

ŞİZOFRENİLİ OLGULARDA COX2 765 G>C VE 1195 G>A GEN POLİMORFİZMLERİNİN SERUM COX-2 DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

INVESTIGATION OF COX2 765 C>G AND COX2 1195 G>A GENE POLYMORPHISMS AND THEIR SERUM LEVELS EFFECTS IN PATIENTS WITH SHYZOPHRENIA

Mustafa Kerem Özyavuz¹, Faruk Çelik¹, Ece Gizem Işıkören¹, Burcu Çelikel¹, Nur Gökçe Çetiner¹, Bedia Çakmakoğlu¹, Muhammet Oğuz Gökçe¹ Ş.Ümit Zeybek¹,

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul;

ÖZET

Amaç. Toplumsal kuralla aykırı davranışlar, tuhaf yüz ifadeleri, amaçsız hareketler görülen, diğer insanlardan uzak kalma ve yalnız yaşamaya eğilim olabileceği gibi, tersine yakınlarına aşırı bağımlılık davranışları ortaya çıkmakta olan şizofreni hastalarında yapılan çalışmalara göre anne ya da babada şizofreni olanların çocuklarında kalıtım oranının %10-12 olduğu belirlenmiştir. Tez çalışmamızda COX2 gen polimorfizminin ve serum düzeylerinin tespit edilmesi ve şizofreni hastalığına olan etkilerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem. Çalışmamızda COX2 765 G>C Gen Polimorfizmine uygun protokolle PZR-RFLP teknikleri kullanılarak belirlenmiştir. Serum düzeylerini ELISA tekniği kullanılarak tespit edilmiştir.

Bulgular. COX-2-765G→C genotip ve allel dağılımları açısından anlamlı görülmüştür. GG genotipli bireylerin kontrollerde anlamlı olduğu ve koruyuculuk sağladığı gözlenmiştir. CC genotipli bireylerin hastalarda anlamlı şekilde yüksek olduğu ve hastalık için yaklaşık 5 katlık risk

sağladığı gözlenmiştir. COX-2-765G→C G+genotipli bireylerin frekansının kontrollerde(%95,9) hastalara göre(%82,1) anlamlı olduğu ve hastalık için koruyuculuk sağladığı düşünülmektedir. COX-2-765G→C C+genotipli bireylerin frekansının hastalarda (%58,9) kontrole göre(%39,2) anlamlı ve hastalık için yaklaşık 2 kat risk sağladığı görülmüştür.

Sonuç. Çalışmamız sonucunda elde edilen veriler ışığında COX-2-765G→C gen polimorfizmi ile bağlantılı GG ve G+ genotip frekanslarının koruyuculuk, CC ve C+ genotiplerinin ise hastalığa yatkınlık açısından ilişkili olabileceği bildirilebilmektedir. Bununla birlikte vaka sayısının artırılması ile elde edilen verilerin güçlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

SUMMARY

Objective. According to the studies made with shizophrenia patients which emerge social rule violation behavior, strange facial expression, purposeless movements, staying away from other people and living alone also can show exrtremely addictive behavior to the relatives, inheritance ration

of the children that have shizophreniz parents is 10-12 %.

The aim of the thesis is to determine the effects of COX 2 gene polymorphism and serum levels on shizophrenia disease

Material and Methods. COX2 765 G> C gene polymorphism was determined by using the appropriate protocol for PCR-RFLP techniques. Serum levels were determined by using ELISA method.

Results. In terms of COX2 765 G→C genotype and allele distribution between patients and control group there is significant difference in our study. GG genotype carying individuals in control group differs from others and this type of genotype gave them protection. CC genotype carying individuals in patients group are in high risk for disease aproximately 5 fold. The frequencies of COX2 765 G→C G+genotype carying individuals in controls (95,5%) than in patients (82,1%) is important and gave protection to individuals from this disease, also C+ genotype carying individuals frequencies in patients (58,9%) than controls (39,2%) significantly increase and have 2 fold risk fort he disease.

Conclusion. According to the results obtained from our research the connection between COX-2-765G→C polymorphism and G+ / GG genotype frequencies are protective, also it could be reported that CC and C+ genotype frequencies are lead to disease. However, case number should be increased for for strengthening the thesis.

GİRİŞ

Şizofreni halüslasyon, düşünmede bozukluk, normal duyguların hissedilmesinde azalma gibi birçok belirtinin biraraya gelmesiyle tanımlanan bir sendromdur. Kalıtsal ve çevresel faktörlerle ilişkili olup immüitenin şizofrenideki rolü tam olarak çözülememiştir (1). Şizofreni heterojen

etiyojili bir grup bozukluğu içerir; hastaların klinik durumu, tedaviye verdikleri yanıt ve hastalığın seyri farklıdır(2). Genetik faktörler, sinirsel gelişimdeki bozukluklar ve inflamatuvar yanıtta sorunlar şizofreni patofizyolojisi ile ilişkilidir(3). Varsanılar, sanrılar, dezorganize konuşma ve davranış, uygunsuz duygulanım, bilişsel kayıplar, psikososyal işlevsellikte bozulma hastalığın temel belirtileri arasındadır (4).

Şizofreni ile ilgili ilk isimlendirme 'Demantia Praecox' (erken bunama) şeklinde Morel tarafından 1860 yılında yapılmıştır. Hecker ise 1871 yılında mantıklı düşüncenin olmadığı, uygunsuz ve regresif davranışlarla giden 'hebefreni' ve 1874'te Kahlbaun 'katatoni' tanımlamalarını kullanmışlardır (5). Alman psikiyatrist Emil Kraepelin (1856-1926) 1893 yılında şizofreniyi ilk tanımlayan kişidir ve dementia praecox (de: ayrı, mentia: akıl, praecox: erken) seklinde tanımlamıştır. Günümüzde şizofreni kavramı içinde önemli bir yer tutan pozitif-negatif belirti ayrımının kavramsal çerçevesini hazırlayan ve normal işlevselliğin olduğu ancak alevlenmeler gösteren hastalığı manik depresif psikoz olarak tanımlayarak bu hastaların ayrımını yapan yine Kraepelin'dir (4,2,6) Şizofreni kelimesi ise, ilk kez 1908 yılında, İsviçre'li psikiyatrist Eugen Bleuler (1857-1926) tarafından kullanılmıştır. Schizo: bölünme, Phrenia: akıl anlamına gelmektedir (7). Bleuler'e göre şizofrenide birincil olan çağrışımlarda bozulma olması ve diğer semptomların buna ikincil olduğudur. Bleuler şizofrenide dört belirtinin temel semptom olduğunu belirtmiştir. Bunlar; Assosiasyon bozukluğu(düşünce akışı bozuklukları), Affekt Bozukluğu(duygulanım bozuklukları), Autism(otizm), Ambivalans'dır. 4A belirtisi olarak tanımladığı bu çağrışımlarda bozulma, ambivalans, otizm ve duygulanım bozuklukları temel belirtiler, varsanı ve sanrılarının ise ikincil belirtiler olduğunu

bildirmiştir(8). Kurt Schneider, 1930'larda, kişinin iç dünyasını tanımlamaya çalışan varoluşsal bir yaklaşımla "kendilik ve dış dünya arasındaki bariyer" in bozulmasıyla oluşan 11 tane birinci sıra belirtileri tanımlamıştır. Bunlar; tartışan, yorum yapan, sanrılı algılama, emir veren işitsel varsanılar, somatik varsanılar, düşünce yayılması, düşünce çekilmesi, düşünce okunması, , duygu ve davranışların başkalarının etkisi altında olduğu sanrılarıdır(10). Bu semptomların oldukça özgün olduğu ve tanı koymaya yeterli olabileceği düşüncesi belli bir süre psikiyatri dünyasında önemli bir yere sahip olmuştur (11). 20. Yüzyılın ortalarından itibaren, tanısallık anlamda çok önemli gelişmeler sağlanmaya başlamıştır. 1958 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın (DSM-I) yayınlanmasını takiben, sırasıyla 1968 (DSM-II), 1980 (DSM-III) ve 1994 (DSM-IV) yıllarında güncellenen baskıları yayımlanmıştır. Son olarak 2007 yılında yeniden gözden geçirilmiş DSM-IV-TR yayımlanmıştır(12).

Çalışmamızda COX2 gen polimorfizmlerinin ve serum düzeylerinin tespit edilmesi ve şizofreni hastalığına olan etkilerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Elde edilecek veriler doğrultusunda, şizofreni hastalığının tanısına ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunacağımızı düşünmekteyiz.

GEREÇ VE YÖNTEM

Seçilen Örneklerin Tanımı: İstanbul Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma hastanesine ayaktan veya yatarak başvuran şizofreni tanılı 74 hasta ve 95 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Hastaların klinik parametrelerine göre değerlendirilmeleri, kan örneklerinin sağlandığı klinik tarafından yapılmıştır. Örneklemimizi oluşturan bireylerden kan örnekleri toplanırken konu hakkında aydınlatılarak çalışma öncesi yazılı

onamları alındı. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Diğer klinik parametrelere ait ayrımlar yukarıda belirtilen klinik tarafından yapılmış olup, kan örnekleri bu birim tarafından sınıflandırılarak İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı'na gönderilmiştir. Çalışmaya alınan hasta grubuna tanı amaçlı SCID-I ölçeğinden başka tarafımızdan yapılandırılmış Sosyo-Demografik Bilgi formu, Pozitif ve Negatif Sendrom ölçeği, Calgary Depresyon ölçeği ve SF-36 Yaşam Kalite ölçeği verilmiştir. Sağlıklı kontrol grubuna da hazırlanmış sosyo-demografik Bilgi formu ve tanı amaçlı SCID-NP ölçeği verilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunun organik veya ruhsal bir patolojisi bulunmamaktadır. Bu çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışmaya dahil edilen gönüllülerden yazılı onay alınmıştır. Çalışmanın etik onayı, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

DNA İzolasyonu ve Genotipleme: COX-2 gen polimorfizmi için, bireylerden DNA izolasyonu için 7-8 ml venöz kan 1 ml % 2'lik etilendimetiltetraasetik asit (EDTA) içeren, 15 ml'lik santrifüj tüplerine konulmuştur. DNA'lar, en geç bir gün içerisinde çalışılmak suretiyle elde edilmiş ve analiz edilinceye kadar + 4 °C'de saklanmıştır. 74 şizofreni hastası ve 95 sağlıklı kontrolde COX-2 genine ait polimorfizm analizleri yapmak için Polimeraz Zincirleme Reaksiyonu (PZR), Restriksiyon Fragmanı Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) ve agaroz jel elektroforezi teknikleri kullanılmıştır. Ayrıca sağlıklı ve hasta bireylerin kuru tüpe alınan kan örneklerinden izole edilen serum örneklerinde COX-2 düzeyleri analizleri yapılmıştır. PZR reaksiyonu için 17,25 µl dH₂O, 1,5 µl MgCl₂ (25mM), 1,5 dNTP (10mM), 2,5 µl MgFree Buffer, 1 µl primer karışımı (10 pM) Forward- 5'-TATTATGAGGAGAATTACTCGC- 3 ve Reverse- 5'-

GCTAAGTTGCTCACAGAGAT-3', 0,25 Taq Polimeraz ve 1 µl DNA eklenerek 25 µl'lik son hacime ulaşıldı. Amplifikasyon işlemi ThermalCycler cihazında (Biorad) gerçekleştirildi. PZR-RFLP koşulları 95°C'de 5 dakikalık ön denatürasyonun ardından 35 döngüden oluşan döngü aşamasında 94°C'de 45 saniye, 58°C'de 45 saniye ve 72°C'de 45 saniye olacak şekilde, uzama aşamasında 72°C'de 5 dakika olarak düzenlendi. Elde edilen PZR ürününden 10 µl ve "4,5 µl dH₂O, 0,5 µl kesim enzimi buffer'ı, 0,25 µl Acil kesim enzimi" karışımından 5 µl ile karıştırılarak kesim yapılmıştır. Elde edilen kesim %2 jelde görüntülenerek okuması yapılmıştır. COX 2 serum düzeyi ölçümü (Shanghai Yehua Biological Technology.) kullanılarak yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz: Tez çalışmamızın istatistiksel analizinde SPSS 11.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı p<0.05 olarak alınmıştır. Genotip ve allelerin görülme sıklığının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesinde Ki kare ve Fisher testi kullanılmıştır. Allel frekansları gen sayma metoduna göre yapılmıştır. Gruplar arası demografik verilerin karşılaştırılmasında Student's t, One-way Anova ve Mann Whitney U testleri kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma gruplarına ait demografik bilgiler Tablo 1'de verilmiştir. Kontrol ve hasta grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır. Ancak sigara kullanımı, miktarı ve süresi gruplar arasında anlamlı olarak farklı tespit edilmiştir. Hasta grubuna ait demografik veriler Tablo 2 de verilmiştir. Aile öyküsü varlığı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (p:0,0001) Hasta ve kontrol grubu arasında COX-2-765 G→C genotip ve allel dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlıdır. (χ^2 :10,37; p:0,006; χ^2 :10,96; p:0,000). GG genotipli bireylerin kontrol

grubunda hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu ve koruyuculuk sağladığı gözlenmiştir (χ^2 :6,49; p:0,011; OR:0,449 %95 CI:0,241-0,835). CC genotipli bireylerin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu ve hastalık için yaklaşık 5 katlık risk sağladığı gözlenmiştir (χ^2 :7,63; p:0,004; OR:5,15 %95 CI:1,45-18,34). Hasta ve kontrol COX-2-765 G→C genotip dağılımları Tablo 3'te verilmiştir. COX-2-765 G→C G+ genotipli bireylerin frekansının kontrol grubunda (%95,9) hasta grubuna göre (%82,1) anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık için koruyuculuk sağladığı izlenimi edinilmiştir (p:0,006, χ^2 :7,63, OR:0,19 %95 CI:0,05-0,68). Hasta ve kontrol grubunda COX-2-765 G→C G+ genotip frekans dağılımları Şekil 1'de verilmiştir. COX-2-765 G→C C+ genotipli bireylerin frekansının hasta grubunda (%58,9) kontrol grubuna göre (%39,2) anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık için yaklaşık 2 kat risk sağladığı izlenimi edinilmiştir (p:0,011, χ^2 :6,49, OR:2,22 %95 CI:1,19-4,14). Hasta ve kontrol grubunda COX-2-765 G→C C+ genotip frekans dağılımları Şekil 2'de verilmiştir. Serum COX düzeyleri açısından hasta (10,9±1,81) ve kontrol (1,29±2,04) arasında anlamlı olarak bir farklılık gözlenmemiştir (p:0,649). Çalışma gruplarında serum COX düzeyleri Şekil 3'te verilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında COX-2 765 G→C genotip ve allel dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. GG genotipli bireylerin kontrol grubunda hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu ve koruyuculuk sağladığı gözlenmiştir. CC genotipli bireylerin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu ve hastalık için yaklaşık 5 katlık risk sağladığı gözlenmiştir. COX-2

765 G→C G+ genotipli bireylerin frekansının kontrol grubunda (%95,9) hasta grubuna göre (%82,1) anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık için koruyuculuk sağladığı izlenimi edinilmiştir. COX-2 765 G→C C+ genotipli bireylerin frekansının hasta grubunda (%58,9) kontrol grubuna göre (%39,2) anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık için yaklaşık 2 kat risk sağladığı izlenimi edinilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında COX-2 1195 G→A genotip ve allel dağılımları istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Serum COX düzeyleri açısından çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre hasta (10,9±1,81) ve kontrol (1,29±2,04) arasında anlamlı olarak bir farklılık gözlenmemiştir. Kontrol grubunda COX-2 765 G→C GG (0,75±1,18) GC (2,18±2,97) genotipli bireylere göre düşük bulunmuştur. Andeasson ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada nöronlardaki COX 2 düzeylerinin yükselmesi ile nöronal apoptoz ve bilişsel eksikliğe sebep olmaktadır(13). Xiang ve ark. yaptıkları çalışmada COX2'nin nörodejenerasyondaki zararlı etkilerinin özel COX2 inhibitörler ile Alzheimer hastalığını tedavi edilebileceğini gösterilmiştir(14). Minghetti'nin çalışmasında COX-2'nin Multiple Sclerosis(MS) hastalığında koruyucu rolü olduğunu söylemektedir(15) ayrıca yapılan deneysel ve epidemiyolojik çalışmalara göre de COX-2'nin dolaylı yoldan nörodejeneratif hastalıklara sebep olduğu görülmüştür. Drachman ve ark. yaptıkları çalışmada Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) hastalarında COX-2'nin inhibe edilmesiyle nöronları ölüm yolağına yönlendirip tedavi amaçlı kullanılabileceği gösterilmiştir(16). De Simone ve ark. çalışmasında Creutzfeldt-Jakob hastalarında(CJD) apoptotik nöronların fazla olması mikrogliyal aktivasyon ile ilişkili olduğu ve mikrogliyal hücrelerin apoptotik nöronlarla bağlantılı olması spesifik olarak COX-2 ve Prostaglandin E(PGE) seviyelerini yükselttiği

görülmüştür(17). Marneros ve arkadaşlarının ilk dönemlerini yaşayan bipolar hastalarda depresyon yaşayanlar %85, mani yaşayanlar %12 karma olanlar da %3 olduğu görülmüştür. Dönem süreleri türe göre verilen yanıtla haftalar ile aylar arasında değişkenlik bulunmaktadır(18). Oka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, COX-2 ekspresyon düzeyindeki değişiklik Alzheimerda bunama ve Down hastalarında nöronal dejenerasyonla ilişkili olduğu görülmüştür(19). Özdemircan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise COX-2 1195 A allelinin bipolar hastalık riskini artırdığını ve A allelinin COX-2 gen ekspresyonunu artırarak oluşabilecek inflamatuvar cevabın artışına yol açabildiğini düşünmektedirler(20). Koshaka ve arkadaşları amerikalı afrikalılarda COX-2 765G>C polimorfizminin felç için risk olduğunu rapor etmişler(21). Teisman ve arkadaşları Parkinson hastalığı gelişmesi ile COX-2 arasında bağlantı bulunmuştur(22). Ertuğrul ve arkadaşları şizofrenili hastaların birinci derece yakınları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında şizofreni riskinin 10 kat kadar daha çok olduğu gösterilmiştir(23) Kültür ve arkadaşlarına yaptıkları ikiz çalışmalar sonucunda şizofreni kalıtsallığının yüksek olduğu ve genetik etkenlerin şizofreni yatkınlığına %80 oranında katkısı olduğu görünmüştür(24). Lichtenstein ve arkadaşlarının yaptıkları geniş ölçekli toplumsal bazlı şizofreni ve bipolar bozukluk genetik etkinliği çalışmasında, yakınlarında veya akrabalarında bipolar bozukluk olan kişilerin şizofreni riskinin arttığı bildirilmiştir(25).

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 9694

Kaynaklar

1. Petronis A. The origin of schizophrenia: Genetic thesis, epigenetic

antithesis, and resolving synthesis. *Biol Psychiatry*. 2004; 55:142-146

2. Uzun Ö, Battal S. Şizofreni. Aydın H, Bozkurt A (editörler) Kaplan&Sadock Klinik Psikiyatri Kitabı'nda (2.baskı). İstanbul, Güneş Kitabevi, 2005:134-154.

3. Mundo E, Altamura AC, Vismara S, Zanardini R, Bignotti S, Randazzo R, Montesor C, Gennarelli M. MCP-1 gene (SCYA2) and schizophrenia: a case-control association study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;132B(1):1-4.

4. Conley RR, Kelly DL. Pharmacologic treatment of schizophrenia 2003.pg:13-20-21, 107-127, 209-217.

5. Öztürk O.(ed) Ruh Sağlığı ve Hastalıkları; 2004:217-228

(4)Conley RR, Kelly DL. Pharmacologic treatment of schizophrenia 2003.pg:13-20-21, 107-127, 209-217.

(2)Uzun Ö, Battal S. Şizofreni. Aydın H, Bozkurt A (editörler) Kaplan&Sadock Klinik Psikiyatri Kitabı'nda (2.baskı). İstanbul, Güneş Kitabevi, 2005:134-154.

6. Çetin M, Ceylan ME. Şizofrenin tarihçesi. Ceylan E, Çetin M (editörler). Araştırma Ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni-I Kitabında (3. baskı). İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005:83-86.

7. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet*. Jun 2004; 19;363(9426):2063-72.

8. Andreasen N. The evolving concept of schizophrenia: From Kraepelin to the present and future. *Schizophrenia Research*,1997, 28:105-109

9. Bleuler E. Demantia Praecox or the group of schizophrenias, çeviri: J. Zinkin New York, International Universities Press, 1955.

10. Öztürk OM. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları kitabı (10.Basım). Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri, 2004:217-279.

11. Andreasen NC, Nopoulos P, Daniel SO ve ark: Defining the phenotype of schizophrenia: Cognitive Dysmetria and its neurol mechanisms. *Biol Psychiatry* 1999;46:908-920.

12. Işık E. Güncel Şizofreni. (1. Baskı). Ankara, Asimetrik Paralel, 2006:63-94.

13. Andreasson KI, Savonenko A, Vidensky S, Goellner JJ, Zhang Y, Shaffer A,Kaufmann WE, Worley PF, Isakson P, Markowska AL. Age-dependent cognitive deficits and neuronal apoptosis in cyclooxygenase-2 transgenic mice. *J Neurosci*. 2001 Oct 15;21(20):8198-209. PubMed PMID: 11588192.

14. Xiang Z, Ho L, Yemul S, Zhao Z, Qing W, Pompl P, Kelley K, Dang A, Qing W,Teplow D, Pasinetti GM. Cyclooxygenase-2 promotes amyloid plaque deposition in a mouse model of Alzheimer's disease neuropathology. *Gene Expr*. 2002;10(5-6):271-8. PubMed PMID: 12450219.

15. Minghetti L. Cyclooxygenase-2 (COX-2) in inflammatory and degenerative brain diseases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004 Sep;63(9):901-10. Review. PubMed PMID: 15453089.

16. Drachman DB, Frank K, Dykes-Hoberg M, Teismann P, Almer G, Przedborski S,Rothstein JD. Cyclooxygenase 2 inhibition protects motor neurons and prolongs survival in a transgenic mouse model of ALS. *Ann Neurol*. 2002 Dec;52(6):771-8. PubMed PMID: 12447931.

17. De Simone R, Ajmone-Cat MA, Minghetti L. Atypical antiinflammatory activation of microglia induced by apoptotic neurons: possible role of phosphatidylserine-phosphatidylserine

receptor interaction. *Mol Neurobiol.* 2004 Apr;29(2):197-212. Review. PubMed PMID: 15126686.

18. Akiskal HS, Lopez JJ, Sartorius N. ki Uçlu Bozukluk. (Çev.Ed:Timuçin O) John Wiley&Sons Ltd, s.174-175, 2002.

19. Oka, A., Takashima, S., 1997. Induction of cyclo-oxygenase 2 in brains of patients with Down's syndrome and dementia of Alzheimer type: specific localization in affected neurones and axons. *Neuroreport.* 8(5), 1161-4.

20. Ozdemircan A, Dasdemir S, Kucukali CI, Bireller ES, Ozturk H, Cakmakoglu B. COX-2 gene variants in bipolar disorder-I. *Psychiatr Danub.* 2015 Dec;27(4):385-9. PubMed PID: 26609651.

21. S. Kohsaka, K. A. Volcik, A. R. Folsom, et al., "Increased risk of incident stroke associated with the cyclooxygenase 2 (COX-2) G-765C polymorphism in African- Americans: the atherosclerosis risk in communities study," *Atherosclerosis*, vol. 196,no. 2 , 2008; pp. 926-930

22. Teismann P, Vila M, Choi DK, Tieu K, Wu DC, Jackson-Lewis V, Przedborski S. COX-2 and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Jun;991:272-7.

23. Ertuğrul A. Şizofreninin Nörobijolojisi. Yüksel N. (ed.) *Temel Psikofarmakoloji.* 1. baskı. Ankara, 2010; 354-363.

24. Kültür S, Mete L, Erol A. Şizofreni, Köroğlu E, Güleç C. *Psikiyatri Temel Kitabı.* 2. baskı. Ankara, HYB Basım Yayın, 2007: 184-204.

25. Lichtenstein, P., et al., Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*, 2009. 373(9659): p. 234-9

Tablo 1. Çalışma gruplarına ait demografik veriler

		KONTROL	HASTA	p
YAŞ		40,47±10,50	42,94±11,11	0,143
CİNSİYET (Kadın/Erkek)		37/37	44/51	0,634
Sigara Kullanımı (%) (var /yok)		45,9/54,1	65,3/34,7	0,012
Alkol Kullanımı (%) (var /yok)		8,1	91,9	
Sigara miktarı (%)	<1 paket	17,6	11,5	0,007
	1 paket	79,4	54,1	
	1-2 paket	2,9	26,2	
	2+	0	8,2	
Sigara süresi (%)	0-5 yıl	32,4	61,3	0,000
	6-10 yıl	23,5	32,3	
	11+ yıl	44,1	6,5	

Tablo 1: Hasta grubuna ait demografik veriler

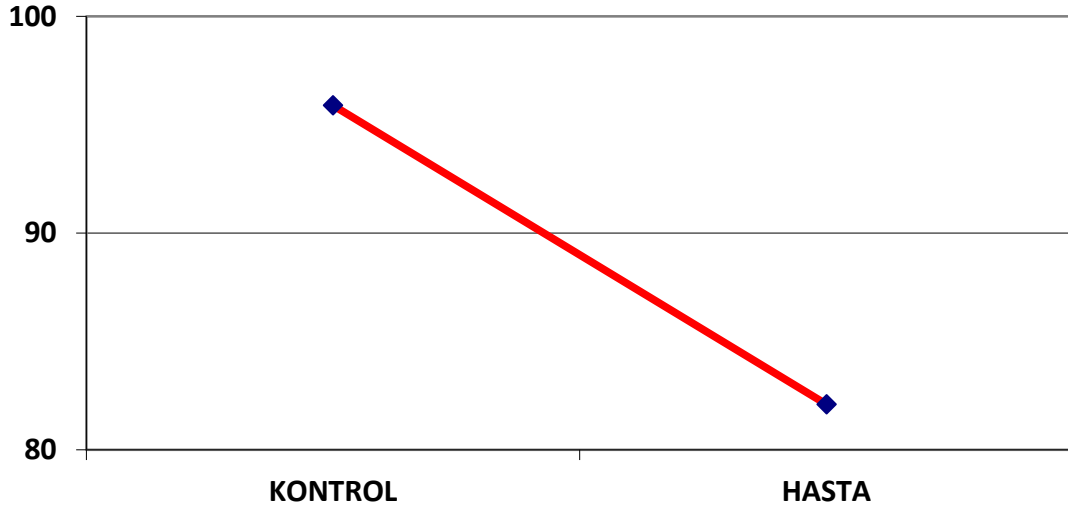
		KONROL	HASTA
		(%)	(%)
Medeni Durum	Evli		26,3
	Bekar		65,3
	Dul		8,4
İntihar Girişimi	Var		30,5
	Yok		69,5
İntihar türü	İlaçla		25,9
	Kesici		14,8
	Yüksekten atlama		25,9
	Diğer		11,1
	Birden fazla		22,2
Aile öyküsü	Var	2,7	29,5
	Yok	97,3	70,5
Aile öyküsü	Sch	0	81,5
	Anksiyete bzk	50	0
	Diğer	50	18,5
Akraba evliliği	Yok		90,5
	Var		9,5
Sigara miktarı	<1 paket	17,6	11,5

	>1 paket	79,4	54,1
	1-2 paket	2,9	26,2
	2+	0	8,2
Sigara süresi	0-5 yıl	32,4	61,3
	6-10 yıl	23,5	32,3
	11+ yıl	44,1	6,5

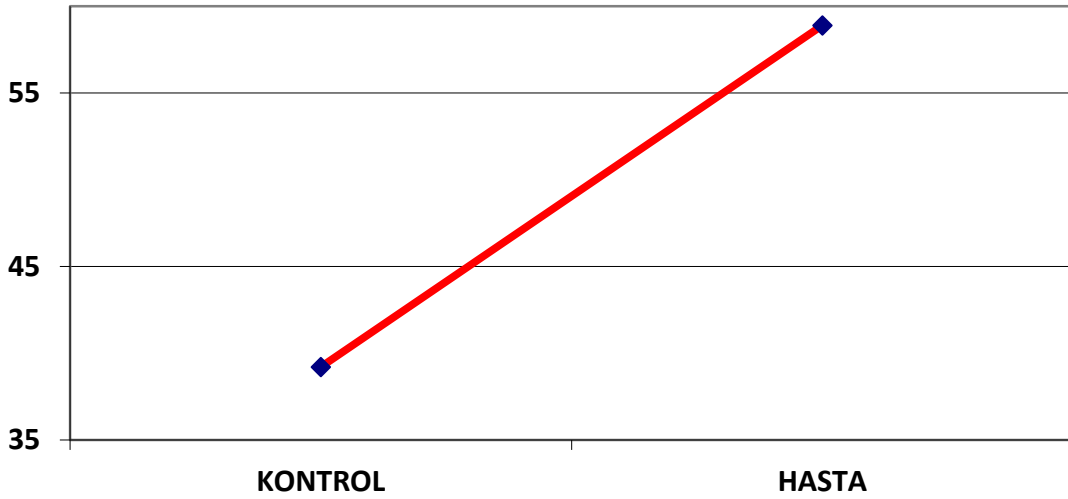
Tablo 2: Kontrol ve Hasta gruplarında COX-2-765 G→C genotip dağılımları

COX-2-765 G→C GENOTİPLERİ	KONTROL N:74		HASTA N:95	
	N	%	N	%
GG	45	60,8	39	41,1
CC	3	4,1	17	17,9
GC	26	35,1	39	41,1
ALLELLER				
C	116	78,37	117	61,57
G	32	21,62	73	38,42

Şekil 1: Hasta ve kontrol grubunda COX-2-765 G→C G+ genotip frekans dağılımları



Şekil 2: Hasta ve kontrol grubunda COX-2-765 G→C C+ genotip frekans dağılımları



Şekil 3: Çalışma gruplarında serum COX düzeyleri

