Şizofreni'nin etiyolojisine katılmının rolü

Dr. Mehmet ELBİSTAN, Nurten KARA, Dr. Gülsen ÖKTE宁, Dr. Nejat AKYOL, Dr. Lütfü URAL, Dr. Ziya ÖNDER

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tibbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Samsun Ruh ve Sinir Hastalıkları Hizanesi

Bu araştırmda, 1990-92 yıllarında Samsun Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinde tedavi edilen ve DSM-III-R kriterlerine göre tanılandırılan toplam 238 heterojen hastada genetik analizler yapılarak şizofreninin kalıtımına ilişkisi araştırıldı.

X-kromatin, 238 hastadan 188 erkekte negatif, 50 kadında %25 oranında pozitif olarak görüldü. Karyotip analizleri yapılan 13 kadın (46, XX) ve 59 erkek (46, XY) şizofrenede sayısal anomali gözlemek, yapışal kromozom anomalisi %1,97 oranında görüldü. Bu değer ile kontrol grubunda %0,69 oranındaki değeri arasındaki farklılık anlamli bulundu (P<0,5). Kontrol grubunda göre şizofren grubunda yüksek görülen bu yüzdenin, şizofrenlerin kullanıkları ilaçların etkisiyle ortaya çıkabileceğli ihtimali şizofren ile kromozomal anomalisi arasında bağlantılı kurulması zorlaşmıştır.

Pedigri analizleri sonucunda tüm kardeşler arasındaki şizofreni olduğu; kadınlardan %3,64, erkekler için %18,18'dir. Tüm şizofrenlerle ise bu sıfır %21,88 olarak bulundu. Ayrıca multiyenerasyonanlılık; kadınlardan %1,26 erkeklere için %3,96 ve genel olarak %5,21 değerlerinde belirlendi. Bu değerler arasındaki fark anlamli iken (P<0,001), kontrol grubunda benzer değerler farklıdı (P>0,05). Bu verilerden kadınlara oranla erkeklerde ve aliesinde şizofren olan populaşyonlarda şizofreninin daha sıkıla görülügü ve multifaktöriyel polifenik kalımli olgu sonucu çıkarabilir.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, kromozom anomalisi, X-kromatin, multifaktöriyel kalıtım.

THE ROLE OF HEREDITY IN THE ETIOLOGY OF SCHIZOPHRENIA.

In this study, genetic analyses of the 238 heterogeneous psychiatric patients, diagnosed according to the DSM-III-R criteria, that were under treatment in the Samsun Psychiatric Hospital, during 1990-1992, were carried out to establish any relation between schizophrenia and inheritance.

Of the 238 patients, X-chromatin was normal; negative in males (188 patients) and 25% positive in females (50 patients). Karyotypes of the 13 female patients and 59 male patients were numerically normal (46,XX in females and 46,XY in males). They showed, however, an elevated percentage of chromosomal structural anomalies (1,97%). This figure, compared with that of the control group (0,69%), was significantly different (P<0,05). Considering the effects of drugs used by these patients, we are hesitant to suggest a link between the chromosomal anomalies and the disease. Pedigree analyses indicated that the disease frequencies among all brothers and sisters are 3,64% for females and 18,18% for males, with an overall frequency of 21,82% . In multigenerations study, these frequencies were found to be 1,26%, 3,96% and 5,21% for females, males and overall respectively. It should be noted that, while these frequencies were significantly different (P<0,001), in the patients' group, in the control group they were not different (P>0,05).

These results suggest that disease prevalence is higher in males than in females and that the disease is inheritable, with multifactorial and polygenic components.

Key words: Schizophrenia, chromosome anomaly, X-chromatin, multifactorial inheritance

Şizofreninin etiyolojisine sosyal, kültürel, ekonomik farklılıklar, viral enfeksiyonlar ve kromozom anomalileri gibi bir çok etkenin birlikte katkısı olmaktadır. Bu nedenle etiyolojisinin belirlemek oldukça zordur [1].

Kromozomal sendromların bazılarında mental reardinasyon ve ruhsal bozuklukların görüldüğü, şizofrenlerde sitogenetik gelişmeler hızzanmış ve bu gelişmelerde kromozom anomalilerine sıkça rastlanmıştır ifade edilmiştir (2,3,4). Ancak şizofrenlerde özellikle seks kromozom anomalilerinin...

Çoğu pedigri analizlerinde şizofrenin ailesel geçiş gösterdiği, normal popülasyonda %1 olan sıkışma birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalara arasında % 27, % 8,5 ve % 6,7 olarak değistği, yakin akrabalara arasında riskin arttuğu, atalardan bir ta da iksisinin şizofren olmasyla çocuklardaki riskin değiştiği, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha sık görüldüğü ve genetik yatayın mevcudiyeti rapor edilmiştir [36-40].

Bu konuda ülkemizde, Budak ve Elbistan tarafından (1988) 283 şizofrindle yapılan ilk çalışmada, bir erkek şizofrende 47, XXX, bir erkek şizofrende 45, XY, D., D.-, t (DqDq) genotipi saptanmıştır. Bu çalışmada bazı yapısal kromozom anomalileri genel olarak % 6,4 oranında saptanmış ve pedigri analizlerin sorununa göre şizofreninin kalıtımında multifaktörlül etkenlerin olabileceğini düşünülmüştür [41].

Elbistan ve ark. (1991) tarafından ruhsal hastalarda yapılan X-kromatin çalışmasında, 280 erkek hastada X-kromatin % 0,5 oranında (sadece bir olguna X-kromatini pozitif). 75 kadın hastada normal X-kromatin % 30,9 oranında pozitif görülmüştür [42,43].


MATERIAL VE METOD


Uzun süre ilac kullanmayan 13'ü kadın ve 59'ü erkek 72 şizofrenik hasta ve kontrolde, yapısal ve sayısal kromozom anomalilerinin sıkılığı ve hastalığa iliskisini belirlemek amacıyla, Moorhead ve arkadaşlarının (1960) periferik kan kültür yöntemi ve Seabright'in Gmets (GTG) bantlama yöntemi modifiye edilerek uygulandı ve kromozom analizleri yapıldı [47,48].

Oligofren hastalarda frajil-X sendromunu
belirlemek için 2’şi kadın, 5’i erkek toplam 7 oligofren hastada, folik asit ve normal folik asit içeren kültür ortamlarında folat inhibitörü olan methotrexate (MTX) eklenen yöntem uygulandı [52]. Şizofreni tanı için kullanılan 10’u kadın, 50’i erkek 60 şizofren hasta ile 14’ü kadın, 10’u erkek olan 24 sağlıklı bireyin yakalandıkları bilgi alınarak pedşiri analizleri yapıldı [41,46,53]. İstatistiksel değerlendirme sonuçları, ikiyüze arasındaki farkın önemiyle testli yapılarak bulundu [64].

**BULGULAR**

X-Kromatin Bulguları:


X-kromatin, kontrol grubundaki kadınlarında % 23 oranında pozitif, erkeklerinde ise negatif olarak belirlendi.

**Kromozom Analizi Bulguları:**

Yaş ortalaması X=26, 00±2,06, ev hanımı ve ilkokul mezunu olan 13 şizofren kadının ortalama 40 metafazi incelendi ve sahsal kromozom anomalisi gözlenmedi. Normal karyotip görülen kadın hastalarda, farklı kromozomlar rastlandı ve tüm metafazlarda tekrar etmeyen gap-izogap-kırık ve izo-kırık şeklindeki yapsal kromozom anomalileri oranı % 1,99 olarak hesaplandı.

İştir, ilkokul mezunu, yaş ortalaması 26, 15±0,68 olan 59 şizofren erkek hastada ortalama 40 metafazi incelendi ve tüm hastaların normal karyotipe sahip oldukları görüldü. Normal karyotip teki erkek hastalarda, bazı metafazlarla farklı kromozomlar gap-izogap-kırık, izo-kırık şeklindeki yapsal anomaliler % 1,99 oranında belirlendi.

Tüm şizofrenik hastalardaki benzer yapsal anomalilerin genel oranı % 1,97 olarak saptandı. Şizofrenlere ait bu değer kontrol grubunun % 0,69 değerile karşılaştırıldı (Tablo 1).

**ŞIZOFRENİNİN ETİYOLOJİSİNDE KALTIMIN ROLÜ**

**Tablo 1:** Hasta ve kontrol grubunun yapsal anomalı oranlarının karşılaştırılması.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Grup</th>
<th>Hasta Say.</th>
<th>Incelenen Metafaz Say.</th>
<th>Yapsal Anomalli Oranı (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Hasta</td>
<td>72</td>
<td>1824</td>
<td>36</td>
</tr>
<tr>
<td>Kontrol</td>
<td>24</td>
<td>719</td>
<td>5</td>
</tr>
</tbody>
</table>

İkisi arasında fark anlamlı bulunmadı (P<0,05).

Farklı eğitim düzeyinde ve farklı meslek grubundan seçilen, yaş ortalaması X=23,35±1,52 olan, kontrol grubuna ait 14 kadın ve yaş ortalaması X=26,60±2,41 olan 10 erkekte yapsal anomalı oranları sırasıyla % 0,47 ve % 1 olarak saptandı (Ortalama % 0,69).

**Frajli X Bulguları:**

Yaş ortalaması x=22,71±4,16 olan 7 oligofren hastada toplam 1171 metafaz frajli X yönünden incelendi. Bu hastalarda frajli Xq27 sendromuna rastlanmadı. % 5 FCS İİ medium 199 ortamı mitotik indeks bakımından başarılı bulundu.

**Pedigri Bulguları:**

10’u kadın, 50’i erkek toplam 60 şizofren hastanın alelerine ait pedigrilere incelendi. Hastalarla ait değerler Tesadüfen seçilen 15 kadın, 10 erkek toplam 25 kontrolün değerleriyle karşılaştırıldı.

50 şizofren erkeğin alelerine ait pedigrilere 47’inde, hastaların tüm kardeşlerinin sağlıklı oldukları görülü. Gereken kez hastanın ailesine ait pedigirlere, birinci derecede akrabalar arasında aynı hastalıga yakalan bir bireye rastlandı. Üç pedigride ikişinde şizofrenin kalmını otozomal dominan (Şekil 1,2), üçüncüındaki otozomal resesif (Şekil 3), birinci derecede akrabası şizofren olayının diğer iki pedigride otozomal resesif (Şekil 4,5) görünmekle birlikte, değerlendirilen tüm pedigrilere göz önüne alınmadığında, kalbinin bozulması aynı oymanın ilginç olduğunu anlaşılmaktadır. Ayrica, X-kromozomal dominan ve resesif kalbin gösteren pedigri örneklerine rastlanmadı. Bu radan, şizofrenin mendelyen kalıbını olayaçağ, multifaktöriel polijenik kalıbını olabileceğini sonucu çıkarabilir.
10 şizofren kadının 7'sinin ailesine ait pedigrelere tüm kardeslerde tüm kararların sağlıklı olduklarını belirledi. Gertyle kalın üç şizofrenin ailesine ait pedigrelere (Sekil 6,7,8) birinci dereceden akrabaların bazalarının şizofren oldukları belirledi. Bu üç pedigriden ikisi (Sekil 6,8) kalınımları belirlememiş, biri (Sekil 6) otozomal dominant kalına uyar bir geçiş düşünüldü. Görüldüğü gibi seçenek kadın şizofrenlerin pedigrelernin tam bir kalınımla uyumadığı anlaşılabilir.

15'ı kadın ve 10'u erkek olan 25 kontrolünün pedigrelere inceledi. Kontrol grubunun birinci dereceden akrabalar arasında şizofren gözlenmedi. Ancak multijenerasyonda 3'ü kadın, 4'ü erkek toplam 7 şizofren belirlendi. Bu şizofrenler için kalınımları belirlemek mümkün değildir. Kontrol grubunun multijenerasyonunda 952'si kadın ve 956'sı erkek toplam 1938 birey mevcuttur. Bu verilerin değerlendirilmesiyle, kontrol multijenerasyonunda belirlenen kadın şizofrenlerin kadın, erkek ve multijenerasyondaki siklüğünü srasıyla % 0,32, % 0,31 ve % 0,15, erkek şizofrenlerin erkek, kadın ve multijenerasyondaki siklüğünü srasıyla % 42, % 42 ve % 20 olarak hesaplandı. Kontrol grubunun kadın ve erkek şizofrenlerin kendi aralarındaki sıkılık oranları ve multijenerasyondaki sıkılıkları test edildi ve anlamlı bir fark görülmedi (P>0,05) (Tablo 2,3).

Tablo 2: Kontrol grubunun pedigrelere belirlenen şizofrenik kadın ve erkeklerin birbirlerine göre sıkılığı

<table>
<thead>
<tr>
<th>Cinsiyet</th>
<th>Hasta Say.</th>
<th>Toplam kadın-erkek sayısı</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Kadın</td>
<td>3</td>
<td>952</td>
<td>0,32</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkek</td>
<td>4</td>
<td>956</td>
<td>0,42</td>
</tr>
</tbody>
</table>

\[ t = 0,36, P > 0,05 \]

Şizofren grubunda şizofreni sıkılığı, tüm kardesler ve multijenerasyondaki mevcut bireyler arasında belirlendi. 60 şizofrenin 10 kadın hastanın sağlıklı, 14 kadın ve 7 erkek kardeş, 50 erkek şizofrenin ise sağlıklı 88 kadın ve 106 erkek kardeş olduğu belirlendi. Bu veriler toplam olarak ele alınca, sağlıklı kardeşlerin

Tablo 3: Kontrol grubunun pedigrelere belirlenen kadın ve erkek şizofrenlerin multijenerasyondaki ayrı ayrı sıkılığı

<table>
<thead>
<tr>
<th>Cinsiyet</th>
<th>Hasta Say.</th>
<th>Tüm bireylerin sayısı</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Kadın</td>
<td>3</td>
<td>1938</td>
<td>0,15</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkek</td>
<td>4</td>
<td>1938</td>
<td>0,20</td>
</tr>
</tbody>
</table>

\[ t = 0,2, P > 0,05 \]

102'si kadın, 113'si erkek. Buna göre, 10 kadın şizofren dahil edilince toplam 112 kardeş şizofren oranı % 8,9, 50 erkek şizofren dahil edilince toplam 163 kardeş şizofren oranı % 30,7 olmaktadır.

Bu iki oran arasındaki fark anlamlı görüldü (P<0,001) (Tablo 4). Buna göre, şizofren kadınlara oranla erkeklerde daha sık görülmektedir.

Tablo 4: Şizofrenlerin kardeşler arasındaki sıkılığı

<table>
<thead>
<tr>
<th>Cinsiyet</th>
<th>Hasta Say.</th>
<th>Kadın-erkek kardeş sayısı</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Kadın</td>
<td>10</td>
<td>112</td>
<td>8,9</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkek</td>
<td>50</td>
<td>163</td>
<td>30,7</td>
</tr>
</tbody>
</table>

\[ t = 4,30, P < 0,001 \]

Diğer tarafından toplam 275 kardeş şizofrenlerin oranı %3,64 erkeklerin % 18,18'dir. Bu iki oran farkı (P<0,001) anlamlı bulunmu (Tablo 5). Bu şekilde bir değerlendirmede şizofreninin erkeklerde daha sık görüldüğü ortaya çıkmaktadır.

Ayrıca, 60'sı şizofren ve 215'si sağlıklı toplam 275 kardeşeki şizofreni sıkılığı % 21,8 olarak hesaplandı. Bu sıkılık oran, şizofrenin birincinci derece akrabalar arasındaki riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Kontrol grubunda kardeşler arasında şizofren görülmediği için, karşıştırma yapılamadı.

60 şizofreninpedigrelerdindeki multijenerasyonun bireyleri hesaplanarak, şizofrenin bu populasyondaki sıkılığı da belirlendi.
Tablo 5: Kadın ve erkek şizofrenlerin tüm kardesler arası ayırt ayırt sikliği

<table>
<thead>
<tr>
<th>Cinsiyeti</th>
<th>Hasta Say.</th>
<th>Erkek-kardesler toplamı</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Kadın</td>
<td>10</td>
<td>275</td>
<td>3.64</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkek</td>
<td>50</td>
<td>275</td>
<td>18.18</td>
</tr>
</tbody>
</table>

$t = 5.47, P < 0.001$

Buna göre, 60 şizofrene alt pedigrilerde sağlıklı 754 kadın, 755 erkek, üst ve alt kısıklarda 10 kadın ve 13 erkek şizofren belirlendi. Bunlara araştırma populasyonu şizofrenler eklediğinde, multijenerasyonda 774 kadın ve 818 erkek olmak üzere toplam 1592 birey olduğu anlaşıldı. Pedigrireler üst ve alt kısıklarda zaten 10 kadın ve 13 erkek şizofren, araştırma grubuna eklenince, multijenerasyonda 20'si kadın, 63'ü erkek toplam 83 şizofren olduğu görüldü. Bu veriler değerlendirildiğinde, erkek şizofrenlerin erkek, kadın ve multijenerasyon populasyonundaki sıkılığı sırasıyla % 7.70, % 8.10 ve % 6.66, kadın şizofrenlerin kadın, erkek ve multijenerasyon populasyonundaki sıkılığı sırasıyla % 2.50, % 2.40 ve % 1.26 olarak hesaplandı. Erkek ve kadın şizofrenlerin multijenerasyon populasyonundaki sıkılığı test edildi ve fark anlaşılmadı ($P < 0.001$) (Tablo 6).

Tablo 6: Kadın ve erkek şizofrenlerin multijenerasyonu daki ayırt ayırt sıkılığı

<table>
<thead>
<tr>
<th>Cinsiyeti</th>
<th>Hasta Say.</th>
<th>Kadın-erkek tüm bireylerin sayısı</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Kadın</td>
<td>20</td>
<td>1592</td>
<td>1.26</td>
</tr>
<tr>
<td>Erkek</td>
<td>63</td>
<td>1592</td>
<td>3.96</td>
</tr>
</tbody>
</table>

$t = 4.78, P < 0.001$

Toplam 83 şizofrenin multijenerasyon populasyonundaki sıkılığı % 5.21'dir. Bu genel değerlendirilmede de erkeklerin kadınlara oranla daha sık hastalandıkları ortaya çıkmaktadır. Bu sıkılık kontrol grubunun benzer değerlereyle test edildi ve fark anlaşılmadı ($P < 0.001$) (Tablo 7). Bu sonuç şizofreni bulunan allele rin, birinci ve ikinci derece akrabalarında ve multijenerasyonda hastalık riskinin fazlandığını göstermektedir.

Tablo 7: Şizofrenlerin ve kontrol grubunun multijenerasyonu daki sıkılığı

<table>
<thead>
<tr>
<th>Cinsiyeti</th>
<th>Hasta Say.</th>
<th>Multijenerasyon toplam bireyleri</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Hasta Gr.</td>
<td>83</td>
<td>1592</td>
<td>5.21</td>
</tr>
<tr>
<td>Kontrol Gr.</td>
<td>7</td>
<td>1932</td>
<td>0.36</td>
</tr>
</tbody>
</table>

$t = 9.10, P < 0.001$

TARTIŞMA


Sonuç olarak, X-kromozom anomalileriyle psikiyatrik hastalar arasında bir ilişki bulunmaktadır.

Araştırmanın ikinci basamakını oluşturan, major ve minor kromozom anomalileriyle şizofren arasındaki ilişkiye belirlemek üzere, 13 kadın ve 59 erkekte yapılan kromozom analizleri, şizofrenlerin karyotiplerinin normal olduğunu göstermiştir. Diğer taraftan, şizofrenlerde minor kromozom anomalı sıkılığı % 1,97 oranında, kontrollerede % 0,69 oranında saptanmıştır. Bu iki oran arasındaki fark anlaşılmadı ($P < 0.05$). Bu bulgular, 205'i erkek, 34'ü kadın toplam 239 şizofrenin incelendiği diğer bir çalışmamızda iki major kromozom anomalisi [47, XY ve 45, XY,D,-t(DqDq)] ve % 6.4 oranındaki yapısal anomalı bulgusuyla uyuşmamaktadır [41]. Bu durum, örnek sayısının azlığından ve veya olguların ilaç kullanma süreleri ile ilişkili olabilir [56]. şizofrenlerde rastlanan minor kromo-
zom anomalilerinin ortaya çıkış ve etki mekanizmaları SCE (kardes kromatid değişimi) teknigi ile çalışılmışlardır. (57)

Arastırmada major kromozom anomalilerine rastlanmamış, Böök ve arkadaşlarının bu konudaki ilk bulguları ile uyuşmaktadır (2) Ancak, bulgularımız şizofrenik ve diğer psikiyatrik hastalarda artışın bir çok artışın farklı şekilliklerde rastladığını kromozom anomalileri bulgularıyla uyuşmamaktadır. Bu artışların nedenleri arasında kromozom anomalilerine sıkça rastlanmam olmaları, bulgularımız ile ilgili ilikilenirdiğe zorlu çekmishiştir (3-9,41).

Kromozom analizi ile ilgili bulgularımızda, şizofreni arasında bir iliki kurmanın mümkün olmayaçağı analiz edilmiştir. Bu konudaki bazı çalışmalar (11,17) bulgularımız desteklerken, bazı araştırmalar ise t(2;8) (q21;q23) translokasyonunun, 5q11-q13 bölgesinin parsiyel trizomisinin ve 5. kromozomun uzun kolunda yer alan bazı markıların şizofreniye neden olabileceği ifade etmektedirler (10,12,13). Ancak, bu bulgular da birçok araştırmacının tarafından ilgi görmemiştir (14-16,18-20).


Pedirgi analizlerinde şizofrenler hemcins kardeşler arasında kadınlar % 8,9, erkekler % 30, 7; tüm kardeşler arasında kadınlar % 3,64, erkekler % 18, 18, ve multiyenerasyon da kadınlar % 1,26, erkekler % 3,96 sıkıktaka görülmüştür. Tüm şizofrenlerin multiyenerasyonda sıkılı % 5,21 olarak belirlemiştir. Bu değerlerr hem kendili aralarında, hemde kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında bu sonuçlar anlamlı (P<0,001) görüldü (Tablo 4,5,6,7). Bu bulgulara göre, erkeklerin kadınlara göre daha sık hastalananlarla analiz edilmiştir. Bu durum önemli çalışma sonuçlarına uymaktadır (24,41). Ayrıca, ailelerde şizofren bulunan populasyonlarda % 5,21 olan şizofren sıkılığı, kontrollerde % 0,36 olarak görülen bir sıkıktaktak ve % 1 genel populasyon sürdüğinden yüksek görülmüştür. Kontrollerde aradaki farklı anlamlı olmayıp (P<0,001, Tablo 7), şizofrenin ailesel geçişli, yani genetik temele geliştikini göstermiştir.

Diğer yandan sıkılı değerinin tüm kardeşler arasında % 21,8, multiyenerasyonda % 5,21 olarak saplanmıs, Suslaq ve arka- đaşlarını pedalı analizlerindeki birinci, ikinci ve üçüncü dereke akıbaralar arasında % 27, % 8,5, % 6,7 sıkılı değerleryle uyuştuğunu göstermektedir (37). Bu analizlerle, ailelerde şizofren bulunan populasyonlarda şizofrenin ailesel özellik gösterdiği, yani etyolojide genetik katkıın etkili olduğu görülülmüştür. Bu durum, şizofrenin cinselleği için de edilmiştir (36,38-40). Konuya iliskin yapılan moleküler çalışmalarda potansiyel sorumlulun genlerin ifadeleri üzerinde linkaje analizleri yapılmaktadır (18,22,58).

Sonuç olarak, multifaktöryel kalıtım özelliklerine uyandırıcı şizofreninin genetik açından açılan analizlerin sitogenetik ve pedigri çalışmalardan yararlanan, ailelerde moleküler genetik ve biyokimyasal çalışmalara mümkün olacağını kamsındayız.
Dr. Mehmet ELBİSTAN ve Ark.

Şekil : 5

Şekil : 6

Şekil : 7

Şekil : 8
KAYNAKLAR


