

Şizofreni'nin etiyolojisinde kalıtımın rolü

Dr.Mehmet ELBİSTAN, Nurten KARA, Dr. Gülsen ÖKTEN,
Dr. Nejat AKYOL, Dr. Lütfü URAL, Dr. Ziya ÖNDER

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Samsun Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi*

✓ Bu araştırmada, 1990-92 yıllarında Samsun Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinde tedavi edilen ve DSM-III-R kriterlerine göre tanılandırılan toplam 238 heterojen hastada genetik analizler yapılarak şizofreninin kalıtımla ilişkisi araştırıldı.

X-kromatin, 238 hastadan 188 erkekte negatif, 50 kadında % 25 oranında pozitif olarak görüldü. Karyotip analizleri yapılan 13 kadın (46, XX) ve 59 erkek (46, XY) şizofrende sayısal anomali gözlenmezken, yapısal kromozom anomalisi % 1,97 oranında gözlemlendi. Bu değer ile kontrol grubunun % 0,69 oranındaki değeri arasındaki farklılık anlamlı bulundu ($P<0.5$). Kontrol grubuna göre şizofren grubunda yüksek görülen bu yüzdenin, şizofrenlerin kullandıkları ilaçların etkisiyle ortaya çıkabileceği ihtimali şizofreni ile kromozomal anomali sıklığı arasında bağlantı kurmamızı zorlaştırmıştır.

Pedigri analizleri sonucunda tüm kardeşler arasındaki şizofreni sıklığı; kadınlar için %3,64, erkekler için % 18,18'dir. Tüm şizofrenlerde ise bu sıklık % 21,88 olarak bulundu. Ayrıca multijenerasyondaki sıklık; kadınlar için %1,26 erkekler için % 3,96 ve genel olarak % 5,21 değerlerinde belirlendi. Bu değerler arasındaki fark anlamlı iken ($P<0,001$), kontrol grubunda benzer değerler farksızdı ($P>0,05$). Bu verilerden, kadınlara oranla erkeklerde ve ailesinde şizofren olan popülasyonlarda şizofreninin daha sıklıkla görüldüğü ve multifaktöriyel polijenik kalımlı olduğu sonucu çıkarılabilir.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, kromozom anomalisi, X-kromatin, multifaktöriyel kalıtım.

THE ROLE OF HEREDITY IN THE ETIOLOGY OF SCHIZOPHRENIA.

✓ In this study, genetic analyses of the 238 heterogeneous psychiatric patients, diagnosed according to the DSM-III-R criteria, that were under treatment in the Samsun Psychiatric Hospital, during 1990-1992, were carried out to establish any relation between schizophrenia and inheritance. Of the 238 patients, X-chromatin was normal; negative in males (188 patients) and 25% positive in females (50 patients). Karyotypes of the 13 female patients and 59 male patients were numerically normal (46,XX in females and 46, XY in males). They showed, however, an elevated percentage of chromosomal structural anomalies (1,97 %). This figure, compared with that of the control group (0,69 %), was significantly different ($P<0,05$). Considering the effects of drugs used by these patients, we are hesitant to suggest a link between the chromosomal anomalies and the disease. Pedigree analyses indicated that the disease frequencies among all brothers and sisters are 3,64 % for females and 18,18 % for males, with an overall frequency of 21,82 % . In multigenerations study, these frequencies were found to be 1,26 % , 3,96 % and 5,21 % for females, males and overall respectively. It should be noted that, while these frequencies were significantly different ($P<0,001$) , in the patients' group, in the control group they were not different ($P>0,05$).

These results suggest that disease prevalence is higher in males than in females and that the disease is inheritable, with multifactorial and polygenic components.

Key words: Schizophrenia, chromosome anomaly, X-chromatin, multifactorial inheritance

Şizofreninin etiyolojisine sosyal, kültürel, ekonomik farklılıklar, viral enfeksiyonlar ve kromozom anomalileri gibi bir çok etkenin birlikte katkısı olmaktadır. Bu nedenle etiyolojisini belirlemek oldukça zordur ⁽¹⁾.

Kromozomal sendromların bazılarında mental retardasyon ve ruhsal bozukluğun görülmesi, şizofrenlerde sitogenetik çalışmaları hızlandırmış ve bu çalışmalarda kromozom anomalilerine sıkça rastlandığı ifade edilmiştir (2,3,4). Ancak şizofrenlerde özellikle seks kromozom anomalilerinin

görüldüğü⁽⁵⁾ ve benzer çoğu çalışmada farklı sıklıkta sayısal ve yapısal kromozom anomalilerine rastalandığı rapor edilmişse de etiyo-lojideki etkeni belirlemenin güç olduğu bildirilmiştir^(6,9). Ayrıca Genest ve arkadaşları (1976) tarafından bir şizofrenik hastada ilk defa t(2;8)(q21;q23) translokasyonu belirlenmiş ve bu anomalinin etkisiyle şizofreninin gelişmiş olabileceği ileri sürülmüştür⁽¹⁰⁾. Yapılan çalışmaların bazılarında genelde kromozom anomalileri ile şizofreni arasında kesin bir ilişki saptanamamıştır⁽¹¹⁾. Buna karşın, bazı çalışmalar 5. kromozomun uzun kolu üzerinde yer alan bazı genetik markurlar ile şizofreni arasında bir bağlantı olduğuna gösterirken⁽¹²⁻¹³⁾, diğer çalışmalarda 5.kromozomun uzun kolu ile ilişki olmadığı belirlenmiştir⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise 5. ve 11. kromozomların uzun kolunda, 19. kromozomda ve X kromozomunun kısa kolundaki bazı genetik markurlar ile şizofreni arasında herhangi bir ilişkinin bulunmadığı bildirilmiştir^(18,20). Şizofrenlerde kromozom 3,8,9 ve 12'de fragil bölgelerin olduğunda iddia edilmiştir⁽²¹⁾. Yakın zamanda ise porphobilinogen deaminase geni ya da onun çok yakınında olan bir bölgenin ve Debrisoquine 4-hydroxylase lokusu mutasyonunun şizofreniye neden olabileceği ileri sürülmüştür^(22,23). Ayrıca bazı çalışmalarda genel olarak erkeklerin şizofreniye daha yatkın oldukları⁽²⁴⁾, şizofrenik erkeklerin doğum ağırlıklarının normalden düşük olduğu⁽²⁵⁾, ailede diyabet bulunmasının ve çinko eksikliğinin şizofreni için bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür⁽²⁶⁻²⁸⁾. Şizofrenin etyolojisini sadece kromozom analizleri ile belirlemedeki güçlük nedeniyle, etiyo-lojideki genetik katkının pedigrî yöntemleri ve hipotezler ile ortaya konulabileceği ifade edilmiştir^(29,30). Etiyolojiyi hipotezlerle açıklayan birçok çalışmada şizofrenin tek gen, iki gen, çoklu gen ve çevre faktörlerinin ortaklaşa etkisiyle, mevcut bir eşiği geçip geçmemesine bağlı olarak oluşabileceği ve etiyo-lojide genetik heterojenitenin varlığı rapor edilmiştir⁽³¹⁻³⁶⁾.

Çoğu pedigrî analizlerinde şizofrenin ailesel geçiş gösterdiği, normal populasyonda % 1 olan sıklığının birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalar arasında % 27, % 8,5 ve % 6,7 olarak değiştiği, yakın akrabalar arasında riskin

arttığı, atalardan biri ya da ikisinin şizofren olmasıyla çocuklardaki riskin değiştiği, mono-zigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha sık görüldüğü ve genetik yatkınlığın mevcudiyeti rapor edilmiştir⁽³⁶⁻⁴⁰⁾.

Bu konuda ülkemizde, Budak ve Elbistan tarafından (1988) 283 şizofrende yapılmış ilk çalışmada, bir erkek şizofrende 47, XXY, bir erkek şizofrende 45, XY, D-,D-,t(DqDq) genotipi saptanmıştır. Bu çalışmada bazı yapısal kromozom anomalileri genel olarak % 6,4 oranında saptanmış ve pedigrî analizleri sonucuna göre şizofreninin kalıtımında multifaktöriyel etkenlerin olabileceği düşünülmüştür⁽⁴¹⁾.

Elbistan ve ark. (1991) tarafından ruhsal hastalarda yapılmış X-kromatin çalışmasında, 280 erkek hastada X-kromatin % 0,5 oranında (sadece bir olguda X-kromatini pozitif), 75 kadın hastada normal X-kromatin % 30,9 oranında pozitif görülmüştür^(42,43).

Görüldüğü üzere psikiyatrik kondisyonları açıklamaya yönelik çalışmaların çoğunda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada Karadeniz Bölgesindeki şizofrenleri inceleyerek, şizofreni ile kalıtım arasındaki ilişkiyi belirlemeye çalıştık.

MATERYAL VE METOD

Araştırma popülasyonu, 1990-1992 yıllarında Samsun Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinde tedavi edilen 50'si kadın ve 188'i erkek olan 238 heterojen hasta grubundan (oligofren, psikoz manik depresif, psikoz, şizofreni v.s) oluştu. Hastalar DSM-III-R kriterlerine göre tanılandırıldı⁽⁴⁴⁾. Ayrıca, tesadüfen seçilen sağlıklı 14 kadın ve 10 erkekte 24 kişilik kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol ve hastaların tümünde X-kromatin analizi yapıldı^(45, 46).

Uzun süre ilaç kullanmayan 13'ü kadın ve 59'u erkek 72 şizofrenik hastada ve kontrol-lerde, yapısal ve sayısal kromozom anomalilerinin sıklığını ve hastalıkla ilişkisini belirlemek amacıyla, Moorhead ve arkadaşlarının (1960) periferik kan kültürü yöntemi ve Seabright'in Giemsa (GTG) bantlama yöntemi modifiye edilerek uygulandı ve kromozom analizleri yapıldı^(47,48).

Oligofren hastalarda fragil-X sendromunu

belirlemek için 2'si kadın, 5'i erkek toplam 7 oligofren hastada, folik asitçe fakir medium-199 (49-51) ve normal folik asit içeren kültür ortamlarına folat inhibitörü olan methotrexate (MTX) eklenen yöntem uygulandı (52). Şizofreni tanısı konulan 10'u kadın, 50'si erkek 60 şizofren hasta ile 14'ü kadın, 10'u erkek olan 24 sağlıklı bireyin yakınlarından bilgi alınarak pedigrî analizleri yapıldı (41,46,53). İstatistiksel değerlendirme sonuçları, iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi yapılarak bulundu (54).

BULGULAR

X- Kromatin Bulguları :

Araştırma popülasyonu ve kontrol grubunun her bireyi için ortalama 100 hücre değerlendirmeye alındı. Yaş ortalaması $X=36,57\pm 0,94$, işsiz ve eğitim düzeyi düşük olan 188 erkekte X-kromatin negatif olarak gözlemlendi. Yaş ortalaması $X=33,28\pm 2,12$, ev hanımı ve eğitim düzeyi düşük olan 50 kadın hastada X-kromatin % 25 oranında belirlendi. Kadın hastaların 6'sında X-kromatinin düşük oranda görülmesi nedeniyle, kromozom analizleri yapıldı. Ancak bu hastaların karyotipleri normal bulundu.

X-kromatin, kontrol grubunun kadınlarında % 23 oranında pozitif, erkeklerinde ise negatif olarak belirlendi.

Kromozom Analizi Bulguları :

Yaş ortalaması $X=26,00\pm 2,06$, ev hanımı ve ilköğretim mezunu olan 13 şizofren kadının ortalama 40 metafazı incelendi ve sayısal kromozom anomalisi gözlenmedi. Normal karyotipte görülen kadın hastalarda, farklı kromozomlarda rastlanan ve tüm metafazlarda tekrar etmeyen gap-izogap-kırık ve izo-kırık şeklindeki yapısal kromozom anomalileri oranı % 1,90 olarak hesaplandı.

İşsiz, ilköğretim mezunu, yaş ortalaması 26, $15\pm 0,68$ olan 59 şizofren erkek hastada ortalama 40 metafaz incelendi ve tüm hastaların normal karyotipe sahip oldukları görüldü. Normal karyotipteki erkek hastalarda, bazı metafazların farklı kromozomlarında gap-izogap-kırık, izo-kırık şeklindeki yapısal anomaliler % 1,99 oranında belirlendi.

Tüm şizofrenik hastalardaki benzer yapısal anomalilerin genel oranı % 1,97 olarak saptandı. Şizofrenlere ait bu değer kontrol grubunun % 0,69 değeriyle karşılaştırıldı (Tablo 1).

Tablo I : Hasta ve kontrol grubunun yapısal anomalilerin oranlarının karşılaştırılması.

	Hasta Say.	İncelenen metafaz Say.	Yapısal Anomali içeren metafaz say.	%
Hasta Grubu	72	1824	36	1.97
Kontrol Grubu	24	719	5	0.69

İki oran arasındaki fark anlamlı bulundu ($P<0,05$).

Farklı eğitim düzeyinde ve farklı meslek grubundan seçilen, yaş ortalaması $X=23,35\pm 1,52$ olan, kontrol grubuna ait 14 kadında ve yaş ortalaması $X=26,60\pm 2,41$ olan 10 erkekte yapısal anomalilerin oranları sırasıyla % 0,47 ve % 1 olarak saptandı (Ortalama % 0,69).

Frajlil- X Bulguları :

Yaş ortalaması $x=22,71\pm 4,16$ olan 7 oligofren hastada toplam 1171 metafaz frajlil-X yönünden incelendi. Bu hastalarda frajlil-Xq27 sendromuna rastlanmadı. % 5 FCS'li medium 199 ortamı mitotik indeks bakımından başarılı bulundu.

Pedigrî Bulguları:

10'u kadın, 50'si erkek toplam 60 şizofren hastanın ailelerine ait pedigrîler incelendi. Hastalara ait değerler tesadüfen seçilen 15 kadın, 10 erkek toplam 25 kontrolün değerleriyle karşılaştırıldı.

50 şizofren erkeğin ailelerine ait pedigrîlerden 47'sinde, hastaların tüm kardeşlerinin sağlıklı oldukları görüldü. Geriye kalan üç hastanın ailesine ait pedigrîlerde, birinci derecede akrabalar arasında aynı hastalığa yakalanan bireylere rastlandı. Üç pedigrîden ikisinde şizofrenin kalıtım kalıbının otozomal dominant (Şekil 1,2), üçüncüsünde otozomal resesif (Şekil 3), birinci derecede akrabası şizofren olmayan diğer iki pedigrîde otozomal resesif (Şekil 4,5) görünmekle birlikte, değerlendirilen tüm pedigrîler göz önüne alındığında, kalıtım kalıbını ortaya koymanın imkansız olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca, X-kromozomal dominant ve resesif kalıtımı gösteren pedigrî örneklerine rastlanmadı. Buradan, şizofrenin mendeliyen kalıtmı olmayacağı, multifaktöriyel polijenik kalıtmı olabileceği sonucu çıkarılabilir.

10 şizofren kadının 7'sinin ailesine ait pedigrilerde tüm kardeşlerin sağlıklı oldukları belirlendi. Geriye kalan üç şizofrenin ailesine ait pedigrilerde (Şekil 6,7,8) birinci dereceden akrabalarından bazılarının şizofren oldukları belirlendi. Bu üç pedigriden ikisinde (Şekil 6,8) kalıtım kalıbı belirlenemedi, diğerinde (Şekil 6) otozomal dominant kalıtıma uyar bir geçiş düşünüldü. Görüldüğü gibi gerek erkek ve gerekse kadın şizofrenlerin pedigrilerinin tam bir kalıtım kalıbına uymadığı anlaşılmaktadır.

15'i kadın ve 10'u erkek olan 25 kontrolün pedigrileri incelendi. Kontrol grubunun birinci dereceden akrabaları arasında şizofren gözlenmedi. Ancak multijenerasyonda 3'ü kadın, 4'ü erkek toplam 7 şizofren belirlendi. Bu şizofrenler için kalıtım kalıbını belirlemek mümkün değildi. Kontrol grubunun multijenerasyonunda 952'si kadın ve 956'sı erkek toplam 1938 birey mevcuttur. Bu verilerin değerlendirilmesiyle, kontrol multijenerasyonunda belirlenen kadın şizofrenlerin kadın, erkek ve multijenerasyondaki sıklığı sırasıyla % 0,32, % 0,31 ve % 0,15, erkek şizofrenlerin erkek, kadın ve multijenerasyondaki sıklığı sırasıyla % 42, % 42 ve % 20 olarak hesaplandı. Kontrol grubundaki kadın ve erkek şizofrenlerin kendi aralarındaki sıklık oranları ve multijenerasyondaki sıklıkları test edildi ve anlamlı bir fark görülmedi ($P>0,05$) (Tablo 2,3).

Tablo 2: Kontrol grubunun pedigrilerinden belirlenen şizofrenik kadın ve erkeklerin birbirlerine göre sıklığı

Cinsiyeti	Hasta Say.	Toplam kadın-erkek sayısı	%
Kadın	3	952	0.32
Erkek	4	956	0.42
$t=0,36, P> 0.05$			

Şizofren grubunda şizofreni sıklığı, tüm kardeşler ve multijenerasyondaki mevcut bireyler arasında belirlendi. 60 şizofrenden 10 kadın hastanın sağlıklı, 14 kadın ve 7 erkek kardeşi, 50 erkek şizofrenin ise sağlıklı 88 kadın ve 106 erkek kardeşi olduğu belirlendi. Bu veriler toplam olarak ele alınca, sağlıklı kardeşlerin

Tablo 3: Kontrol grubunun pedigrilerinden belirlenen kadın ve erkek şizofrenlerin multijenerasyondaki ayrı ayrı sıklığı

Cinsiyeti	Hasta Say.	Tüm bireylerin sayısı	%
Kadın	3	1938	0.15
Erkek	4	1938	0.20
$t=0,2, P> 0.05$			

102'si kadın, 113'ü erkektir. Buna göre, 10 kadın şizofren dahil edilince toplam 112 kardeşte şizofreni oranı % 8,9, 50 erkek şizofren dahil edilince toplam 163 kardeşte şizofreni oranı % 30,7 olmaktadır.

Bu iki oran arasındaki fark anlamlı görüldü ($P<0,001$) (Tablo 4). Buna göre, şizofreni kadınlara oranla erkeklerde daha sık görülmektedir.

Tablo 4: Şizofrenlerin kardeşler arasındaki sıklığı

Cinsiyeti	Hasta Say.	Kadın-erkek kardeş sayısı	%
Kadın	10	112	8,9
Erkek	50	163	30,7
$t=4,30, P< 0,001$			

Diğer taraftan toplam 275 kardeşte kadın şizofrenlerin oranı %3,64 erkeklerinse % 18,18'dir. Bu iki oran farkı ($P<0,001$) anlamlı bulundu (Tablo 5). Bu şekildeki bir değerlendirmede şizofreninin erkeklerde daha sık görüldüğü ortaya çıkmaktadır.

Ayrıca, 60'sı şizofren ve 215'i sağlıklı toplam 275 kardeşteki şizofreni sıklığı % 21,8 olarak hesaplandı. Bu sıklık oranı, şizofrenin birinci derece akrabalar arasındaki riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Kontrol grubunda kardeşler arasında şizofren görülmediği için, karşılaştırma yapılamadı.

60 şizofrenin pedigrilerindeki multijenerasyonun bireyleri hesaplanarak, şizofrenin bu popülasyondaki sıklığı da belirlendi.

Tablo 5: Kadın ve erkek şizofrenlerin tüm kardeşler arasındaki ayrı ayrı sıklığı

Cinsiyeti	Hasta Say.	Erkek- kardeşler toplamı	%
Kadın	10	275	3,64
Erkek	50	275	18,18
t = 5,47, P<0,001			

Buna göre, 60 şizofrene ait pedigrilerde sağlıklı 754 kadın, 755 erkek, üst ve alt kuşaklarda 10 kadın ve 13 erkek şizofren belirlendi. Bunlara araştırma populasyondaki şizofrenler eklendiğinde, multijenerasyonda 774 kadın ve 818 erkek olmak üzere toplam 1592 birey olduğu anlaşıldı. Pedigrilerden üst ve alt kuşaklarda gözlenen 10 kadın ve 13 erkek şizofren, araştırma grubuna eklenince, multijenerasyonda 20'si kadın, 63'ü erkek toplam 83 şizofren olduğu görüldü. Bu veriler değerlendirildiğinde, erkek şizofrenlerin erkek, kadın ve multijenerasyon populasyonundaki sıklığı sırasıyla % 7.70, % 8.10 ve % 3,96, kadın şizofrenlerin kadın, erkek ve multijenerasyon populasyonundaki sıklığı sırasıyla % 2,50, % 2,40 ve % 1,26 olarak hesaplandı. Erkek ve kadın şizofrenlerin multijenerasyon populasyonundaki sıklığı test edildi ve fark anlamlı görüldü (P<0,001) (Tablo 6).

Tablo 6: Kadın ve erkek şizofrenlerin multijenerasyondaki ayrı ayrı sıklığı

Cinsiyeti	Hasta Say.	Kadın-erkek tüm bireylerin sayısı	%
Kadın	20	1592	1,26
Erkek	63	1592	3,96
t =4,78, P<0,001			

Toplam 83 şizofrenin multijenerasyon populasyonundaki sıklığı % 5,21'dir. Bu genel değerlendirmede de erkeklerin kadınlara oranla daha sık hastalandıkları ortaya çıkmaktadır. Bu sıklık kontrol grubunun benzer değerleriyle test edildi ve fark anlamlı bulundu (P<0,001) (Tablo 7). Bu sonuç, şizofreni bulunan ailelerin, birinci ve ikinci

derece akrabalarında ve multijenerasyonda hastalık riskinin fazlalığını göstermektedir.

Tablo 7: Şizofrenlerin ve kontrol grubunun multijenerasyondaki sıklığı

Cinsiyeti	Hasta Say.	Multijenerasyonun toplam bireyleri	%
Hasta Gr.	83	1592	5,21
Kontrol Gr.	7	1932	0,36
t =9,10, P<0,001			

TARTIŞMA

Araştırılan 238 heterojen hasta X-kromatin bakımından incelendi ve herhangi bir X-kromatin anomalisine rastlanmadı. Kadınlarda incelenen 4375 hücrede X-kromatin % 25, kontrol grubunda ise % 23 oranında saptandı. Hastalar ve kontrol grubunun X-kromatin değerleri uygunluk gösterdi. Ancak bu sonuç daha önce yaptığımız bir çalışmada elde edilen % 30,5 X-kromatin değeriyle uyumsuzdur (42). Erkek hastalarda X-kromatin gözlenmemiş olması, önceki çalışmamızın sonuçlarına ve diğer araştırmacıların benzer populasyonlarda daha sıkça görmüş oldukları X-kromatin değerlerine uymamaktadır (5,42,55).

Sonuç olarak, X-kromozom anomalileriyle psikiyatrik hastalar arasında bir ilişki bulunamadı.

Araştırmanın ikinci basamağını oluşturan, majör ve minör kromozom anomalileriyle şizofreni arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere, 13 kadın ve 59 erkekte yapılan kromozom analizleri, şizofrenlerin karyotiplerinin normal olduğunu göstermiştir. Diğer taraftan, şizofrenlerde minör kromozom anomali sıklığı % 1,97 oranında, kontrollerde % 0,69 oranında saptanmıştır. Bu iki oran arasındaki fark anlamlı bulundu (P<0,05). Bu bulgu, 205'i erkek, 34'ü kadın toplam 239 şizofrenin incelendiği diğer bir çalışmadaki iki major kromozom anomalisi [47, XXY ve 45, XY,D-,t(DqDq)] ve % 6,4 oranındaki yapısal anomali bulgusuyla uyumsuzdur (41). Bu durum, örnek sayısının azlığından ve/veya olguların ilaç kullanma süreleri ile ilişkili olabilir (56). Şizofrenlerde rastlanan minör kromo-

zom anomalilerinin ortaya çıkış ve etki mekanizmaları SCE (kardeş kromatid değişimi) tekniği ile çalışılmalıdır (57).

Araştırmada major kromozom anomalilerine rastlanmayışı, Böök ve arkadaşlarının bu konudaki ilk bulguları ile uyusmaktadır (2). Ancak, bulgularımız şizofrenik ve diğer psikiyatrik hastalarda çalışmış bir çok araştırmacının farklı sıklıklarda rastladıkları kromozom anomalileri bulgularıyla uyusmamaktadır. Bu araştırmacılar inceledikleri hasta popülasyonunda kromozom anomalilerine sıkça rastlamış olmalarına rağmen, bulgularını şizofreni ile ilişkilendirmekte zorluk çekmişlerdir (3-9,41).

Kromozom analizi ile ilgili bulgularımızla, şizofreni arasında bir ilişki kurmanın mümkün olamayacağı anlaşılmaktadır. Bu konudaki bazı çalışmalar (11,17) bulgularımızı desteklerken, bazı araştırmacılar ise t(2;8) (q21;q23) translokasyonunun, 5q11-q13 bölgesinin parsiyel trizomisinin ve 5. kromozomun uzun kolunda yer alan bazı markırların şizofreniye neden olabileceğini ifade etmektedirler (10,12,13). Ancak, bu bulgular da birçok araştırmacı tarafından ilgi görmemiştir (14-16,18-20).

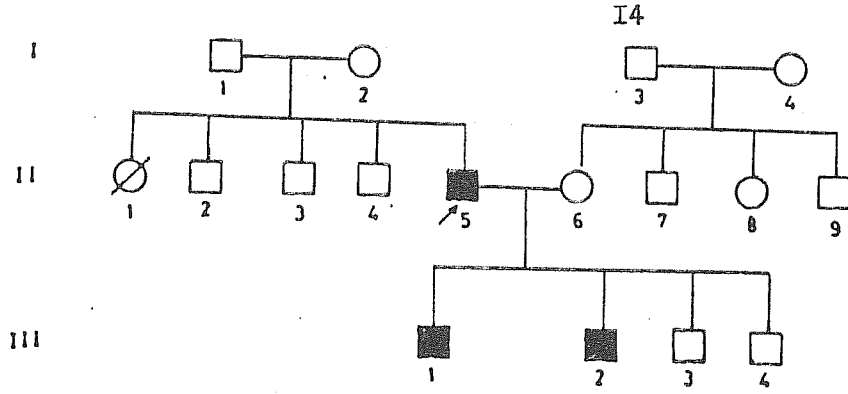
Son yıllardaki çalışmalardan anlaşılacağı üzere şizofreninin etiyolojisinde birçok faktörün rol alabileceği ve çözüm için bir hayli çaba gerekeceği anlaşılmıştır. Bu faktörler sırasıyla, 3q26, 8q21, 9p21 ve 12q24 kromozom bölgelerindeki frajilite, porphobilinogen deaminase geni ya da onun çok yakınında olan bir gen bölgesinin ve Debrisoquine 4-hydroxylase lokusu mutasyonu, erkeklerin kadınlara oranla daha sık hastalanmaları, erkek şizofrenlerin doğum ağırlığındaki düşüş, glikoz tolerans bozukluğu ve diabetin şizofreni için bir risk faktörü oluşu şeklindedir (21-27). Sitogenetik çalışmaların şizofreninin etiyolojisini tam olarak açıklayamadığı anlaşılmakla beraber, hastalığın etiyolojisinde genetik katkıların olduğu diğer çalışmalar ile ortaya konmuştur (20,30). Ancak kalıtım kalıbının belirlenmesinde zorluk çekilmesi nedeniyle kalıtım şekli hipotezler yolu ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda, pedigrilerden kalıtımın belirlenemediği ileri sürülmüş ve hastalığın tek, iki veya çoklu genlerin multifaktöriyel bir eşiği geçip geçmemesiyle ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır (31,36). Bu

çalışmada, pedigr analizlerinden elde edilen bulgular, kalıtımın mendeliyen olmadığını göstermiş ve multifaktöriyel kalımlı olabileceğini düşündürmüştür. Bu durum literatürdeki bilgilerle uyum içindedir (31,36). Bunun yanı sıra, şizofrenlerin çoğunluğunun eğitim ve ekonomik düzeyinin yeterli olmayışı dikkati çekmiş ve şizofreninin gelişiminde, genetik yapıya ilave olarak çevre faktörlerinin de etkili olabileceği görülmüştür.

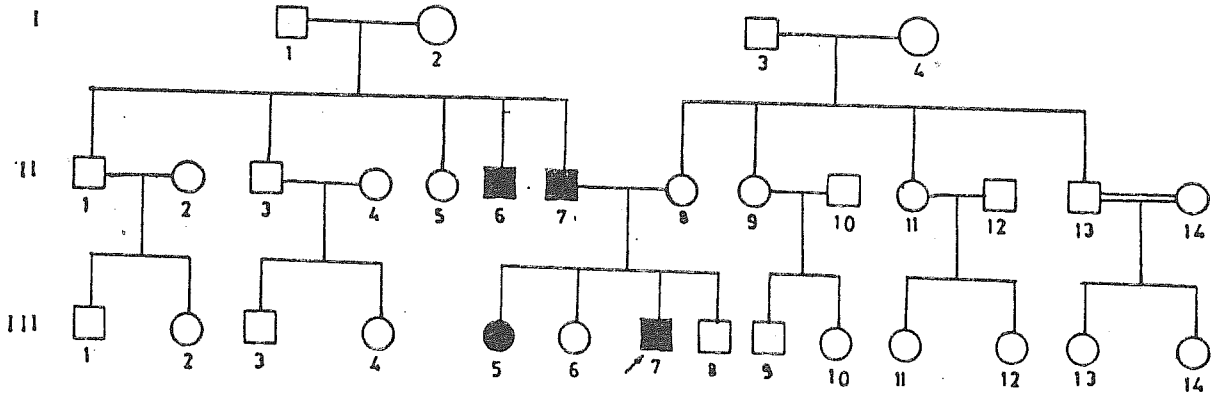
Pedigr analizlerinde şizofrenler hemcins kardeşler arasında kadınlar % 8,9, erkekler % 30, 7; tüm kardeşler arasında kadınlar % 3,64, erkekler % 18,18, ve multijenerasyonda kadınlar % 1,26, erkekler % 3,96 sıklıkta görülmüştür. Tüm şizofrenlerin multijenerasyondaki sıklığı % 5,21 olarak belirlenmiştir. Bu değerler hem kendi aralarında, hemde kontrol değerleriyle karşılaştırıldı ve sırasıyla farklar anlamlı (P<0,001) görüldü (Tablo 4,5,6,7). Bu bulgulara göre, erkeklerin kadınlara göre daha sık hastalandıkları anlaşılmaktadır. Bu durum önceki çalışma sonuçlarına uymaktadır (24,41). Ayrıca, ailelerinde şizofren bulunan popülasyonlarda % 5,21 olan şizofren sıklığı, kontrollerde % 0,36 olarak görülen sıklıktan ve % 1 genel popülasyon sıklığından yüksek görülmüştür. Kontrollerde aradaki farkın anlamlı oluşu (P<0,001, Tablo 7), şizofrenin ailesel geçişli, yani genetik temelde geliştiğini göstermiştir.

Diğer yandan sıklık değerinin tüm kardeşler arasında % 21,8, multijenerasyonda % 5,21 olarak saptanması, Suslak ve arkadaşlarının pedigr analizlerindeki birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalar arasındaki % 27, % 8,5, % 6,7 sıklık değerleriyle uyustüğünü göstermektedir (37). Bu analizlerle, ailesinde şizofren bulunan popülasyonlarda şizofreninin ailesel yığılım gösterdiğini, yani etiyolojide genetik katkının etkili olduğu görülmüştür. Bunu destekleyen birçok çalışmada, ailede şizofren mevcutsa sonraki kuşaklarda şizofreni riskinin arttığı ifade edilmektedir (36, 38-40). Konuya ilişkin yapılan moleküler çalışmalarda potansiyel sorumlu genlerin ifadeleri üzerine linkage analizleri yapılmaktadır (18,22,58).

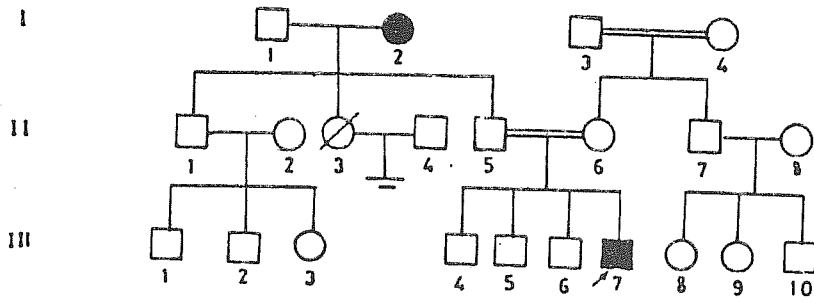
Sonuç olarak, multifaktöriyel kalıtım özelliklerine uyan şizofreninin genetik açıdan aydınlatılmasının sitogenetik ve pedigr çalışmaları yanı sıra, özellikle moleküler genetik ve biyokimyasal çalışmalarla mümkün olacağı kanısındayız.



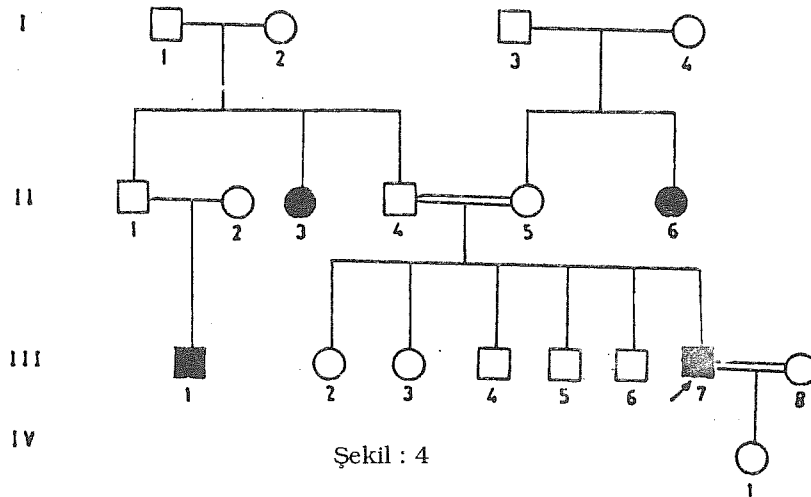
Şekil : 1



Şekil : 2

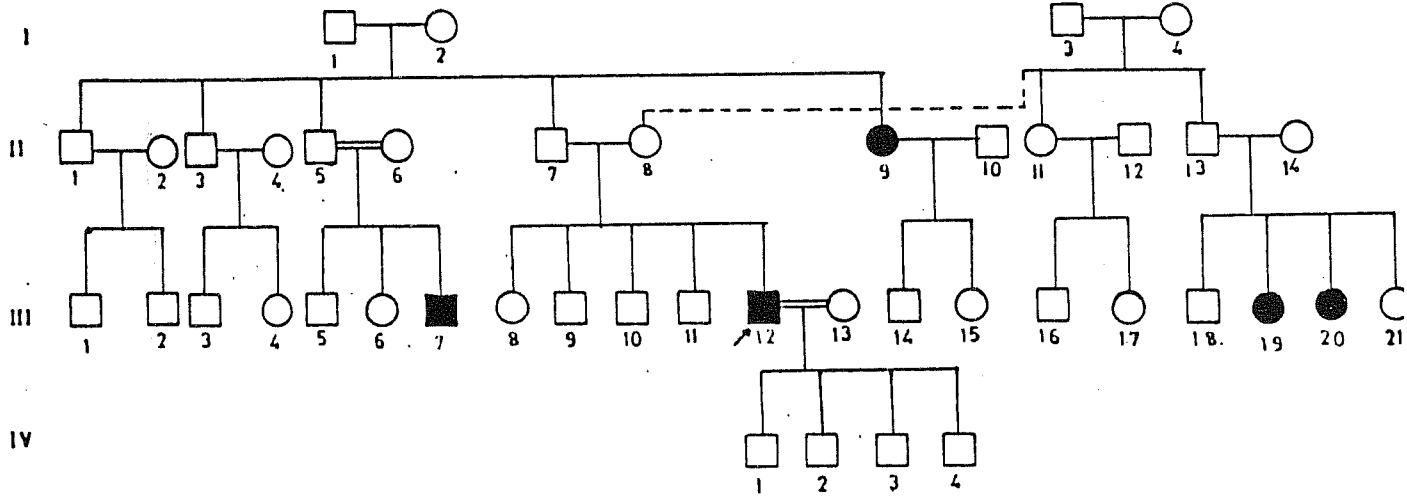


Şekil : 3

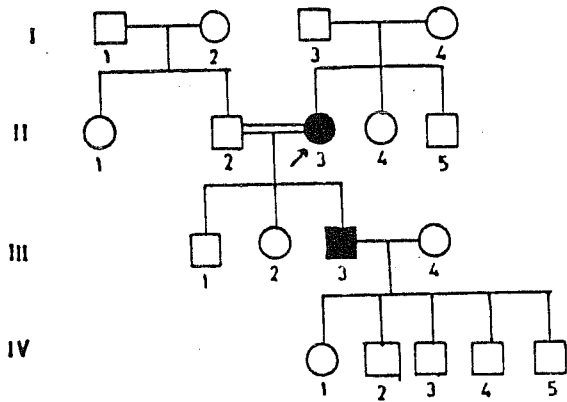


Şekil : 4

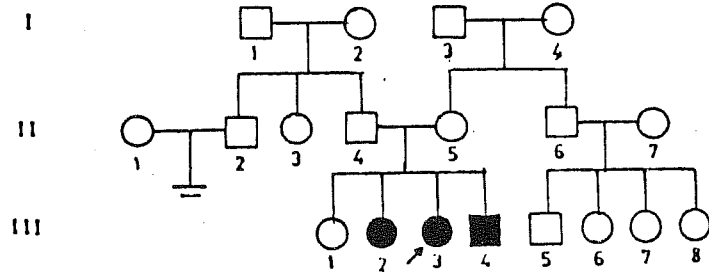
I5



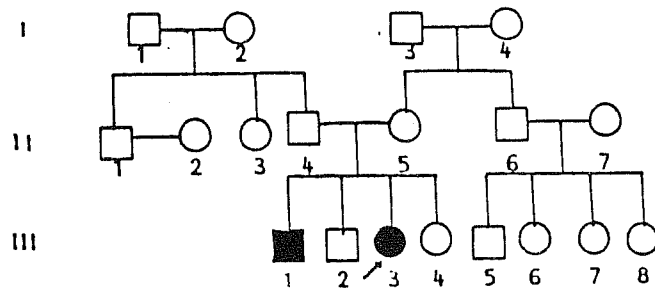
Şekil : 5



Şekil : 6



Şekil : 7



Şekil : 8

Geliş Tarihi: 29.03.1993

Yayın Kabul Tarihi: 25.05.1993

KAYNAKLAR

1. Emery AEH, Rimion DL. Principles and Practice of Medical Genetics. In Kinney DK (ed) . Schizophrenia and Major Affective Disorders. Vol 1. Edinburg, (:) Churuhill Livingstone, 1983; 321-334.
2. Böök JA, Nichtern S, Gruenberg E. Cytogenetical investigations in childhood schizophrenia. Acta Psychiat Scand 1963; 39: 309-323.
3. Raphael T, Shaw MW, Mich AA. Chromosome studies in schizophrenia. Yama 1963; 183:126-132.
4. Lewis L, Judd MD, Warren W. Chromosome analyses of adult schizophrenics. Arch Gen Psychiat 1967; 16: 316.
5. Anders JM, Jagiello G, Polani PE, et al. Chromosome findings in chronic psychotic patients. Brit J Psychiat 1968; 114: 1167-1174.
6. Clark GR, Telfer MA, Baker D, et al. Sex chromosomes, Crime, and Psychosis. Amer J Psychiat May 1970; 126: 11.
7. Mehes K, Sulyok E. Sex chromatin aberrations among children with severe mental retardation. Human Heredity 1971; 21: 54-56.
8. Chritensen KR, Nielsen J. Incidence of chromosome aberrations in a child psychiatric hospital. Clinical Genetics 1974;5:205-210 .
9. Crow TJ. Sex chromosomes and psychosis The case for a pseudoautosomal locus. British Journal of Psychiatry 1988; 153:675-683.
10. Genest p, Dumas L, Genest FB. Translocation chromosomique t (2;18) (q21;q23) Chez un individu schizophrene et sa fille. L'union Medicale du Cnada 1976; 105: 1676-1680 .
11. De Lisi LE, Reiss AL, White BJ, et al. Cytogenetic studies of males with schizophrenia; screening for the fragile X chromosome abnormalities. Schizophr Res 1988; 1: 277-281 .
12. Basset A, Mc Gillivray B, Jones B, et al. Partial trisomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia. Lancet 1988; 1: 799-780 .
13. Sherrington R, Brynjolfsson J, Peturson H, et al. Localisation of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. Nature 1988; 366: 164-167 .
14. Kaufmann, De Lisi L, Lehner T, et al . Physical mapping, linkage analysis of a putative schizophrenia locus on chromosome 5q. Schizophr Bull 1989; 15: 441-452 .
15. Kennedy JL, Giuffra LA, Mouises HW, et al. Evidence against linkage of schizophrenia to markers on chromosome 5 in a northern Swedish pedigree. Nature 1988; 336: 167-170 .
16. Clair DM, Blackhood D, Muir W, et al. N linkage of chromosome 5q11-q13 markers in Scottish families. Nature 1989; 339: 305-309 .
17. Gorwood P, Leboyer M, Hillaire D, et al. Cytogenetic studies of familial schizophrenics. Biol. Psychiatry 1991; 29: 618-625 .
18. Owen M, Parfitt e, Sargeant M, et al. Linkage studies of schizophrenia with markers of the 8th International Congress of Human Genetics, in Am J Human Genetics, supplement 49 (4); abstr. no: 1986; 1991 .
19. Burke j, Inomata T, Maclean C, et al. Linkage, studies of schizophrenia; exclusion of candidate regions on chromosomes 5q and 11q. proceedings of the 8th International Congress of Human Genetics, in Am J Human Genetics supplement 49(4); abstr.no: 2030; 1991 .
20. Wildenauer DB, Schwab S, Würli D, et al. Linkage analysis in schizophrenia Exclusion of 5q11-q13, 5q34-qter, 11q22, 23, Xpter and chromosome 19 in 15 systematically ascertained European families. Proceedings of the 8th International Congress of Human Genetics, in Am W Human Genetics. Supplement 49(4); abstr. No: 2043; 1991.
21. Garofalo G, Spina E, Barletta C. Chromosomal fragile sites associated with schizophrenia. Proceedings of the 8th International Congress of Human Genetics, in Am J. Human Genetics. Supplement 49(4); abstr. no: 1405; 1991.
22. Sanders AR, Hamilton JD, Fann WE, et al. Association of genetic variation at the porphobilinogen deaminase gene with schizophrenia. Proceedings of the 8th International Congress of Human Genetics, in Am W Human Genetics. Supplement 49 (4); abstr. no: 2011;1991.
23. Wallda H, Collier D, Dawson E, et al. Debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus and possible susceptibility to schizophrenia. The lancet 1992; 340: 181-182.
24. Iacona WG, Beiser M. Are males more likely to develop schizophrenia? Am. J Psych 1992; 149: 1070-1074.
25. Lane E, Allebee GW. Comparative birthweight of schizophrenics and their siblings. J Psychol 1966; 642: 227-231.
26. Wilkinson DG. Psychiatric aspects of diabetes mellitus. Brambilla F, Guastalla A, Guerrini A. Glucose metabolism in chronic schizophrenia. Dis Nerv Syst 1976; 37: 98-103.
27. Musker jee S, Schnur D, Reddy R. Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. Lancet 1989; 1: 495.

28. Richardson Andrews RC. Unification of the findings in schizophrenia by reference to the effects of gestational zinc deficiency *Med Hypoth* 1990; 31: 141-153.
29. Gottesman II, Shields J. Schizophrenia the epigenetic puzzle. Cambridge University Press, Cambridge 1982.
30. Mc Guffin P. Genetic influences on personality, neurosis and psychosis; in Mc Guffin, Shanks, Hodgson (Ed), Scientific principles of psychopathology Grune and Stratton, London, 1984a, 191-226.
31. Kidd KK, Cavalli-Sforza LL. An analysis of the genetics of schizophrenia. *Social Biology* 1973; 20/3: 254-265.
32. Faraone WS, Kremen SW, Tsuang TM. Genetic transmission of major affective disorders: Quantitative models and linkage analyses. *Psychological Bulletin* 1990;1:109-127.
33. Baron M. Genetics of schizophrenia: I. Familial patterns and mode of inheritance. *Biol Psychiatry* 1986; 21: 1051-1066.
34. Rosenthal D. Searches for the mode of genetic transmission in schizophrenia : reflections and loose ends. *Schizophrenia Bulletin* 1977; 3/2, 268-276.
35. Sewart J, Debray Q, Caillard V. Schizophrenia: The testing of genetic models by pedigree analysis. *Am J Hum Genet* 1980 1980; 32: 55-63.
36. Guze SB. The significance of genetic factors in psychiatric disorder. *Progres in Clinical and Biological Research* 1985; 177: 449- 459.
37. Suslak L, Shopsin B, Silbey E, et al. Genetics of affective disorders I. Familial incidence study of bipolar, unipolar and schizo-affective illnesses. *Neuropsychobiology* 1976; 2: 18-27.
38. Kendler KS, Gruenberg Alan M, Tsuang MT. Psychiatric illness in first-degree relatives of schizophrenic and surgical control patients. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:770-779.
39. Netterberg L, Farmer AE. Clinical polydiagnostic studies in a large Swedish pedigres with schizophrenia. *Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 240:188-190.
40. Kessler S. Progress and regress in the research on the genetics of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1976;2:3,434-439 .
41. Budak T, Elbistan M. Şizofrenin kalıtsallığı konusunda araştırmalar. *Dicle Üniv. Tıp Fak. Derg.* 1988; 15: (1-2) , 177-192 .
42. Elbistan M, Alp NM, Budak T. Ruhsal hastalığı olan erkeklerde X-kromatin sıklığı. *OMÜ Tıp dergisi* 1991; 8: 4,361-363 .
43. Elbistan M, Alp NM, Budak T. Ruhsal hastalığı olan kadınlarda X-kromatini üzerine bir çalışma. *OMÜ Tıp Dergisi* 1991; 8: 3, 251-255
44. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised. Washington, DC, American Psychiatric Association 1987.
45. Lüleci G, Başaran S, Bağcı G, ve ark. Sitogenetik Uygulama Yöntemleri. *Meteksan A.Ş. I. Baskı ANKARA, S: 37-38* 1990 .
46. Klinger KP, Hammend DC. Rapid chromosome and sex chromatin staining with pinacyanol. *Stain Technology* 1971;46(2) :43-47 .
47. Moorhead PS, Nowel PC. Mellman WJ, etal. Chromosome preparation of leucocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res* 1961;20:613-616 .
48. Seabright M. A rapid banding technique for human chromosomes. *Lacent* 1972;11:971 .
49. Sutherland GR. Heritable fragile sites on human chromosomes I. factors affecting expression in lymphocyte culture. *Am J Hum Genet* 1979;31:125-135 .
50. Sutherland GR. Heritable fragile sites on human chromosomes II. distribution, phenotypic effects and cytogenetics. *Am J Hum Genet* 1979;31:36-146 .
51. Tuckerman E Webb T, Budey Se. Frequency and replication status of the fragile X, fra (X) (q27-28) in a pair of status of monozygotic twins of markedly differing intelligence. *J Med Genet* 1985;22:85-91 .
52. Blomquist HK, Gustavson KH, Holmgren G. Fragile site X chromosomes and X-linked mental retardation in severely retarded boys in a Northern Swedish county-A prevalence study. *Clin Genet* 1982;21:209-214 .
53. Sayılı BS. *Medikal Genetik 2. Temel Medikal Genetik Dördüncü baskı.* Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını Sayı:430, Ankara 1975, 75-87 .
54. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. *Biyoistatistik. Hatipoğlu Yayınları* 53, 3. baskı, Ankara, 1990, 84-88 .
55. Trixler M, kozstolanyl G, Mehes K. Sex chromosome aberration screening among male psychiatric patients. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1976;221/3:273 .
56. Rendon OR. The effect of psychotomimetic drugs upon human chromosomes in tissue culture. *Cella* 1975;20 (2/2) :331 .
57. Crossen Pe, Morgan WF. The effect of chlorpromazine on SCE frequency in human chromosomes. *Mutation Research* 1982; 225-232 .
58. Sobell J, Heston L, Sommer L et al. An adjunct to linkage analysis and RFLP-based association studies: Application to schizophrenia. *Proceedings of the 8th International Congress of Human Genetics, in Am W Human Genites. Supplement 49 (4) : abstr. no: 2753: 1991.*