

Geniş Psikoz Fenotipinin COMT val158met ve BDNF val66met Polimorfizmleri ile İlişkisi



Tolga BİNBAŞI¹, Umut KIRLI², Emre MISIR³, Hayriye ELBİ⁴, Bülent KAYAHAN⁵,
Hüseyin ONAY⁶, Ferda ÖZKINAY⁷, Marjan DRUKKER⁸, Jim van OS⁹,
Köksal ALPTEKİN¹⁰

ÖZET

Amaç: Psikotik bozukluklar ile Katekol-O-metiltransferaz (COMT) val¹⁵⁸met (rs4680) ve beyin kökenli nörotrofik faktör (Brain-derived neurotrophic factor; BDNF) val⁶⁶met (rs6265) polimorfizmleri arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada genel toplumdan seçilmiş bir örnekleme eşik altı psikotik yaşantılardan şizofreniye geniş psikoz fenotipi boyunca bu polimorfizmlerin dağılımının incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Örneklem, uzunlamasına bir izlem araştırması olan *Psikozlarda Gen-Çevre Etkileşimi İçin İzmir Akıl Sağlığı Araştırması*'na (TürkSch) dayanmaktadır ve psikotik yaşantı ve bozuklukların tarandığı bir genel toplum örnekleme içinden seçilen 437 kişiden oluşmaktadır. Geniş psikoz fenotipi, tarama ve klinik tanı görüşmelerine göre psikotik yaşantısı olmayanlar (n: 194), eşik altı psikotik yaşantısı olanlar (n: 87), psikotik yaşantısı olanlar (n: 104) ve şizofreni-benzeri bozukluk (n: 52) grupları olarak oluşturulmuştur. BDNF rs6265 genotiplendirmesi araştırmaya katılan tüm kişilerde ve COMT rs4680 genotiplendirmesi ise 366 kişide yapılmıştır.

Bulgular: Geniş psikoz fenotipi grupları arasında BDNF rs6265 ve COMT rs4680 polimorfizmleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sadece herhangi bir psikotik yaşantı bildirmeyenlere göre eşik altı psikotik yaşantı bildirenlerde BDNF rs6265 genotipinde met taşıyanların bulunma olasılığı anlamlılığa yakın düzeyde daha düşük bulunmuştur (p=0,08).

Sonuç: Geniş psikoz fenotipinin farklı basamakları ile BDNF rs6265 ve COMT rs4680 arasında bir ilişki bulunmaması altta yatan gen-gen etkileşimi, gen-çevre ve gen-gen-çevre etkileşimi gibi daha karmaşık mekanizmaların varlığıyla ilişkili olabilir.

Anahtar Sözcükler: Psikoz, şizofreni, COMT, BDNF, genetik

SUMMARY

The Association between the Extended Psychosis Phenotype and COMT val158met and BDNF val66met polymorphisms

Objective: Psychotic disorders were previously associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) val¹⁵⁸met (rs4680) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) val⁶⁶met (rs6265) polymorphisms. This article evaluates the association between COMT/BDNF polymorphisms and the extended psychosis phenotype which covers not only schizophrenia but also subclinical expressions of psychotic experiences.

Method: The participants of this study were part of the TürkSch (Izmir Mental Health Survey for Gene-Environment Interaction in Psychoses), a longitudinal study. Psychotic experiences and disorders were screened in 437. The extended psychosis phenotype was grouped into four: (1) no psychotic experiences (n: 194), (2) subclinical psychotic experiences (n: 87), (3) clinically relevant psychotic experiences (n: 104), and (4) schizophrenia-like disorders (n: 52). BDNF rs6265 was genotyped in every participant whereas COMT rs4680 genotyping could be done on 366 individuals.

Results: There was no association between the extended psychosis phenotype and BDNF rs6265/COMT rs4680 polymorphisms. The frequency of met carriers in the BDNF rs6265 genotype was slightly higher in individuals with subclinical psychotic experiences than in the group with no psychotic experiences, which was just below the significance level (p=0.08).

Conclusion: The lack of an association between different expression levels of the extended psychosis phenotype and the BDNF rs6265/COMT rs4680 polymorphism might be related to sample characteristics, underlying gene-gene, gene-environment and gene-environment-gene interactions.

Keywords: Psychosis, schizophrenia, COMT, BDNF, genetics

Geliş Tarihi: 20.09.2016 - **Kabul Tarihi:** 12.02.2018

¹Doç., ¹⁰Prof., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak., İzmir, ²Uzm., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bl., Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Van, ³Uzm., ⁸Epidemiyolog, ⁹Prof., Psikiyatri ve Psikoloji Bl., Maastricht Üniv. Tıp Merkezi, Akıl Sağlığı ve Sinirbilim Okulu, Maastricht, Hollanda, ³Uzm., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bl., Şehir Hastanesi, Yozgat, ⁴⁻³Prof., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Ege Üniv. Tıp Fak., ⁶⁻⁷Prof., Tıbbi Genetik AD., Ege Üniv. Tıp Fak., İzmir, ⁹Psikoz Araştırmaları Bl., Kraliyet Koleji, Psikiyatri Enstitüsü, Londra, İngiltere, ⁹Psikiyatri Bl., Rudolf Magnus Beyin Merkezi, Utrecht Üniv. Hollanda.

TB: <https://orcid.org/0000-0001-6030-6798>, UK: <https://orcid.org/0000-0001-9924-2672>, EM: <https://orcid.org/0000-0001-8953-1171>, HE: <https://orcid.org/0000-0003-3651-4292>, BK: <https://orcid.org/0000-0003-1048-3328>, HO: <https://orcid.org/0000-0002-0584-8866>, FÖ: <https://orcid.org/0000-0001-7542-7787>, MD: <https://orcid.org/0000-0002-6346-2662>, JVO: <https://orcid.org/0000-0002-7245-1586>, KA: <https://orcid.org/0000-0002-7601-9002>

Dr. Tolga Binbay, e-posta: tolga.binbay@deu.edu.tr

<https://doi.org/10.5080/u19426>

GİRİŞ

Şizofreni ve benzeri psikotik bozukluklar, temel olarak sanrı ve varsanların görüldüğü, etiyojisi tam olarak bilinmeyen psikiyatrik sorunlardır (van Os ve Kapur 2009). Genetik yatkınlık, hastalığı en önemli risk etkenidir ama yatkınlığın hastalığa dönüşmesinde çevresel etkenlerin de önemli olduğu düşünülmektedir (van Os ve ark. 2010, van Winkel ve ark. 2010). Psikotik bozukluklarda görülen sanrı ve varsanı gibi belirtilerin daha hafif biçimleri (psikotik yaşantılar) genel toplumda gözlenebilmektedir (Linscott ve van Os 2013). Psikotik bozukluklar ile eşik altı psikotik yaşantılar arasında yaygınlık, fenomenoloji ve işlevsellikte bozulma açısından bir süreklilik olduğu kadar risk etkenleri açısından da bir süreklilik bulunmaktadır (Binbay ve ark. 2012b, Linscott ve van Os 2013). Özellikle ergenlik döneminde artan eşik altı psikotik yaşantılar zaman içinde kaybolabilmekte ya da kalıcı hale gelerek sonraki psikotik bozukluk gelişimi için öngörücü bir etkene dönüşmektedir (Cougnard ve ark. 2007, Kaymaz ve van Os 2010, Kelleher ve ark. 2010, van Os 2014).

Geniş psikoz fenotipi, bir ucunda gelip geçici psikotik yaşantıların (örneğin birkaç kez ses duyar gibi olma, arkasından konuşulduğunu düşünme ama bu tür yaşantılar nedeniyle herhangi bir sıkıntı yaşamama, yardım arama ihtiyacı içinde olmama) diğer ucunda ise şizofreni ve benzeri psikotik bozuklukların yer aldığı bir yelpazedir (Kaymaz ve van Os 2010, Binbay ve ark. 2012b, Linscott ve van Os 2013). Geniş psikoz fenotipinin farklı görünüşleri de muhtemelen gen-çevre etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır (Cougnard ve ark. 2007, van Os ve ark. 2010, van Winkel ve ark. 2010). Gelip geçici psikotik yaşantıların tekrarlaması, kalıcılığı ve psikotik bozukluğa dönüşümünde etkisi olan genleri incelemek psikotik bozuklukları anlamak için önem taşımaktadır (Kaymaz ve van Os 2010, Kelleher ve ark. 2010, van Os 2014).

Psikotik yaşantılar ve bozukluklarla ilgili olabilecek genler arasında katekol-o-metil transferaz (COMT) ve beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) de yer almaktadır (Fan ve ark. 2005, Munafo ve ark. 2005, Williams ve ark. 2007, Okochi ve ark. 2009, Notaras ve ark. 2015a, Notaras ve ark. 2015b).

BDNF val⁶⁶met ve psikoz ilişkisi

BDNF'nin sinir hücrelerinin farklılaşması, büyümesi, işlevlerini sürdürmesi gibi nörogelişimsel süreçlerde, sinaptik regülasyonda ve bilişsel işlevlerde önemli rolü vardır (Numakawa ve ark. 2010, Bekinschtein ve ark. 2008). BDNF val⁶⁶met polimorfizmi (rs6265) pro-BDNF dizisinde, 196. nükleotidde guanin yerine alanin gelmesi ile oluşur (Egan ve ark. 2003). Bu değişiklik aminoasit dizisinde değişikliğe yol açar ve valin yerine metionin gelir. Bu polimorfizm BDNF etkinliğini değiştirmez ama hücre içinde pro-BDNF'nin taşınması

ve hücreden salınması etkilenir (Egan ve ark. 2003, Soliman ve ark. 2010).

BDNF val⁶⁶met polimorfizmi ile şizofreni arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmaların bulguları çelişkilidir (Kawashima ve ark. 2009, Notaras ve ark. 2015b, Kheirollahi ve ark. 2016). Şizofreni ile doğrudan ilişkili olmasa bile hastalık başlangıç yaşını, ortaya çıkan belirtileri, tedavi yanıtını, bilişsel işlevleri ve beyin yapısını muhtemelen etkilemektedir (Notaras ve ark. 2015b). Ayrıca şizofreniye katkıda bulunan bazı gen-çevre etkileşimlerinde de bulunabilir (van Winkel ve ark. 2010, Buckley ve ark. 2011). Bu polimorfizm eşik altı psikotik yaşantılarla da ilişkili olabilir (Simons ve ark. 2009, Alemany ve ark. 2011).

COMT val¹⁵⁸met ve psikoz ilişkisi

Ekstranöronal dopaminin metabolizmasından sorumlu olan COMT prefrontal kortekste dopamin ve diğer katekolaminlerin ana düzenleyicisidir (Hong ve ark. 1998, Kapur 2003). Kromozom 22q11 allelinde bulunan COMT geni hipokampus ve prefrontal kortekste yoğun olarak eksprese edilmektedir (Lachman ve ark. 1996a, Lachman ve ark. 1996b). Beyinde özellikle şizofreni patofizyolojisinde önemli yeri olan prefrontal kortekste, COMT'un dopamin işleyişi üzerine önemli etkileri bulunmaktadır (Tunbridge ve ark. 2004).

COMT val¹⁵⁸met polimorfizmi (rs4680) genin 4. ekzonunda valin yerine metiyonin geçmesiyle oluşur (Lachman ve ark. 1996b, Chen ve ark. 2004). Val allelinin enzimatik aktivitesinin %40 fazla olduğu ve bunun da prefrontal kortekste daha az dopamin seviyesine neden olduğu gösterilmiştir (Chen ve ark. 2004). Dopamin seviyesindeki azalmanın, bilgi işleme süreçlerinde bozulma ve sonuç olarak da psikotik belirti gelişimi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Weinberger 2002, Kapur 2003). Öte yandan dopamin seviyesi ile frontal lob etkinlikleri arasında ters U şekilli bir ilişki bulunmaktadır ve buna göre COMT, frontal lob işleyişi üzerine dar bir pencere içinde olumlu etkide bulunmaktadır (Winterer ve Weinberger 2004, Howes ve ark. 2004). Bu nedenle psikoz için COMT polimorfizmi tek başına yeterli olmamaktadır, frontal işleyiş de önem taşımaktadır.

Psikotik bozukluklar ya da psikotik yaşantılar ile COMT ve/veya BDNF polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir dizi araştırma bulunmaktadır (Simons ve ark. 2009, Pelka-Wysiecka ve ark. 2013, Ramsay ve ark. 2013). Ancak geniş psikoz fenotipinin sendromal klinik ucundan eşik altı yaşantılara kadar farklı görünüşlerini içeren bir örnekleme söz konusu genlerin dağılımını inceleyen bir araştırma bulunmamaktadır.

Bu makalede genel toplumdan seçilmiş bir örnekleme geniş psikoz fenotipi boyunca COMT val¹⁵⁸met ve BDNF val⁶⁶met polimorfizmlerinin dağılımı incelenmiştir.

YÖNTEM

Araştırma verileri Psikozlarda Gen-Çevre Etkileşimi İçin İzmir Akıl Sağlığı Araştırması (TürkSch) kapsamında elde edilmiştir (Binbay ve ark. 2011). TürkSch geniş psikoz fenotipinin altında yatan bireysel, sosyal (yerleşim birimi düzeyi, ailevi) ve genetik değişkenlerin değerlendirilmesi için yürütülen uzunlamasına bir izlem araştırmasıdır (Binbay ve ark. 2011, Binbay ve ark. 2012b, Topuzoglu ve ark. 2015). Genel toplum örnekleme dayanan TürkSch kapsamında geniş psikoz fenotipi ve çeşitli psikiyatrik belirtiler 2008 (T1) ve 2014 (T2) yıllarında olmak üzere iki kez taranmıştır (Elbi ve ark. 2016). Her iki tarama döneminde genetik inceleme için örneklem içinden kan örnekleri alınmış ve genetik analiz için kullanılmıştır. Bu makalede yer alan veriler bu alt örnekleme ve genetik analizlere dayanmaktadır.

Araştırma deseni

Araştırma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çok aşamalı bir örnekleme yöntemi uygulanarak İzmir büyükşehir alanı içinde yer alan 6000 adres Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından rastgele seçildi ve görüşmeciler tarafından 2008 ve 2014 yıllarında ziyaret edildi. İlk tarama görüşmesinde (T1) 15-64 yaş arasında 4011 kişiye ulaşıldı (Binbay ve ark. 2011). Bu kişilerden 2185'i ile ikinci tarama sırasında (T2) yeniden görüşme yapıldı (Elbi ve ark. 2016). Görüşmelerde psikotik yaşantıların yanısıra demografik, ailevi ve sosyal özellikler, sigara, alkol ve madde kullanımı, depresyon, mani, travmatik yaşam olayları ve psikiyatrik sorunlar için sağlık hizmeti kullanım özellikleri sorgulandı (Binbay ve ark. 2011, Elbi ve ark. 2016).

Geniş psikoz fenotipi içindeki genetik özelliklerin incelenmesi için olgular (geniş psikoz fenotipinin farklı görünümüleri: klinik bozukluktan eşik altı yaşantıya) ve kontroller (herhangi bir psikotik yaşantı bildirmeyenler) ilk tarama görüşmesinin (T1) yapıldığı genel toplum örnekleme içinden seçilmiştir.

Tarama ve tanı aracı

Araştırmada psikotik yaşantılar Uluslararası Bileşik Tanı Görüşmesi (UBTG) 2.1 (Andrews ve Peters 1998) ile taranmıştır. UBTG 2.1 ölçeğinin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Kılıç ve Göğüş tarafından 1997 yılında yapılmıştır (Kılıç ve Göğüş 1997). UBTG, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilen tam yapılandırılmış bir görüşmedir (Robins ve ark. 1988). Geniş psikoz fenotipi, psikotik yaşantıların sıklığı, neden olduğu zorlanma, yardım arayışı ve işlevsellikteki bozulmaya göre oluşturulmuştur. Bu amaçla UBTG psikoz modülünde (G bölümü) yer alan ve sanrıları, varsanıları sorgulayan her bir soru yaşantının bulunduğu ya da bulunmadığını belirtecek şekilde ikili olarak kodlanmıştır.

Bildirilen her bir yaşantı için ek olarak ne sıklıkta olduğu, ne kadar sürdüğü, olası nedenler (örn. madde kullanımı), neden olduğu zorlanma, yardım arayışı ve işlevsellikte bozulma sorgulanmıştır. Her bir yaşantı için yapılan bu sorgulamalar sonucunda psikotik yaşantı şiddet puanı (0-7 arasında) oluşturulmuştur (Binbay ve ark. 2011, Binbay ve ark. 2012b).

Geniş psikoz fenotipinin klinik görünümüleri için psikotik yaşantı şiddet puanı temelli bir algoritma oluşturuldu (Binbay ve ark. 2011). Buna göre psikotik yaşantı şiddet puanı 3'ün üstünde olanlar, psikotik belirtilerin de görülebildiği duygudurum bozuklukları bildirenler, antipsikotik ilaç kullananlar ya da görüşmeci tarafından olası olgu olarak bildirilenler olası psikotik bozukluk olgusu olarak tanımlandı. Bu kişilerin tamamına klinik görüşme yapılmak üzere yeniden ulaşılmaya hedeflendi ve tekrar iletişime geçildi. Kabul edenlere hastanede ya da evlerinde DSM-IV Tanısı için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) uygulandı (First ve ark. 1995, Çorapçıoğlu ve ark. 1999). Klinik değerlendirme görüşmeleri Ocak 2008 ve Ocak 2009 arasında bir psikiyatrist ve/veya klinik deneyimi olan bir psikolog tarafından tamamlandı.

Örnekleme

Genotiplendirmenin yapıldığı örnekleme dört gruptan oluşmaktadır: (i) psikotik yaşantısı olmayan kontrol grubu, (ii) eşik altı psikotik yaşantısı olanlar, (iii) psikotik yaşantısı olanlar ve (iii) DSM-IV şizofreni ve benzeri psikotik bozukluklar grubu.

4011 kişilik ana örnekleme 2980 (%74,3) kişide herhangi bir psikotik yaşantı saptanmadı. Örneklemin %15,6'ında (n: 625) eşik altı psikotik yaşantı, %7,6'sında (n: 307) psikotik yaşantı ve %2,5'inde (n: 99) ise DSM-IV'e göre psikotik belirtilerin görüldüğü bir bozukluk (şizofreni ve benzeri psikotik bozukluklar, afektif psikozlar, madde ve tıbbi duruma bağlı psikozlar) saptandı (Binbay ve ark. 2012a). Genotiplendirme için son grubun içinden DSM-IV şizofreni ve diğer psikotik bozukluk kategorisi tanısı olan 57 kişiden 52'sine ulaşılabildiği görülmüştür. Bu kişilere SCID-I uygulanmış ve kan örneği alınmıştır. Diğer gruplarda yer alan kişilerin psikotik bozukluk olgularıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olması hedeflenmiştir.

Bu doğrultuda ana örnekleme herhangi bir psikotik yaşantısı olmayan kişilerin %6,5'ine (n: 194), eşik altı psikotik yaşantısı olanların %14,1'ine (n: 87) ve psikotik yaşantısı olanların %33,9'una (n: 104) ulaşıldı. Öte yandan klinik görüşmesi yapılsa bile kan örneği vermek istemeyen 34 kişi (5 şizofreni ve diğer psikotik bozukluk, 12 herhangi bir psikotik yaşantısı olmayan, 10 eşik altı psikotik yaşantısı olan ve 7 psikotik yaşantısı olan) ise bu çalışmaya alınmamıştır. Eşik altı yaşantısı olanlar ve psikotik yaşantı gruplarında ise ulaşılanlar ile ulaşılamayanlar karşılaştırıldığında, cinsiyet ve medeni durum açısından fark saptanmazken bu çalışmaya katılanların

Tablo 1. Psikoz Fenotiplerine Göre Örneklemin Demografik ve Klinik Özellikleri.

	Psikoz Olmayan (n: 194)		Eşikaltı Psikotik Yaşantı (n: 87)		Psikotik Yaşantı (n: 104)		Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluk (n: 52)		Toplam		İstatistik	p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Cinsiyet												
Erkek	91	47,0	37	42,5	33	31,7	27	52	188	43,0	χ^2 : 8,29	0,040
Kadın	103	53,0	50,0	57,5	71,0	68,3	25,0	48,8	249	57,0		
Eğitim												
≤8 yıl	111	57,2	58	66,7	71	68,3	35	67,3	275	63,0	χ^2 : 4,93	0,177
>8 yıl	83	42,8	28	33,3	33	31,7	17	32,7	162	37,0		
Medeni Durum												
Evli	136	70,1	56	64,4	62	59,6	25	48,1	279	63,9	χ^2 : 10,18	0,117
Bekâr	43	22,2	21	24,1	29	27,9	19	36,5	112	25,6		
Boşanmış	15	7,7	10	11,5	13	12,5	8	15,4	46	10,5		
Sosyal Güvence												
Emekli sandığı	38	19,6	10	11,5	8	7,7	8	15,4	64	14,6	χ^2 : 12,15	0,059
Yeşil kart	16	8,3	12	13,8	15	14,4	9	17,3	52	11,9		
SSK/Bağkur	140	72,1	65	74,7	81	77,9	35	67,3	321	73,5		
Çalışma Durumu												
Çalışıyor	71	36,6	25	28,7	38	36,5	12	23,1	146	33,4	χ^2 : 8,94	0,443
İşsiz	15	7,7	12	13,8	8	7,7	7	13,5	42	9,6		
Emekli	38	19,6	18	20,7	15	14,5	10	19,2	81	18,5		
İstihdam dışı	70	36,1	12	36,8	43	41,3	23	44,2	168	38,4		
Ailede psikiyatrik hastalık												
Yok	134	69,1	49	56,3	66	63,5	30	57,7	279	63,8	χ^2 : 17,593	0,007
Var, SPB	44	22,7	33	37,9	30	28,8	11	21,2	118	27,0		
Var, CPB	16	8,2	5	5,8	8	7,7	11	21,1	40	9,2		
Klinik görüşme sonucu*												
Tanı yok	85	43,8	20	23,0	8	7,7	-	-				
Depresif Bozukluklar	71	36,6	53	60,9	65	62,5	9	17,3				
Bipolar Bozukluk	11	5,7	4	4,6	12	11,5	-	-				
Anksiyete Bozuklukları	17	8,8	6	6,9	11	10,6	6	11,5				
Diğer	10	5,1	4	4,6	8	7,7	7	13,5				
	Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS		
Yaş	45,3	12,9	44,7	13,3	42,3	13,7	44,3	12,6	44,3	13,2	F(3, 433):	0,866
											0,73	

SPB: Sık görülen psikiyatrik bozukluk (depresyon, anksiyete bozukluğu, somatizasyon bozukluğu, konversiyon bozukluğu vb.); CPB: Ciddi psikiyatrik bozukluk (şizofreni, bipolar bozukluk, diğer psikotik bozukluklar); Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma; * Klinik görüşme için DSM-IV Tanısı için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) kullanılmıştır. Birden fazla psikiyatrik eş tanıları olan kişiler için başat psikiyatrik sorun kodlanmıştır. Öte yandan DSM-IV tanısı şizofreni ve diğer psikotik bozukluk olan kişilerden eş tanıları olanlara da tabloda yer verilmiştir. Depresif bozukluklar majör depresif bozukluk ve distimik bozukluğu; bipolar bozukluk bipolar II bozukluk, siklotimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluğu; anksiyete bozukluğu genelleşmiş anksiyete bozukluğunu, panik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğunu; diğer kısmı ise alkol-madde kötüye kullanımı ve bağımlılıkları, somatoform bozuklukları içermektedir.

ortalama yaşı her iki grupta anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla ortalama yaş 34,4 ve 44,7; 35,4 ve 42,3 şeklindeydi).

Genetik Analiz

Kan örneği almanın insan kaynağı ve gönüllülükle ilgili zorlukları nedeniyle T1'de görüşülen her kişiden değil gönüllü olanlardan kan örneği alınmıştır ve alınan 2 cc EDTA'lı kandan DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Geniş psikoz fenotipi boyunca COMT val¹⁵⁸met (rs4680) ve BDNF val⁶⁶met (rs6265) polimorfizmleri için ilgili gen bölgeleri uygun primerler kullanılarak çoğaltılmıştır. Ardından RFLP (restriction fragment length polymorphism) yöntemi kullanılarak analiz yapılmış ve örnekleme ilgili genler için üç farklı genotip oranları hesaplanmıştır. Her iki gen için Val/Val, Val/Met ve Met/Met genotipleri elde edilmiştir. BDNF genotiplerinde Met taşıyıcıları az sayıda olduğu için gruplama Val/Val ve Met+ (homozigot ya da heterozigot) olarak oluşturulmuştur. BDNF rs6265 genotiplendirmesi genetik araştırmaya katılan tüm kişilerde (n: 437) yapılırken COMT rs4680 genotiplendirmesi ise bütçe kısıtlılıkları nedeniyle 366 kişide yapılmıştır.

İstatistik

Araştırmanın istatistiksel analizleri STATA 12.0 (StataCorp 2011) versiyonu ile yapılmıştır. Gruplardaki allel ve genotip sıklığındaki farklılıklar ve Hardy-Weinberg eşitliği χ^2 testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız kategorik değişkenler arasındaki ilişki için χ^2 , sürekli değişkenler arasındaki ilişki için t testi, çoklu değişkenler arası ilişki için lineer ya da lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Hesaplanan olasılıklar oranları (OO) ya da katsayılar (β) %95 güven aralıkları (GA) ile verilmiştir. Bu

makalede psikoz fenotipinin sürekliliği istatistiksel değil fenomenolojik bir özellik olarak kullanılmıştır. Bu nedenle psikoz fenotipi, sürekli değişken yerine farklı psikoz görünüm-lerinden oluşan alt gruplar olarak kategorik değişkenlerden oluşmuştur. Bu nedenle de lineer regresyon yerine lojistik regresyon kullanılmıştır. Regresyon analizinde karşılaştırılan gruplar Psikotik yaşantısı olmayanlara göre Eşikaltı Psikotik Yaşantı, Psikotik Yaşantı ve Şizofreni şeklinde oluşmuştur. Bütün istatistiksel testlerde en düşük anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Araştırma gruplarının sosyodemografik ve klinik görüşme özellikleri tablo 1'de yer almaktadır. Geniş psikoz fenotipini oluşturan gruplar arasında cinsiyet ve ailede psikiyatrik hastalık öyküsü dışında diğer sosyodemografik özellikler açısından fark bulunmamaktaydı. Şizofreni ve benzeri psikotik bozukluk grubu dışındaki diğer gruplarda kadın sayısı erkek sayısına göre anlamlı olarak fazlaydı (χ^2 : 8,29 ; p=0,040). Herhangi bir psikotik yaşantı bildirmeyenlere göre psikoz fenotipinin her üç basamağında ailede herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü daha yüksekti. Şizofrenik psikoz grubunda ailede ciddi psikiyatrik hastalık öyküsü hem psikoz fenotipinde yer almayanlara hem de eşik altı psikoz fenotiplerine göre daha yüksekti (χ^2 :17,593; p=0,007).

Geniş psikoz fenotipi boyunca örneklemin COMT ve BDNF genotip özellikleri tablo 2'de yer almaktadır. Tüm gruplarda BDNF rs6265 genotipleri arasında en yaygın olanı val/val genotipiydi. Met/met genotipi ise en az yaygın olandı. Geniş psikoz fenotipi grupları arasında BDNF rs6265 genotipleri açısından anlamlı farklılık bulunmamaktaydı. Tüm gruplarda COMT rs4680 genotipleri arasında da en yaygın olanı val/

Tablo 2. Psikoz Fenotiplerine Göre Örneklemin COMT ve BDNF Genotiplerinin Dağılımı.

	Psikoz Olmayan (n: 194)		Eşikaltı Psikotik Yaşantı (n: 87)		Psikotik Yaşantı (n: 104)		Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluk (n: 52)		Toplam		İstatistik	p
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
BDNF rs6265												
GG (Val/Val)	127	65,5	66	75,9	77	74,0	35	67,3	305	69,8	χ^2 :4,94	0,551
GA (Val/Met)	59	30,4	19	21,8	24	23,1	14	26,9	116	26,5		
AA (Met/Met)	8	4,1	2	2,3	3	2,9	3	5,8	16	3,7		
Toplam	194	100	87	100	104	100	52	100	437	100		
COMTrs4680*												
GG (Val/Val)	61	41,2	37	48,0	40	44,9	22	42,3	160	43,7	χ^2 : 2,40	0,879
GA (Val/Met)	48	32,4	26	33,8	29	32,6	19	36,5	122	33,3		
AA (Met/Met)	39	26,4	14	18,2	20	22,5	11	21,2	84	23,0		
Toplam	148	100	77	100	89	100	52	100	366	100		

Tablo 3. Psikotik Yaşantı Bildirmeyenlere Göre Psikoz Fenotiplerinin COMT ve BDNF Genotip Özellikleri ile İlişkisi.

	Eşikaltı Psikotik Yaşantı			Psikotik Yaşantı			Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluk		
	OO*	%95 GA	p	OO*	%95 GA	p	OO*	%95 GA	p
BDNF rs6265									
GG (Val/Val)	ref	-	-	ref	-	-	ref	-	-
GA+AA** (Met+)	0,6	(0,3-1,1)	0,08	0,7	(0,4-1,2)	0,15	0,9	(0,5-1,8)	0,79
COMT rs4680*									
GG (Val/Val)	ref	-	-	ref	-	-	ref	-	-
GA (Val/Met)	0,9	(0,5-1,6)	0,73	0,9	(0,5-1,7)	0,81	1,1	(0,5-2,2)	0,80
AA (Met/Met)	0,6	(0,8-1,2)	0,14	0,7	(0,4-1,5)	0,39	0,8	(0,3-1,8)	0,52

* Yaş ve cinsiyet için düzeltilmiştir. ** Met taşıyıcıları az sayıda olduğu için gruplama Val/Val ve Met+ (homozigot ya da heterozigot) olarak oluşturuldu. OO: Olasılıklar oranı; GA: Güven aralığı.

val kodlayan genotiptiydi. Geniş psikoz fenotipi grupları arasında COMT rs4680 genotipleri açısından anlamlı farklılık bulunmamaktaydı.

Psikotik yaşantı bildirmeyenlere göre psikoz fenotiplerinin COMT ve BDNF genotipleri ile ilişkisi tablo 3'te yer almaktadır. BDNF met/met genotip grubu küçük olduğu için (n: 16) bu grup val/met alt grubu ile "met taşıyıcı" olarak birleştirilmiş ve analize bu grup içinde dâhil edilmiştir. Genotipler ile psikoz fenotipleri arasındaki ilişki için regresyon modeline yaş ve cinsiyet de eklenmiştir. Yapılan regresyon analizi sonucunda genotipler ile farklı psikoz fenotipleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 3). Sadece herhangi bir psikotik yaşantı bildirmeyenlere göre eşik altı psikotik yaşantı bildirenlerde BDNF rs6265 polimorfizmi için genotipinde metionin kodlayan allel taşıyanların bulunma olasılığı daha düşüktü ve istatistiksel anlamlılığa yakındı (OO: 0,6; %95 GA: 0,3-1,1; p: 0,08).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, geniş psikoz fenotipi ile COMT val¹⁵⁸met ve BDNF val⁶⁶met polimorfizmleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Birçok farklı makalede psikotik yaşantılar ile çeşitli genetik polimorfizmler arasındaki ilişki incelenmiş olsa da bu çalışma, aynı örneklem içinde psikotik yaşantısı olmayanlarla geniş psikoz fenotipinin farklı görünümünü değerlendirilen ilk çalışmadır. Çalışmada BDNF val⁶⁶met ve COMT val¹⁵⁸met polimorfizmi ile geniş psikoz fenotipi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

BDNF val⁶⁶met polimorfizminde val alleli taşıyıcılarında artmış şizofreni riskini gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte (Muglia ve ark. 2003, Neves-Pereira ve ark. 2005) olgu-kontrol çalışmalarının meta-analizine göre met alleli taşıyıcılarının da artmış şizofreni riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Kheirollahi ve ark. 2016). Daha yakın tarihli bir meta-analiz ve diğer bazı çalışmalar ise BDNF val⁶⁶met

polimorfizmi ile şizofreni arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Kawashima ve ark. 2009, Notaras ve ark. 2015a, Notaras ve ark. 2015b).

BDNF ve şizofreni ilişkisine dair yeterli kanıt bulunmamakla BDNF'nin beyin dokusundaki işlevleri (Bekinschtein ve ark. 2008, Numakawa ve ark. 2010) şizofreni patofizyolojisinde bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (Buckley ve ark. 2011, Nurjono ve ark. 2012). Ayrıca BDNF'nin sosyal stresi düzenleyici etkisinin olduğu da düşünülmektedir (Alemany ve ark. 2011). Keza met taşıyıcılarının stresli yaşam olayları karşısında anksiyete-ilişkili davranışları ve paranoyayı daha fazla yaşantıladıkları bildirilmiştir (Chen ve ark. 2006, Simons ve ark. 2009). Öte yandan BDNF val⁶⁶met polimorfizmi ile şizofreni arasındaki ilişkinin çelişkili olması gen-çevre etkileşimlerine bağlı olabilir (van Winkel ve ark. 2010, Buckley ve ark. 2011). Bu çalışmada da BDNF val⁶⁶met polimorfizmi ile geniş psikoz fenotipi arasında bir ilişki bulunmamış olması ölçülmemiş çevresel maruziyetlere bağlı olabilir.

COMT uzun yıllardır şizofreni ve psikoz ile ilişkili olabileceği düşünülen ve bu nedenle üzerine birçok araştırma yapılan bir genidir (Lachman ve ark. 1996a, Lachman ve ark. 1996b, Hong ve ark. 1998). Ancak bulgular karmaşık ve tartışmalıdır (Munafò ve ark. 2005, Williams ve ark. 2007, Okochi ve ark. 2009). Yakın zamanlı bir meta-analizde şizofreni ile COMT val¹⁵⁸met polimorfizmi arasında anlamlı ilişki olabileceği ve ilişkinin bazı demografik özelliklerde (örneğin beyaz ırktan olma gibi) daha belirgin olduğu bildirilmiştir (Gonzalez-Castro ve ark. 2016). COMT enziminin prefrontal kortekste dopaminin ana düzenleyici olması (Lachman ve ark. 1996b, Chen ve ark. 2004) ve kodlandığı kromozom bölgesinin delesyonuna psikotik tabloların eşlik etmesi (Kapur 2003) COMT ile psikoz arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir (Tunbridge ve ark. 2004).

Öte yandan COMT val¹⁵⁸met polimorfizminde daha yüksek enzim aktivitesine sahip val allelinin dopamin seviyesinde görece daha fazla azalmaya, bilgi işleme süreçlerinde bozulmaya ve dolayısıyla psikotik belirti gelişimine neden olabileceği

SONUÇ

öne sürülmüştür (Weinberger 2002, Winterer ve Weinberger 2004). Keza dorsolateral prefrontal korteks aktivitesini gösteren nörobilişsel test performansları val/val polimorfizm taşıyıcısı şizofreni hastalarında daha kötüdür (Egan ve ark. 2001, Ceaser ve ark. 2013). Öte yandan düşük enzim aktivitesi bulunan met alleli taşıyan bir bireyde dopamin düzeyi sosyal stresin de etkisiyle uzun süre yüksek kalabilir ve sonuçta da psikotik yaşantılara bir yatkınlık ortaya çıkabilir (Howes ve ark. 2004). COMT ile şizofreni arasındaki ilişki cinsiyetlere, etnik gruplara göre farklılık göstermektedir (Williams ve ark. 2007). Bu çalışmada COMT val¹⁵⁸met polimorfizmi ile geniş psikoz fenotipi arasında bir ilişki bulunmamış olası örneklem yetersizliği kadar sosyodemografik ve ölçülmemiş çevresel etkenlere bağlı olabilir.

Psikozlarda her iki gen polimorfizmini bir arada inceleyen araştırmalar da bulunmaktadır (Simons ve ark. 2009). 11-15 yaş arası ergenlerde BDNF val⁶⁶met ve COMT val¹⁵⁸met polimorfizmleri ile psikotik yaşantılar arasında ilişki saptanmamıştır (Ramsay ve ark. 2013). BDNF ve COMT ile şizofreni hastaları, etkilenmemiş akrabaları ve sağlıklı kontroller arasında bir farklılık saptanmamıştır (Shaikh ve ark. 2011, Walshe ve ark. 2012). Ayrıca BDNF ve COMT polimorfizmleri ile şizofrenide başlangıç yaşı ve klinik belirtiler arasında da bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (Numata ve ark. 2007).

Bu çalışmada, bazı önemli kısıtlılıklar bulunmaktadır ve bulgular bu kısıtlılıklarla birlikte değerlendirilmelidir. Birincisi araştırmanın kesitsel desende olması nedeniyle neden-sonuç ilişkisi belirlemek mümkün değildir. İkincisi örneklem seçim yöntemi nedeniyle çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan grup içinde psikotik yaşantı yaygınlığı ve genotip özellikleri farklı olabilir Gen-fenotip ilişkisi gösteren bireyler kapsanamamış olabilir ve COMT, BDNF ile psikoz fenotipi arasındaki olası bir ilişki atlanmış olabilir. Üçüncüsü bu çalışmada saptanamayacak başka özellikler (örn. epigenetik) de genotip ile fenotip arasındaki ilişkiye dair önemli bir kısıtlılık oluşturmuş olabilir. Dördüncüsü örneklem büyüklüğü gen-çevre etkileşimi araştırmaları için görece küçük kalmış olabilir. Genetik analizler için güç analizi yapılmamış olup bu durum mevcut bir ilişkinin saptanamamasına ve tip II (örnekleme yöntemine bağlı) hataya neden olmuş olabilir. Beşincisi araştırılan genler ile psikoz fenotipi ilişkisini etkileyen bazı belirsiz çevresel etkenler bulunabilir ve bu çalışmada sözkonusu çevresel etkenler yer almamaktadır. Bu nedenle olası gen-çevre etkileşimleri de sonucu etkilemiş olabilir.

Bu kısıtlılıklarla birlikte bu araştırma geniş psikoz fenotipinin sendromal hastalıktan eşik altı yaşantılara kadar tüm görünümlerini içeren bir örneklemede BDNF ve COMT genotip dağılımının incelendiği genel toplum örnekleme dayanan ilk çalışma niteliğindedir.

BDNF ve COMT ile geniş psikoz fenotipi arasındaki ilişki çelişkili ve mutemelen de karmaşıktır. Psikoz fenotipinin karmaşıklığı, beyindeki genetik etkilerin ancak dolaylı olarak incelenebilmesi ve karıştırıcı birçok faktör bulunması da net bir sonuca ulaşmanın önündeki en büyük engel konumundadır. Genotip ve psikoz fenotipi ilişkisinin araştırıldığı araştırmalarda bulunan çelişkili sonuçlar muhtemelen gen-gen etkileşimi, gen-çevre etkileşimi, gen-gen-çevre etkileşimi gibi çok faktörlü mekanizmaların varlığıyla ilişkilidir.

Destek bilgisi

Bu makale TürkSch projesinin bir parçasıdır ve TÜBİTAK 1001 Programı tarafından 107S053 ve 112S476 numaralı projeler olarak desteklenmiştir

KAYNAKLAR

- Alemanly S, Arias B, Aguilera M ve ark. (2011) Childhood abuse, the BDNF-val⁶⁶met polymorphism and adult psychotic-like experiences. *Br J Psychiatry* 199:38-42.
- Andrews G, Peters L (1998) The psychometric properties of the Composite International Diagnostic Interview. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 33: 80-8.
- Bekinschtein P, Cammarota M, Katche C ve ark. (2008) BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:2711-6.
- Binbay T, Alptekin K, Elbi H ve ark. (2012a) İzmir Kent Merkezinde Şizofreni ve Psikotik Belirtili Bozuklukların Yaşamboyu Yaygınlığı ve İlişkili Oldukları Sosyodemografik Özellikler. *Türk Psikiyatri Derg* 23:149-60.
- Binbay T, Drukker M, Elbi H ve ark. (2012b) Testing the psychosis continuum: differential impact of genetic and nongenetic risk factors and comorbid psychopathology across the entire spectrum of psychosis. *Schizophr Bull* 38: 992-1002.
- Binbay T, Elbi H, Alptekin K ve ark. (2011) Psikozlarda Gen-Çevre Etkileşimi için İzmir Akıl Sağlığı Araştırması (TürkSch): Amaç ve Yöntem. *Türk Psikiyatri Derg* 22:65-76.
- Buckley PF, Pillai A, Howell KR (2011) Brain-derived neurotrophic factor: findings in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 24:122-7.
- Ceaser A, Csernansky JG ve Barch DM (2013) COMT influences on prefrontal and striatal blood oxygenation level-dependent responses during working memory among individuals with schizophrenia, their siblings, and healthy controls. *Cogn Neuropsychiatry* 18:257-83.
- Chen J, Lipska BK, Halim N ve ark. (2004) Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 75:807-21.
- Chen ZY, Jing D, Bath KG ve ark. (2006) Genetic variant BDNF (val⁶⁶met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science* 314:140-3.
- Cougnard A, Marcellis M, Myin-Germeys I ve ark. (2007) Does normal developmental expression of psychosis combine with environmental risk to cause persistence of psychosis? A psychosis proneness-persistence model. *Psychol Med* 37:513-27.
- Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) için yapılandırılmış klinik görüşme, klinik versiyon. Ankara: Hekimler yayın birliği.
- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS ve ark. (2001) Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:6917-22.

- Egan MF, Kojima M, Callicott JH ve ark. (2003) The BDNF val⁶⁶met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112:257-69
- Elbi H, Binbay T, Alptekin K ve ark. (2016) Psikoz Benzeri Yaşantı-Psikotik Bozukluk İlişkisi, Psikotik Bozukluğa Dönüşüm İçin Risk Faktörleri, Gen-Çevre Etkileşimi: Toplum Tabanlı Örneklemde Bir İzlem Çalışması (112S476). İzmir.
- Fan JB, Zhang CS, Gu NF ve ark. (2005) Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: a large-scale association study plus meta-analysis. *Biol Psychiatry* 57:139-44.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. (1995) Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders. New York: New York State Psychiatric Institute.
- Gonzalez-Castro TB, Hernandez-Diaz Y, Juarez-Rojop IE ve ark. (2016) The Role of a Catechol-O-Methyltransferase (COMT) val¹⁵⁸met Genetic Polymorphism in Schizophrenia: A Systematic Review and Updated Meta-analysis on 32,816 Subjects. *Neuromolecular Med* 18:216-31.
- Hong J, Shu-Leong H, Tao X ve ark. (1998) Distribution of catechol-O-methyltransferase expression in human central nervous system. *Neuroreport* 9:2861-4.
- Howes OD, McDonald C, Cannon M ve ark. (2004) Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors. *Int J Neuropsychopharmacol*, 7 Suppl 1: S7-S13.
- Kapur S (2003) Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:13-23.
- Kawashima K, Ikeda M, Kishi T ve ark. (2009) BDNF is not associated with schizophrenia: data from a Japanese population study and meta-analysis. *Schizophr Res* 112:72-9.
- Kaymaz N ve van Os J (2010) Extended psychosis phenotype--yes: single continuum--unlikely. *Psychol Med* 40:1963-6.
- Kelleher I, Jenner JA ve Cannon M (2010) Psychotic symptoms in the general population – an evolutionary perspective. *Br J Psychiatry* 197:167-9.
- Kheirollahi M, Kazemi E, Ashouri S (2016) Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene val⁶⁶met Polymorphism and Risk of Schizophrenia: A Meta-analysis of Case-Control Studies. *Cell Mol Neurobiol* 36:1-10.
- Kılıç C, Gögüş A (1997) Uluslararası Bileşik Tanı Görüşmesi 2.1. Dünya Sağlık Örgütü ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri A.D. İşbirliği Merkezi, Ankara.
- Lachman HM, Morrow B, Shprintzen R ve ark. (1996a) Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 67:468-72.
- Lachman HM, Papolos DE, Saito T ve ark. (1996b) Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 6:243-50.
- Linscott RJ ve van Os J (2013) An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med* 43:1133-49.
- Muglia P, Vicente AM, Verga M ve ark. (2003) Association between the BDNF gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 8:146-7.
- Munafo MR, Bowes L, Clark TG ve ark. (2005) Lack of association of the COMT (Val158/108 Met) gene and schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies. *Mol Psychiatry* 10:765-70.
- Neves-Pereira M, Cheung J, Pasdar A ve ark. (2005) BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population. *Mol Psychiatry* 10:208-12.
- Notaras M, Hill R ve van den Buuse M (2015a) The BDNF gene val⁶⁶met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: progress and controversy. *Mol Psychiatry* 20:916-30.
- Notaras M, Hill R, van den Buuse M (2015b) A role for the BDNF gene val⁶⁶met polymorphism in schizophrenia? A comprehensive review. *Neurosci Biobehav Rev* 51:15-30.
- Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E ve ark. (2010) BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histol Histopathol* 25:237-58.
- Numata S, Ueno S, Iga J ve ark. (2007) Interaction between catechol-O-methyltransferase (COMT) Val108/158Met and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) val⁶⁶met polymorphisms in age at onset and clinical symptoms in schizophrenia. *J Neural Transm (Vienna)* 114:255-9.
- Nurjono M, Lee J ve Chong SA (2012) A Review of Brain-derived Neurotrophic Factor as a Candidate Biomarker in Schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 10:61-70.
- Okochi T, Ikeda M, Kishi T ve ark. (2009) Meta-analysis of association between genetic variants in COMT and schizophrenia: an update. *Schizophr Res* 110:140-8.
- Pelka-Wysiecka J, Wronski M, Jasiewicz A ve ark. (2013) BDNF rs 6265 polymorphism and COMT rs 4680 polymorphism in deficit schizophrenia in Polish sample. *Pharmacol Rep* 65:1185-93.
- Ramsay H, Kelleher I, Flannery P ve ark. (2013) Relationship between the COMT-val¹⁵⁸met and BDNF-val⁶⁶met polymorphisms, childhood trauma and psychotic experiences in an adolescent general population sample. *PLoS One*, 8: e79741.
- Robins LN, Wing J, Wittchen HU ve ark. (1988) The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry* 45:1069-77.
- Shaikh M, Hall MH, Schulze K ve ark. (2011) Do COMT, BDNF and NRG1 polymorphisms influence P50 sensory gating in psychosis? *Psychol Med* 41: 263-76.
- Simons CJ, Wichers M, Derom C ve ark. (2009) Subtle gene-environment interactions driving paranoia in daily life. *Genes Brain Behav* 8:5-12.
- Soliman F, Glatt CE, Bath KG ve ark. (2010) A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human. *Science* 327:863-6.
- StataCorp (2011) Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP.
- Topuzoglu A, Binbay T, Ulas H ve ark. (2015) The epidemiology of major depressive disorder and subthreshold depression in İzmir, Turkey: Prevalence, socioeconomic differences, impairment and help-seeking. *J Affect Disord* 181:78-86.
- Tunbridge E, Burnet PW, Sodhi MS ve ark. (2004) Catechol-o-methyltransferase (COMT) and proline dehydrogenase (PRODH) mRNAs in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *Synapse* 51:112-8.
- van Os J (2014) The many continua of psychosis. *JAMA Psychiatry* 71:985-6.
- van Os J ve Kapur S (2009) Schizophrenia. *Lancet* 374:635-45.
- van Os J, Kenis G ve Rutten BP (2010) The environment and schizophrenia. *Nature* 468:203-12.
- van Winkel R, Esquivel G, Kenis G ve ark. (2010) REVIEW: Genome-wide findings in schizophrenia and the role of gene-environment interplay. *CNS Neurosci Ther* 16: e185-92.
- Walshe M, Vassos E, Picchioni M ve ark. (2012) The Association between COMT, BDNF, and NRG1 and Premorbid Social Functioning in Patients with Psychosis, Their Relatives, and Controls. *Scientifica (Cairo)*, 2012: 560514.
- Weinberger DR (2002) Schizophrenia, the prefrontal cortex, and a mechanism of genetic susceptibility. *Eur Psychiatry* 17 Suppl 4:355s-62s.
- Williams HJ, Owen MJ ve O'Donovan MC (2007) Is COMT a susceptibility gene for schizophrenia? *Schizophr Bull* 33:635-41.
- Winterer G ve Weinberger DR (2004) Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends Neurosci* 27:683-90.