

TUFAN TEVFIK ACUNER

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2018

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**ŞİZOFRENİDE OLASI BİR YOĞUN YATKINLIK LOKUSU
OLARAK 7Q36.1 (CHR7:150,150-150,355KB) BÖLGESİNİN
SNP GENOTİPLEMESİ VE HAPLOTİP ANALİZİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

TUFAN TEVFİK ACUNER

**DANIŞMAN
PROF. DR. AYŞE NUR BUYRU**

**GENETİK ANABİLİM DALI
GENETİK DOKTORASI**

İSTANBUL-2018

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**ŞİZOFRENİDE OLASI BİR YOĞUN YATKINLIK LOKUSU
OLARAK 7Q36.1 (CHR7:150,150-150,355KB) BÖLGESİNİN
SNP GENOTİPLEMESİ VE HAPLOTİP ANALİZİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

TUFAN TEVFİK ACUNER

**DANIŞMAN
PROF. DR. AYŞE NUR BUYRU**

**GENETİK ANABİLİM DALI
GENETİK DOKTORASI**

İSTANBUL-2018

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı, Genetik Programında Doktora öğrencisi Tufan Tevfik ACUNER tarafından Prof. Dr. Ayşe Nur BUYRU'nun danışmanlığında hazırlanan “Şizofrenide Olası Bir Yoğun Yatkınlık Lokusu Olarak 7q36.1 (Chr:150,150-150,355kb) Bölgesinin SNP Genotipleme ve Haplotip Analizi ile Araştırılması” başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 24/09/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

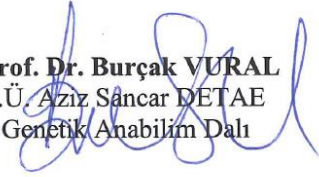


Prof. Dr. Ayşe Nur BUYRU
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Turgut ULUTİN
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı



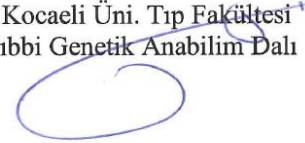
Prof. Dr. Burçak VURAL
İ.Ü. Aziz Sancar DETAE
Genetik Anabilim Dalı



Prof. Dr. Dursun KIRBAŞ
İst. Yeni Yüzyıl Üni. Tıp Fak.
Nöroloji Anabilim Dalı



Doç. Dr. Naci ÇİNE
Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen 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 davranışımın olmadığı beyan ederim.

"Ad Soyadı" (İmza)

Tufan Teyfik ACUNER
Tufan Acuner

İTHAF

Sevgili babam Dr. Hikmet Acuner'in ve sevgili annem Aysel Acuner'in aziz anılarına
ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bana her zaman güven duyan, bana bilimsel özgürlük alanı tanıyan, bana çok önemli katkı ve görüşleri ile kılavuz olan, beni her zaman destekleyen, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ayşe Nur BUYRU'ya; tıpta uzmanlık eğitimim süresince beni hem iyi bir klinisyen hekim olmak üzere yetiştiren, hem de bir bilimsel araştırmacı olarak yetişmem için bana sonsuz destek veren, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli hocam ve tıpta uzmanlık klinik şefim Sayın Prof. Dr. Dursun KIRBAŞ'a; tez çalışmam süresince çok önemli görüşleri ile bana katkı veren ve beni her zaman destekleyen Tez İzleme Komitesi üyeleri değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Şükrü PALANDÜZ ve Sayın Prof. Dr. Turgut ULUTİN'e; ve tez çalışmam süresince beni her zaman destekleyen Sayın Doç. Dr. Fatmahan ATALAR ve Sayın Doç. Dr. Naci ÇİNE'ye en derin saygılarımla ve minnet duygularıyla teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje Numarası: 6783).

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	II
BEYAN.....	III
İTHAF.....	IV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	IX
ÖZET	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Şizofreni ve Majör Psikozlar	4
2.2. Şizofreni ve Majör Psikozların Patobiyolojisinde Bilinenler	7
2.3. Şizofreni ve Majör Psikozların Patogenezinde Önerilenler	10
2.4. Şizofreni ve Majör Psikozların Genetiğinde Bulgular ve Yaklaşımlar	12
2.5. Bilimsel Dayanak, Amaç ve Kapsam	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Olguların ve Kontrollerin Çalışmaya Alınması	20
3.2. Araştırılan Genom Bölgesi ve Genotiplenen SNP'lerin Seçimi	21
3.3. Kandan DNA Eldesi ve İzolasyon Kalitesinin Kontrolü	26
3.4. QRT-PCR Deney Materyalinin Hazırlanması ve QRT-PCR ile SNP Genotiplemesi	27
3.5. İstatistiksel ve Biyoinformatik Analiz	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Genotipleme ve Haplotipleme Bulguları	30
4.2. Genotip (Allel) ve Haplotip İlişki Analizleri Bulguları	56
5. TARTIŞMA	61
KAYNAKLAR	75
ETİK KURUL KARARI	83
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	85
ÖZGEÇMİŞ	86

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3-2-1: 7q36.1 Bölgesinde Chr7:150,150-150,355kb Pozisyonunda Genotiplenmek Üzere Belirlenen SNP'ler, Bunların Seçildikleri SNP Havuzu, Genom Bölgesindeki Lokalizasyonları, ve Birbirlerine ve Bu Bölgede Yerleşik Genlere (<i>ABP1</i> , <i>HERG1</i> , <i>NOS3</i> , <i>ATG9B</i>) ve Kopya Sayısı Varyasyonuna (CNV_3711 Göre Pozisyonları).....	25-26
Tablo 3-2-2: 7q36.1 Bölgesinde Chr7:150,150-150,355kb Pozisyonunda Genotiplenmek Üzere Belirlenen SNP'lerin Evrensel rs Numaraları ve Bu Çalışmadaki Kod Numaraları.....	26
Tablo 3-4-1: QRT-PCR Deney Karışımı.....	28
Tablo 3-4-2: Pozitif ve Negatif Deney Kontrolleri.....	28
Tablo 3-4-3: QRT-PCR Deney Koşulları.....	29
Tablo 4-1-1: VR-01 (rs7787744) için Genotipleme Bulguları.....	34
Tablo 4-1-2: VR-02 (rs6464111) için Genotipleme Bulguları.....	35
Tablo 4-1-3: VR-03 (rs1476867) için Genotipleme Bulguları.....	36
Tablo 4-1-4: VR-04 (rs1049793) için Genotipleme Bulguları.....	37
Tablo 4-1-5: VR-05 (rs4725376) için Genotipleme Bulguları.....	38
Tablo 4-1-6: VR-06 (rs4725379) için Genotipleme Bulguları.....	39
Tablo 4-1-7: VR-07 (rs12530905) için Genotipleme Bulguları.....	40
Tablo 4-1-8: VR-08 (rs885684) için Genotipleme Bulguları.....	41
Tablo 4-1-9: VR-09 (rs956642) için Genotipleme Bulguları.....	42
Tablo 4-1-10: VR-10 (rs10216051) için Genotipleme Bulguları.....	43
Tablo 4-1-11: VR-11 (rs11762978) için Genotipleme Bulguları.....	44
Tablo 4-1-12: VR-12 (rs7785951) için Genotipleme Bulguları.....	45
Tablo 4-1-13: VR-13 (rs4725982) için Genotipleme Bulguları.....	46
Tablo 4-1-14: VR-15 (rs1805120) için Genotipleme Bulguları.....	47
Tablo 4-1-15: VR-16 (rs3807374) için Genotipleme Bulguları.....	48
Tablo 4-1-16: VR-17 (rs3807372) için Genotipleme Bulguları.....	49
Tablo 4-1-17: VR-19 (rs12703107) için Genotipleme Bulguları.....	50
Tablo 4-1-18: VR-20 (rs1799983) için Genotipleme Bulguları.....	51
Tablo 4-1-19: VR-22 (rs7830) için Genotipleme Bulguları.....	52

Tablo 4-1-20: VR-23 (rs2373929) için Genotipleme Bulguları.....	53
Tablo 4-1-21: VR-24 (rs3763486) için Genotipleme Bulguları.....	54
Tablo 4-2-1: Olgu ve Kontrol Gruplarında Her Bir Varyasyon için Allel Sayıları ve Sıklıkları, ve Genotip (Allel) İlişki Analizi Bulguları.....	57
Tablo 4-2-2: Olgu ve Kontrol Gruplarında 1. Haplotip Bloğundaki Haplotiplerin Sıklıkları ve Haplotip İlişki Analizi Bulguları.....	58
Tablo 4-2-3: Olgu ve Kontrol Gruplarında 2. Haplotip Bloğundaki Haplotiplerin Sıklıkları ve Haplotip İlişki Analizi Bulguları.....	58
Tablo 4-2-4: Olgu ve Kontrol Gruplarında 3. Haplotip Bloğundaki Haplotiplerin Sıklıkları ve Haplotip İlişki Analizi Bulguları.....	59
Tablo 4-2-5: Olgu ve Kontrol Gruplarında 4. Haplotip Bloğundaki Haplotiplerin Sıklıkları ve Haplotip İlişki Analizi Bulguları.....	60

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-4-1: Şizofreni, Bipolar Bozukluk veya Her İkisiyle de Bağlantılı Bulunmuş Başlıca Kromozomal Bölgeler.....	14
Şekil 2-4-2: Şizofreni, Bipolar Bozukluk veya Her İkisiyle de İlişkili Bulunmuş Başlıca Genler.....	14
Şekil 2-4-3: Şizofreni, Bipolar Bozukluk veya Her İkisiyle de İlişkili Bulunmuş Genlerden Bazı Örnekler, “Şizofreni – Şizoaffektif Bozukluk – Bipolar Bozukluk” Klinik Spektrumu Üzerinde Gösterilmiştir.....	15
Şekil 2-5-1: (a) Kromozom 7q36.1 Bölgesi. (b) 7q36.1 Bölgesindeki Haplotip Blokları.....	18
Şekil 3-2-1: Araştırılan Genom Bölgesinde (7q36.1, Chr7:150,150-150,355kb) HapMap Projesinin CEU, CHB, JPT, YRI ve TSI Popülasyonlarında Saptanmış Olan Haplotip Blokları.....	23
Şekil 3-2-2: Araştırılan Genom Bölgesinde (7q36.1, Chr7:150,150-150,355kb) HapMap Projesinin CEU, CHB, JPT, YRI ve TSI Popülasyonlarında Saptanmış Olan Tag SNP’ler.....	24
Şekil 4-1-1: Primer-Prob Setlerinin Üreticisinin Standart Referans Bulguları.....	32
Şekil 4-1-2: 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) Bölgesinde Haplotipleme ile Saptanan Haplotip Blokları ve Bu Bloklardaki Haplotipler.....	55
Şekil 5-1.....	65-66

ÖZET

ACUNER T.T. (2018). Şizofrenide Olası Bir Yoğun Yatkınlık Lokusu Olarak 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) Bölgesinin SNP Genotiplemesi ve Haplotip Analizi ile Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul.

Kompleks bir bozukluk olarak görülen bir majör psikoz olan şizofreninin moleküler genetik araştırmaları henüz anlamlı bir başarıya ulaşabilmiş değildir. Bu doktora tez çalışması, Huffaker et al [2009] ve çalışma grubumuzdan Atalar et al [2010] tarafından saptanan bulguların biyoinformatik değerlendirmesi sonucunda öne sürdüğümüz özgün bir hipotez çerçevesinde, 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) bölgesinin şizofreni için bir “yoğun yatkınlık lokusu” olup olmadığını, ve bu bölgede bulunan dört adet gen ve bir adet kopya sayısı varyasyonundan (CNV) hangisi veya hangilerinin şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili olabileceğini aydınlatmayı amaçlamıştır. Bu amaç çerçevesinde, 7q36.1 bölgesinde sistematik olarak seçilen 24 adet tek nükleotid polimorfizmi (SNP) 80 erkek şizofreni hastasında (olgu grubu) ve 80 erkek sağlıklı bireyde (kontrol grubu) kantitatif gerçek zamanlı PCR (QRT-PCR) ile genotiplenmiştir. Haplotipleme ve genotip (allel) ve haplotip ilişki analizleri sonucunda: (1) Ardışık yerleşimli iki SNP’nin (rs4725379, rs12530905) olgu ve kontrol gruplarındaki allel sıklıkları dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır; (2) 7q36.1 bölgesinde saptanan dört adet haplotip bloğundan ardışık yerleşimli iki tanesinde (H2, H3) olgu ve kontrol gruplarındaki haplotip sıklıkları dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Böylece, (1) HERG1 geninin tamamını ve CNV_3711’in büyük bir kısmını kapsayan bir genom bölgesinin ve (2) tamamen CNV_3711’in bir kısmını kapsayan bir genom bölgesinin 7q36.1 bölgesinde şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili iki ardışık ama ayrı yatkınlık lokusu (“yoğun yatkınlık lokusu”) oldukları bulunmuştur. Sonuç olarak, bu doktora tez çalışması amacına tam olarak ulaşmış ve hedeflediği soruların yanıtlarını sağlamıştır. Ayrıca, bu çalışmada bulunan özgün bulgular yeni ilginç sorulara ve dolayısıyla daha ileri hipotezlere kaynaklık edecek niteliktedir.

Anahtar Sözcükler: şizofreni, genotip, haplotip, 7q36.1, HERG1

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje Numarası: 6783.

ABSTRACT

ACUNER T.T. (2018). Investigation of 7q36.1 (Chr7: 150,150-150,355kb) Region as a Possible Hot-Spot Susceptibility Locus for Schizophrenia by SNP Genotyping and Haplotype Analysis. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Genetics. Doctoral Thesis. İstanbul.

The molecular genetic research of schizophrenia, a major psychosis that seems to be a complex disorder, has so far failed to reach a meaningful success. The present doctoral thesis study aims to elucidate, on the basis of an original hypothesis that we proposed following bioinformatic evaluation of findings disclosed by Huffaker et al [2009] and Atalar et al [2010] from our research group, whether the 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) region is a “hot-spot susceptibility locus” for schizophrenia, and which one(s) from four genes and one copy number variation (CNV) located on this region may be related with genetic susceptibility to schizophrenia. In this context, 24 single nucleotide polymorphisms (SNPs) systematically selected in 7q36.1 region were genotyped by quantitative real-time PCR (QRT-PCR) in 80 male patients with schizophrenia (case group) and in 80 male healthy individuals (control group). Following haplotyping and genotype (allele) and haplotype association analyses: (1) Statistically significant differences were determined between case and control groups in the distributions of allele frequencies of two consecutively located SNPs (rs4725379, rs12530905); (2) Statistically significant differences were determined between case and control groups in the distributions of haplotype frequencies in two consecutively located haplotype blocks (H2, H3) among the four haplotype blocks identified in 7q36.1 region. Thereby, (1) a genomic region including the entire HERG1 gene and a major part of the CNV_3711 and (2) a genomic region merely including a part of the CNV_3711 were disclosed to be two separate but consecutive susceptibility loci (“hot-spot susceptibility locus”) associated with genetic susceptibility to schizophrenia in 7q36.1 region. In conclusion, the present doctoral thesis study has fully reached its goal and provided the answers of the targeted questions. Furthermore, the original findings revealed in the present study are well qualified to give rise to new interesting questions and thereby more advanced hypotheses.

Key Words: schizophrenia, genotype, haplotype, 7q36.1, HERG1

This study was funded by İstanbul University Research Projects Unit. Project Number: 6783.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bu doktora tez çalışmasının ana bilimsel dayanağını Huffaker *et al* [2009] ve Atalar *et al* [2010] tarafından yapılan ve ilgili literatürde çok güncel olan iki araştırmanın sonuçları ve bizim bu çalışmaların bulguları üzerine kurguladığımız kanıta-dayalı özgün hipotezimiz oluşturmaktadır.

2009 Mayıs ayında *Nature Medicine* dergisinde yayınlanan makalelerinde Huffaker *et al* [2009] literatür temelinde seçtikleri 10 adet şizofreni aday genini HapMap Tag SNP'lerini (SNP, *single nucleotide polymorphism*, tek nükleotid polimorfizmi) kullanarak araştırmışlar ve bunlardan birinin (*NOS3, Nitric Oxide Synthase 3, Endothelial Cell*) bulunduğu 7q36.1 bölgesinde yer alan bir Tag SNP ile şizofreni arasında ilişkililik olduğunu belirlemişlerdir. Bu bulgudan hareket ederek, aynı bölgede ve *NOS3* geninin 5'-yukarı yönünde yerleşik olan *KCNH2 (Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily H Member 2; HERG1, Human Ether-A-Go-Go-Related Gene 1)* genini Amerikan, Alman, Ermeni veya İtalyan popülasyonunu içeren beş ayrı klinik veri setinde yedi adet SNP kullanarak araştırmışlar ve meta-analiz sonucunda *KCNH2 (HERG1)* geninde bulunan altı adet SNP ile şizofreni arasında ilişkililik saptamışlardır. Ancak, 3-belirteçli haplotip ilişki analizlerinde SNP'lerden daha anlamlı herhangi bir haplotip belirleyememişlerdir. Sonuçta, *KCNH2 (HERG1)* genini şizofreni ile ilişkili yeni bir gen olarak bildirmişlerdir [Huffaker *et al*, 2009]. Öte yandan, bağımsız bir başka araştırma grubu olarak bizim çalışma ekibimizden Atalar *et al* [2010] 7q36.1 bölgesinde Chr7:150,272,982-150,305,947bp pozisyonunda yerleşik *HERG1 (KCNH2)* geninin şizofreni için bir genetik yatkınlık faktörü olabileceğini hipotez-temelli olarak öngörerek, ikisi genin 3'-aşağı intergenik bölgesinde (rs885684 ve rs956642) ve ikisi gen içinde (rs1805123 ve rs3800779) yer alan dört adet SNP'yi şizofren olgular ve sağlıklı kontrollerde genotipleyerek SNP ve haplotip ilişki analizi yapmışlardır. Bunun sonucunda, *HERG1* geni intron 2 içinde yer alan rs3800779'nin hem allel ($P = 0.018$) hem genotip ($P = 0.023$) dağılımlarında olgular ve kontroller arasında anlamlı farklılık gösterdiğini bulmuşlardır. Ayrıca, bu araştırmacılar, Huffaker *et al* [2009]'dan farklı olarak, araştırdıkları dört SNP'yi de içeren ve daha önce tanımlanmamış yeni bir haplotipin (A-A-A-T, Chr7:150,225,599-150,302,147bp) şizofren olgularda kontrollere oranla anlamlı derecede daha sık görüldüğünü saptamışlardır ($P = 0.0007$). Böylece,

hem SNP hem de haplotip ilişkililik bulguları sonucunda *HERG1* (*KCNH2*) genini şizofreni ile ilişkili yeni bir yatkınlık geni olarak belirlemişlerdir [Atalar *et al*, 2010]. 7q36.1 bölgesinde Atalar *et al* [2010] tarafından dört adet SNP kullanılarak araştırılmış olan ~76,5kb ve Huffaker *et al* [2009] tarafından yedi adet SNP kullanılarak araştırılmış olan ~65kb uzunluğundaki genomik bölgeler *HERG1* üzerinde iyi biçimde çakışmaktadır; ancak, Atalar *et al* [2010] tarafından araştırılan bölge genin 3'-aşağı yönüne doğru uzanırken Huffaker *et al* [2009] tarafından araştırılan bölge genin 5'-yukarı yönüne doğru uzanmaktadır. rs3800779 her iki çalışmada da araştırılmış ortak tek SNP'dir, ve Atalar *et al*'ın çalışmasında [2010] dört SNP arasında tek anlamlı bulunmuş SNP iken Huffaker *et al*'ın çalışmasında [2009] yedi SNP arasında en anlamlı bulunmuş SNP'dir. Böylece, her iki çalışma SNP ilişkililik bulguları ve *HERG1* (*KCNH2*) genini şizofreni ile ilişkili yeni bir yatkınlık faktörü olarak belirlemeleri yönünden örtüşmektedir. Ancak, Huffaker *et al* [2009] genin 5'-yukarı yönüne doğru uzanan bölgede araştırdıkları 3-belirteçli haplotip ilişki analizlerinde SNP'lerden daha anlamlı herhangi bir haplotip belirleyememiş iken, Atalar *et al* [2010] genin 3'-aşağı yönüne doğru uzanan bölgede şizofreni ile SNP'lere oranla daha yüksek ilişkililik gösteren yeni bir risk haplotipi (A-A-A-T, Chr7:150,225,599-150,302,147bp) saptamışlardır. Diğer çalışmadan farklı olarak bu ek bulgu, 7q36.1 bölgesinin şizofreniye *HERG1* genini aşan daha yaygın bir katılımı olabileceğini göstermektedir. Gerçekten de, şu an saptanmış olduğu kadarıyla bile *HERG1* genini 3'-aşağı intergenik bölgeye doğru birçok haplotip bloğu boyunca aşmakta olan A-A-A-T haplotipi, bu bölgede şizofreni ile ilişkili birden fazla gen ile bağıntılı olan daha geniş bir haplotipin sadece belirlenmiş bir parçası olabilir. Bu yorum, şizofrenide sözü edilen “yoğun yatkınlık lokusları” kavramı [Prathikanti & Weinberger, 2005] ile uyumludur. Alternatif olarak, A-A-A-T haplotipi 7q36.1 bölgesinde örtüştüğü ve Chr7:150,170-150,295kb pozisyonunda bulunan ~125kb uzunluğundaki kopya sayısı varyasyonu (CNV_3711) ile ilişkili olabilir. Bu varyasyon *HERG1* geninin içine 3'-ucundan itibaren ~21,5kb boyunca sokulmuş durumdadır ve A-A-A-T haplotipini oluşturan dört SNP'den (*HERG1* içinde bulunan rs 3800779 hariç) üç tanesi CNV_3711 içinde yerleşiktir. Bu durumda, A-A-A-T haplotipi gerçekte CNV_3711 varyasyonunun şizofreni ile ilişkililiğini gösteriyor olabilir. Bu yorum ise, şizofrenide çok güncel olan “kopya sayısı varyasyonları” olasılığı [Lachman, 2008] ile uyumludur.

Bu kapsamda, bu doktora tez çalışmasında, yukarıda tartışıldığı gibi, yakın zaman önce Huffaker *et al* [2009] ve çalışma grubumuzdan Atalar *et al* [2010] tarafından saptanan çok yeni bulguların biyoinformatik değerlendirmesi sonucunda kurgulanan özgün bir hipotez temelinde 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) bölgesinin bir majör psikoz olan şizofreni için bir “yoğun yakınlık lokusu” olup olmadığı ve bu bölgede bulunan dört adet gen (*ABP1*, *HERG1*, *NOS3*, *ATG9B*) ve bir adet kopya sayısı varyasyonundan (CNV_3711) hangisi veya hangilerinin şizofreniye genetik yakınlık ile ilişkili olabileceği sorularının aydınlatılması amaçlanmıştır. Bu tez çalışması, genotipleme ve haplotip analizi için bir grup SNP’nin “biyoinformatik analiz” temelinde “kanıta dayalı” olarak seçildiği ve şizofreni hasta grubunun bir “doğrulama popülasyonu” niteliğinde çalışıldığı bir araştırma tasarımı ile psikiyatri genetiğindeki çok güncel yaklaşımları kullanır niteliktedir. Yukarıda belirtilen amaç çerçevesinde, bu tez çalışması, 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) bölgesinde “kanıta dayalı” olarak belirlenen 24 adet tek nükleotid polimorfizminin “doğrulama popülasyonu” niteliğinde 80 şizofreni hastası ve 80 sağlıklı bireyde genotiplenerek genotip ve haplotip analizlerinin yapılmasını kapsamaktadır. Böylece, bu tez çalışması, 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) bölgesinin bir majör psikoz olan şizofreni için bir “yoğun yakınlık lokusu” olup olmadığını ve bu bölgede bulunan dört adet gen (*ABP1*, *HERG1*, *NOS3*, *ATG9B*) ve bir adet kopya sayısı varyasyonundan (CNV_3711) hangisi veya hangilerinin şizofreniye genetik yakınlık ile ilişkili olabileceğini aydınlatmayı hedeflemiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni ve Majör Psikozlar

“Psikoz” kavramı; dar anlamıyla, düşünce içeriğinde ve duyu algısında belirgin bozukluk (yani, delüzyonlar ve halüsinasyonlar) ile karakterize durumları tanımlarken; geniş anlamıyla, düşünce biçiminde ve davranışta daha yaygın bozulmalar (örneğin, dezorganize konuşma ve dezorganize davranış) ile karakterize durumları tanımlar [Ketter *et al*, 2004]. “Majör Psikoz” (veya “majör psikotik bozukluk”) kavramı, bilinen bir tıbbi nedene bağlı (yani, “organik” veya “ikincil”) olmayan psikotik durumları (yani, “fonksiyonel” veya “birincil” olan psikozları) ifade eder. Psikiyatride “Şizofreni” (“*dementia praecox*” veya “şizofrenik psikoz”) ve “Duygudurum Bozuklukları” (“*manic-depressive insanity*” veya “affektif psikozlar”) “Majör Psikozlar” olarak sınıflandırılırlar. Güncel tanı ölçütlerinde (*International Classification of Disorders, 10th revision, ICD-10; Diagnostic and Statistical Manual, 4th revision, DSM-IV*) “psikoz” kavramı şizofrenide geniş anlamıyla kullanılmakta iken duygudurum bozukluklarında dar anlamıyla kullanılmaktadır [Ketter *et al*, 2004].

İlk kez Emil Kraepelin tarafından “*dementia praecox*” terimi ile ayrımı yapılan şizofreni, tüm dünya toplumlarında ve her iki cinsiyette yaklaşık olarak %1 sıklığında görülen ve tipik olarak kronik seyirli olan bir psikotik bozukluktur [Austin, 2005; Mueser & McGurk, 2004]. Hastalık genellikle geç ergenlik veya erken erişkinlik döneminde başlar ve sıklıkla yaşam boyu sürer [Picchioni & Murray, 2007; Tamminga & Holcomb, 2005]. Klinik seyir hastalar arasında farklılık göstermekle birlikte genellikle başlangıçta görece daha belirgin bir kötüleşme sonrası dalgalı bir seyir niteliğinde olup zamanla görece daha sabit bir seyir biçimine dönebilir [Tamminga & Holcomb, 2005]. Hastalık klinik olarak “pozitif” (örneğin, halüsinasyonlar, delüzyonlar, düşünce bozuklukları), “negatif” (örneğin, anhedoni, sosyal çekilme, düşünce yoksulluğu) ve “kognitif” (örneğin, dikkat, bellek ve yürütücü işlev bozuklukları) olarak sınıflandırılan bir dizi nöropsikiyatrik semptom ve bulgu ile karakterizedir [Austin, 2005; Tamminga & Holcomb, 2005]. Bununla birlikte, klinik özellikler hastalar arasında önemli derecede değişkenlik gösterir [Tamminga & Holcomb, 2005]. Şizofreni tanısı DSM-IV veya ICD-10 gibi iyi yapılandırılmış klinik ölçütler temelinde konuyor

olmakla birlikte bugün için tanıda kullanılabilen herhangi bir güvenilir ve geçerli biyolojik belirteç yoktur [Austin, 2005; Mueser & McGurk, 2004].

Yine ilk kez Emil Kraepelin tarafından “*manic-depressive insanity*” terimi ile ayırımı yapılan duygudurum bozuklukları, duygudurum, mental aktivite, psikomotor aktivite ve vejetatif işlevlerde artma-yükselme (yani, “mani”) ve/veya azalma-alçalma (yani, “depresyon”) ile karakterize ve tipik olarak epizodik seyirli bir grup majör psikiyatrik bozukluktur [Angst & Gamma, 2008; Benazzi, 2007]. Epizodların klinik özelliklerine göre DSM-IV ve ICD-10 gibi güncel tanı ölçütlerinde başlıca bipolar I, bipolar II, siklotimik bozukluk, distimik bozukluk ve majör depresif bozukluk biçiminde kategorize edilen bu bozukluklar gerçekte klinik özellikleri ve seyirleri yönünden aynı kategoride yer alan hastalar arasında bile önemli derecede değişkenlik gösterirler, ve böylece hem tek bir epizodda hem de epizodların tümü kapsamında duygudurum spektrumunun mani ve/veya depresyon ucuna doğru az veya çok kaymış (“bipolar” veya “unipolar”) ve görece hafif veya ağır seyreden patolojik bir duygudurumuyla ve yaşam boyunca görece seyrek veya sık gözlenen bir epizod tekrarıyla karakterize olabilirler [Benazzi, 2006; Alda, 2004; Keller *et al*, 2007; Benazzi, 2007]. Bu bozukluklar, tanısal kategoriler arasında farklılıklar olmakla birlikte, tüm dünya toplumlarında ve her iki cinsiyette hemen her biri için yaklaşık olarak %1-5 sıklığında görülürler, ve genellikle geç ergenlik veya erken erişkinlik döneminde başlayıp sıklıkla az veya çok sayıda tekrarlayan epizodlarla yaşam boyu sürerler [Benazzi, 2007]. Duygudurum bozukluklarının tanısı da DSM-IV veya ICD-10 gibi iyi yapılandırılmış klinik ölçütler temelinde konmaktadır ve bugün için tanıda kullanılabilen herhangi bir güvenilir ve geçerli biyolojik belirteç yoktur [Benazzi, 2007; Vieta & Phillips, 2007].

Psikiyatride majör psikozlar olarak adlandırılan ve güncel tanı ölçütlerinde ayrı kategoriler biçiminde sınıflandırılmış olan şizofreni ve duygudurum bozukluklarının birbirlerinden kesin olarak farklı iki ayrı kategorik bozukluk mu oldukları, yoksa birbirleriyle süreklilik gösteren tekil bir psikoz spektrumu mu oluşturdukları bugün için tartışmalıdır [Gaebel & Zielasek, 2008; Ketter *et al*, 2004]. Klinik gözlemlerin yanı sıra kognitif, fizyolojik, anatomik, radyolojik, biyolojik ve genetik çalışmalar da bu bozuklukların birbirlerinden farklı iki ayrı bozukluk olmayıp birbirleriyle süreklilik gösteren tekil bir psikoz grubu oluşturduklarını desteklemektedir [Gaebel & Zielasek,

2008; Maier *et al*, 2006; Kempf *et al*, 2005]. Gerçekten de, klinik zeminde, birçok olgu güncel tanı ölçütlerinde tanımlanan tipik şizofreni veya tipik duygudurum bozukluğu ölçütlerine tam uymayıp her iki kategorinin bazı temel özelliklerini birlikte göstermektedir [Maier *et al*, 2006; Kempf *et al*, 2005; Lin & Mitchell, 2008]. Ayrıca, araştırma zemininde, kognitif, fizyolojik, anatomik, radyolojik, biyolojik veya genetik nitelikteki çalışmalardan elde edilen birçok bulgu da şizofreni ve duygudurum bozukluğu olguları arasında büyük oranda çakışma göstermektedir [Maier *et al*, 2006; Kempf *et al*, 2005; Lin & Mitchell, 2008]. Bu bağlamda, ilk kez Jacob Kasanin tarafından şizofreni ve duygudurum bozuklukları arasında yer alan ama bunlardan ayrı olan bir ara kategori olarak tanımlanan “şizoaffektif bozukluk” (veya “şizoaffektif psikoz”), güncel tanı sistemlerinden biri olan DSM’nin ilk sürümlerinde (DSM-I ve DSM-II) şizofreni tanı kategorisi içinde yer almışken, sonraki sürümde (DSM-III) şizofreni ve duygudurum bozukluklarından ayrı bir kategori içinde tanımlanmış, ama bugün kullanılmakta olan son sürümde (DSM-IV) yine şizofreni tanı kategorisi içine dahil edilmiştir [Craddock *et al*, 2005; Kempf *et al*, 2005]. Güncel tanı sistemlerinden bir diğeri olan ICD’nin bugün kullanılmakta olan son sürümü ise (ICD-10) şizoaffektif bozukluğu şizofreni ve duygudurum bozukluklarından ayrı bir kategori olarak ele almaktadır [Craddock *et al*, 2005; Kempf *et al*, 2005]. Bugün için, şizoaffektif psikozun, majör psikozların kategorik sınıflamasını destekler biçimde şizofrenik ve affektif psikozlardan ayrı olarak var olan üçüncü bir psikoz mu veya hem şizofrenik hem de affektif olguları içeren heterojen bir psikoz grubu mu olduğu, yoksa tekil bir psikoz spektrumunu destekler biçimde şizofrenik ve affektif psikozlar arasındaki sürekliliğin bir parçası mı olduğu tartışmalıdır [Cheniaux *et al*, 2008; Bora *et al*, 2008]. Bununla birlikte, baskın olan güncel kanıtlar, şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve duygudurum bozukluklarının birbirleriyle süreklilik gösteren tekil bir bozukluk spektrumu oluşturduklarını desteklemektedir [Lake & Hurwitz, 2007; Craddock *et al*, 2009]. Bu bağlamda, güncel tanı sistemlerinin, geçmişteki baskın kategorik yaklaşımlarından daha farklı olarak, yakın gelecekteki sürümlerinde (DSM-V ve ICD-11) bu bozuklukları spektral bir yaklaşımla da tanımlamaları çok olası gözükmemektedir [Gaebel & Zielasek, 2008]. Öte yandan, birçok güncel kanıt, yine spektral yaklaşımla uyumlu biçimde, DSM-IV ve ICD-10 gibi bugün kullanılmakta olan tanı ölçütlerinde başlıca bipolar I, bipolar II, siklotimik bozukluk, distimik bozukluk ve majör depresif bozukluk biçiminde alt kategorilere ayrılmış bulunan duygudurum bozukluklarının da

birbirlerinden farklı ayrı kategoriler oluşturmayıp birbirleriyle süreklilik gösteren bir duyugudurum bozukluk grubu olduklarını desteklemektedir [Benazzi, 2007].

2.2. Şizofreni ve Majör Psikozların Patobiyolojisinde Bilinenler

Şizofreni ve Majör psikozların patobiyolojisi konusunda bilinenler bugün için görece sınırlı ve hala tartışmalıdır. Bununla birlikte, literatürde üzerinde az veya çok bir uzlaşmanın olduğu bazı temel konular da vardır. Bu bağlamda ve temel olarak, şizofreni ve majör psikozlar, beyindeki, özellikle de neokorteks, hippokampus, bazal gangliya, talamus, serebellum ve hipotalamus gibi kortikal ve subkortikal yapılarıdaki ve bunlar arasındaki karmaşık ve tümleşik nöronal ağların ve çok-yönlü ve çok-etkileşimli biyolojik yolların yapısal ve/veya işlevsel patolojileri ile ilişkili gözükmektedir [Lewis & Gonzalez-Burgos, 2008; Jindal & Keshavan, 2008; Schloesser *et al*, 2008; Sanches *et al*, 2008]. Bu patolojiler, olasılıkla, “yapısal” olarak nöral plastisiteyi ve nöral konneksiyonu bozan ve/veya “işlevsel” olarak nörotransmisyonu ve nöromodülasyonu etkileyen patolojik nörogelişimsel süreçler sonucu oluşmaktadır [Lewis & Gonzalez-Burgos, 2008; Jindal & Keshavan, 2008; Schloesser *et al*, 2008; Sanches *et al*, 2008]. Şizofreni ve majör psikozların bu özgül patobiyolojik süreçlerine temel apoptotik, inflamatuvar, mitokondriyal ve/veya oksidatif mekanizmalar da olasılıkla katılmaktadır [Jarskog *et al*, 2005; Carter, 2006; Schloesser *et al*, 2008; Carter, 2007].

Şizofrenide birincil olarak tutulan beyin bölgeleri başlıca dorsolateral prefrontal korteks ve hippokampus gibi gözükmektedir [Keshavan *et al*, 2008; Fatemi & Folsom, 2009; Pantelis *et al*, 2005]. Birincil olarak etkilenmiş olması olası diğer öncelikli beyin bölgeleri ise bazal gangliya, talamus, serebellum ve hipotalamustur [Keshavan *et al*, 2008; Fatemi & Folsom, 2009; Pantelis *et al*, 2005]. Temporopariyetal korteks gibi diğer kortikal yapılar ve amigdala gibi diğer subkortikal yapılar da birincil olarak tutulmuş beyin bölgeleri arasında yer alıyor olabilir [Keshavan *et al*, 2008; Fatemi & Folsom, 2009; Pantelis *et al*, 2005]. Şizofrenideki odak patoloji, olasılıkla, beyindeki dopamin nörotransmisyonuna ve dopaminerjik nöromodülasyona ilişkin bir bozukluktur [Van Den Bogaert, 2006; Howes & Kapur, 2009]. Şizofrenideki bu dopaminerjik bozukluk, subkortikal-limbik yapılarda hiperdopaminerjik bir durum ve kortikal-prefrontal yapılarda hipodopaminerjik bir durum biçiminde karmaşık olabilir gözükmektedir [Van Den Bogaert, 2006; Toda & Abi-Dargham, 2007; Howes & Kapur,

2009; Meisenzahl *et al*, 2007]. Başlıca serotonin, glutamat, GABA ve asetilkolin olmak üzere diğer nörotransmitterlerin de dopamin veya birbirleriyle etkileşimleri temelinde veya doğrudan bir biçimde şizofreni patobiyolojisine birincil derecede katılımları olasılıkla vardır [Van Den Bogaert, 2006; Lisman *et al*, 2008; Lang *et al*, 2007; Frankle, 2007; Meisenzahl *et al*, 2007]. Ancak, nörotransmisyon ve nöromodülasyondaki bu birincil bozukluklardan hangilerinin öncül ve hangilerinin ardıl oldukları ve aralarındaki ilişkinin ve etkileşimin boyutu ve niteliği henüz açıkça bilinmemektedir [Lisman *et al*, 2008; Lang *et al*, 2007; Keshavan *et al*, 2008]. Ayrıca, şizofrenideki bu nörotransmisyon ve nöromodülasyon bozukluklarına, sadece nörotransmitterlerin değil, başlıca BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*, beyinden türeyen nörotrofik faktör) olmak üzere nörotrofinlerin ve ilişkili nörotrofik yolların da birincil derecede katılımları olasılıkla vardır [Van Den Bogaert, 2006; Buckley *et al*, 2007]. Öte yandan, sadece nöronal hücreler değil, glial hücreler de nöronal-glial hücre etkileşimi ve işlev birlikteliği çerçevesinde bu bozukluğun patofizyolojisine katılım gösteriyor olabilir [Kondziella *et al*, 2007]. Sonuçta, şizofrenide, olasılıkla, nöral plastisiteyi ve nöral konneksiyonu “yapısal” olarak bozan patolojik nörogelişimsel süreçler sonucunda nörotransmisyonun ve nöromodülasyonun “işlevsel” olarak bozulması ile karakterize ve tipik olarak kronik nitelikte bir “kortikal/subkortikal nöral diskonneksiyon” durumu var gözükmemektedir [Lewis & Gonzalez-Burgos, 2008; Jindal & Keshavan, 2008; Karlsgodt *et al*, 2008].

Diğer bir majör psikoz olan duygudurum bozukluklarında ise, şizofreniye oranla görece daha az araştırılmış ve anlaşılmış olmakla birlikte, birincil olarak tutulan beyin bölgeleri –şizofreniyle benzerlik gösterir biçimde– başlıca prefrontal korteks, hippocampus, bazal gangliya, talamus, serebellum ve hipotalamus gibi gözükmemektedir [Schloesser *et al*, 2008; Ng *et al*, 2009; Sanches *et al*, 2008; Konarski *et al*, 2008]. Temporopariyetal korteks gibi diğer kortikal yapılar ve amigdala gibi diğer subkortikal yapılar da birincil olarak tutulmuş beyin bölgeleri arasında yer alıyor olabilir [Schloesser *et al*, 2008; Ng *et al*, 2009; Sanches *et al*, 2008; Konarski *et al*, 2008]. Duygudurum bozukluklarındaki odak patoloji, olasılıkla, beyindeki serotonin nörotransmisyonuna ve serotonerjik nöromodülasyona ilişkin bir bozukluktur [Van Den Bogaert, 2006; Martinowich & Lu, 2008]. Duygudurum bozukluklarındaki bu serotonerjik bozukluk özellikle prefrontal-kortikal-limbik-subkortikal çevrimdeki bir serotonerjik regülasyon bozukluğu imiş gibi görünmektedir [Van Den Bogaert, 2006].

Başlıca noradrenalin, glutamat, GABA ve dopamin olmak üzere diğer nörotransmitterlerin de serotonin veya birbirleriyle etkileşimleri temelinde veya doğrudan bir biçimde duygudurum bozukluklarının patobiyolojisine birincil derecede katılımları olasılıkla vardır [Van Den Bogaert, 2006]. Ancak, şizofrenide olduğu gibi, nörotransmisyon ve nöromodülasyondaki bu birincil bozukluklardan hangilerinin öncül ve hangilerinin ardıl oldukları ve aralarındaki ilişkinin ve etkileşimin boyutu ve niteliği henüz açıkça bilinmemektedir [Van Den Bogaert, 2006]. Ayrıca, duygudurum bozukluklarındaki bu nörotransmisyon ve nöromodülasyon bozukluklarına, sadece nörotransmitterlerin değil, başlıca BDNF olmak üzere nörotrofinlerin ve ilişkili nörotrofik yolların da birincil derecede katılımları olasılıkla vardır [Van Den Bogaert, 2006; Shaltiel *et al*, 2007; Martinowich & Lu, 2008]. Öte yandan, sadece nöronal hücreler değil, glial hücreler de nöronal-glial hücre etkileşimi ve işlev birlikteliği çerçevesinde bu bozuklukların patofizyolojisine katılım gösteriyor olabilir [Schloesser *et al*, 2008]. Sonuçta, duygudurum bozukluklarında, olasılıkla, nöral plastisiteyi ve nöral konneksiyonu “yapısal” olarak bozan patolojik nörogelişimsel süreçler sonucunda nörotransmisyonun ve nöromodülasyonun “işlevsel” olarak bozulması ile karakterize ve tipik olarak epizodik nitelikte bir “emosyonel/sirkadyen disregülasyon” durumu var gözükmemektedir [Schloesser *et al*, 2008; Sanches *et al*, 2008; McClung, 2007].

Sonuç olarak, majör psikozlar, hem şizofreni hem de duygudurum bozuklukları bağlamında, nöral plastisiteyi ve nöral konneksiyonu “yapısal” olarak bozan patolojik *nörogelişimsel* süreçler sonunda, ve şizofreni ve duygudurum bozuklukları arasında büyük oranda örtüşen nöroanatomik bölgelerin yine büyük oranda örtüşen patobiyolojik mekanizmalarla tutulması sonucunda, başlıca nörotransmitterler aracılığıyla biyokimyasal olarak işleyen *nörotransmisyonun* ve başlıca iyon kanalları aracılığıyla elektrofizyolojik olarak işleyen *nöromodülasyonun* “işlevsel” olarak bozulması ile oluşuyor gözükmemektedirler [Lewis & Gonzalez-Burgos, 2008; Jindal & Keshavan, 2008; Schloesser *et al*, 2008; Sanches *et al*, 2008]. Bu çerçevede, klinik, kognitif, fizyolojik, anatomik, radyolojik, biyolojik ve genetik özellikler yönünden şizofreni ve duygudurum bozuklukları arasında –bir önceki bölümde aktarılmış olduğu gibi– gözlenen büyük orandaki “çakışmalar” da, olasılıkla, bu bozukluklar arasında patobiyolojik süreçler ve mekanizmalar açısından –bu bölümde aktarılmış olduğu gibi– var gözükken belirgin “örtüşmeler” sonucu olmalıdır [Van Den Bogaert, 2006; Ross *et al*, 2006].

2.3. Şizofreni ve Majör Psikozların Patogenezinde Önerilenler

Şizofreni ve majör psikozlar, etyopatogenezleri henüz aydınlatılamamış olmakla birlikte, bugün için, çevresel ve genetik etmenlerin birlikte rol oynadığı “kompleks” veya “mültifaktöryel” özellikte bozukluklar olarak görülmektedirler [Porteous, 2008; MacDonald & Schulz, 2009; Tandon *et al*, 2008; Falkai *et al*, 2008]. Gerçekten de, etyopatogeneze ilişkin bildirilen bulgular tartışmasız ve çelişkisiz olmamakla birlikte, araştırmalarda, az sayıda ama büyük etkili çevresel veya genetik etmen yerine, çok sayıda ama küçük etkili çevresel (örneğin, obstetrik komplikasyonlar, viral enfeksiyonlar, kafa travması, yaşam stresörleri, psikolojik travma, göç, madde kullanımı gibi) veya genetik (örneğin, *NRG1*, *DTNBP1*, *RGS4*, *DAOA*, *COMT*, *DISC1*, *BDNF*, *CLOCK* genlerindeki varyasyonlar gibi) etmenler bu bozukluklar ile ilişkili bulunmuşlardır [Tandon *et al*, 2008; Falkai *et al*, 2008; Fatemi & Folsom, 2009]. Bu bağlamda, bu bulgular patobiyolojiye ilişkin bilinenler ile birlikte değerlendirildiğinde, majör psikozlar, prenatal, perinatal ve/veya postnatal nöral gelişim dönemlerinden bir veya daha fazlasında eşzamanlı veya ardışık olarak etkiyen bir veya daha fazla sayıda çevresel etmen ile bir veya daha fazla sayıda genetik etmenin birlikte rol alarak normal nörogelişimsel süreçleri olumsuz yönde etkilemesi sonucu oluşan “mültifaktöryel” ve “nörogelişimsel” bozukluklar olarak öngörülmektedirler [Murray *et al*, 2004; Van Winkel *et al*, 2008; Collip *et al*, 2008; Iritani, 2007]. Bu kapsamda, şizofreni ve majör psikozların patogenezinde, hangi genetik ve hangi çevresel etmenlerin hangi nöral gelişim dönemlerinde nasıl bir patojenik ilişki içinde bulundukları ve bunun hangi nörogelişimsel süreçlere nasıl bir patolojik etki gösterdiği, ve bu patojenik ilişki ve patolojik etkinin tek sayıda ve eşzamanlı mı veya çok sayıda ve ardışık mı olduğu konularında farklılıklar gösteren değişik tipte birçok “mültifaktöryel-nörogelişimsel model” önerilmiştir [Murray *et al*, 2004; Van Winkel *et al*, 2008; Collip *et al*, 2008; Iritani, 2007]. Ancak, bu modellerden hangilerinin hangi açılardan ne derecede doğru oldukları henüz tartışmalıdır.

Öte yandan, literatürde şizofreni ve majör psikozların bugün için ağırlıklı olarak “mültifaktöryel-nörogelişimsel” temelde öngörülmekte olan patogenezi ile ilişkili olarak dikkate alınması gereken ve “aynı temelde ama daha karmaşık süreçleri” veya “farklı temellerde ve alternatif olasılıkları” savunan başka görüşler, önermeler veya modeller de vardır. Bu bağlamda: **(1)** Şizofreni ve majör psikozlar, gerçekte, “mültifaktöryel bozukluklar” olmak yerine, bazı olgularda çevresel ve bazı olgularda

genetik etmenlerin rol oynadığı ve farklı olgularda farklı bir çevresel veya genetik etmenin patojenik olduğu bir “heterojen bozukluklar grubu” da olabilirler, çünkü toplum düzeyinde “çok etmenli” olarak gözlenen bir hastalığın birey düzeyinde de “çok etmenli” olması gerekmeyip birey düzeyinde “tek veya birkaç etmenli” olan bir hastalığın genetik ve klinik heterojenite sonucu toplum düzeyinde “çok etmenli” biçimde gözlenmesi olasıdır [Askland, 2006]. Mültifaktöryel bozukluklarda genetik bir etmen bir “yatkınlık faktörü” biçiminde ve çevresel bir etmen bir “risk faktörü” biçiminde etkirken, heterojen bozukluklarda genetik veya çevresel bir etmen genetik veya çevresel bir “patojen” biçiminde etkir [Askland, 2006; Caspi & Moffitt, 2006]. Böylece, mültifaktöryel hastalık sürecindeki etmenler sıklıkla “fenotipik değiştiriciler” olarak davranırken, heterojen hastalık sürecindeki etmenler olasılıkla “birincil patolojik belirleyiciler” olarak davranır [Askland, 2006]. Dahası, mültifaktöryel ve heterojen hastalık modelleri birbirlerini dışlayıcı olmayıp hastalığın ortaya çıkmasında birlikte çalışıyor da olabilirler [Askland, 2006]. Dolayısıyla, şizofreni ve majör psikozlar “mültifaktöryel bozukluklar” olabilecekleri kadar “heterojen bozukluklar” da olabilirler gözükmektedir. **(2)** Şizofreni ve majör psikozlardaki birincil patogeneze başlıca “nörogelişimsel süreçler” ile ilişkili gözükmele birlikte, özellikle şizofrenide olmak üzere bazı majör psikoz olgularında “nörodejeneratif süreçler”in de patogeneze birincil olarak katılması veya ikincil olarak katkıda bulunması olasıdır [Perez-Neri *et al*, 2006; Rajkowska, 2002]. Gerçekten de, postmortem beyin dokularında yapılan nöropatolojik çalışmalarda olguların bir bölümünde nörogelişimsel bulguların yanısıra belli derecede ve çeşitte nörodejeneratif bulgular da gözlenmektedir [Perez-Neri *et al*, 2006; Rajkowska, 2002]. Dolayısıyla, şizofreni ve majör psikozlar “nörogelişimsel bozukluklar” olmalarının yanısıra ve bunun ötesinde “nörodejeneratif özellikler” de gösteriyorlar gözükmektedir. **(3)** Şizofreni ve majör psikozların patogenezinde öngörülen “Gen-Çevre İlişkisi” (G-E; *Gene-Environment Association*) kompleks nitelikteki diğer tıbbi hastalıklarda gözlenenden çok daha karmaşık bir özellikte olabilir; ve, birincisi, genetik varyasyonların özel çevresel faktörlere duyarlı olmayı belirlemesini niteleyen “Gen-Çevre Etkileşimi” ($G \times E$; *Gene-Environment Interaction*), ve ikincisi, genetik varyasyonların özel çevresel faktörlerle karşılaşmayı belirlemesini niteleyen “Gen-Çevre Bağlılaşımı” (rGE; *Gene-Environment Correlation*)” biçiminde iki farklı tipte olabilir [Van Os *et al*, 2008; Thapar *et al*, 2007; Jaffee & Price, 2007]. Dahası ve ilginç olarak, ayrı tipteki bu iki gen-çevre ilişkisi, yakın zaman önce nikotin

bağımlılığına eğilim ile akciğer kanserine yatkınlık örneğinde bildirildiği gibi [Volkow *et al*, 2008], belli bir patolojik etki yaratma doğrultusunda patojenik sinerji de gösterebilirler: Nikotinik asetilkolin reseptörünün (nAChR) $\alpha 3/\alpha 5/\beta 4$ altüniteleri gen kümesindeki bir genetik varyasyon, bir yandan $-G \times E$ kapsamında– akciğer dokusunda nAChR ekspresyonunu etkileyerek nikotin kullanımı varlığında akciğer kanseri gelişimine genetik olarak yatkın olmaya yol açarken, öte yandan $-rGE$ kapsamında– beyin dokusunda nAChR ekspresyonunu etkileyerek nikotin bağımlılığına genetik olarak eğilimli olmaya da yol açmaktadır [Volkow *et al*, 2008]. Dolayısıyla, şizofreni ve majör psikozlarda gen-çevre ilişkisi bağlamında sadece $G \times E$ değil rGE de söz konusudur gözükmektedir. (4) Şizofreni ve majör psikozların patogenezinde öngörülen çevresel etmenler, sadece “organik faktörler” biçiminde değil, “psikososyal stresörler” biçiminde de olabilirler [Van Winkel *et al*, 2008]. Gerçekten de, psikososyal stresörler de organik faktörler kadar majör psikozların patobiyolojisine etkiyebilirler gözükmektedir [Van Winkel *et al*, 2008]. (5) Şizofreni ve majör psikozların patogenezinde öngörülen genetik etmenler ise, sadece “genetik varyasyonlar” biçiminde değil, “epigenetik modifikasyonlar” biçiminde de olabilirler [Petronis, 2004; Oh & Petronis, 2008; Tsankova *et al*, 2007]. Gerçekten de, epigenetik modifikasyonlar da genetik varyasyonlar kadar majör psikozların patogenezinde yer alabilirler gözükmektedir [Petronis, 2004; Oh & Petronis, 2008; Tsankova *et al*, 2007].

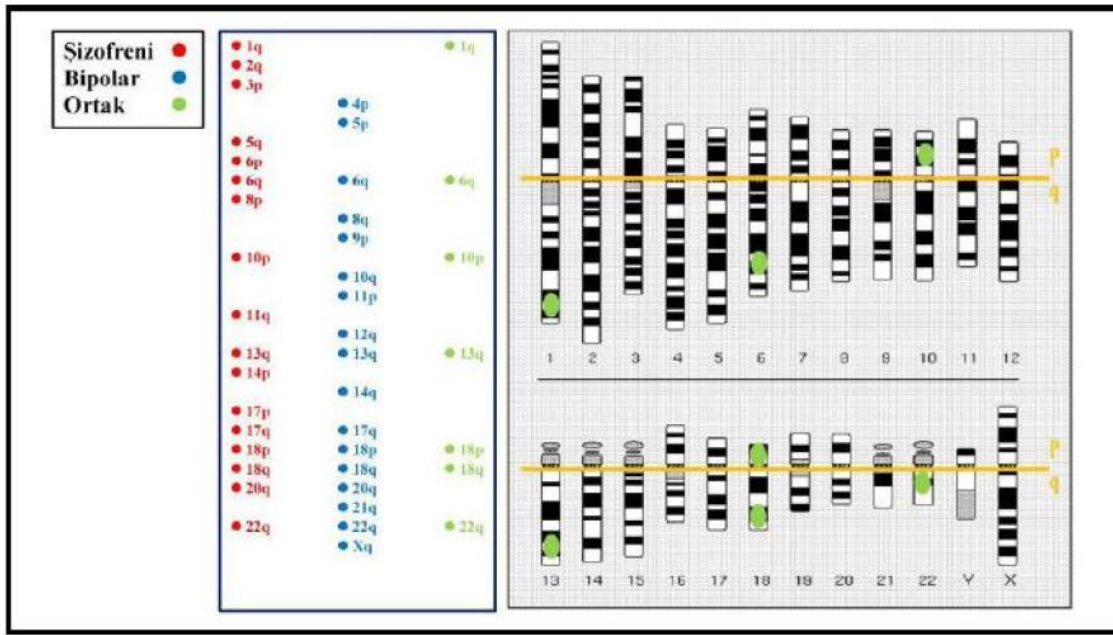
Sonuç olarak, şizofreni ve majör psikozlar bugün için çevresel ve genetik etmenlerin birlikte rol oynadığı mültifaktöryel bozukluklar olarak görülüyor olsalar da, bu bozuklukların etyopatogeneze yönelik çalışmalarda, (a) mültifaktöryel hastalık modeli kadar heterojen hastalık modelinin de dikkate alınması, (b) nörogelişimsel süreçlerin yanısıra nörodejeneratif süreçlerin de gözetilmesi, (c) gen-çevre etkileşiminin yanısıra gen-çevre bağlaşımlarının da dikkate alınması, (d) organik çevresel faktörler kadar psikososyal çevresel stresörlerin de gözetilmesi, ve (e) genetik varyasyonların yanısıra epigenetik modifikasyonların da göz önüne alınması önemli gözükmektedir.

2.4. Şizofreni ve Majör Psikozların Genetiğinde Bulgular ve Yaklaşımlar

Şizofreni ve majör psikozların moleküler genetik araştırmalarında istenilen başarıya henüz ulaşılabilmiş değildir, ve genetik araştırmalardan elde edilen sonuçlar bu bozuklukların etyopatogenezi ve patobiyolojisi bağlamındaki bilgilerimize önemli bir katkı henüz sağlayamamıştır [O'Donovan *et al*, 2009]. Bugüne kadar kullanılmış olan

klasik klinik bakış açıları, görece dar kapsamlı genetik yaklaşımlar ve klasik genetik yöntem ve araçlar bu bozuklukların genetik etyolojisini ortaya koymada yeterli olamamış olabilir; ve böylece, hem bağlantı ve ilişki çalışmalarında, hem genomun yapısal analizlerinde, ve hem de gen dizi ve ekspresyon analizlerinde tüm-genom incelemesine olanak veren bugünkü yüksek teknoloji genetik yöntem ve araçların, geniş kapsamlı genetik yaklaşımların ve yeni klinik bakış açılarının genetik etyolojiyi açığa çıkarmada daha etkili olması öngörülebilir [O'Donovan *et al*, 2009; Porteous, 2008; Craddock *et al*, 2009; Craddock *et al*, 2007; Jablensky, 2006].

Majör psikozlar içinde moleküler genetik araştırmalar açısından en çok ilgi odağı olmuş ve araştırılmış iki ana tanı kategorisi olan şizofreni ve bipolar bozuklukta iyi tasarımı birden fazla genetik çalışmada ve/veya bu tür genetik çalışmaların meta-analizlerinde bu bozukluklar ile bağlantılı bulunmuş başlıca kromozomal bölgeler ve ilişkili bulunmuş başlıca genler [Zuchner *et al*, 2007; Gogos & Gerber, 2006; Karoutzou *et al*, 2008; Owen *et al*, 2005; Owen *et al*, 2004; Serretti & Mandelli, 2008; Kato, 2007; Craddock & Sklar, 2008; Craddock & Forty, 2006] sırasıyla **Şekil 2-4-1** ve **Şekil 2-4-2**'de gösterilmiştir. Literatürde bildirilmiş genetik bulgular şizofreni ve bipolar bozukluk gibi ana tanı kategorileri arasında önemli oranda çakışma göstermektedir, ve dolayısıyla majör psikozların birbirlerinden kesin olarak ayrılabilir kategorik bozukluklar olmayıp birbirleriyle süreklilik gösteren tekil bir psikoz spektrumu oluşturduklarını destekler niteliktedir (**Şekil 2-4-3**) [Owen *et al*, 2007; Craddock *et al*, 2006; Maier, 2008; Ivleva *et al*, 2008; Potash, 2006].



Şekil 2-4-1.

Şizofreni (●), Bipolar Bozukluk (●) veya her ikisiyle de (●) bağlantılı bulunmuş başlıca kromozomal bölgeler.

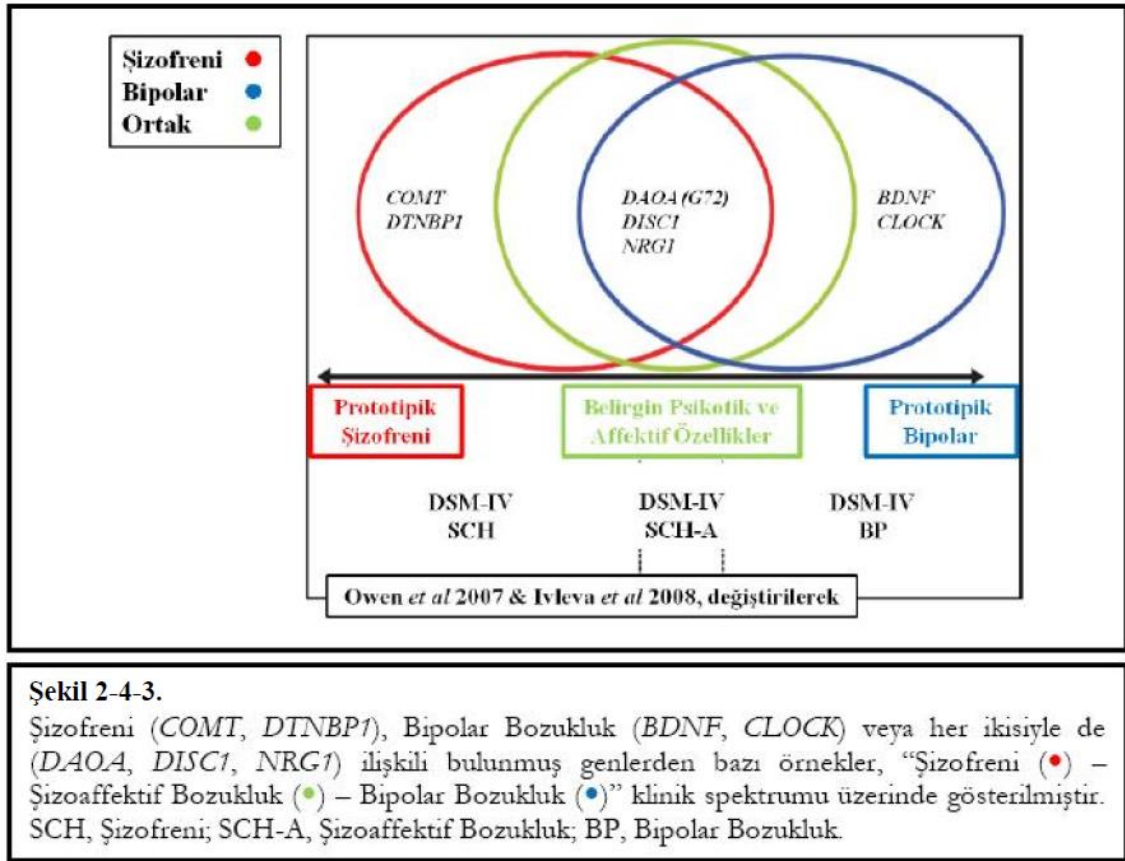
Şizofreni	Gen	Kromozom	Ürün
●	5HTT	17q11-q12	5-hydroxytryptamine transporter
●	ARNTL	11p15	Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like
●	BDNF	11p13	Brain-derived neurotrophic factor
●	COMT	22q11 *	Catechol-O-methyltransferase
●	DISC1	1q42 **	Disrupted-in-schizophrenia 1
●	DAOA (G72)	13q34	D-amino acid oxidase activator
●	DRD3	3q13	Dopamine receptor D3
●	DRD4	11p15	Dopamine receptor D4
●	DTNBP1	6p22	Dysbindin / Dystrobrevin-binding protein 1
●	MAOA	Xp11	Monoamine oxidase A
●	NRG1	8p21-p22	Neuregulin 1
●	PER3	1p36	Period homolog 3
●	PRODH	22q11 *	Proline dehydrogenase
●	RGS4	1q23	Regulator of G-protein signalling 4
●	TPH2	12q21	Tryptophan hydroxylase 2
●	ZDHHC8	22q11 *	Zinc finger, DHHC-type containing protein 8

* del(22q11)

** t(1;11)(q42;q14)

Şekil 2-4-2.

Şizofreni (●), Bipolar Bozukluk (●) veya her ikisiyle de (●) ilişkili bulunmuş başlıca genler.



Genel olarak, literatürdeki genetik çalışmaların sonuçları arasında önemli oranda çelişki ve çeşitlilik ve özgün bulguların sonradan doğrulanmasında büyük oranda başarısızlık vardır. Bunun nedenleri, örneklem farklılıkları, örneklem hataları, etnik köken farklılıkları, çalışma tasarımı farklılıkları, klinik fenotip tanımı farklılıkları, klinik değişken seçimi farklılıkları, genetik yöntem farklılıkları, biyolojik örnek seçimi farklılıkları, biyolojik örnek sayısı farklılıkları, genetik belirteç veya varyasyon seçimi farklılıkları, genotipleme hataları, çoklu-test hataları, yayımlama önceliği hataları gibi yöntemsel farklılıklar veya hatalar olabilir, ve bu nedenle moleküler genetik araştırmalarda hem klinik hem de genetik yöntemsel sorunlara dikkat edilmeli ve çalışma tasarımlarına özen gösterilmelidir [Craddock *et al*, 2007]. Öte yandan, bundan böyle şizofreni ve majör psikozaın moleküler genetik araştırmalarında istenilen başarıya ulaşılabilmesi ve genetik araştırmalardan elde edilen sonuçların bu bozuklukların etyopatogenezi ve patobiyolojisi konusundaki bilgilerimize anlamlı katkılar sağlayabilmesi için, (a) sadece genomun ~%1’ini oluşturan kodlayan dizilerin (yani, genlerin) değil, regülatör ve diğer kodlamayan diziler (yani, intergenik ve intragenik kodlamayan diziler) de dahil olmak üzere tüm genomun çalışılması

[O'Donovan *et al*, 2009; Porteous, 2008; Lachman, 2008; Perkins *et al*, 2005]; (b) sadece genom ve genlerdeki sık varyasyonların değil, seyrek varyasyonların da çalışılması [O'Donovan *et al*, 2009; Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee, 2009; McClellan *et al*, 2007]; ve (c) sadece gen dizisinin (yani, genetik varyasyonların) değil, gen ekspresyonunun (yani, genetik regülasyonların ve epigenetik modifikasyonların) da çalışılması [Porteous, 2008; Bray, 2008; Perkins *et al*, 2005; Petronis, 2004; Oh & Petronis, 2008; Tsankova *et al*, 2007] önemli ve gerekli gözükmektedir.

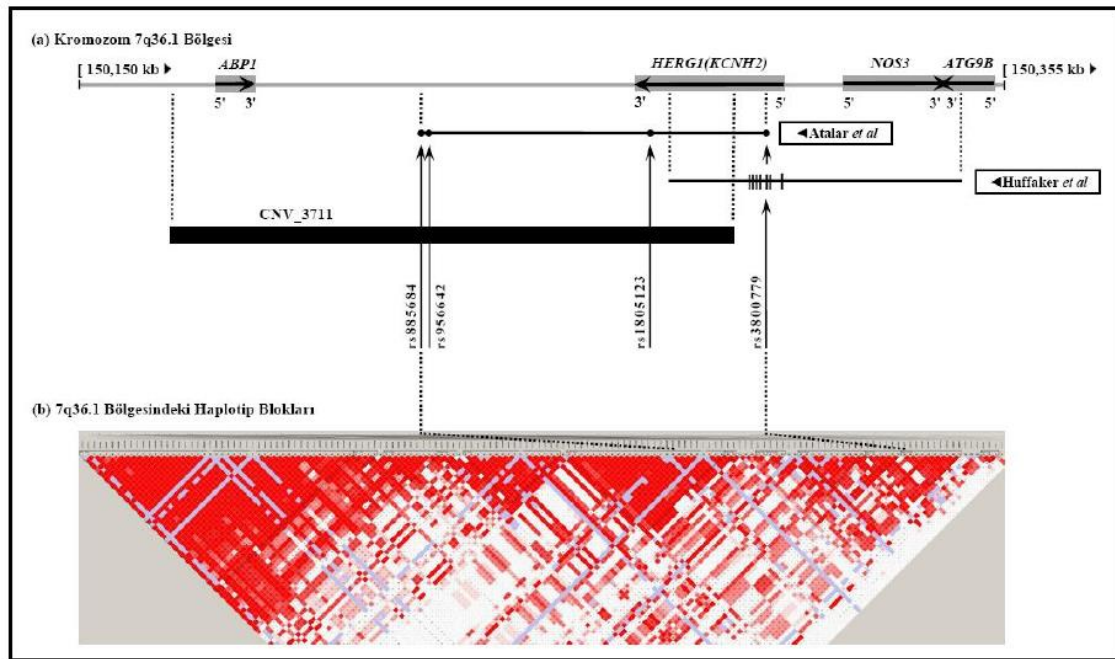
2.5. Bilimsel Dayanak, Amaç ve Kapsam

Yukarıdaki genel bilgiler temelinde, bu projenin ana bilimsel dayanağını Huffaker *et al* [2009] ve Atalar *et al* [2010] tarafından yapılan ve ilgili literatürde çok güncel olan iki araştırmanın sonuçları ve bizim bu çalışmaların bulguları üzerine kurguladığımız kanıta-dayalı özgün hipotezimiz oluşturmaktadır.

2009 Mayıs ayında *Nature Medicine* dergisinde yayınlanan makalelerinde Huffaker *et al* [2009] literatür temelinde seçtikleri 10 adet şizofreni aday genini HapMap Tag SNP'lerini (SNP, *single nucleotide polymorphism*, tek nükleotid polimorfizmi) kullanarak araştırmışlar ve bunlardan birinin (*NOS3*, *Nitric Oxide Synthase 3*, *Endothelial Cell*) bulunduğu 7q36.1 bölgesinde yer alan bir Tag SNP ile şizofreni arasında ilişkililik olduğunu belirlemişlerdir. Bu bulgudan hareket ederek, aynı bölgede ve *NOS3* geninin 5'-yukarı yönünde yerleşik olan *KCNH2* (*Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily H Member 2*; *HERG1*, *Human Ether-A-Go-Go-Related Gene 1*) genini Amerikan, Alman, Ermeni veya İtalyan popülasyonunu içeren beş ayrı klinik veri setinde yedi adet SNP kullanarak araştırmışlar ve meta-analiz sonucunda *KCNH2* (*HERG1*) geninde bulunan altı adet SNP ile şizofreni arasında ilişkililik saptamışlardır. Ancak, 3-belirteçli haplotip ilişki analizlerinde SNP'lerden daha anlamlı herhangi bir haplotip belirleyememişlerdir. Sonuçta, *KCNH2* (*HERG1*) genini şizofreni ile ilişkili yeni bir gen olarak bildirmişlerdir [Huffaker *et al*, 2009]. Öte yandan, bağımsız bir başka araştırma grubu olarak bizim çalışma ekibimizden Atalar *et al* [2010] 7q36.1 bölgesinde Chr7:150,272,982-150,305,947bp pozisyonunda yerleşik *HERG1* (*KCNH2*) geninin şizofreni için bir genetik yatkınlık faktörü olabileceğini hipotez-temelli olarak öngörerek, ikisi genin 3'-aşağı intergenik bölgesinde (rs885684 ve rs956642) ve ikisi gen içinde (rs1805123 ve rs3800779) yer alan dört adet SNP'yi şizofren olgular ve

sağlıklı kontrollerde genotipleyerek SNP ve haplotip ilişki analizi yapmışlardır. Bunun sonucunda, *HERG1* geni intron 2 içinde yer alan rs3800779'nin hem allel ($P = 0.018$) hem genotip ($P = 0.023$) dağılımlarında olgular ve kontroller arasında anlamlı farklılık gösterdiğini bulmuşlardır. Ayrıca, bu araştırmacılar, Huffaker *et al* [2009]'dan farklı olarak, araştırdıkları dört SNP'yi de içeren ve daha önce tanımlanmamış yeni bir haplotipin (A-A-A-T, Chr7:150,225,599-150,302,147bp) şizofren olgularda kontrollere oranla anlamlı derecede daha sık görüldüğünü saptamışlardır ($P = 0.0007$). Böylece, hem SNP hem de haplotip ilişkililik bulguları sonucunda *HERG1* (*KCNH2*) genini şizofreni ile ilişkili yeni bir yatkınlık geni olarak belirlemişlerdir [Atalar *et al*, 2010]. 7q36.1 bölgesinde Atalar *et al* [2010] tarafından dört adet SNP kullanılarak araştırılmış olan ~76,5kb ve Huffaker *et al* [2009] tarafından yedi adet SNP kullanılarak araştırılmış olan ~65kb uzunluğundaki genomik bölgeler **Şekil 2-5-1a**'da karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Her iki bölge *HERG1* üzerinde iyi biçimde çakışmaktadır; ancak, Atalar *et al* [2010] tarafından araştırılan bölge genin 3'-aşağı yönüne doğru uzanırken Huffaker *et al* [2009] tarafından araştırılan bölge genin 5'-yukarı yönüne doğru uzanmaktadır (**Şekil 2-5-1a**). rs3800779 her iki çalışmada da araştırılmış ortak tek SNP'dir, ve Atalar *et al*'ın çalışmasında [2010] dört SNP arasında tek anlamlı bulunmuş SNP iken Huffaker *et al*'ın çalışmasında [2009] yedi SNP arasında en anlamlı bulunmuş SNP'dir. Böylece, her iki çalışma SNP ilişkililik bulguları ve *HERG1* (*KCNH2*) genini şizofreni ile ilişkili yeni bir yatkınlık faktörü olarak belirlemeleri yönünden örtüşmektedir. Ancak, Huffaker *et al* [2009] genin 5'-yukarı yönüne doğru uzanan bölgede araştırdıkları 3-belirteçli haplotip ilişki analizlerinde SNP'lerden daha anlamlı herhangi bir haplotip belirleyememiş iken, Atalar *et al* [2010] genin 3'-aşağı yönüne doğru uzanan bölgede şizofreni ile SNP'lere oranla daha yüksek ilişkililik gösteren yeni bir risk haplotipi (A-A-A-T, Chr7:150,225,599-150,302,147bp) saptamışlardır. Diğer çalışmadan farklı olarak bu ek bulgu, 7q36.1 bölgesinin şizofreniye *HERG1* genini aşan daha yaygın bir katılımı olabileceğini göstermektedir. Gerçekten de, şu an saptanmış olduğu kadarıyla bile *HERG1* genini 3'-aşağı intergenik bölgeye doğru birçok haplotip bloğu boyunca aşmakta olan (**Şekil 2-5-1a** ve **-1b**) A-A-A-T haplotipi, bu bölgede şizofreni ile ilişkili birden fazla gen ile bağıntılı olan daha geniş bir haplotipin sadece belirlenmiş bir parçası olabilir. Bu yorum, şizofrenide sözü edilen “yoğun yatkınlık lokusları” kavramı [Prathikanti & Weinberger, 2005] ile uyumludur. Alternatif olarak, A-A-A-T haplotipi 7q36.1 bölgesinde örtüştüğü ve Chr7:150,170-150,295kb

pozisyonunda bulunan ~125kb uzunluğundaki kopya sayısı varyasyonu (CNV_3711) ile ilişkili olabilir (Şekil 2-5-1a). Bu varyasyon *HERG1* geninin içine 3'-ucundan itibaren ~21,5kb boyunca sokulmuş durumdadır ve A-A-A-T haplotipini oluşturan dört SNP'den (*HERG1* içinde bulunan rs 3800779 hariç) üç tanesi CNV_3711 içinde yerleşiktir. Bu durumda, A-A-A-T haplotipi gerçekte CNV_3711 varyasyonunun şizofreni ile ilişkililiğini gösteriyor olabilir. Bu yorum ise, şizofrenide çok güncel olan “kopya sayısı varyasyonları” olasılığı [Lachman, 2008] ile uyumludur.



Şekil 2-5-1.

(a) Kromozom 7q36.1 Bölgesi. 7q36.1 bölgesinde Chr7:150,150-150,355kb pozisyonunda yer alan 205kb uzunluğundaki genom bölgesi (üstteki gri yatay çizgi) ve bu bölgede yerleşik *ABP1*, *HERG1* (*KCNH2*), *NOS3* ve *ATG9B* genleri (gri kutular) gösterilmiştir. Üstteki siyah yatay çizgi Atalar *et al* [2010] tarafından araştırılmış olan ~76kb ve altteki siyah yatay çizgi Huffaker *et al* [2009] tarafından araştırılmış olan ~65kb uzunluğundaki genomik bölgelerin karşılaştırmalı pozisyonlarını (dikey kesik çizgiler) göstermektedir. Her iki bölge *HERG1* üzerinde iyi biçimde çakışmaktadır; ancak, Atalar *et al* tarafından araştırılan bölge genin 3'-aşağı yönüne doğru uzanırken Huffaker *et al* tarafından araştırılan bölge genin 5'-yukarı yönüne doğru uzanmaktadır. Üstteki siyah yatay çizgi üzerindeki siyah daireler (●) Atalar *et al* tarafından yapılan çalışmada araştırılmış olan dört adet SNP'nin lokalizasyonunu belirtmektedir. Altteki siyah yatay çizgi üzerindeki küçük dikey çizgiler (|) Huffaker *et al* tarafından yapılan çalışmada araştırılmış olan yedi adet SNP'nin lokalizasyonunu göstermektedir. rs3800779 her iki çalışmada da araştırılmış tek ortak SNP'dir, ve Atalar *et al*'ın çalışmasında anlamlı bulunmuş tek SNP iken Huffaker *et al*'ın çalışmasında en anlamlı bulunmuş SNP'dir. Altteki siyah yatay dikdörtgen, 7q36.1 bölgesinde Chr7:150,170-150,295kb pozisyonunda bulunan ~125kb uzunluğundaki kopya sayısı varyasyonunun (CNV_3711) lokalizasyonunu (dikey kesik çizgiler) göstermektedir. Bu varyasyon *HERG1* geninin içine 3'-ucundan itibaren ~21,5kb boyunca sokulmuş durumdadır. Atalar *et al* tarafından şizofreni ile ilişkiliği saptanmış olan AAAT haplotipini oluşturan dört adet SNP'den rs3800779 hariç üç tanesi CNV_3711 varyasyonu içinde yerleşiktir.

(b) 7q36.1 Bölgesindeki Haplotip Blokları. HapMap projesinin CEU (Kuzey ve Batı Avrupa kökenli Amerikalı beyaz ırk) popülasyonunda 7q36.1 bölgesinde Chr7:150,150-150,355kb pozisyonunda tanımlanmış bulunan 13 haplotip bloğu gösterilmiştir. Kesik çizgilerle işaretlendiği gibi, şizofreni ile ilişkili olduğu saptanmış AAAT haplotipi bu bloklardan yedi tanesini katetmektedir.

Bu kapsamda, bu doktora tez çalışmasında, yukarıda tartışıldığı gibi, yakın zaman önce Huffaker *et al* [2009] ve çalışma grubumuzdan Atalar *et al* [2010] tarafından saptanan çok yeni bulguların biyoinformatik değerlendirmesi sonucunda

kurgulanan özgün bir hipotez temelinde 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) bölgesinin bir majör psikoz olan şizofreni için bir “yoğun yakınlık lokusu” olup olmadığı ve bu bölgede bulunan dört adet gen (*ABP1*, *HERG1*, *NOS3*, *ATG9B*) ve bir adet kopya sayısı varyasyonundan (CNV_3711) hangisi veya hangilerinin şizofreniye genetik yakınlık ile ilişkili olabileceği sorularının aydınlatılması amaçlanmıştır. Bu tez çalışması, genotipleme ve haplotip analizi için bir grup SNP’nin “biyoinformatik analiz” temelinde “kanıta dayalı” olarak seçildiği ve şizofreni hasta grubunun bir “doğrulama popülasyonu” niteliğinde çalışıldığı bir araştırma tasarımı ile psikiyatri genetiğindeki çok güncel yaklaşımları kullanır niteliktedir. Yukarıda belirtilen amaç çerçevesinde, bu tez çalışması, 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) bölgesinde “kanıta dayalı” olarak belirlenen 24 adet tek nükleotid polimorfizminin “doğrulama popülasyonu” niteliğinde 80 şizofreni hastası ve 80 sağlıklı bireyde genotiplenerek genotip ve haplotip analizlerinin yapılmasını kapsamaktadır. Böylece, bu tez çalışması, 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) bölgesinin bir majör psikoz olan şizofreni için bir “yoğun yakınlık lokusu” olup olmadığını ve bu bölgede bulunan dört adet gen (*ABP1*, *HERG1*, *NOS3*, *ATG9B*) ve bir adet kopya sayısı varyasyonundan (CNV_3711) hangisi veya hangilerinin şizofreniye genetik yakınlık ile ilişkili olabileceğini aydınlatmayı hedeflemiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların ve Kontrollerin Çalışmaya Alınması

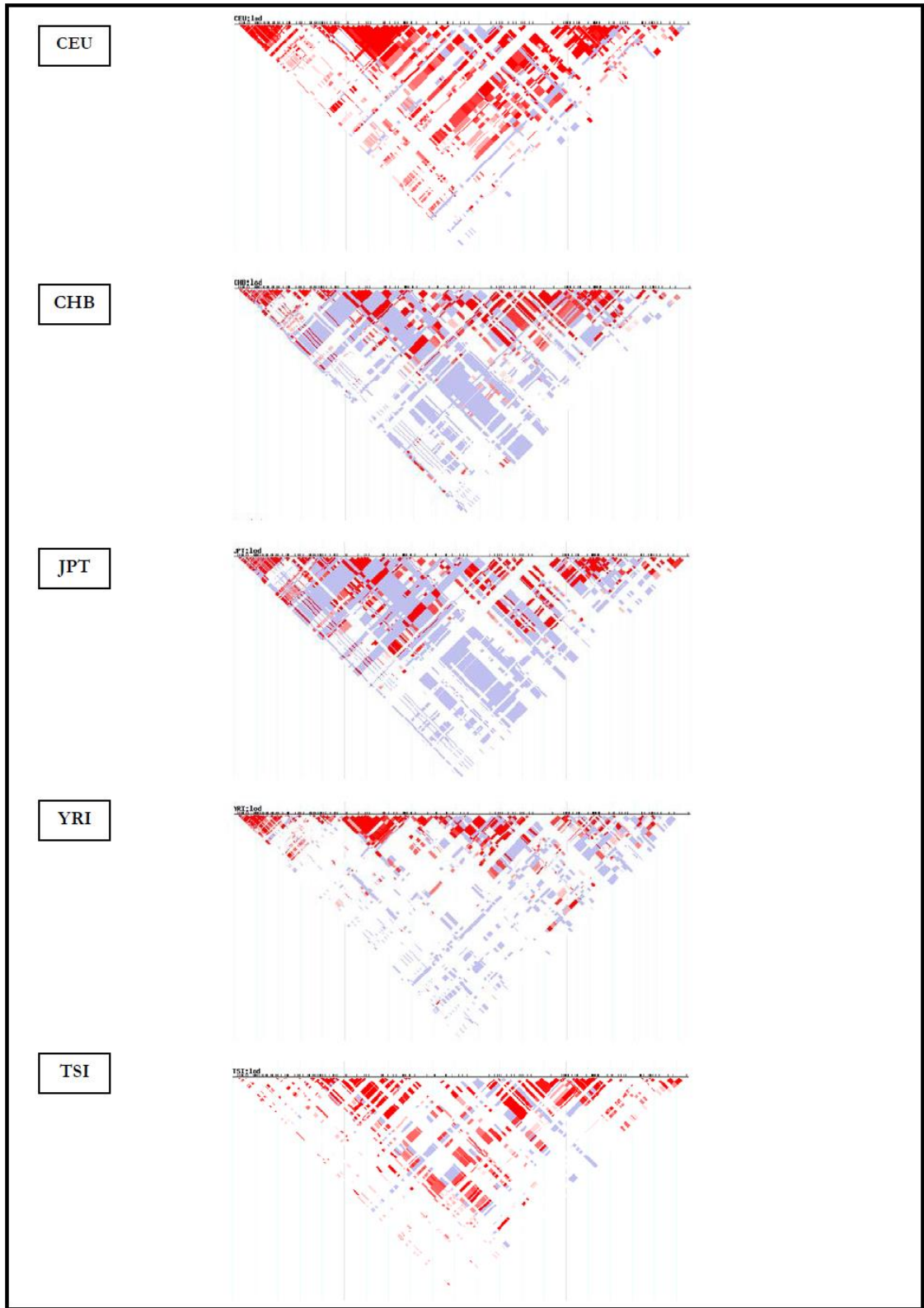
Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi (BRSSH EAH) Duygudurum Bozuklukları ve Psikotik Bozukluklar Merkezi'nce DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual, 4th revision*) ölçütleri temelinde tanısı konularak tedavi ve izlemi yapılmakta olan 18-65 yaş arası 80 erkek şizofreni hastası (olgu grubu) daha aşağıda açıklandığı üzere etik kural ve uygulamalara uygun biçimde çalışmaya alınmıştır. Hastaların tanısı, her bir hastanın iki psikiyatrist tarafından ayrı ayrı ve bağımsız biçimde “DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme” (*Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID*) formatı kullanılarak değerlendirilmesiyle yapılan “uzlaş tanısı” biçiminde konulmuştur. Klinik değerlendirmeyi yapan ilk iki psikiyatrist arasında tanı uzlaşısının olmadığı durumlarda ise kıdemli bir üçüncü psikiyatrist klinik son tanıyı doğrulayıp kesinleştirmiştir. Madde kullanımına bağlı psikotik bozukluk, genel tıbbi bir duruma bağlı psikotik bozukluk ve/veya eşzamanlı başka bir psikiyatrik bozukluğu olan hastalar dışlanmıştır. Kontroller, BRSSH EAH Duygudurum Bozuklukları ve Psikotik Bozukluklar Merkezi'nce bu çalışmanın olgu grubu ile sosyodemografik ve sosyoekonomik özellikler yönünden eşleştirilerek seçilmiş 18-65 yaş arası 80 erkek sağlıklı gönüllü bireyden (kontrol grubu) oluşmaktadır. Bu tez projesi, Etik Kurulu onayı alındıktan sonra mesleki, toplumsal, bilimsel, akademik ve ticari ulusal ve uluslararası standart etik kurallara ve yasal hükümlere uygun biçimde yürütülmüştür. Hastalar, etik kural ve uygulamalara uygun biçimde –tam remisyonda olsunlar veya olmasınlar– hem kendilerinin hem de yasal/geçerli bir temsilcilerinin bilgilendirilmiş yazılı olurları alındıktan sonra çalışmaya kabul edilmişlerdir. Kontroller ise, etik kural ve uygulamalara uygun biçimde bilgilendirilmiş yazılı olurları alındıktan sonra çalışmaya kabul edilmişlerdir. Bu çalışmada kullanılan “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” ve bu çalışmanın “Bilgilendirilmiş Yazılı Olur Alma İşlemi ve Süreci” kılavuzlar, standartlar, düzenlemeler, öneriler ve literatürde tanımlanmakta olan ulusal ve uluslararası bilimsel temel etik kavram ve uygulamalar dikkate alınarak ve bunlara uygun olarak tasarlanmış ve bunlara uygun biçimde uygulanmıştır.

3.2. Araştırılan Genom Bölgesi ve Genotiplenen SNP'lerin Seçimi

Araştırılmış olan ~205kb boyutundaki genom bölgesi (7q36.1, Chr7:150,150-150,355kb) **Şekil 2-5-1a**'da gösterilmiştir. Bu bölge, dört adet gen (*ABP1*, *HERG1*, *NOS3*, *ATG9B*) ve bir adet kopya sayısı varyasyonu (CNV_3711) içermektedir. *ABP1* (*Amiloride Binding Protein 1*) geni 8806bp uzunluğunda olup tanımlanmış en az dört transkripti vardır. Kanonik izoformu beş ekzonlu ve 2485bp uzunluğunda olup 770aa içeren protein kodlamaktadır. *HERG1* (*Human Ether-A-Go-Go-Related Gene 1; KCNH2, Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily H Member 2*) geni 33350bp uzunluğunda olup tanımlanmış en az üç transkripti vardır. Kanonik izoformu 15 ekzonlu ve 4282bp uzunluğunda olup 1159aa içeren protein kodlamaktadır. *NOS3* (*Nitric Oxide Synthase 3, Endothelial Cell*) geni 23528bp uzunluğunda olup tanımlanmış en az iki transkripti vardır. Kanonik izoformu 27 ekzonlu ve 4323bp uzunluğunda olup 1203aa içeren protein kodlamaktadır. *ATG9B* (*Nitric Oxide Synthase 3 Antisense*) geni 12251bp uzunluğunda olup tanımlanmış en az dört transkripti vardır. Kanonik izoformu 18 ekzonlu ve 4536bp uzunluğunda olup 923aa içeren protein kodlamaktadır. CNV_3711 varyasyonu, Chr7:150,169,754-150,294,630bp pozisyonunda yerleşmiş ve yaklaşık 125kb uzunluğunda olan bir kopya sayısı varyasyonudur. Bu varyasyon, *ABP1* geninin tamamını ve *HERG1* geninin 3'-ucundan yaklaşık 21,5kb uzunluğundaki bir bölümü içine almaktadır (**Şekil 2-5-1a**). Araştırılan genom bölgesinde tanımlanmış olan haplotip blokları **Şekil 2-5-1b**'de gösterilmiştir. Bu bölge 13 adet haplotip bloğu içermektedir. Atalar *et al* [2010] tarafından şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili olduğu saptanan 4-belirteçli A-A-A-T haplotipi bu bölgedeki haplotip bloklarından yedi tanesini katetmektedir (**Şekil 2-5-1a ve -1b**).

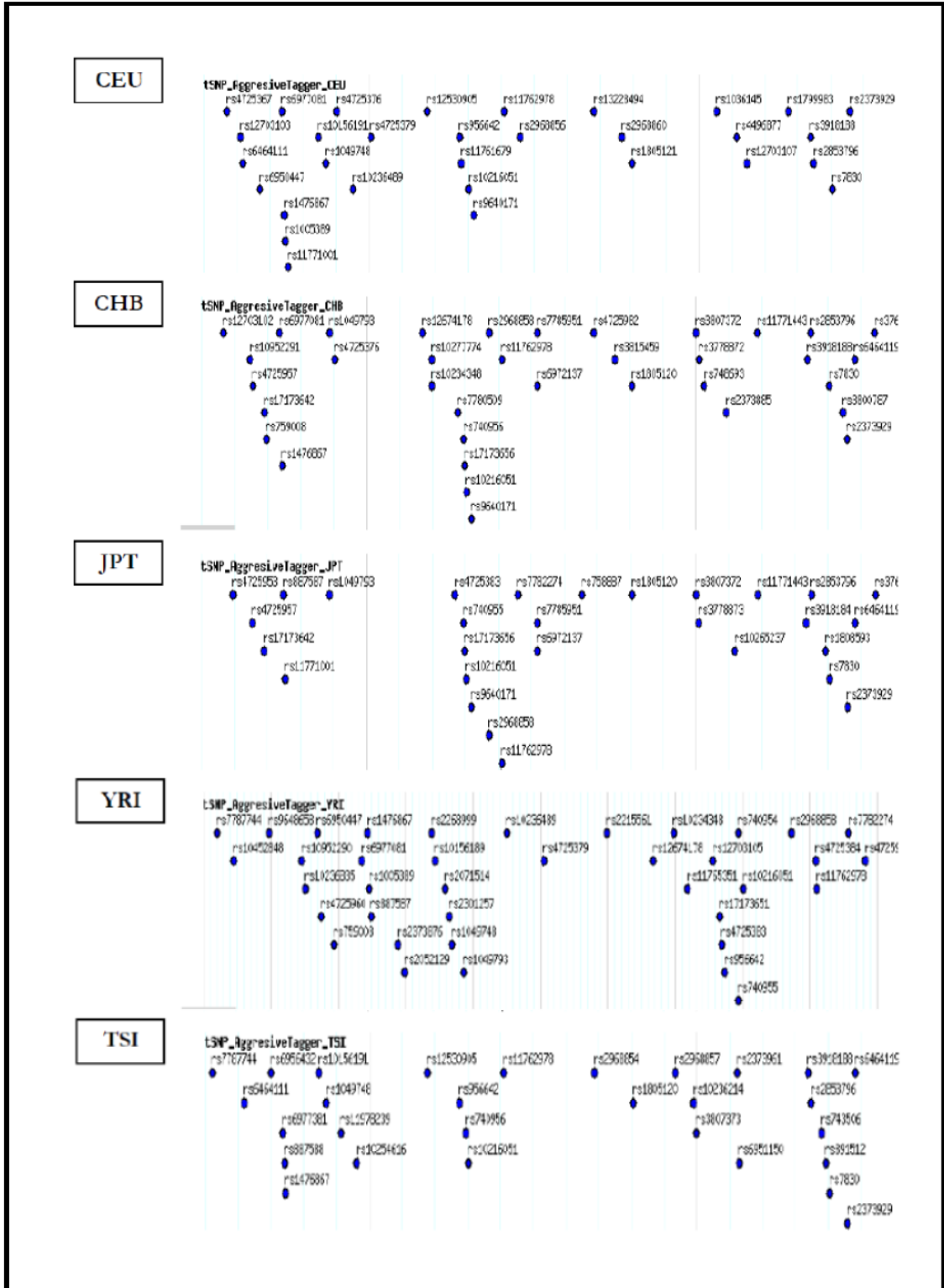
Bu tez çalışması kapsamında 7q36.1 bölgesinde Chr7:150,150-150,355kb pozisyonunda genotiplenmek üzere belirlenen SNP'ler, hem Huffaker *et al* [2009] ve Atalar *et al* [2010] tarafından yapılmış çalışmalarda araştırılmış olan SNP'ler arasından, hem de Uluslararası HapMap Projesi'nin (www.hapmap.org) Faz I-II çalışmalarında araştırılmış olan CEU (Kuzey ve Batı Avrupa kökenli Amerikalı beyaz ırk), CHB (Pekin'li Çinli sarı ırk), JPT (Tokyo'lu Japon sarı ırk) ve YRI (Ibadan'lı Nijeryalı siyah ırk) popülasyonlarında ve Faz III çalışmasında araştırılmış olan TSI (İtalyalı beyaz ırk) popülasyonunda bu bölgede Tag SNP olarak saptanmış SNP'ler arasından seçilmiş toplam 24 adet SNP'dir. HapMap Projesi'nde CEU, CHB, JPT, YRI ve TSI popülasyonlarında söz konusu genom bölgesinde tanımlanmış olan haplotip blokları

karşılaştırmalı olarak **Şekil 3-2-1**'de gösterilmiştir. Bu popülasyonlarda HapMap Faz I-II-III çalışmalarında Tag SNP olarak saptanmış SNP'ler de yine karşılaştırmalı olarak **Şekil 3-2-2**'de gösterilmiştir. Bu bağlamda, bu tez çalışmasında genotiplenmek üzere belirlenmiş SNP'ler, CEU, CHB, JPT, YRI ve TSI popülasyonları arasında ortak veya ayırt edici özellikte olan Tag SNP'ler içinden bu bölgedeki tüm haplotip bloklarını temsil edecek biçimde seçilmiştir. Ayrıca, yukarıda belirtilen iki özgün çalışmada [Atalar *et al*, 2010; Huffaker *et al*, 2009] araştırılmış olan SNP'lerden altı tanesi de genotiplenecek SNP'ler arasına alınmıştır. Son olarak, araştırılması planlanan genom bölgesinde yerleşik *ABP1*, *HERG1*, *NOS3*, *ATG9B* genlerinde herhangi bir hastalık fenotipi ile ilişkili bulunmuş ve sık görülen bazı SNP'ler de genotipleme için seçilmiştir. Böylece, bu tez çalışmasında genotiplenmek ve haplotip analizleri yapılmak üzere toplam 24 adet SNP belirlenmiştir. Belirlenen bu SNP'ler, bunların seçildikleri SNP havuzu, genom bölgesindeki lokalizasyonları, ve birbirlerine ve bu bölgede yerleşik genler ve kopya sayısı varyasyonuna göre pozisyonları **Tablo 3-2-1**'de gösterilmiştir. SNP'lerin evrensel rs numaraları ve bu çalışmadaki kod numaraları ise **Tablo 3-2-2**'de gösterilmiştir.



Şekil-3-2-1.

Araştırılan genom bölgesinde (7q36.1, Chr7:150,150-150,355kb) HapMap Projesi'nin CEU, CHB, JPT, YRI ve TSI popülasyonlarında saptanmış olan haplotip blokları.



Şekil 3-2-2.

Araştırılan genom bölgesinde (7q36.1, Chr7:150,150-150,355kb) HapMap Projesi'nin CEU, CHB, JPT, YRI ve TSI popülasyonlarında saptanmış olan Tag SNP'ler.

Tablo 3-2-1.

7q36.1 bölgesinde Chr7:150,150-150,355kb pozisyonunda genotiplenmek üzere belirlenen SNP'ler (gri olarak işaretlenmiş satırlar), bunların seçildikleri SNP havuzu (4, 5, 6 ve 7 numaralı sütunlar), genom bölgesindeki lokalizasyonları (1 numaralı sütun), ve birbirlerine ve bu bölgede yerleşik genlere (*ABPI*, *HERG1*, *NOS3*, *ATG9B*; 2 numaralı sütun) ve kopya sayısı varyasyonuna (CNV_3711; 3 numaralı sütun) göre pozisyonları.

Genotiplenmek üzere belirlenen SNP'ler, hem Huffaker *et al* [2009] (Bkz. 5 numaralı sütun) ve Atalar *et al* [2010] (Bkz. 6 numaralı sütun) tarafından yapılmış çalışmalarda araştırılmış olan SNP'ler arasından, hem de Uluslararası HapMap Projesi'nin (www.hapmap.org) Faz I-II çalışmalarında araştırılmış olan CEU, CHB, JPT ve YRI popülasyonlarında ve Faz III çalışmasında araştırılmış olan TSI popülasyonunda bu bölgede Tag SNP olarak saptanmış SNP'ler (Bkz. 7 ve 8 numaralı sütunlar) arasından öncül tez projesinden [Acuner ve Buyru] elde edilen "biyoinformatik temelli" özgün bulguların kalıvuşluğunda belirlenmiş toplam 24 adet SNP'dir. Bu bağlamda, genotiplenmek üzere belirlenmiş SNP'ler, CEU, CHB, JPT, YRI ve TSI popülasyonları arasında ortak veya ayırt edici özellikte olan Tag SNP'ler içinde bu bölgedeki tüm haplotip bloklarını temsil edecek biçimde öncül tez projesinden [Acuner ve Buyru] elde edilen "biyoinformatik temelli" özgün bulguların kalıvuşluğunda seçilmiştir (7 ve 8 numaralı sütunların gri satırlarındaki SNP'ler). Ayrıca, yukarıda belirtilen iki özgün çalışmada [Atalar *et al*, 2010; Huffaker *et al*, 2009] araştırılmış olan SNP'lerden altı tanesi de genotiplenecek SNP'ler arasına alınmıştır (5 ve 6 numaralı sütunların gri satırlarındaki SNP'ler). Son olarak, araştırılması planlanan genom bölgesinde yerleşik *ABPI*, *HERG1*, *NOS3*, *ATG9B* genlerinde herhangi bir hastalık fenotipi ile ilişkili bulunmuş ve sık görülen bazı SNP'ler de genotipleme için seçilmiştir (4 numaralı sütunun gri işaretli satırlarındaki SNP'ler).

1	2	3	4	5	6	7	8				
Pozisyon	GEN	CNV	Fenotip ile ilişkili SNP'ler	Huffaker <i>et al</i> 'ın SNP'leri	Atalar <i>et al</i> 'ın SNP'leri	HapMap Tag SNP'leri	CEU	CHB	JPT	YRI	TSI
chr7:150,152,020						rs7787744				+	+
chr7:150,154,477						rs10452348				+	
chr7:150,156,116						rs12703102		+			
chr7:150,156,812						rs4725367	+				
chr7:150,159,370						rs4725953			+		
chr7:150,150,750						rs0648658				+	
chr7:150,151,065						rs12703103	+				
chr7:150,151,805						rs6464111	+	+			+
chr7:150,154,383						rs10952100				+	
chr7:150,154,698						rs10952191		+			
chr7:150,155,120						rs10236835				+	
chr7:150,155,305						rs4725957		+	+	+	
chr7:150,156,839						rs6956447	+			+	
chr7:150,157,150						rs4725860				+	
chr7:150,158,924						rs17173642		+	+	+	
chr7:150,159,434						rs789005		+		+	
chr7:150,170,084		3711				rs6956432				+	+
chr7:150,173,449		3711				rs6977081	+	+		+	
chr7:150,175,779		3711				rs6977381				+	+
chr7:150,174,071		3711				rs887588				+	+
chr7:150,174,384		3711				rs1476867	+	+		+	+
chr7:150,174,381		3711				rs1005389	+			+	
chr7:150,174,609		3711				rs887587			+	+	
chr7:150,175,793		3711				rs11771601	+		+		
chr7:150,178,901		3711				rs2373676				+	
chr7:150,179,605		3711				rs2052120				+	
chr7:150,183,398	ABPI	3711				rs2268949				+	
chr7:150,184,408	ABPI	3711				rs10156189				+	
chr7:150,184,538	ABPI	3711				rs10156191	+				+
chr7:150,185,420	ABPI	3711				rs2071514				+	
chr7:150,186,480	ABPI	3711				rs2401247				+	
chr7:150,186,935	ABPI	3711				rs1049748	+			+	+
chr7:150,188,398	ABPI	3711	rs1049793			rs1049793		+	+	+	+
chr7:150,190,220		3711				rs4725376	+	+		+	
chr7:150,191,255		3711				rs1197639				+	+
chr7:150,195,008		3711				rs10236489	+			+	
chr7:150,196,133		3711				rs10154616				+	+
chr7:150,200,477		3711				rs4725379	+			+	
chr7:150,200,581		3711				rs2215561				+	
chr7:150,210,813		3711				rs12674178		+		+	
chr7:150,217,701		3711				rs12550808	+				+
chr7:150,219,134		3711				rs10237774		+			
chr7:150,219,795		3711				rs10234348				+	
chr7:150,221,638		3711				rs11765351				+	
chr7:150,225,791		3711				rs12703105				+	
chr7:150,225,399		3711			rs985684					+	
chr7:150,226,577		3711				rs17173651				+	
chr7:150,226,931		3711				rs4725385			+	+	
chr7:150,227,435		3711			rs956642	rs956642	+			+	+
chr7:150,227,613		3711				rs7780589		+			
chr7:150,227,862		3711				rs11761679	+				
chr7:150,229,173		3711				rs740956		+			+
chr7:150,229,412		3711				rs740955			+	+	
chr7:150,229,425		3711				rs740954				+	
chr7:150,229,392		3711				rs17173659		+	+	+	
chr7:150,230,338		3711				rs10216051	+	+	+	+	+
chr7:150,241,178		3711				rs0640171	+	+	+		
chr7:150,243,221		3711				rs2968858		+	+	+	
chr7:150,240,828		3711				rs4725384				+	
chr7:150,241,033		3711				rs11762978	+	+	+	+	+
chr7:150,245,167		3711				rs2968856	+				
chr7:150,245,791		3711				rs7782274			+	+	
chr7:150,248,275		3711				rs4725980				+	
chr7:150,251,634		3711				rs6972137		+	+		
chr7:150,251,728		3711				rs7785951		+	+		
chr7:150,253,187		3711				rs11660123				+	
chr7:150,255,029		3711				rs783889				+	
chr7:150,255,381		3711				rs783887			+		
chr7:150,258,027		3711				rs13738104	+				
chr7:150,258,767		3711				rs2968854					+
chr7:150,258,795		3711				rs4725992		+		+	
chr7:150,275,127	HERG1	3711				rs3815459		+		+	
chr7:150,276,467	HERG1	3711	rs1605123		rs1605123						
chr7:150,276,815	HERG1	3711				rs2968860	+			+	

Tablo 3-2-1'in devamı. ➤

edilerek EDTA'lı tüpe alınmış 10ml periferik venöz kandan 1000µl kullanılarak, ve MagNA Pure Compact otomatik nükleik asit izolasyon cihazı ve bu cihaz ile uyumlu standardize bir kandan DNA izolasyon kiti (*Nucleic Acid Isolation Kit*) kullanılarak üreticinin yönergesi doğrultusunda otomatize biçimde ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (İÜ CTF) Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvarı'nda yapılmıştır. İzolasyon sonrası DNA yoğunluğu ve saflığı spektrofotometre (NanoDrop) ile ölçülerek PCR deneyine uygunluğu kontrol edilmiştir. DNA örnekleri izolasyon sonrası PCR çalışması yapılincaya kadar -20°C'de saklanmıştır.

3.4. QRT-PCR Deney Materyalinin Hazırlanması ve QRT-PCR ile SNP Genotiplemesi

SNP genotiplemesi LightCycler (LC) 480 platformu (*Roche Diagnostics*) kullanılarak kantitatif gerçek zamanlı PCR (QRT-PCR) ile yapılmıştır. QRT-PCR öncesi Deney Karışımı şu şekilde hazırlanmıştır (**Tablo 3-4-1**): LC 480 cihazı ile uyumlu genotipleme kiti (*Genotyping Master Kit, Roche Diagnostics*) içindeki Master Mikst (DNAPolimeraz+Tampon+dNTP+MgCl₂[15mM]), MgCl₂ (25mM) ve PCR-Uyumlu Su çözündürüldükten sonra mikrosantrifüjde kısaca spin edilip köpük oluşturmada dikkatlice pipetleme ile ayrı ayrı karıştırılmış ve sonrasında buz üstünde tutulmuşlardır. Üreticisinin (*TIB MOLBIOL, Germany*) tanımladığı biçimde, içinde liyofilize halde primer-prob seti (LightSNiP) bulunan kriyojenik tüp oda ısısına getirilip mikrosantrifüjde kısaca spin edildikten sonra tüp içine 100µl PCR-uyumlu su eklenip dikkatlice pipetleme ile karıştırılmış ve sonrasında tüp kısaca vortekslenildikten sonra kısaca spin edilerek Primer-Prob Miksti elde edilmiş ve sonrasında buz üstünde tutulmuştur. Daha sonra, deneydeki her bir reaksiyon başına -sırasıyla- 12,8µl PCR-Uyumlu Su, 1,2µl MgCl₂ (25mM), 2µl Master Mikst ve 1µl Primer-Prob Miksti buz üstünde çalışılarak 1,5ml'lik mikrosantrifüj tüpü içinde üreticinin tanımladığı biçimde karıştırılıp her bir reaksiyon başına 17µl olacak biçimde Reaksiyon Miksti elde edilmiştir. Bu karışım köpük oluşturmada ve vortekslenmeden dikkatlice pipetleme ile karıştırılmıştır. Daha sonra, LC 480 cihazı ile uyumlu "96'lık Çok-Kuyulu Plaka" (*multiwell plate 96*) kuyularından her birine son hacim 20µl olacak biçimde önce 17µl Reaksiyon Miksti ve ardından 3µl (50ng'a kadar) DNA örneği eklenmiştir. 96'lık çok-kuyulu plaka, üzeri kapama folyosu ile kapatıldıktan sonra, aynı tip diğer bir plaka ile dengelenmiş biçimde uygun adaptörlü bir rotora sahip standart bir masaüstü santrifüj ile

1500xg devirde 2dk süreyle santrifüj edilmiş ve sonrasında LC 480 cihazına yerleştirilmiştir. Her bir QRT-PCR deneyinde 80 adet DNA örneği, 2 adet Pozitif Kontrol ve 3 adet Negatif Kontrol olmak üzere toplam 85 reaksiyon çalışılmıştır. Pozitif ve Negatif Deney Kontrolleri **Tablo 3-4-2**'de belirtilen içerikte hazırlanmıştır. QRT-PCR Deney Koşulları **Tablo 3-4-3**'te belirtilmiştir. Deney sonrası analiz bulguları LC 480 Software kullanılarak elde edilmiştir.

Tablo 3-4-1: QRT-PCR Deney Karışımı			
			Reaksiyon Başına (µl)
Reaksiyon Miksti	Reaktif Miksti	H ₂ O (PCR-uyumlu)	12,8
		MgCl ₂ (25mM)	1,2
		Master Mikst (Enzim, dNTP, 15mM MgCl ₂)	2,0
		Primer-Prob Miksti	1,0
Ara Hacim		=	17,0
		DNA Örneği	3,0
Toplam Hacim		=	20,0

Tablo 3-4-2: Pozitif ve Negatif Deney Kontrolleri					
Deney Kontrolü Kodu	Deney Kontrolü Tipi	Deney Kontrolü Karışımı			
		Reaksiyon Miksti (RxMx)	Reaktif Miksti (RfMx)	Primer-Prob Miksti (PrPrMx)	Örnek
POS-1	İnternal Pozitif Kontrol-1 (örnek no = N)	+	–	–	Örnek No = N
POS-2	İnternal Pozitif Kontrol-2 (örnek no = 81-N)	+	–	–	Örnek No = 81-N
NEG-1	Negatif Kontrol-1 (primer-prob miksti yerine H ₂ O)	–	+	H ₂ O	Örnek No = N
NEG-2	Negatif Kontrol-2 (reaktif miksti yerine H ₂ O)	–	H ₂ O	+	Örnek No = 81-N
NEG-3	Negatif Kontrol-3 (örnek yerine H ₂ O)	+	–	–	H ₂ O

Tablo 3-4-3: QRT-PCR Deney Koşulları								
PROGRAM ► PARAMETRE ▼	Ön-Kuluçka (Pre-Incubation)	Çoğalma (Amplification)			Erime (Melting)			Soğuma (Cooling)
Analiz Modu	Yok	Niceleme (Quantification)			Erime Eğrileri (Melting Curves)			Yok
Döngü Sayısı	1	45			1			1
Segment	1	1	2	3	1	2	3	1
Hedef Sıcaklık (°C)	95	95	60	72	95	40	75	40
Bekleme Süresi (dd:ss)	10:00	00:10	00:10	00:15	00:30	02:00	00:00	00:30
Rampa Oranı (°C/s)	4.4	4.4	2.2	4.4	4.4	1.5	-	1.5
Veri Eldesi Modu	Yok	Yok	Tek	Yok	Yok	Yok	Sürekli	Yok
Veri Eldesi Sayısı (°C başına)							3	

3.5. İstatistiksel ve Biyoinformatik Analiz

Genotipleme işleminin kalite kontrolü için Hardy-Weinberg dengesinden olası sapmalar olgularda ve kontrollerde ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Genotip (allel) sıklıkları doğrudan sayım ile elde edilmiştir. Haplotiplerin oluşturulması (haplotipleme) ve olgular ve kontroller arasında haplotip sıklıklarının öngörülmesi Haploview programı (www.hapmap.org) kullanılarak yapılmıştır. Çoklu-test hatası yönünden düzeltilmiş anlamlılık değerleri elde etmek için P değerlerinin hesaplanmasında Haploview programı ile 10.000 permütasyon uygulanmıştır. Genotip (allel) ve haplotip sıklık dağılımlarının karşılaştırılması ki-kare testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $P < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizlerin sonucunda elde edilen bulgular biyoinformatik bilgiler kullanılarak değerlendirilmiş ve yorumlanmıştır.

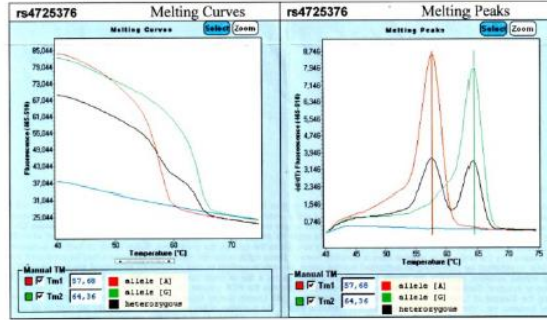
4. BULGULAR

4.1. Genotipleme ve Haplotipleme Bulguları

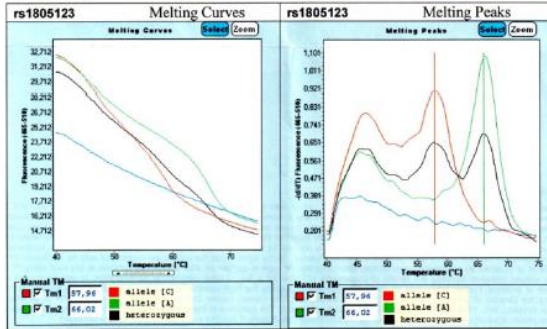
80 erkek şizofreni hastasında (olgu grubu; yaş aralığı = 22-59; yaş ortalaması = $36,62 \pm 9,06$) ve 80 erkek sağlıklı bireyde (kontrol grubu; yaş aralığı = 19-60; yaş ortalaması = $38,70 \pm 10,82$) 24 adet SNP'nin genotipleme deneyleri (deney tekrarları ve ek deneyler hariç olmak üzere her bir SNP'nin her bir çalışma grubunda genotiplenmesi biçiminde toplam 48 ana deney) QRT-PCR ile yapılmıştır. Bu deneyler sonucunda, 24 SNP'den üç tanesi (VR-14 [rs1805123], VR-18 [rs3800779], VR-21 [rs2853796]) hem olgu hem kontrol gruplarındaki hiçbir örnekte genotiplenememiştir. Bu genotipleme başarısızlıklarının nedeninin, belirtilen üç lokus için tasarlanmış ve üretilmiş primer-prob setlerinin (LightSNiP), üreticisinin (*TIB MOLBIOL*) standart referans bulgularında da “düşük flüoresans sinyal düzeyleri vermiş ve iyi forme olmamış erime pikleri” ve/veya “yüksek zemin flüoresans sinyal düzeyleri” biçiminde açıkça görüldüğü üzere (**Şekil 4-1-1**), yeterince yüksek duyarlılık ve özgüllükte olmaması olduğu düşünülmüştür. Genotiplemesi başarısız olan bu üç varyasyondan iki tanesi (VR-18 [rs3800779], VR-21 [rs2853796]), Atalar *et al*'ın çalışmasında [2010] 7q36.1 bölgesinde şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili bulunan ve daha önce tanımlanmamış 4-belirteçli haplotipi (A-A-A-T, Chr7:150,225,599-150,302,147bp) oluşturan dört SNP'den *HERG1* (*KCNH2*) geninin içinde yer alan ikisini kapsamaktadır. Ayrıca, bunlardan VR-18 [rs3800779], Atalar *et al*'ın çalışmasında [2010] şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili bulunmuş tek SNP iken Huffaker *et al*'ın çalışmasında [2009] şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili bulunmuş en anlamlı SNP'dir. Bu bağlamda, bu tez çalışmasında genotiplemesi başarısız olan üç varyasyon şu anki rapor çerçevesinde haplotiplemeye ve genotip ve haplotip ilişki analizlerine katılamamış olmakla birlikte, bu çalışmadan türeyecek bilimsel makalenin yayımına kadar bu üç varyasyonun üretici firma (*TIB MOLBIOL*) tarafından ücretsiz olarak yeniden tasarlanıp üretilecek yeni LightSNiP (SimpleProbe, *Roche Diagnostics*) primer-prob setleri ile veya LightMix (HybProbe, *Roche Diagnostics*) primer-prob setleri ile genotiplenerek bilimsel makalede yer alacak haplotiplemeye ve genotip ve haplotip ilişki analizlerine dahil edilmesi planlanmıştır. Öte yandan, olgu (N=80) ve kontrol (N=80) gruplarında genotiplenmenin başarılı olduğu 21 adet SNP bağlamında ise, kontrol grubundaki bir örnek (CT-30) genotiplenmenin yapıldığı hemen tüm lokuslarda

kuşkulu heterozigot görünümlü erime pikleri vermiş olup bu örneğin kontamine olduğu düşünüülerek çalışmadan çıkarılmıştır. Yine olgu (N=80) ve kontrol (N=80) gruplarında genotiplemenin başarılı olduğu 21 adet SNP bağlamında, kontrol grubundaki bir örnek (CT-24) bir lokusta (VR-15 [rs1805120]), olgu grubundaki iki örnek (SC-31, SC-45) bir lokusta (VR-15 [rs1805120]) ve yine olgu grubundaki bir örnek (SC-48) bir lokusta (VR-17 [rs3807372]) atipik erime pikleri vermiş olup bu örnekler şu anki rapor çerçevesinde söz konusu lokuslarda haplotiplemeye ve genotip ve haplotip ilişki analizlerine katılmamışlardır. Bununla birlikte, bu çalışmadan türeyecek bilimsel makalenin yayımına kadar bu örneklerin söz konusu lokuslarda RFLP veya dizileme ile genotiplenerek bilimsel makalede yer alacak haplotiplemeye ve genotip ve haplotip ilişki analizlerine dahil edilmesi planlanmıştır.

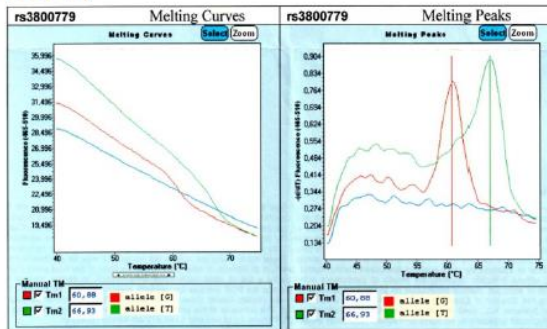
A) VR-05 (rs4725376)



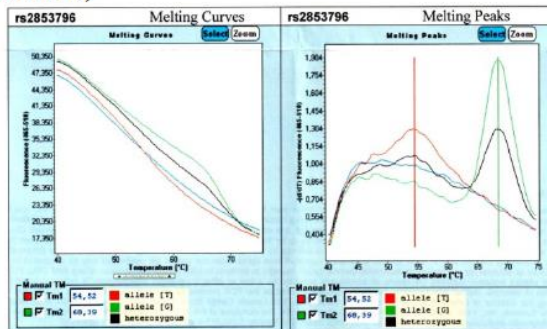
B) VR-14 (rs1805123)



C) VR-18 (rs3800779)



D) VR-21 (rs2853796)



Şekil 4-1-1: Primer-Prob Setlerinin Üreticisinin Standart Referans Bulguları.

A'da örnek olarak gösterilen ve yüksek flüoresans sinyal düzeyli ve iyi forme erime pikleri ve düşük zemin flüoresans sinyal düzeyleri gösteren VR-05 (rs4725376) varyasyonunun standart referans bulguları ile karşılaştırıldığında, sırasıyla B, C ve D'de gösterilen VR-14 (rs1805123), VR-18 (rs3800779) ve VR-21 (rs2853796) varyasyonlarının standart referans bulgularının düşük flüoresans sinyal düzeyli ve kötü forme erime pikleri ve/veya yüksek zemin flüoresans sinyal düzeyleri gösterdiği görülmektedir.

QRT-PCR ile genotiplemenin başarılı olduğu 21 adet SNP'nin olgu ve kontrol gruplarındaki genotipleme bulguları **Tablo 4-1-1 – Tablo 4-1-21**'de verilmiştir. Bu genotipleme bulguları temelinde Haploview programı ile yapılan haplotipleme sonucunda 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) bölgesinde saptanan haplotip blokları ve bu bloklardaki haplotipler **Şekil 4-1-2**'de gösterilmiştir. Buna göre, 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) bölgesinde dört haplotip bloğu saptanmıştır: Birinci haplotip bloğu 5-belirteçli olup 17 adet haplotip, ikinci haplotip bloğu 4-belirteçli olup 7 adet haplotip, üçüncü haplotip bloğu 8-belirteçli olup 32 adet haplotip ve dördüncü haplotip bloğu 4-belirteçli olup 14 adet haplotip içermektedir.



Tablo 4-1-1: VR-01 (rs7787744) için Genotipleme Bulguları.

HASTA BİREY (OLGU) ÖRNEK NO (N=80)	VR-01 (rs7787744) GENOTİP		SAĞLIKLI BİREY (KONTROL) ÖRNEK NO (N=79)	VR-01 (rs7787744) GENOTİP	
	ALLEL-1	ALLEL-2		ALLEL-1	ALLEL-2
SC-01	A	A	CT-01	A	A
SC-02	G	A	CT-02	G	A
SC-03	A	A	CT-03	G	A
SC-04	G	A	CT-04	G	G
SC-05	G	A	CT-05	A	A
SC-06	G	G	CT-06	G	A
SC-07	A	A	CT-07	G	G
SC-08	G	A	CT-08	G	G
SC-09	G	G	CT-09	G	A
SC-10	G	G	CT-10	G	G
SC-11	G	G	CT-11	A	A
SC-12	G	A	CT-12	A	A
SC-13	A	A	CT-13	G	G
SC-14	G	G	CT-14	G	G
SC-15	A	A	CT-15	A	A
SC-16	A	A	CT-16	G	A
SC-17	A	A	CT-17	A	A
SC-18	A	A	CT-18	G	A
SC-19	G	A	CT-19	G	A
SC-20	G	G	CT-20	G	A
SC-21	G	A	CT-21	A	A
SC-22	A	A	CT-22	G	A
SC-23	G	G	CT-23	A	A
SC-24	G	A	CT-24	G	G
SC-25	G	A	CT-25	G	A
SC-26	G	A	CT-26	G	A
SC-27	A	A	CT-27	G	A
SC-28	A	A	CT-28	G	A
SC-29	G	A	CT-29	G	G
SC-30	G	G	CT-31	G	A
SC-31	G	A	CT-32	G	A
SC-32	A	A	CT-33	G	A
SC-33	G	A	CT-34	G	A
SC-34	A	A	CT-35	G	G
SC-35	A	A	CT-36	A	A
SC-36	G	G	CT-37	G	A
SC-37	G	A	CT-38	A	A
SC-38	G	A	CT-39	G	A
SC-39	G	A	CT-40	G	G
SC-40	G	A	CT-41	G	A
SC-41	A	A	CT-42	G	G
SC-42	G	A	CT-43	A	A
SC-43	A	A	CT-44	A	A
SC-44	A	A	CT-45	A	A
SC-45	G	A	CT-46	G	A
SC-46	A	A	CT-47	G	A
SC-47	G	A	CT-48	G	A
SC-48	G	G	CT-49	G	A
SC-49	G	A	CT-50	A	A
SC-50	G	A	CT-51	G	A
SC-51	G	A	CT-52	A	A
SC-52	G	A	CT-53	A	A
SC-53	A	A	CT-54	G	G
SC-54	G	A	CT-55	G	A
SC-55	A	A	CT-56	G	A
SC-56	G	A	CT-57	G	A
SC-57	G	A	CT-58	G	G
SC-58	A	A	CT-59	G	A
SC-59	G	G	CT-60	G	A
SC-60	G	A	CT-61	A	A
SC-61	A	A	CT-62	G	A
SC-62	G	A	CT-63	G	A
SC-63	A	A	CT-64	A	A
SC-64	A	A	CT-65	A	A
SC-65	G	A	CT-66	G	A
SC-66	G	A	CT-67	G	A
SC-67	A	A	CT-68	A	A
SC-68	G	A	CT-69	A	A
SC-69	A	A	CT-70	A	A
SC-70	G	A	CT-71	A	A
SC-71	A	A	CT-72	A	A
SC-72	G	A	CT-73	G	A
SC-73	G	A	CT-74	G	G
SC-74	G	A	CT-75	G	A
SC-75	G	A	CT-76	G	A
SC-76	A	A	CT-77	G	G
SC-77	G	G	CT-78	G	G
SC-78	G	G	CT-79	G	G
SC-79	A	A	CT-80	G	A
SC-80	G	A			

Tablo 4-1-2: VR-02 (rs6464111) için Genotipleme Bulguları.

HASTA BİREY (OLGU) ÖRNEK NO (N=80)	VR-02 (rs6464111) GENOTİP		SAĞLIKLI BİREY (KONTROL) ÖRNEK NO (N=79)	VR-02 (rs6464111) GENOTİP	
	ALLEL-1	ALLEL-2		ALLEL-1	ALLEL-2
SC-01	T	T	CT-01	T	T
SC-02	C	T	CT-02	C	T
SC-03	T	T	CT-03	T	T
SC-04	C	T	CT-04	C	T
SC-05	C	T	CT-05	T	T
SC-06	C	C	CT-06	C	T
SC-07	T	T	CT-07	C	C
SC-08	C	T	CT-08	C	C
SC-09	C	C	CT-09	T	T
SC-10	C	C	CT-10	C	T
SC-11	C	T	CT-11	T	T
SC-12	C	T	CT-12	T	T
SC-13	T	T	CT-13	C	T
SC-14	C	T	CT-14	C	C
SC-15	T	T	CT-15	T	T
SC-16	T	T	CT-16	T	T
SC-17	T	T	CT-17	T	T
SC-18	T	T	CT-18	C	T
SC-19	T	T	CT-19	C	T
SC-20	C	C	CT-20	T	T
SC-21	C	T	CT-21	T	T
SC-22	T	T	CT-22	C	T
SC-23	C	C	CT-23	T	T
SC-24	T	T	CT-24	C	C
SC-25	C	T	CT-25	T	T
SC-26	T	T	CT-26	C	T
SC-27	T	T	CT-27	C	T
SC-28	T	T	CT-28	C	T
SC-29	T	T	CT-29	C	C
SC-30	C	C	CT-31	T	T
SC-31	T	T	CT-32	C	T
SC-32	T	T	CT-33	T	T
SC-33	C	T	CT-34	C	T
SC-34	T	T	CT-35	C	C
SC-35	T	T	CT-36	T	T
SC-36	C	T	CT-37	C	T
SC-37	C	T	CT-38	T	T
SC-38	C	T	CT-39	C	T
SC-39	C	T	CT-40	C	C
SC-40	C	T	CT-41	T	T
SC-41	T	T	CT-42	C	C
SC-42	T	T	CT-43	T	T
SC-43	T	T	CT-44	T	T
SC-44	T	T	CT-45	T	T
SC-45	C	T	CT-46	C	T
SC-46	T	T	CT-47	C	T
SC-47	C	T	CT-48	C	T
SC-48	C	C	CT-49	C	T
SC-49	T	T	CT-50	T	T
SC-50	C	T	CT-51	C	T
SC-51	C	T	CT-52	T	T
SC-52	C	T	CT-53	T	T
SC-53	T	T	CT-54	C	T
SC-54	T	T	CT-55	T	T
SC-55	T	T	CT-56	C	T
SC-56	C	T	CT-57	C	T
SC-57	C	T	CT-58	C	T
SC-58	T	T	CT-59	C	T
SC-59	C	T	CT-60	C	T
SC-60	C	T	CT-61	T	T
SC-61	T	T	CT-62	C	T
SC-62	T	T	CT-63	C	T
SC-63	T	T	CT-64	T	T
SC-64	T	T	CT-65	T	T
SC-65	C	T	CT-66	C	T
SC-66	C	T	CT-67	C	T
SC-67	T	T	CT-68	T	T
SC-68	C	T	CT-69	T	T
SC-69	T	T	CT-70	T	T
SC-70	C	T	CT-71	T	T
SC-71	T	T	CT-72	T	T
SC-72	T	T	CT-73	T	T
SC-73	C	T	CT-74	T	T
SC-74	T	T	CT-75	C	T
SC-75	C	T	CT-76	C	T
SC-76	T	T	CT-77	C	T
SC-77	C	C	CT-78	C	T
SC-78	C	C	CT-79	C	C
SC-79	T	T	CT-80	C	T
SC-80	C	T			

Tablo 4-1-3: VR-03 (rs1476867) için Genotipleme Bulguları.

HASTA BİREY (OLGU) ÖRNEK NO (N=80)	VR-03 (rs1476867) GENOTİP		SAĞLIKLI BİREY (KONTROL) ÖRNEK NO (N=79)	VR-03 (rs1476867) GENOTİP	
	ALLEL-1	ALLEL-2		ALLEL-1	ALLEL-2
SC-01	G	G	CT-01	T	G
SC-02	T	G	CT-02	T	G
SC-03	T	T	CT-03	T	G
SC-04	T	T	CT-04	T	G
SC-05	T	G	CT-05	G	G
SC-06	T	T	CT-06	T	G
SC-07	T	G	CT-07	T	G
SC-08	G	G	CT-08	T	T
SC-09	T	T	CT-09	G	G
SC-10	T	T	CT-10	T	G
SC-11	T	G	CT-11	G	G
SC-12	T	G	CT-12	T	G
SC-13	T	G	CT-13	T	G
SC-14	G	G	CT-14	T	T
SC-15	T	G	CT-15	T	G
SC-16	T	G	CT-16	G	G
SC-17	T	T	CT-17	T	G
SC-18	G	G	CT-18	T	G
SC-19	T	T	CT-19	G	G
SC-20	T	T	CT-20	T	G
SC-21	T	G	CT-21	T	G
SC-22	G	G	CT-22	T	G
SC-23	G	G	CT-23	T	G
SC-24	T	G	CT-24	T	G
SC-25	T	T	CT-25	T	G
SC-26	G	G	CT-26	T	G
SC-27	G	G	CT-27	T	G
SC-28	T	G	CT-28	T	G
SC-29	G	G	CT-29	T	T
SC-30	T	T	CT-31	G	G
SC-31	G	G	CT-32	T	G
SC-32	T	G	CT-33	T	G
SC-33	T	G	CT-34	T	G
SC-34	T	G	CT-35	T	T
SC-35	G	G	CT-36	T	G
SC-36	T	G	CT-37	T	G
SC-37	T	G	CT-38	G	G
SC-38	T	G	CT-39	T	T
SC-39	T	G	CT-40	T	T
SC-40	T	G	CT-41	G	G
SC-41	T	G	CT-42	T	G
SC-42	T	G	CT-43	T	G
SC-43	G	G	CT-44	G	G
SC-44	T	G	CT-45	T	T
SC-45	T	G	CT-46	T	G
SC-46	T	G	CT-47	T	G
SC-47	G	G	CT-48	T	G
SC-48	T	T	CT-49	T	G
SC-49	G	G	CT-50	G	G
SC-50	T	T	CT-51	T	T
SC-51	T	T	CT-52	G	G
SC-52	G	G	CT-53	T	T
SC-53	G	G	CT-54	T	G
SC-54	T	G	CT-55	G	G
SC-55	G	G	CT-56	G	G
SC-56	T	T	CT-57	T	T
SC-57	T	T	CT-58	T	G
SC-58	G	G	CT-59	T	G
SC-59	T	T	CT-60	T	T
SC-60	T	G	CT-61	T	G
SC-61	G	G	CT-62	T	G
SC-62	G	G	CT-63	T	G
SC-63	G	G	CT-64	T	G
SC-64	G	G	CT-65	G	G
SC-65	T	T	CT-66	T	T
SC-66	T	G	CT-67	T	G
SC-67	G	G	CT-68	G	G
SC-68	T	G	CT-69	T	G
SC-69	G	G	CT-70	T	T
SC-70	T	G	CT-71	G	G
SC-71	T	G	CT-72	T	G
SC-72	G	G	CT-73	G	G
SC-73	T	G	CT-74	G	G
SC-74	T	T	CT-75	T	G
SC-75	T	T	CT-76	G	G
SC-76	G	G	CT-77	T	G
SC-77	T	T	CT-78	T	G
SC-78	T	T	CT-79	T	T
SC-79	T	G	CT-80	T	G
SC-80	T	T			

Tablo 4-1-4: VR-04 (rs1049793) için Genotipleme Bulguları.

HASTA BİREY (OLGU) ÖRNEK NO (N=80)	VR-04 (rs1049793) GENOTİP		SAĞLIKLI BİREY (KONTROL) ÖRNEK NO (N=79)	VR-04 (rs1049793) GENOTİP	
	ALLEL-1	ALLEL-2		ALLEL-1	ALLEL-2
SC-01	C	C	CT-01	G	G
SC-02	C	G	CT-02	C	G
SC-03	C	C	CT-03	C	C
SC-04	G	G	CT-04	C	G
SC-05	C	G	CT-05	C	C
SC-06	G	G	CT-06	C	G
SC-07	C	C	CT-07	C	G
SC-08	C	G	CT-08	G	G
SC-09	G	G	CT-09	C	G
SC-10	G	G	CT-10	C	G
SC-11	C	C	CT-11	C	C
SC-12	C	G	CT-12	C	C
SC-13	C	C	CT-13	C	G
SC-14	C	C	CT-14	C	G
SC-15	C	G	CT-15	C	C
SC-16	C	C	CT-16	C	C
SC-17	G	G	CT-17	C	C
SC-18	C	C	CT-18	C	G
SC-19	C	G	CT-19	C	G
SC-20	G	G	CT-20	C	C
SC-21	C	G	CT-21	C	C
SC-22	C	C	CT-22	C	G
SC-23	C	C	CT-23	C	C
SC-24	C	C	CT-24	C	C
SC-25	G	G	CT-25	C	C
SC-26	C	C	CT-26	C	G
SC-27	C	C	CT-27	C	C
SC-28	C	G	CT-28	C	C
SC-29	C	C	CT-29	C	G
SC-30	G	G	CT-31	C	C
SC-31	C	C	CT-32	C	G
SC-32	C	C	CT-33	C	C
SC-33	C	G	CT-34	C	C
SC-34	C	C	CT-35	G	G
SC-35	C	C	CT-36	C	C
SC-36	C	G	CT-37	C	G
SC-37	C	G	CT-38	C	G
SC-38	C	G	CT-39	C	G
SC-39	C	C	CT-40	C	G
SC-40	C	G	CT-41	C	C
SC-41	C	C	CT-42	C	G
SC-42	C	C	CT-43	C	C
SC-43	C	C	CT-44	C	G
SC-44	C	G	CT-45	C	C
SC-45	C	C	CT-46	G	G
SC-46	C	C	CT-47	C	G
SC-47	C	C	CT-48	C	G
SC-48	G	G	CT-49	C	G
SC-49	C	C	CT-50	C	C
SC-50	C	G	CT-51	C	G
SC-51	C	G	CT-52	C	C
SC-52	C	C	CT-53	C	G
SC-53	C	C	CT-54	C	G
SC-54	C	C	CT-55	C	C
SC-55	C	G	CT-56	C	G
SC-56	C	G	CT-57	C	C
SC-57	C	G	CT-58	C	G
SC-58	C	C	CT-59	G	G
SC-59	C	C	CT-60	G	G
SC-60	C	G	CT-61	C	C
SC-61	C	C	CT-62	C	G
SC-62	C	C	CT-63	C	G
SC-63	C	C	CT-64	C	G
SC-64	C	C	CT-65	C	C
SC-65	G	G	CT-66	C	G
SC-66	C	G	CT-67	C	G
SC-67	C	C	CT-68	C	G
SC-68	C	G	CT-69	C	C
SC-69	C	G	CT-70	G	G
SC-70	C	G	CT-71	C	C
SC-71	C	G	CT-72	C	C
SC-72	C	C	CT-73	C	C
SC-73	C	G	CT-74	C	C
SC-74	C	C	CT-75	C	G
SC-75	C	G	CT-76	C	G
SC-76	C	C	CT-77	C	G
SC-77	G	G	CT-78	C	G
SC-78	G	G	CT-79	G	G
SC-79	C	C	CT-80	C	G
SC-80	C	G			

Tablo 4-1-5: VR-05 (rs4725376) için Genotipleme Bulguları.

HASTA BİREY (OLGU) ÖRNEK NO (N=80)	VR-05 (rs4725376) GENOTİP		SAĞLIKLI BİREY (KONTROL) ÖRNEK NO (N=79)	VR-05 (rs4725376) GENOTİP	
	ALLEL-1	ALLEL-2		ALLEL-1	ALLEL-2
SC-01	A	G	CT-01	A	A
SC-02	A	G	CT-02	A	G
SC-03	G	G	CT-03	A	G
SC-04	A	A	CT-04	A	A
SC-05	A	G	CT-05	A	G
SC-06	A	A	CT-06	A	G
SC-07	A	A	CT-07	A	A
SC-08	A	G	CT-08	A	G
SC-09	A	A	CT-09	A	A
SC-10	A	A	CT-10	A	A
SC-11	A	A	CT-11	G	G
SC-12	G	G	CT-12	A	A
SC-13	A	G	CT-13	A	G
SC-14	G	G	CT-14	A	A
SC-15	A	G	CT-15	A	G
SC-16	A	G	CT-16	A	A
SC-17	A	A	CT-17	G	G
SC-18	G	G	CT-18	A	A
SC-19	A	G	CT-19	A	A
SC-20	A	A	CT-20	A	G
SC-21	A	G	CT-21	G	G
SC-22	G	G	CT-22	A	A
SC-23	G	G	CT-23	G	G
SC-24	G	G	CT-24	G	G
SC-25	A	A	CT-25	A	G
SC-26	G	G	CT-26	A	A
SC-27	A	G	CT-27	G	G
SC-28	A	A	CT-28	G	G
SC-29	A	G	CT-29	A	A
SC-30	A	A	CT-31	A	A
SC-31	A	G	CT-32	A	G
SC-32	G	G	CT-33	A	G
SC-33	A	G	CT-34	G	G
SC-34	A	G	CT-35	A	A
SC-35	G	G	CT-36	G	G
SC-36	A	A	CT-37	A	G
SC-37	A	G	CT-38	A	A
SC-38	A	G	CT-39	A	G
SC-39	A	A	CT-40	A	G
SC-40	A	G	CT-41	G	G
SC-41	A	G	CT-42	A	G
SC-42	G	G	CT-43	G	G
SC-43	A	G	CT-44	A	A
SC-44	A	G	CT-45	G	G
SC-45	G	G	CT-46	A	A
SC-46	G	G	CT-47	A	G
SC-47	A	G	CT-48	A	A
SC-48	A	A	CT-49	A	A
SC-49	A	G	CT-50	G	G
SC-50	A	G	CT-51	A	G
SC-51	A	G	CT-52	A	G
SC-52	A	G	CT-53	A	G
SC-53	A	A	CT-54	A	A
SC-54	G	G	CT-55	G	G
SC-55	A	A	CT-56	A	A
SC-56	A	A	CT-57	G	G
SC-57	A	G	CT-58	A	A
SC-58	A	G	CT-59	A	A
SC-59	A	G	CT-60	A	A
SC-60	A	G	CT-61	G	G
SC-61	G	G	CT-62	A	A
SC-62	A	G	CT-63	A	A
SC-63	A	G	CT-64	G	G
SC-64	A	G	CT-65	A	G
SC-65	A	G	CT-66	A	G
SC-66	A	G	CT-67	A	G
SC-67	G	G	CT-68	A	G
SC-68	A	G	CT-69	G	G
SC-69	A	G	CT-70	A	A
SC-70	A	A	CT-71	A	A
SC-71	A	G	CT-72	G	G
SC-72	A	G	CT-73	A	G
SC-73	A	G	CT-74	A	A
SC-74	G	G	CT-75	A	A
SC-75	A	G	CT-76	A	G
SC-76	A	G	CT-77	A	G
SC-77	A	A	CT-78	A	G
SC-78	A	A	CT-79	A	A
SC-79	G	G	CT-80	A	A
SC-80	A	G			

Tablo 4-1-6: VR-06 (rs4725379) için Genotipleme Bulguları.

HASTA BİREY (OLGU) ÖRNEK NO (N=80)	VR-06 (rs4725379) GENOTİP		SAĞLIKLI BİREY (KONTROL) ÖRNEK NO (N=79)	VR-06 (rs4725379) GENOTİP	
	ALLEL-1	ALLEL-2		ALLEL-1	ALLEL-2
SC-01	T	A	CT-01	T	A
SC-02	T	A	CT-02	T	T
SC-03	T	T	CT-03	T	T
SC-04	T	A	CT-04	T	T
SC-05	A	A	CT-05	T	A
SC-06	T	A	CT-06	A	A
SC-07	T	T	CT-07	T	T
SC-08	A	A	CT-08	T	T
SC-09	T	A	CT-09	T	T
SC-10	A	A	CT-10	T	A
SC-11	T	T	CT-11	T	A
SC-12	T	T	CT-12	T	T
SC-13	T	T	CT-13	T	T
SC-14	T	A	CT-14	T	A
SC-15	T	A	CT-15	T	T
SC-16	T	T	CT-16	T	T
SC-17	T	A	CT-17	T	A
SC-18	A	A	CT-18	T	A
SC-19	T	T	CT-19	T	A
SC-20	T	A	CT-20	T	A
SC-21	A	A	CT-21	T	A
SC-22	T	A	CT-22	T	A
SC-23	A	A	CT-23	A	A
SC-24	A	A	CT-24	A	A
SC-25	A	A	CT-25	T	T
SC-26	A	A	CT-26	T	A
SC-27	T	A	CT-27	A	A
SC-28	T	T	CT-28	T	A
SC-29	T	A	CT-29	T	A
SC-30	T	A	CT-31	T	T
SC-31	T	A	CT-32	A	A
SC-32	T	A	CT-33	T	T
SC-33	T	A	CT-34	A	A
SC-34	T	T	CT-35	A	A
SC-35	T	A	CT-36	A	A
SC-36	T	A	CT-37	A	A
SC-37	A	A	CT-38	A	A
SC-38	A	A	CT-39	T	A
SC-39	T	T	CT-40	T	A
SC-40	A	A	CT-41	A	A
SC-41	T	T	CT-42	T	A
SC-42	T	A	CT-43	T	A
SC-43	T	T	CT-44	T	A
SC-44	A	A	CT-45	T	T
SC-45	A	A	CT-46	T	T
SC-46	A	A	CT-47	T	A
SC-47	T	A	CT-48	T	A
SC-48	A	A	CT-49	T	A
SC-49	T	A	CT-50	T	A
SC-50	A	A	CT-51	T	A
SC-51	T	A	CT-52	T	A
SC-52	T	A	CT-53	T	T
SC-53	T	T	CT-54	T	T
SC-54	T	A	CT-55	T	A
SC-55	T	T	CT-56	T	T
SC-56	T	A	CT-57	T	A
SC-57	T	T	CT-58	T	A
SC-58	T	A	CT-59	A	A
SC-59	T	A	CT-60	T	A
SC-60	A	A	CT-61	T	A
SC-61	A	A	CT-62	T	T
SC-62	T	A	CT-63	T	A
SC-63	T	A	CT-64	T	A
SC-64	A	A	CT-65	T	A
SC-65	T	A	CT-66	T	A
SC-66	T	A	CT-67	A	A
SC-67	A	A	CT-68	A	A
SC-68	A	A	CT-69	T	A
SC-69	A	A	CT-70	T	T
SC-70	T	T	CT-71	T	T
SC-71	A	A	CT-72	T	A
SC-72	T	A	CT-73	T	A
SC-73	A	A	CT-74	T	T
SC-74	A	A	CT-75	T	A
SC-75	A	A	CT-76	A	A
SC-76	T	A	CT-77	A	A
SC-77	A	A	CT-78	A	A
SC-78	A	A	CT-79	A	A
SC-79	T	T	CT-80	T	T
SC-80	A	A			

Tablo 4-1-7: VR-07 (rs12530905) için Genotipleme Bulguları.

HASTA BİREY (OLGU) ÖRNEK NO (N=80)	VR-07 (rs12530905) GENOTİP		SAĞLIKLI BİREY (KONTROL) ÖRNEK NO (N=79)	VR-07 (rs12530905) GENOTİP	
	ALLEL-1	ALLEL-2		ALLEL-1	ALLEL-2
SC-01	T	C	CT-01	T	C
SC-02	T	T	CT-02	C	C
SC-03	C	C	CT-03	C	C
SC-04	T	C	CT-04	C	C
SC-05	T	T	CT-05	T	C
SC-06	T	C	CT-06	T	T
SC-07	C	C	CT-07	T	C
SC-08	T	T	CT-08	C	C
SC-09	T	C	CT-09	C	C
SC-10	T	T	CT-10	T	C
SC-11	C	C	CT-11	T	C
SC-12	C	C	CT-12	C	C
SC-13	C	C	CT-13	C	C
SC-14	T	C	CT-14	T	C
SC-15	T	T	CT-15	C	C
SC-16	C	C	CT-16	C	C
SC-17	T	T	CT-17	T	C
SC-18	T	T	CT-18	T	C
SC-19	C	C	CT-19	T	C
SC-20	T	C	CT-20	T	C
SC-21	T	T	CT-21	T	C
SC-22	T	C	CT-22	T	C
SC-23	T	T	CT-23	T	T
SC-24	T	T	CT-24	T	T
SC-25	T	T	CT-25	C	C
SC-26	T	T	CT-26	T	C
SC-27	T	C	CT-27	T	T
SC-28	T	C	CT-28	T	C
SC-29	T	C	CT-29	T	C
SC-30	T	C	CT-31	C	C
SC-31	T	C	CT-32	T	T
SC-32	T	C	CT-33	C	C
SC-33	T	C	CT-34	T	T
SC-34	C	C	CT-35	T	T
SC-35	T	T	CT-36	T	T
SC-36	T	C	CT-37	T	T
SC-37	T	T	CT-38	T	T
SC-38	T	T	CT-39	T	C
SC-39	C	C	CT-40	T	C
SC-40	T	T	CT-41	T	T
SC-41	C	C	CT-42	T	C
SC-42	T	C	CT-43	T	C
SC-43	C	C	CT-44	C	C
SC-44	T	T	CT-45	C	C
SC-45	T	T	CT-46	C	C
SC-46	T	T	CT-47	T	C
SC-47	T	C	CT-48	T	C
SC-48	T	T	CT-49	T	C
SC-49	T	C	CT-50	T	C
SC-50	T	T	CT-51	T	C
SC-51	T	C	CT-52	T	C
SC-52	T	C	CT-53	C	C
SC-53	C	C	CT-54	C	C
SC-54	T	C	CT-55	T	C
SC-55	C	C	CT-56	T	C
SC-56	T	C	CT-57	T	C
SC-57	C	C	CT-58	T	C
SC-58	T	C	CT-59	T	T
SC-59	T	C	CT-60	T	T
SC-60	T	T	CT-61	T	C
SC-61	T	T	CT-62	C	C
SC-62	T	C	CT-63	T	C
SC-63	T	C	CT-64	T	C
SC-64	T	T	CT-65	T	C
SC-65	T	C	CT-66	T	C
SC-66	T	C	CT-67	T	T
SC-67	T	T	CT-68	T	T
SC-68	T	T	CT-69	T	C
SC-69	T	T	CT-70	T	C
SC-70	C	C	CT-71	C	C
SC-71	T	T	CT-72	T	C
SC-72	T	C	CT-73	T	C
SC-73	T	T	CT-74	C	C
SC-74	T	T	CT-75	T	C
SC-75	T	T	CT-76	T	T
SC-76	T	C	CT-77	T	T
SC-77	T	T	CT-78	T	T
SC-78	T	T	CT-79	T	T
SC-79	C	C	CT-80	C	C
SC-80	T	T			

Tablo 4-1-8: VR-08 (rs885684) için Genotipleme Bulguları.

HASTA BİREY (OLGU) ÖRNEK NO (N=80)	VR-08 (rs885684) GENOTİP		SAĞLIKLI BİREY (KONTROL) ÖRNEK NO (N=79)	VR-08 (rs885684) GENOTİP	
	ALLEL-1	ALLEL-2		ALLEL-1	ALLEL-2
SC-01	A	C	CT-01	A	C
SC-02	A	A	CT-02	C	C
SC-03	C	C	CT-03	A	C
SC-04	A	C	CT-04	A	C
SC-05	A	A	CT-05	A	C
SC-06	A	C	CT-06	A	A
SC-07	C	C	CT-07	A	C
SC-08	A	A	CT-08	A	C
SC-09	A	C	CT-09	C	C
SC-10	A	A	CT-10	A	A
SC-11	A	C	CT-11	A	C
SC-12	A	C	CT-12	C	C
SC-13	C	C	CT-13	A	C
SC-14	A	C	CT-14	A	C
SC-15	A	A	CT-15	C	C
SC-16	C	C	CT-16	A	C
SC-17	A	A	CT-17	A	C
SC-18	A	A	CT-18	A	C
SC-19	A	C	CT-19	A	C
SC-20	A	C	CT-20	A	C
SC-21	A	A	CT-21	A	C
SC-22	A	C	CT-22	A	C
SC-23	A	A	CT-23	A	A
SC-24	A	A	CT-24	A	A
SC-25	A	A	CT-25	A	C
SC-26	A	A	CT-26	A	C
SC-27	A	C	CT-27	A	A
SC-28	A	C	CT-28	A	C
SC-29	A	C	CT-29	A	C
SC-30	A	C	CT-31	A	C
SC-31	A	A	CT-32	A	A
SC-32	A	C	CT-33	A	C
SC-33	A	C	CT-34	A	A
SC-34	C	C	CT-35	A	A
SC-35	A	A	CT-36	A	A
SC-36	A	A	CT-37	A	A
SC-37	A	A	CT-38	A	A
SC-38	A	A	CT-39	A	C
SC-39	C	C	CT-40	A	C
SC-40	A	A	CT-41	A	A
SC-41	C	C	CT-42	A	C
SC-42	A	C	CT-43	A	C
SC-43	C	C	CT-44	C	C
SC-44	A	A	CT-45	C	C
SC-45	A	A	CT-46	C	C
SC-46	A	A	CT-47	A	C
SC-47	A	C	CT-48	A	C
SC-48	A	A	CT-49	A	C
SC-49	A	A	CT-50	A	C
SC-50	A	A	CT-51	A	C
SC-51	A	C	CT-52	A	C
SC-52	A	C	CT-53	C	C
SC-53	C	C	CT-54	A	C
SC-54	A	C	CT-55	A	C
SC-55	C	C	CT-56	A	C
SC-56	A	C	CT-57	A	C
SC-57	C	C	CT-58	A	A
SC-58	A	C	CT-59	A	A
SC-59	A	A	CT-60	A	A
SC-60	A	A	CT-61	A	C
SC-61	A	A	CT-62	C	C
SC-62	A	C	CT-63	A	C
SC-63	A	C	CT-64	A	A
SC-64	A	A	CT-65	A	C
SC-65	A	A	CT-66	A	C
SC-66	A	C	CT-67	A	A
SC-67	A	A	CT-68	A	A
SC-68	A	A	CT-69	A	A
SC-69	A	A	CT-70	A	C
SC-70	A	C	CT-71	C	C
SC-71	A	A	CT-72	A	C
SC-72	A	A	CT-73	A	C
SC-73	A	A	CT-74	A	A
SC-74	A	A	CT-75	A	C
SC-75	A	A	CT-76	A	A
SC-76	A	C	CT-77	A	A
SC-77	A	A	CT-78	A	A
SC-78	A	A	CT-79	A	A
SC-79	C	C	CT-80	C	C
SC-80	A	A			

Tablo 4-1-9: VR-09 (rs956642) için Genotipleme Bulguları.

HASTA BİREY (OLGU) ÖRNEK NO (N=80)	VR-09 (rs956642) GENOTİP		SAĞLIKLI BİREY (KONTROL) ÖRNEK NO (N=79)	VR-09 (rs956642) GENOTİP	
	ALLEL-1	ALLEL-2		ALLEL-1	ALLEL-2
SC-01	G	A	CT-01	A	A
SC-02	G	A	CT-02	A	A
SC-03	A	A	CT-03	G	A
SC-04	A	A	CT-04	G	A
SC-05	G	A	CT-05	G	A
SC-06	A	A	CT-06	G	A
SC-07	G	A	CT-07	A	A
SC-08	G	A	CT-08	G	A
SC-09	A	A	CT-09	A	A
SC-10	A	A	CT-10	G	A
SC-11	G	A	CT-11	G	A
SC-12	G	A	CT-12	A	A
SC-13	A	A	CT-13	G	A
SC-14	G	A	CT-14	A	A
SC-15	G	A	CT-15	A	A
SC-16	A	A	CT-16	G	A
SC-17	A	A	CT-17	G	A
SC-18	G	G	CT-18	A	A
SC-19	G	A	CT-19	G	A
SC-20	A	A	CT-20	G	A
SC-21	G	G	CT-21	G	A
SC-22	G	A	CT-22	A	A
SC-23	A	A	CT-23	G	A
SC-24	G	G	CT-24	G	A
SC-25	A	A	CT-25	G	A
SC-26	G	G	CT-26	G	A
SC-27	G	A	CT-27	G	G
SC-28	A	A	CT-28	A	A
SC-29	G	A	CT-29	A	A
SC-30	A	A	CT-31	G	A
SC-31	G	A	CT-32	G	A
SC-32	G	A	CT-33	G	A
SC-33	G	A	CT-34	G	A
SC-34	A	A	CT-35	A	A
SC-35	G	A	CT-36	G	G
SC-36	G	G	CT-37	G	A
SC-37	G	A	CT-38	G	A
SC-38	G	A	CT-39	A	A
SC-39	A	A	CT-40	A	A
SC-40	G	G	CT-41	G	G
SC-41	A	A	CT-42	G	A
SC-42	G	A	CT-43	G	A
SC-43	A	A	CT-44	A	A
SC-44	G	A	CT-45	A	A
SC-45	G	A	CT-46	A	A
SC-46	G	A	CT-47	A	A
SC-47	G	A	CT-48	A	A
SC-48	A	A	CT-49	A	A
SC-49	G	G	CT-50	G	A
SC-50	G	A	CT-51	G	A
SC-51	A	A	CT-52	G	A
SC-52	G	A	CT-53	A	A
SC-53	A	A	CT-54	G	A
SC-54	G	A	CT-55	G	A
SC-55	A	A	CT-56	A	A
SC-56	A	A	CT-57	A	A
SC-57	A	A	CT-58	G	A
SC-58	G	A	CT-59	A	A
SC-59	G	G	CT-60	A	A
SC-60	G	A	CT-61	G	A
SC-61	G	G	CT-62	A	A
SC-62	G	A	CT-63	A	A
SC-63	G	A	CT-64	G	G
SC-64	G	A	CT-65	G	A
SC-65	G	G	CT-66	A	A
SC-66	G	A	CT-67	G	A
SC-67	G	G	CT-68	G	A
SC-68	G	A	CT-69	G	G
SC-69	G	A	CT-70	A	A
SC-70	G	A	CT-71	A	A
SC-71	G	G	CT-72	G	A
SC-72	G	G	CT-73	G	A
SC-73	G	A	CT-74	G	G
SC-74	G	G	CT-75	G	A
SC-75	G	A	CT-76	G	A
SC-76	G	A	CT-77	G	A
SC-77	A	A	CT-78	G	A
SC-78	A	A	CT-79	G	A
SC-79	A	A	CT-80	A	A
SC-80	G	A			

Tablo 4-1-10: VR-10 (rs10216051) için Genotipleme Bulguları.

HASTA BİREY (OLGU) ÖRNEK NO (N=80)	VR-10 (rs10216051) GENOTİP		SAĞLIKLI BİREY (KONTROL) ÖRNEK NO (N=79)	VR-10 (rs10216051) GENOTİP	
	ALLEL-1	ALLEL-2		ALLEL-1	ALLEL-2
SC-01	A	A	CT-01	A	G
SC-02	A	A	CT-02	G	G
SC-03	G	G	CT-03	G	G
SC-04	G	G	CT-04	G	G
SC-05	A	G	CT-05	A	A
SC-06	G	G	CT-06	G	G
SC-07	A	A	CT-07	A	A
SC-08	A	A	CT-08	G	G
SC-09	A	G	CT-09	A	G
SC-10	G	G	CT-10	G	G
SC-11	A	G	CT-11	A	G
SC-12	G	G	CT-12	A	G
SC-13	A	G	CT-13	A	G
SC-14	G	G	CT-14	G	G
SC-15	A	G	CT-15	A	G
SC-16	A	A	CT-16	A	G
SC-17	A	G	CT-17	A	G
SC-18	A	A	CT-18	A	A
SC-19	A	G	CT-19	A	A
SC-20	G	G	CT-20	A	A
SC-21	A	G	CT-21	A	G
SC-22	A	G	CT-22	A	G
SC-23	G	G	CT-23	A	G
SC-24	G	G	CT-24	A	G
SC-25	G	G	CT-25	G	G
SC-26	A	A	CT-26	A	G
SC-27	A	G	CT-27	A	A
SC-28	A	A	CT-28	G	G
SC-29	A	A	CT-29	A	G
SC-30	A	A	CT-31	A	G
SC-31	G	G	CT-32	A	G
SC-32	A	G	CT-33	G	G
SC-33	A	G	CT-34	G	G
SC-34	A	A	CT-35	G	G
SC-35	A	A	CT-36	A	A
SC-36	A	G	CT-37	A	G
SC-37	A	G	CT-38	G	G
SC-38	G	G	CT-39	G	G
SC-39	A	G	CT-40	G	G
SC-40	G	G	CT-41	A	G
SC-41	A	G	CT-42	A	G
SC-42	A	G	CT-43	A	G
SC-43	A	G	CT-44	A	G
SC-44	A	G	CT-45	G	G
SC-45	G	G	CT-46	A	G
SC-46	A	A	CT-47	G	G
SC-47	A	A	CT-48	A	G
SC-48	G	G	CT-49	A	A
SC-49	A	G	CT-50	A	A
SC-50	A	A	CT-51	A	G
SC-51	G	G	CT-52	A	A
SC-52	A	A	CT-53	G	G
SC-53	A	A	CT-54	A	G
SC-54	A	G	CT-55	A	G
SC-55	A	G	CT-56	A	A
SC-56	G	G	CT-57	A	G
SC-57	G	G	CT-58	G	G
SC-58	A	A	CT-59	A	G
SC-59	G	G	CT-60	A	G
SC-60	A	G	CT-61	A	G
SC-61	A	A	CT-62	A	A
SC-62	A	A	CT-63	A	G
SC-63	A	A	CT-64	G	G
SC-64	A	G	CT-65	A	A
SC-65	G	G	CT-66	G	G
SC-66	A	A	CT-67	A	G
SC-67	A	G	CT-68	A	A
SC-68	A	A	CT-69	A	G
SC-69	A	A	CT-70	A	G
SC-70	A	A	CT-71	A	A
SC-71	G	G	CT-72	A	G
SC-72	A	G	CT-73	A	A
SC-73	A	G	CT-74	G	G
SC-74	A	G	CT-75	A	A
SC-75	A	G	CT-76	A	A
SC-76	A	G	CT-77	A	G
SC-77	G	G	CT-78	A	G
SC-78	A	G	CT-79	A	G
SC-79	G	G	CT-80	A	G
SC-80	G	G			

Tablo 4-1-11: VR-11 (rs11762978) için Genotipleme Bulguları.

HASTA BİREY (OLGU) ÖRNEK NO (N=80)	VR-11 (rs11762978) GENOTİP		SAĞLIKLI BİREY (KONTROL) ÖRNEK NO (N=79)	VR-11 (rs11762978) GENOTİP	
	ALLEL-1	ALLEL-2		ALLEL-1	ALLEL-2
SC-01	A	A	CT-01	A	A
SC-02	A	A	CT-02	A	G
SC-03	G	G	CT-03	A	A
SC-04	G	G	CT-04	A	A
SC-05	A	G	CT-05	A	A
SC-06	A	G	CT-06	G	G
SC-07	A	A	CT-07	A	A
SC-08	A	G	CT-08	A	A
SC-09	G	G	CT-09	A	G
SC-10	A	G	CT-10	A	G
SC-11	A	G	CT-11	A	G
SC-12	A	G	CT-12	A	G
SC-13	A	G	CT-13	A	A
SC-14	G	G	CT-14	A	G
SC-15	A	G	CT-15	A	G
SC-16	A	A	CT-16	A	A
SC-17	A	A	CT-17	A	G
SC-18	A	A	CT-18	A	G
SC-19	A	A	CT-19	A	A
SC-20	A	G	CT-20	A	A
SC-21	A	G	CT-21	A	A
SC-22	A	A	CT-22	A	G
SC-23	G	G	CT-23	A	G
SC-24	A	G	CT-24	A	G
SC-25	G	G	CT-25	A	G
SC-26	A	A	CT-26	G	G
SC-27	A	G	CT-27	A	A
SC-28	A	A	CT-28	G	G
SC-29	A	A	CT-29	A	G
SC-30	A	G	CT-31	A	A
SC-31	A	G	CT-32	A	A
SC-32	A	A	CT-33	A	G
SC-33	A	A	CT-34	G	G
SC-34	A	A	CT-35	A	G
SC-35	A	G	CT-36	A	A
SC-36	A	A	CT-37	A	G
SC-37	A	G	CT-38	G	G
SC-38	G	G	CT-39	A	G
SC-39	A	G	CT-40	G	G
SC-40	G	G	CT-41	A	G
SC-41	A	G	CT-42	A	G
SC-42	A	A	CT-43	A	A
SC-43	A	G	CT-44	A	A
SC-44	A	G	CT-45	A	A
SC-45	G	G	CT-46	A	G
SC-46	A	A	CT-47	G	G
SC-47	A	A	CT-48	A	G
SC-48	A	G	CT-49	A	A
SC-49	A	A	CT-50	A	A
SC-50	A	G	CT-51	A	G
SC-51	G	G	CT-52	A	A
SC-52	A	A	CT-53	G	G
SC-53	A	A	CT-54	A	G
SC-54	A	A	CT-55	A	A
SC-55	A	A	CT-56	A	A
SC-56	G	G	CT-57	A	G
SC-57	G	G	CT-58	A	G
SC-58	A	A	CT-59	A	G
SC-59	A	G	CT-60	A	G
SC-60	A	G	CT-61	A	G
SC-61	A	A	CT-62	A	G
SC-62	A	A	CT-63	A	G
SC-63	A	A	CT-64	A	G
SC-64	A	G	CT-65	A	A
SC-65	A	G	CT-66	A	G
SC-66	A	G	CT-67	A	G
SC-67	A	A	CT-68	A	A
SC-68	A	A	CT-69	A	G
SC-69	A	A	CT-70	A	G
SC-70	A	A	CT-71	A	A
SC-71	A	G	CT-72	A	G
SC-72	A	A	CT-73	A	A
SC-73	G	G	CT-74	A	A
SC-74	A	A	CT-75	A	A
SC-75	A	G	CT-76	A	A
SC-76	A	G	CT-77	A	G
SC-77	A	G	CT-78	A	A
SC-78	A	G	CT-79	A	G
SC-79	G	G	CT-80	A	A
SC-80	A	G			

Tablo 4-1-12: VR-12 (rs7785951) için Genotipleme Bulguları.

HASTA BİREY (OLGU) ÖRNEK NO (N=80)	VR-12 (rs7785951) GENOTİP		SAĞLIKLI BİREY (KONTROL) ÖRNEK NO (N=79)	VR-12 (rs7785951) GENOTİP	
	ALLEL-1	ALLEL-2		ALLEL-1	ALLEL-2
SC-01	G	G	CT-01	G	T
SC-02	G	G	CT-02	G	T
SC-03	G	G	CT-03	G	T
SC-04	G	G	CT-04	T	T
SC-05	G	G	CT-05	G	G
SC-06	G	T	CT-06	G	G
SC-07	G	G	CT-07	G	G
SC-08	G	G	CT-08	T	T
SC-09	G	G	CT-09	G	G
SC-10	G	T	CT-10	G	T
SC-11	G	T	CT-11	G	G
SC-12	G	T	CT-12	G	G
SC-13	G	G	CT-13	G	T
SC-14	G	G	CT-14	G	T
SC-15	G	G	CT-15	G	G
SC-16	G	G	CT-16	G	T
SC-17	G	T	CT-17	G	G
SC-18	G	G	CT-18	G	G
SC-19	G	T	CT-19	G	G
SC-20	G	T	CT-20	G	T
SC-21	G	G	CT-21	G	G
SC-22	G	T	CT-22	G	G
SC-23	G	G	CT-23	G	G
SC-24	G	G	CT-24	G	G
SC-25	G	G	CT-25	G	T
SC-26	G	G	CT-26	G	G
SC-27	G	G	CT-27	G	G
SC-28	G	G	CT-28	G	G
SC-29	G	G	CT-29	G	G
SC-30	G	G	CT-31	G	T
SC-31	G	T	CT-32	G	T
SC-32	G	G	CT-33	G	T
SC-33	G	T	CT-34	G	G
SC-34	G	G	CT-35	G	T
SC-35	G	G	CT-36	G	G
SC-36	G	T	CT-37	G	G
SC-37	G	G	CT-38	G	G
SC-38	G	G	CT-39	G	G
SC-39	G	G	CT-40	G	G
SC-40	G	G	CT-41	G	G
SC-41	G	G	CT-42	G	T
SC-42	G	G	CT-43	G	G
SC-43	G	G	CT-44	G	T
SC-44	G	G	CT-45	G	G
SC-45	G	G	CT-46	G	T
SC-46	G	G	CT-47	G	G
SC-47	G	G	CT-48	G	G
SC-48	G	T	CT-49	G	G
SC-49	G	T	CT-50	G	G
SC-50	G	G	CT-51	G	G
SC-51	G	G	CT-52	G	G
SC-52	G	G	CT-53	G	G
SC-53	G	G	CT-54	T	T
SC-54	G	G	CT-55	G	G
SC-55	G	T	CT-56	G	G
SC-56	G	G	CT-57	G	G
SC-57	G	G	CT-58	G	T
SC-58	G	G	CT-59	G	G
SC-59	G	T	CT-60	G	G
SC-60	G	G	CT-61	G	G
SC-61	G	G	CT-62	G	G
SC-62	G	G	CT-63	G	T
SC-63	G	G	CT-64	G	T
SC-64	G	G	CT-65	G	G
SC-65	G	T	CT-66	G	G
SC-66	G	G	CT-67	G	G
SC-67	G	G	CT-68	G	G
SC-68	G	G	CT-69	G	G
SC-69	G	G	CT-70	G	G
SC-70	G	G	CT-71	G	G
SC-71	G	G	CT-72	G	G
SC-72	G	G	CT-73	G	G
SC-73	G	G	CT-74	T	T
SC-74	G	T	CT-75	G	G
SC-75	G	G	CT-76	G	G
SC-76	G	G	CT-77	G	G
SC-77	G	T	CT-78	G	G
SC-78	G	T	CT-79	G	G
SC-79	G	G	CT-80	G	T
SC-80	G	T			

Tablo 4-1-13: VR-13 (rs4725982) için Genotipleme Bulguları.

HASTA BİREY (OLGU) ÖRNEK NO (N=80)	VR-13 (rs4725982) GENOTİP		SAĞLIKLI BİREY (KONTROL) ÖRNEK NO (N=79)	VR-13 (rs4725982) GENOTİP	
	ALLEL-1	ALLEL-2		ALLEL-1	ALLEL-2
SC-01	C	C	CT-01	T	C
SC-02	C	C	CT-02	T	C
SC-03	C	C	CT-03	T	C
SC-04	T	C	CT-04	T	T
SC-05	T	C	CT-05	C	C
SC-06	T	T	CT-06	T	T
SC-07	C	C	CT-07	C	C
SC-08	T	C	CT-08	T	T
SC-09	T	C	CT-09	C	C
SC-10	T	T	CT-10	T	T
SC-11	T	C	CT-11	C	C
SC-12	T	C	CT-12	C	C
SC-13	C	C	CT-13	T	C
SC-14	T	C	CT-14	T	T
SC-15	T	C	CT-15	C	C
SC-16	C	C	CT-16	T	C
SC-17	T	C	CT-17	C	C
SC-18	C	C	CT-18	C	C
SC-19	T	C	CT-19	C	C
SC-20	T	T	CT-20	T	C
SC-21	C	C	CT-21	C	C
SC-22	T	C	CT-22	T	C
SC-23	C	C	CT-23	T	C
SC-24	T	C	CT-24	C	C
SC-25	T	T	CT-25	C	C
SC-26	C	C	CT-26	T	T
SC-27	C	C	CT-27	C	C
SC-28	C	C	CT-28	T	C
SC-29	C	C	CT-29	T	C
SC-30	T	C	CT-31	C	C
SC-31	C	C	CT-32	T	C
SC-32	C	C	CT-33	C	C
SC-33	T	C	CT-34	T	T
SC-34	C	C	CT-35	T	T
SC-35	T	C	CT-36	C	C
SC-36	C	C	CT-37	T	C
SC-37	T	C	CT-38	T	T
SC-38	T	T	CT-39	T	C
SC-39	C	C	CT-40	T	C
SC-40	T	C	CT-41	C	C
SC-41	C	C	CT-42	T	T
SC-42	C	C	CT-43	C	C
SC-43	C	C	CT-44	T	C
SC-44	T	C	CT-45	C	C
SC-45	T	C	CT-46	T	C
SC-46	C	C	CT-47	T	C
SC-47	C	C	CT-48	T	C
SC-48	T	T	CT-49	C	C
SC-49	T	C	CT-50	C	C
SC-50	T	C	CT-51	C	C
SC-51	T	C	CT-52	C	C
SC-52	C	C	CT-53	C	C
SC-53	C	C	CT-54	T	T
SC-54	C	C	CT-55	C	C
SC-55	T	C	CT-56	C	C
SC-56	T	C	CT-57	C	C
SC-57	T	C	CT-58	T	T
SC-58	C	C	CT-59	T	C
SC-59	T	T	CT-60	T	C
SC-60	T	C	CT-61	C	C
SC-61	C	C	CT-62	C	C
SC-62	C	C	CT-63	T	C
SC-63	C	C	CT-64	T	T
SC-64	T	C	CT-65	C	C
SC-65	T	T	CT-66	T	C
SC-66	C	C	CT-67	T	C
SC-67	C	C	CT-68	C	C
SC-68	C	C	CT-69	C	C
SC-69	C	C	CT-70	C	C
SC-70	C	C	CT-71	C	C
SC-71	T	C	CT-72	C	C
SC-72	C	C	CT-73	C	C
SC-73	T	T	CT-74	T	T
SC-74	T	C	CT-75	C	C
SC-75	T	C	CT-76	C	C
SC-76	T	C	CT-77	T	C
SC-77	T	C	CT-78	C	C
SC-78	T	T	CT-79	T	C
SC-79	C	C	CT-80	T	C
SC-80	T	T			

Tablo 4-1-14: VR-15 (rs1805120) için Genotipleme Bulguları.

HASTA BİREY (OLGU) ÖRNEK NO (N=78)	VR-15 (rs1805120) GENOTİP		SAĞLIKLI BİREY (KONTROL) ÖRNEK NO (N=78)	VR-15 (rs1805120) GENOTİP	
	ALLEL-1	ALLEL-2		ALLEL-1	ALLEL-2
SC-01	C	C	CT-01	T	C
SC-02	C	C	CT-02	T	T
SC-03	C	C	CT-03	T	C
SC-04	T	C	CT-04	T	T
SC-05	C	C	CT-05	C	C
SC-06	T	T	CT-06	T	T
SC-07	C	C	CT-07	T	C
SC-08	T	C	CT-08	T	T
SC-09	T	C	CT-09	C	C
SC-10	T	T	CT-10	T	T
SC-11	T	C	CT-11	C	C
SC-12	T	C	CT-12	C	C
SC-13	C	C	CT-13	T	C
SC-14	T	C	CT-14	T	C
SC-15	T	C	CT-15	C	C
SC-16	C	C	CT-16	T	C
SC-17	T	C	CT-17	C	C
SC-18	C	C	CT-18	C	C
SC-19	T	C	CT-19	C	C
SC-20	T	T	CT-20	T	C
SC-21	C	C	CT-21	C	C
SC-22	T	C	CT-22	T	C
SC-23	C	C	CT-23	T	C
SC-24	T	C	CT-25	C	C
SC-25	T	T	CT-26	T	T
SC-26	C	C	CT-27	C	C
SC-27	C	C	CT-28	T	C
SC-28	C	C	CT-29	T	C
SC-29	C	C	CT-31	C	C
SC-30	T	C	CT-32	T	C
SC-32	C	C	CT-33	T	C
SC-33	T	C	CT-34	T	T
SC-34	C	C	CT-35	T	T
SC-35	T	C	CT-36	T	C
SC-36	C	C	CT-37	T	C
SC-37	T	C	CT-38	T	T
SC-38	T	T	CT-39	T	C
SC-39	C	C	CT-40	T	C
SC-40	T	C	CT-41	C	C
SC-41	C	C	CT-42	T	T
SC-42	C	C	CT-43	C	C
SC-43	C	C	CT-44	T	C
SC-44	T	C	CT-45	C	C
SC-46	C	C	CT-46	T	C
SC-47	C	C	CT-47	T	C
SC-48	T	T	CT-48	T	C
SC-49	T	C	CT-49	C	C
SC-50	T	C	CT-50	T	C
SC-51	T	C	CT-51	C	C
SC-52	T	C	CT-52	C	C
SC-53	C	C	CT-53	C	C
SC-54	C	C	CT-54	T	T
SC-55	T	C	CT-55	C	C
SC-56	T	C	CT-56	C	C
SC-57	T	C	CT-57	C	C
SC-58	C	C	CT-58	T	T
SC-59	T	T	CT-59	C	C
SC-60	T	C	CT-60	T	C
SC-61	C	C	CT-61	C	C
SC-62	C	C	CT-62	C	C
SC-63	C	C	CT-63	T	C
SC-64	T	C	CT-64	T	T
SC-65	T	T	CT-65	C	C
SC-66	C	C	CT-66	T	C
SC-67	C	C	CT-67	T	C
SC-68	C	C	CT-68	C	C
SC-69	C	C	CT-69	C	C
SC-70	C	C	CT-70	C	C
SC-71	T	C	CT-71	C	C
SC-72	C	C	CT-72	C	C
SC-73	T	T	CT-73	C	C
SC-74	T	C	CT-74	T	T
SC-75	T	C	CT-75	C	C
SC-76	T	C	CT-76	C	C
SC-77	T	C	CT-77	T	C
SC-78	T	T	CT-78	C	C
SC-79	C	C	CT-79	T	C
SC-80	T	T	CT-80	T	C

Tablo 4-1-15: VR-16 (rs3807374) için Genotipleme Bulguları.

HASTA BİREY (OLGU) ÖRNEK NO (N=80)	VR-16 (rs3807374) GENOTİP		SAĞLIKLI BİREY (KONTROL) ÖRNEK NO (N=79)	VR-16 (rs3807374) GENOTİP	
	ALLEL-1	ALLEL-2		ALLEL-1	ALLEL-2
SC-01	C	A	CT-01	A	A
SC-02	C	A	CT-02	A	A
SC-03	A	A	CT-03	A	A
SC-04	A	A	CT-04	A	A
SC-05	C	C	CT-05	C	A
SC-06	A	A	CT-06	A	A
SC-07	A	A	CT-07	A	A
SC-08	C	A	CT-08	A	A
SC-09	A	A	CT-09	A	A
SC-10	C	A	CT-10	A	A
SC-11	A	A	CT-11	C	A
SC-12	A	A	CT-12	A	A
SC-13	A	A	CT-13	A	A
SC-14	A	A	CT-14	C	A
SC-15	C	A	CT-15	A	A
SC-16	C	A	CT-16	A	A
SC-17	A	A	CT-17	C	A
SC-18	C	C	CT-18	A	A
SC-19	A	A	CT-19	C	A
SC-20	A	A	CT-20	C	A
SC-21	C	A	CT-21	C	A
SC-22	C	A	CT-22	A	A
SC-23	A	A	CT-23	C	A
SC-24	C	A	CT-24	C	A
SC-25	A	A	CT-25	C	A
SC-26	C	C	CT-26	C	A
SC-27	C	A	CT-27	C	C
SC-28	A	A	CT-28	A	A
SC-29	C	A	CT-29	C	A
SC-30	A	A	CT-31	C	A
SC-31	C	C	CT-32	A	A
SC-32	C	A	CT-33	C	A
SC-33	C	A	CT-34	C	A
SC-34	A	A	CT-35	A	A
SC-35	A	A	CT-36	C	A
SC-36	C	C	CT-37	C	A
SC-37	C	A	CT-38	A	A
SC-38	A	A	CT-39	A	A
SC-39	C	A	CT-40	A	A
SC-40	A	A	CT-41	C	A
SC-41	C	A	CT-42	A	A
SC-42	C	A	CT-43	C	A
SC-43	A	A	CT-44	A	A
SC-44	C	A	CT-45	A	A
SC-45	C	C	CT-46	A	A
SC-46	C	C	CT-47	A	A
SC-47	C	A	CT-48	A	A
SC-48	A	A	CT-49	A	A
SC-49	C	A	CT-50	C	A
SC-50	C	A	CT-51	C	A
SC-51	A	A	CT-52	C	A
SC-52	A	A	CT-53	C	A
SC-53	A	A	CT-54	A	A
SC-54	C	A	CT-55	C	A
SC-55	A	A	CT-56	A	A
SC-56	A	A	CT-57	C	A
SC-57	A	A	CT-58	A	A
SC-58	C	A	CT-59	C	A
SC-59	A	A	CT-60	A	A
SC-60	C	A	CT-61	C	A
SC-61	C	A	CT-62	A	A
SC-62	C	A	CT-63	A	A
SC-63	C	A	CT-64	A	A
SC-64	C	A	CT-65	C	A
SC-65	A	A	CT-66	A	A
SC-66	C	A	CT-67	C	A
SC-67	C	A	CT-68	C	A
SC-68	A	A	CT-69	A	A
SC-69	A	A	CT-70	A	A
SC-70	C	A	CT-71	A	A
SC-71	C	A	CT-72	C	A
SC-72	C	A	CT-73	C	A
SC-73	A	A	CT-74	A	A
SC-74	A	A	CT-75	A	A
SC-75	C	A	CT-76	C	C
SC-76	A	A	CT-77	C	A
SC-77	C	A	CT-78	C	C
SC-78	A	A	CT-79	C	A
SC-79	A	A	CT-80	A	A
SC-80	A	A			

Tablo 4-1-16: VR-17 (rs3807372) için Genotipleme Bulguları.

HASTA BİREY (OLGU) ÖRNEK NO (N=79)	VR-17 (rs3807372) GENOTİP		SAĞLIKLI BİREY (KONTROL) ÖRNEK NO (N=79)	VR-17 (rs3807372) GENOTİP	
	ALLEL-1	ALLEL-2		ALLEL-1	ALLEL-2
SC-01	C	C	CT-01	C	T
SC-02	C	C	CT-02	C	T
SC-03	T	T	CT-03	C	T
SC-04	C	T	CT-04	T	T
SC-05	C	C	CT-05	C	C
SC-06	C	T	CT-06	C	C
SC-07	C	C	CT-07	C	C
SC-08	C	C	CT-08	T	T
SC-09	C	C	CT-09	C	T
SC-10	C	C	CT-10	C	T
SC-11	C	T	CT-11	C	T
SC-12	T	T	CT-12	C	T
SC-13	C	C	CT-13	C	T
SC-14	C	T	CT-14	C	T
SC-15	C	C	CT-15	C	C
SC-16	C	C	CT-16	C	T
SC-17	C	T	CT-17	C	T
SC-18	C	C	CT-18	C	T
SC-19	C	T	CT-19	C	C
SC-20	C	T	CT-20	C	T
SC-21	C	C	CT-21	C	C
SC-22	C	T	CT-22	C	C
SC-23	C	C	CT-23	C	C
SC-24	C	C	CT-24	C	T
SC-25	C	C	CT-25	C	T
SC-26	C	C	CT-26	C	C
SC-27	C	T	CT-27	C	C
SC-28	C	C	CT-28	C	C
SC-29	C	C	CT-29	C	C
SC-30	C	T	CT-31	C	C
SC-31	C	C	CT-32	C	T
SC-32	C	C	CT-33	C	C
SC-33	C	T	CT-34	C	C
SC-34	C	C	CT-35	C	T
SC-35	C	C	CT-36	C	C
SC-36	C	C	CT-37	C	C
SC-37	C	C	CT-38	C	C
SC-38	C	C	CT-39	C	C
SC-39	C	T	CT-40	C	T
SC-40	C	T	CT-41	C	C
SC-41	C	T	CT-42	C	T
SC-42	C	C	CT-43	C	C
SC-43	C	T	CT-44	C	C
SC-44	C	C	CT-45	C	T
SC-45	C	C	CT-46	C	C
SC-46	C	C	CT-47	C	C
SC-47	C	C	CT-48	C	C
SC-49	C	T	CT-49	C	C
SC-50	C	C	CT-50	C	C
SC-51	C	T	CT-51	C	T
SC-52	C	C	CT-52	C	C
SC-53	C	C	CT-53	C	T
SC-54	C	C	CT-54	C	C
SC-55	C	T	CT-55	C	C
SC-56	C	T	CT-56	C	C
SC-57	C	T	CT-57	C	T
SC-58	C	C	CT-58	C	T
SC-59	C	T	CT-59	C	C
SC-60	C	C	CT-60	C	C
SC-61	C	C	CT-61	C	C
SC-62	C	C	CT-62	C	C
SC-63	C	C	CT-63	C	T
SC-64	C	T	CT-64	C	T
SC-65	C	T	CT-65	C	C
SC-66	C	C	CT-66	C	C
SC-67	C	C	CT-67	C	C
SC-68	C	C	CT-68	C	C
SC-69	C	C	CT-69	C	C
SC-70	C	C	CT-70	C	C
SC-71	C	C	CT-71	C	C
SC-72	C	C	CT-72	C	C
SC-73	C	C	CT-73	C	C
SC-74	C	T	CT-74	T	T
SC-75	C	C	CT-75	C	C
SC-76	C	C	CT-76	C	C
SC-77	C	T	CT-77	C	C
SC-78	C	T	CT-78	C	C
SC-79	C	T	CT-79	C	C
SC-80	C	T	CT-80	C	T

Tablo 4-1-17: VR-19 (rs12703107) için Genotipleme Bulguları.

HASTA BİREY (OLGU) ÖRNEK NO (N=80)	VR-19 (rs12703107) GENOTİP		SAĞLIKLI BİREY (KONTROL) ÖRNEK NO (N=79)	VR-19 (rs12703107) GENOTİP	
	ALLEL-1	ALLEL-2		ALLEL-1	ALLEL-2
SC-01	G	G	CT-01	T	G
SC-02	G	G	CT-02	T	T
SC-03	T	T	CT-03	T	G
SC-04	T	G	CT-04	T	T
SC-05	T	T	CT-05	G	G
SC-06	T	G	CT-06	T	T
SC-07	G	G	CT-07	T	G
SC-08	T	G	CT-08	T	T
SC-09	G	G	CT-09	T	G
SC-10	G	G	CT-10	T	G
SC-11	T	G	CT-11	T	G
SC-12	T	T	CT-12	T	G
SC-13	G	G	CT-13	T	G
SC-14	T	T	CT-14	T	G
SC-15	G	G	CT-15	G	G
SC-16	G	G	CT-16	T	G
SC-17	T	G	CT-17	T	G
SC-18	G	G	CT-18	T	G
SC-19	T	G	CT-19	G	G
SC-20	T	T	CT-20	T	G
SC-21	G	G	CT-21	G	G
SC-22	T	G	CT-22	T	T
SC-23	G	G	CT-23	G	G
SC-24	T	T	CT-24	T	G
SC-25	T	G	CT-25	T	G
SC-26	G	G	CT-26	T	G
SC-27	T	T	CT-27	G	G
SC-28	G	G	CT-28	T	G
SC-29	G	G	CT-29	T	G
SC-30	T	T	CT-31	G	G
SC-31	T	G	CT-32	T	G
SC-32	G	G	CT-33	T	G
SC-33	T	G	CT-34	G	G
SC-34	G	G	CT-35	T	T
SC-35	T	G	CT-36	T	G
SC-36	G	G	CT-37	G	G
SC-37	G	G	CT-38	T	G
SC-38	T	G	CT-39	G	G
SC-39	T	G	CT-40	T	G
SC-40	T	G	CT-41	G	G
SC-41	T	G	CT-42	T	G
SC-42	G	G	CT-43	G	G
SC-43	T	G	CT-44	T	G
SC-44	G	G	CT-45	G	G
SC-45	T	G	CT-46	T	G
SC-46	G	G	CT-47	T	G
SC-47	G	G	CT-48	T	G
SC-48	T	G	CT-49	T	G
SC-49	T	G	CT-50	T	G
SC-50	T	G	CT-51	T	G
SC-51	T	T	CT-52	G	G
SC-52	T	G	CT-53	T	G
SC-53	G	G	CT-54	T	T
SC-54	G	G	CT-55	G	G
SC-55	T	G	CT-56	G	G
SC-56	T	G	CT-57	T	G
SC-57	T	T	CT-58	T	G
SC-58	G	G	CT-59	G	G
SC-59	T	T	CT-60	T	G
SC-60	T	T	CT-61	G	G
SC-61	G	G	CT-62	G	G
SC-62	G	G	CT-63	T	G
SC-63	G	G	CT-64	T	G
SC-64	G	G	CT-65	G	G
SC-65	T	G	CT-66	G	G
SC-66	G	G	CT-67	T	G
SC-67	T	G	CT-68	G	G
SC-68	G	G	CT-69	G	G
SC-69	G	G	CT-70	G	G
SC-70	G	G	CT-71	G	G
SC-71	T	G	CT-72	G	G
SC-72	G	G	CT-73	G	G
SC-73	T	T	CT-74	T	T
SC-74	T	T	CT-75	G	G
SC-75	T	G	CT-76	T	G
SC-76	T	G	CT-77	T	G
SC-77	T	G	CT-78	G	G
SC-78	T	T	CT-79	G	G
SC-79	T	G	CT-80	T	G
SC-80	T	T			

Tablo 4-1-18: VR-20 (rs1799983) için Genotipleme Bulguları.

HASTA BİREY (OLGU) ÖRNEK NO (N=80)	VR-20 (rs1799983) GENOTİP		SAĞLIKLI BİREY (KONTROL) ÖRNEK NO (N=79)	VR-20 (rs1799983) GENOTİP	
	ALLEL-1	ALLEL-2		ALLEL-1	ALLEL-2
SC-01	G	G	CT-01	G	G
SC-02	G	G	CT-02	G	G
SC-03	T	T	CT-03	G	T
SC-04	G	T	CT-04	G	G
SC-05	G	G	CT-05	G	G
SC-06	G	G	CT-06	G	G
SC-07	T	T	CT-07	G	G
SC-08	G	G	CT-08	G	G
SC-09	G	G	CT-09	T	T
SC-10	G	G	CT-10	G	G
SC-11	G	G	CT-11	G	T
SC-12	G	T	CT-12	T	T
SC-13	G	T	CT-13	G	G
SC-14	G	T	CT-14	G	G
SC-15	G	G	CT-15	T	T
SC-16	G	T	CT-16	G	T
SC-17	G	G	CT-17	G	T
SC-18	G	T	CT-18	G	T
SC-19	G	G	CT-19	G	T
SC-20	G	G	CT-20	G	G
SC-21	G	G	CT-21	G	G
SC-22	G	G	CT-22	G	G
SC-23	G	G	CT-23	G	T
SC-24	G	G	CT-24	G	T
SC-25	G	T	CT-25	G	G
SC-26	G	G	CT-26	G	G
SC-27	G	T	CT-27	G	G
SC-28	G	T	CT-28	G	G
SC-29	G	T	CT-29	G	G
SC-30	G	G	CT-31	G	G
SC-31	G	G	CT-32	G	G
SC-32	G	G	CT-33	G	G
SC-33	G	G	CT-34	G	T
SC-34	G	T	CT-35	G	G
SC-35	G	G	CT-36	G	G
SC-36	G	T	CT-37	G	G
SC-37	G	G	CT-38	G	T
SC-38	G	G	CT-39	G	G
SC-39	G	T	CT-40	G	T
SC-40	G	T	CT-41	G	G
SC-41	G	T	CT-42	G	G
SC-42	G	G	CT-43	G	G
SC-43	G	T	CT-44	G	G
SC-44	T	T	CT-45	G	T
SC-45	G	G	CT-46	G	G
SC-46	G	G	CT-47	G	G
SC-47	G	T	CT-48	G	G
SC-48	G	G	CT-49	T	T
SC-49	G	G	CT-50	G	G
SC-50	G	G	CT-51	G	G
SC-51	G	T	CT-52	G	T
SC-52	G	G	CT-53	G	T
SC-53	G	G	CT-54	G	G
SC-54	G	G	CT-55	G	G
SC-55	G	T	CT-56	G	T
SC-56	G	T	CT-57	G	T
SC-57	G	T	CT-58	G	T
SC-58	G	T	CT-59	G	G
SC-59	G	G	CT-60	G	G
SC-60	G	G	CT-61	G	G
SC-61	G	G	CT-62	T	T
SC-62	G	T	CT-63	G	G
SC-63	G	T	CT-64	G	G
SC-64	G	G	CT-65	G	T
SC-65	G	G	CT-66	G	G
SC-66	G	G	CT-67	G	G
SC-67	G	T	CT-68	G	G
SC-68	T	T	CT-69	G	T
SC-69	G	T	CT-70	G	G
SC-70	G	G	CT-71	T	T
SC-71	G	G	CT-72	G	G
SC-72	G	T	CT-73	G	G
SC-73	G	G	CT-74	G	G
SC-74	G	G	CT-75	G	T
SC-75	G	G	CT-76	G	T
SC-76	G	G	CT-77	G	G
SC-77	G	G	CT-78	G	G
SC-78	G	G	CT-79	G	G
SC-79	T	T	CT-80	G	T
SC-80	G	G			

Tablo 4-1-19: VR-22 (rs7830) için Genotipleme Bulguları.

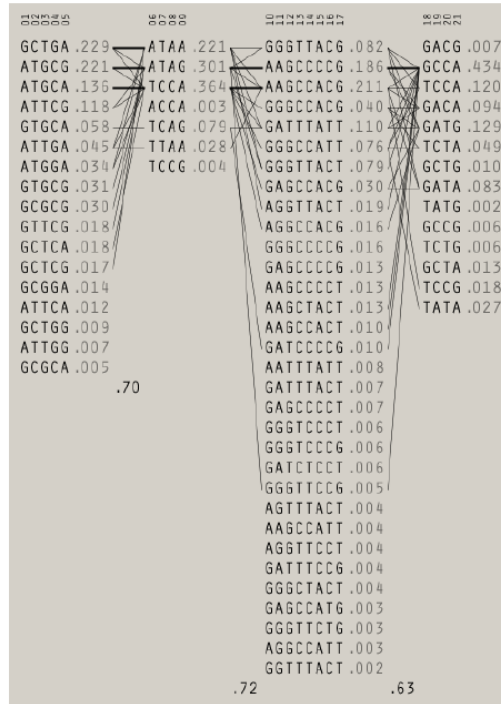
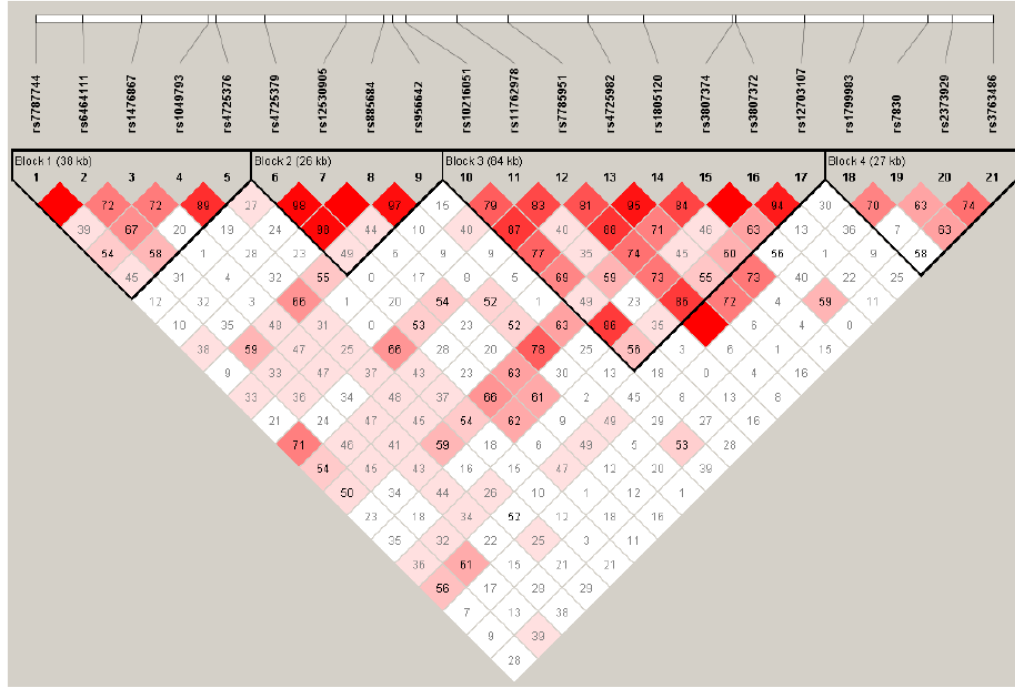
HASTA BİREY (OLGU) ÖRNEK NO (N=80)	VR-22 (rs7830) GENOTİP		SAĞLIKLI BİREY (KONTROL) ÖRNEK NO (N=79)	VR-22 (rs7830) GENOTİP	
	ALLEL-1	ALLEL-2		ALLEL-1	ALLEL-2
SC-01	A	A	CT-01	A	A
SC-02	A	C	CT-02	A	C
SC-03	C	C	CT-03	C	C
SC-04	A	C	CT-04	A	C
SC-05	C	C	CT-05	A	C
SC-06	A	A	CT-06	C	C
SC-07	C	C	CT-07	A	C
SC-08	C	C	CT-08	A	A
SC-09	A	C	CT-09	C	C
SC-10	A	C	CT-10	A	A
SC-11	A	C	CT-11	A	C
SC-12	A	C	CT-12	C	C
SC-13	A	C	CT-13	C	C
SC-14	C	C	CT-14	A	A
SC-15	A	A	CT-15	C	C
SC-16	C	C	CT-16	C	C
SC-17	A	C	CT-17	A	C
SC-18	A	C	CT-18	A	C
SC-19	A	C	CT-19	C	C
SC-20	A	C	CT-20	C	C
SC-21	A	A	CT-21	A	C
SC-22	A	C	CT-22	C	C
SC-23	A	A	CT-23	A	C
SC-24	C	C	CT-24	A	A
SC-25	C	C	CT-25	C	C
SC-26	C	C	CT-26	C	C
SC-27	C	C	CT-27	A	C
SC-28	A	C	CT-28	A	C
SC-29	A	C	CT-29	A	C
SC-30	A	C	CT-31	A	C
SC-31	C	C	CT-32	A	C
SC-32	A	C	CT-33	C	C
SC-33	C	C	CT-34	C	C
SC-34	A	C	CT-35	A	C
SC-35	A	C	CT-36	C	C
SC-36	C	C	CT-37	A	C
SC-37	C	C	CT-38	A	C
SC-38	A	C	CT-39	A	C
SC-39	C	C	CT-40	A	A
SC-40	A	C	CT-41	A	A
SC-41	C	C	CT-42	A	C
SC-42	A	C	CT-43	A	A
SC-43	A	C	CT-44	C	C
SC-44	A	C	CT-45	A	C
SC-45	C	C	CT-46	A	A
SC-46	C	C	CT-47	A	C
SC-47	C	C	CT-48	A	C
SC-48	A	C	CT-49	A	C
SC-49	C	C	CT-50	C	C
SC-50	C	C	CT-51	C	C
SC-51	C	C	CT-52	C	C
SC-52	A	C	CT-53	C	C
SC-53	A	A	CT-54	C	C
SC-54	A	C	CT-55	C	C
SC-55	A	C	CT-56	C	C
SC-56	A	C	CT-57	C	C
SC-57	C	C	CT-58	C	C
SC-58	C	C	CT-59	A	C
SC-59	C	C	CT-60	A	A
SC-60	C	C	CT-61	C	C
SC-61	C	C	CT-62	C	C
SC-62	A	C	CT-63	A	A
SC-63	C	C	CT-64	A	C
SC-64	A	C	CT-65	A	C
SC-65	A	C	CT-66	A	C
SC-66	A	C	CT-67	A	C
SC-67	C	C	CT-68	A	C
SC-68	C	C	CT-69	A	C
SC-69	A	C	CT-70	A	A
SC-70	A	C	CT-71	C	C
SC-71	A	C	CT-72	A	C
SC-72	C	C	CT-73	A	C
SC-73	C	C	CT-74	C	C
SC-74	C	C	CT-75	A	C
SC-75	C	C	CT-76	C	C
SC-76	A	C	CT-77	A	C
SC-77	C	C	CT-78	A	C
SC-78	C	C	CT-79	A	C
SC-79	C	C	CT-80	A	C
SC-80	C	C			

Tablo 4-1-20: VR-23 (rs2373929) için Genotipleme Bulguları.

HASTA BİREY (OLGU) ÖRNEK NO (N=80)	VR-23 (rs2373929) GENOTİP		SAĞLIKLI BİREY (KONTROL) ÖRNEK NO (N=79)	VR-23 (rs2373929) GENOTİP	
	ALLEL-1	ALLEL-2		ALLEL-1	ALLEL-2
SC-01	T	C	CT-01	T	C
SC-02	C	C	CT-02	T	C
SC-03	T	T	CT-03	T	C
SC-04	T	C	CT-04	C	C
SC-05	C	C	CT-05	C	C
SC-06	T	C	CT-06	C	C
SC-07	C	C	CT-07	T	C
SC-08	C	C	CT-08	T	C
SC-09	T	C	CT-09	T	C
SC-10	T	C	CT-10	T	T
SC-11	T	C	CT-11	T	C
SC-12	T	C	CT-12	C	C
SC-13	T	C	CT-13	C	C
SC-14	T	C	CT-14	T	T
SC-15	T	T	CT-15	T	C
SC-16	C	C	CT-16	T	C
SC-17	C	C	CT-17	T	C
SC-18	C	C	CT-18	T	C
SC-19	T	C	CT-19	C	C
SC-20	T	C	CT-20	C	C
SC-21	T	T	CT-21	T	C
SC-22	C	C	CT-22	C	C
SC-23	T	T	CT-23	T	C
SC-24	C	C	CT-24	T	T
SC-25	C	C	CT-25	C	C
SC-26	C	C	CT-26	C	C
SC-27	C	C	CT-27	T	C
SC-28	T	C	CT-28	C	C
SC-29	T	C	CT-29	T	C
SC-30	T	C	CT-31	C	C
SC-31	C	C	CT-32	T	C
SC-32	T	C	CT-33	C	C
SC-33	T	C	CT-34	C	C
SC-34	T	C	CT-35	T	C
SC-35	T	C	CT-36	C	C
SC-36	T	C	CT-37	C	C
SC-37	C	C	CT-38	C	C
SC-38	T	C	CT-39	T	C
SC-39	C	C	CT-40	T	T
SC-40	C	C	CT-41	C	C
SC-41	C	C	CT-42	T	C
SC-42	T	C	CT-43	T	C
SC-43	T	T	CT-44	T	C
SC-44	T	C	CT-45	T	C
SC-45	C	C	CT-46	T	T
SC-46	C	C	CT-47	T	C
SC-47	C	C	CT-48	C	C
SC-48	T	C	CT-49	T	C
SC-49	C	C	CT-50	C	C
SC-50	C	C	CT-51	C	C
SC-51	T	C	CT-52	C	C
SC-52	C	C	CT-53	T	C
SC-53	T	C	CT-54	T	C
SC-54	T	C	CT-55	T	C
SC-55	T	C	CT-56	C	C
SC-56	C	C	CT-57	T	C
SC-57	T	C	CT-58	C	C
SC-58	C	C	CT-59	T	C
SC-59	C	C	CT-60	T	T
SC-60	C	C	CT-61	C	C
SC-61	C	C	CT-62	C	C
SC-62	T	C	CT-63	T	C
SC-63	C	C	CT-64	T	C
SC-64	T	C	CT-65	T	C
SC-65	C	C	CT-66	T	C
SC-66	T	C	CT-67	T	C
SC-67	T	C	CT-68	T	C
SC-68	T	C	CT-69	C	C
SC-69	T	C	CT-70	T	T
SC-70	C	C	CT-71	C	C
SC-71	T	C	CT-72	T	C
SC-72	T	C	CT-73	C	C
SC-73	C	C	CT-74	C	C
SC-74	C	C	CT-75	T	C
SC-75	C	C	CT-76	C	C
SC-76	C	C	CT-77	T	C
SC-77	C	C	CT-78	C	C
SC-78	C	C	CT-79	T	C
SC-79	T	C	CT-80	T	C
SC-80	T	C			

Tablo 4-1-21: VR-24 (rs3763486) için Genotipleme Bulguları.

HASTA BİREY (OLGU) ÖRNEK NO (N=80)	VR-24 (rs3763486) GENOTİP		SAĞLIKLI BİREY (KONTROL) ÖRNEK NO (N=79)	VR-24 (rs3763486) GENOTİP	
	ALLEL-1	ALLEL-2		ALLEL-1	ALLEL-2
SC-01	G	A	CT-01	A	A
SC-02	G	A	CT-02	G	A
SC-03	A	A	CT-03	A	A
SC-04	G	A	CT-04	A	A
SC-05	A	A	CT-05	A	A
SC-06	G	G	CT-06	A	A
SC-07	A	A	CT-07	G	A
SC-08	A	A	CT-08	A	A
SC-09	G	A	CT-09	A	A
SC-10	G	G	CT-10	G	A
SC-11	G	A	CT-11	A	A
SC-12	A	A	CT-12	A	A
SC-13	A	A	CT-13	A	A
SC-14	G	A	CT-14	G	G
SC-15	G	A	CT-15	A	A
SC-16	G	A	CT-16	A	A
SC-17	A	A	CT-17	G	A
SC-18	A	A	CT-18	A	A
SC-19	A	A	CT-19	G	A
SC-20	G	A	CT-20	A	A
SC-21	G	A	CT-21	G	A
SC-22	A	A	CT-22	A	A
SC-23	G	G	CT-23	G	A
SC-24	A	A	CT-24	G	A
SC-25	A	A	CT-25	A	A
SC-26	A	A	CT-26	A	A
SC-27	A	A	CT-27	G	A
SC-28	A	A	CT-28	A	A
SC-29	A	A	CT-29	G	A
SC-30	G	A	CT-31	A	A
SC-31	A	A	CT-32	A	A
SC-32	A	A	CT-33	A	A
SC-33	A	A	CT-34	A	A
SC-34	A	A	CT-35	G	A
SC-35	A	A	CT-36	A	A
SC-36	G	A	CT-37	A	A
SC-37	A	A	CT-38	A	A
SC-38	A	A	CT-39	G	A
SC-39	G	A	CT-40	G	A
SC-40	A	A	CT-41	A	A
SC-41	A	A	CT-42	A	A
SC-42	A	A	CT-43	G	A
SC-43	A	A	CT-44	A	A
SC-44	G	A	CT-45	G	A
SC-45	A	A	CT-46	G	G
SC-46	A	A	CT-47	G	A
SC-47	A	A	CT-48	A	A
SC-48	G	A	CT-49	A	A
SC-49	A	A	CT-50	A	A
SC-50	A	A	CT-51	A	A
SC-51	A	A	CT-52	A	A
SC-52	A	A	CT-53	A	A
SC-53	A	A	CT-54	G	A
SC-54	G	A	CT-55	A	A
SC-55	A	A	CT-56	A	A
SC-56	A	A	CT-57	A	A
SC-57	A	A	CT-58	A	A
SC-58	G	A	CT-59	A	A
SC-59	A	A	CT-60	A	A
SC-60	A	A	CT-61	A	A
SC-61	A	A	CT-62	A	A
SC-62	A	A	CT-63	G	A
SC-63	A	A	CT-64	G	A
SC-64	G	A	CT-65	G	G
SC-65	A	A	CT-66	A	A
SC-66	G	A	CT-67	A	A
SC-67	G	A	CT-68	G	A
SC-68	A	A	CT-69	A	A
SC-69	A	A	CT-70	G	A
SC-70	A	A	CT-71	A	A
SC-71	G	A	CT-72	A	A
SC-72	A	A	CT-73	A	A
SC-73	A	A	CT-74	A	A
SC-74	A	A	CT-75	A	A
SC-75	A	A	CT-76	A	A
SC-76	A	A	CT-77	A	A
SC-77	A	A	CT-78	A	A
SC-78	A	A	CT-79	G	A
SC-79	A	A	CT-80	G	A
SC-80	G	A			



Şekil 4-1-2: 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) Bölgesinde Haplotipleme ile Saptanan Haplotip Blokları (üstte) ve Bu Bloklardaki Haplotipler (altta).

4.2. Genotip (Allel) ve Haplotip İlişki Analizleri Bulguları

Genotiplemenin başarılı olduğu 21 adet SNP'nin her biri için olgu ve kontrol gruplarındaki allel sayıları ve sıklıkları ve genotip (allel) ilişki analizi bulguları **Tablo 4-2-1**'de gösterilmiştir. Buna göre, 21 varyasyondan iki tanesinin (VR-06 [rs4725379], VR-07 [rs12530905]) olgu ve kontrol gruplarındaki allel sıklıkları dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır: Sağlıklı kontrollere oranla şizofreni hastalarında VR-06 [rs4725379] lokusunda A alleli daha sık (veya T alleli daha seyrek) ($P = 0.044$) ve VR-07 (rs12530905) lokusunda T alleli daha sık (veya C alleli daha seyrek) ($P = 0.025$) görülmektedir. Olgu ve kontrol gruplarındaki allel sıklıkları dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan bu iki SNP, genotiplenen SNP'ler içinde ardışık olarak yer almaktadır. Genotip (allel) ilişki analizlerinde diğer SNP'lerde herhangi bir istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (**Tablo 4-2-1**).

Genotipleme bulguları temelinde Haploview programı ile yapılan haplotipleme sonucunda 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) bölgesinde saptanan dört adet haplotip bloğunun her biri için olgu ve kontrol gruplarındaki haplotip sıklıkları ve haplotip ilişki analizi bulguları **Tablo 4-2-2 – Tablo 4-2-5**'te gösterilmiştir. Buna göre, dört haplotip bloğundan iki tanesinde (ikinci ve üçüncü haplotip blokları) olgu ve kontrol gruplarındaki haplotip sıklıkları dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır: Sağlıklı kontrollere oranla şizofreni hastalarında ikinci haplotip bloğunda 4-belirteçli A-T-A-G haplotipi daha sık ($P = 0.033$) (**Tablo 4-2-3**) ve üçüncü haplotip bloğunda 8-belirteçli A-G-G-T-T-A-C-T haplotipi daha sık ($P = 0.032$) (**Tablo 4-2-4**) görülmektedir. Olgu ve kontrol gruplarındaki haplotip sıklıkları dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan bu iki haplotip bloğu, araştırılan genom bölgesi üzerinde ardışık olarak yer almaktadır. Haplotip ilişki analizlerinde birinci (**Tablo 4-2-2**) ve dördüncü (**Tablo 4-2-5**) haplotip bloklarında herhangi bir istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Varyasyon	Allel	Allel Sayıları, n		Allel Sıklıkları, %		χ^2	P
		Olgu	Kontrol	Olgu	Kontrol		
VR-01 (rs7787744)	G/A	64/96	72/86	0.400/0.600	0.456/0.544	1.008	0.315
VR-02 (rs6464111)	C/T	49/111	53/105	0.306/0.694	0.335/0.665	0.311	0.577
VR-03 (rs1476867)	T/G	76/84	74/84	0.475/0.525	0.468/0.532	0.014	0.905
VR-04 (rs1049793)	C/G	108/52	103/55	0.675/0.325	0.652/0.348	0.190	0.663
VR-05 (rs4725376)	A/G	82/78	93/65	0.512/0.488	0.589/0.411	1.861	0.172
VR-06 (rs4725379)	T/A	67/93	84/74	0.419/0.581	0.532/0.468	4.063	0.044 (*)
VR-07 (rs12530905)	T/C	98/62	77/81	0.612/0.388	0.487/0.513	5.032	0.025 (*)
VR-08 (rs885684)	A/C	108/52	92/66	0.675/0.325	0.582/0.418	2.929	0.087
VR-09 (rs956642)	G/A	68/92	54/104	0.425/0.575	0.342/0.658	2.329	0.127
VR-10 (rs10216051)	A/G	81/79	75/83	0.506/0.494	0.475/0.525	0.317	0.573
VR-11 (rs11762978)	A/G	99/61	103/55	0.619/0.381	0.652/0.348	0.377	0.539
VR-12 (rs7785951)	G/T	140/20	130/28	0.875/0.125	0.823/0.177	1.691	0.193
VR-13 (rs4725982)	T/C	54/106	54/104	0.338/0.662	0.342/0.658	0.006	0.936
VR-15 (rs1805120)	T/C	53/103	57/99	0.340/0.660	0.365/0.635	0.225	0.635
VR-16 (rs3807374)	C/A	49/111	40/118	0.306/0.694	0.253/0.747	1.112	0.292
VR-17 (rs3807372)	C/T	126/32	125/33	0.797/0.203	0.791/0.209	0.019	0.889
VR-19 (rs12703107)	T/G	62/98	57/101	0.388/0.612	0.361/0.639	0.243	0.622
VR-20 (rs1799983)	G/T	123/37	124/34	0.769/0.231	0.785/0.215	0.118	0.731
VR-22 (rs7830)	A/C	48/112	61/97	0.300/0.700	0.386/0.614	2.615	0.106
VR-23 (rs2373929)	T/C	48/112	54/104	0.300/0.700	0.342/0.658	0.637	0.425
VR-24 (rs3763486)	G/A	28/132	29/129	0.175/0.825	0.184/0.816	0.039	0.843
(*)P<0.05							

Tablo 4-2-2: Olgu ve Kontrol Gruplarında 1. Haplotip Bloğundaki Haplotiplerin Sıklıkları ve Haplotip İlişki Analizi Bulguları.

Haplotip	Haplotip Sıklığı, %	Olgu/Kontrol Sıklıkları, %	χ^2	P
G-C-T-G-A	0.229	0.228/0.230	0.003	0.952
A-T-G-C-G	0.221	0.266/0.175	3.791	0.051
A-T-G-C-A	0.136	0.129/0.144	0.169	0.681
A-T-T-C-G	0.118	0.108/0.128	0.295	0.586
G-T-G-C-A	0.058	0.036/0.081	2.914	0.087
A-T-T-G-A	0.045	0.055/0.034	0.787	0.375
A-T-G-G-A	0.034	0.020/0.047	2.849	0.182
G-T-G-C-G	0.031	0.029/0.032	0.027	0.869
G-C-G-C-G	0.030	0.036/0.024	0.365	0.546
G-T-T-C-G	0.018	0.028/0.007	2.116	0.145
G-C-T-C-A	0.018	0.020/0.015	0.116	0.733
G-C-T-C-G	0.017	0.005/0.030	2.919	0.087
G-C-G-G-A	0.014	0.007/0.021	1.156	0.282
A-T-T-C-A	0.012	0.015/0.009	0.298	0.585
G-C-T-G-G	0.009	0.008/0.009	0.001	0.982
A-T-T-G-G	0.007	0.007/0.007	0.002	0.963
G-C-G-C-A	0.005	0.003/0.007	0.252	0.615

Tablo 4-2-3: Olgu ve Kontrol Gruplarında 2. Haplotip Bloğundaki Haplotiplerin Sıklıkları ve Haplotip İlişki Analizi Bulguları.

Haplotip	Haplotip Sıklığı, %	Olgu/Kontrol Sıklıkları, %	χ^2	P
T-C-C-A	0.364	0.318/0.410	2.937	0.086
A-T-A-G	0.301	0.355/0.246	4.532	0.033 (*)
A-T-A-A	0.221	0.226/0.216	0.044	0.834
T-C-A-G	0.079	0.063/0.095	1.155	0.282
T-T-A-A	0.028	0.031/0.025	0.100	0.752
T-C-C-G	0.004	0.007/0.001	0.752	0.385
A-C-C-A	0.003	0.000/0.006	1.008	0.315

(*)P<0.05

Tablo 4-2-4: Olgu ve Kontrol Gruplarında 3. Haplotip Bloğundaki Haplotiplerin Sıklıkları ve Haplotip İlişki Analizi Bulguları.

Haplotip	Haplotip Sıklığı, %	Olgu/Kontrol Sıklıkları, %	χ^2	P
A-A-G-C-C-A-C-G	0.211	0.211/0.211	0.000	0.995
A-A-G-C-C-C-C-G	0.186	0.198/0.174	0.298	0.585
G-A-T-T-T-A-T-T	0.110	0.102/0.119	0.228	0.633
G-G-G-T-T-A-C-G	0.082	0.083/0.081	0.003	0.959
G-G-G-T-T-A-C-T	0.079	0.085/0.073	0.147	0.701
G-G-G-C-C-A-T-T	0.076	0.088/0.063	0.719	0.396
G-G-G-C-C-A-C-G	0.040	0.030/0.050	0.837	0.360
G-A-G-C-C-A-C-G	0.030	0.019/0.041	1.372	0.241
A-G-G-T-T-A-C-T	0.019	0.035/0.002	4.581	0.032 (*)
A-G-G-C-C-A-C-G	0.016	0.018/0.015	0.059	0.807
G-G-G-C-C-C-C-G	0.016	0.020/0.012	0.288	0.591
G-A-G-C-C-C-C-G	0.013	0.013/0.014	0.000	0.988
A-A-G-C-C-C-C-T	0.013	0.019/0.008	0.810	0.368
A-A-G-C-T-A-C-T	0.013	0.007/0.019	0.963	0.326
A-A-G-C-C-A-C-T	0.010	0.007/0.013	0.334	0.563
G-A-T-C-C-C-C-G	0.010	0.006/0.013	0.426	0.513
A-A-T-T-T-A-T-T	0.008	0.003/0.014	1.203	0.272
G-A-T-T-T-A-C-T	0.007	0.001/0.014	1.986	0.158
G-A-G-C-C-C-C-T	0.007	0.014/0.000	2.189	0.139
G-G-G-T-C-C-C-T	0.006	0.013/0.000	2.053	0.151
G-G-G-T-C-C-C-G	0.006	0.000/0.013	2.038	0.153
G-A-T-C-T-C-C-T	0.006	0.006/0.006	0.008	0.931
G-G-G-T-T-C-C-G	0.005	0.001/0.009	0.966	0.325
A-G-T-T-T-A-C-T	0.004	0.000/0.007	1.173	0.278
A-A-G-C-C-A-T-T	0.004	0.007/0.001	0.712	0.398
A-G-G-T-T-C-C-T	0.004	0.002/0.005	0.150	0.698
G-A-T-T-T-C-C-G	0.004	0.007/0.000	1.123	0.289
G-G-G-C-T-A-C-T	0.004	0.000/0.007	1.148	0.283
G-A-G-C-C-A-T-G	0.003	0.000/0.006	1.012	0.314
G-G-G-T-T-C-T-G	0.003	0.006/0.000	0.991	0.319
A-G-G-C-C-A-T-T	0.003	0.000/0.006	0.863	0.352
G-G-T-T-T-A-C-T	0.002	0.000/0.004	0.668	0.413

(*) $P < 0.05$

Tablo 4-2-5: Olgu ve Kontrol Gruplarında 4. Haplotip Bloğundaki Haplotiplerin Sıklıkları ve Haplotip İlişki Analizi Bulguları.

Haplotip	Haplotip Sıklığı, %	Olgu/Kontrol Sıklıkları, %	χ^2	<i>P</i>
G-C-C-A	0.434	0.465/0.403	1.253	0.263
G-A-T-G	0.129	0.103/0.156	2.034	0.153
T-C-C-A	0.120	0.109/0.131	0.360	0.548
G-A-C-A	0.094	0.080/0.107	0.685	0.407
G-A-T-A	0.083	0.075/0.092	0.295	0.587
T-C-T-A	0.049	0.058/0.040	0.568	0.451
T-A-T-A	0.027	0.027/0.027	0.000	0.984
T-C-C-G	0.018	0.023/0.014	0.330	0.565
G-C-T-A	0.013	0.010/0.016	0.207	0.649
G-C-T-G	0.010	0.013/0.007	0.224	0.636
G-A-C-G	0.007	0.013/0.001	1.478	0.224
T-C-T-G	0.006	0.012/0.001	1.477	0.224
G-C-C-G	0.006	0.010/0.001	1.016	0.313
T-A-T-G	0.002	0.003/0.002	0.010	0.920

5. TARTIŞMA

HERG1 (*KCNH2*, *Kv11.1*), genomun 7q36.1 bölgesinde yerleşik 33350bp uzunluğunda 15 ekzonlu bir gen olup 1159aa içeren *HERG1* (*KCNH2*, *Kv11.1*) proteinini kodlamaktadır [Thomas *et al*, 2006; Witchel, 2007; Vandenberg *et al*, 2012; Atalar *et al*, 2010]. *HERG1*, *HERG2* (*KCNH6*, *Kv11.2*) ve *HERG3* (*KCNH7*, *Kv11.3*) ile birlikte [Gutman *et al*, 2005], voltaj-kapılı potasyum kanallarının H veya Kv11 alt-ailesi olarak bilinen özel bir alt-tipine dahildir [Warmke & Ganetzky, 1994]. *HERG* kanalları, tipik olarak, her biri bir ana α alt-birim (*HERG1*, *HERG2* veya *HERG3* proteini) ve bir yardımcı β alt-birimden (*minK*, *MiRP1* veya *MiRP2* proteini) oluşan temel bir yapının tetramerik bir organizasyonundan oluşur [Recanatini *et al*, 2005; Schwarz & Bauer, 2004; Vandenberg *et al*, 2004; Wehrens, 2005]. Bu kanallar, kardiyak, nöronal ve düz kas hücreleri gibi uyarılabilir hücrelerin hücre membran potansiyelinin repolarizasyonunda önemli bir rol oynarlar [Schwarz & Bauer, 2004]. Bu bağlamda, *HERG1* en yüksek düzeyde kalp ve beyinde eksprese olurken, *HERG2* ve *HERG3* sadece beyinde eksprese olurlar [Papa *et al*, 2003; Polvani *et al*, 2003; Shi *et al*, 1997; Wymore *et al*, 1997].

Bir majör psikoz olan şizofreni ile *HERG1* geninin ilişkisi ilk kez Huffaker *et al* [2009] tarafından bildirilmiştir. Bu araştırmacılar, Amerikan, Alman, Ermeni veya İtalyan popülasyonunu içeren beş ayrı klinik veri setinde ve meta-analiz sonucunda, istatistiksel olarak en yüksek anlamlılığı veren varyasyon rs3800779 olmak üzere ($P = 0.005$), *HERG1* geninde bulunan altı adet SNP ile şizofreni arasında ilişkililik saptamışlar ve böylece *HERG1* (*KCNH2*) genini şizofreni ile ilişkili yeni bir gen olarak bildirmişlerdir [Huffaker *et al*, 2009]. Bu araştırmacılar, ayrıca, *HERG1* geninin *KCNH2-3.1* (*HERG1-3.1*) olarak adlandırdıkları ve beyinde yüksek düzeylerde eksprese olup nöronal ateşlemeyi modüle eden yeni bir primat-spesifik alternatif birleşme (*alternative splicing*) izoformunu da keşfetmişlerdir [Huffaker *et al*, 2009]. Araştırmacılar bu izoformun sağlıklı kontrollere oranla şizofren hastalarda beyinin hippokampal formasyon bölgesinde anlamlı derecede daha yüksek düzeylerde eksprese olduğunu ve izoformun bu yüksek ekspresyon düzeylerinin şizofreni ile ilişkili buldukları *HERG1* risk allelleri ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu da saptamışlardır [Huffaker *et al*, 2009]. Diğer yandan, bağımsız bir başka araştırma grubu olarak bizim

çalışma ekibimizden Atalar *et al* [2010], ikisi *HERG1* geninin 3'-aşağı intergenik bölgesinde (rs885684 ve rs956642) ve ikisi gen içinde (rs1805123 ve rs3800779) yer alan dört adet SNP'nin Türk popülasyonunda şizofren olgular ile sağlıklı kontroller arasındaki genotip ve haplotip ilişki analizleri sonucunda, bir yandan, *HERG1* geni intron 2 içinde yer alan rs3800779 varyasyonunun hem allel ($P = 0.018$) hem genotip ($P = 0.023$) dağılımlarında olgular ile kontroller arasında anlamlı farklılık gösterdiğini saptayarak Huffaker *et al*'ın [2009] bulgusunu doğrulamışlar, ve öte yandan, araştırdıkları dört SNP'yi de içeren bir haplotipin (A-A-A-T, Chr7:150,225,599-150,302,147bp) şizofren olgularda sağlıklı kontrollere oranla anlamlı derecede daha sık görüldüğünü saptayarak ($P = 0.0007$) bu haplotipi şizofreni ile tekil ilişkililik gösteren rs3800779 varyasyonuna oranla daha yüksek ilişkililik gösteren ve daha önce tanımlanmamış yeni bir risk haplotipi olarak bildirmişlerdir [Atalar *et al*, 2010].

HERG1 geninin şizofreni ile ilişkisini ilk kez bildiren yukarıda sözü edilen iki öncül çalışmanın [Huffaker *et al*, 2009; Atalar *et al*, 2010] literatürde yayımlanmasının ardından, *HERG1* geninin veya *HERG1* kanalının şizofreni ile ilişkisini konu edinen ve ikisi klinik genetik çalışma [Hashimoto *et al*, 2011; Apud *et al*, 2012] ve biri deneysel elektrofizyolojik çalışma [Heide *et al*, 2012] olmak üzere bugüne kadar üç araştırma makalesi daha literatürde yayımlanmıştır. Bunlardan Hashimoto *et al* [2011], Japon popülasyonunda, *HERG1* genindeki rs3800779 varyasyonunun şizofren hastalar ile sağlıklı kontroller arasındaki genotip ilişki analizi sonucunda, rs3800779 varyasyonunun hasta ve kontrol gruplarındaki risk alleli sıklıkları dağılımının öncül çalışmalarda [Huffaker *et al*, 2009; Atalar *et al*, 2010] bildirilmiş bulgular ile uyumlu bir dağılım eğilimi gösterdiğini gözlemiş olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptayamamışlardır. Apud *et al* [2011] ise, Amerikan popülasyonunda, *HERG1* genindeki bazı varyasyonların şizofren hastaların antipsikotik tedaviye olan klinik yanıtları ile ilişkisinin analizi sonucunda, rs3800779 ve rs1036145 genotiplerinin hastaların antipsikotik tedaviye olan klinik yanıtları ile anlamlı bir ilişkililik gösterdiğini bulmuşlardır.

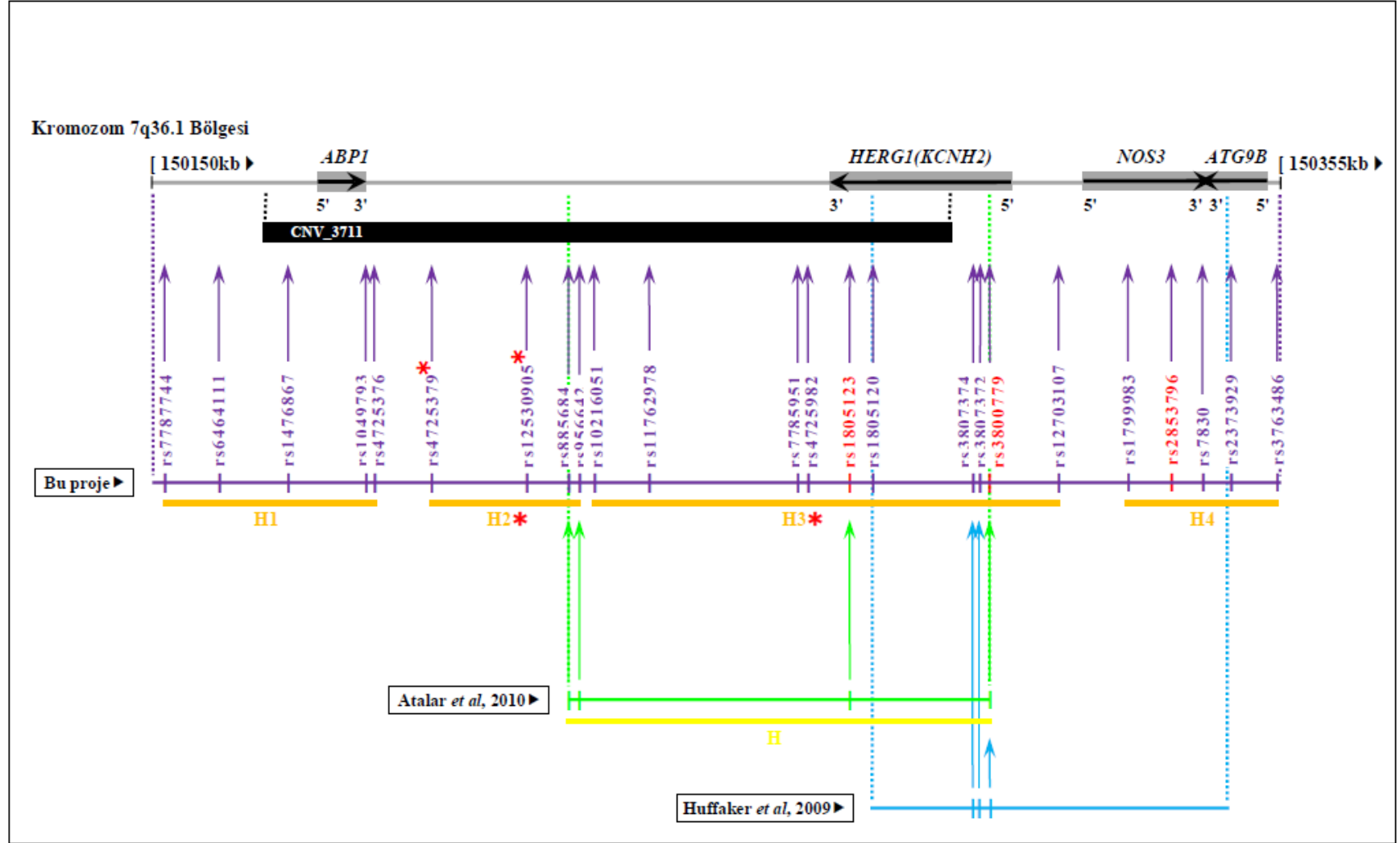
Yukarıda belirtilen bağlamda, bu tez çalışması, Huffaker *et al* [2009] ve çalışma grubumuzdan Atalar *et al* [2010] tarafından saptanan bulguların biyoinformatik değerlendirmesi sonucunda kurgulanan özgün bir hipotez temelinde, 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) bölgesinin bir majör psikoz olan şizofreni için bir “yoğun

yatkınlık lokusu” olup olmadığı ve bu bölgede bulunan dört adet gen (*ABP1*, *HERG1*, *NOS3*, *ATG9B*) ve bir adet kopya sayısı varyasyonundan (CNV_3711) hangisi veya hangilerinin şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili olabileceği sorularını aydınlatmayı amaçlamıştır.

Bu çerçevede, 7q36.1 bölgesinde Chr7:150,272,982-150,305,947bp pozisyonunda yerleşik *HERG1* geninin şizofreni ile ilişkisini ilk kez bildiren iki araştırmacı grubundan biri olan Huffaker *et al* [2009], Amerikan, Alman, Ermeni veya İtalyan popülasyonunu içeren beş ayrı klinik veri setinde ve bunlardan oluşan ortak veri havuzunda şizofren olgular ile sağlıklı kontroller arasındaki genotip (allel) ilişki analizi sonucunda, istatistiksel olarak en yüksek anlamlılığı veren varyasyon rs3800779 olmak üzere ($P = 0.005$, T risk alleli), *HERG1* geninde bulunan altı adet SNP ile şizofreni arasında ilişkililik saptamışlarken; diğer araştırmacı grubu Atalar *et al* [2010], Türk popülasyonunda şizofren olgular ile sağlıklı kontroller arasındaki genotip (allel) ilişki analizi sonucunda, *HERG1* genindeki rs3800779 varyasyonunu şizofreni ile ilişkili tek istatistiksel olarak anlamlı varyasyon olarak ($P = 0.018$, T risk alleli), ve, haplotip ilişki analizi sonucunda, ikisi genin 3’-aşağı intergenik bölgesinde (rs885684 ve rs956642) ve ikisi gen içinde (rs1805123 ve rs3800779) yer alan dört adet SNP’den oluşan ve 7q36.1 bölgesinde Chr7:150,225,599-150,302,147bp pozisyonunda yerleşik olan daha önce tanımlanmamış yeni bir haplotipi rs3800779 varyasyonuna oranla şizofreni ile daha yüksek ilişkililik gösteren bir risk haplotipi olarak ($P = 0.0007$, A-A-A-T risk haplotipi) bildirmişlerdir. rs3800779 her iki çalışmada da araştırılmış ortak tek SNP’dir, ve Atalar *et al*’ın çalışmasında [2010] dört SNP arasında tek anlamlı bulunmuş SNP iken Huffaker *et al*’ın çalışmasında [2009] yedi SNP arasında en anlamlı bulunmuş SNP’dir. Böylece, her iki çalışma SNP ilişkililik bulguları ve *HERG1* genini şizofreni ile ilişkili yeni bir yatkınlık faktörü olarak belirlemeleri yönünden örtüşmektedir. Ancak, Huffaker *et al* [2009] genin 5’-yukarı yönüne doğru uzanan bölgede araştırdıkları 3-belirteçli haplotip ilişki analizlerinde SNP’lerden daha anlamlı herhangi bir haplotip belirleyememiş iken, Atalar *et al* [2010] genin 3’-aşağı yönüne doğru uzanan bölgede şizofreni ile tekil ilişkililik gösteren rs3800779 varyasyonuna oranla daha yüksek ilişkililik gösteren yeni bir risk haplotipi (A-A-A-T, Chr7:150,225,599-150,302,147bp) saptamışlardır. Diğer çalışmadan farklı olarak bu ek bulgu, 7q36.1 bölgesinin şizofreniye *HERG1* genini aşan daha yaygın bir katılımı olabileceğini göstermektedir. Gerçekten de, A-A-A-T haplotipi bu bölgede şizofreni ile ilişkili birden fazla gen ile

bağıntılı olan daha geniş bir haplotipin sadece belirlenmiş bir parçası olabilir. Alternatif olarak, A-A-A-T haplotipi 7q36.1 bölgesinde örtüştüğü ve Chr7:150,170-150,295kb pozisyonunda bulunan ~125kb uzunluğundaki kopya sayısı varyasyonu (CNV_3711) ile ilişkili olabilir. Bu varyasyon *HERG1* geninin içine 3'-ucundan itibaren ~21,5kb boyunca sokulmuş durumdadır ve A-A-A-T haplotipini oluşturan dört SNP'den (*HERG1* içinde bulunan rs 3800779 hariç) üç tanesi CNV_3711 içinde yerleşiktir. Bu durumda, A-A-A-T haplotipi gerçekte CNV_3711 varyasyonunun şizofreni ile ilişkililiğini gösteriyor olabilir.

Şekil 5-1'de, **(1)** bu tez çalışmasında araştırılan ~205kb boyutundaki genom bölgesi (7q36.1, Chr7:150,150-150,355kb), **(2)** bu bölgedeki dört adet gen (*ABP1*, *HERG1*, *NOS3*, *ATG9B*) ve bir adet kopya sayısı varyasyonunun (CNV_3711) yerleşimi, **(3)** bu bölgede araştırılan 24 adet SNP'nin yerleşimi ve bu SNP'lerden genotiplemesi başarılı veya başarısız olanlar, **(4)** başarılı olan genotipleme bulguları temelinde yapılan haplotipleme sonucunda bu bölgede saptanan dört adet haplotip bloğunun yerleşimi, **(5)** genotip (allel) ilişki analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bulunan iki SNP'nin yerleşimi, **(6)** haplotip ilişki analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bulunan iki haplotipi içeren haplotip bloklarının yerleşimi, **(7)** bu tez çalışmasında araştırılan genom bölgesi (7q36.1, Chr7:150,150-150,355kb) içinde Huffaker *et al* [2009] tarafından araştırılmış olan ~65kb uzunluğundaki genomik bölgenin ve Huffaker *et al* [2009] tarafından araştırılmış olan SNP'lerden bu projemizde araştırılanların yerleşimi, **(8)** bu tez çalışmasında araştırılan genom bölgesi (7q36.1, Chr7:150,150-150,355kb) içinde Atalar *et al* [2010] tarafından araştırılmış olan ~76,5kb uzunluğundaki genomik bölgenin ve Atalar *et al* [2010] tarafından araştırılmış olan SNP'lerden bu tez çalışmasında araştırılanların yerleşimi, **(9)** Huffaker *et al*'ın çalışmasında [2009] istatistiksel olarak en anlamlı ve Atalar *et al*'ın çalışmasında [2010] istatistiksel olarak tek anlamlı SNP olarak saptanan rs3800779 varyasyonunun yerleşimi, ve **(10)** Atalar *et al*'ın çalışmasında [2010] rs3800779 varyasyonuna oranla daha anlamlı bulunan A-A-A-T haplotipini içeren haplotip bloğunun yerleşimi karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.



Şekil 5-1: (Sonraki sayfadaki Açıklama'ya bakınız)

Şekil 5-1: Açıklama (Önceki sayfadaki Şekil'e bakınız)

- (1) Araştırılan ~205kb boyutundaki genom bölgesi (7q36.1, Chr7:150,150-150,355kb) (üstte GRİ düz yatay çizgi).
- (2) Araştırılan genom bölgesindeki dört adet gen (*ABP1*, *HERG1*, *NOS3*, *ATG9B*) (üstteki GRİ düz yatay çizgi üzerindeki GRİ dikdörtgen kutular) ve bir adet kopya sayısı varyasyonunun (CNV_3711) (üstteki GRİ düz yatay çizginin altında yer alan ve kromozom 7q36.1 bölgesindeki izdüşümü SİYAH kesikli dikey çizgiler ile gösterilen SİYAH dikdörtgen kutu) yerleşimi.
- (3) Araştırılan 24 adet SNP'nin yerleşimi (kromozom 7q36.1 bölgesindeki izdüşümü MOR kesikli dikey çizgiler ile gösterilen ortadaki MOR düz yatay çizgi üzerinde yer alan ve kromozom 7q36.1 bölgesindeki izdüşümleri MOR dikey oklar ile gösterilen MOR veya KIRMIZI küçük dikey çizgiler) ve bu SNP'lerden genotiplemesi başarılı (MOR) veya başarısız (KIRMIZI) olanlar.
- (4) Başarılı olan genotipleme bulguları temelinde yapılan haplotipleme sonucunda araştırılan genom bölgesinde saptanan dört adet haplotip bloğunun yerleşimi (ortadaki MOR düz yatay çizginin altında yer alan TURUNCU düz yatay çizgiler olarak gösterilen H1 [Chr7:150,152,029-150,190,220bp; ~38kb], H2 [Chr7:150,200,477-150,227,435bp; ~27kb], H3 [Chr7:150,230,138-150,314,562bp; ~84,5kb] ve H4 [Chr7:150,327,044-150,354,198bp; ~27kb]).
- (5) Genotip (allel) ilişki analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bulunan iki SNP'nin yerleşimi (ortadaki MOR düz yatay çizgi üzerindeki MOR küçük dikey çizgiler ile belirtilen SNP'lerden KIRMIZI * ile işaretli olanlar).
- (6) Haplotip ilişki analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bulunan iki haplotipi içeren haplotip bloklarının yerleşimi (ortadaki MOR düz yatay çizginin altında yer alan TURUNCU düz yatay çizgilerden KIRMIZI * ile işaretli H2 ve H3).
- (7) Araştırılan genom bölgesi (7q36.1, Chr7:150,150-150,355kb) içinde Huffaker *et al* [2009] tarafından araştırılmış olan ~65kb uzunluğundaki genomik bölgenin (kromozom 7q36.1 bölgesindeki izdüşümü MAVİ kesikli dikey çizgiler ile gösterilen alttaki MAVİ düz yatay çizgi) ve Huffaker *et al* [2009] tarafından araştırılmış olan SNP'lerden bu tez çalışmasında araştırılanların (alttaki MAVİ düz yatay çizgi üzerinde yer alan ve kromozom 7q36.1 bölgesindeki izdüşümleri RENKLİ dikey oklar ile gösterilen MAVİ küçük dikey çizgiler) yerleşimi.
- (8) Araştırılan genom bölgesi (7q36.1, Chr7:150,150-150,355kb) içinde Atalar *et al* [2010] tarafından araştırılmış olan ~76,5kb uzunluğundaki genomik bölgenin (kromozom 7q36.1 bölgesindeki izdüşümü YEŞİL kesikli dikey çizgiler ile gösterilen alttaki YEŞİL düz yatay çizgi) ve Atalar *et al* [2010] tarafından araştırılmış olan SNP'lerden bu tez çalışmasında araştırılanların (alttaki YEŞİL düz yatay çizgi üzerinde yer alan ve kromozom 7q36.1 bölgesindeki izdüşümleri RENKLİ dikey oklar ile gösterilen YEŞİL küçük dikey çizgiler) yerleşimi.
- (9) Huffaker *et al*'ın çalışmasında [2009] istatistiksel olarak en anlamlı ve Atalar *et al*'ın çalışmasında [2010] istatistiksel olarak tek anlamlı SNP olarak saptanan rs3800779 varyasyonunun yerleşimi (MAVİ, YEŞİL ve MOR düz yatay çizgiler üzerinde RENKLİ küçük dikey çizgi olarak yer alan ve kromozom 7q36.1 bölgesindeki izdüşümü RENKLİ dikey oklar ile gösterilen "rs3800779" kodlu SNP).
- (10) Atalar *et al*'ın çalışmasında [2010] rs3800779 varyasyonuna oranla daha anlamlı bulunan A-A-A-T haplotipini içeren haplotip bloğunun yerleşimi (alttaki YEŞİL düz yatay çizginin altında yer alan SARI düz yatay çizgi olarak gösterilen H).

Bu doktora tez çalışmasında, çalışılan 24 adet SNP'den üç tanesi (rs1805123, rs3800779, rs2853796) “Bulgular” bölümünde açıklanan nedenlerle genotiplenememiştir. Genotipleme başarısız olan bu üç varyasyondan iki tanesi (rs3800779, rs2853796), Atalar *et al*'ın çalışmasında [2010] 7q36.1 bölgesinde şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili bulunan ve daha önce tanımlanmamış 4-belirteçli haplotipi (A-A-A-T, Chr7:150,225,599-150,302,147bp) oluşturan dört SNP'den *HERG1* geninin içinde yer alan ikisini kapsamaktadır (Şekil 5-1). Ayrıca, bunlardan rs3800779, Atalar *et al*'ın çalışmasında [2010] şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili bulunmuş tek SNP iken Huffaker *et al*'ın çalışmasında [2009] şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili bulunmuş en anlamlı SNP'dir (Şekil 5-1). Bu bağlamda, “Bulgular” bölümünde belirtildiği üzere, genotipleme başarısız olan üç varyasyon şu anki rapor çerçevesinde haplotiplemeye ve genotip ve haplotip ilişki analizlerine katılamamış olmakla birlikte, bu çalışmadan türeyecek bilimsel makalenin yayımına kadar bu üç varyasyonun üretici firma tarafından yeniden tasarımı ve üretilen yeni primer-prob setleri ile genotiplenerek bilimsel makalede yer alacak haplotiplemeye ve genotip ve haplotip ilişki analizlerine dahil edilmesi planlanmıştır.

Bu çerçeve içinde bu doktora tez çalışmasında saptanmış olan iki temel bulgu şöyledir (Şekil 5-1):

(1) Genotiplemenin başarılı olduğu 21 adet SNP'den iki tanesinin (rs4725379, rs12530905) olgu ve kontrol gruplarındaki allel sıklıkları dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır: Sağlıklı kontrollere oranla şizofreni hastalarında rs4725379 lokusunda A alleli daha sık ($P = 0.044$) ve rs12530905 lokusunda T alleli daha sık ($P = 0.025$) görülmektedir. Olgu ve kontrol gruplarındaki allel sıklıkları dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan bu iki SNP, genotiplenen SNP'ler içinde ardışık olarak yer almaktadır. Genotip (allel) ilişki analizlerinde diğer SNP'lerde herhangi bir istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

(2) Genotiplemenin başarılı olduğu 21 adet SNP'nin genotipleme bulguları temelinde yapılan haplotipleme sonucunda 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) bölgesinde saptanan dört adet haplotip bloğundan iki tanesinde (4-belirteçli ikinci ve 8-belirteçli üçüncü haplotip blokları) olgu ve kontrol gruplarındaki haplotip sıklıkları dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır: Sağlıklı

kontrollere oranla şizofreni hastalarında ikinci haplotip bloğunda A-T-A-G haplotipi daha sık ($P = 0.033$) ve üçüncü haplotip bloğunda A-G-G-T-T-A-C-T haplotipi daha sık ($P = 0.032$) görülmektedir. Olgu ve kontrol gruplarındaki haplotip sıklıkları dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan bu iki haplotip bloğu, araştırılan genom bölgesi üzerinde ardışık olarak yer almaktadır. Haplotip ilişki analizlerinde 5-belirteçli birinci ve 4-belirteçli dördüncü haplotip bloklarında herhangi bir istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yukarıdaki bulgular, öncül çalışmaların [Huffaker *et al*, 2009; Atalar *et al*, 2010] özgün bulguları çerçevesinde aşağıdaki gibi yorumlanabilir:

Bu tez çalışmasında, araştırılan 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) genom bölgesinde haplotipleme sonucunda **Şekil 5-1**'de H1 (Chr7:150,152,029-150,190,220bp; ~38kb), H2 (Chr7:150,200,477-150,227,435bp; ~27kb), H3 (Chr7:150,230,138-150,314,562bp; ~84,5kb) ve H4 (Chr7:150,327,044-150,354,198bp; ~27kb) olarak gösterilen dört adet haplotip bloğu saptanmıştır. Atalar *et al*'ın [2010] 7q36.1 bölgesinde şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili bulunduğu, daha önce tanımlanmamış ve **Şekil 5-1**'de H (Chr7:150,225,599-150,302,147bp; ~76,5kb) olarak gösterilen tek bir haplotip bloğunda yer alan 4-belirteçli A-A-A-T haplotipi ve bu haplotipin yer aldığı H haplotip bloğu, söz konusu genom bölgesinde, bu tez çalışmasında saptanan dört haplotip bloğundan ikisi (H2 ve H3) ile büyük oranda çakışmaktadır: Atalar *et al*'ın [2010] şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili ve tek bir haplotip bloğunda yer alan 4-belirteçli bir haplotip olarak bildirdikleri A-A-A-T haplotipinin ve bu haplotipin yer aldığı H haplotip bloğunun genomun yukarı-yön (*upstream*) ucuna yakın ve *HERG1* geni içinde yerleşik iki belirteci (rs1805123 ve rs3800779) bu tez çalışmasında saptanan H3 haplotip bloğu içinde yer alırken, genomun aşağı-yön (*downstream*) ucuna yakın ve *HERG1* geninin 3'-aşağı intergenik bölgesinde CNV_3711 kopya sayısı varyasyonunun içinde yerleşik diğer iki belirteci (rs885684 ve rs956642) bu tez çalışmasında saptanan H2 haplotip bloğu içinde yer almaktadır (**Şekil 5-1**). H3 haplotip bloğu, *HERG1* geninin tamamını ve bir bölümü *HERG1* geninin 3'-ucundan içeri sokulmuş olan CNV_3711 kopya sayısı varyasyonunun büyük bir kısmını kapsamakta iken; H2 haplotip bloğunun tamamı, CNV_3711 kopya sayısı varyasyonunun bir kısmını kapsamaktadır (**Şekil 5-1**). A-A-A-T haplotipini 7q36.1 bölgesinde şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili ve tek bir haplotip bloğunda yer alan

4-belirteçli bir risk haplotipi olarak bildiren Atalar *et al*'ın [2010] bu bulgusu ile uyumlu olarak, bu tez çalışmasında, bir tanesi H3 haplotip bloğunda yer alan 8-belirteçli tek bir haplotip (A-G-G-T-T-A-C-T) ve diğeri H2 haplotip bloğunda yer alan 4-belirteçli tek bir haplotip (A-T-A-G) olmak üzere, Atalar *et al*'ın [2010] bildirdiği A-A-A-T risk haplotipi ile çakışan genom bölgesinde uzanan iki ardışık ama ayrı haplotipin şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili risk haplotipleri olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla, bu tez çalışmasında, Atalar *et al*'ın [2010] *HERG1* genini ve CNV_3711 kopya sayısı varyasyonunun büyük bir kısmını içeren –Atalar *et al*'ın çalışmasında [2010] A-A-A-T haplotipini içeren H haplotip bloğu ve bu tez çalışmasında A-G-G-T-T-A-C-T haplotipini içeren H3 ve A-T-A-G haplotipini içeren H2 haplotip bloklarını kapsayan (Şekil 5-1)– 7q36.1 bölgesinin bir bölümünün şizofreni için bir yatkınlık lokusu olduğu yönündeki bulgusunu araştıran literatürdeki diğeri tek çalışma olup bu bulguyu desteklemektedir. Bunun da ötesinde, bu tez çalışması, 7q36.1 bölgesinde şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili olan bu genomik bölgenin, özgün olarak Atalar *et al*'ın [2010] bildirdiği gibi *HERG1* geninin hemen hemen tamamını ve CNV_3711 kopya sayısı varyasyonunun büyük bir kısmını kapsayan ve A-A-A-T risk haplotipini içeren ~76,5kb uzunluğundaki bir H haplotip bloğundan oluşan (Chr7:150,225,599-150,302,147bp) tek bir yatkınlık lokusu biçiminde (Şekil 5-1) olmaktan çok, bir tanesi *HERG1* geninin tamamını ve CNV_3711 kopya sayısı varyasyonunun büyük bir kısmını kapsayan ve A-G-G-T-T-A-C-T risk haplotipini içeren ~84,5kb uzunluğundaki bir H3 haplotip bloğundan oluşan (Chr7:150,230,138-150,314,562bp) ve bir diğeri tamamen CNV_3711 kopya sayısı varyasyonunun bir kısmını kapsayan ve A-T-A-G risk haplotipini içeren ~27kb uzunluğundaki bir H2 haplotip bloğundan oluşan (Chr7:150,200,477-150,227,435bp) iki ardışık ama ayrı yatkınlık lokusu (“yoğun yatkınlık lokusu”) biçiminde (Şekil 5-1) olduğunu literatürde ilk kez göstermektedir. Bu bölgede yerleşik, şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili gözüken genomik yapılar *HERG1* geni ve CNV_3711 kopya sayısı varyasyonudur. Bu bağlamda, bu son bulgumuz çok ilgi çekicidir, çünkü, 7q36.1 bölgesinin şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkisinin, sadece –özgün olarak Huffaker *et al* [2009] ve Atalar *et al*'ın [2010] bildirdiği gibi– doğrudan *HERG1* geni üzerinden veya –özgün olarak Atalar *et al*'ın [2010] bildirdiği gibi– *HERG1* geni ile ilişkisi bağlamında CNV_3711 kopya sayısı varyasyonu üzerinden değil, *HERG1* geni ile ilişkisiz biçimde doğrudan CNV_3711

kopya sayısı varyasyonu ve/veya bu bölgede yerleşik bir intergenik düzenleyici dizi üzerinden olma olasılığını da gündeme getirmektedir.

Öte yandan, Atalar *et al*'ın [2010] 7q36.1 bölgesinde şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili 4-belirteçli bir haplotip olarak bildirdikleri A-A-A-T haplotipinin genomun yukarı-yön (*upstream*) ucuna yakın ve *HERG1* geni içinde yerleşik olan ve bu tez çalışmasında saptanan H3 haplotip bloğu içinde yer alan iki belirteci (rs1805123 ve rs3800779) (**Şekil 5-1**), bu çalışmamızda “Bulgular” bölümünde açıklanan nedenlerle başarıyla genotiplenememiş, ve bu nedenle şu anki rapor çerçevesinde haplotiplemeye ve genotip ve haplotip ilişki analizlerine dahil edilememiştir. Dolayısıyla, bizim çalışmamızda H3 haplotip bloğunda yer alan ve şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili bulunan A-G-G-T-T-A-C-T risk haplotipi, Atalar *et al*'ın [2010] şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili buldukları A-A-A-T risk haplotipinin bizim çalışmamızda saptanan H3 haplotip bloğu içinde yer alan iki belirtecini (rs1805123 ve rs3800779) kapsamamaktadır (**Şekil 5-1**). Söz konusu iki belirteçten biri olan rs3800779, Atalar *et al*'ın [2010] şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili bir risk haplotipi olarak bildirdikleri A-A-A-T haplotipinin bir belirteci olmanın yanı sıra, Atalar *et al*'ın çalışmasında [2010] şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili tek SNP ve Huffaker *et al*'ın çalışmasında [2009] şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili en anlamlı SNP olarak da saptanmış bir SNP'dir. Dolayısıyla, bizim H3 haplotip bloğunda yukarıda belirtilen çok önemli iki belirteci kapsamadığı halde şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili olan bir risk haplotipi (A-G-G-T-T-A-C-T) saptamış olmamız çok önemli bir bulgudur. Bu bağlamda, tarafımızdan planlanmış olduğu üzere, genotiplemesi başarısız olmuş söz konusu iki belirtecin bu doktora tez çalışmasından türeyecek bilimsel makalenin yayımına kadar yeniden tasarımı ve üretilen yeni primer-prob setleri ile genotiplenerek bilimsel makalede yer alacak haplotiplemeye ve genotip ve haplotip ilişki analizlerine dahil edilmesi ile, H3 haplotip bloğunda şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili bulduğumuz 8-belirteçli A-G-G-T-T-A-C-T risk haplotipine oranla bu bölgede şizofreni ile daha yüksek ilişkililik gösteren 10-belirteçli yeni bir risk haplotipi bulmamız veya bu bölgede şu an saptamış olduğumuzdan daha farklı ve belki de daha ilginç bir haplotip bloklanması ve dolayısıyla daha farklı ve belki de daha önemli yeni risk haplotipleri bulmamız beklenebilir. Ayrıca, Atalar *et al*'ın çalışmasında [2010] şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili tek SNP ve Huffaker *et al*'ın çalışmasında [2009] şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili en anlamlı SNP olarak saptanmış olan

rs3800779 varyasyonunun bizim çalışmamız kapsamında şizofreni ile bir ilişkisi olup olmadığı da planladığımız bu yeniden genotipleme sonrasında ortaya konabilecektir.

Diğer yandan, Atalar *et al* [2010], şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili 4-belirteçli bir haplotip olarak bildirdikleri A-A-A-T haplotipinin genomun aşağı-yön (*downstream*) ucuna yakın ve *HERG1* geninin 3'-aşağı intergenik bölgesinde ardışık yerleşimli olan iki belirteci (rs885684 ve rs956642) (**Şekil 5-1**) ile şizofreni arasında herhangi bir ilişkililik saptamamışlardır. Atalar *et al*'ın [2010] bu bulgusu ile uyumlu biçimde, bu tez çalışmasında da, şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili bulunan iki risk haplotipinden biri olan 4-belirteçli A-T-A-G haplotipinin yer aldığı H2 haplotip bloğu içinde ardışık yerleşimli olan bu iki SNP (**Şekil 5-1**) ile şizofreni arasında herhangi bir ilişkililik saptanmamıştır. Bununla birlikte, bizim çalışmamızda, yukarıda belirtilen ardışık yerleşimli iki SNP ile aynı H2 haplotip bloğunda yer alarak 4-belirteçli bu haplotip bloğunu oluşturan ardışık yerleşimli diğer iki SNP olan rs4725379 ve rs12530905 varyasyonları (**Şekil 5-1**) ile şizofreni arasında ise ilişkililik bulunmuştur. Bu bulgumuz; Atalar *et al*'ın çalışmasında [2010], her ikisi de şizofreni ile tekil olarak ilişkili bulunmadıkları halde, şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili bulunan 4-belirteçli A-A-A-T risk haplotipinin iki belirteci olmaları bağlamıyla şizofreniye genetik yatkınlık ile dolaylı bir ilişkililik gösteren rs885684 ve rs956642 varyasyonlarının şizofreni ile bu dolaylı ilişkililiğinin, gerçekte, bizim çalışmamızda her ikisi de hem şizofreni ile tekil olarak doğrudan ilişkili bulunan ve hem de yerleşik oldukları H2 haplotip bloğunda şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili bulunan 4-belirteçli A-T-A-G risk haplotipinin iki belirteci olmaları bağlamıyla şizofreniye genetik yatkınlık ile dolaylı bir ilişkililik gösteren rs4725379 ve rs12530905 varyasyonları ile aynı H2 haplotip bloğunda yer alarak birlikte oluşturdukları bu 4-belirteçli haplotip bloğunda ve dolayısıyla bu haplotip bloğundaki A-T-A-G risk haplotipinde bağlantılı (*linked*) oldukları rs4725379 ve rs12530905 varyasyonları bağlamıyla olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla, Atalar *et al*'ın [2010] tanımladığı A-A-A-T risk haplotipinin genomun aşağı-yön (*downstream*) ucunda yerleşik bulunan (**Şekil 5-1**) ama şizofreni ile tekil olarak ilişkili olmayan rs885684 ve rs956642 belirteçlerinin yerine, bizim tanımladığımız H2 haplotip bloğunda bu iki belirteçle bağlantılı (*linked*) bulunan (**Şekil 5-1**) ve şizofreni ile tekil olarak ilişkili olan rs4725379 ve rs12530905 belirteçlerinin şizofreni ile ilişkili bir risk haplotipi için daha uygun iki belirteç olduğu öngörülebilir.

Son olarak, bu tez çalışmasında, saptadığımız dört haplotip bloğundan araştırılan genom bölgesinde ardışık yerleşim gösteren H2 ve H3 haplotip bloklarının (a) aşağı-yönünde (*downstream*) yerleşik olan ve CNV_3711 kopya sayısı varyasyonunun genomun aşağı-yönündeki (*downstream*) küçük bir bölümünü ve *ABP1* geninin tamamını kapsayan ~38kb uzunluğundaki H1 haplotip bloğunun yerleşim gösterdiği genom bölgesinde (Chr7:150,152,029-150,190,220bp) (Şekil 5-1) ve (b) yukarı-yönünde (*upstream*) yerleşik olan ve *NOS3* geninin 5'-ucunun küçük bir kısmı hariç büyük bir bölümünü ve *ATG9B* geninin tamamını kapsayan ~27kb uzunluğundaki H4 haplotip bloğunun yerleşim gösterdiği genom bölgesinde (Chr7:150,327,044-150,354,198bp) (Şekil 5-1) yer alan SNP'ler ve haplotipler ile şizofreni arasında herhangi bir ilişkililik bulunmamıştır. Dolayısıyla, bizim çalışmamız, bu genom bölgelerinin şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili genomik bölgeler olmadıklarını göstermektedir; ve böylece, çalışmamızda, bu genom bölgelerinde yerleşik *ABP1*, *NOS3* ve *ATG9B* genlerinin şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili olabileceklerini destekleyen herhangi bir bulgu saptanmamıştır.

Sonuç olarak, 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) bölgesinin bir majör psikoz olan şizofreni için bir “yoğun yatkınlık lokusu” olup olmadığı ve bu bölgede bulunan dört adet gen (*ABP1*, *HERG1*, *NOS3*, *ATG9B*) ve bir adet kopya sayısı varyasyonundan (CNV_3711) hangisi veya hangilerinin şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili olabileceği sorularını aydınlatmayı amaçlamış olan bu doktora tez çalışmasında,

(1) Araştırılan 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) bölgesinde, (a) *HERG1* geninin tamamını ve CNV_3711 kopya sayısı varyasyonunun büyük bir kısmını kapsayan ve saptadığımız A-G-G-T-T-A-C-T risk haplotipini içeren ~84,5kb uzunluğundaki bir haplotip bloğundan oluşan bir genom bölgesinin (Chr7:150,230,138-150,314,562bp) ve (b) tamamen CNV_3711 kopya sayısı varyasyonunun bir kısmını kapsayan ve saptadığımız A-T-A-G risk haplotipini içeren ~27kb uzunluğundaki bir haplotip bloğundan oluşan bir genom bölgesinin (Chr7:150,200,477-150,227,435bp), 7q36.1 bölgesinde şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili iki ardışık ama ayrı yatkınlık lokusu (“yoğun yatkınlık lokusu”) oldukları bulunmuştur. Bu bölgede yerleşik, şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili gözükten genomik yapılar *HERG1* geni ve CNV_3711 kopya sayısı varyasyonudur. Bu bağlamda, literatürde ilk kez bildirilmekte olan bu özgün bulgumuz, 7q36.1 bölgesinin şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkisinin,

sadece doğrudan *HERG1* geni üzerinden veya *HERG1* geni ile ilişkisi bağlamında CNV_3711 kopya sayısı varyasyonu üzerinden değil, *HERG1* geni ile ilişkisiz biçimde doğrudan CNV_3711 kopya sayısı varyasyonu ve/veya bu bölgede yerleşik bir intergenik düzenleyici dizi üzerinden olma olasılığını da gündeme getirmektedir.

(2) Araştırılan 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) bölgesinde, şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili iki ardışık ama ayrı yatkınlık lokusu (“yoğun yatkınlık lokusu”) olarak saptadığımız ve biri ~84,5kb uzunluğundaki bir haplotip bloğundan ve diğeri ~27kb uzunluğundaki bir haplotip bloğundan oluşan ardışık yerleşimli iki genom bölgesinin (Chr7:150,230,138-150,314,562bp ve Chr7:150,200,477-150,227,435bp) (a) aşağı-yönünde (*downstream*) yerleşik olan ve CNV_3711 kopya sayısı varyasyonunun genomun aşağı-yönündeki (*downstream*) küçük bir bölümünü ve *ABP1* geninin tamamını kapsayan ~38kb uzunluğundaki bir haplotip bloğunun yerleşim gösterdiği genom bölgesinin (Chr7:150,152,029-150,190,220bp) ve (b) yukarı-yönünde (*upstream*) yerleşik olan ve *NOS3* geninin 5’-ucunun küçük bir kısmı hariç büyük bir bölümünü ve *ATG9B* geninin tamamını kapsayan ~27kb uzunluğundaki bir haplotip bloğunun yerleşim gösterdiği genom bölgesinin (Chr7:150,327,044-150,354,198bp), 7q36.1 bölgesinde şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili genomik bölgeler olmadıkları bulunmuştur. Bu bağlamda, bu genom bölgelerinde yerleşik *ABP1*, *NOS3* ve *ATG9B* genlerinin şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili olabileceklerini destekleyen herhangi bir bulgu saptanmamıştır.

Bu doktora tez çalışmasında saptanan özgün bulgular, hem öncül çalışmalarda [Huffaker *et al*, 2009; Atalar *et al*, 2010] bildirilmiş olan bulgular ile çok uyumlu, hem de kendi içlerinde çok tutarlıdır. Özellikle, ve bazı seçilmiş örnekler olarak; (1) bu çalışmamızda 7q36.1 bölgesinde şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili bulduğumuz iki risk haplotipinin yerleşik olduğu ardışık yerleşimli iki haplotip bloğunun, Atalar *et al*’ın [2010] 7q36.1 bölgesinde şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili bulduğu tek risk haplotipinin yerleşik olduğu tek haplotip bloğu ile aynı genom bölgesinde büyük oranda çakışma göstermesi; (2) bu çalışmamızda 7q36.1 bölgesinde saptanan dört haplotip bloğunda yer alan haplotiplerin ilişki analizleri sonucunda şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili bulduğumuz iki risk haplotipinin yerleşik olduğu iki haplotip bloğunda spesifik olarak sadece birer risk haplotipi saptanmış olması; (3) bu çalışmamızda 7q36.1 bölgesinde genotipleme başarılı olan SNP’lerin ilişki analizleri sonucunda şizofreniye

genetik yatkınlık ile ilişkili bulduğumuz iki risk varyasyonunun hem genotiplenen SNP'ler içinde ardışık, hem de aynı haplotip bloğu içinde yerleşik olması; bu tez çalışmasında saptanan bulguların hiçbirinin çoklu-test (*multiple testing*) hatasından kaynaklanan bir yanlış pozitif bulgu olmadığını açıkça göstermektedir.

7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) bölgesinin bir majör psikoz olan şizofreni için bir “yoğun yatkınlık lokusu” olup olmadığı ve bu bölgede bulunan dört adet gen (*ABP1*, *HERG1*, *NOS3*, *ATG9B*) ve bir adet kopya sayısı varyasyonundan (CNV_3711) hangisi veya hangilerinin şizofreniye genetik yatkınlık ile ilişkili olabileceği sorularını aydınlatmayı amaçlamış olan bu doktora tez çalışmamız, bu amacına tam olarak ulaşmış ve belirtilen soruların yanıtlarını sağlamıştır. Bunun ötesinde, bu tez çalışmamızda bulunan özgün bulguların, ilk baştaki sorulardan çok daha ileri ve karmaşık birçok yeni ve ilginç soruya ve dolayısıyla hipoteze ve projeye kaynaklık edecek nitelikte oldukları da çok açıktır. Bu bağlamda bir örnek olarak, akla ilk gelebilecek ve diğerlerine oranla daha basit gibi görülebilecek olası bir düşünce, bu tez çalışmamızda ve çalışma grubumuzdan Atalar *et al*'ın çalışmasında [2010] elde edilen genotip ve haplotip verileri ile, şizofrenide bir biyolojik tanı belirteci (*biological diagnostic marker*) ve/veya bir sağaltım karar belirteci (*therapeutical decision marker*) olarak kullanılabilecek güvenilir (*reliable*) ve geçerli (*valid*) bir bileşik genotip (*compound genotype*) setinin oluşturulmaya çalışılması olabilir.

KAYNAKLAR

- Alda M. The phenotypic spectra of bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: S94-S99.
- Angst J, Gamma A. Diagnosis and course of affective psychoses: was Kraepelin right? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258 (Suppl 2): 107-110.
- Apud JA, Zhang F, Decot H, Bigos KL, Weinberger DR. Genetic variation in *KCNH2* associated with expression in the brain of a unique hERG isoform modulates treatment response in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 725-734.
- Askland K. Toward a biaxial model of “bipolar” affective disorders: further exploration of genetic, molecular and cellular substrates. *J Affect Disord* 2006; 94: 35-66.
- Atalar F, Acuner TT, Cine N, *et al.* Two four-marker haplotypes on 7q36.1 region indicate that the potassium channel gene *HERG1* (*KCNH2*, *Kv11.1*) is related to schizophrenia: a case control study. *Behav Brain Funct* 2010; 6: 27.
- Austin J. Schizophrenia: an update and review. *J Genet Couns* 2005; 14: 329-340.
- Benazzi F. Mood patterns and classification in bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19:1-8.
- Benazzi F. Bipolar disorder - focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet* 2007; 369: 935-945.
- Bora E, Yucel M, Fornito A, *et al.* Major psychoses with mixed psychotic and mood symptoms: are mixed psychoses associated with different neurobiological markers? *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118: 172-187.
- Bray NJ. Gene expression in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008; 34: 412-418.
- Buckley PF, Mahadik S, Pillai A, Terry A Jr. Neurotrophins and schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 94: 1-11.
- Caspi A, Moffitt TE. Gene–environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 583-590.
- Carter CJ. Schizophrenia susceptibility genes converge on interlinked pathways related to glutamatergic transmission and long-term potentiation, oxidative stress and oligodendrocyte viability. *Schizophr Res* 2006; 86: 1-14.

- Carter CJ. Multiple genes and factors associated with bipolar disorder converge on growth factor and stress activated kinase pathways controlling translation initiation: implications for oligodendrocyte viability. *Neurochem Int* 2007; 50: 461-490.
- Cheniaux E, Landeira-Fernandez J, Telles LL, *et al.* Does schizoaffective disorder really exist? A systematic review of the studies that compared schizoaffective disorder with schizophrenia or mood disorders. *J Affect Disord* 2008; 106: 209-217.
- Collip D, Myin-Germeys I, Van Os J. Does the concept of “sensitization” provide a plausible mechanism for the putative link between the environment and schizophrenia? *Schizophr Bull* 2008; 34: 220-225.
- Craddock N, Forty L. Genetics of affective (mood) disorders. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 660-668.
- Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder: successful start to a long journey. *Trends Genet* 2008; 25: 99-105.
- Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *J Med Genet* 2005; 42: 193-204.
- Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophr Bull* 2006; 32: 9-16.
- Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Phenotypic and genetic complexity of psychosis. Invited commentary on: Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 200-203.
- Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Psychosis genetics: modeling the relationship between schizophrenia, bipolar disorder, and mixed (or “schizoaffective”) psychoses. *Schizophr Bull* 2009; 35: 482-490.
- Falkai P, Owen M, Myin-Germeys I, *et al.* A roadmap to disentangle the molecular etiology of schizophrenia. *Eur Psychiatr* 2008; 23: 224-232.
- Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull* 2009; 35: 528-548.
- Frankle WG. Neuroreceptor imaging studies in schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 2007; 15: 212-232.
- Gaebel W, Zielasek J. The DSM-V initiative “deconstructing psychosis” in the context of Kraepelin's concept on nosology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258 (Suppl 2): 41-47.

- Gogos JA, Gerber DJ. Schizophrenia susceptibility genes: emergence of positional candidates and future directions. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27: 226-233.
- Gutman GA, Chandy KG, Grissmer S, Lazdunski M, McKinnon D, Pardo LA, Robertson G, Rudy B, Sanguinetti M, Stuhmer W, Wang X. International Union of Pharmacology LIII: nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. *Pharmacol Rev* 2005; 57: 473-508.
- Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The *KCNH2* gene is associated with neurocognition and the risk of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2011; doi:10.3109/15622975.2011.604350.
- Heide J, Mann SA, Vandenberg JL. The schizophrenia-associated Kv11.1-3.1 isoform results in reduced current accumulation during repetitive brief depolarizations. *PLoS ONE* 2012; 7(9): e45624. doi: 10.1371/journal.pone.0045624.
- Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III - The final common pathway. *Schizophr Bull* 2009; 35: 549-562.
- Huffaker SJ, Chen J, Nicodemus KK, *et al.* A primate-specific, brain isoform of *KCNH2* affects cortical physiology, cognition, neuronal repolarization and risk of schizophrenia. *Nat Med* 2009; 15: 509-518.
- Iritani S. Symposium: brain imaging and neuropathology. Neuropathology of schizophrenia: a mini review. *Neuropathol* 2007; 27: 604-608.
- Jablensky A. Subtyping schizophrenia: implications for genetic research. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 815-836.
- Jaffee SR, Price TS. Gene–environment correlations: a review of the evidence and implications for prevention of mental illness. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 432-442.
- Jarskog LF, Glantz LA, Gilmore JH, Lieberman JA. Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 846-858.
- Jindal RD, Keshavan MS. Neurobiology of the early course of schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 1093-1100.
- Karlsgodt KH, Sun D, Jimenez AM, *et al.* Developmental disruptions in neural connectivity in the pathophysiology of schizophrenia. *Dev Psychopathol* 2008; 20: 1297-1327.

- Karoutzou G, Emrich HM, Dietrich DE. The myelin-pathogenesis puzzle in schizophrenia: a literature review. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 245-260.
- Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61: 3-19.
- Keller J, Schatzberg AF, Maj M. Current issues in the classification of psychotic major depression. *Schizophr Bull* 2007; 33: 877-885.
- Kempf L, Hussain N, Potash JB. Mood disorder with psychotic features, schizoaffective disorder, and schizophrenia with mood features: trouble at the borders. *Int Rev Psychiatry* 2005; 17: 9-19.
- Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, “just the facts”: what we know in 2008 - Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* 2008; 106: 89-107.
- Ketter TA, Wang PW, Becker OV, *et al.* Psychotic bipolar disorders: dimensionally similar to or categorically different from schizophrenia? *J Psychiatr Res* 2004; 38: 47-61.
- Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH, *et al.* Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10: 1-37.
- Kondziella D, Brenner E, Eyjolfsson EM, Sonnewald U. How do glial-neuronal interactions fit into current neurotransmitter hypotheses of schizophrenia? *Neurochem Int* 2007; 50: 291-301.
- Lachman HM. Copy variations in schizophrenia and bipolar disorder. *Cytogenet Genome Res* 2008; 123: 27-35.
- Lake CR, Hurwitz N. Schizoaffective disorder merges schizophrenia and bipolar disorders as one disease - there is no schizoaffective disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 365-379.
- Lang UE, Puls I, Muller DJ, *et al.* Molecular mechanisms of schizophrenia. *Cell Physiol Biochem* 2007; 20: 687-702.
- Lewis DA, Gonzalez-Burgos G. Neuroplasticity of neocortical circuits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 141-165.
- Lin PI, Mitchell BD. Approaches for unraveling the joint genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 2008; 34: 791-797.

- Lisman JE, Coyle JT, Green RW, *et al.* Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends Neurosci* 2008; 31: 234-242.
- MacDonald AW, Schulz SC. What we know: findings that every theory of schizophrenia should explain. *Schizophr Bull* 2009; 35: 493-508.
- Maier W, Zobel A, Wagner M. Schizophrenia and bipolar disorder: differences and overlaps. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19: 165-170.
- Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 73-83.
- McClellan JM, Susser E, King MC. Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 194-199.
- McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther* 2007; 114: 222-232.
- Meisenzahl EM, Schmitt GJ, Scheuerecker J, Moller HJ. The role of dopamine for the pathophysiology of schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2007; 19: 337-345.
- Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* 2004; 363: 2063-2072.
- Murray RM, Sham P, Van Os J, *et al.* A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2004; 71: 405-416.
- Ng WXD, Lau IY, Graham S, Sim K. Neurobiological evidence for thalamic, hippocampal and related glutamatergic abnormalities in bipolar disorder: a review and synthesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 336-354.
- O'Donovan MC, Craddock NJ, Owen MJ. Genetics of psychosis: insights from views across the genome. *Hum Genet* 2009; 126: 3-12.
- Oh G, Petronis A. Environmental studies of schizophrenia through the prism of epigenetics. *Schizophr Bull* 2008; 34: 1122-1129.
- Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC. The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 14-27.
- Owen MJ, Craddock N, Jablensky A. The genetic deconstruction of psychosis. *Schizophr Bull* 2007; 33: 905-911.
- Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Schizophrenia: genes at last? *Trends Genet* 2005; 21: 518-525.

- Pantelis C, Yucel M, Wood SJ, *et al.* Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005; 31: 672-696.
- Papa M, Boscia F, Canitano A, Castaldo P, Sellitti S, Annunziato L, Taglialatela M. Expression pattern of the ether-a-gogo-related (ERG) K⁺ channel-encoding genes ERG1, ERG2, and ERG3 in the adult rat central nervous system. *J Comp Neurol* 2003; 466: 119-135.
- Perez-Neri I, Ramirez-Bermudez J, Montes S, Rios C. Possible mechanisms of neurodegeneration in schizophrenia. *Neurochem Res* 2006; 31: 1279-1294.
- Peter F, Owen M, Myin-Germeys I, *et al.* A roadmap to disentangle the molecular etiology of schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 224-232.
- Petronis A. The origin of schizophrenia: genetic thesis, epigenetic antithesis, and resolving synthesis. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 965-970.
- Picchioni MM, Murray RM. Schizophrenia. *BMJ* 2007; 335: 91-95.
- Polvani S, Masi A, Pillozzi S, Gragnani L, Crociani O, Olivotto O, Becchetti A, Wanke E, Arcangeli A. Developmentally regulated expression of the mouse homologues of the potassium channel encoding genes *merg1*, *m-erg2* and *m-erg3*. *Gene Expr Patterns* 2003; 3: 767-776.
- Porteous D. Genetic causality in schizophrenia and bipolar disorder: out with the old and in with the new. *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18: 229-234.
- Potash JB. Carving chaos: genetics and the classification of mood and psychotic syndromes. *Harv Rev Psychiatry* 2006; 14: 47-63.
- Prathikanti S, Weinberger DR. Psychiatric genetics - The new era: genetic research and some clinical implications. *Br Med Bull* 2005; 73-74: 107-122.
- Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee. Genomewide association studies: history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 540-556.
- Rajkowska G. Cell pathology in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2002; 4: 105-116.
- Recanatini M, Poluzzi E, Masetti M, Cavalli A, De Ponti F. QT prolongation through hERG K⁺ channel blockade: current knowledge and strategies for the early prediction during drug development. *Med Res Rev* 2005; 25: 133-166.
- Ross CA, Margolis RL, Reading SAJ, *et al.* Neurobiology of schizophrenia. *Neuron* 2006; 52: 139-153.

- Sanches M, Keshavan MS, Brambilla P, Soares JC. Neurodevelopmental basis of bipolar disorder: a critical appraisal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1617-1627.
- Schloesser RJ, Huang J, Klein PS, Manji HK. Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 110-133.
- Schwarz JR, Bauer CK. Functions of erg K⁺ channels in excitable cells. *J Cell Mol Med* 2004; 8: 22-30.
- Serretti A, Mandelli L. The genetics of bipolar disorder: genome ‘hot regions’, genes, new potential candidates and future directions. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 742-771.
- Shaltiel G, Chen G, Manji HK. Neurotrophic signaling cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 22-26.
- Shi W, Wymore RS, Wang HS, Pan Z, Cohen IS, McKinnon D, Dixon JE. Identification of two nervous system-specific members of the erg potassium channel gene family. *J Neurosci* 1997; 17: 9423-9432.
- Tamminga CA, Holcomb HH. Phenotype of schizophrenia: a review and formulation. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 27-39.
- Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, “just the facts” what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008; 102: 1-18.
- Thapar A, Harold G, Rice F, *et al.* The contribution of gene–environment interaction to psychopathology. *Dev Psychopathol* 2007; 19: 989-1004.
- Thomas D, Karle CA, Kiehn J. The cardiac hERG/IKr potassium channel as pharmacological target: structure, function, regulation, and clinical applications. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 2271-2283.
- Toda M, Abi-Dargham A. Dopamine hypothesis of schizophrenia: making sense of it all. *Curr Psychiatry Rep* 2007; 9: 329-336.
- Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 355-367.
- Van Den Bogaert A, Del-Favero J, Van Broeckhoven C. Major affective disorders and schizophrenia: a common molecular signature? *Hum Mutat* 2006; 27: 833-853.
- Van Os J, Rutten BPF, Poulton R. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull* 2008; 34: 1066-1082.

- Van Winkel R, Stefanis NC, Myin-Germeys I. Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophr Bull* 2008; 34: 1095-1105.
- Vandenberg JI, Perry MD, Perrin MJ, Mann SA, Ke Y, Hill AP. hERG K⁺ channels: structure, function, and clinical significance. *Physiol Rev* 2012; 92: 1393-1478.
- Vandenberg JI, Torres AM, Campbell TJ, Kuchel PW. The hERG K⁺ channel: progress in understanding the molecular basis of its unusual gating kinetics. *Eur Biophys J* 2004; 33: 89-97.
- Vieta E, Phillips ML. Deconstructing bipolar disorder: a critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophr Bull* 2007; 33: 886-892.
- Warmke JW, Ganetzky B. A family of potassium channel genes related to eag in *Drosophila* and mammals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3438-3442.
- Wehrens XHT. Structural determinants of potassium channel blockade and drug-induced arrhythmias. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 171: 123-157.
- Witchel HJ. The hERG potassium channel as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 321-336.
- Wymore RS, Gintant GA, Wymore RT, Dixon JE, McKinnon D, Cohen IS. Tissue and species distribution of mRNA for the IKR-like K⁺ channel, erg. *Circ Res* 1997; 80: 261-268.
- Zuchner S, Roberts ST, Speer MC, Beckham JC. Update on psychiatric genetics. *Genet Med* 2007; 9: 332-340.

ETİK KURUL KARARI

KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	Istanbul 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, 34303 Kocamustafapaşa Fatih İstanbul
TELEFON	+90 (212) 414 32 52; 414 30 00/22300
FAKS	+90 (212) 632 00 40
E-POSTA	ctfetik@istanbul.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Şizofrenide Olası Bir Yoğun Yatkınlık Lokusu Olarak 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) Bölgesinin SNP Genotipleme ve Haplotip Analizi ile Araştırılması		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU	04.12.2009-v3		
	EUDRACT NUMARASI	----		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Tufan Tefik ACUNER (Proje Yürütücüsü ve Sorumlu Araştırmacı)		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Genetik		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Nur BUYRU (Proje Danışmanı ve Sorumlu Araştırmacı)		
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	Genetik		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D.		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Moleküler Genetik Laboratuvarı, Kocamustafapaşa / İstanbul		
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	İstanbul 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi, İstanbul Üniversitesi Rektörlük Binası, Beyazıt / İstanbul		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	Prof. Dr. Sıddık YARMAN İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi Koordinatörü, İstanbul Üniversitesi Rektörlük Binası, Beyazıt / İstanbul		
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐	

ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	BE/BY	☐		
	DİĞER	☐	DİĞER ise belirtiniz:	
	İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA	☒	Belirtiniz: Etyopatogeneze yönelik moleküler genetik araştırma	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	SİGORTA	☐	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:C-035	Tarih:12.01.2010
	Dr.Tufan Tevfik ACUNER sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, ve Etik Kurul SOP
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof. Dr. Öner Süzer	

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. Öner SÜZER (Başkan)	Farmakoloji	I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR (Başkan Yardımcısı)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. İlkay ALP (Genel Sekreter)	Eczacı	I.Ü. Eczacılık Fakültesi	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Hüseyin ÖZ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Zerrin YİĞİT (Üye)	Kardiyoloji	I.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Mehmet Rıza ALTIPARMAK (Üye)	İç Hastalıkları	I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Akif TURNA (Üye)	Göğüs Cerrahisi	Yedikule Göğüs Hst. ve Göğüs Cerrahisi EAH	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Soykan ARIKAN (Üye)	Genel Cerrahi	İstanbul EAH	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Ayşem KAYA (Üye)	Biyokimya	I.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Fatma Arın NAMAL (Üye)	Deontoloji	I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Ertan YURDAKOŞ (Üye)	Fizyoloji	I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Gülsüm Nurhan İNCE (Üye)	Halk Sağlığı	I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ÖZCAN (Üye)	Hukukçu	I.Ü. Hukuk Fakültesi	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒	
Öğretmen Zümrüt GAMLI (Üye)	Fransızca Öğretmeni	Emekli	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

Şizofrenide Olası Bir Yoğun Yatkinlık Lokusu Olarak 7q36.1 (Chr7:150,150-150,355kb) Bölgesinin SNP Genotiplemesi ve Haplotip Analizi ile Araştırılması

ORIJINALLIK RAPORU

% 18	% 15	% 7	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

TÜM KAYNAKLARI EŞLEŞTİR (SADECE SEÇİLİ OLAN KAYNAĞI YAZDIR)

%6
★ **plumbot.com**
İnternet Kaynağı

Alıntıları çıkart üzerinde Eşleşmeleri çıkar < 5 words
Bibliyografyayı Çıkart üzerinde

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Tufan Tevfik	Soyadı	ACUNER
Doğ.Yeri	Ordu	Doğ.Tar.	26.08.1966
Uyruğu	TC	TC Kim No	43630867636
Email	tufan.acuner@ttmail.com	Tel	0532 525 78 53

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. EAH Nöroloji Kliniği	2010
Lisans	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	1992
Lise	Saint Joseph Fransız Erkek Lisesi	1985

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi	İstanbul Üniversitesi	2006-2007
2.	Araştırma Görevlisi	Sağlık Bakanlığı	1994-1999
3.	Araştırma Görevlisi	İstanbul Üniversitesi	1993-1993

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	İyi	Çok iyi		
Fransızca	Çok iyi	İyi	Çok iyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office programları	İyi
Diğer kelime işlemciler	İyi
Diğer grafik işlemciler	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

- 1) Hanoğlu L, Acuner T, Altın Ü, Kırbaş D. İki vakada anterior serebral arter infarktına bağlı semptomlar. 31. Ulusal Nöroloji Kongresi, 1995, Nevşehir, Türkiye.
- 2) Acuner T, Solakoğlu N, Bakaç G, Hatemi H, Kırbaş D. Pankreas β -hücre hiperplazisine bağlı hipogliseminin yol açtığı bir siklik kompleks parsiyel status olgusu. 31. Ulusal Nöroloji Kongresi, 1995, Nevşehir, Türkiye.
- 3) Karşıdağ S, Küçüköğlu H, Çakmak Ö, Acuner T, Gökkuş B, Baybaş S, Kırbaş D. Sol atriumda trombus saptanan olguların klinik analizi. 31. Ulusal Nöroloji Kongresi, 1995, Nevşehir, Türkiye.
- 4) Karşıdağ S, Yalçiner B, Çakmak Ö, Acuner T, Gökkuş B, Özer F, Arpacı B. Sol atriumda spontan eko kontrast saptanan olguların klinik analizi. 31. Ulusal Nöroloji Kongresi, 1995, Nevşehir, Türkiye.
- 5) Hanoğlu L, Acuner T, Karşıdağ S, Baybaş S, Kırbaş D. Correlation between the degree of carotid atherosclerosis with vascular risk factors and coronary artery disease. 3rd International Conference on Stroke, 1995, Prague, Czech Republic.
- 6) Karşıdağ S, Sevim MS, Çetin S, Çokar Ö, Acuner T, Özer F, Kırbaş D. The distribution of supporting findings of cardioembolism in ischemic cerebrovascular diseases with atrial fibrillation. 3rd International Conference on Stroke, 1995, Prague, Czech Republic.
- 7) Hanoğlu L, Altın Ü, Acuner T, Kırbaş D. Prognosis and outcome in anterior cerebral artery infarcts. Joint 3rd World Stroke Congress and 5th European Stroke Conference, 1996, Munich, Germany.
- 8) Bakaç G, Acuner T, Demirbağ B, Yandım D, Küçükali İ, Gül G, Bekiroğlu N, Kırbaş D. İlk inmeli hastalarda etyolojik sınıflama ve risk faktörlerinin dağılımı. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi, 1996, İstanbul, Türkiye.
- 9) Bakaç G, Küçükali İ, Gül G, Demirbağ B, Acuner T, Yandım D, Bekiroğlu N, Kırbaş D. Akut iskemik inmeli olgularda asemptomatik infarkt ve risk faktörleri ile ilişkisi. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi, 1996, İstanbul, Türkiye.
- 10) Bakaç G, Gül G, Acuner T, Yandım D, Küçükali İ, Demirbağ B, Şenol S, Kırbaş D. Akut iskemik inmede infarkt lokalizasyonu ve etyopatogenez. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi, 1996, İstanbul, Türkiye.
- 11) Bakaç G, Yandım D, Küçükali İ, Acuner T, Gül G, Demirbağ B, Kırbaş D. Akut iskemik inmede klinik klasifikasyon ile lezyon lokalizasyonunun karşılaştırması. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi, 1996, İstanbul, Türkiye.
- 12) Bakaç G, Acuner T, Demirbağ B, Yandım D, Küçükali İ, Gül G, Bekiroğlu N, Kırbaş D. İlk inmeli hastalarda risk faktörlerinin etyopatogenik inme gruplarındaki dağılımı. *Klinik Gelişim* 1997; 10: 164-167.
- 13) Acuner T, Bell JE, Kayrak Ertaş N, Arpınar A, Ömeroğlu E, Kırbaş D. İmmünohistokimyasal yöntemle tanısı doğrulanmış bir Creutzfeldt-Jakob (CJD) hastalığı olgusu. 13. Ulusal Patoloji Kongresi, 1997, İstanbul, Türkiye.
- 14) Erginel-Ünaltuna N, Peoc'h K, Kömürcü E, Acuner TT, İşsever H, Laplanche JL. Distribution of the M129V polymorphism of the prion protein gene in a Turkish population suggests a high risk for Creutzfeldt-Jakob disease. *European Journal of Human Genetics* 2001; 9: 965-968.

- 15) Öncü F, Acuner TT, Atalar F, Türkcan S, Yeşilbursa D, Uygur N. Tek Antipsikotik ve Çoklu Antipsikotik Alan Şizofreni Hastalarında Metabolik Sendrom Sıklığı ve İlişkili Etmenler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009; 19(Suppl 1): S292-S295.
- 16) Öncü F, Atalar F, Acuner TT, Türkcan S, Yeşilbursa D, Uygur N. Tedaviye Dirençli Olan ve Olmayan Şizofreni Hastalarında Metabolik Sendrom Sıklığı ve Leptin Reseptörü Geni Gln223Arg Polimorfizmi ile İlişkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009; 19(Suppl 1): S295-S298.
- 17) Atalar F, Acuner TT, Cine N, Oncu F, Yesilbursa D, Ozbek U, Turkcan S. Two four-marker haplotypes on 7q36.1 region indicate that the potassium channel gene HERG1 (KCNH2, Kv11.1) is related to schizophrenia: a case control study. *Behavioral and Brain Functions* 2010; 6: 27.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Müzik

Kitap

Seyahat

