

Şizofreni Hastalarında BDNF Geni Val66Met Polimorfizminin İntihar Girişimi, Odaklanmış Dikkat ve Yanıt İnhibisyonu ile İlişkisi

Association of BDNF Gene Val66Met Polymorphism with Suicide Attempts, Focused Attention and Response Inhibition in Patients with Schizophrenia

Özlem BOLAT KAYA¹, Hasan KAYA², Aybeniz CİVAN KAHVE², Aslı ENEZ DARÇIN³, Raziye Serçin YALÇIN ÇAVUŞ⁴, Nesrin DİLBAZ⁵

¹Serbest Psikiyatrist, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara, Türkiye

³İstanbul Avcansaray Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁴Serbest Psikiyatrist, Uşak, Türkiye

⁵Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada remisyondaki şizofreni hastalarında BDNF geni Val66Met polimorfizmi ile klinik belirtiler, dikkat ve yürütücü işlevler arasındaki ilişki araştırıldı. Ayrıca BDNF geni Val66Met polimorfizmi, dikkat ve yürütücü işlevler sağlıklı kontroller ile şizofreni hastaları arasında karşılaştırıldı. Böylece hem şizofreni etiyolojisini hem de bilişsel işlevleri etkileyebilecek genetik faktörler değerlendirildi.

Yöntem: BDNF Val66Met gen polimorfizmi 102 şizofreni hastasında ve 98 sağlıklı kontrolde araştırıldı. Bilişsel işlevler Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) ve Stroop Testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastalar ve sağlıklı kontroller arasında BDNF Val66Met

polimorfizminin genotipik veya allel dağılımı açısından fark yoktu. Met aleli olan hastalarda (Val/Met ve Met/Met) anlamlı olarak daha yüksek intihar girişimi yüzdesi bulundu. Met aleli, şizofreni hastalarında odaklanmış dikkat ve yanıt inhibisyonundaki başarısızlıkla ilişkiliydi.

Sonuç: Met allelinin varlığı, şizofreni hastalarında intihar girişimi riski ile ilişkili olabilir. Odaklanmış dikkat ve yanıt inhibisyonu gibi yürütücü işlev alanlarındaki bozulma, Met alleli ile ilişkili görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, bilişsel fonksiyonlar, BDNF, Val66Met polimorfizmi

ABSTRACT

Introduction: The relationship between BDNF gene Val/Met polymorphism and clinical symptoms, attention and executive functions in patients with schizophrenia was investigated in this study. Also, BDNF Val66Met gene polymorphism was compared between patients and healthy controls. Thus, genetic factors that may affect both the etiology and cognitive function of schizophrenia were evaluated.

Methods: BDNF Val66Met gene polymorphism was investigated in 102 patients with schizophrenia and 98 healthy controls. Cognitive functions were evaluated by the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and Stroop Test.

Results: There was no difference in terms of the genotypic or allelic

distribution of BDNF Val66Met polymorphism between patients and healthy controls. A significantly higher percentage of suicide attempts were found in the patients having Met allele (Val/Met and Met/Met). Met allele was associated with failure in focused attention and response inhibition in patients with schizophrenia.

Conclusion: The presence of the Met allele could be associated with the risk of suicide attempts in patients with schizophrenia. Impairment in executive function areas, such as focused attention and response inhibition appears to be related to the Met allele.

Keywords: Schizophrenia, cognitive functions, BDNF, Val66Met polymorphism

Cite this article as: Bolat Kaya Ö, Kaya H, Civan Kahve A, Enez Darçin A, Yalçın Çavuş RS, Dilbaz N. Şizofreni Hastalarında BDNF Geni Val66Met Polimorfizminin İntihar Girişimi, Odaklanmış Dikkat ve Yanıt İnhibisyonu ile İlişkisi. Arch Neuropsychiatry 2022;59:91-97.

GİRİŞ

Bilişsel işlevlerde bozulma şizofreni hastalarında yaygındır ve bu bozukluğun hastalığın temel özelliklerinden biri olduğu düşünülmektedir. Dikkatin üst düzey bilişsel süreçler için birincil basamak olması nedeniyle dikkatteki bozulma birçok diğer bilişsel işlevdeki başarıyı kısıtlamaktadır (1). Şizofreni hastalarında; planlama, mental aktivitenin başlatılması ve bilgi işleme hızında bozulma

mevcuttur. Bu hastalardaki planlama, amaca yönelik davranışı sürdürme ve davranışsal esneklik alanlarındaki bozulma dorsolateral prefrontal korteks etkilenimini göstermektedir (2). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nöronal farklılaşma, proliferasyon ve sinaptik plastisite ile ilişkilidir ve aynı zamanda öğrenme ve hafıza gibi bilişsel süreçlerin önemli bir düzenleyicisi olduğu bilinmektedir (3).

Öne Çıkan Noktalar

- BDNF Val66Met polimorfizminin şizofreniye yatkınlığı göstermede genetik bir belirleyici olmadığı sonucuna varılmış, hasta ve kontrol grupları arasında genotip ve alel dağılımları açısından fark saptanmamıştır.
- BDNF sisteminde daha düşük aktivite anlamına gelen Met alelinin varlığının (Val/Met ve Met/ Met) şizofreni hastalarında intihar girişimi riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur.
- Met aleli olan şizofreni hastalarında Val aleli olanlara göre Stroop testi tüm alt ölçek süreleri daha uzun olarak bulunmuştur.
- Met aleline sahip olmak, şizofreni hastalarında odaklanmış dikkat ve yanıt inhibisyonu gibi frontal bölge işlevlerinde bozulmayı derinleştiriyor olabilir.
- BDNF geni Val66Met polimorfizminin; Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) ile ölçülen yürütücü işlevler, perseverasyon, işlem belleği, kavramsallaştırma ve soyut düşünme gibi alanlarda bir rol oynadığı tespit edilememiştir.

BDNF geni kromozom 11p13'te, p14 sınırında bir lokalizasyondadır. (4). BDNF genini kodlayan dizideki tek bir nükleotid polimorfizmi (196. nükleotidde olan guanin-adenin değişikliği) 66. kodonda valin-metiyonin değişikliği ile sonuçlanır (rs6265: Val66Met). Val66Met polimorfizminin BDNF prekürsörünün (proBDNF) hücre içi trafiği ve paketlenmesinde rol oynadığı, ancak olgun BDNF proteininin işlevinde önemli bir rolü olmadığı bilinmektedir. ProBDNF'deki değişiklikler sinaptik plastisite için önemlidir. Bu polimorfizm BDNF'nin hücre içi trafiğini ve aktivite-bağımlı salgılanmasını etkiler ve hipokampal işlevler üzerinde etkisi vardır (5). Bu polimorfizmin klinik bulgularla ilişkisi önemli bir araştırma konusu olmuştur. Daha önceki çalışmalarda, BDNF Val66Met polimorfizminin şizofrenide başlangıç yaşını ve klinik fenotipi değiştirdiği bulunmuştur (6). Literatürde, şizofreni hastalarında bilişsel işlevlerin BDNF Val66Met polimorfizmi ile olan ilişkisini değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Zhang ve arkadaşları şizofreni hastalarında BDNF Val66Met polimorfizminin görsel-uzamsal/kurgusal performans ile ilişkili olduğunu göstermişler ve Met alelini azalmış dikkat ile ilişkilendirmişlerdir (7). Diğer yandan, Rybakowski ve arkadaşları Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) ile bilişsel işlevleri değerlendirerek, Val66Met polimorfizminin bipolar bozuklukta bilişsel işlevleri etkilediğini, ancak şizofreni ile bir ilişki göstermediğini öne sürmüşlerdir (8).

Bu farklılıklar şizofreninin heterojen doğasından kaynaklanıyor olabilir. Bildirilen bu farklı sonuçlar hastalığın klinik özellikleri ve şiddeti de dahil olmak üzere bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur. Bu amaçla çalışmamızda hastalığın klinik şiddeti ve özellikleri ile bilişsel değişikliklerin Val66met aleli ile ilişkili olup olmadığı incelenmiştir. Hipotezimiz, Val66met polimorfizminde Met aleli olan şizofreni hastalarının daha erken başlangıç yaşı, daha şiddetli hastalık belirtileri ve WKET ve Stroop testlerinde daha kötü performans gösterebilecekleridir. Ayrıca şizofreni hastaları sağlıklı kontrollerle BDNF Val66Met gen polimorfizmi açısından karşılaştırılarak şizofreni etiyojisi etkileyebilecek genetik faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışmamız, şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda bir gen lokalizasyonundaki bir alel sıklığının incelenerek sonuçların istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılması esasına dayanan bir ilişkilendirme çalışmasıdır. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan 04/01/2012 tarihinde 2011/295 kayıt numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Yazılı bilgilendirilmiş onam çalışmaya dahil edilen tüm bireysel katılımcılardan alınmıştır.

Katılımcılar

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran ve DSM-IV-TR'ye göre şizofreni tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya son altı ayda stabil dozda ilaç tedavisi alan remisyondaki 102 şizofreni hastası dahil edildi. Bilişsel performansı değerlendiren ölçeklerin uygulanabilmesi için hasta grubuna en az beş yıllık eğitim almış bireyler dahil edildi. Mental retardasyon, nörolojik hastalık öyküsü, son altı ayda devam eden madde kullanımı, bilinç kaybına neden olacak kafa travması öyküsü, son altı ayda depresyon öyküsü olan hastalar çalışmaya kabul edilmedi.

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) alt puanlarının tümünden (sanrılar, olağandışı düşünce içeriği, varsanılar, düşünce dağınıklığı, manyerizm/vücut duruşu, duygulanımda küntleşme, sosyal geri çekilme, konuşmanın kendiliğinden ve acıkı olmasının kaybı) üç veya daha az puan alan hastalar remisyonda kabul edildi (9). Bu hastalar kliniğimizde takip edildiği için sistemden poliklinik notları incelendi. Altı ay ya da daha uzun süredir hastane yatışı olmayan, tedavi değişikliği yapılmayan ve görüşme anında kaydedilen PANSS skorlarına göre remisyon kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu ise aynı hastanede çalışan sağlık meslek mensubu ve yakınlarından, araştırmaya katılmayı kabul eden, yaş, cinsiyet ve medeni durum açısından eşleşen 98 sağlıklı gönüllü ile oluşturuldu. Hasta grubu dışlama kriterlerine ek olarak daha önce psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar veya birinci derece akrabalarında şizofreni hastası olanlar kontrol grubuna alınmadı.

Prosedür

Çalışmaya dahil edilen şizofreni hastaları ile görüşülerek sosyodemografik veriler elde edildi. Hem klinik görüşmeler hem de PANSS yapıldı ve remisyon durumu değerlendirildi. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (ÇŞDÖ) depresyonu dışlamak için kullanıldı. Kontrol grubuna, psikiyatrik bozuklukları dışlamak için DSM-IV-TR Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) uygulandı ve sosyodemografik özellikler kaydedildi. Hastaların bilişsel işlevlerini değerlendirmek için, daha önce bilişsel işlevleri değerlendirmek için kullanılan ve literatürde yaygın olarak kabul edilen iki temel ölçüm aracı (WKET ve Stroop Testi) kullanıldı. BDNF Gen polimorfizm tipini belirlemek için 5 cc periferik kan örneği alındı. Açlık ve örnek alma zamanı gibi değişkenlerin genetik analizde bir fark yaratmaması nedeniyle, hastaların polikliniğe başvurdukları saatlerde, onamları alındıktan sonra mesai saatleri içinde kan örnekleri alındı. Alınan numune Hacettepe Teknokent Araştırma ve Geliştirme Laboratuvarlarında analiz edildi.

Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik Veri Formu: Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum, ikamet durumu, çalışma durumu, alkol ve madde kullanım geçmişi gibi demografik bilgileri içerir. Hasta grubu için ayrıca hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastalığın alt tipi, hastaneye yatış sayısı, kullanılan ilaç tedavileri, aile öyküsü gibi bilgileri de içerir. Bireylerin ve yakınlarının ifadelerine göre hastalık süreleri ve tedavi edilmeyen psikoz süreleri kaydedildi.

DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I): First ve arkadaşları tarafından DSM-IV Eksen I bozukluklarını değerlendirmek için geliştirilen yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir (10). Ölçeğin Türkçeye uyarlaması, geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (11).

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET): Frontal lob işlevlerini değerlendiren bir test olup işlem belleğini, yürütücü işlevleri ve dikkat performanslarını ölçer. Heaton ve arkadaşları (12) tarafından geliştirilmiştir. Karakaş S. Türkiye'deki geçerlik ve güvenilirlik çalışmasını yapmıştır (13). WKET'de toplam 13 farklı puan hesaplanmaktadır: Toplam tepki sayısı (WKET-1), toplam yanlış sayısı (WKET-2), toplam doğru sayısı (WKET-3), tamamlanan kategori sayısı (WKET-4), perseveratif tepki sayısı (WKET-5), perseveratif hata sayısı (WKET-6), perseveratif olmayan hata sayısı (WKE-7), perseveratif hata yüzdesi (WKET-8), ilk kategoriye tamamlanmada kullanılan tepki sayısı (WKET-9), kavramsal düzey tepki sayısı (WKET-10), kavramsal düzey tepki yüzdesi (WKET-11), kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı (WKET-12), öğrenmeyi öğrenme puanı (WKET-13).

Stroop Testi: Algısal kurulumu, değişen talepler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında değiştirebilme becerisini; alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabileme yeteneğini ve dikkat sürecini ölçer (14). Hata 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 (13). Beş bölümden oluşur ve her biri için beş ayrı tamamlanma süresi hesaplanır. Stroop-1: Siyah basılmış renk isimlerini okuma süresi, Stroop-2: Farklı renklerde basılmış renk isimlerini okuma süresi, Stroop-3 renkli basılmış dairelerin rengini söyleme süresi, Stroop-4: renkli basılmış nötr kelimelerin rengini söyleme süresi ve Stroop-5: Farklı renklerde basılmış renk isimlerinin rengini söyleme süresi. Ayrıca Stroop 5'ten Stroop 2 çıkarılarak Stroop interferansı hesaplanmış ve analize dahil edilmiştir.

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS): Şizofreni ve diğer psikotik bozuklukları olan hastalarda genel psikopatoloji ve semptom düzeyini ölçmek için kullanılır. 1987 yılında Kay ve ark. tarafından geliştirilmiştir (15). Türkçe geçerlik ve güvenilirliği 1999 yılında Kostakoğlu ve ark. tarafından yapılmıştır (16).

Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (ÇSDÖ): Görüşmeci tarafından şizofreni hastalarında depresyonu değerlendirmek, depresif belirtileri ve şiddetindeki değişimi ölçmek için kullanılan bir ölçektir. Addington ve ark. tarafından geliştirilmiştir. (17). Şizofreni hastalarında depresyonu dışlamak için kullanılan bu test için kesme değeri 11 olarak kabul edildi. On birin altındaki puanlar çalışmaya dahil edildi (18).

DNA Analizi ve BDNF Gen Polimorfizmlerinin Belirlenmesi

Çalışma grubuna dahil edilen hasta grubu ve sağlıklı kontrollerden 0,5 M EDTA tüplere toplam 5 cc kan alındı ve -20°C'de saklandı. DNA İzolasyonu: Hazır spin kolon DNA izolasyon kiti ile yapıldı (Bioteke, DP1802). Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) amplifikasyonu için 2 mM MgCl₂ (Bioron, Almanya), 0,15 mM dNTP (her birinden) (Larova, 0100), 0,5 pmol/µl her primerden (Alpha, Kanada), 2,5U/µl Hot Start Taq DNA polimeraz enzimi (Bioron, Almanya) ve PCR tamponu kullanıldı. Primer 1 (Forward) dizisi: TGTTTGCAGCATCTAGGTAAT, Primer 2 (Revers) dizisi: ATGGGACTCTGGAGAGCGTG idi. Amplifikasyonlar farklı dakikalarda yapıldı ve 35 döngülük bir programla derecelendirildi. Val66Met genotipini belirlemek için amplifikasyon ürünleri, beş ünite/µl Nla III (5'CATG 3') kısıtlama enzimleri ile 37°C'de 3,5 saat inkübe edildi. Daha sonra enzim kesim ürünlerinden 246 bp fragmanı BDNF Val/Val genotipi; 246, 168 ve 78 bp fragmanları BDNF Val/Met genotipi; 168 ve 78 bp'lik fragmanlar Met/Met mutant alel genotipi olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Şizofreni ve normal kontrollerdeki Hardy-Weinberg dengesi, uyum iyiliği için χ^2 testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak gösterilmiştir. Student t-testi ortalamalar açısından hasta ve kontrol grupları arasındaki farkın önemini değerlendirdi. Hasta ve kontrol grupları ile genotip grupları arasındaki ortanca değer farkının anlamlılığı Mann Whitney U-testi ile araştırıldı.

İntihar girişimi öyküsünü yordamak için klinik ve nöropsikolojik değişkenler kullanılarak ikili lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak kabul edildi. Veriler Sosyal Bilimler için İstatistik Programı (SPSS) sürüm 22 ile analiz edildi.

BULGULAR

Sosyodemografik Bulgular

Hasta grubunun 69'u (%67,6) erkek, 33'ü (%3,4) kadın; kontrol grubunun 62'si (%63,3) erkek, 36'sı (%36,7) kadındı. Ortalama yaş 33,8±8,7 idi. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de verilmiş olup, gruplar arasında eğitim süresi dışında istatistiksel olarak

Tablo 1. Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik/klinik özellikleri ile BDNF geni Val-66-Met polimorfizmlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Şizofreni hastaları (n:102)	Sağlıklı kontroller (n:98)	İstatistiksel analiz
Yaş (yıl), ortalama±SS	34,9±9,0	32,7±8,2	t=1,185 p=0,071
Cinsiyet, n (%)			$\chi^2=0,425$ p=0,515
Kadın	33 (%32,4)	36 (%36,7)	
Erkek	69 (%67,6)	62 (%63,3)	
Eğitim (yıl), ortalama±SS	9,9±3,1	11,2±3,4	t=2,648 p=0,009
Medeni durum, n (%)			$\chi^2=3,952$ p=0,139
Evli	32 (%31,4)	44 (%44,9)	
Bekar	53 (%52)	42 (%42,9)	
Dul	17 (%16,7)	12 (%12,2)	
Çalışma durumu, n (%)			$\chi^2=2,814$ p=0,093
Çalışıyor	40 (%40,2)	50 (%50,1)	
Çalışmıyor	62 (%60,8)	48 (%49,9)	
BDNF geni Val-66-Met, n (%)			$\chi^2=0,015$ p=0,902
Val/Val	71 (%69,6)	69 (%70,4)	
Val/Met veya Met/Met	31 (%30,4)	29 (%29,6)	
Hastalık başlangıç yaşı (yıl), ortalama±SS	23,1±6,6		
Tedavisiz süre (ay), ortalama±SS	17,2 ± 29,7		
Hastalık süresi (ay), ortalama±SS	140,6 ± 107		
İntihar girişimi öyküsü, n (%)	31 (%30,4)		
Klorpromazin eşdeğer dozu (mg), ortalama±SS	634,3±436,2		
PANSS puanı, ortalama±SS			
Pozitif semptomlar	13±4,8		
Negatif semptomlar	18±5,6		
Genel psikopatoloji	29,5±7,9		
Toplam	60,5±16,5		

BDNF: beyin-kaynaklı nörotrofik faktör, Val: Valin, Met: Metiyonin, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, SS: Standart sapma.

fark bulunmadı ($t=2,648$ $p=0,009$). Altmış bir hastanın (%59,8) ailesinde şizofreni öyküsü yokken, 41'inin (%40,2) ailesinde şizofreni öyküsü vardı. Yirmi dokuzunun (%28,4) birinci derece akrabasında hastalık öyküsü, 12'sinin (%11,8) ikinci derece akrabasında hastalık öyküsü vardı. Hastaların tedavileri değerlendirildiğinde 57'si (%55,9) tek, 45'i (%44,1) en az iki antipsikotik kullanıyordu. Yüz iki hastanın beşinde (%4,9) tipik antipsikotik kullanımı varken, 97'sinde (%95,1) atipik antipsikotik kullanımı vardı. Kullanılan antipsikotiklerin klorpromazin eşdeğer dozu, geçmişte intihar girişimi öyküsü ve hastaların PANSS skorları Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların ortalama CŞDÖ puanı $3,04\pm 3,4$ olarak bulundu (minimum=0, maksimum=10).

Bilişsel İşlevler

WKET-3 ($z=-2,112$, $p=0,035$), WKET-4 ($z=-3,185$, $p=0,001$), WKET-10 ($z=-3,408$, $p=0,001$), WKET-11 ($z=-4,038$, $p<0,001$) açısından kontrol grubunun puanları hasta grubuna göre daha yüksekti. WKET-2 ($z=-3,899$, $p<0,001$), WKET-5 ($z=-3,976$, $p<0,001$), WKET-6 ($z=-3,883$, $p<0,001$) ve WKET-8 ($z=-3,879$, $p<0,001$) açısından hasta grubunun puanları kontrol grubuna göre daha yüksekti. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırmalı WKET puanları Tablo 2'de verilmiştir. Hasta ve kontrol grupları Stroop test puanları açısından karşılaştırıldığında, Stroop-1 ($z=-5,120$, $p<0,001$), Stroop-2 ($z=-2,977$, $p=0,003$), Stroop-3 ($z=-5,285$, $p<0,001$), Stroop-4 ($z=-6,117$, $p<0,001$), Stroop-5 ($z=-4,968$, $p<0,001$), bozucu etki puanı ($z=-5,120$, $p<0,001$) ve Stroop interferans puanı ($z=-4,778$, $p<0,001$) şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu (Tablo 2).

BDNF Val66Met Polimorfizminin Genotip Dağılımları

BDNF Val66Met polimorfizmi dağılımında Val/Val %70 (140/200), Val/Met %26,5 (53/200), Met/Met %3,5 (7/200) olarak bulundu. Hasta grubunda şu değerler belirlendi: Val/Val:%69,6 (n:71/102), Val/Met:%24,5 (25/102), Met/Met:%5,9 (6/102). Kontrol grubunda şu değerler belirlendi: Val/Val:%70,4 (69/98), Val/Met:%28,6 (28/98), Met/Met:%1 (1/98). Hasta ve kontrol grupları genotiplere göre incelendiğinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($\chi^2=3,69$, $p=0,158$). Çalışma katılımcıları için alel dağılımında Val %83,3 (333/400) ve Met %16,8 (67/400) idi. Hasta grubunda Val: %81,9 (167/204), Met: %18,1 (37/204); kontrol grubunda ise Val: %84,7 (166/196), Met: %15,3 (30/196). Hasta ve kontroller alel bazında incelendiğinde aralarında anlamlı fark bulunmadı ($\chi^2=0,58$, $p=0,448$).

Şizofreni Hastalarında Klinik Özellikler ve BDNF Val66Met Polimorfizmi

Şizofreni hastaları, Val/Val olanlar ve Met aleli bulunanlar (Met/Met ve Val/Met) gruplandırılarak karşılaştırıldı. Met aleline (Val/Met ve Met/Met) sahip olan şizofreni hastalarında intihar girişimi öyküsü istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($\chi^2=4,592$, $p=0,032$). Hastalık başlangıç yaşı ($z=-0,922$, $p=0,356$), ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ($\chi^2=0,056$, $p=0,813$), sigara kullanımı ($\chi^2=0,279$, $p=0,597$), PANSS pozitif ($z=-0,973$, $p=0,330$), negatif ($z=-1,239$, $p=0,215$), genel ($z=-0,655$, $p=0,512$) ve toplam puanlar ($z=-1,015$, $p=0,310$) gibi diğer klinik özelliklerde iki grup arasında fark bulunmadı.

Yüz iki şizofreni hastasının 31'inde (%30,4) intihar girişimi öyküsü vardı. İntihar girişimi öyküsü olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri, PANSS skorları, Stroop ve WKET skorları karşılaştırıldı. PANSS pozitif skoru, Stroop-1 ve Stroop-2 değerleri dışındaki değerler arasında fark bulunmadı. İntihar girişimi öyküsü olan hastaların PANSS pozitif puanları daha yüksekti ($z=-2,865$, $p=0,004$). İntihar girişimi öyküsü olanlarda Stroop-1 daha düşük ($z=-2,616$, $p=0,009$), Stroop-2 daha yüksekti ($z=-1,979$, $p=0,048$). Hastalarda intihar girişimi öyküsünü öngörmek için yapılan ikili lojistik regresyon analizinde, $p<0,05$ olan analizler (Met alel durumu [Val/Met ve Met/Met], PANSS pozitif skor, Stroop-1 ve Stroop-2) bağımsız değişken olarak dahil edildi. Stroop-2 değerinin istatistiksel etkisi lojistik regresyon modelinde gösterilememiştir. Ancak PANSS pozitif skorları, Stroop 1 skorları ve Met aleli olması şizofreni hastalarında intihar

Tablo 2. Şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrollerin WKET ve Stroop test puanlarının karşılaştırılması

Değişkenler	Şizofreni hastaları (n:102)		Sağlıklı kontroller (n:98)		İstatistiksel Analiz
	Ortanca	ÇAA	Ortanca	ÇAA	
WKET - toplam doğru sayısı	64	23,5	67,5	14,25	$z=-2,112$ $p=0,035$
WKET - toplam yanlış sayısı	63	29,25	54	47,25	$z=-3,899$ $p<0,001$
WKET - perseveratif tepki sayısı	40,5	39	33	29,5	$z=-3,976$ $p<0,001$
WKET- perseveratif hata sayısı	35,5	28,25	29	27	$z=-3,883$ $p<0,001$
WKET- perseveratif olmayan hata sayısı	22	17,25	18	18	$z=-1,308$ $p=0,191$
WKET - perseveratif hata yüzdesi	27,7	22,7	22,6	18	$z=-3,879$ $p<0,001$
WKET- tamamlanan kategori sayısı	2,7	1,8	3,8	1,9	$z=-3,185$ $p=0,001$
WKET- kavramsal düzey tepki sayısı	44	30	57	24,75	$z=-3,408$ $p=0,001$
WKET- kavramsal düzey tepki yüzdesi	34,4	23,4	44,5	41,3	$z=-4,038$ $p<0,001$
Stroop-1	10	3,3	8,6	2,2	$z=-5,120$ $p<0,001$
Stroop-2	10,2	3,3	9,2	2,5	$z=-2,977$ $p=0,003$
Stroop-3	14,7	6,7	11,8	3,3	$z=-5,285$ $p<0,001$
Stroop-4	20,6	10,7	14,9	5,6	$z=-6,117$ $p<0,001$
Stroop-5	31,3	15,8	22,7	9,5	$z=-4,968$ $p<0,001$
Bozucu etki puanı	11,1	3,3	9,6	2,2	$z=-5,120$ $p<0,001$
Stroop interferans	21,2	15	13,2	8	$z=-4,778$ $p<0,001$

WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, Stroop: Stroop-1: siyah basılmış renk isimlerini okuma süresi, Stroop-2: farklı renkte basılmış renk isimlerini okuma süresi, Stroop-3: renkli basılmış dairelerin rengini söyleme süresi, Stroop-4: renkli basılmış nötr kelimelerin rengini söyleme süresi, Stroop-5: farklı renkte basılmış renk isimlerinin rengini söyleme süresi.

girişimi öyküsünü etkin bir şekilde yordamaktadır (Tablo 3). Son model intihar girişimi hikayesini %23,6'lık (Nagelkerke R²) bir değişimle açıklar.

Şizofreni Hastalarında WKET ve Stroop Test Puanları ile BDNF Val66Met Polimorfizmi Arasındaki İlişki

Şizofreni hastalarında Val/Val ve Met aleli (Met/Met ve Val/Met) genotipleri gruplandırılarak WKET puanları ve alt ölçek puanları karşılaştırıldı. WKET-3 ($z=0,721$, $p=0,471$), WKET-2 ($z=0,469$, $p=0,639$), WKET-5 ($z=0,222$, $p=0,824$), WKET-6 ($z=0,21$, $p=0,833$), WKET-7 ($z=1,081$, $p=0,280$), WKET-8 ($z=0,346$, $p=0,730$), WKET-9 ($z=0,465$, $p=0,642$), WKET-10 ($z=0,156$, $p=0,876$), WKET-11 ($z=0,022$, $p=0,983$) ve WKET-12 ($z=0,766$, $p=0,443$) puanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 3. Şizofreni hastalarında intihar girişimi öyküsünün lojistik regresyon modeli

	B	Std. Hata	Wald	p	Exp(B)
Değişkenler*					
PANSS pozitif semptom skoru	0,12	0,046	6,749	0,009	1,128
Met aleli sahip olma	1,248	0,515	5,867	0,015	3,482
Stroop-1	-0,316	0,148	4,598	0,032	0,729
Stroop-2	0,107	0,105	1,037	0,309	1,113
Constant	-0,892	1,456	0,375	0,540	0,410

*Birinci basamak analizlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunanlar (p<0,05), Stroop: Stroop-1: siyah basılmış renk isimlerini okuma süresi, Stroop-2: farklı renkte basılmış renk isimlerini okuma süresi. PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, Met: Metiyonin,

Tablo 4. Şizofreni hastalarında Stroop* test puanları ile BDNF Val66Met polimorfizmi arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Değişkenler	Val/Val (n: 71)		Val/Met ve Met/Met (n:31)		İstatistiksel analiz
	Ortanca	CAA	Ortanca	CAA	
Stroop-1	10,2	3,4	9,9	3,2	z= 0,760 p=0,447
Stroop-2	10,3	4	10	1,5	z= 0,382 p=0,702
Stroop-3	14,5	5,8	17	10,6	z= 2,234 P=0,026
Stroop-4	19,5	11,2	25	7,7	z= 2,103 p=0,035
Stroop-5	29,4	16,4	36,4	19,3	z= 2,202 p=0,028
Bozucu etki puanı	11,2	3,4	10,8	3,2	z= 0,760 p=0,447
Stroop interferans	26,9	18,4	19,1	13,9	z=-2,584 p=0,010

*Stroop: Stroop-1: siyah basılmış renk isimlerini okuma süresi, Stroop-2: farklı renkte basılmış renk isimlerini okuma süresi, Stroop-3: renkli basılmış dairelerin rengini söyleme süresi, Stroop-4: renkli basılmış nötr kelimelerin rengini söyleme süresi, Stroop-5: farklı renkte basılmış renk isimlerinin rengini söyleme süresi, BDNF: beyin-kaynaklı nörotrofik faktör; Val: Valin; Met: Metiyonin, CAA: Çeyrekler arası aralık

Stroop testi puanları açısından iki grup karşılaştırıldığında, Stroop-1 (z=0,760, p=0,447), Stroop-2 (z=0,382, p=0,702) ve bozucu etki puanı (z=0,760, p=0,447) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Met aleli taşıyan şizofreni hastalarında (Met/Met ve Val/Met), Stroop-3 (z=-2,234, p=0,026), Stroop-4 (z=-2,103, p=0,035), Stroop-5 (z=-2,202, p=0,028) ve Stroop interferansı (z=-2,584, p=0,010), Val/Val genotipini taşıyanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun bulundu. Şizofreni hastalarında Stroop testi puanları ile BDNF Val66Met polimorfizmi arasındaki ilişki Tablo 4'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Bilişsel İşlevler

WKET yürütücü işlevleri incelemek için en sık kullanılan testtir. Birçok çalışma, şizofreni hastalarında bu testin kategori hatası ve perseveratif hata gibi çeşitli bölümlerinde orta-ağır düzeyde bozulma olduğunu göstermiştir (19). Hasta grubu, literatürle uyumlu olarak, toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesi puanları açısından daha kötü performans göstermiştir. Ayrıca toplam yanlış sayısı, toplam perseveratif tepki sayısı, toplam perseveratif hata sayısı ve yüzdesi puanları hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamıza remisyonda olan ve en az altı aydır stabil dozda antipsikotik tedavi kullanan hastalar dahil edilerek, pozitif ve negatif semptomların bilişsel işlevler üzerindeki olası etkileri en aza indirilmiştir.

Atipik antipsikotiklerin şizofrenide bozulmuş bilişsel işlevleri iyileştirdiği gösterilmiştir. İlk atak ve ilaç kullanmamış hastalarda yapılan çalışmalar şizofrenide kognitif bozukluğu olan Val66Met polimorfizminin antipsikotik etkisini dışlamaktadır (20).

Çalışmamızda hasta grubunda Stroop testinin tüm alt ölçeklerinde sürelerin uzaması şizofreni hastalarında daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak yürütücü işlev bozukluğu ve perseverasyona işaret etmektedir (21).

Eğitim düzeyi, medeni durum ve çalışma durumu bilişsel işlevleri etkileyebileceğinden hasta ve kontrol grupları bu parametreler açısından eğitim düzeyi dışında eşleştirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda kullanılan WKET ve Stroop testi sonuçlarının bu parametrelerden bağımsız olarak değerlendirilmesi çalışmamızın önemli bir avantajıdır.

BDNF Val66Met Polimorfizmi

BDNF geni Val66Met polimorfizmi ile şizofreni arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada BDNF geninin şizofreniye yakınlık oluşturduğu bildirilmiştir (22). İki bin dokuz yüz elli beş şizofreni hastasında yapılan bir meta-analizde BDNF geni Val66Met polimorfizmi ile şizofreni arasında ilişki bulunmamıştır (23).

Çalışmamızda bu polimorfizmin şizofreniye yakınlığı göstermede genetik bir belirleyici olmadığı sonucuna varılmış, hasta ve kontrol grupları arasında genotip ve alel dağılımları açısından fark saptanmamıştır.

Val veya Met alelinin şizofreni riskini nasıl öngördüğü henüz belirlenmemiş ve bu polimorfizmin fonksiyonel farklılıklar yarattığı gösterilmiştir (5). Val/Met değişikliğinin hücre içi trafik ve BDNF'nin aktiviteye bağlı salgılanması üzerindeki etkileri ile bu fonksiyonel farklılıkların ortaya çıktığı öne sürülmüştür (24).

Bir çalışmada BDNF geni Val66Met polimorfizmi şizofreni başlangıç yaşı ile ilişkilendirilmiştir (25). BDNF Val66Met genotipi ile başlangıç yaşı arasındaki ilişkinin farklı etnik gruplarda farklılık gösterebileceği, dolayısıyla bu genin bazı ırklarda şizofreni başlangıcını etkilediği hipoteziyle beraber (26), çalışmamızda başlangıç yaşı ile genotipler arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bir meta-analizde, BDNF'nin bir başka genetik polimorfizmi olan C270T'nin de şizofreni için zayıf ama önemli bir risk olduğu belirtilmiştir (27). Bu nedenle BDNF'nin genetik varyantları ile şizofreni başlangıç yaşı arasındaki ilişkiyi belirlemek için daha geniş bir örneklemede BDNF'nin tüm genetik polimorfizmlerine bakmak daha anlamlı olabilir.

İntihar girişimi ve tamamlanmış intihar vakalarında BDNF ekspresyonunda farklılık saptananan araştırmalar mevcuttur. On iki çalışmanın meta-analizinde, Met alelinin intihar davranışı için risk oluşturduğu bulunmuştur (28). Bu sonuca benzer şekilde çalışmamızda Met aleli (Val/Met ve Met/Met) olan şizofreni hastalarında intihar girişimi oranında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır. Prospektif bir çalışmada BDNF konsantrasyonu ile BDNF Val66Met polimorfizmi ve intihar arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Düşük BDNF konsantrasyonunun intihar riskini artırdığı bildirilmiş; selektif serotonin geri alım inhibitörü tedavisi sonrası depresif belirtilerin azaldığı ve BDNF konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (28). Ancak çalışmamızda gösterdiğimiz BDNF Val66Met polimorfizmi ile intihar arasındaki ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızda kan BDNF düzeyinin ölçülmemesi, BDNF ile klinik sonuçlar ve polimorfizm arasındaki ilişkinin yorumlanamamasına neden olmuştur. Hastalığın başlangıcında ve tedaviden önce izlenen kan BDNF seviyeleri, BDNF sisteminin aktivitesi hakkında bilgi sağlayabilir. Gelecekteki

çalışmalara BDNF kan konsantrasyonlarının eklenmesi sonuçların değerlendirilmesinde daha faydalı olabilir.

Bipolar bozuklukta BDNF geni Val66Met polimorfizmi ile prefrontal korteks performansı arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, Val/Val genotipi olanlarda WKET'te önemli ölçüde daha iyi bir bilişsel performans bulunmuştur (29). BDNF Val66Met polimorfizmi ile ilgili olarak, Met aleline sahip kişiler hafıza testlerinde Val aleline göre daha kötü performans göstermiştir (5). Bu sonuçlarla beraber, şizofreni hastalarında BDNF gen polimorfizmi ile prefrontal korteks aktivitesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada BDNF Val66Met polimorfizmi ile WKET sonuçları arasında ilişki bulunmamıştır (8). Bu çalışmaya benzer şekilde, bizim çalışmamızda da şizofreni hastalarında WKET alt ölçek puanlarında Val/Val ve Met aleli (Met/Met ve Val/Met) genotipleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmaların bu farklı sonuçları, bilişsel işlevleri değerlendirmek için kullanılan testlerin birbirinden farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda şizofreni hastalarında, Stroop testinde sağlıklı kontrollerle göre düşük performansa ek olarak, Met aleli olanlarda Stroop testi tüm alt ölçek süreleri uzamıştır. Met aleline sahip olmak, şizofreni hastalarında odaklanmış dikkat ve yanıt inhibisyonu gibi frontal bölge işlevlerinde bozulmayı derinleştiriyor olabilir. Yaşlı popülasyonda yapılan bir çalışmada Val66Met polimorfizmi Met alelinin daha düşük Stroop interferansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (30). Ancak literatürde şizofreni hastalarında benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda elde edilen sonuçların yeni çalışmalarla desteklenmesi, bu polimorfizmin şizofreni hastalarında bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini netleştirecek ve hangi alanların daha belirgin rol oynadığını belirleyecektir.

Çalışmamız bazı sınırlılıklarla değerlendirilmelidir. Öncelikle çalışmamızda BDNF Val66Met polimorfizmine ek olarak serum BDNF düzeyleri ölçülemedi. Genetik varyasyon ile kan parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi ileride yapılacak olan çalışmaları daha da güçlendirebilir. İkincisi, genetik ilişkilendirme açısından örneklemenin genişletilmesine ihtiyaç vardır. Son olarak hastaların kullandıkları antipsikotik tedavilerin türü, süresi ve komorbiditelerine göre bir değerlendirme yapılmamıştır. Bilişsel işlevler üzerinde etkisi olabilecek antipsikotik kullanımı ve komorbid hastalıkların ileriki çalışmalarda değerlendirmeye dahil edilmesi ve daha homojen bir hasta grubu ile çalışılması planlanabilir.

Sonuç olarak, BDNF sisteminde daha düşük aktivite anlamına gelen Met alelinin varlığının şizofreni hastalarında intihar girişimi riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Stroop testi ile gösterilen odaklanmış dikkat ve yanıt inhibisyonu gibi yürütücü işlev alanlarındaki bozulma Met aleli ile ilişkili gibi görünmektedir. Bununla birlikte, bu işlevsel genetik polimorfizmin, WKET ile ölçülen yürütücü işlevler, perseverasyon, işlem belleği, kavramsallaştırma ve soyut düşünme gibi alanlarda bir rol oynadığı tespit edilememiştir. Şizofreni hastalarında bilişsel işlevleri belirleyen faktörlerin belirlenmesi, bilişsel işlevlerin artırılmasına yönelik farmakoterapi ve rehabilitasyon programlarına katkı sağlayacaktır. Bu amaçla bu polimorfizmin BDNF geninin diğer polimorfizmleri ve ilişkili olduğu düşünülen diğer gen polimorfizmleri ile incelenmesi daha aydınlatıcı olacaktır. Bu nedenle bu alanda geniş hasta popülasyonu ile multidisipliner ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Etik Kurul Onayı: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan 04/01/2012 tarihinde 2011/295 kayıt numarası ile Etik Kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onamı: Tüm katılımcılardan yazılı hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- ÖBK, HK, ND; Tasarım- ÖBK, HK; Denetleme- ND; Kaynaklar- (-);

Materyal (-); Veri Toplama ve/veya İşleme- AED, RSYÇ; Analiz ve/veya Yorum- ÖBK, HK, ACK; Literatür Taraması- AED, HK, ACK; Yazan- ÖBK, HK, ACK; Eleştirel İncelemeler- AED, RSYÇ, ND.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Finansal Açıklama: Yazarlar herhangi bir finansal destek beyan etmemektedir.

KAYNAKLAR

- Dieci M, Vita A, Silenzi C, Caputo A, Comazzi M, Ferrari L ve ark. Non-selective impairment of Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;25:33-42. [Crossref]
- Tost H, Alam T, Meyer-Lindenberg A. Dopamine and psychosis: theory, pathomechanisms and intermediate phenotypes. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:689-700. [Crossref]
- Waterhouse EG, Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. *Mol Cell Neurosci* 2009;42:81-89. [Crossref]
- Hanson IM, Seawright A, van Heyningen V. The human BDNF gene maps between FSHB and HVBS1 at the boundary of 11p13-p14. *Genomics* 1992;13:1331-1333. [Crossref]
- Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A ve ark. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003;112:257-269. [Crossref]
- Notaras M, Hill R, van den Buuse M. A role for the BDNF gene Val66Met polymorphism in schizophrenia? A comprehensive review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;51:15-30. [Crossref]
- Utami N, Effendy E, Amin M. The Relation of Brain-Derived Neurotropic Factor (BDNF) Serum Level to Sub-Domain Cognitive Functions of Indonesian Schizophrenia Patients Measured by MoCA-Ina. *Open Access Maced J Med Sci* 2019;7:4053-4058. [Crossref]
- Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska M, Szczepankiewicz A, Kapelski P, Rolszewska-Rodziewicz A ve ark. Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60:70-76. [Crossref]
- Andreasen NC, Carpenter Jr WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005;162:441-449. [Crossref]
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorders (SCID-I). Clinician version. USA: American Psychiatric Press; 1997. <https://www.amazon.com/Structured-Interview-Disorders-Clinician-Administration/dp/0880489324>
- Ozkurkcuğul A, Aydemir O, Yildiz M, Esen Danacı A, Koroglu E. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders-clinical version (SCID-CV) in Turkish: study of reliability. *ScienceOpen* 1999. <https://www.scienceopen.com/document?vid=4d72484d-721f-4937-ac46-4f53d4f4b7d3>
- Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis G ve ark. Wisconsin Card Sorting Test Manual: revised and expanded. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1993.
- Karakaş S. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları, 2. Baskı. Ankara: Eryılmaz Offset Matbaacılık Gazetecilik; 2006.
- Stroop JR. The basis of Ligon's theory. *Am J Psychology* 1935;47:499-504. [Crossref]
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276. [Crossref]
- Kostakoğlu A, Batur S, Tiryaki A, Gögüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Derg* 1999;14:23-32. <https://toad.halileksi.net/sites/default/files/pdf/pozitif-ve-negatif-sendrom-olcegi-toad.pdf>
- Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1994;11:239-244. [Crossref]
- Aydemir Ö, Esen Danacı A, Akbay Pırıldar Ş, Devenci A, İçelli İ. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun duyarlılığı ve özgüllüğü. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2000;37:210-213. https://www.researchgate.net/profile/Omer-Aydemir-2/publication/304694850_Calgary_Sizofrenide_Depresyon_Olcegi_Turkce_Versiyonunun_Ozgullugu_ve_Duyarlilikli/links/57774d8408ae1b18a7e1b92c/Calgary-Sizofrenide-Depresyon-Oelcegi-Tuerkce-Versiyonunun-Oezguelluegue-ve-Duyarlilikli.pdf
- Nieuwenstein MR, Aleman A, de Haan EH. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. *J Psychiatr Res* 2001;35:119-125.

20. Lu W, Zhang C, Yi Z, Li Z, Wu Z, Fang Y. Association between BDNF Val66Met polymorphism and cognitive performance in antipsychotic-naive patients with schizophrenia. *J Mol Neurosci* 2012;47:505–510. [\[Crossref\]](#)
21. Rossi A, Daneluzzo E, Mattei P, Bustini M, Casacchia M, Stratta P. Wisconsin card sorting test and Stroop test performances in Schizophrenia: a shared construct. *Neurosci Lett* 1997;226:87–90. [\[Crossref\]](#)
22. Neves-Pereira M, Cheung JK, Pasdar A, Zhang F, Breen G, Yates P ve ark. BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population. *Mol Psychiatry* 2005;10:208–212. [\[Crossref\]](#)
23. Kanazawa T, Glatt SJ, Kia-Keating B, Yoneda H, Tsuang MT. Meta-analysis reveals no association of the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor with either schizophrenia or bipolar disorder. *Psychiatr Genet* 2007;17:165–170. [\[Crossref\]](#)
24. McGinnis R. General equations for Pt, Ps, and the power of the TDT and the affected-sib-pair test. *Am J Hum Genet* 2000;67:1340–1347. [\[Crossref\]](#)
25. Numata S, Ueno S-I, Iga J-I, Yamauchi K, Hongwei S, Ohta K ve ark. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism in schizophrenia is associated with age at onset and symptoms. *Neurosci Lett* 2006;401:1–5.
26. Zhou DH, Yan QZ, Yan XM, Li CB, Fang H, Zheng YL ve ark. The study of BDNF Val66Met polymorphism in Chinese schizophrenic patients. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:930–933. [\[Crossref\]](#)
27. Zintzaras E. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatr Genet* 2007;17:69–75. [\[Crossref\]](#)
28. Zai CC, Manchia M, De Luca V, Tiwari AK, Chowdhury NI, Zai GC ve ark. The brain-derived neurotrophic factor gene in suicidal behaviour: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15:1037–1042. [\[Crossref\]](#)
29. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Skibiska M, Hauser J. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disord* 2003;5:468–472. [\[Crossref\]](#)
30. Gajewski PD, Hengstler JG, Golka K, Falkenstein M, Beste C. The Met-genotype of the BDNF Val66Met polymorphism is associated with reduced Stroop interference in elderly. *Neuropsychologia* 2012;50:3554–3563. [\[Crossref\]](#)