

Şizofreni Genetiğinde Yeni Gelişmeler ve Bunların Klinik Uygulamaya Etkisi

Ahmet Kokurcan¹

¹Uzm. Dr, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Ahmet Kokurcan,
Ankara Üniversitesi Cebeci Kampüsü, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Dikimevi, Ankara-Türkiye
E-posta / E-mail: ahmetkokurcan@gmail.com, ahmetkokurcan@hotmail.com
Geliş tarihi / Date of receipt: 9 Temmuz 2014 / July 9, 2014
Kabul tarihi / Date of acceptance: 24 Ağustos 2014 / August 24, 2014

ÖZET:

Şizofreni ve bipolar bozukluk (BPB), etiyolojilerinde genetik ve çevresel etmenlerin rol oynadığı psikiyatrik hastalıklardır. Bu hastalıkların kalıtımında birçok farklı işlevi olan gen yer almaktadır ve bu hastalıklarla ilişkili bulunan genlerin sayısı her yeni araştırma ile beraber artmaktadır. 1900'lü yıllardan beri psikoz olgularının değerlendirilmesinde şizofreni ve BPB ayırıcı tanısı önemli bir unsur olmuştur. Moleküler genetik tekniklerin gelişmesi, 2000'li yılların başında yüksek bütçeli ve geniş kapsamlı genetik araştırmalar yapılmasını sağlamış, bu çalışmaların sonucunda insan genomuyla ilgili birçok yeni bilgiye ulaşılmıştır. İnsan Genom Projesi (Human Genome Project) ile başlayan Genom çapı ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ile zirveye ulaşan genetik araştırmalar sonucunda kalıtımında birçok genin rol oynadığı multifaktöryel etiyolojiye sahip hastalıklarla ilişkili birçok gen bölgesi bulunmuştur. Genetik çalışmaların psikiyatri açısından dikkat çekici bir bulgusu da birbirinden farklı hastalıklar olarak kabul edilen şizofreni ve BPB arasında birçok ortak gen lokusunun bulunmasıdır. Klinik değerlendirmede ayırıcı tanıda zorlanılan ve şizofreni ya da BPB tanısının net olarak koyulamadığı olgular düşünüldüğünde, genetik çalışmaların önemi önümüzdeki yıllarda daha da artacaktır. Bu derlemede şizofreni genetiği ile ilgili güncel verilerin ve bunların klinik uygulamaya etkisinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: şizofreni, genetik, gen

ABSTRACT:

New developments in schizophrenia genetics and its impact on clinical practice

Inheritance of the schizophrenia and bipolar affective disorder (BPD) are considered as multigene in which many gene regions interact with the environmental factors. The differential diagnosis between schizophrenia and BPD has been a major factor in the clinical evaluation of psychosis for many years. The development of molecular genetic techniques at the beginning of the 2000's has provided high-budget and extensive genetic research. Knowledge about the human genome has risen through the genetic researches and many risk alleles associated with multigene inherited diseases have been found. The course of genetic research has started with the Human Genome Project and reached its peak with the Genome Wide Association Studies (GWAS) in 2000's. A remarkable finding of genetic studies in psychiatry was many common gene loci between schizophrenia and BPD which were considered as completely different disorders. The importance of the genetic studies will probably increase considering the cases in which differential diagnosis is challenging for psychiatrists. Current data about the genetics of schizophrenia and its impact on clinical practice are intended to be revised in this review.

Key words: schizophrenia, genetic, gene

New/Yeni Symposium Journal 2014;52(1):17-23

New/Yeni Symposium Journal 2014;52(1):17-23

GİRİŞ

Psikiyatrinin önemli hastalıklarından olan şizofreni ve bipolar bozukluğun (BPB) kalıtımlarında birçok gen rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan genetik çalışmalara dek bu iki hastalığa yol açan genlerin birbirinden farklı olduğu kabul edilmekteydi. Bu kabulün oluşmasında her iki hastalığın klinik olarak birbirinden tamamen ayrı hastalıklar olarak değerlendirilmesinin payı vardır. Nitekim 1900'lü yıllardan itibaren psikoz olguları değerlendirilirken şizofreni ve BPB ayırıcı tanısının

yapılması bir gereklilik gibi görülmüştür.¹ Klinik değerlendirmede iki hastalığın da belirtilerinin görüldüğü ve ayırıcı tanıda belirgin zorluk yaşanan olgular bulunmaktadır. BPB olan hastalarda psikoz sık görülürken şizofreni hastalarında da duygudurum bozuklukları sık görülmektedir. Psikiyatrik sınıflandırmada bu iki hastalığı kesin sınırlarla ayırmaya yönelik yaklaşım hastanın klinik değerlendirmesinde kısıtlayıcı olabilmektedir. Son genetik çalışmalarda BPB ve şizofreniye yakınlık oluşturan ortak genlerin tespit edilmesi şizofreni araştırmaları için önemli bir gelişme olmuştur.^{2,3}

Şizofrenide İlk Genetik Araştırmalar

Antipsikotik ilaçların şizofreni tedavisinde kullanılmaya başlanmasından önce, aile bireylerinin tutumlarının şizofreni hastalığının nedeni olduğunu savunan araştırmacılar olmuş ve bu araştırmacılar şizofreni belirtileriyle ilişkilendirilen aile yapıları tariflemişlerdir.⁴ Hasta yakınları ile psikiyatrist arasındaki işbirliğini de olumsuz etkileyen bu görüşler, antipsikotik ilaçların keşfinin ardından geçerliliğini büyük ölçüde yitirmiştir. Farklı antipsikotik ilaçların tedavide kullanılması ve hastaların belirtilerinin düzeltililebilmesi, şizofreni araştırmacıları için önemli bir motivasyon kaynağı olmuş ve araştırmacılar şizofreni etyolojisini belirlemeyi hedeflemiştir.⁵ Genetik etkenlerin şizofreni etyolojisine katkıda bulunup bulunmadığı, bulunuyorsa ne oranda katkıda bulunduğunun anlaşılması amacıyla aile araştırmaları yapılmıştır.⁶ Şizofreni sıklığının akrabalık derecesine göre kendi içinde ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığı aile çalışmalarıyla hastalığın ailesel kümelenme derecesi belirlenmeye çalışılmıştır. Şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında ortalama şizofreni ortaya çıkma riski %8-10 olarak bulunmuştur ve bu oran diğer gruplardan anlamlı oranda yüksektir.⁷

Aile çalışmaları ile yakınlık belirlenebilse de, yakınlığı oluşturan asıl etmenin ne olduğu belirlenememektedir. Yakınlığa genetik etmenlerin mi çevresel etkenlerin mi neden olduğunun anlaşılabilmesi için ikiz ve evlat edinme çalışmaları yapılmıştır. Ortak bir çevrede yaşayan monozigot ve dizigot ikizlerdeki hastalık yaygınlığının karşılaştırıldığı ikiz çalışmalarında monozigot ikizlerin her ikisinde şizofreni görülme sıklığı dizigotlara göre daha yüksektir. Şizofreni hastalarının çocuklarının evlatlık verildiği ve verilmediği durumların karşılaştırıldığı evlat edinme çalışmalarında ise çocuğun şizofreni riskinin gerçek ebeveynlerdekine yakın olduğu görülmüştür. Hem ikiz çalışmaları hem de evlat edinme çalışmaları, şizofreni etyolojisinde genetik etmenlerin çevresel etmenlerden daha etkili olduğunu ortaya çıkarmıştır.⁸

Şizofreniye Yakınlık Genlerinin Araştırılması

Şizofreninin genetik bir hastalık olduğunun araştır-

malarla gösterilmesinden sonraki hedef hastalığa yakınlık oluşturan genlerin belirlenmesi olmuştur. Şizofrenideki bilişsel bozukluğu ve elektrofizyolojik anormallikleri araştıran çalışmalarda beklenen sonuçlar elde edilememiş, hastalık etiyolojisini açıklamaktan uzak, güçlü olmayan sonuçlar elde edilmiştir. Bu da şizofrenide genetik araştırmalara yönelik beklentiği yükseltmiştir. Genleri belirlemeyi hedefleyen araştırmalar, “İnsan Genom Projesi”nin yapıldığı ve moleküler genetiğin gelişme gösterdiği bir dönemin de etkisiyle önemli sonuçlar elde etmiştir.⁹

Şizofreni hastalarında ve akrabalarında daha sık görülen, ama hastalığa özgül olmayan klinik ve fizyolojik özellikler şizofreni endofenotipleri olarak kabul edilir. Endofenotipler aday gen çalışmalarında üzerinde çalışılan bir alan olmuştur.¹⁰ İlk genetik araştırmalarda genetik belirteç kullanılarak hastalığa yakınlık oluşturduğu düşünülen gen ile belirtecin yakınlığı değerlendirilmiştir. Bu araştırmalar “bağlantı (linkage) analiz çalışmaları” olarak isimlendirilmiştir. İlk bağlantı analizlerinde ABO, Rh antijenleri, insan lökosit antijenleri (HLA) kullanılırken; “Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmleri” ve “Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)” gibi moleküler genetikteki gelişmelerin ardından DNA belirteçleri kullanılmaya başlanmıştır.¹¹

“Aday Gen İlişkilendirme Çalışmaları” aday gen veya gen varyantlarının seçilerek tarandığı çalışmalar olup sıklıkla bağlantı analizleriyle beraber kullanılır. Bu yöntemde hasta grubuyla kontrol grubu karşılaştırılarak aday genin hasta grubunda daha sık olup olmadığı değerlendirilir. “Aday Gen İlişkilendirme Çalışmaları”nda gen bölgesi seçildiğinden, şüphelenilen birçok polimorfizm çalışıldığından ve çok daha küçük bir örnekleme yapılabildiğinden bağlantı analizlerine göre önemli avantajlara sahiptir.^{12,13} Bu yöntemde belirteçler gene çok yakın bölgeleri belirleyebildiğinden hedeflenen gen bölgelerinin dikkatli seçilmesi gerekir. Bağlantı analizlerinin aksine hastaların akrabalarına ulaşma gerekliliğinin olmaması aday gen araştırmalarını kolay yapılabilir bir yöntem yaparken, geçerliliği yüksek fenotiplerin çalışılması bu çalışmaların en güçlü yanı olarak kabul edilir.¹⁴

Bağlantı analizleri sonucunda birçok kromozomda

şizofreni ile ilişkilendirilen gen bölgeleri bildirilmiştir. Bunlardan en önemlileri 22q11-12, 8p22-21, 6p24-22 olarak kabul edilir. 22q11-12'nin şizofreni ile ilişkili bulunması, bu kromozom anomalisinin yol açtığı sendrom olan Velokardiyofasyal Sendrom (VKFS) ile şizofreni ilişkisinin yeniden ele alınmasını sağlamıştır. 22q11 delesyonu erişkin şizofreni hastalarında %2, erken başlangıçlı şizofreni hastalarında %6 sıklığında görülmekte; VKFS'de şizofreni prevalansı ise %6-30 arasında değişmektedir.^{15,16} Aday Gen İlişkilendirme Çalışmalarında ise 5HT2A reseptörünü kodlayan 5HT2A geninin 102. nükleotitinde ve dopamin reseptörlerini kodlayan DRD2, DRD3 genlerinde polimorfizmler saptanmıştır.^{17,18} Bu gen bölgelerinin bulunması, 22q11 delesyonu ile şizofreni arasında kuvvetli ilişkinin belirlenmesi şizofreninin genetik çalışmaları için umut veren gelişmeler olmuştur.

Genom çapı ilişkilendirme çalışmaları (GWAS)

İnsan genetiğinde 21. yüzyılda çok önemli bir gelişme olarak kabul edilen GWAS, 1000 ve daha fazla şizofreni hastasının kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir yöntemdir. Bu yöntemde tek nükleotid polimorfizmleri (single nucleotide polymorphism, TNP) ve kopya sayısı farklılıkları (copy number variants, KSF) ile şizofreni ilişkisi araştırılır.¹⁹ TNP'ler genom dizisindeki tek nükleotid değişimleri, KSF'ler ise delesyon ve duplikasyonlar sonucu DNA'nın bazı bölgelerinde görülen nükleotid değişimleridir. 1 milyon civarında TNP ve KSF'nin saptanabildiği bu yöntem multigen kalıtıma sahip hastalıkların genetik araştırmalarında önemli bir yer edinmiştir.^{20,21}

TNP'ler bireylerin hastalığa yatkınlığı, tedaviye yanıtındaki farklılıklar ile hastalıkların klinik seyirlerini açıklamada önemli faydalar sağlamaktadır. İnsan DNA'sındaki %0,1'lik farkın büyük kısmı TNP'lerden kaynaklanmakta olup, bu farklılıklardan küçük bir kısmının multigen hastalıklara yatkınlık oluşturduğu kabul edilir. Büyük çoğunluğu gen kodlamayan bölgelerde yer alan TNP'lerin insan genomunda 15-30 milyon arasında olduğu varsayılmaktadır. TNP'lerin aksine tüm genomda bulunabilen KSF'ler, 1 kilobaz kısalığında ola-

bileceği gibi 10 megabazdan daha uzun da olabilir. Günümüzde 3000 civarında tanımlanmış KSF olup bireyler arasında birçok farklılık göstermektedir.^{19,21} Şizofreni etiyolojisini açıklamaya yönelik son yıllardaki teorilerde, hastalığa yatkınlık oluşturan birçok TNP'nin tetikleyici çevresel faktörler ile etkileştiği ve penetransı yüksek KSF'lerin de etkisiyle klinik tablonun ortaya çıktığı öne sürülmektedir.²²

Epigenetik Değişiklikler

Şizofreni genetiğinde önemli bir diğer konu da epigenetik değişikliklerdir. Nükleotid sıralamasında değişiklik olmadan DNA ve kromatinde geriye dönebilen değişikliklere epigenetik değişiklik adı verilmektedir. Epigenetik değişiklikler genlerin promotor bölgelerinde farklılığa yol açarak ilgili genin transkripsiyonunu değiştirir. Bu değişiklik sonucunda, gen transkripsiyonu baskılanır veya hızlanır. Epigenetik değişiklikler, mutasyonlardan farklı olarak kalıcı değişiklikler olmayıp transkripsiyonu değiştiren dinamik değişikliklerdir. Kalıcı olmasalar da epigenetik düzenlemelerin bir sonraki nesle aktarılabilirdiği kabul edilir.²³ Epigenetik değişikliklerin şizofreni etiyolojisinde yer aldığını savunan araştırmacıların teorisine göre, gen-çevre etkileşimi epigenetik değişiklikler tarafından düzenlenir ve çevrenin etkisini kontrol etmeye yönelik değişiklikler olur. Bu değişikliklerin çevrenin hastalığı tetikleyici etkisini düzenleyemediği durumda şizofreni belirtilerinin ortaya çıktığı kabul edilir.²⁴

Son yıllarda yapılan birçok geniş kapsamlı genetik araştırmayla beraber şizofreniyle ilişkili yüzden fazla gen bölgesi saptanmıştır. Bu genlerden başlıcaları Tablo 1'de özetlenmiştir. Etiyopatogeneizde rol oynayan genler etkilediği sistemlere göre gruplandırılmıştır. İlk gruptaki genler beynin gelişiminde etkili olduğu düşünülen ve nörogelişimsel teori içerisinde gruplanan genlerdir. GWAS çalışmalarında nörogelişim aşamalarında etkili olduğu bulunan genler ANK3, NRG1, TCF4 ve NRG1'dir.²⁵ Bu genlerden ANK3 geni birçok bilişsel işlevde rol oynamakta ve bu gen mutasyonu olan şizofreni hastaları yürütücü bellek işlevlerini değerlendiren testlerden düşük puanlar almaktadır.²⁶ NRG1 geni

Tablo 1: Şizofrenide Etkili Olduğu Gösterilen Genler²²⁻²⁵

Nörogelişim/Nöroplastisite üzerine etkili genler	İmmün sistem üzerinden etkili genler	Nöroendokrin sistem üzerinden etkili genler	Diğer
ANK3, DOCK4, LNX2, NRG1, TCF4, RELN, AMBRA1, NRG1, PRODH	TLR-4, HLA-DRB1, PTGS2, IL3RA, CSF2RA, SPA17	NRGN, PAM	AGLB1, DBC1, NOTCH4, UGT1, PTBP2

nöronlarda postsinaptik kalmodulin-Ca dengesinin düzenlenmesinde görev alan proteinlerin sentezlenmesinden sorumludur ve şizofreninin hem nörogelişimsel hem de nöroendokrin teorisinde araştırılan bir genidir. Beyinde özellikle yürütücü işlevlerden sorumlu bölgelerde en çok da anterior singulat kortekste ve hipokampus piramidal nöronlarında eksprese olur. Epizodik bellek, uzun süreli bellek, görsel ve uzaysal bellek fonksiyonları ile hipokampal plastisite üzerinde etkilidir.²⁷ Son çalışmalardan birinde 414 şizofreni hastası NRG1 geni varyasyonları açısından kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada rs12807809-rs12278912 diplo tipine sahip hastaların performans zekâ puanları ile epizodik bellek testlerinden aldıkları puanlar düşük bulunmuştur.²⁸

Hastaların nörofizyolojik özellikleriyle gen bölgelerinin ilişkisi son çalışmalarda araştırılan konulardandır. Bu ilişkinin araştırıldığı son çalışmalardan birinde bilgi işleme hızı başta olmak üzere birçok bilişsel işlevle ilişkili olan TCF4 geni değerlendirilmiştir. Bu çalışmada şizofreniye yatkınlığı arttırdığı saptanmış 19 TNP ile nörofizyolojik ölçümlerden P3 amplitüdü, P3 latansı, N1 amplitüdü, P2 amplitüdü ve P50 duyuşsal yanıtı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. TCF4 geni rs17512836 alleli azalmış işitsel P3 amplitüdü ve gecikmiş P3 latansı ile ilişkili bulunmuş ve bu genin dikkat ve yürütücü işlevlerdeki bozukluktan sorumlu olduğu belirtilmiştir.²⁹

Diğer bir teoriye göre ise immün sistemdeki bozulma, prenatal enfeksiyonlar ve erken yaşlardaki inflammatuar yanıtlar beyin gelişimi ve işlevlerini etkiler. Çevresel etmenlerin hasta için zorlayıcı olduğu ergenlik sonunda ya da erişkinlik dönemi başında belirtiler ortaya çıkar. TLR reseptörleri (toll-like receptor) immün sistemin önemli reseptörlerinden olup virüslerin, bakterilerin ve endojen proteinlerin bağlandığı bölgelerdir. TLR-3 ve TLR-4 reseptörlerine antijen bağlanmasıyla

beraber hücrel protein kaskadı aktive olur ve inflammatuar sitokinler sentezlenir. Ayrıca haptogloblin, fibrinogen, asid glikoprotein gibi akut faz reaktanlarında yükselme olur. Bu inflammatuar yanıtın nörodejenerasyona yol açtığı ve şizofreni ile BPB patogenezinin sorumlu olduğu varsayılır.³⁰

Bipolar Duygudurum Bozukluğu ile Ortak Genlerin Bulunması

Şizofrenide genetik araştırmalarının önemli sonuçlarından biri de otizm spektrum bozuklukları ve BPB ile birçok ortak gen bölgesinin bulunmuş olmasıdır.^{20,31,32} Her iki hastalığın patofizyolojisinde önem verilen bir konu postsinaptik kalsiyum sinyal iletimidir.^{33,34} Postsinaptik kalsiyum sinyal iletimini düzenleyen öğrenme, bellek ve sinaptik plastisite üzerinde etkili olduğu düşünülen CACNA1C geni iki hastalık arasında ortak olduğu saptanan ilk genlerdendir. Bu gen nöronal uyarılabilirlik üzerine de etkili olduğundan BPB genetiğindeki etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır.³⁵ Son çalışmalardan birinde ise CACNA1C geninin L tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını kodlayan $\alpha 1$ alt bölümüne ait rs1006737 TNP'si hem BPB hem de şizofreni ile ilişkili bulunmuştur. Son dönemdeki bir fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmasında CACNA1C geninin minör alleleline sahip şizofreni ve BPB hastalarında belleğin geri çağırma işlevi sırasında düşük aktivasyon saptanmıştır.³⁶

Şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda her iki bozuklukta ortak olduğu saptanan genler Tablo 2'de gösterilmiştir. Şizofreni hastaları ve akrabalarında otoimmün hastalıklar toplum genelinden daha sık görülmektedir. Bundan yola çıkan bazı psikiyatristler şizofreniyi immün sistem bozukluğunun da eşlik ettiği sistemik bir bozukluğun parçası olarak açıklamıştır. GWAS çalışmalarında şizofreniyle ilişkili olduğu düşünülen immün

Tablo 2: Şizofreni ve Bipolar Bozuklukta Ortak Genler³⁵⁻³⁹

Gen Bölgesi	Kromozom	İşlevi
CACNA1C	11. kromozom	Postsinaptik kalsiyum iletimi
PBRM-1	3. kromozom	Otoimmün sistemle ilişkili
ANK-3	10. kromozom	Otoimmün sistemle ilişkili
MHC	6. kromozom	Otoimmün sistemle ilişkili
NRGN	10. kromozom	Postsinaptik kalsiyum iletimi
ZNF804A	2. kromozom	Myelin sentezi
TCF4	18. kromozom	Nörogelişim
5HTT	17. kromozom	Serotonin transportu

sistem genleri de araştırılmıştır. Bu genlerden en sık araştırılanı 6. kromozomdaki MHC (major histocompatibility complex) genleri olmuştur.³⁷ MHC genlerinin nöron gelişimi, sinaps oluşumu ve nöron plastisitesinde görev aldığı düşünülür. Son çalışmalardan birinde MHC geni rs6932590 ve rs3131296 alelleri her iki bozuklukla da ilişkili bulunmuştur. MHC geninin glutamatın NMDA reseptörlerine bağlanmasını inhibe ettiği, inhibisyon bozulduğunda şizofreni veya BPB kliniğinin ortaya çıktığı belirtilmiştir.³⁸

Postsinaptik kalsiyum iletiminde etkili olan ve daha önce bahsedilen NRGN (nörogranin), kromatin düzenlenmesinde görev alan PBRM-1 (polybromo-1), ZNF804A ve ANK-3 (ankyrin 3) genleri de diğer ortak genler olarak kabul edilmektedir.^{29,36-39} Genetik çalışmalardan elde edilen bu verilerle klinik değerlendirmede zorluk yaşanan hastalar birlikte düşünüldüğünde, gelecekte şizofreni ve BPB arasındaki ilişkinin günümüzden farklı değerlendirilmesi muhtemeldir.

Genetik Araştırma Sonuçlarının Şizofreni Klinik Değerlendirmesine Etkisi

Klinik değerlendirmede şizofreni ve BPB arasında tanı koyma gücüğü yaşanan olgular sık olsa da, psikiyatrik sınıflandırmada bu iki hastalık birbirinden tamamen farklı hastalıklar olarak kabul edilmektedir. Şizoafektif bozukluk tanı kategorisi ise her iki bozukluğa uymayan olgularda bir ara tanı niteliğinde kullanılmaktadır.⁴⁰ Her iki bozukluğun elektrofizyolojik ve görüntüleme çalışmalarında elde edilen bulgular beklenen sonucu vermemiş, bu iki hastalığa özgül olan veriler elde edilememiştir. Son 50 yıl içinde şizofreni ve BPB tedavi-

lerinde birçok yeni ilaç kullanılmaya başlanmış ve birçok hastanın tedavisinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Şizofrenide duyudurum düzenleyici ilaçlardan fayda gören hastalar olması, BPB tedavisinde antipsikotiklerin önemli bir seçenek olarak kabul edilmesi iki hastalığın benzer yönleri olduğunu gösteren önemli bir bulgu olmuştur.⁴¹

Genetik çalışmalardan elde edilen bulgular ile iki hastalık arasındaki ilişki yeniden sorgulanmaya başlanmış ve iki hastalığın ortak yönlerini araştıran çalışma sayısı artmıştır. Şizofreni araştırmacılarının bazıları, bu iki hastalığı boyutsal olarak değerlendirmiş ve hastalardaki belirtileri her iki hastalığın farklı boyutlarından özellikler olarak değerlendirmiştir.^{8,11,42-44} Şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanılarınin geçerlilikleri birçok araştırmacı tarafından sorgulanır hale gelirken; DSM-V’te geçerliliklerinin düşük olması nedeniyle şizofreni alt tipleri kaldırılmıştır.^{44,45} Şizofreni tanısı koyulmadan önce ayırıcı tanıya önem verilmesi gerekliliği birçok çalışmada vurgulanmıştır.⁴⁶⁻⁴⁸

SONUÇ

Şu anki sınıflandırmada, Kraepelin’in sınıflandırmasında olduğu gibi, şizofreni ve BPB birbirinden tamamen farklı bozukluklar olarak kabul edilse de genetik araştırmaların sonuçlarıyla beraber bu ayrımın etkisinin azaldığı söylenebilir. Birçok araştırmacı tarafından bu sınıflandırmanın eksik ve güncel bilgileri yeterince kapsamayan bir sınıflandırma olduğu düşünülmektedir. Şizofreniyle ilgili farmakolojik ve elektrofizyolojik gelişmelerin etkisinden çok daha büyüğü kısa süre içerisinde genetik araştırmalar yapmış; şizofreninin geçerliliğiyle ilgili araştırmaların ve BPB ile şizofreni ortak gen çalışmalarının artmasını sağlamıştır. Şu ana kadar sınırlı sayıda genetik çalışma yürütülmüş olmasına rağmen geline nokta dikkat çekicidir ve hızla ilerleyen moleküler genetik çalışmalarla şizofreni ile ilişkili birçok gen ve mekanizma bulunacağı tahmin edilmektedir. Önümüzdeki yıllarda genetik, nörobilim ve psikiyatri alanındaki gelişmelerle beraber hem sınıflandırmada hem de tedavi konusunda önemli değişiklikler beklenebilir.

KAYNAKLAR

- Craddock N, Owen MJ. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *British Journal of Psychiatry* 2005; 186: 364-66.
- Sham P, Mc Guffin P. Linkage and association. In: *Psychiatric genetics and genomics*, Mc Guffin P, Owen MJ, Gottesman II eds. Oxford: Oxford University Press 2004; 211-45.
- Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet* 2003; 33: 177-82.
- Bebbington P, Kuipers L. The predictive utility of expressed emotion in schizophrenia: an aggregate analysis. *Psychol Med* 1994; 24: 707-18.
- McGuffin P, Rijdsdijk FV, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 497-502.
- Moffitt TE, Caspi A, Rutter M. Strategy for investigating interactions between measured genes and measured environments. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 473-81.
- Keshevan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Rajarethinam R, Sweeney JA. Premorbid indicators and risk for schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2005; 79: 45-57.
- 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: 482-90.
- International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature* 2003; 426: 789-96.
- Gottesman II, Gould TD. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636-45.
- Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy – going, going...but still not gone. *British Journal of Psychiatry* 2010; 196: 92-95.
- Clayton D, McKeigue PM. Epidemiological methods for studying genes and environmental factors in complex diseases. *Lancet* 2001; 358: 1356-60.
- Giusti-Rodriguez P, Sullivan PF. The genomics of schizophrenia: update and implications. *J Clin Invest* 2013; 123: 4557-63.
- Van Os J, Rutten BP. Gene-environment-wide interaction studies in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 964-66.
- Lindsay EA, Morris EA, Gos A, Nestadt G, Wolyniec PS, Lasseter VK ve ark. Schizophrenia and chromosomal deletions within 22q11.2. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 1502-03.
- Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007; 370: 1443-52.
- Inayama Y, Yoneda H, Sakai T, Ishida T, Nonomura Y, Kono Y ve ark. Positive association between a DNA sequence variant in the serotonin 2A receptor gene and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1996; 67: 103-05.
- Spurlock G, Williams J, McGuffin P, Aschauer HN, Lenzinger E, Fuchs K ve ark. European Multicentre Association Study of Schizophrenia: a study of the DRD2 Ser311Cys and DRD3 Ser9Gly polymorphisms. *Am J Med Genet* 1998; 81: 24-8.
- Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee. Genomewide association studies: history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 540-56.
- Levinson DF, Levinson MD, Segurado R, Lewis CM. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder part 1: methods and power analysis. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 17-33.
- Munafo MR, Clark TG, Moore LR, Payne E, Walton R, Flint J. Genetic polymorphisms and personality in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 471-84.
- Owen MJ. Implications of genetic findings for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012; 38: 904-07.
- Svrakic DM, Zorumski CF, Svrakic NM, Zwir J, Cloninger CR. Risk architecture of schizophrenia: the role of epigenetics. *Curr Opin Psychiatry* 2013; 26: 188-95.
- Modinos G, Iyegbe C, Prata D, Rivera M, Kempton MJ, Valmaggia LR ve ark. Molecular genetic gene-environment studies using candidate genes in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2013; 150: 356-65.
- Hosak L. New findings in the genetics of schizophrenia. *World Journal of Psychiatry* 2013; 22: 57-61.
- Zhang C, Cai J, Zhang J, Li Z, Guo Z, Zhang Y ve ark. Genetic modulation of working memory deficits by ankyrin3 gene in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 50: 110-15.
- Rose EJ, Morris DW, Fahey C, Robertson IH, Greene C, O'Doherty J ve ark. The effects of neurogranin schizophrenia risk variant rs12807809 on brain structure and function. *Twin Res Hum Genet* 2012; 15: 296-303.
- Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umedo-Yano S ve ark. Influence of the NRG1 gene on intellectual ability in schizophrenia. *J Hum Genet* 2013; 58: 700-05.
- Hall MH, Levy DL, Salisbury DF, Haddad S, Gallagher P, Lohan M ve ark. Neurophysiologic effect of GWAS derived schizophrenia and bipolar risk variants. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2014; 165: 9-18.
- Venkatasubramanian G, Debnath M. The TRIPS (Toll-like receptors in immuno-inflammation pathogenesis) Hypothesis: a novel postulate to understand schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 44: 301-11.
- Guilmatre A, Dubourg C, Mosca AL, Legollic S, Goldenberg A, Drouin-Garrou Y ve ark. Recurrent Rearrangements in Synaptic and Neurodevelopmental Genes and Shared Biologic Pathways in Schizophrenia, Autism, and Mental Retardation. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 947-56.
- Levinson DF. Meta-analysis in psychiatric genetics. *Curr Psychiatr Rep* 2005; 7: 143-51.
- Mazziade M, Roy MA, Rouillard E, Bissanette L, Fournier JP, Roy A ve ark. A search for specific and common susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder: A linkage study in 13 target chromosomes. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 684-93.
- Holmans PA, Riley B, Pulver AE, Owen MJ, Wildenauer DB, Grejman PV ve ark. Genomewide linkage scan of schizophrenia in a large multicenter pedigree sample using single nucleotide polymorphisms. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 786-95.

35. Green EK, Grozeva D, Jones I, Jones L, Kirov G, Caesar S ve ark. The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 1016-22.
36. Williams HJ, Craddock N, Russo G, Hamshere ML, Moskvina V, Dwyer S ve ark. Most genome-wide significant susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder reported to date cross traditional diagnostic boundaries. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 387-91.
37. Steiner J, Bernstein HG, Schiltz K et al. Immune system and glucose metabolism interaction in schizophrenia: a chicken-egg dilemma. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 48: 287-94.
38. McAllister AK. Major Histocompatibility Complex I in Brain Development and Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2014; 75: 262-68.
39. Williams HJ, Norton N, Dwyer S, Moskvina V, Nikolav I, Carrol L ve ark. Fine mapping of ZNF804A and genome-wide significant evidence for its involvement in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 429-41.
40. Guinjoan SM. DSM-5: A young Kraepelin and the "schizoaffective disorder" oxymoron. *Vertex* 2013; 24: 155-57.
41. Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 405-11.
42. Wilson JE, Nian H, Heckers S. The schizoaffective disorder diagnosis: a conundrum in the clinical setting. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 264: 29-34.
43. Owen MJ. Implications of genetic findings for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012; 38: 904-07.
44. Bhati MT. Defining psychosis: the evolution of DSM-5 schizophrenia spectrum disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2013; 15: 409.
45. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th ed. Arlington: American Psychiatric Press; 2013.
46. Atbasoglu EC, Kokurcan A. Schizophrenia as a Diagnosis of Exclusion. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2014; 27: 87-93.
47. Lolas F. The axiological dimension of psychiatric diagnosis. *Acta Bioethica* 2009; 15: 148-50.
48. De Groot JAH, Bossuyt PMM, Reitsma JB, Rutjes AW, Dendukuri N, Janssen KJ ve ark. Verification problems in diagnostic accuracy studies: consequences and solutions. *BMJ* 2011; 343: 47-70.