

Şizofreni ve Genetik

Zekeriya KÖKREK*, İbrahim BALCIOĞLU*, Mehdi HÜSEYİNİ*

ÖZET

Şizofreninin genetik etyoloji teorisi geçen yüzyıldan beri biliniyor. Kraepelin şizofreniyi toksik, metabolik, dejeneratif bir hastalığa; Bleuler ise beyindeki kronik anatomik ya da kimyasal bir bozukluğa bağlı olabileceğini belirtmiştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarla şizofreninin de dahil olduğu bir grup psikiyatrik hastalıkta genetiğin rolü kesinleşmiş gibidir. Aile çalışmalarındaki verilerin yeniden analizi sonucu, şizofreninin geçişinin genellikle poligenik modele uygun olduğu bulunmuştur. HLA antijenleri ile, şizofreni ve hatta onun alt tipleri ile pozitif bir bağlantının varlığı birçok yazar tarafından rapor edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Şizofreni-Genetik-HLA (Human Lökosit Antijen)

Düşünen Adam; 1996, 9 (3): 30-33

SUMMARY

Theory about the genetical aethiology of schizophrenia has been taken for granted for about a century. Kraepelin has referred schizophrenia as a toxic, metabolic and a degenerative disease, where as Bleuler has pointed out that schizophrenia could be the result of chronic anatomical or chemical disorder. However, the role of genetics in a group of psychiatric disorders including schizophrenia has been reassured with many up-date studies. With reference to recent data analysis of family studies, it's been found that the genetical transmission of schizophrenia could be explained in terms of polygenetical model. A positive correlation with HLA antigens and schizophrenia and even the subtypes of schizophrenia has been reported by many authors.

Key words: Schizophrenia-Genetics-HLA (Human Leukocyte Antigene)

GİRİŞ

Şizofreninin genetik etyoloji teorisi Kraepelin zamanından beri bilinmektedir. Ancak, sistematik olarak 1916'dan sonra Rudi'nin geniş metodolojik incelemeleri yani aile, ikizler, evlatlık vs. çalışmalarla önem kazanmıştır.

İnsan doku grubu antijenleri, ilk defa 1950'li yıllarında fazla kan transfüzyonu yapılmış veya multipar gebelerin kanlarında lökoaglutininlerin varlığı sayesinde bulunmuştur. Ayrıca, 1970'lerde Human

Leukocyte Antigen (HLA) moleküllerinin bazı hastalıklarda sık olarak birlikte bulunduğunun ortaya çıkması (mesela HLA B27 antijeni ile ankilozan spondilit arasındaki ilişki gibi), bu husustaki araştırmaların artmasına sebep olmuştur.

Birçok hastalıklar HLA antijenleri yönünden tekrar gözden geçirilmiştir. Bu arada psikiyatrik bozukluklar da HLA doku tipi yönünden gözden geçirilen hastalık grupları içinde yerini almıştır (14).

* İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

Hastalıkların etyolojisindeki genetik faktörler

1. Tek gen mutasyonları (genetik hastalıkların yaklaşık % 9'u monogenik kalıtımla geçer)
2. Kromozom anomalileri (genetik hastalıkların yaklaşık % 5-0.7'sini oluşturur)
3. Multifaktöryel (genetik ve çevresel etkenlerin karşılıklı etkileşimi sonucu) kalıtım olmak üzere üç ayrı grupta incelenir

Poligenik multifaktöryel hastalıkların kalıtımı hipoteziyle, gen lokuslarının hemen hemen % 2'sinin, bireyden bireye değişen polimorfik alleli içerdiği gösterilmiştir. Normal genlerdeki bu kadar büyük varyasyon, genetik ve çevresel etkenlerin birbirini etkilediği bir durumda, genetik yatkınlıktaki varyasyonun temelini sağlar. Günümüze dek hastalığa yatkınlıkta, en belirgin ilişkinin olduğu tespit edilen genetik lokuslar, MHC (Major histokompatibilite Kompleksi) lokusu da denilen HLA sistemini oluşturan lokuslardır (15).

Doku antijenleri immün sistemin immün cevap oluşturduğunda yabancı antijenleri kendi antijenlerinden ayırdetmesini sağlar. Bugün için iyi bilinen bir hususu; ister organizmanın kendi antijenleri olsun, ister yabancı antijen olsun, T hücreleri, antijeni, ancak HLA-antijenleri ile beraber oldukları zaman tanımasıdır. T4 hücreleri, yabancı antijeni Klas II HLA antijenleri ile, T8 hücreleri ise Klas I HLA antijenleri ile tanırlar.

Vücudumuza giren bir immünojen başlıca iki türlü savunma mekanizması ile karşılaşır:

1. Doğal immünite

- a) Fagositler ve naturel killer hücreler
- b) İnterferon
- c) Komplemandan oluşmuştur

2. Adaptif immünite

HLA molekülleri ve onları meydana getiren genleri Klas I, II ve III olmak üzere üç kategoriye ayırmak mümkündür.

Klas I molekülleri HLA-A, HLA-B ve HLA-C molekülleri; Klas II molekülleri ise HLA-DR, DQ ve

DP moleküllerinden oluşmuştur. Klas III molekülleri ise klasik yolda rol oynayan C2 ve C4 molekülleri ile alternate yolda rol oynayan properdin faktör B'den oluşmuştur.

HLA kalıtım: Bir kromozomda bulunan lokustaki alleller genel olarak bir ünit halinde geçer. Buna Haplotip denir. İnsanlarda HLA antijenlerinin belirlenmesi hem kliniklerde hem de diğer bilim dallarında önem taşımaktadır. Mc Guffin ve Sturt HLA-A9 antijeni ve paranoid tip şizofreni arasındaki bağlantıyı savunmuşlardır (12).

Berzai çifti ve ark. İtalya'da 91 hastada yaptıkları çalışmada (kontrol grubu ile kıyaslanarak yapılan çalışmada) önceki çalışmalarla uyumlu olarak hebefrenik grupta A1'de hafif artış, paranoid grupta ise A2'de artış tespit etmişlerdir (7).

Mc Guffin ve Sturt 1986'da yaptıkları bir diğer çalışmada şizofrenik hastalarda HLA-A9 antijeninin insidansının yüksekliğini tespit etmişlerdir (12).

Crowe 1979'da Iowa City'de 45 şizofren hastada yaptığı çalışmada Aw10 (26)'da artış gözlemiştir (17).

1. Organ transplantasyonlarında özellikle böbrek ve kemik iliği naklinde uygun veriyici belirlemede önemlidir. Genelde organ ve doku nakillerinde allogenik tipte transplantasyon yapılmaktadır. Allogenik tip transplantasyonda alıcı ve verici arasındaki özdeş HLA antijenlerinin sayısı ne denli fazla ise, tükülen böbreğin yaşama şansı o kadar yüksektir (2).

2. Hastalıklarla HLA antijenleri arasındaki ilişki

Bazı doku antijenleri bazı hastalıklarda birlikte sık bulunurlar. Kraepelinin şizofreniyi toksikmetabolik, dejeneratif bir hastalığa, Bleuler'in ise beyindeki kronik anatomik ya da kimyasal bir bozukluğa bağlı olabileceğini belirtmesi ve bu konuda bugüne kadar yapılan çalışmalarla şizofreninin de dahil olduğu bir grup psikiyatrik hastalıkta genetiğin rolü kesinleşmiş gibidir (10).

Yine şizofrenlerin ve ikizlerin idrarındaki katekolamin ve metabolitlerinin yüksek bulunması şizofreni genotipi ile paralellik göstermiştir. Yine şizofreni

şizofrenideki fizyolojik risk faktörlerinden yavaş takipteki göz hareketlerinde bozukluk (tedavi edilmemiş şizofrenlerin % 50-85'inde bu bozukluk gözlenir ve gözle takip sırasında kesintisiz olmakla beraber sıçrayıcı ve sarkaçvari nitelik gösterir), buna ek olarak kısmi saha nistogmusunun bozuk olması ve bu göz bulgularının şizoid kişilerde, içe dönüklük ve izolasyonla korole gitmesi şizofreni için genetik geçişin olasılığını arttırmaktadır (3).

KALITIM ARAŞTIRMALARI

1. Aile çalışmaları: Ailede herhangi bir kalımsal bozukluk düşünmek için bir hastalığın, birinci derece akrabalarda, ikinci derece akrabalarından ve toplumdakinden daha sık görülmelidir. Yapılan çalışmalarda; genel nüfusta şizofreni sıklık oranı ortalama % 0.85 olarak kabul edilmiştir. Araştırmalara göre anne-babadan biri hasta ise çocuklarda hastalık riski % 13.8 civarındadır. Hem anne, hem baba hasta ise bu risk % 36.6 civarında olacaktır. Anne baba sağlam, fakat çocuklardan biri hasta ise, kardeşlerde şizofreni riski % 8.5 civarındadır. Yine ikinci derecede akrabalarda ortalama şizofreni riski tabloda görüldüğü gibi daha yüksek bulunmuştur.

2. İkiz çalışmaları: Tek yumurta ikizlerinde konkordans % 57.7, karşı cinsten çift yumurta ikizlerinde % 5.6, aynı cinsten çift yumurta ikizlerinde % 12'dir. Yani ikiz eşler arasında paylaşılan gen miktarı azaldıkça konkordans hızla düşmektedir. Ancak bu bilgiler yine de şizofreni etyolojisinde genetiğin tek neden olduğunu düşündürmemelidir. Çünkü tek yumurta ikizlerinde bile % 42.3'lük bir diskordans söz konusudur. İkiz çalışmaları, şizofrenide genetik geçişin varlığını göstermiş ancak genetik etkinin nerede bittiği ve çevresel etkinin nerede başladığı sorusunu açık bırakmıştır. Buna rağmen ikiz çalışmalarının yararlı yönü, genetiğin kesinlikle etkili olduğu ancak % 100 olmadığının kanıtlanması olmuştur.

3. Evlat edinme çalışmaları: 1960'lardan itibaren özellikle Heston ve Rosenthal'in yaptıkları evlatlık çalışmalarında biyolojik anne-babaları şizofren olan ve olmayanlar olmak üzere iki grup çocuk ele alınmıştır. Bütün çocuklar erken yaşta evlatlık verilmiştir. Sonuçta biyolojik ailesi şizofren olanlarda

hastalanma riski anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

4. Genetik geçiş modelleri: Genetik geçişin üç değişik şekilde olabileceği üzerinde durulmuştur:

- a) Tek gen geçişi (monogenic)
- b) Çoklu gen geçişi (polygenic)
- c) Genetik heterojenite (multipl mode)

Aile çalışmalarındaki verilerin yeniden analizi sonucu, şizofreninin geçişinin genellikle poligenik modele uygun olduğu bulunmuştur (Tangün, 1981). HLA antijenleri ile, şizofreni ve hatta onun alt tipleri ile pozitif bir bağlantının varlığı birçok yazar tarafından rapor edilmiştir. Bazı yazarlar şizofreninin alt tiplerinde bir veya daha çok antijenin rol oynadığını savunmuşlardır.

Smeraldi ve ark. (4), Farmer ve Yonance hebefrenik alt tipinde HLA-A1'in, Mercier, Sutter, Julien ve Kieffer paranoid alt tipte HLA-A9'un daha yüksek oranda bulunduğunu bildirmişlerdir (7).

Luchins 1980'de Washinton'da 92 şizofrenik hastada HLA-A2'nin yüksek insidans gösterdiğini ortaya koymuştur (12). Eberhard 1975'de İsveç'in Lund bölgesinde 47 şizofren hastada yaptığı çalışmada HLA-A9'u anlamlı derecede yüksek bulmuştur (17).

Ivany 1976'da, 1978 Prag'da, yine Rosler 1983 Hamburg'da yaptıkları çalışmalarda HLA-A28'in şizofrenik hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek insidans gösterdiğini savunmuşlardır (9). Yine Ivany ve ark. 62 Hollanda'lı paranoid şizofreni tanısı konulmuş hasta üzerinde çalışmışlar ve HLA-A9'da artış bulmuşlardır (9).

Mitkewich (13), 87 şizofrenik hastada ve 130 sağlıklı vericide yaptığı çalışmada, kronik şizofrenik hastalarda HLA-A10 antijeninde artıştan söz etmiştir. Gattaz ve ark. (8) şizofreniklerde yaptığı iki çalışmayı birleştirerek, hasta grubunda (n=164) HLA-B27 frekansında, kontrol grubuna (n=585) göre anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Bazı artropatilerde de rastlanan bu kuvvetli korelasyon sebebiyle HLA-B27'nin hem artropatilerde hem de şizofrenide genetik marker olabileceğini savunmuştur.

Reich ve ark. 1975'de, Smeraldi ve ark. 1976'da yaptıkları çalışmalar sonucunda özellikle paranoid şizofrenlerde HLA-A9, A28, B18, B27 ve CW4 antijenlerinde belirgin artış gözlemişlerdir. Yine bu çalışmada HLA-A1 antijen insidansı yüksek bulunan hastalarda klorpromazinin daha etkili olduğu gözlenmiştir (5). Amar ve ark. 1988'de yaptıkları çalışmada şizofreniklerde DR2 antijenin kontrol grubunun iki katı sıklıkta olduğunu göstermiştir (5).

Luchins ve ark. zenci şizofrenlerde yaptığı çalışmada beyin atrofi olmadan, lateral ventriküllerde ve kortikal fissürlerde genişleme, serebellar vermiste atrofi olan hastalarda kontrol grubuna göre HLA-A2 antijen sıklığı daha yüksek bulunmuştur (1).

Rosler ve ark. psikiyatrik sendromlarla HLA arasındaki ilişkiyi ortaya koyan daha öncesi çalışmalarını teyid etmek amacıyla ile, endojen psikozu olan 150 hasta üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Hasta grubunun 107'si şizofren, 25'i tekrarlayıcı endojen majör depresif bozukluk, 18'i ise şizoaffektiflerden oluşmaktaydı. Endojen psikoz öyküsü olan aileye sahip şizofreniklerde, HLA-B27'de anlamlı artış tespit edilmiştir. Şizoaffektif grupta ise HLA-B7 ile pozitif ilişki vurgulanmıştır. Majör depresif bozukluk ile HLA arasında bir ilişki ortaya konamamıştır (16).

Belladi ve ark. 229 kişiden oluşan ve şizofreni teşhisi konulan hasta örneğinde cinsiyeti, hastalık başlangıç yaşı ve hastalığın ciddiyeti ile HLA tipi arasında korelasyon bulunup bulunmadığını araştırmışlardır. HLA-A1 pozitif olan erkeklerde, hastalığın ciddi olup, erken dejenerasyon olduğunu ifade etmişlerdir. Bu bulgular kısmen öncesi sonuçları doğrulamaktadır (4).

Mc Guffin, günümüzde en istikrarlı genetik marker bulgusunun paranoid şizofreni ile HLA-A9 arasındaki ilişki olduğunu ifade etmiştir (12). Psikiyatrik bozukluklarda, semptom ortaya çıkışında etnik değişikliklerin varlığını savunan Lawson, bu bo-

zukluklar için önerilen biyolojik markerlarda da etnik özellikler olduğuna değinmiştir (HLA, trombosit serotoninini gibi) (11).

Dworakova ve ark. tarafından, DSM-II kriterlerine göre tanı konulmuş 4 bipolar psikoz ve 25 paranoid şizofreni kapsayan 29 psikozlu hasta üzerinde yapılmıştır. Paranoid şizofreni ve tüm hasta grubunda HLA-DR2 antijeninde yüksek insidans, HLA-DR W6 ve DR7'de düşük insidans bulunmuştur (6).

Sonuç olarak, şizofrenide, genetik ele alınması gereken önemli bir konudur. Kesin bir sonuç elde etmemekle beraber ümit verici gelişmeler olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Alexander RC, Caggiano M, Daniel DG, Wyatt RJ: HLA antigens in schizophrenia. *Psychiatry Res* 3:221-33, 1990.
2. Arnold H, Buhler KE, Hobert U, Buhler H: HLA antigens in the diagnosis and genetics of schizophrenia. *Schweiz Arch Neurol Psychiatry* 2:229-40, 1981.
3. Basset AS, Mc Gillivray BC, Jones B: *Lancet*, 1988.
4. Bellodi L, Smeraldi E, Orsini A, Gazzullo CL: Effects of HLA type on age at onset in schizophrenic disorders. *Neuropsychobiology* 2:62-66, 1985.
5. Douglas AB, Shipley JE, Haines RF, Scholter RC, Dudley E: Schizophrenia, narcolepsy and HLA-DR15, DQ6. *Biol Psychiatry* 11:773-80, 1993.
6. Dworakova M, Majsky A, Zvolisky PP: Incidence of HLA-DR antigens in endogenous psychosis. *Cesk Psychiatry* 4:217-22, 1989.
7. Berzai G, Berzai I, Maurizio V, Piazza A, Adorno D, Umberto C, Cioni N: HLA antigens and neuroleptic responses in clinical subtypes of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 3:213-20, 1989.
8. Gattaz WF, Beckman H, Mendlewicz J: HLA antigens and schizophrenia a pool of two studies. *Psychiatry Res* 125-28, 1981.
9. Ivany P, Drees J, Schreuder GM, D'amaro J, Van Rood JJ: A search for association of HLA antigens, with paranoid schizophrenia, A9 appears as a possible marker. *Tissue* 3:186-93, 1983.
10. Lynn RG, Lynn ED, Elliot SG: Genetic aspects to the biology of schizophrenia. *Neurochemistry and neuropharmacology of schizophrenia*. Amsterdam Elsevier 17:468, 1987.
11. Lawson WB: Racial and ethnic factors in psychiatric research. *Hosp Com Psychiatry* 1:50-54, 1986.
12. Mc Guffin P, Sturt E: Genetic markers in schizophrenia. *Hum Hered* 2:65-68, 1986.
13. Mitkewich SP: HLA antigens and schizophrenia. *Zh Neuropatol Psychiatr* 7:1016-18, 1981.
14. Müftüoğlu E: *İmmünoloji*, 1993.
15. Neyzi Ö, Ertuğrul: *Pediyatri*, 1989.
16. Rosler M, Bellaire W, Gressnich N, Giannittis D, Jarovici A: HLA antigens in schizophrenia, major depressive disorders and schizoaffective disorder. *Med Microbiol Immunol* 1:57-65, 1983.
17. Wyngaarden BJ: *Human heredity*, Leoyd HS, Wyngaarden BJ (eds). Cecil, textbook of medicine. Philadelphia, WB Saunders Co 33:147-49, 1988.