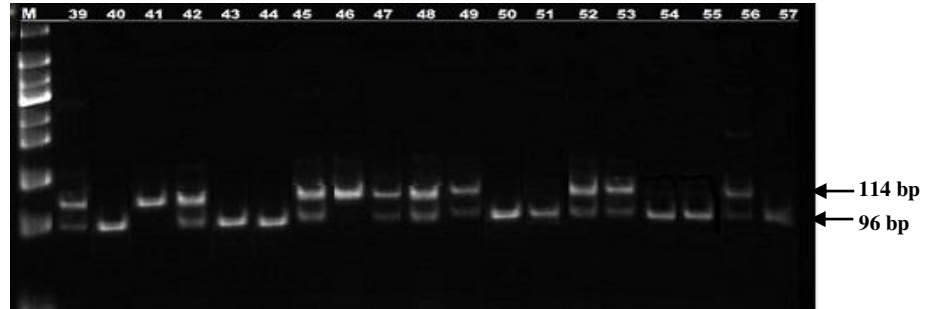
Çalışmamıza kronik şizofreni tanısı konmuş 100 birey (n=100) ile hasta çalışma grubu oluşturuldu. Kandan genomik DNA izolasyon kitiyle QiaCube cihazında izole edilen hasta grubu bireylerin DNA'ları COMT Val158Met polimorfizmine özgü primer setleri ile PZR işlemine alındı. Tüm PZR ürünleri jel üzerinde yürütülerek jel görüntüleri Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndaki Moleküler Biyoloji Laboratuvarında bulunan UV jel görüntüleme sistemi (SYNGENE) ile görüntülenip fotoğraflandı. Çalışma sonucunda enzim kesimi ile COMT Geni Val158Met Polimorfizmi için LL genotipli bireylerde 96 bp, HH genotipli bireylerde 114 bp, ve HL genotipli bireylerde 114 bp- 96 bp uzunluğunda bant verdiği gözlemlendi.



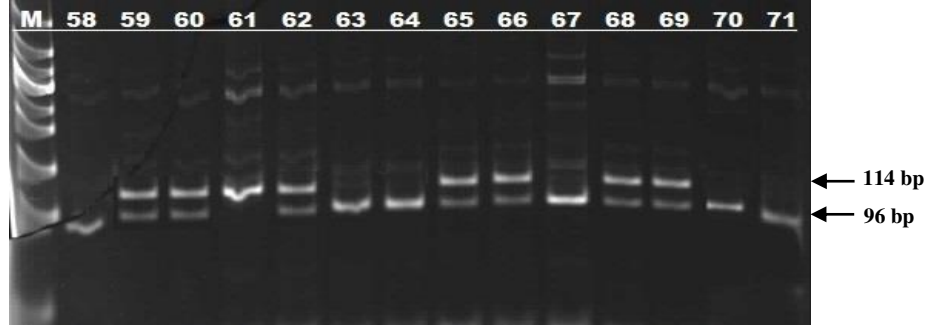
Şekil 7. 1-19 no'lu Hasta Grubu Örneklerin Genotiplemesi. M: DNA 50 bp Marker, 1,4,5,7,9,12,13,18 no'lu örnekler **HL Genotipi** ; 2,6,8,10,11,14,16,19 no'lu örnekler **LL Genotipi** 3,15,17 no'lu örnekler **HH Genotipine** sahip olan hastalar.



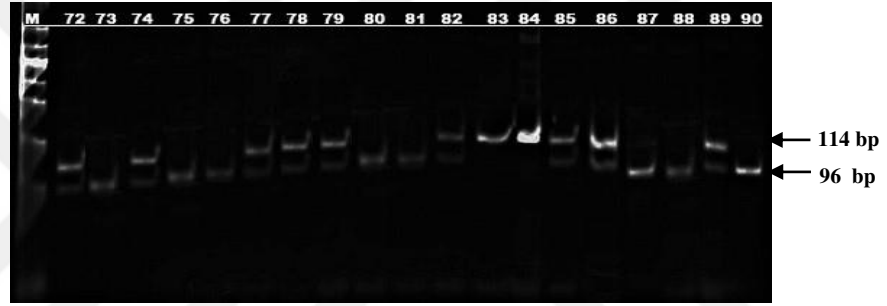
Şekil 8. 20-38 no'lu Hasta Grubu Örneklerin Genotiplemesi M: DNA Marker 50 bp, 20,24,27,30,31,32,33,34,36,37 no'lu örnekler **HL Genotipi** ; 21,22,25,26,28,29,35,38 no'lu örnekler **LL Genotipi** ; 23 no'lu örnek **HH Genotipine** sahip olan hastalar.



Şekil 9. 39-57 no'lu Hasta Grubu Örneklerin Genotiplemesi M; DNA Marker , 39,42,45,47,48,49,52,53,56 no'lu örnekler **HL Genotipi** ; 41,46 no'lu örnekler **HH Genotipi** ; 40,43,44,50,51,54,55,57 no'lu örnekler **LL Genotipine** sahip olan hastalar.



Şekil 10. 58-71 no'lu Hasta Grubu Örneklerin Genotiplemeesi M: DNA 50 bp Marker 59,60,62,65,66,68,69 no'lu örnekler **HL Genotipi** ; 61 no'lu örnek **HH Genotipi** ; 58,67,70,71 no'lu örnekler **LL Genotipine** sahip olan hastalar.



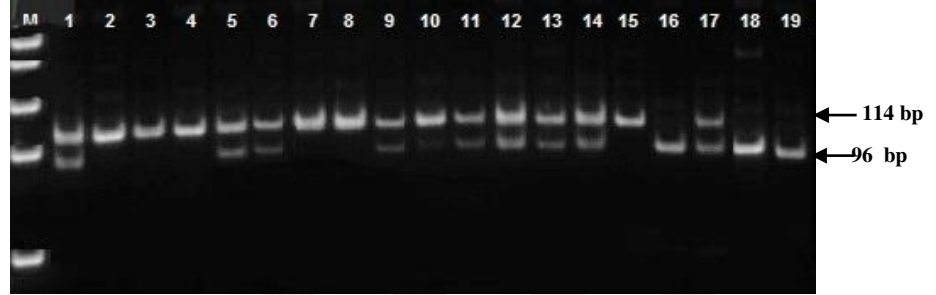
Şekil 11. 72- 90 no'lu Hasta Grubu Örneklerin Genotiplemeesi M: Marker 72,74,77,78 ,79,82, 85, 86, 89 no'lu örnekler **HL Genotipi**; 73,75,76,80,81,87,88,90 no'lu örnekler **LL Genotipi**; 83,84 no'lu örnekler **HH Genotipine** sahip olan hastalar.



Şekil 12. 91-100 no'lu Hasta Grubu Örneklerin Genotiplemeesi M: DNA 50 bp marker; 94,97 no'lu örnekler **HL Genotipi**; 91,92,93,96,98,99 100 no'lu örnekler **LL Genotipi**; 95 no'lu örnek **HH Genotipine** sahip olan hastalar.

6.4. Kontrol Grubu Örneklerin PZR - RFLP Genotiplemesi

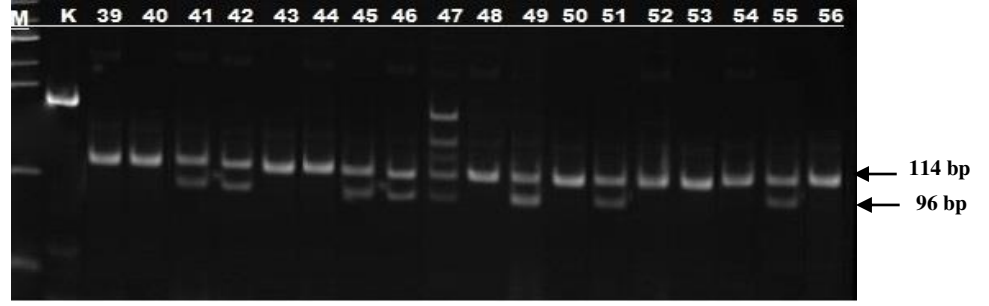
Sağlıklı bireyler ile şizofrenili birey örneklerinin elde edilen genotip görüntüleri aşağıda sırasıyla verilmiştir.



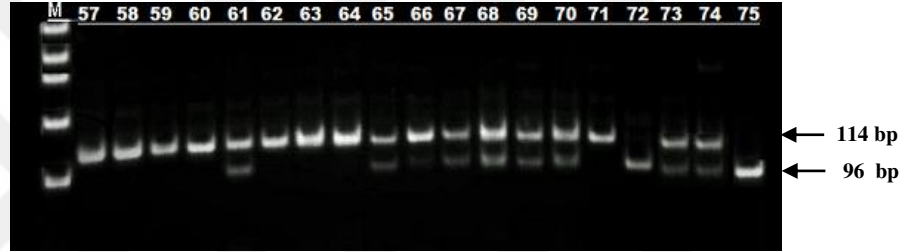
Şekil 13. 1-19 no'lu Kontrol Grubu Örneklerin Genotiplemesi. M: DNA 50 bp marker 1,5,6,9,10,11,12,13,14,17 no'lu örnekler **HL Genotipi** 2,3,4,7,8,15 no'lu örnekler **HH Genotipi** ; 16,18,19 no'lu örnekler **LL Genotipine** sahip sağlıklı bireyler.



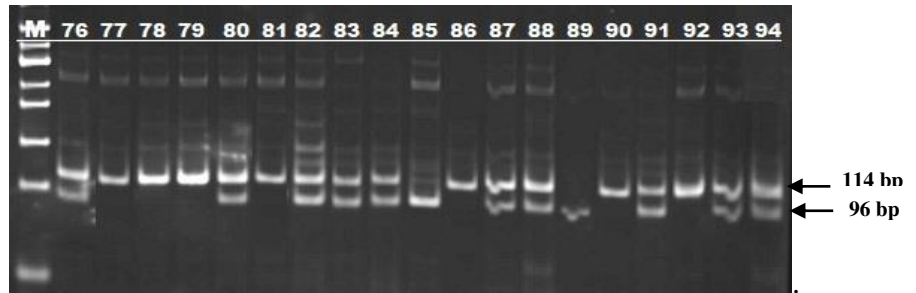
Şekil 14. 20-38 no'lu Kontrol Grubu Örneklerin Genotiplemesi. M: DNA 50 bp marker 21,24,25,28,30,31,32,33,35,37 no'lu örnekler **HL Genotipi** ; 20,22,23,26,29,34,36,38 no'lu örnekler **HH genotipine** sahip sağlıklı bireyler.



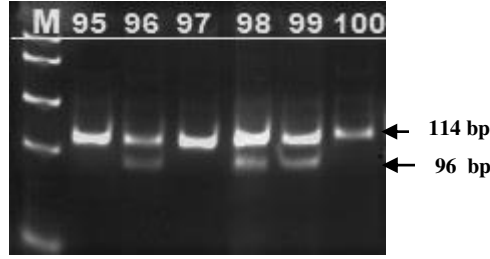
Şekil 15. 39-56 no'lu Kontrol Grubu Örneklerin Genotiplemesi. M: DNA 50 bp marker K: Enzim Kesimi Yapılmamış (186 bp) DNA; 41,42,45,46,47,49,51,55 no'lu örnekler **HL Genotipi** ; 39,40,43,44,48,50,52,53,54,56 no'lu örnekler **HH genotipine** sahip sağlıklı bireyler



Şekil 16. 57-75. no'lu Kontrol Grubu Örneklerin Genotiplemesi M: DNA 50 bp marker; 61,65,66,67,68,69,70,73,74 no'lu örnekler **HL Genotipi** ; 57,58,59,60,62,63,64,71 no'lu örnekler **HH Genotipi** , 72,75 no'lu örnekler **LL Genotipine** sahip sağlıklı bireyler



Şekil 17. 76-94. no'lu Kontrol Grubu Örneklerin Genotiplemesi M: DNA 50 bp marker; 76,80,82,83,84,87,88,91,93,94 no'lu örnekler **HL Genotipi** 77,78,79,81,86,90,92 no'lu örnekler **HH Genotipi** , 89 no' lu örnek **LL Genotipine** sahip sağlıklı bireyler.



Şekil 18. 95- 100 no'lu Kontrol Grubu Örneklerin Genotiplemesi M: DNA 50 bp marker 95,97,100 no'lu örnekler **HH** Genotipi,96,98,99 no'lu örnekler **HL** Genotipine sahip sağlıklı bireyler

6.5. Hasta ve Kontrol Grubu Örneklerin Allel Frekansları

Hasta ve kontrol gruplarında çalışma sonunda çıkan genotip oranlarına göre allel frekansları hesaplandığında Hardy Weinberg Eşitliğine uygun çıkmıştır.

6.5.1. Hasta Grubu Örneklerin Allel Frekansları

Hardy Weinberg Eşitliğine göre; elde ettiğimiz genotip bulgularının allel frekansları aşağıdaki gibidir.

Val/Val (HH) Genotipli Hasta Grubu= 10 Örnek

Val alleli frekansı= $20+46 = 66$ $66 / 200 = 0,33 = \% 33$

Val/Met (HL) Genotipli Hasta Grubu = 46 Örnek

Met/Met (LL) Genotipli Hasta Grubu = 44 Örnek

Met alleli frekansı= $88+46 = 134$ $134/200 = 0,67 = \% 67$

Hardy - Weinberg Eşitliği: $p^2 + 2pq + q^2 = (p+q)^2 = 1$

$(0,33)^2 + 2(0,33 \times 0,67) + (0,67)^2 = (0,33+0,67)^2 = 1$

6.5.2. Kontrol Grubu Örneklerin Allel Frekansları

Val/Val (HH) Genotipli Kontrol Grubu= 42 Örnek

Val alleli frekansı= $84+50 = 134$ $134 / 200 = 0,67 = \% 67$

Val/Met (HL) Genotipli Kontrol Grubu = 50 Örnek

Met/Met (LL) Genotipli Kontrol Grubu = 8 Örnek

Met alleli frekansı=16 + 50 = 66 66 / 200 = 0,33 = % 33

Hardy- Weinberg Eşitliği: $p^2 + 2pq + q^2 = (p+q)^2 = 1$

$(0,67)^2 + 2(0,67 \times 0,33) + (0,33)^2 = (0,67+0,33)^2 = 1$

Tablo 9. Hasta ve Kontrol Grubu Örneklerin Allel Frekansları

	Val Alleli	Met Alleli
Hasta Grubu	% 33	% 67
Kontrol Grubu	% 67	% 33

Sonuçlar Hardy Weinberg Eşitliğinde çıkmıştır

6.6. Hasta ve Kontrol Grubu Örneklerin Çapraz Tablo Sonuçları

Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubu Bulguları-Çapraz Tablo

			GRUP		
			kontrol	hasta	Total
GEN	HH	Count	42	10	52
		% within GEN	80,8%	19,2%	100,0%
		% within GRUP	42,0%	10,0%	26,0%
	HL	Count	50	46	96
		% within GEN	52,1%	47,9%	100,0%
		% within GRUP	50,0%	46,0%	48,0%
	LL	Count	8	44	52
		% within GEN	15,4%	84,6%	100,0%
		% within GRUP	8,0%	44,0%	26,0%
Total	Count		100	100	200
	% within GEN		50,0%	50,0%	100,0%
	% within GRUP		100,0%	100,0%	100,0%

Hasta Grup: HH= %10 HL= %46 LL= %44

Kontrol Grup: HH= %42 HL= %50 LL= %8

6.6.1. Hasta ve Kontrol Grubu Örneklerin Ki-Kare Testi Sonuçları

Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubu Bulguları- Ki-Kare Testi

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	44,782 ^a	2	,000
Likelihood Ratio	48,778	2	,000
N of Valid Cases	200		

P=0,001 Hasta ve Kontrol Grubu arasında HH ve LL allelleri açısından anlamlı bir fark vardır.

7. TARTIŞMA

Genetik yatkınlık şizofreni için oldukça önemli bir risk faktörüdür. Şizofreni tüm toplumlarda görülmektedir. İnsidans ve prevalans oranlarının dünyanın her yerinde yaklaşık olarak birbirine yakın olduğu bildirilmektedir. Kadın ve erkekte görülme oranları hemen hemen aynıdır. Ancak başlangıç yaşı kadın ve erkekte farklılık göstermektedir. Kadınlarda 25-35, erkeklerde ise 15-25 yaşlar arasıdır. 10 yaşından önce 50 yaşından sonra görülme sıklığı çok azalmaktadır. Kadınlarda daha geç başlaması ile ilgili olarak en çok ilgi gören iki hipotez vardır. Birincisi östrojenin dopamin reseptörleri üzerinde düzenleyici etkisi olduğu, ikincisi ise kadınların merkezi sinir sistemi gelişimini erkeklerden daha erken tamamlamış olduğudur (Acar ve Kartalcı 2014; Varna ve ark 2011; Lajin ve Alachkar 2011; Warner ve Girolama 1995).

Ülkelere göre WHO şizofreni verileri aşağıdaki gibidir:

- Çin 6 ile 12 milyon kişi (Nüfusa dayalı kaba bir tahmin),
- Hindistan’da 4,3- 8,700.000 kişi (Nüfusa dayalı kaba bir tahmin),
- ABD’de 2,2 milyon kişi,
- Avustralya’da 285,000 kişi,
- Kanada’da 280,000’den fazla kişi,
- İngiltere’de 250,000’den fazla kişi (Crow ve Timothy, 1985).

Katekol-O-Metiltransferaz (Catechol-O-Methyltransferase, COMT) prefrontal dopamin düzeylerini etkileyen bir enzimdir. COMT dopamin gibi katekolamin ve katekolamin içeren maddelerin metabolizmasında rol oynamaktadır. COMT enzimi insanda 22q11.2’de yerleşmiş olan bir gen tarafından kodlanır. Bu gendeki delesyon varlığının şizofreni ile çok yüksek birliktelik gösteren velo-kardiyofasyal sendroma yol açtığı ve COMT gen fonksiyonel polimorfizmlerinin bu hastalardaki prefrontal bilişsel işlev düzeylerini etkilediği bilinmektedir. COMT geninde 108/158 (108 Çözünmüş “soluble” formunda/158, Membrana bağlı “membrane- bound” formunda) kodonunda Guanin>Adenin (G>A) değişimi sonucu oluşan ve Valin-Metionin aminoasit değişimine bağlı olarak belirlenen Val içeren (H-High, yüksek aktiviteli) ve Met içeren (L-Low, düşük aktiviteli) allellerin oluşturduğu üç genotip (HH, HL, LL) tanımlanmıştır. Yani 108/158 kodonunda valin

aminoasidinin bulunması ısıya dayanıklı yüksek aktiviteli COMT formunu, metionin bulunması ise ısıya dayanıksız düşük aktiviteli COMT formunu meydana getirmektedir. COMT genindeki bu fonksiyonel polimorfizm COMT enzim aktivitesinin değişmesine neden olmaktadır. Düşük enzim aktiviteli genotiplerde enzim aktivitesi yaklaşık dört kat daha düşük olmakta, sonuç olarak katekolamin metabolizması yavaşlamakta, hızlı enzim aktivasyonu gösteren bireylerde katekolamin metabolizması hızlı olmaktadır (Varna ve ark 2011).

Yapılan çalışmalarda COMT Val/Met polimorfizminin şizofreni gelişiminde rol oynadığı, prefrontal korteks ve hipokampal işlevleri etkilediği, düşük enzim aktiviteli Met allel taşıyıcılarının bilişsel performanslarının daha iyi olduğu bildirilmektedir. Sağlıklı gönüllülerde de Met allel taşıyıcılarının yürütücü işlevlerde daha iyi performans gösterdiklerini tespit etmiştir. Met allel taşıyıcılarında antipsikotiklere klinik yanıtın ve bilişsel iyileşmenin daha iyi olduğunu belirlemiştir. Buna karşın COMT Val/Met polimorfizmleri ile şizofreni yatkınlığı ve bilişsel işlevler arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Şizofrenide, COMT Val158Met polimorfizminin bilişsel işlevler üzerine etkisi son yıllarda çok ilgi çeken bir konu olup bu alanda yapılan birçok çalışma mevcuttur. COMT gen polimorfik yapılarının prefrontal dopamin etkinliği ve bilişsel işlevlere etkisini değerlendirmek için farklı yöntemler kullanılan çalışmalar da vardır. Şizofreni ile COMT Val158Met polimorfizm ilişkisini araştıran çalışmalar bir meta analizde değerlendirilmiştir . Vaka-kontrol çalışmalarından elde edilen verilere göre, COMT Val158Met polimorfizmi ile şizofreni arasında ilişki bulunmamış, aile bazlı çalışmalarda ise Val alleli bulunmasının şizofreni oluşumunda ılımlı bir risk artışına yol açtığı tespit edilmiştir. Tüm çalışmalar coğrafi bölgelere ve çalışma örnekleminin etnik kökenlerine göre ayrılarak incelendiğinde, vaka-kontrol çalışmalarında ve aile bazlı çalışmalarda Val alleli ile şizofreni arasında ilişki olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. Asya örneklemi ile yapılan çalışmalarda karışık sonuçlar elde edilmiş olup önemsiz kanıtlar olduğu yorumu yapılmıştır (Varna ve ark.2011).

COMT geninin COMT geninin fonksiyonel polimorfizmi bakımından toplumumuzun Amerika, Avrupa ve Hind-Avrupa kökenli beyaz toplumlara daha yakın; Japon, Çin ve Tayvan gibi uzak doğu kökenli toplumlara daha uzak olduğu görülmektedir. Fonksiyonel polimorfizm bakımından doğulu toplumlarda düşük

aktiviteli allelin daha az, yüksek aktiviteli allelin daha fazla sıklıklarda olduğu Hind Avrupa kökenli beyaz toplumlarda ise bu eğilimin daha normale doğru kayma eğilimi gösterdiği anlaşılmaktadır (Erdal ve ark 2002).

Hosak L. 2007 yılında COMT geni Val158Met polimorfizminin mental rahatsızlıklar üzerine etkilerinin araştırıldığı toplam 287 araştırma için bir gözden geçirme çalışması yapmıştır. Sonuçlar şu şekildedir; Sazcı ve ark. Türk populasyonunda 287 şizofreni hastası ve 341 sağlıklı birey üzerinde yaptığı çalışma sonucunda ise $p=0,001$ bulunmuş olup LL allelinin şizofreni üzerine anlamlı bir etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim  alışmamızda HH ve LL allellerinin her ikisi için de $p=0,001$ bulunduğundan şizofreni üzerine anlamlı bir etkisi olduğu saptanmıştır. Shifman ve ark. 720 şizofrenili hasta ve 2970 sağlıklı Yahudi birey ile yaptıkları çalışmada ise HH alleli için $p= 0,0074$ olarak bulunarak şizofreni ile pozitif bağlantı saptanmıştır. Wonodi ve ark. 96 şizofreni hastası ve 80 sağlıklı birey ile yaptıkları çalışma sonucunda HH allelinin $p= 0,043$ saptanması sonucunda şizofreni ile arasında pozitif bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (Hosak L. 2007). Bizim  alışmamızda Shifman ve ark. ile Wonodi ve ark. sonuçlarını destekler nitelikte olup HH ve LL allellerinin her ikisi için de **$p=0,001$** bulunmuş ve şizofreni üzerine anlamlı bir etkisi olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda Manisa Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinde kronik şizofreni tanısı konmuş 64 erkek birey ile 36 kadın birey olmak üzere toplam 100 hasta ile grubu oluşturuldu. Ailesinde ve akrabalarında şizofreni tanısı ve psikiyatrik rahatsızlık olmayan sigara alkol veya herhangi başka bir bağımlılığı bulunmayan 40'ı kadın 60'ı erkek birey olmak üzere; 100 sağlıklı gönüllü birey ile kontrol çalışma grubunu oluşturdu. Hasta ve Kontrol Grubu bireylerin örneklerinden, kandan genomik DNA izolasyon kitiyle izole edilen DNA'lar COMT Val158Met polimorfizmine özgü primer setleri ile PZR işlemine alındı. Tüm PZR  r nleri jel üzerinde yürütülerek jel görüntüleri Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndaki Moleküler Biyoloji Laboratuvarında bulunan UV jel görüntüleme sistemi (SYNGENE) ile görüntülenip fotoğraflandı. Hasta ve kontrol çalışma grubu bireylerinin hepsi için bu işlemler uygulandı.

Çalışmamız sonucunda , COMT Geni Val158Met Polimorfizmi için LL genotipli bireylerde 96 bp, HH genotipli bireylerde 114 bp, ve HL genotipli

bireylerde 114 bp-96 bp uzunluğunda bant verdiği gözlemlendi. Örnekler COMT genotiplerine göre yüksek (Val/Val), düşük (Met/Met) ve orta (Val/Met) enzim aktiviteli olmak üzere gruplandırılmıştır. Hasta grubu bireylerin genotipleri cinsiyet gözetmeksizin değerlendirildiğinde % 44'ünün LL genotipli bireylerden, %10'unun HH genotipli bireylerden ve %46'sının HL genotipli bireylerden oluştuğu görüldü. Allel frekansları hesaplandığında ise Hardy Weinberg Eşitliği'nde çıkmıştır. Hasta grubu için Val alleli (yüksek aktiviteli) frekansı %33, Met alleli (düşük aktiviteli) frekansı %67; kontrol grubu Val alleli frekansı %67, Met alleli frekansı %33 olarak saptanmıştır. Genotip bulgularına göre Çapraz Tablo ve Ki-Kare testi sonuçlarına göre HH ve LL allelleri için $p=0,001$ olarak bulunduğundan COMT geni Val158Met polimorfizminin şizofreni üzerine etkisi olduğu sonucuna varılmıştır.

Ohmari ve ark. 150 şizofrenili birey üzerinde yaptıkları çalışmada COMT geninin LL alleli ile şizofreni arasında pozitif bağlantı gösterilmiştir. Buna göre genotip dağılımı için $p=0,026$; genotip sıklığı için $p=0,028$ bulunmuştur. LL genotipi sıklığı sağlıklı gönüllülerde %27 şizofrenili bireylerde ise %36 bulunmuştur (Ohmari ve ark 1998). Bizim sonuçlarımıza göre LL genotipi sağlıklı bireylerde % 8; şizofrenili bireylerde % 44 olarak bulunmuş olup şizofreni ile pozitif bir bağlantı saptanmıştır.

Glatt SJ. ve ark. yaptıkları meta analizde ise Avrupa popülasyonunda şizofrenili bireylerde COMT geninin HH alleli ile şizofreni arasında pozitif bağlantı olduğu gösterilmiştir. $P=0,001$ saptanmıştır (Glatt ve ark 2003). Bizim çalışma sonucumuzda ise HH ve LL allelleri açısından $p=0,001$ saptanmış olup pozitif bağlantı tespit edilmiştir.

Erdal N. Ve ark. aralarında arabalık ilişkisi olmayan 182 Türk sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları COMT gen polimorfizminin incelendiği çalışmada ; COMT geni genotip dağılımı şu şekildedir: Val/Val için %34,6 Val/Met için %46,15. Met/Met için %19,23 $X^2=0,56$ $P(SD=1)=0,45$ olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu bireylerin %8'inin Met/Met; %42'sinin Val/Val ve % 50'sinin Val/Met genotipinde olduğu saptanmıştır.

COMT Geni Val158Met Polimorfizmi ile şizofreni arasındaki ilişkinin incelendiği çok sayıda çalışma vardır. B.Lajin ve arkadaşlarının Suriye popülasyonuna ait 71 şizofrenili hasta ile 102 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları

Çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında allel frekansları için anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Çalışma gruplarında hem hasta hem de kontrol gruplarında erkek birey sayısı daha fazla tutulmuştur. Çalışma sonucunda erkek-kadın birey ile hasta-kontrol grubu açısından bakıldığında Val158Met Polimorfizmi ile şizofreni arasında anlamlı bir farklılık olmadığı sonucuna varılmıştır (Lajin ve Alachkar, 2011).

Hasta grubu ve kontrol grubu bireyler, genotip-allel bağlantısı açısından değeriendirilmiş olup ulaşılan sonuçlara göre; COMT Geni Val158Met Polimorfizmi ile şizofreni arasında pozitif bir bağlantı olduğu sonucuna varılmıştır.



8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuçları değerlendirirken COMT geninin diğer polimorfik yapılarının da dikkate alınması gerekmektedir. İsrail’de 700 şizofreni ve 4000 sağlıklı kontrolü içeren geniş kapsamlı bir vaka ve kontrol çalışması yapılmış, COMT Val158Met polimorfizmi ve COMT geni diğer tek nükleotid polimorfizmlerinin (single nucleotid polymorphism-SNP) şizofreni ile ilişkisi incelenmiştir. Şizofreni ile Val158Met polimorfizmleri arasında ılımlı, buna karşın diğer SNP’ler arasında istatistiksel olarak oldukça yüksek anlamlılıkta bir ilişki bulunmuştur. COMT geninin şizofreni ile ilişkisinin sadece Val158Met polimorfizminden kaynaklanmadığı, diğer fonksiyonel varyantların etkilerinin ihmal edilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır (Varna ve ark 2011).

Araştırmamız sonucunda; Hasta ve Kontrol grubu bireylerin çoğunluğunun HL genotipli bireylerden oluştuğu görülmüştür. Genotip ve allel bulgularının karşılaştırılması sonucunda HH ve LL allelleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. Bu sonuca dayanarak COMT Geni Val158Met Polimorfizmi ile şizofreni arasında bağlantı olduğu; bu fonksiyonel polimorfizmin şizofreni için risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

Araştırmamız Ege Bölgesinde ve Manisa’da tek ve büyük hastane olan Manisa Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi’nde tedavi gören kronik şizofren tanısı konmuş “100” birey ile hasta çalışma grubu ile yapılmış olup, bölgesel veri konusunda ilk elde edilen araştırma özelliği taşıdığından, sonuçlarımızın bu alanda çalışacak bilim adamlarına bölgesel verilere katkı niteliğini açısından önemlidir ve araştırmalara ışık tutacağına inanmaktayız. İleri moleküler düzeyde çalışmanın devamı da planlanacağından , araştırılmış hasta ve kontrol grubuna ait yeni bilgilere ulaşılacağını da düşünmekteyiz.

9. KAYNAKLAR

Acar C, Kartalcı Ş. Şizofreninin Etiyopatogeneğinde Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) Geninin Rolü, Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2014;6(3):217-226

Acar C , Sözen MM , Gözükara H , Orman K , Kartalcı Ş Türk populasyonunda şizofreni ve catechol-O-methyltransferase arasındaki bağlantı çalışması Türk J Bioch. 2015; 40(3): 205-6

Andreasen N. The evolving concept of schizophrenia: From Kraepelin to the present and future. Schizophrenia Research,1997, 28:105-109

Andreasen NC, Nopoulos P, Daniel SO ve ark: Defining the phenotype of schizophrenia: Cognitive Dysmetria and its neurol mechanisms. Biol Psychiatry 1999;46:908-920

Andreasen NC, Carpenter WT Jr. Diagnosis and classification of schizophrenia. Schizophr Bull. 1993;19(2):199-214. Review

Bleuler E. Demantia Praecox or the group of schizophrenias, çeviri: J. Zinkin New York, International Universities Press, 1955

Ceylan ME. Araştırma ve klinik uygulamada Biyolojik Psikiyatri- Şizofreni; 200

Chen AC, Kalsi G, Brynjofsson J . Lack of evidence for close linkage of the glutamate GluR6 receptor gene with schizophrenia. Am J Psychiatry, 1996; 153:1634-1636.

Clayton D, McKeigue PM. Epidemiological methods for studying genes and environmental factors in complex diseases. Lancet 2001; 358: 1356-60

Crow, Timothy J. The Two-Syndrome Concept: Origins and Current Status. Schizophrenia Bulletin, Vol 11(3), 1985, 471-486.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, 1994

Elliott Rees, Michael C O'Donovan, Michael J Owen. Genetics of schizophrenia. Current Opinion in Behavioral Sciences 2015, 2:8–14

Erdal N, Erdal M.E Çamdeviren H , Gökdoğan T, Herken H, Bir Grup Sağlıklı Gönüllüde Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) Gen Polimorfizmi . Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002 ; 12:174-178

Ehlis AC, Reif A, Herrmann MJ, Lesch KP, Fallgatter AJ. Impact of Catechol-O-Methyltransferase on Prefrontal Brain Functioning in Schizophrenia Spectrum Disorders. Neuropsychopharmacology. 2007; 32(1): 162–70

Farrell MS, Werge T, Sklar P, Owen MJ, Ophoff RA., O'Donovan MC, Corvin A, Cichon S, Sullivan PF. ,Evaluating historical candidate genes for schizophrenia. Molecular Psychiatry ,2015; 555-562

Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT. Association between a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case–control and family-based studies. Am J Psychiatry 2003; 160: 469–476. 16

Galderisi S, Maj M, Kirkpatrick B ve ark. : Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: associations with cognitive and motor impairment. Neuropsychobiology. 2005;52(2):83-89.

Gottesman II, Complications to the complex inheritance of schizophrenia. Clin Genetic, 1994; 46:116-123

Hosak L. Role of the COMT Gene Val158Met Polymorphism in Mental Disorders: A Review. European Psychiatry 2007; 276-281

International HapMap Consortium. The International HapMap Project. Nature, 2003; 426: 789-96.

Jones P, Cannon M. The new epidemiology of schizophrenia psyciatry. Clin North Am. 1998;27:233-239

Kaplan HI, Sadock JB. (ed) Klinik Psikiyatri; Comprehensive Textbook of Psychiatry 2004;1329-1559).

Kendler KS, Gruenberg AM, Mc Guire M . Roscommon family study: methods, diagnosis of probands and risk of schizophrenia in relatives. Arch Gen Psychiatry, 1993, 50:527.

Kirov G, Rees E, Walters TJ Escott-Price V, Georgieva L, Richards AL, Chambert KD., Davies G, Legge SE, Moran JL.The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay Biol Psychiatry, 75 (2014), 378–385

Kokurcan A, Şizofreni Genetiğinde Yeni Gelişmeler ve Bunların Klinik Uygulamaya Etkisi New Symposium Journal. 2014;52 (1) : 17-23

Kökrek, Z , Balcıoğlu, İ , Hüseyini, M, Şizofreni ve Genetik. Düşünen Adam Dergisi, 1996; 9(3): 30-33.

Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997; 321-353.

Lajin B , Alachkar A , Detection of catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met Polymorphism by a New Optimized PCR-RFLP Method ,Am. J. Biomed. Sci. 2011

Lajin B , Alachkar A , Hamzeh AR , Michati R , Alhaj H No association between Val158Met of the COMT gene and susceptibility to schizophrenia in the Syrian population North Am J Med Sci 2011; 3: 176-178.

Nancy C. Andreasen, MD, Negative Positive Schizophrenia Definition and Validation, Arch Gen Psychiatry. 1982;39(7):789-794.

Ohmori O, Shinkai T, Kojima H, et al. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in Japanese schizophrenics. Neurosci Lett 1998; 243: 1–3.

Öztürk O Ruh Sağlığı ve Hastalıkları; 2004:217-228.

Risch N. Genetic linkage and complex diseases with special reference to psychiatric diseases. Genetic Epidemiology, 1990 ; 7:3-16.

Steiner J, Bernstein HG, Schiltz K et al. Immune system and glucose metabolism interaction in schizophrenia: a chicken-egg dilemma. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2014; 48: 287-94.

Svrakic DM, Zorumski CF, Svrakic NM, Zwir J, Cloninger CR. Risk architecture of schizophrenia: the role of epigenetics. Curr Opin Psychiatry, 2013; 26: 188-95).

Warner R, Girolamo G. Epidemiology of mental disorders and psychosocial problems: schizophrenia. Geneva, WHO;1995 WHO ICD-10 Version 2016

Varna G, Karadağ F, Erdal M.E, Ay Ö.İ, Levent N, Tekkanat Ç , Gökdoğan T.E, Herken H. Katekol-O-Metiltransferaz Geni Val158Met Polimorfizminin Şizofreni Hastalarındaki Bilişsel İşlevlere Etkileri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2011;21:24-32

Vereczkei A, Mirnics K. Genetic predisposition to schizophrenia: what did we learn and what does the future hold? Neuropsychopharmacol Hung, 2011; 13: 205-210.

Yavuz, R.Şizofreni, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikler, Türkiye’de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi No:62.(2008).



10. EKLER

EK 1. Olgu Rapor Formu

EK 2. Hasta Anket Formu

EK 3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

EK 4. Etik Kurul İzin Formu

EK 5. Özgeçmiş



EK.1

OLGU RAPOR FORMU

Çalışmanın adı: Manisa’da Kronik Şizofren Tanısı Konmuş Bireylerde Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Polimorfizmi İle Morfolojik Beyin Anormallikleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Hastanın Kod Numarası:		Tarih:	
Adı Soyadı:		Yaşadığı yer:	
Yaşı:		Telefonu:	
Cinsiyeti:		Adresi:	

Klinik Semptomlar:	

PZR SONUCU							
RFLP SONUCU							

MR Sonucu:							

Moleküler ve MR Sonuçlarının Karşılaştırılması:	PZR-RFLP	MR
--	-----------------	-----------

EK.2

HASTA ANKET FORMU

Çalışmanın adı: Manisa’da Kronik Şizofren Tanısı Konmuş Bireylerde Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Polimorfizmi İle Morfolojik Beyin Anormallikleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Hastanın Kod Numarası:		Tarih:	
Adı Soyadı:		Yaşadığı yer:	
Yaşı:		Telefon:	
Cinsiyeti:			

Hastalığınız kaç yaşında başladı?	
Ailenizde ve akrabalarınızda şizofreni hastalığı tanısı almış başka kişi var mı?	
Ne kadar süredir ilaç tedavisi görüyorsunuz?	
Hastanede yatarak mı yoksa ayaktan mı tedavi görüyorsunuz?	

EK.3

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Manisa’da Kronik Şizofren Tanısı Konmuş Bireylerde Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Polimorfizmi İle Morfolojik Beyin Anormallikleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Şizofreni hastalığında bir geninizde bulunan polimorfizmin beyindeki bazı bölgelerde yapısal anormallikleri oluşmasına neden olup olmadığını bulmak üzere yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Manisa’da Kronik Şizofren Tanısı Konmuş Bireylerde Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Polimorfizmi İle Morfolojik Beyin Anormallikleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması”dır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzda/ailenizin bir üyesinde kronik şizofreni şikayetinin bulunması/ tanısının konulmuş olmasıdır. CBÜ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı bu hastalığın nedenlerini ortaya çıkaracak bir araştırma gerçekleştirilecektir. Araştırmaya katılacak gönüllü sayısı 100 (yüz) kişidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Yrd.Doç.Dr.Nuray Altıntaş veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından tetkikler yapılacak ve bulgular kaydedilecektir. Bu kayıtlar ilerde tekrar incelenerek doğru tanı konulmasına yardımcı olacaktır. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 (1-2 tüp) ml. kadar kan almanız gerekmektedir. Bu kandan genetik materyal, DNA elde edilecektir. Bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya kan alma bölgesinde morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

Yapılacak genetik testin getirebileceği olası riskler: Genetik bilginin kullanılmasına bağlı olarak sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Size ait genetik bilginin gizli kalacağına dair elimizden geleni yapacağız. Ancak hemen belirtmemiz gerekir ki; yaptığımız testler sizin veya ailenizin bir ferдинin ileriki bir zamanda bu genetik hastalıktan etkilenebileceğini ortaya çıkarabilir. Bu bilginin kötü yönde kullanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de etkileyebilir. Sizin anormal bir gen

taşıdığınızı saptadığımızda bulgularımızı herhangi bir ücret talep etmeden size bildireceğiz. Ancak böylesi bir bilgiyi öğrenmeyi reddetmek her zaman hakkınızdır. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır. Genetik testlerin önemli bir riski de bu testler sonucunda anne ya da babanın biyolojik kimliğinin de saptanmasıdır. Bu durumlarda gizlilik ilkesine bağlı kalınacaktır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmeyi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının/hastanın kendisine ya da ebeveyni/sorumlusuna iletilecektir.

Yapılacak genetik testin getireceği olası yararlar: Böyle bir analiz ilgili genetik hastalığın nedeninin öğrenilmesinde yararlı olacaktır. Şu anda bu çalışmanın hemen size veya çocuğunuza bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Eğer örneğinizin imha edilmesine karar verirsiniz, bu isteğinizden önce üretilmiş her türlü veri ve yapılmış analiz ortadan kaldırılmayacak ama daha fazla analiz yapılmayacaktır. Aksi halde, saklama süresinin sonunda örneğin imha edilmesinden destekleyici/araştırmacı sorumludur.

Sayın Yrd.Doç. Dr.Nuray Altıntaş tarafından Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Biolog Seçil Şengöz'ü 2.Anafartalar Mah. Tümen Cad. 34/5 Sezgi Apt. adresinden ve 0 532 1377213no'lu telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi. Gönüllülerden elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda (BGOF):

- “[Çalışmanın Adı] çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);
- (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)
- ☐ Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.”

şeklinde gönüllünün konu ile ilgili rızası, Etik Kurul onayı ve Sağlık Bakanlığı izni alınmak suretiyle yapılması gerekmektedir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

GÖNÜLLÜNÜN		İMZA
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZA
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZA
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZA
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

EK-4

Ege Ün. Evrak Tarih ve Sayısı: 09/09/2016-E.65409



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 70198063-050.06.04
Konu : Kararlar 16-8/42

Sayın Doç. Dr. Nuray ALTINTAŞ
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Kurulumuzdan 15.08.2012 tarih ve 12-6.1/16 numaralı karar ile onayı alınan
"Manisa'da Kronik Şizofren Tanısı Konmuş Bireylerde Catechol-O-Methyltransferase
(COMT) Val158Met Polimorfizmi İle Morfolojik Beyin Anormallikleri Arasındaki
İlişkinin Araştırılması." konulu araştırmanızın bilgilendirmelerine ilişkin Kurul kararı ekte
sunulmaktadır.

Yazımızın bir örneğinin diğer araştırma merkezlerine ve varsa destekleyiciye iletilmesi
hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır

Doç. Dr. Ayşe EROL
Kurul Başkanı V.

EKLER:

EK 1: İlgili Etik Kurul Kararı (1 adet)

Evrakın Doğrulanması İçin: https://edys.ege.edu.tr/enVision/Validate_Doc.aspx?V=BELM3N8M1

Üniversitesi Cd. No: 9 35100 Bornova/İzmir
Telefon No: +90 (232) 388 10 23 Faks No: +90 (232) 388 11 15
E-Posta: tipdekanozelkalem@mail.ege.edu.tr İnternet Adresi: www.ege.edu.tr

Bilgi İçin: Sumru FESCİOĞLU
Unvan: Veri Kayıt Elemanı



Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.
Evrak sorgulaması https://edys.ege.edu.tr/enVision/Validate_Doc.aspx?V=BELM3N8M1 adresinden yapılabilir.





T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 70198063-050.06.04
Konu : Kararlar 16-8/42

Sayın Doç. Dr. Nuray ALTINTAŞ
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Kurulumuzdan 15.08.2012 tarih ve 12-6.1/16 numaralı karar ile onayı alınan **"Manisa'da Kronik Şizofren Tanısı Konmuş Bireylerde Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Polimorfizmi İle Morfolojik Beyin Anormallikleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması."** konulu araştırmanızın bilgilendirmelerine ilişkin Kurul kararı ekte sunulmaktadır.

Yazımızın bir örneğinin diğer araştırma merkezlerine ve varsa destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır

Doç. Dr. Ayşe EROL
Kurul Başkanı V.

EKLER:

EK 1: İlgili Etik Kurul Kararı (1 adet)

Evrakı Doğrulamak İçin: https://edys.ege.edu.tr/enVision/Validate_Doc.aspx?V=BELM3N8M1

Üniversitesi Cd. No: 9 35100 Bornova/İzmir

Telefon No: +90 (232) 388 10 23 Faks No: +90 (232) 388 11 15

E-Posta: tipdekanozelkalem@mail.ege.edu.tr İnternet Adresi: www.ege.edu.tr

Bilgi İçin: Sumru FESCİOĞLU

Unvan: Veri Kayıt Elemanı





ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Manisa'da Kronik Şizofren Tanısı Konmuş Bireylerde Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Polimorfizmi İle Morfolojik Beyin Anormallikleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması.			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Nuray ALTINTAŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Fonu			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐	FAZ 2 ☐	FAZ 3 ☐	FAZ 4 ☐
	Gözlemsel İlaç Çalışması ☐		Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması ☐		
	İn Vitro Tıbbi Tanı Cihazları İle Yapılan Performans Değerlendirme Çalışmaları ☐		İlaç Dışı Klinik Araştırma ☐		
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	14.06.2012		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA Poliçe Süresi / Poliçe Nu	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	İmza Tarihi:		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
	DİĞER:	☐			
	21.07.2016 tarihli Etik Kurul Bilgilendirme Formu ile başvurusu yapılan bildirim.				
KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 16-8/42	Tarih: 25-08-2016			
	Kurulumuz tarafından 15.08.2012 tarih ve 12-6.1/16 numaralı karar ile onayı alınan ve yukarıda adı verilen çalışmaya ilişkin "Manisa'da Kronik Şizofren Tanısı Konmuş Bireylerde Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Polimorfizminin Araştırılması." şekli ile çalışma adı değişikliğini içeren Protokol Değişikliği (14.06.2012) ve sunulan ilgili belgelerin uygunluğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU					
ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Ayşenur OKTAY				

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur OKTAY	İMZA 	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05	Sayfa 1/2
---	----------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------	--------------



EK-5
ÖZGEÇMİŞ

Adı	SEÇİL	Soyadı	ŞENGÖZ
Doğum Yeri	İzmir	Doğum Tarihi	09.06.1976
Uyruğu	T.C.	Tel	05321377213
E-mail	secilsengoz@gmail.com		

Eğitim
Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Celal Bayar Üniversitesi Tıbbi Biyoloji	2017
Ön Lisans	Anadolu Üniversitesi/ Açıköğretim Fakültesi/Laborant Veteriner Sağlık Bölümü	2010
Lisans	Balıkesir Üniversitesi /Fen Edebiyat Fakültesi/Biyoloji	2000
Lise	Çankaya Lisesi	1993

İş
Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Biyolog	Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Laboratuvarı	2010-2015
Biyolog	Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Kan Bankası Laboratuvarı	2015-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	iyi	orta	Orta

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	61		
(Diğer) Puanı			

**Bilgisayar
Bilgisi**

Program	Kullanma becerisi
Word,Excel,Powerpoint	Iyi

**Bilimsel Faaliyetler
SERTİFİKALAR**

Real-Time PCR Sertifikası
Dokuz Eylül Üniversitesi-2010

Laboratuvar Güvenliği Kursu
Celal Bayar Üniversitesi-2013

EZ1 ADVANCED ve ROTOR GENE Q Cihazları Eğitim Sertifikası
QIAGEN-2013

Kök Hücre Öğrenci Sempozyumu Katılım Belgesi
(Düzenleme Kurulu Görevlisi)
Celal Bayar Üniversitesi-2014

11.Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi Katılım Sertifikası
İstanbul Üniversitesi-2014

11.Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi
Next Generation Sequencing Kurs Sertifikası
İstanbul Üniversitesi-2014

POSTER SUNUMLARI

Altıntaş N., Şengöz S., Ayer A., Öztatlıcı M. “**Manisa’da Kronik Şizofren Tanısı Konmuş Bireylerde Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Polimorfizminin Araştırılması**” Celal Bayar Üniversitesi 2.Ulusal Sağlık Bilimleri Lisansüstü Öğrenci Kongresi/Kök Hücre Öğrenci Sempozyumu, Kuşadası-Aydın,2014 .

Çolak E.,Boyacıoğlu S.,Şengöz S.,Özel N.,Çam S.”**Resiprokal Translokasyon Taşıyıcılığı Birlikteliğinde İnfertilite**”, 11.Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi, İstanbul Üniversitesi, 2014.

Çolak E., Boyacıoğlu S., Şengöz S., Erdoğan Ö., Özel N., Çam F. S., “**Tekrarlayan Düşük Öykülü Bir Ailede Dengeli Resiprokal Translokasyon Taşıyıcılığı**”, 11. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi, İstanbul Üniversitesi, 2014.

Boyacıoğlu S., Şengöz S., Çolak E., Özel N., Çam S. “**Anensefalik Fetustlarda Prenatal Sitogenetik Değerlendirme**”, 11. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi, İstanbul Üniversitesi, 2014.

Boyacıoğlu S., Çolak E., Özel N., Şengöz S., Çam S. “**Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Olan Olgularda Kromozom Anomalileri**”, 11. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi, İstanbul Üniversitesi, 2014.

Gerik B., Boyacıoğlu S., Çolak E., Şengöz S., Özkorucu B., Erdoğan Ö., Çam S. “**Rekombinant Parsiyal 18q Monozomisi ve Parsiyal 18p Trizomili Bir Olgu**”, 11. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi, İstanbul Üniversitesi, 2014.

Boyacıoğlu S., Şengöz S., Çolak E., Özel N., Çam S. “**Erkek Bir Olguda Ring 21**”, 11. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi, İstanbul Üniversitesi, 2014.
Boyacıoğlu S., Şengöz S., Çolak E., Özel N., Çam S., “**Nadir Görülen Bir Turner Sendromu Karyotipi: 45,X \47,XXX**”, 11. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi, İstanbul Üniversitesi, 2014.

Şengöz S., Altıntaş N., Ayer A., “**Şizofreni Tanısı Konmuş Bireylerde ve Kontrol Grubunda COMT Geni Eldesi ve Genotiplemesi İlgili Ön Çalışma**”, Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 1. Uluslararası Lisansüstü Eğitim Kongresi, Manisa, 2016.

BİLDİRİ SUNUM

Şengöz S., Altıntaş N., “**Manisa’da Kronik Şizofren Tanısı Konmuş Bireylerde Catechol-O Methyltransferase (COMT) Polimorfizminin Araştırılması**” Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 1. Uluslararası Lisansüstü Eğitim Kongresi, Manisa, 2017.