

Arştırma / Original article**Şizofrenide DRD3 ser9gly polimorfizmlerinin bilişsel işlevlerle ilişkisi:
Bir ön çalışma****Gülfizar SÖZERİ VARMA,¹ Filiz KARADAĞ,² Mehmet Emin ERDAL,³ Özlem İZCİ AY,⁴
Emel AYDIN,⁵ Tuba GÖKDOĞAN EDGÜNLÜ,⁶ Hasan HERKEN²****ÖZET**

Amaç: Dopamin şizofreni etiopatogenezinde ve bilişsel işlevlerde önemli rolü olan bir nörotransmitterdir. Bu çalışmada, şizofreni hastalarında dopamin reseptör 3 (DRD3) Ser9Gly polimorfizmi ile klinik belirtiler ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışmaya DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konan 40 hasta alındı. Psikotik belirtilerin şiddeti Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçekleri ile değerlendirildi. DRD3 Ser9Gly polimorfizmleri, serin/serin (Ser/Ser), serin/glisin (Ser/Gly) ve glisin/glisin (Gly/Gly) olarak genotiplendirildi. Bilişsel işlevler için Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Stroop Testi (ST) ve Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) uygulandı. **Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 37.84±12.68 yıl, eğitim yılı ortalaması 10.33±3.42 olarak saptandı. Ser/Ser genotipine sahip olan hastaların SAPS puanları Gly/Gly genotipine sahip olanlara göre yüksek bulundu. Nöropsikolojik test aşamasını 38 hasta tamamladı. Ser/Ser genotipine sahip hastaların WKET kavramsal düzey tepki sayısı Ser/Gly genotipine sahip olanlara göre daha düşüktü. Hastalar, Ser/Ser genotipine sahip olanlar ve glisin alleli taşıyanlar olarak gruplandırıldı. Ser/Ser genotipine sahip hastaların, glisin alleli taşıyanlara göre SANS puanlarının yüksek, SAPS puanlarının istatistiksel olarak anlamlılığa yakın derecede yüksek olduğu saptandı. Ser/Ser genotipine sahip olan hastaların diğerlerine göre, WKET yanlış sayısı ve perseveratif hata sayısı yüksek, doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi ve kavramsal düzey tepki sayısı düşük bulundu. Gruplar arasında ST ve SBST puanlarında farklılık saptanmadı. **Sonuçlar:** Çalışmamızda, DRD3 Ser/Ser genotipine sahip hastaların glisin alleli taşıyanlara göre daha fazla psikotik belirti ve yürütücü işlev bozukluğuna sahip olduğu tespit edildi. Bu bulgular, DRD3 Ser9Gly polimorfizmlerinin psikotik belirti şiddeti ve yürütücü işlevlerle ilişkili olabileceğini göstermektedir. (Anadolu Psikiyatri Derg 2012; 13:184-190)

Anahtar sözcükler: Şizofreni, DRD3 Ser9Gly polimorfizm, bilişsel işlevler, pozitif belirtiler, negatif belirtiler

The relationship DRD3 Ser9Gly polymorphisms and cognitive functions in schizophrenia: a preliminary study**ABSTRACT**

Objective: Dopamine is a neurotransmitter that plays an important role in the etiopathogenesis of schizophrenia and cognitive functions. The aim of this study was to investigate the effects of the Ser9Gly polymorphisms of dopamine D3 receptor (DRD3) on clinical features and cognitive functions in schizophrenia. **Methods:** The subjects were comprised of 40 outpatients with schizophrenia fulfilling the DSM-IV criteria. Psychotic symptoms were assessed with Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) and Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). The DRD3 Ser9Gly polymorphisms were genotyped as serine/serine (Ser/Ser), serine/glycine (Ser/Gly), glycine/glycine (Gly/Gly). Neuropsychological evaluation included Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Stroop Test (ST), and Verbal Memory Processes Test (VMPT). **Results:** The mean age of patients was 37.84±12.68, mean education year was 10.33±3.42. It was determined that patients with DRD3 Ser/Ser genotype had higher SAPS scores than those with

¹ Yrd.Doç.Dr., ² Prof.Dr., ⁵ Psikolog, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri ABD, Denizli

³ Prof.Dr., ⁴ Yrd.Doç.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, Mersin

⁶ Yrd.Doç.Dr., Muğla Sağlık Yüksekokulu, Muğla

Yazışma adresi / Address for correspondence:

Yrd.Doç.Dr. Gülfizar SÖZERİ VARMA, Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri ABD, Doktorlar Cad., Denizli

E-mail: gvarma@pau.edu.tr

Geliş tarihi: 07.12.2011, **Kabul tarihi:** 22.07.2012

*Gly/Gly genotype. Thirty-eight patients completed the neuropsychological tests. The WCST conceptual response levels of patients with Ser/Ser genotype were lower than those of the patients with Ser/Gly genotype. The patients were grouped as Ser/Ser genotype carriers and glycine allele carriers. It was found that the patients with DRD3 Ser/Ser genotype had higher scores of SANS and SAPS (close to the level of statistical significance) in comparison to glycine allele carriers. Patients with Ser/Ser genotype had higher scores of errors and perseverative error, had lower scores of correct, number of completed categories, the percentage of conceptual level responses and number of conceptual level responses at WCST compared to those of the other group. There was no difference between groups regarding scores of ST and VMPT. **Conclusion:** The patients with DRD3 Ser/Ser genotype had more psychotic symptoms and executive dysfunctions than the glycine allele carriers. These results show that DRD3 Ser9Gly polymorphism may be related with psychotic symptom severity and executive functions. (Anatolian Journal of Psychiatry 2012; 13:184-190)*

Key words: schizophrenia, DRD3 Ser9Gly polymorphism, cognitive functions, positive symptoms, negative symptoms

GİRİŞ

Şizofreni hastalarında bellek, dikkat, yürütücü işlevler gibi temel bilişsel işlevlerde bozulma görülebilmekte ve bu bozulma şizofreninin uzun süreli sonuçlarını etkilemektedir.¹⁻⁴ Leeson ve ark.,⁵ şizofreni hastalarındaki sözel bellek dışında genel IQ, yürütücü işlevler ve öğrenme alanındaki bozulmaların prefrontal korteks bilgi işleme süreçlerindeki genel bir anormallikten kaynaklandığını öne sürmüştür. Şizofreninin gelişimsel bir bozukluk olduğu, prefrontal korteks ile diğer beyin alanları arasında işlevsel sinaptik bağlantıların yeterince gelişmediği düşünülmektedir. Normalde prefrontal korteks, mezolimbik dopaminerjik projeksiyon nöronları üzerinde baskılayıcı etki göstermekte, ancak prefrontal korteks yetersizliği durumlarında dopaminerjik hiperaktivite kontrol edilememekte, psikotik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Dopaminerjik aktivitenin artmasının pozitif psikotik belirtiler, azalmasının negatif psikotik belirtiler ve bilişsel işlev bozuklukları ile ilişkili olduğu bilinmektedir.⁶

Katekol-O-metiltransferaz (COMT), dopamin yıkımında rol alan ve dopamin nörotransmisyonunda değişikliklere yol açan bir enzimdir. COMT enzimi valin/metionin polimorfizmleri ile yapılan çalışmalar, dopamin nörotransmisyonunun şizofrenideki bilişsel işlevlerde önemli rol oynadığına işaret etmektedir.⁷⁻¹⁰ Günümüzde dopamin reseptörleri, dopamin reseptör 1 benzerleri (dopamin reseptörleri 1 ve 5) ve dopamin reseptör 2 benzerleri (dopamin reseptörleri 2, 3 ve 4) olarak sınıflandırılmaktadır. Dopamin reseptörlerinin yapısal, biyokimyasal özellikleri ve dağılımları büyük oranda aydınlatılmıştır. Ancak bu reseptörlerin tümünün işlevleri henüz tam olarak ortaya konmuş değildir. Dopamin reseptör 2 blokajının birçok antipsikotik için temel etki düzeneği olduğu bilinmektedir. Dopamin reseptör 3'ün de (DRD3) şizofreni etiyopatogenezi ve farmakoterapisinde rolünün olabileceği üzerinde durulmaktadır.¹¹⁻¹³

Dopamin reseptör 3'ün limbik alanda lokalize olduğu, bilişsel, emosyonel ve endokrin işlevlerde rol oynadığı bildirilmiştir.¹⁴ DRD3 serin9glisin

(Ser9Gly) polimorfizmleri glisin ve serin aleli taşıyıcılığına göre, serin/serin (Ser/Ser), serin/glisin (Ser/Gly) ve glisin/glisin (Gly/Gly) olarak genotiplendirilmiştir. DRD3 Ser9Gly polimorfizminde glisin aleli taşıyan genotiplerde reseptör afinitesinin yüksek olduğu, serin içeren yapıların daha az heterodimer kapasiteye sahip olduğu, bunun sonucu olarak sinyal iletim süreçlerinde daha az etkinlik gösterdiği ileri sürülmektedir.¹⁵ Avrupa'da yapılan bir çalışmada, şizofreni hastalarında Ser/Ser genotip sıklığının diğer genotiplere göre yüksek olduğu, Ser9Gly polimorfizmi ile şizofreniye yakınlık arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir.¹⁶ Ayrıca DRD3 Ser9Gly polimorfizmleri ile antipsikotiklere yanıt ve geç diskinezi riski arasında ilişki olduğu saptanmıştır.¹⁷⁻¹⁹ DRD3 Ser9Gly polimorfizmlerinin yürütücü işlevlerle ilişkisi konusunda çelişkili sonuçlar vardır. DRD3 Ser/Ser genotipine sahip olan şizofreni hastalarının yürütücü işlevlerde daha fazla bozulma gösterdikleri,²⁰ veya daha iyi performansa sahip oldukları²¹ bildirilmiştir.

Önceki çalışmalardan elde edilen veriler DRD3 Ser9Gly polimorfizminin şizofreni etiyopatogenezi, antipsikotiklere yanıt ve tardif diskinezi gelişiminin yanı sıra, bellek ve yürütücü işlevlerde rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada, DRD3 Ser9Gly polimorfizmlerinin psikotik belirti şiddeti ve bilişsel işlevlerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışmamız, 2007-2009 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Polikliniği'nde, DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı ile izlenen hastalarla yapıldı. Çalışmaya remisyon dönemindeki hastalar alındı. Depresyon varlığı, son altı ay içinde EKT yapılması ve zeka geriliği varlığı dışlama ölçütleri olarak kabul edildi. Pamukkale Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı, hasta ve yakınları araştırma ile ilgili bilgilendirildi ve gönüllü olanlar çalışmaya alındı.

Hastaların sosyodemografik özellikleri ve kliniğe

ilişkin bilgileri mevcut dosyalarından elde edildi. Pozitif psikotik belirtilerin şiddeti Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Positive Symptoms-SAPS),^{22,23} negatif belirtilerinin şiddeti Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Negative Symptoms-SANS)^{18,24} ile saptandı. Psikiyatrik muayenenin ardından hastalara ölçekler uygulandı, genetik analiz için kanları alındı ve bir hafta içinde nöropsikolojik testler tamamlandı. Kırk hastanın genetik analizleri yapıldı, DRD3 Ser9Gly polimorfizmleri belirlendi. İki hasta nöropsikolojik test aşamasını tamamlamadı. Nöropsikolojik değerlendirmeler 38 hasta üzerinden yapıldı.

Nöropsikolojik değerlendirme

Değerlendirme, Sözel Bellek Süreçleri Testinin ilk aşaması ile başladı, sonra sırasıyla Stroop Testi ve Wisconsin Kart Eşleme Testi uygulandı, (45 dakika sonra) Sözel Bellek Süreçleri Testi uzun süreli bellek tanıma ve hatırlama aşaması ile tamamlandı.

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET): Heaton²⁵ tarafından geliştirilmiş, Türkçe standardizasyon çalışması yapılmıştır.²⁶ WKET’inde başarı, eşleme ilkesinin kavranmasına bağlıdır. WKET performansı, uyarıcının geribildirimlerine dikkat edebilme, davranışın doğruluğu konusunda verilen geri bildirimden yararlanarak sınıflama ilkesini çıkarma, geçerli olduğu sürece bu ilkeyi kullanma, yanlış davranışa yol açtığına ise ilkeden vazgeçebilmeyi (davranış kurulumunu değiştirebilmeyi) içerir. WKET’te başarının değerlendirilmesinde bir diğer ölçüt perseverasyon eğilimidir. Perseverasyon, davranım ilkesi değiştiği halde bireyin daha önceki ilkeler doğrultusundaki davranımında ısrar etmesidir. Frontal lob işlevlerini değerlendiren bir test olup çalışma belleği, yürütücü işlevler ve dikkat performanslarını ölçmektedir.

Stroop Testi (ST): 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.²⁷ Yanlış sayısı ve tepki süresi gibi puanların hesaplandığı bu testte bozuk performans okuma gibi alışılmış (veya otomatik) bir tepkiye karşı koyamama ve bu nedenle renk söyleme süresinin uzaması veya yanlış rengin söylenmesi şeklinde kendini göstermektedir.²⁶

Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST): Bellekle ilgili birçok parametreyi birbirinden ayırt edebilen sözcük listesi öğrenme testidir.²⁸ SBST ile anlık bellek, öğrenme veya bilginin edinilmesi/kazanılması süreci ve anımsama (kendiliğinden anımsama ve tanıyarak anımsama) süreçleri değerlendiril-

rilebilmektedir. Test, birbiriyle ilişkisiz 15 sözcükten oluşur. Sözcükler birer saniye aralıklarla deneğe okunur ve akılda kalanların söylenmesi istenir. Bu, deneğin anlık belleği ve dikkati sürdürülebilmesi hakkında bilgi verir. İlk denemeden sonra aynı liste dokuz kez daha deneğe okunarak her kez akılda kalanların tümünü söylemesi istenir. Bu da deneğin öğrenme becerisi hakkında bilgi verir. Birinci ve ikinci aşamadan sonra teste yaklaşık 45 dakika ara verilir ve üçüncü aşama (uzun süreli bellek) gerçekleştirilir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.²⁹

Genetik analiz

Dopamin reseptör 3 (DRD3) geni Serin9Glisin (Ser9Gly) (rs6280) polimorfizmi genotipik analizinde DNA örnekleri, 10 ml EDTA’lı tam kan kullanılarak tuz çöktürme yöntemine göre elde edildi.³⁰ DRD3 geni (GenBank Accession Number NT_005612) Ser/Gly polimorfizmini belirlemek için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction-PCR) ve Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism-RFLP) yöntemleri kullanıldı. DRD3 geni Ser/Gly polimorfizmine özel oligonükleotid primer dizileri daha önce tanımlanmıştır.³¹⁻³⁴ PCR işlemi için, DRD3 gen bölgesi içeren primerler 5'-GCTCTATCTCCAACCTCTCACA-3' ve 5'-AAGTCTACTCACCTCCAGGTA-3' kullanılarak çoğaltıldı.

PCR içeriği 25 µl olarak hazırlandı: 100 ng DNA, 100 µm dNTPs, her bir primerden 20 pmol, 1.5 mM MgCl₂, 1x PCR tampon (NH₄)₂SO₄ (Fermentas, Vilnius, Lithuania) ve 1U Taq DNA polimeraz (Fermentas, Vilnius, Lithuania). Amplifikasyon işlemi PCR cihazında (Techne Flexigene, Cambridge, UK) yapıldı. PCR şartları; 95°C de 2 dakika ilk denatürasyon, 35 döngü; 95°C de 45 sn denatürasyon, 56°C de 1 dakika bağlanma ve 72°C de 2 dakika uzama, aşamalarını takiben, 72°C de 7 dakika son uzama aşaması gerçekleştirildi. Elde edilen PCR ürünleri 10 U M/IsI (Fermentas, Vilnius, Lithuania) enzimi 37°C de 14 saat bekletilerek RFLP işlemine tabi tutuldu. DRD3 geni genotipleri, 0.5µg/ml etidyum bromid içeren % 3.5 lük agaroz jelde 120 V da 40-50 dakika yürütülerek belirlendi. 100 baz çifti (bp) marker (Fermentas Vilnius, Lithuania) kullanılarak standart oluşturuldu. Jel UV görüntüleme sistemi (Vilber Lourmat) yardımıyla görüntülendi. M/IsI ile kesilen DRD3 gen ürünleri; Ser9Gly; Ser/Ser, Ser/Gly ve Gly/Gly genotipleri sırayla 304bp/111bp/47bp, 04bp/206bp/111bp/98bp/47bp ve 206bp/111bp/98bp/47bp şeklinde bantlarla gözlemlendi. Genotipleme, deneklerin durumunu (yaş, cinsiyet) bilmeyen araştırmacılar tarafından gerçekleştirildi.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS 17.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı testlerin yanı sıra, gruplar arasında ölçek puanlarının ve nöropsikolojik test performanslarının karşılaştırılmasında One Way ANOVA testi uygulandı. One Way ANOVA testi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunan değerler için farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Tukey testi ile araştırıldı. Örneklem sayımızın küçük olmasından dolayı, hastalar Ser/Ser genotipine sahip olanlar ve glisin alleli taşıyanlar (Ser/Gly ve Gly/Gly) olarak gruplandırıldı. Bu gruplandırma glisin aleli taşıyan genotiplerin dopamin afinitelerinin yüksek olması ve literatür göz önüne alınarak yapıldı.³⁵ İki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 17 kadın (%42.5) ve 23 erkek (%57.5) olmak üzere 40 şizofreni hastası katıldı. Hastaların yaş ortalaması 37.84 ± 12.68 olarak belirlendi. Hastaların %35'i çalışmıyordu ve %60'ı bekarı. Hastaların eğitim süresi ortalaması 10.33 ± 3.42 yıl, hastalık süresi 13.56 ± 9.54 yıl, hastaneye yatış sayısı 2.82 ± 2.53 olarak belirlendi. Hastaların %79.5'i yalnız atipik antipsikotik, %17.9'u atipik antipsikotik ve depo antipsikotik kombinasyonu, %2.6'sı sadece tipik antipsikotik kullanmaktaydı.

DRD3 Ser9Gly polimorfizm sıklıkları Ser/Ser genotipi %57.5 (s=23), Ser/Gly genotipi %30 (s=12), Gly/Gly genotipi %12.5 (s=5) olarak sap-

tandı. Gruplar arasında yaş, eğitim yılı, hastalık süresi ve SANS puanlarında farklılık saptanmadı (One Way ANOVA, hepsi için $p > 0.05$). SAPS puanlarında farklılık olduğu belirlendi ($F=4.48$, $p=0.019$, One Way ANOVA). Post-hoc analizlerde farklılığın Ser/Ser ve Gly/Gly genotiplerinden kaynaklandığı, Ser/Ser genotipine sahip hastaların SAPS puanlarının Gly/Gly genotipine sahip olanlara göre yüksek olduğu bulundu (sırasıyla, 45.27 ± 26.86 , 24.80 ± 17.70 , $p=0.056$, Tukey testi).

Ser/Ser (s=23), Ser/Gly (s=10) ve Gly/Gly (s=5) genotiplerinde olanların nöropsikolojik test puanları karşılaştırıldı. Gruplar arasında WKET kavramsal düzey tepki sayısında farklılık olduğu saptandı ($F=4.10$, $p=0.025$, One Way ANOVA). Farklılığın Ser/Ser ve Ser/Gly genotiplerindeki hastalardan kaynaklandığı, Ser/Ser genotipindeki hastaların WKET kavramsal düzey tepki sayısının daha düşük olduğu belirlendi (sırasıyla 26.81 ± 20.53 , 48.30 ± 19.64 , $p=0.029$, Tukey testi). Gruplar arasında ST ve SBST puanlarında anlamlı fark saptanmadı (hepsi için $p > 0.05$, One Way ANOVA).

Hastalar Ser/Ser genotipine sahip olanlar ve glisin aleli taşıyanlar (Ser/Gly ve Gly/Gly) olarak gruplandırıldı. İki grup arasında yapılan karşılaştırmada, Ser/Ser genotipinde olanların SANS puanlarının glisin aleli taşıyan gruba göre yüksek olduğu, SAPS puanlarının anlamlılığa yakın derecede yüksek olduğu belirlendi. İki grup arasında WKET yanlış sayısı, doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı, perseveratif hata sayısı, kavramsal düzey-

Tablo 1. DRD3 polimorfizmlerinin ölçek ve nöropsikolojik test puanlarının karşılaştırılması

Değişkenler	Ser/Ser genotipi Ort.±SS	Glisin aleli taşıyanlar Ort.±SS	z*	p
SAPS	45.27±26.86	24.80±17.70	1.873	0.061
SANS	55.50±23.21	35.70±22.13	2.258	0.024
WKET				
Yanlış sayısı	74.68±22.17	58.40±21.81	2.116	0.034
Doğru sayısı	50.90±18.65	66.10±17.31	2.239	0.025
Tamamlanan kategori sayısı	1.81±2.21	3.10±1.72	2.141	0.032
Perseveratif hata sayısı	60.81±36.04	35.90±23.76	1.912	0.056
Kavramsal düzey tepki sayısı	26.81±20.53	48.30±19.64	2.603	0.009
Kavramsal düzey tepki yüzdesi	23.31±19.66	39.10±17.42	2.280	0.023
Stroop Testi				
Süre farkı	69.47±47.12	85.40±33.06	1.802	0.071
Yanlış sayısı	2.95±6.13	2.00±3.64	0.292	0.770
SBST				
Anlık bellek	4.04±1.63	5.40±2.01	1.787	0.074
Öğrenme puanı	82.95±24.35	87.10±19.14	0.725	0.469
Uzun süreli bellek				
Hatırlama	9.17±3.08	9.00±2.10	0.099	0.921
Tanıma	5.17±2.70	5.70±1.82	0.615	0.539

SAPS: Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, SANS: Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi, SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi, * Mann-Whitney U testi,

tepki sayısı ve kavramsal düzey tepki oranı puanlarında farklılık olduğu bulundu (Tablo 1)

TARTIŞMA

Çalışmamızda, DRD3 Ser/Ser genotipine sahip olan hastaların glisin alleli taşıyan gruba göre negatif belirtilerde daha belirgin olmak üzere psikotik belirti şiddetinin yüksek olduğu saptanmıştır. Şizofreni hastalarında DRD3 Ser/Ser genotip sıklığının kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmektedir.¹⁶ Diğer taraftan, DRD3 Ser9Gly polimorfizm dağılımlarının şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında farklı olmadığını ve bu polimorfik yapılarla şizofreniye yatkınlık arasında ilişki bulunmadığını bildiren çalışmalar vardır.³⁶⁻⁴⁰ Bir meta-analiz çalışmasında, DRD3 Ser9Gly polimorfizmleri ve şizofreniye yatkınlık arasında ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır.⁴¹ DRD3 Ser9Gly polimorfizmi serin alleli taşıyan hastalarda antipsikotiklere yanıt oranının daha düşük olduğu gözlenmiştir.^{20,42} Önceki çalışmalar, DRD3 Ser9Gly polimorfizminin şizofreniye yatkınlıktan çok tedaviye yanıtta rol oynadığını düşündürmektedir. Bizim sonuçlarımız DRD3 Ser9Gly polimorfizmleri ile psikotik belirti şiddeti arasında ilişki olabileceğini göstermektedir.

Nöropsikolojik test puanları incelendiğinde, DRD3 Ser/Ser genotipine sahip olan hastalarımızın WKET performanslarının diğerlerine göre düşük olduğu, bu hastaların daha fazla yürütücü işlev bozukluğu gösterdiği belirlenmiştir. Ser/Ser genotipine sahip hastalarda WKET doğru sayısı ve kavramsal düzey tepki oranları düşük, yanlış sayısı ve perseveratif hata sayıları yüksek bulunmuştur. Kavramsal düzey tepki sayısının düşük olması, doğru yanıtın bulunmasına karşın bunu sürdürme becerisinin kısıtlı olduğunu göstermektedir. Perseveratif tepkilerde artış olması, kişinin yanlış yaptığında o andaki davranışın hatalı olduğuna ve değişmesi gerektiğine ilişkin uyarıya rağmen, eski/yanlış tepkiyi sürdürmede ısrar etmekte olduğuna işaret etmektedir. Ser/Ser genotipine sahip hastaların, düşünce süreci ve yeni davranışlar edinme/öğrenme ile ilgili güçlükler yaşadıkları, çözüm üretecek girişimlerde bulunamadıkları söylenebilir. Benzer sonuçlar elde edilen bir çalışmada, Ser/Ser genotipine sahip şizofreni hastalarının Ser/Gly genotipine sahip hastalara göre daha çok yürütücü işlev bozukluğu gösterdikleri bildirilmiştir. İki grup arasında sözel bellek testlerinde de farklılıklar saptanmıştır. Bu sonuçlar, Ser/Ser genotipine sahip şizofreni hastalarında yürütücü işlev bozukluklarının genel bilişsel bozulmadan kaynaklandığı şeklinde yorumlanmıştır.²⁰

Bir çalışmada, bizim sonuçlarımızdan farklı olarak, Ser/Ser genotipine sahip bireylerin yürütücü işlev-

lerde daha başarılı olduğu bildirilmiştir.²¹ Bu çalışmada, yaşları 11-17 yıl arasında olan ve ilk psikotik atağını geçiren hastalar değerlendirilmiştir. Bu hastalara izlemede şizofreninin yanı sıra, şizo-afektif bozukluk, psikotik bulgulu duygudurum bozukluğu ve psikotik bulguları olan obsesif kompulsif bozukluk gibi farklı tanıları konulduğu görülmektedir. Yazarların dikkati çektiği gibi, elde edilen farklı sonuçlar bu çalışmanın örnekleminin genç ve klinik olarak heterojen bir grup olmasından kaynaklanmış olabilir. Diğer bir çalışmada, şizofreni hastalarında yaygın görülen dopamin reseptör (DRD1, DRD2, DRD3 ve DRD4) gen polimorfizmleri ile WKET performansları arasındaki ilişki araştırılmıştır. DRD1 ve DRD2 ile ilgili pozitif sonuçlar elde edilirken, DRD3 ve DRD4 gen polimorfizmleri ile WKET performansı arasında ilişki saptanmamıştır.⁴³

Çalışmamızda, DRD3 Ser9Gly polimorfizmleri üç grup olarak karşılaştırıldığında (Ser/Ser, Ser/Gly, Gly/Gly), gruplar arasında WKET'te yalnız kavramsal düzey tepki sayısında farklılık saptanmıştır. Oysa Ser/Ser ve glisin aleli taşıyanlar olarak yapılan ikili karşılaştırmada, yürütücü işlevlerde daha belirgin farklılıklar elde edilmiştir. Hasta sayımızın az olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Bununla birlikte, çalışmamız az sayıda araştırmanın yapıldığı ve henüz tutarlı bulguların olmadığı bir alanda ipuçları vermekte, DRD3 Ser9Gly polimorfizmlerinin psikotik belirti şiddeti ve yürütücü işlevlerle ilişkisi olabileceğine işaret etmektedir.

DRD3 Ser9Gly polimorfizmleri arasında ST performansları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ser/Ser genotipine sahip hastaların glisin aleli taşıyan gruba göre ST sözcük okuma süreleri daha kısa, ancak renk söyleme aşamasında yanlış sayılarının yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, Ser/Ser genotipine sahip hastaların iyi görünme çabalarına karşın, başarısızlık ile sonuçlanan öngörüsüz davranışlar gösterdikleri şeklinde yorumlanabilir. Ser/Ser ve glisin alleli taşıyan gruplarda SBST performansları, anlık bellek ve öğrenme puanları normal aralığın altında olmasına karşın (testin standart puanlarına göre incelendiğinde²⁶), gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bazal ganglionlardaki DRD2/DRD3 reseptör yoğunluğunun sözel bellek ve çalışma belleği ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.⁴⁴ Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, DRD2 ve DRD3 reseptörlerinin öğrenme ve bellek üzerinde zıt etkiler gösterdiği, DRD2 aracılığı ile uyarılmanın, DRD3 aracılığı ile ortaya çıkan inhibisyonun bellek işlevlerinde bir denge oluşturduğu öne sürülmektedir.⁴⁵ Sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada ise, DRD2/DRD3 reseptör bağlanma potansiyelinin sözel öğrenme süreçleriyle ilişkisi olmadığı belirlenmiştir.⁴⁶ Bellek ve öğrenme

beyinde birçok alanı ve farklı nörotransmitteri ilgilendiren bir süreçtir. Kısa süreli bellek veya çalışma belleği pariyetal korteks ve dorsolateral prefrontal korteksle, bilginin kodlanması ve pekiştirilmesi limbik sistemle, depolanması korteksle, bilginin geri çağırılması ise prefrontotemporopolar ağ ile ilişkilidir.⁴⁷ Bizim çalışmamızda, DRD3 polimorfik yapıları ile bellek ve dikkat süreçleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu alanda dopaminin diğer reseptör alt tiplerinin birlikte ele alındığı çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamız, psikotik bozukluklar polikliniğine düzenli olarak kontrole gelen, temel eğitimini tamamlamış ve düzenli antipsikotik ilaç alan şizofreni hastaları ile yapılmıştır. Hasta sayımızın az olması, sağlıklı kontrol grubu bulunmaması ve

kullanılan ilaçların bilişsel işlevler üzerine etkisinin ihmal edilmiş olması çalışmamızın sınırlılıklarıdır. Sonuçlarımızı değerlendirirken bu sınırlılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Daha geniş bir örneklemde sonuçlarımızın yinelenmesi gerekmektedir.

SONUÇ

Çalışmamızda, DRD3 Ser9Gly polimorfizmlerinin psikotik belirti şiddeti ve bilişsel işlevlerle ilişkisi araştırılmıştır. DRD3 Ser/Ser genotipine sahip hastaların daha fazla psikotik belirtiyeye sahip olduğu ve daha fazla yürütücü işlev bozukluğu gösterdikleri saptanmıştır. Bulgularımız, DRD3 Ser9Gly polimorfizminin prefrontal bölge dopamin etkinliğinde rol oynadığına işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

- Mahurin RK, Velligan DJ, Miller AL. Executive-frontal lobe cognitive dysfunction in schizophrenia: a symptom subtype analysis. *Psychiatry Res.* 1998; 79:139-149.
- Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 1999; 156:358-366.
- Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1105-13.
- Be'chard-Evans L, Iyer S, Lepage M, Joober R, Malla A. Investigating cognitive deficits and symptomatology across pre-morbid adjustment patterns in first-episode psychosis. *Psychol Med.* 2010; 40: 749-759.
- Leeson VC, Robbins TW, Franklin C, Harrison M, Harrison I, Ron MA et al. Dissociation of long-term verbal memory and fronto-executive impairment in first-episode psychosis. *Psychol Med* 2009; 39:1799-808.
- Alptekin K. Şizofreni tedavisinde yeni kuşak antipsikotikler: dopamin sistemi dengeleyicileri ve aripiprazol. *Klinik Psikiyatri Bülteni* 2008; 18 (Suppl.1): 21-26.
- Bilder RM, Volavka J, Czobor P, Malhotra AK, Kennedy JL, Ni X, et al. Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52:701-707.
- 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; 23:2008-2013.
- Handoko HY, Nyholt DR, Hayward NK, Nertney DA, Hannah DE, Windus LC, et al. Separate and interacting effects within the catechol-O-methyltransferase (COMT) are associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2005; 10:589-597.
- Sözeri Varma G, Karadağ F, Erdal ME, İzci Ay Ö, Levent N, Tekkanat Ç, ve ark. Katekol-O-metiltransferaz geni Val158Met polimorfizminin şizofreni hastalarındaki bilişsel işlevlere etkileri. *Klinik Psikiyatri Bülteni* 2011; 21:24-32.
- Oak JN, Oldenhof J, Van Tol Hubert HM. The dopamine D receptor: one decade of research. *Eur J Pharmacol* 2000; 405:303-327.
- Sayın A. Dopamin reseptörleri ve sinyal iletim özellikleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2008; 11:125-134.
- Uzbay T. Şizofreni tedavisinde yeni farmakolojik yaklaşımlar. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2009; 20:175-182.
- Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990; 13:146-151.
- Scarselli M, Novi F, Schallmach E, Lin R, Baragli A, Colzi A, et al. D2/D3 dopamine receptor heterodimers exhibit unique functional properties. *J Biol Chem* 2001; 276:30308-30314.
- Spurlock G, Williams J, McGuffin P, Aschauer HN, Lenzinger E, Fuchs K et al. European Multicentre Association study of schizophrenia: a study of the DRD2 Ser311Cys and DRD3 Ser9Gly polymorphisms. *Am J Med Genet.* 1998; 7:24-28.
- Liao DL, Yeh YC, Chen HM, Chen H, Hong CJ, Tsai SJ. Association between the Ser9Gly polymorphism of the dopamine D3 receptor gene and tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 2001; 44: 95-98.
- Lerer B, Segman RH, Fangerau H, Daly AK, Basile VS, Cavallaro R et al. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology.* 2002; 27:105-119.
- Barlas IO, Cetin M, Erdal ME, Semiz UB, Basoglu C, Ay ME, et al. Lack of association between DRD3 gene polymorphism and response to clozapine in Turkish schizophrenia patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009; 150:56-60.
- Szekeres G, Kéri S, Juhász A, Rimanóczy A, Szendi I, Czimmer C, et al. Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in cognitive dysfunctions and therapeutic response to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 124:1-5.
- Bombin I, Arango C, Mayoral M, Castro-Fornieles J, Gonzalez-Pinto A, Gonzalez-Gomez et al. DRD3, but not COMT or DRD2, genotype affects executive functions in healthy and first-episode psychosis adolescents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147:873-879.

22. Andreasen NC. Methods for assessing positive and negative symptoms. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1990; 24:73-88.
23. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Reliability and validity of the Turkish version of Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). *Düşünen Adam* 1991; 4:20-24.
24. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Reliability and validity of the Turkish version of Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). *Düşünen Adam* 1991; 4:16-19.
25. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss CG. Wisconsin card sorting test manual: Revised and expanded. Florida, Psychological Assessment Resources, 1993.
26. Karakaş S. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. İkinci baskı, Ankara, Eryılmaz Ofset, 2006.
27. Stroop JR. The basis of ligons theory. *Am J Psychol* 1935; 47:499-504.
28. Rey A. *Lexamen clinique en psychologie*. Paris, Presse Universitaire de France, 1964.
29. Öktem-Tanor O. A verbal test of memory processes: a preliminary study. *Arch Neuropsychiatry* 1992; 29:196-206.
30. Miller SA, Dykes, DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16:1215.
31. Hawi Z, McCabe U, Straub RE, O'Neill A, Kendler KS, Walsh D, et al. Examination of new and reported data of the DRD3/Mscl polymorphism: no support for the proposed association with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1998; 3:150-155.
32. Malhotra AK, Goldman D, Buchanan RW, Rooney W, Clifton A, Kosmidis MH, et al. The dopamine D3 receptor (DRD3) Ser9Gly polymorphism and schizophrenia: a haplotype relative risk study and association with clozapine response. *Mol Psychiatry* 1998; 3:72-75.
33. Krebs MO, Sautel F, Bourdel MC, Sokoloff P, Schwartz JC, Olié JP, et al. Dopamine D3 receptor gene variants and substance abuse in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1998; 3:337-341.
34. Scharfetter J, Chaudhry HR, Hornik K, Fuchs K, Sieghart W, Kasper S, et al. Dopamine D3 receptor gene polymorphism and response to clozapine in schizophrenic Pakistani patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 10:17-20.
35. Tee SF, Tang PY, Loh HC. No evidence for association between DRD3 and COMT with schizophrenia in a Malay population. *Genet Mol Res* 2011; 10:1850-1855.
36. Chen CH, Liu MY, Wei FC, Koong FJ, Hwu HG, Hsiao KJ. Further evidence of no association between Ser9Gly polymorphism of dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1997; 74:40-43.
37. Lorenzo CV, Baca-García E, Hernandez MD, Martin CB, Perez-Rodriguez MM, Saiz-Gonzalez MD, et al. No association between the Ser9Gly polymorphism of the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia in a Spanish sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144:344-346.
38. Utsunomiya K, Shinkai T, De Luca V, Hwang R, Sakata S, Fukunaka Y, et al. Genetic association between the dopamine D3 gene polymorphism (Ser9Gly) and schizophrenia in Japanese populations: evidence from a case-control study and meta-analysis. *Neurosci Lett* 2008; 444:161-165.
39. Fathalli F, Rouleau GA, Xiong L, Tabbane K, Benkelfat C, Deguzman R et al. No association between the DRD3 Ser9Gly polymorphism and schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 98:98-104.
40. Sáiz PA, García-Portilla MP, Arango C, Morales B, Arias B, Corcoran P, et al. Genetic polymorphisms in the dopamine-2 receptor (DRD2), dopamine-3 receptor (DRD3), and dopamine transporter (SLC6A3) genes in schizophrenia: Data from an association study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34:26-31.
41. Ma G, He Z, Fang W, Tang W, Huang K, Li Z, et al. The Ser9Gly polymorphism of the dopamine D3 receptor gene and risk of schizophrenia: an association study and a large meta-analysis. *Schizophr Res* 2008; 101:26-35.
42. Lane HY, Hsu SK, Liu YC, Chang YC, Huang CH, Chang WH. Dopamine D3 receptor Ser9Gly polymorphism and risperidone response. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 6-11.
43. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Kapelski P, Dmitrzak-Weglaz M, Hauser J. An association study of dopamine receptors polymorphisms and the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia. *J Neural Transm* 2005; 112:1575-1582.
44. Chen PS, Yang YK, Lee YS, Yeh TL, Lee IH, Chiu NT, et al. Correlation between different memory systems and striatal dopamine D2/D3 receptor density: a single photon emission computed tomography study. *Psychol Med* 2005; 35:197-204.
45. Sigala S, Missale C, Spano P. Opposite effects of dopamine D2 and D3 receptors on learning and memory in the rat. *Eur J Pharmacol* 1997; 336:107-112.
46. Lumme V, Hirvonen MM, Ilonen T, Hirvonen J, Nägren K, Hietala J. Cortical dopamine D2/D3 receptors and verbal memory in man. *Neuroimage* 2010; 51:918-922.
47. Özen NE, Rezaki M. Prefrontal Korteks: bellek işlevi ve bunama ile ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2007; 18:262-269.