

# Katekol-O-Metiltransferaz Geni Val158Met Polimorfizminin Şizofreni Hastalarındaki Bilişsel İşlevlere Etkileri

Gülfizar Sözeri Varma<sup>1</sup>, Filiz Karadağ<sup>2</sup>, M. Emin Erdal<sup>3</sup>, Özlem İzci Ay<sup>4</sup>, Neslihan Levent<sup>5</sup>, Çiğdem Tekkanat<sup>6</sup>, Tuba Edgünlü Gökdoğan<sup>7</sup>, Hasan Herken<sup>8</sup>

## ÖZET:

Katekol-O-metiltransferaz geni Val158Met polimorfizminin şizofreni hastalarındaki bilişsel işlevlere etkileri

**Amaç:** Katekol-O-metiltransferaz (COMT) enzimi dopamin metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. COMT geni 108/158 kodonunda guanin→adenin nükleotid değişimi sonucu oluşan, valin (val)→metionin (met) aminoasit değişimine bağlı olarak ortaya çıkan, val içeren (ısıya dayanıklı yüksek aktiviteli) ve met içeren (ısıya dayanıksız düşük aktiviteli) allellerin oluşturduğu üç genotip tanımlanmıştır (Val/Val, Val/Met, Met/Met). COMT genindeki bu fonksiyonel polimorfizm enzim aktivitesinin değişmesine neden olmakta, düşük enzim aktiviteli genotiplerde enzim aktivitesi yaklaşık 4 kat azalmaktadır. Şizofreni hastalarında, dopamin miktarındaki ve etkinliğindeki değişimlerin klinik belirtiler ve bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, şizofreni hastalarında COMT Val/Met fonksiyonel polimorfizmlerinin klinik belirtiler, prefrontal işlevlerle bağlantılı olan yürütücü işlevler, dikkat ve sözel bellek süreçleri üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya remisyon dönemindeki şizofreni hastaları alınmıştır. Hastalara Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS), Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS) ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS) uygulanmıştır. Nöropsikolojik değerlendirmede, yürütücü işlevler Wisconsin kart eşleme testi (WKET), dikkat Stroop Testi, bellek ise Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) ile değerlendirilmiştir. Hastaların periferik kanlarından elde edilen DNA'lardan COMT enzim Val/Met polimorfizmleri, literatürde bildirildiği şekliyle PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ve RFLP (restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi) analizleri ile tanımlanmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya 16 kadın ve 26 erkek olmak üzere 42 hasta katılmıştır. Hastalar, sahip oldukları COMT Val/Met fonksiyonel polimorfizmlerine göre, yüksek enzim aktiviteli (Val/Val) ve düşük enzim aktiviteli (Val/Met ve Met/Met) olmak üzere gruplandırılmış ve istatistiksel analizler buna göre yapılmıştır. Val/Val polimorfizmine sahip hastaların met alleli taşıyıcılarına göre SANS puanlarının düşük olduğu, WKET'de kavramsal düzey tepki sayısının, kavramsal düzey tepki yüzdesinin, kurulumu sürdürmede başarısızlık puanlarının yüksek olduğu tespit edilmiştir. İki grup arasında SAPS puanları, BPRS puanları, Stroop Testi ve SBST performansları açısından farklılık saptanmamıştır. **Sonuç:** Çalışmamızda, yüksek enzim aktivitesine sahip hastaların düşük enzim aktiviteli gruba göre negatif belirti düzeylerinin daha düşük olduğu, WKET ile değerlendirilen yürütücü işlevlerde perseverasyonla ilgili puanlarda bir farklılık olmadığı, ancak çalışma belleği ile ilişkili alanlarda daha iyi performans gösterdikleri tespit edilmiştir. Hasta sayısının az olması çalışmamızın önemli bir sınırlılığı olmakla birlikte, sonuçlarımız COMT Val/Met polimorfizminin klinik belirtiler ve yürütücü işlevlerde sınırlı bir etkisinin olduğunu, dikkat ve bellek süreçlerini etkilemediğini düşündürmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Şizofreni, katekol-O-metiltransferaz (COMT), Val158Met polimorfizm, yürütücü işlev, dikkat, bellek

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2011;21:24-32

## ABSTRACT:

Effects of catechol-O-methyltransferase enzyme Val158Met polymorphism on cognitive functions in schizophrenic patients

**Objective:** Catechol-O-Methyltransferase (COMT) enzyme plays an important role in dopamine metabolism. Three different genotypes have been defined, one resulting from a valine (val)→methionine (met) amino acid change due to a guanine→adenine nucleotide change at codon 108/158 of the COMT gene, while the other two genotypes are formed by alleles containing val (heat-resistant, high activity) and met (heat-sensitive, low activity). This functional polymorphism in the COMT gene causes an alteration in the enzyme activity, where the enzyme activity is reduced 4 times in genotypes related to low enzyme activity. In schizophrenic patients, alterations in the amounts and efficiency of dopamine are known to be related to the clinical symptoms and cognitive functions. This study aimed to investigate the effects of COMT Val158Met functional polymorphisms on clinical symptoms, executive functions related to prefrontal functions, and attention and verbal memory in schizophrenic patients.

**Method:** Schizophrenic patients in remission, who were followed up at the Psychosis Clinics of Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry between the years of 2007-2009, were included in the study. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), the Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS), and the Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS), were used to evaluate the patients. Neuropsychological evaluation included the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) for executive functions, the Verbal Memory Processes Test (VMPT) for verbal memory and the Stroop Test (ST) for attention tasks. COMT enzyme Val158Met polymorphisms were defined from the isolated DNA of the patients by Polymerase Chain Reaction (PCR) and Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) analysis, as defined in literature.

**Results:** A total of 42 patients (16 female, 26 male) were included in the study. The patients were grouped into high-level enzyme activity (Val/Val) and low-level enzyme activity (Val/Met and Met/Met) groups, according to their COMT Val158Met functional polymorphisms, and statistical analysis was carried out accordingly. Patients with Val/Val polymorphism had lower SANS scores, while the number of conceptual level responses, the percentage of conceptual level responses, and the failure to maintenance set scores at WCST were lower compared to those with the met allele. No difference was determined between the two groups in the scores on the SAPS and BPRS, and on the performance of the Stroop Test and the VMPT.

**Conclusion:** We measured lower levels of negative symptoms in patients with high enzyme activity compared to those with low enzyme activity. There was no difference in executive functions assessed with the WCST in scores related to perseveration, while the patients with high enzyme activity presented a better performance in the fields related to working memory. Although the small subject number of the study represents a serious limitation, these results suggest that COMT Val158Met polymorphism has a limited effect on clinical symptoms and executive functions, but no effect on attention level and memory in schizophrenia.

**Key words:** Schizophrenia, catechol-O-methyltransferase (COMT), Val158Met polymorphism, executive function, attention, memory

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2011;21:24-32

<sup>1</sup>Yrd. Doç. Dr., <sup>2</sup>Doç. Dr., <sup>3</sup>Araş. Gör., <sup>4</sup>Psikolog, <sup>5</sup>Prof. Dr., Pamukkale Üniversitesi, Psikiyatri AD, Denizli-Türkiye  
<sup>6</sup>Prof. Dr., Mersin Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, <sup>7</sup>Yrd. Doç. Dr., Mersin Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Mersin-Türkiye  
<sup>8</sup>Yrd. Doç. Dr., Muğla Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Y.O., Muğla-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Gülfizar Sözeri-Varma, PAÜTF Psikiyatri AD, Doktorlar Cad., Denizli-Türkiye

Telefon / Phone: +90-258-444-0728/1106

Elektronik posta adresi / E-mail address: gvurma@pau.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance: 24 Ocak 2011 / January 24, 2011

## Bağıntı beyanı:

G.S.V., F.K., M.E.E., Ö.İ.A., N.L., Ç.T., T.E.G.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir. H.H.: Çok sayıda ilaç firmasından bilimsel aktiviteleri karşılığı honorarium kabul etmiştir.

## Declaration of interest:

G.S.V., F.K., M.E.E., Ö.İ.A., N.L., Ç.T., T.E.G.: The authors reported no conflict of interest related to this article. H.H.: Received honoraria for scientific activities from various pharmaceutical companies.

## GİRİŞ

Bilişsel bozukluklar şizofreni hastalarında yaygın olarak görülmekte ve hastalığın temel özelliklerinden biri olduğu düşünülmektedir. Şizofrenide en fazla çalışılan bilişsel işlevler dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerdir. Dikkat daha üst basamak bilişsel süreçler için zemin hazırladığından, dikkat bozukluğu birçok bilişsel işlevde başarıyı kısıtlamaktadır. Şizofreni hastalarında zihinsel faaliyeti başlatma, planlama, bilgi işleme hızında bozukluk söz konusudur. Sözel bellek bozukluğunun yeni ardışık bilgiyi öğrenme stratejilerindeki yetersizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. Şizofreni hastalarında görülen planlama, amaca yönelik davranışı sürdürme ve davranışsal esneklik konusundaki bozukluklar; ilgisizlik, güdüsüzlük ve apati, dorsolateral prefrontal korteks hasarının varlığına işaret etmektedir (1-4).

Yapılan çalışmalarda, şizofreni patogenezinde ve bilişsel işlevlerde prefrontal dopamin etkinliğinin önemli rol oynadığı yönünde güçlü kanıtlar elde edilmiştir (5). Katekol-O-Metiltransferaz (Catechol-O-Methyltransferase, COMT) prefrontal dopamin düzeylerini etkileyen bir enzimdir. COMT dopamin gibi katekolamin ve katekolamin içeren maddelerin metabolizmasında rol oynamaktadır. COMT enzimi insanda 22q11.2'de yerleşmiş olan bir gen tarafından kodlanır. Bu gendeki delesyon varlığının şizofreni ile çok yüksek birliktelik gösteren velo-kardiyo-fasyal sendroma yol açtığı ve COMT gen fonksiyonel polimorfizmlerinin bu hastalardaki prefrontal bilişsel işlev düzeylerini etkilediği bilinmektedir (6,7). COMT geninde 108/158 (108, Çözünmüş "soluble" formunda/158, Membrana bağlı "membrane-bound" formunda) kodonunda Guanin>Adenin (G>A) değişimi sonucu oluşan ve Valin>Metionin aminoasit değişimine bağlı olarak belirlenen Val içeren (H-High, yüksek aktiviteli) ve Met içeren (L-Low, düşük aktiviteli) allellerin oluşturduğu üç genotip (HH, HL, LL) tanımlanmıştır. Yani 108/158 kodonunda valin aminoasidinin bulunması ısıya dayanıklı yüksek aktiviteli COMT formunu, metionin bulunması ise ısıya dayanıksız düşük aktiviteli COMT formunu meydana getirmektedir. COMT genindeki bu fonksiyonel polimorfizm COMT enzim aktivitesinin değişmesine neden olmaktadır. Düşük enzim aktiviteli genotiplerde enzim aktivitesi yaklaşık 4 kat daha düşük olmakta, sonuç olarak katekolamin metabolizması yavaşlamakta, hızlı enzim aktivasyonu gösteren bireylerde katekolamin metaboliz-

ması hızlı olmaktadır (8-10).

Yapılan çalışmalarda, COMT Val/Met polimorfizminin şizofreni gelişiminde rol oynadığı, prefrontal korteks ve hipokampal işlevleri etkilediği, düşük enzim aktiviteli Met allel taşıyıcılarının bilişsel performanslarının daha iyi olduğu bildirilmektedir (11-13). Malhotra ve ark. (14) sağlıklı gönüllülerde de Met allel taşıyıcılarının yürütücü işlevlerde daha iyi performans gösterdiklerini tespit etmiştir. Bertolino ve ark. (15) Met allel taşıyıcılarında antipsikotiklere klinik yanıtın ve bilişsel iyileşmenin daha iyi olduğunu belirlemiştir. Buna karşın COMT Val/Met polimorfizmleri ile şizofreni yatkınlığı ve bilişsel işlevler arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (16,17).

Bu çalışmada, remisyon dönemindeki şizofreni hastalarında COMT Val/Met polimorfizmleri ile klinik belirti, yürütücü işlevler, dikkat ve sözel bellek süreçleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

### 1. Örneklem

Bu araştırma, 2007-2009 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikiyatrik Bozukluklar polikliniğinde, DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı ile takip edilen hastalar ile yapılmıştır. Çalışmaya remisyon dönemindeki hastalar alınmıştır. Bilişsel performansa olası etkilerinden dolayı depresyon gibi ek bir psikiyatrik hastalığın bulunması, son 6 ay içinde EKT yapılmış olması ve mental retardasyonun varlığı dışlama ölçütü olarak kabul edilmiştir. Bu çalışma için Pamukkale Üniversitesi yerel etik kurulundan etik kurul onayı alınmış, hasta ve yakınları araştırma ile ilgili bilgilendirilmiş ve gönüllü olanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

### 2. Klinik değerlendirme

Hastaların sosyodemografik özellikleri ve kliniğe ilişkin bilgileri mevcut dosyalarından elde edilmiştir. Belirtilerin değerlendirilmesinde, Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) (SAPS), Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) (SANS) ve Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (Brief Psychiatric Rating Scale) (BPRS) kullanılmıştır.

**Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS):** Şizofrenide pozitif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir (18). Türkçe formunun geçerlilik, güvenilirlik çalışması yapılmıştır (19). Toplam dört alt ölçek ve 34 madde içermektedir. Her madde için 0-5 arasında puan verilmektedir.

**Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS):** Şizofreninin negatif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir (18). Türkçe formunun geçerlilik, güvenilirlik çalışması yapılmıştır (20). Toplam 5 alt ölçek 25 madde içermektedir. Her madde için 0-5 arasında puan verilmektedir.

**Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS):** Overall ve Gorham tarafından geliştirilmiştir (21). Psikiyatrik hasta gruplarında kullanılan, şizofrenide ve diğer psikotik bozukluklarda psikotik ve bazı depresif belirtilerin şiddetini ve değişimini ölçen bir ölçektir. Türkçe formunun geçerlilik çalışması yapılmıştır (22). 18 maddeden oluşmakta, her madde 0-6 arasında puanlanmaktadır.

### 3. Nöropsikolojik değerlendirme

Yürütücü işlevler Wisconsin kart eşleme testi, dikkat Stroop testi, bellek Sözel Bellek Süreçleri Testleri ile değerlendirilmiştir.

**Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET):** Heaton (23) tarafından geliştirilmiştir. Wisconsin kart eşleme testinde başarı eşleme ilkesinin kavranmasına bağlıdır. WKET performansı, davranışın doğruluğu konusunda verilen geri-bildirimden yararlanarak sınıflama ilkesini çıkarma, uyarıcının bir yönüne seçici olarak dikkat edebilme, geçerli olduğu sürece bu ilkeyi kullanma, yanlış davranışa yol açtığına ise ilkedeki vazgeçebilme yani davranış kurulumunu değiştirebilmeyi içerir. Frontal lob işlevlerini değerlendiren bir test olup çalışma belleği, yürütücü işlevler ve dikkat performanslarını ölçer. WKET'te başarının değerlendirilmesinde temel ölçüt perseverasyon eğilimidir. Perseverasyon, davranım ilkesi değiştiği halde bireyin daha önceki ilkeler doğrultusundaki davranımında ısrar etmesidir. Türkiye'de standardizasyon çalışması Karakaş (24) tarafından yapılmıştır.

**Stroop Testi:** Algısal kurulumu değişen talepler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında değiştirebilme becerisini; alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ve dikkat sürecini ölçer (25). Hata ve tepki süresi gibi puanları-

nın hesaplandığı bu testte bozuk performans okuma gibi alışılmış (ya da otomatik) bir tepkiye karşı koyamama ve bu nedenle renk söyleme süresinin uzaması veya yanlış rengin söylenmesi şeklinde kendini göstermektedir (24).

**Sözel Bellek Süreçleri Testi:** Rey (26) tarafından geliştirilmiş olan bir kelime listesi öğrenme testidir. SBST, bellek ile ilgili pek çok parametreyi birbirinden ayırt edebilir. Bunlardan birincisi; kişinin anlık belleği, ikincisi; öğrenme ya da bilginin edinilmesi-kazanılması süreci, üçüncüsü; hatırd tutma ve geri çağırıp hatırlama süreçleridir. Hatırlama, geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama ve geciktirilmiş tanıyarak hatırlama şeklinde iki türlü değerlendirilmektedir. Test, birbiri ile ilişkisiz on beş kelimedenden oluşur. On beş kelime birer saniye aralıklarla deneğe okunur ve daha sonra akılda kalanları söylemesi istenir. Bu, deneğin anlık belleği ve dikkati sürdürebilmesi hakkında bilgi verir. Deneğin doğru cevap sayısı Anlık Bellek Skoru olarak kaydedilir. İlk denemeden sonra aynı liste dokuz kere daha deneğe okunarak her defasında aklında kalanların tümünü söylemesi istenir. Bu da deneğin öğrenme becerisi hakkında bilgi verir (27). SBST'nin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Öktem (28) tarafından yapılmıştır.

### 4. COMT Geni Val158Met (c.1947 G>A, rs4680) Polimorfizminin Moleküler Genetik Analizi

DNA örnekleri, 10 ml EDTA'lı tam kan kullanılarak tuz çöktürme yöntemine göre elde edildi (29). COMT geni (accession no.Z26491) 1947 pozisyonundaki G>A değişimine bağlı olarak meydana gelen Val158Met (rs4680) polimorfizmi, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction-PCR) ve Restriksiyon Parçacık Uzunluk Polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism-RFLP) yöntemiyle belirlendi. PCR işlemi için, polimorfizmi içeren 185 bp'lik bölge 5' -GGAGCTGGGGCCTACTGTG-3' ve 5'-GGCCCTTTTCCAGGTCTGACA-3' primerleri kullanılarak çoğaltıldı. PCR ortamı; 100ng DNA, 100 mikro mol dNTPs, 20 pmol primerlerden her biri, 1mM MgCl<sub>2</sub>, 1x (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içeren PCR tamponu, %0.2 bovine serum albumin ve 1U Taq polymerase (Fermentas) olacak şekilde 25 µl'lik hacimde tam otomatik bir thermal cycler (Techne Flexigene, Cambridge, England) ile gerçekleştirildi. PCR şartları; 95°C'de 3 dak. ilk denaturasyon, 35

siklus 95°C'de 1 dak. denaturasyon, 60°C'de 1 dak. primer bağlanma (annealing) ve 72 °C de 1 dak. sentez (extension), daha sonra 72°C'de 7 dak. son sentez (final extension) şeklinde gerçekleştirildi. RFLP işlemi; PCR ürünü 10 µl'si 5 U NlaIII (BioLabs Inc.) restriksiyon enzimiyle 37°C'de 3 saatte gerçekleştirildi. RFLP sonucu, 0.5 µg/ml ethidium bromide içeren, %4'lük NuSieve 3:1 Agarose (FMC BioProducts) jelde 120 Voltta 20-30 dakikalık elektroforez işleminden sonra gözlemlendi. Tüm değerlendirmelerde 100 bp'lik marker (100 bp DNA Ladder, Fermentas) kullanıldı. UV ışık kullanılarak jel görüntüleme sistemiyle (Vilber Lourmat) genotipler belirlendi. Buna göre; 114 bp, 36 bp ve 35 bp'lik sonuçlar, COMT-HH (Val/Val) genotipi; 96 bp, 36 bp, 35 bp ve 18 bp'lik sonuçlar COMT-LL (Met/Met) genotipi ve 114 bp, 96 bp, 36 bp, 35 bp ve 18 bp'lik sonuçlar COMT-HL (Val/Met) genotipi olarak değerlendirildi. Genotipleme, deneklerin durumunu (yaş, cinsiyet vs.) bilmeyen araştırmacılar tarafından gerçekleştirildi.

## 5. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS 17.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel analizler yapılırken enzim aktiviteleri göz önüne alınarak hastalar Val/Val (yüksek

enzim aktiviteli grup) ve Val/Met ile Met/Met (düşük enzim aktiviteli grup) genotipine sahip olanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu gruplandırma literatüre uygun olarak yapılmıştır (13, 15). Tanımlayıcı testlerin yanı sıra gruplar arasında ölçek puanlarının ve nöropsikolojik test performanslarının karşılaştırılmasında nonparametrik bir test olan Mann-Witney U testi uygulanmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya 16 kadın, 26 erkek olmak üzere 42 hasta katılmıştır. Çoğunluğu atipik antipsikotik (%81.8) olmak üzere hastaların hepsinde antipsikotik kullanımı mevcuttu. Hastalar COMT genotiplerine göre yüksek (Val/Val) ve düşük (Val/Met ile Met/Met) enzim aktiviteli olmak üzere gruplandırılmıştır. Hastalara ait sayısal veriler Tablo 1'de

**Tablo 1: COMT geni Val158Met polimorfizmine göre sosyodemografik özellikler**

Değişkenler	Val/Val (s:19) ortalama±SD	Met taşıyanlar (s:23) ortalama±SD	Z*
Yaş	38.42±13.90	39.13±12.20	0.242
Eğitim (yıl)	9.76±3.65	11.17±3.35	1.704
Hastalık süresi (yıl)	14.09±10.97	14.17±9.40	0.804
Yatış sayısı	3.38±3.08	2.43±1.99	0.989

\* Mann-Whitney U test, hepsi için, p>0.05

**Tablo 2: COMT geni Val158Met polimorfizmine göre ölçek puanları ve nöropsikolojik testlerin karşılaştırılması**

Değişkenler	Val/Val ortalama±SD	Met taşıyanlar ortalama±SD	Z	P*
SAPS	31.50±23.27	41.14±23.87	1.658	0.231
SANS	41.55±24.66	58.80±15.68	2.727	0.019
BPRS	24.20±15.11	29.64±11.92	0.681	0.705
WKET				
tamamlanan kategori sayısı	2.89±2.131	1.91±2.13	1.722	0.085
perseverative tepki sayısı	44.89±34.85	54.43±33.27	0.973	0.330
perseverative hata sayısı	37.26±27.11	42.82±22.11	0.721	0.471
kavramsal düzey tepki yüzdesi	37.84±23.99	23.00±16.28	2.075	0.038
kavramsal düzey tepki sayısı	43.42±23.91	27.21±18.05	2.263	0.024
kurulumu sürdürmede başarısızlık	1.26±1.04	0.66±0.79	2.013	0.044
Stroop Test				
süre farkı	72.55±35.46	77.56±48.77	0.085	0.932
yanlış sayısı	3.21±4.69	2.82±6.08	0.257	0.797
SBST				
anlık bellek	3.95±1.57	4.60±1.75	1.101	0.312
en yüksek öğrenme	81.50±24.38	78.56±22.49	0.268	0.789
tutarsızlık	6.95±2.76	7.73±2.98	0.494	0.622
uzun süreli bellek				
hatırlama	9.20±2.39	8.39±3.28	0.759	0.448
tanıma	5.65±2.20	5.82±3.08	0.282	0.778

SAPS-Pozitif belirtileri değerlendirme ölçeği, SANS-Negatif belirtileri değerlendirme ölçeği, BPRS- kısa psikiyatrik belirti tarama ölçeği WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi, SBST:Sözel bellek süreçleri testi \*Mann Whitney U test, p<0.05anlamlı

sunulmuştur. İki grup arasında yaş, eğitim yılı, hastalık süresi ve hastaneye yatış sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Mann-Whitney U testi,  $p > 0.05$ , Tablo 1). Val/Val genotipine sahip bireylerin Met alleli taşıyan gruba göre SANS puanları düşük, WKET kavramsal düzey tepki sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi ve kurulumu sürdürmede başarısızlık puanlarının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Stroop Testi ve Sözel Bellek Süreçleri Testlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Klinik ölçekler ve nöropsikolojik değerlendirme sonuçları Tablo 2’de sunulmuştur.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, COMT enzimi Val158Met polimorfizminin şizofreni hastalarındaki klinik belirtiler, yürütücü işlevler, dikkat ve sözel bellek süreçleri üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Yüksek aktiviteli enzim taşıyan grupta (Val/Val) düşük enzim aktiviteli (Met allel taşıyıcıları) gruba göre negatif belirti düzeyinin düşük olduğu ve WKET’inde kavramsal düzey tepki yüzdesi, kavramsal düzey tepki sayısı ve kurulumu sürdürmede başarısızlık puanlarının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sözel bellek süreçleri ve dikkat puanları açısından yüksek ve düşük enzim aktiviteli gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.

Yürütücü işlevlerin temel iki kritik görevi ketleme ve çalışma belleğidir. WKET’inde prefrontal bölge işlevleri ile örtüşen, planlama ve program yapabilme, bu plan ve programı işleme koyuncaya kadar canlı ve işler tutabilme, ilişkisiz davranışları ketleme işlevi değerlendirilmektedir (24). Şizofreni hastalarında ketlemenin yapılamadığı ve perseveratif yanıtların fazla olduğu bilinmektedir (30). Bizim çalışmamızda yüksek ve düşük enzim aktiviteli hastalar arasında perseverasyonla ilgili puanlarda bir farklılık tespit edilmemiştir. Ancak, yüksek enzim aktiviteli grupta, daha çok çalışma belleği ile ilişkili olduğu düşünülen, kavramsal düzey tepki yüzdesi ve sayısı, kurulumu sürdürmede başarısızlık puanları yüksek bulunmuştur. Hasta sayımızın az olması nedeniyle elde edilen bulguların istatistiksel gücü zayıftır. Bununla birlikte, bu bulgular yüksek enzim aktiviteli grubun testin mantığını daha iyi anladıklarını, uyarılara göre bilişsel esneklik gösterebildiklerini, ancak mantığını anladıkları işlevi sürdürmekte güçlük yaşadıklarını ve dikkatlerinin kolayca çelenebildiğini gös-

termektedir.

Şizofrenide, COMT Val158Met polimorfizminin bilişsel işlevler üzerine etkisi son yıllarda çok ilgi çeken bir konu olup bu alanda yapılan birçok çalışma mevcuttur. Goldberg ve ark. (31) şizofreni hastaları, birinci dereceden yakınları ve sağlıklı kontrol grubundan oluşan 250 kişilik bir örnekleme, COMT Val158Met polimorfizmi ile çalışma belleği ve dikkat süreçlerinin ilişkisini araştırmıştır. Tüm gruplarda, düşük enzim aktiviteli bireylerin yürütücü işlevler ve çalışma belleğinde daha iyi performans gösterdikleri tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, 58 kronik şizofreni hastasının bilişsel performansı oldukça ayrıntılı olarak ele alınmış, 15 nörobilişsel test uygulanmış, sonuçlar COMT genotiplerine göre değerlendirilmiştir. Düşük enzim aktiviteli grubun bilginin işleme hızı ve dikkat alanındaki performanslarının daha iyi olduğu; ancak yürütücü işlevler, görsel-algısal işlev, sözel öğrenme, bellek, basit motor yetenekler ve genel nörobilişsel performansta düşük ve yüksek aktiviteli enzim grupları arasında farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (32). Ehlis ve ark. tarafından (33) psikotik bozukluğu bulunan bir grup hastaya Stroop Testi, Trail Making Test ve sözel akıcılık testleri uygulanmış ve prefrontal beyin işlevlerini gösteren elektrofizyolojik ölçümlerle (P300 amplitüdü ve latansı) bu testlerin ilişkisi araştırılmıştır. Düşük enzim aktivitesine sahip hastaların prefrontal işlevlerinin daha iyi olduğu, dikkat testinde daha yüksek performans gösterdikleri tespit edilmiştir. Bu bulgular, COMT Val158Met polimorfik yapılarının prefrontal işlevleri dolayısıyla yürütücü işlevleri güçlü şekilde etkilediği şeklinde yorumlanmıştır. 402 sağlıklı gönüllüde yapılan bir başka çalışmada, WKET ile değerlendirilen yürütücü işlevlerde düşük enzim aktiviteli grubun en iyi, yüksek enzim aktiviteli grubun en kötü performansı gösterdikleri bildirilmiştir (34). Bu çalışmalardan elde edilen bulgular düşük enzim aktiviteli bireylerin yürütücü işlevlerinin daha iyi olduğunu düşündürmektedir.

Bununla birlikte, COMT Val158Met polimorfizminin şizofrenide bilişsel işlevleri etkilemediğini, ya da yüksek enzim aktiviteli bireylerde daha iyi performans elde edildiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. İlk epizod şizofreni hastaları ile yapılan bir çalışmada, COMT Val158Met polimorfizmleri ile hiçbir bilişsel ölçüm arasında ilişki saptanmamış ve COMT Val158Met polimorfizmleri ile bilişsel performans ilişkisinin şüpheli olduğu öne sürülmüştür (17). Başka bir çalışmada, 364 şizofreni hastasına bellek (anlık öğrenme, depolama, hatırlama), görsel-uzamsal beceriler



ve dikkat testleri uygulanmış, COMT Val158Met polimorfizmi ile bilişsel işlevler arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (16). Ho ve ark. (35) sağlıklı gönüllüler ve şizofreni hastalarını genetik, nöropsikolojik ve nörogörüntüleme yöntemleriyle incelemiş, COMT Val158Met polimorfizmi ile çalışma belleği, yürütücü işlevler ve frontal lob volümü ilişkisini araştırmışlardır. Val/Val genotipine sahip bireylerin nöropsikolojik test sırasında daha yüksek frontal lob aktivasyonu gösterdikleri, buna karşın hasta ve kontrol grubunda polimorfik yapılar ile frontal lob volümleri arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiştir.

COMT gen polimorfik yapılarının prefrontal dopamin etkinliği ve bilişsel işlevlere etkisini değerlendirmek için farklı yöntemler kullanılan çalışmalar da mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, COMT Val158Met polimorfik yapıları belirlenen bireyler 3 ay boyunca izlenmiş, hastaların bir grubuna Standart Rehabilitasyon Tedavisi (SRT), diğer gruba SRT'ye ek olarak kognitif egzersizler uygulanmıştır. Düşük enzim aktiviteli grupta bilişsel esneklik, yaşam kalitesi toplam skoru, tedaviye yanıtta daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (13). İnsanlar üzerinde postmortem yapılan çalışmalarda, COMT Val158/Met polimorfizmi ve diğer varyantlarının beyin mRNA ifadesi (ekspresyonu) ile ilişkisi araştırılmıştır. COMT gen polimorfik yapılarına göre mRNA ifadesinin değiştiği tespit edilmiştir (36). Benzer olarak Akil ve ark. tarafından (37) insan beyninde mezensefalik dopamin nöronlarında tirozin hidroksilaz (TH) mRNA düzeyleri ölçülmüş, Val alleleline sahip bireylerde özellikle striatuma projekte olanlarda TH gen ifadesinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar, COMT Val158Met polimorfizminin prefrontal işlevler ve dopamin regülasyonundaki etkinliğini desteklemektedir.

Yukarıda özetlenen çalışmalardan elde edilen bulgular, genel olarak şizofrenide COMT Val158Met polimorfizminin bellek süreçlerinde değil ama dikkat, yürütücü işlevler ve çalışma belleği alanlarında bilişsel performansı etkilediğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, benzer bilişsel süreçleri, benzer ölçüm araçları kullanarak değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmesi dikkat çekicidir. Bizim çalışmamızda, COMT Val158Met polimorfizminin yürütücü işlevlerde sınırlı bir etkisi olduğu, dikkat ve bellek süreçlerini etkilemediği belirlenmiştir. COMT geni homozigot Met alleli taşıyanlarda enzim aktivitesinin 3-4 kat daha düşük olduğu ve bu durumun prefrontal dopamin etkinliğini arttırdığı, heterozigot olanların iki grup arasında (Met/Met ve Val/Val) bir yelpazede yer

aldığı bilinmektedir. Biz bu çalışmada, düşük enzim aktiviteli hastalarda dopamin etkinliğinin daha yüksek olacağını, dolayısıyla düşük enzim aktiviteli hastalarda özellikle yürütücü işlevlerde daha iyi performans elde edileceğini bekliyorduk. Ancak sonuçlarımız bunu desteklememiştir. Hasta sayımızın az olması polimorfik yapıların 3 grup olarak (Val/Val, Val/Met, Met/Met) karşılaştırılmasına imkan vermemiştir. Bu durum çalışmamızın önemli bir sınırlılığıdır ve sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Ayrıca, özellikle genetik çalışmalarda coğrafi bölgeler ve etnik yapılar çalışma sonuçlarını etkileyebilmektedir. Şizofreni ile COMT Val158Met polimorfizm ilişkisini araştıran çalışmalar bir meta analizde değerlendirilmiştir (38). Vaka-kontrol çalışmalarından elde edilen verilere göre, COMT Val158Met polimorfizmi ile şizofreni arasında ilişki bulunmamış, aile bazlı çalışmalarda ise Val alleli bulunmasının şizofreni oluşumunda ılımlı bir risk artışına yol açtığı tespit edilmiştir. Tüm çalışmalar coğrafi bölgelere ve çalışma örnekleminin etnik kökenlerine göre ayrılarak incelendiğinde, vaka-kontrol çalışmalarında ve aile bazlı çalışmalarda Val alleli ile şizofreni arasında ilişki olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. Asya örneklemleri ile yapılan çalışmalarda karışık sonuçlar elde edilmiş olup önemsiz kanıtlar olduğu yorumu yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada, toplumumuzun COMT geninin fonksiyonel polimorfizm bakımından Amerika, Avrupa ve Hind-Avrupa kökenli beyaz toplumlara daha yakın, Japon, Çin ve Tayvan gibi uzak doğu kökenli toplumlara daha uzak olduğu saptanmıştır (9). Bu açıdan bakıldığında bulunduğumuz coğrafi bölge ve etnik özellikler sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Sonuçları değerlendirirken COMT geninin diğer polimorfik yapılarının da dikkate alınması gerekmektedir. Shifman ve ark. tarafından (39), İsrail'de 700 şizofreni ve 4000 sağlıklı kontrolü içeren geniş kapsamlı bir vaka kontrol çalışması yapılmış, COMT Val158Met polimorfizmi ve COMT geni diğer tek nükleotid polimorfizmlerinin (single nucleotide polymorphism -SNP) şizofreni ile ilişkisi incelenmiştir. Şizofreni ile Val158Met polimorfizmleri arasında ılımlı, buna karşın diğer SNP'ler arasında istatistiksel olarak oldukça yüksek anlamlılıkta bir ilişki bulunmuştur. COMT geninin şizofreni ile ilişkisinin sadece Val158Met polimorfizminden kaynaklanmadığı, diğer fonksiyonel varyantların etkilerinin ihmal edilmemesi gerektiği vurgulanmıştır. Benzer olarak, şizofrenideki COMT geni ile bilişsel işlevlerin ilişkisi ele alınırken COMT Val158Met polimorfizminin tek belirleyici olma-

yabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda, Val/Val genotipine sahip hastaların SANS puanlarının düşük olduğu, yüksek ve düşük aktiviteli gruplar arasında SAPS ve BPRS puanları arasında farklılık bulunmadığı tespit edilmiştir. Şizofrenide negatif belirtilerin prefrontal kortekste dopamin miktarının ve etkinliğinin az olması ile ilişkili olduğu bilinmektedir (40). Yüksek aktiviteli enzim varlığında monoamin metabolizmasının hızlı olduğu, dolayısıyla dopamin miktarının ve etkinliğinin düşük olacağı düşünüldüğünde, yüksek aktiviteli enzim yapısına sahip hastalarda negatif belirtilerin daha fazla olacağı beklenebilir. Nitekim, Pelayo-Terán ve ark. (41) ilaç kullanmayan 169 ilk epizod şizofreni hastasında, klinik belirtilerle COMT gen polimorfizmlerinin ilişkisini incelemiştir. Yüksek aktiviteli enzime sahip hastaların SANS puanlarının daha yüksek, hastalık başlama yaşının daha erken olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 129 şizofreni hastası 65 sağlıklı kontrol grubuyla COMT Val158Met polimorfizm dağılımları açısından karşılaştırılmış, hasta grubunda BPRS puanlarıyla COMT enzim polimorfizmlerinin ilişkisi araştırılmıştır. Şizofreni ve sağlıklı bireyler arasında, COMT gen Val158Met polimorfizmine ait genotip dağılımları açısından farklılık olmadığı, şizofreni grubunda düşük enzim aktiviteli hastalarda BPRS puanlarının diğer genotiplere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (42). Bu çalışma düşük enzim aktiviteli hastalarda pozitif psikotik belirtilerin daha fazla görüldüğünü desteklemektedir. Buna karşın, Tsai ve ark (43) COMT Va158Met polimorfizmi ile semptomatoloji, global bilişsel işlevler ve prognozla ilişki saptamamışlardır. Bizim çalışmaya remisyon dönemindeki hastaları almış olmamız klinik belirtiler ve COMT Va158Met polimorfizmi arasındaki ilişkiye ait sonuçlarını etkilemiş olabilir. Ayrıca çalışma grubumuzda

tüm hastalarda genellikle atipik olmak üzere antipsikotik kullanımı mevcuttu. Kullanılan ilaçların etkilerinin ihmal edilmiş olması çalışmamızın diğer bir sınırlılığı olup sonuçlarını etkilemiş olabilir.







Bugünkü bilgilerimiz şizofreni hastalarındaki bilişsel işlevlerde prefrontal bölge dopamin etkinliğinin önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Ancak yürütücü işlevler, çalışma belleği, bellek ve dikkat gibi bilişsel işlevler prefrontal korteks, temporal korteks, parietal korteks, cerebellum, striatum ve talamusun içinde olduğu bir kompleks ağ içinde gerçekleşmekte, bu süreçte birçok nörotransmitter rol oynamaktadır (5). Sorun alanlarının belirlenmesi konunun anlaşılmasına katkı sağlayacak ve tedavi için yol gösterici olacaktır. Çalışmamız sınırlı hasta sayısı ile yapılmış olmasına karşın, şizofreni hastalarında COMT Val158Met polimorfizminin klinik belirtiler ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin anlaşılmasına katkıda bulunması açısından önem taşımaktadır. Şizofreni hastalarının psikososyal rehabilitasyonunun giderek önem kazandığı günümüzde, bilişsel performansı belirleyen etmenlerin tespiti bilişsel işlevselliğin artırılması için farmakoterapi stratejilerin geliştirilmesine ve rehabilitasyon programlarının planlanmasına katkıda bulunabilir. Karakaş ve ark. (44) tarafından yapılan bir derlemede yürütücü işlevler ile nöroradyoloji ilişkisi ele alınmış, bilişsel süreçlerin anlaşılmasında nörofizyoloji, nörokimya, nöropatoloji, nöroradyoloji, nöropsikoloji, bilişsel bilimler, nörofelsefe, biyomedikal mühendislik gibi birçok alanı içeren multidisipliner yaklaşımın önemine vurgu yapılmıştır. Şizofreni hastalarının bilişsel süreçlerinin anlaşılmasında klinik, genetik, nörobiyolojik ve toplumsal, mesleki ve sosyal işlevselliğin bir bütün olarak ele alındığı, multidisipliner ve geniş hasta sayısına ulaşılması bakımından çok merkezli planlanabilecek çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

## Kaynaklar:

- Haut MW, Cahill J, Cutlip WD, Stevenson JM, Makela EH, Bloomfield SM. On the nature of Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1996 1;65(1):15-22.
- Dieci M, Vita A, Silenzi C, Caputo A, Comazzi M, Ferrari L, Ghiringhelli L, Mezzetti M, Tenconi F, Invernizzi G. Non-selective impairment of Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 1997 3;25(1): 33-42.
- Minas RK, Park S. Attentional window in schizophrenia and schizotypal personality: Insight from negative priming studies. *Appl Prev Psychol* 2007;12(3): 140-148.
- Tost H, Alam T, Meyer-Lindenberg A. Dopamine and psychosis: theory, pathomechanisms and intermediate phenotypes. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34(5): 689-700.
- Weinberg DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, Berman KF, Goldberg TE. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001; 50(11): 825-44.
- Bearden CE, Jawad AF, Lynch DR, Sokol S, Kanesh SJ, McDonald-McGinn DM, Saitta SC, Harris SE, Moss E, Wang PP, Zackai E, Emanuel BS, Simon TJ. Effects of a functional COMT polymorphism on prefrontal cognitive function in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry.* 2004; 161(9):1700-2.

7. Amelvoort TV, Zinkstok J, Figuee M, Daly E, Morris R, Owen M J, Murphy KC, De Haan L, Glaser B, Murphy DG. Effects of a functional COMT polymorphism on brain anatomy and cognitive function in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Psychol Med.* 2008; 38(1): 89-100.
8. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics.* 1996;6(3):243-50.
9. Erdal N, Erdal ME, Çamdeviren H, Gökdoğan T, Herken H. Bir grup sağlıklı gönüllüde Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) gen polimorfizmi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni- Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2002;12:174-178.
10. Tamminna CA, Shad MU, Ghose S. Neuropsychiatric aspects of schizophrenia. *The Psychiatric Publishing Textbook of American Neuropsychiatry and Behavioral Neurosciences /Edited by Robert E. Hales-5th ed.* 2008; 969-1001.
11. Bilder RM, Volavka J, Czobor P, Malhotra AK, Kennedy JL, Ni X, Goldman RS, Hoptman MJ, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Kunz M, Chakos M, Cooper TB, Lieberman JA. Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2002;52(7):701-7.
12. Handoko HY, Nyholt DR, Hayward NK, Nertney DA, Hannah DE, Windus LC, McCormack CM, Smith HJ, Filippich C, James MR, Mowry BJ. Separate and interacting effects within the catechol-O-methyltransferase (COMT) are associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2005;10(6):589-97.
13. Bosia M, Bechi M, Marino E, Anselmetti S, Poletti S, Cocchi F, Smeraldi E, Cavallaro R. Influence of catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on neuropsychological and functional outcomes of classical rehabilitation and cognitive remediation in schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2007;7;417(3):271-4.
14. Malhotra AK, Kestler LJ, Mazzanti C, Bates JA, Goldberg T, Goldman D. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry.* 2002;159(4):652-4.
15. Bertolino A, Caforio G, Blasi G, De Candia M, Latorre V, Petruzzella V, Altamura M, Nappi G, Papa S, Callicott JH, Mattay VS, Bellomo A, Scarabino T, Weinberger DR, Nardini M. Interaction of COMT (Val(108/158)Met) genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004; 161(10):1798-805.
16. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C, Origoni EA, Sullen A, Yolken RH. The catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism is not associated with broad-based cognitive functioning in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007;96(1-3): 87-92.
17. Mata I, Perez-Iglesias R, Pelayo-Teran JM, Rodríguez-Sánchez JM, Gonzalez-Blanch C, Carrasco-Marin E, Vazquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B. Lack of influence of COMT Val158Met genotype on cognition in first-episode non-affective psychosis. *Schizophr Res.* 2008;102(1-3):206-9.
18. Andreasen NC. Methods for assessing positive and negative symptoms. *Mod Probl Pharmacopsychiatry.* 1990; 24: 73-88.
19. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991;4: 20-24.
20. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 4:16-19.
21. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports* 1962; 10: 799-812.
22. Soykan C. Institutional differences and case typicality as related to diagnosis system severity, prognosis and treatment. *Master Tezi, Ortadoğu Teknik Üniversitesi, Ankara,1989.*
23. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis CG. Wisconsin card sorting test manual: revised and expanded. Florida: Psychological Assessment Resources, 1993.
24. Karakaş S. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları, 2. Baskı, Eryılmaz Ofset, Ankara 2006.
25. Stroop JR. The basis of ligons theory. *American Journal of Psychology* 1935; 47: 499-504.
26. Rey A. *Lexamen clinique en psychologie.* Presse Universitaire de France, 1964, Paris, Fransa.
27. Sarıcaoğlu F, Akıncı S B, Gözçağan A, Güner B, Rezaiki M, Aypar Ü. Gece ve gündüz vardiya çalışmasının bir grup anestezi asistanının dikkat ve anksiyete düzeyleri üzerine etkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005; 16(2): 106-112.
28. Öktem Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)-Bir ön çalışma. *Nöropsikoloji Arşivi* 1992; 29(4): 196-206.
29. Miller SA, Dykes, DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(3): 1215.
30. Martino DJ, Bucay D, Butman JT, Allegri RF. Neuropsychological frontal impairments and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2007; 30;152(2-3):121-8.
31. Goldberg TE, Egan MF, Gscheidle T, Coppola R, Weickert T, Kolachana BS, Goldman D, Weinberger DR. Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(9):889-96.
32. Bilder RM, Volavka J, Czobor P, Malhotra AK, Kennedy JL, Ni X, Goldman RS, Hoptman MJ, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Kunz M, Chakos M, Cooper TB, Lieberman JA. Neurocognitive correlates of the COMT Val(158) Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2002;52(7):701-7.
33. Ehli AC, Reif A, Herrmann MJ, Lesch KP, Fallgatter AJ. Impact of Catechol-O-Methyltransferase on Prefrontal Brain Functioning in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2007; 32(1): 162-70.
34. Bruder GE, Keilp JG, Xu H, Shikhman M, Schori E, Gorman JM, Gilliam TC. Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. *Biol Psychiatry.* 2005; 58(11): 901-7.
35. Ho BC, Wassink TH, O'Leary DS, Sheffield VC, Andreasen NC. Catechol-O-methyl transferase Val158Met gene polymorphism in schizophrenia: working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow. *Mol Psychiatry.* 2005;10(3):229, 287-98.



36. Bray NJ, Buckland PR, Williams NM, Williams HJ, Norton N, Owen MJ, O'Donovan MC. A haplotype implicated in schizophrenia susceptibility is associated with reduced COMT expression in human brain. *Am J Hum Genet.* 2003;73(1):152-61.  

37. Akil M, Kolachana BS, Rothmond DA, Hyde TM, Weinberger DR, Kleinman JE. Catechol-O-methyltransferase genotype and dopamine regulation in the human brain. *J Neurosci.* 2003; 23(6): 2008-13.  

38. Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT. Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies. *Am J Psychiatry.* 2003;160(3):469-76.  

39. Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisanté-Shalom A, Lev-Lehman E, Weizman A, Reznik I, Spivak B, Grisaru N, Karp L, Schiffer R, Kotler M, Strous RD, Swartz-Vanetik M, Knobler HY, Shinar E, Beckmann JS, Yakir B, Risch N, Zak NB, Darvasi A. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am J Hum Genet.* 2002; 71(6): 1296-302.  

40. Ertuğrul A, Rezaki M. Prefrontal Korteks ve Şizofreni. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni- Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2006; 16: 118-127.
41. Pelayo-Terán JM, Crespo-Facorro B, Carrasco-Marín E, Pérez-Iglesias R, Mata I, Arranz MJ, Leyva-Cobián F, Vázquez-Barquero JL. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and clinical characteristics in first episode non-affective psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008; 5:147B(5):550-6.
42. Herken H, Erdal ME. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association between symptomatology and prognosis. *Psychiatr Genet.* 2001;11(2):105-9.  

43. Tsai SJ, Hong CJ, Liao DL, Lai IC, Liou YJ. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase genetic polymorphism with age of onset, cognitive function, symptomatology and prognosis in chronic schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2004; 49(4): 196-200.  

44. Karakaş S, Karakaş HM. Yönetici İşlevlerin Ayrıştırılmasında Multidisipliner Yaklaşım: Bilişsel Psikolojiden Nöroradyolojiye. *Klinik Psikiyatri* 2000; 3(4): 215-27.