T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS)

SİKLOOKSİJENAZ-2 GEN VARYANTLARININ BİPOLAR BOZUKLUK İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ABDULLAH ÖZDEMİRCAN

DANIŞMAN
PROF. DR. BEDİA AĞAÇHAN

MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI / MOLEKÜLER TIP PROGRAMI

İSTANBUL-2013

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı Yüksel Lisans Programında Abdullah Özdemircan tarafından hazırlanan "Siklooksijenaz-2 Gen Varyantlarının Bipolar Bozukluk ile İlişkisinin Araştırılması" başlıklı Yülsek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

13 / 08 / 2013

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)		İmzası
1.Prof. Dr. Turgay İSBİR	Yeditepe Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
2.Prof. Dr. İlhan YAYLIM	İ.Ü DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı	
3.Prof. Dr. Bedia AĞAÇHAN	İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı	
4.Doç. Dr. Arzu ERGEN	İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı	
5.Doç. Dr. Uzay GÖRMÜŞ	Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Abdullah Özdemircan



İTHAF

Tezimi aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince deneysel çalışmalarımı yapabilmem için gerekli olan tüm laboratuvar olanaklarının sağlanmasındaki katkılarından dolayı saygıdeğer hocam İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Moleküler Tıp Anabilim Dalı emekli öğretim üyesi saygıdeğer hocam Prof. Dr. Turgay İsbir'e,

Yüksek lisans eğitimim süresince danışmanlığımı üstlenen, her konuda bana destek olan saygıdeğer hocam İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Moleküler Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Bedia Ağaçhan'a,

Tezim için gerekli hasta örneklerinin sağlanmasındaki katkılarından dolayı Cem İsmail Küçükali ye

Tez çalışmam süresince yardımları ve destekleri için İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Moleküler Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İlhan Yaylım Eraltan, Msc Ender Coşkunpınar'a ve Msc Selçuk Daşdemir başta olmak üzere tüm Moleküler Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına

Hiçbir zaman desteğini ve sevgisini benden esirgemeyen değerli aileme sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 17183

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ ..... İX
ŞEKİLLER LİSTESİ X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... Xİ
ÖZET ..... Xİİ
ABSTRACT ..... Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Bipolar Bozukluğunun Tarihçesi 2
2.2. Sınıflandırma 3
2.2.1. Bipolar-1 Bozukluk (BAB-1) 3
2.2.2. Bipolar-2 Bozukluk (BAB-2) 4
2.2.3. BTA (Baska Türlü Adlandırılamayan) Bipolar Bozukluk 5
2.2.3.1. Yineleyici Kısa Hipomani 5
2.2.3.2. Ultra Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluk 5
2.2.3.3. Histeroid Disfori 5
2.2.3.4. Psikotik Bozukluklar Üzerine Oturmuş KarmaDönemler 5
2.2.4. Siklotimik Bozukluk 6
2.2.5. Affektif Mizaçlar 6
2.2.6. Unipolar Mani 6
2.3. Sıklık ve Yaygınlık (Epidemiyoloji) 7
2.3.1. Bipolar Bozukluğun Sıklık ve Yaygınlığı 7
2.3.2. Cinsiyet ve Yaş 8
2.3.3. Aile Öyküsü 8
2.3.4. Sosyoekonomik ve Kültürel Durum 9
2.3.5. Medeni Durum 9

2.4. Bipolar Ve İnflamasyon 9
2.5. Bipolar Bozukluğun Oluş Nedenleri (Etyoloji) 10
2.5.1. Biyokimyasal Nedenler 10
2.5.2. Psikososyal Etkenler 10
2.5.3. Genetik 11
2.5.3.1. Kromozal çalışmalar 11
2.5.3.2. Aile, İkiz ve Evlat Edinme Çalışmaları 11
2.6. Bipolar bozuklukta klinik özellikler, gidis ve sonlanım 13
2.7. COX ENZİMİ 14
2.7.1. Arasidonik asit metabolitleri: 14
2.7.2. Prostaglandinler 15
2.7.3. Siklooksijenaz yolu 16
2.7.4. COX Geni 18
2.7.5. COX Ekspresyonu 20
2.7.6. COX-2'nin karsinogenezde etkilediği mekanizmalar 22
2.7.7. Cox2 Polimorfizmi 23
2.7.8. COX-2 Ve Nörodejeneratif Bozukluklar 24
3. GEREÇ VE YÖNTEM 25
3.1. SEÇİLEN ÖRNEKLERİN TANIMI 25
3.1.1. Olgu Seçimi, Prosedür ve Yöntemler 25
3.2. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER 25
3.3. KULLANILAN GEREÇLER 26
3.4. ÇÖZELTİLER 26
3.4.1. DNA İzolasyonunda Kullanılan Çözeltiler: 26
3.4.2. Eritrosit Parçalama Tamponu (Lysis Buffer): 26
3.4.2.1. 0.5 M Disodium Etilen Diamin Tetra Asetat (EDTA) (pH:8.0): 27
3.4.2.2. Molar Sodyum Klorür (NaCl) Çözeltisi: 27
3.4.2.3. Lökositleri Parçalama Tamponu (White Blood Cell Buffer-WBL): 27
3.4.2.4. 1 Molar Tris Tamponu (stok): 27
3.4.2.5. 9,5 Molar Amonyum Asetat Çözeltisi: 27
3.4.2.6. %10'luk Sodyum Dodesil Sülfat (SDS) Çözeltisi: 27
3.4.2.7. Proteinaz K (20 mg/ml): 28
3.4.3. Agaroz Jel Elektroforezi'nde Kullanılan Çözeltiler 28

3.4.3.1. Etidyum Bromür(10 mg/ml): 28
3.4.3.2. Agaroz Jel Yükleme Tamponu (5x): 28
3.4.3.3. 50x Tris - Asetik asit - Etilen Diamin Tetra Asetat (TAE) Tamponu: 28
3.4.3.4. 5X Tris-Borik Asit-Etilen Diamin Tetra Asetat (TBE) Tamponu: 28
3.5. KULLANILAN YÖNTEMLER 28
3.5.1. PERİFERİK KANDAN DNA İZOLASYONU 28
3.5.2. DNA Saflık Tayini: 29
3.5.3. DNA Konsantrasyonlarının Hesaplanması: 29
3.6. PZR Yöntemi İle Gen Bölgelerinin Çoğaltılması ve RFLP Yöntemiyle Polimorfizm Analizi: 29
3.6.1. PZR'de Kullanılan Kimyasal Maddeler 30
3.6.1.1. DNA Taq polimeraz enzimi (5U/µl) (Fermentas EPO402) 30
PZR reaksiyonundaki konsantrasyonu 2,5 unite olacak şekilde 25 µl'lik PZR karışımına 0,25 µl eklendi. 30
3.6.1.2. 10 X DNA Taq PZR Tamponu $(NH_4)_2SO_4$'lü (Fermentas EP0402) 30
3.6.1.3. $MgCl_2$ (25mM/ml, Fermentas EP0402) 30
3.6.1.4. dNTP'ler (100 µmol/ml) (Fermentas R0171) 30
3.6.2. COX-2 Gen Bölgesinin PZR Yöntemi ile Çoğaltılması 30
3.6.2.1. %2'lik Agaroz Jel Hazırlanması: 33
3.6.2.2. PZR Ürünlerinin Agaroz Jel'e Yüklenmesi 33
3.6.2.3. PZR Ürünlerinin Kontrolü 33
3.6.3. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN İSTATİKSEL YÖNTEMLER 34
4. BULGULAR 35
5. TARTIŞMA 39
KAYNAKLAR 44
ETİK KURUL KARARI 52
ÖZGEÇMİŞ 54

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: DSM-IV TR ye göre BAB-1 tanı ölçütleri..... 3
Tablo 2-2: DSM-IV TR ye göre BAB-2 tanı ölçütleri..... 5
Tablo 2-3: Duygudurum bozukluklarının DSM-IV-TR'ye göre yaşam boyu yaygınlığı. 7
Tablo 2-4: Bipolar bozukluk yaşam boyu yaygınlığı 7
Tablo 2-5: BAB' a ilişkin önemli aile çalışmaları..... 9
Tablo 2-6: COX-1 ve COX –2' nin temel özelliklerin karşılaştırılması..... 20
Tablo 2-7: COX-2' nin inflamasyon dışı fonksiyonları..... 21
Tablo 3-1: COX-2 765G>Cpolimorfimine ait amplifikasyon şartları..... 30
Tablo 3-2: COX-2 1195G>Cpolimorfimine ait amplifikasyon şartları..... 32
Tablo 4-1: Çalışma gruplarına ait demografik veriler..... 35
Tablo 4-2: Hasta grubuna ait demografik veriler..... 35
Tablo 4-3: Kontrol ve Hasta gruplarında COX-2-*765C→G* genotip dağılımları..... 36
Tablo 4-4: Kontrol ve Hasta gruplarında COX-2-*1195A→G* genotip dağılımları..... 36
Tablo 4-5: Kontrol ve Hasta gruplarında COX-2 haplotip ilişkileri..... 38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Bipolar Affektif bozukluk dönemleri, Stephen M. Stahl Essential Pharmacology (2000) (10). 4
Şekil 2-2: Arasidonik asit metabolitlerinin oluşumu ve inflamasyondaki etkileri. COX-1 ve COX-2, SİKLOOKSİJENAZ 1 ve 2; HETE, hidroksieikozatetranoik asit; HPETE, hidroperoksieikotetranoik asit (48) 15
Şekil 2-3: Arasidonik asit metabolitleri (50) 16
Şekil 2-4: COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler etkileri. Kardiyovasküler homeostazisin sağlanmasında endotelyal hücrelerde üretilen prostasiklin ve trombositler de üretilentromboksan A2 arasındaki dinamik denge gösterilmektedir (55) 18
Şekil 2-5: COX-1 ve COX-2 siklooksijenaz izoformlarının protein yapılarının karşılaştırılması 19
Şekil 2-6: COX-1 ve COX-2 enzimleri dimerik yapısı ve membranlar arası ilişkisi (55) 19
Şekil 2-7: COX-2 ve APC yolağı. APC ve COX-2.Sitoplazmik β-kateninin, wild-tipadenomatöz polipozis koli (APC) protein, yardımcı proteinler kompleksi (aktin ve glikojen sentaz kinaz [GSK]-3β) ile degradasyonu. APCmutasyonu protein sentezine yol açar ve serbest β-kateninin nükleusageçişine izin verir. COX-2, siklooksijenaz-2; wnt, *wingless* and *Int-1*genleri 22
Şekil 3-1: COX-2 765 PCR sonrası %2'lik jeldeki görüntüsü 31
Şekil 3-2: COX-2 765 genotiplerinin %3'lük jeldeki görüntüsü 31
Şekil 3-3: COX-2 1195 PCR sonrası %2'lik jeldeki görüntüsü 32
Şekil 3-4: COX-2 1195 genotiplerinin %3'lük jeldeki görüntüsü 33
Şekil 4-1: Hasta ve kontrol grubunda COX-2-*1195A→G*G+ genotip frekans dağılımları 37
Şekil 4-2: Hasta ve kontrol grubunda COX-2-*1195A→G*AA genotip frekans dağılımları 37

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

BAB	Bipolar Affektif Bozukluk
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
TEMPS	Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego
COX	Siklooksigenaz
UPD	Unipolar Depresyon
NE	Norepinefrin
MHPG	3-metoksi-4-hidroksifenilglikol
L-DOPA	3,4-dihidroksi-L-fenilalanin
FSH	Folikül Stimülan Hormon
HETE	Hidroksieikozatetranoik Asit
HPETE	Hidroperoksieikotetranoik Asit
PG	Prostoglandin
TX	Tromboksan
MI	Miyokard infaktüs

ÖZET

Özdemircan A. Siklooksijenaz-2 Gen Varyantlarinin Bipolar Bozukluk ile İlişkisinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp ABD. Yüksek Lisans. İstanbul. 2013.

Bipolar bozukluk belli bir düzen olmaksizin tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karma epizodlarla giden ve bu epizodlar arasinda kisinin tamamen saglikli duygudurum haline dönebildigi, kronik seyirli ve epizodlarla seyreden bir duygulanim bozuklugunu tanimlar. Psikiyatrik bozuklukların seyri ve tedavisi üzerinde oksidatif stresin rolü ile ilgili yapılan araştırmalar sonucunda; şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon ve panik bozuklukta oksidatif dengenin bozulduğu tespit edilmiştir.

Siklooksigenazlar (COX), membran fosfolipidlerinden fosfolipaz A2 (PLA2) tarafından salınan araşidonik asitin (AA) biyoaktif prostanoidlere dönüşümünü katalizlemesi ile inflamasyon kaskadında merkezi rol oynar. COX-2'nin, çoğu dokuda tipik olarak inflamatuar uyaranlarla indüklenmesinden dolayı, inflamatuar cevabın arttırılmasından sorumlu tek izoform olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle, anti- inflamatuar ilaçlar için en uygun hedef olarak değerlendirilmektedir. Bu son bulgular COX-2 türevi ürünlerin beyin doğal immünitesi üzerinde beyinde endotoksin aktivasyonu sonrası, inflamasyon gelişimi ve çözülmesi üzerinde koruyucu bir etkiye aracılık ettiğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada, COX-2 gen varyantları ve bipolar bozukluk arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada COX-2 gen varyantları ile artmış bipolar bozukluk arasında pozitif bir ilişki gösterdik. COX-2-*1195A→G* genotipleri ve allelleri kontrol ve hasta grubunda istatistiksel olarak önemli derecede farklıdır (p:0,000; p:0,000). COX-2-*1195A→G*AA genotipine sahip olanlarda bipolar bozukluk riski üç kat artmıştır (p:0,000). COX-2-*1195A→G* G+ genotipinin bipolar bozukluğa karşı koruyucu bir rolü olduğu görünmektedir (p:0,000).

Anahtar Kelimeler: Bipolar Bozukluk, COX-2, Polimorfizm.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 17183

ABSTRACT

Ozdemircan A. Investigation of Cyclooxygenases Gene Variants in Bipolar Disorder. İstanbul University, Institute of Health Science, Molecular Medicine. İstanbul. 2013.

Bipolar disorder going with non-systematicly repeated depressif, manic or including both epizodes and between these epizodes person could return his healty emotion. It goes with chronic epizodes. It has been shown in the results of studies done about the role of oxidative stress on psychiatric disorders progression and theraphy that oxitadive balance has been disrupted in schizophrenia, bipolar disorder, depression and panic disorder.

Cyclooxygenases (COX) play a central role in the inflammatory cascade by converting arachidonic acid (AA), released from membrane phospholipids by a phospholipase A2 (PLA2), into bioactive prostanoids. Because COX-2 is typically induced by inflammatory stimuli in the majority of tissues, it was thought to be the only isoform responsible for propagating the inflammatory response and thus, considered as the best target for anti-inflammatory drugs.These recent findings suggest that COX-2-derived products canmediate a protective effect in the progression and/or the resolutionof inflammation in the brain after endotoxin activation of braininnate immunity.

In this study, we aim to investigate the association between COX-2 gene variants and the bipolar disorder. We have demonstrated positive association of COX-2 gene variants with an increased risk for development of bipolar disorder. There were statistically significant differences in COX-2-1195A→G genotypes and alleles between the controls and patients (p:0,000; p:0,000) . The indivuals having COX-2-1195A→G AA genotype had 3 fold increased risk for bipolar disorder (p:0,000). It seems that there is a protective role of COX-2-1195A→G G+ genotype against BD (p:0,000).

Key Words: Bipolar Disorder, COX-2, Polymorphism.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No: 17183

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon ve manik epizodu tarifleyen iki uçlu duygudurum bozukluğunun bugünkü kullanım adı bipolar affektif bozukluktur. Bipolar affektif bozukluk (BAB), farklı durumlar arasında (manik depresif epizod) dönüşümle karakterize iki uçlu bir hastalıktır. Sıklıkla coşku ve depresyon ataklarıyla birlikte çeşitli bilişsel ve davranışsal semptomlar içeren kronik bir seyir gösterir. Bir başka deyişle depresif dönemlerle birlikte manik ya da karma epizodların da bulunduğu bipolar affektif bozukluk, nöbetler arasında kişinin sağlıklı duyguduruma dönebildiği (ötimi) bir duygudurum bozukluğudur (1). BAB yaşam boyu yaygınlığı % 0,4-1,6 (ortalama 1,2) arasındadır. Bipolar spektrum olarak ele alındığında, oran % 5'i geçmektedir (2).

Aile çalışmaları, ikiz çalışmaları ve evlat edinme çalışmaları genetik etkenlerin rolünü destekler. BAB tanılı hasta grubları ile yapılmış çalışmalarda, monozigot ikizlerdeki konkordansın (% 79,5), dizigot ikizlerden (% 23) 3.5 kat fazla olduğu saptanmıştır. Monozigotlarda konkordansın tam olmaması, penetransı tam olmayan gen ve çevresel nedenlerin rolünü düşündürmektedir (3).

Genetik geçişin biçimi henüz aydınlatılamamıştır. Ancak bunun çok sayıda genle ilişkili olduğu, bunlardan bazılarının hastalığa yatkınlık için daha fazla bir etkinlikte olduğu ve çevresel faktörlerin sorumlu olduğu karmaşık bir geçiş düşünülmüştür. Bulgular; BAB'un klasik mendel genetik yasalarıyla kalıtımsal geçiş göstermediğini ve tek bir genetik alanla belirlenen dominant geçişe de uymadığını birden fazla geni ilgilendiren (polimorfikpoligenik) ve birçok işlevsel etkenin rol oynadığı (multifaktöryel) bir kalıtım ile genetik geçiş gösterdiğini desteklemektedir (4).

Bizde yukarıdaki bilgiler ışığında inflamasyon oluşumunda önemli rolü olan COX-2 genindeki genetik variyantlar ile BAB arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamaktayiz. Yaptığımız literatur taramasında COX-2 genetik variyantlar ile bipolar hastalığını ilişkilendiren herhangi çalışmaya rastlayamadık. COX-2 genindeki polimorfizmlerin bipolar hastalık ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Dolayısıyla, biz bu çalışmamızda COX-2 765 G→C ve COX-2 1195 A→G gen polimorfizmlerinin bipolar hastalık riski üzerindeki etkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

BİPOLAR AFFEKTİF BOZUKLUK

Bipolar Affektif Bozukluk (BAB), belli bir düzene bağlı olmadan tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karma ataklarla giden ve ataklar arasında kişinin tamamen sağlıklı duygu durumu haline (ötimi) dönebildiği kronik seyirli duygulanım bozukluğunu tanımlar (5).

Bipolar affektif bozukluklar en az bir hipomanik, manik ya da karma atakla seyreder. İki alt tipi bulunan biplar affektif bozuklukta; bipolar I bozukluk, hipomani atakları ile birlikte ya da hipomani atakları olmaksızın mani ataklarını, bipolar II bozukluk ise manik atak olmaksızın bir ya da daha fazla hipomanik atağı içermektedir (6).

2.1. Bipolar Bozukluğunun Tarihçesi

İnsan psikolojisi bozuklukları ile ilişkili araştırmalar, insanlık tarihi boyunca, değişik dönemlerde, değişik toplumlarda, değişik mitolojilerde ve birbirinden farklı dinlerde yer almıstır. Hipokrat (M.Ö. 460-377) insanın duygu durumu ile beden sıvıları arasında bağlantı kurmuş, hafif kanlı mizaç, ağırkanlı mizaç, kara sevdalı mizaç ve sinirli mizaç olarak birbirinden farklı dört mizaç (duygudurum) tanımlamıstır. Hipokrat "kara safra'' anlamına gelen melankoli terimiyle de, karaciğer ve safrayollarındaki bozukluklardan kaynaklanan durgunluk, ilgisizlik, isteksizlik, uykusuzluk, kaygı, yetersizlik ve intihar düşünceleriyle ortaya çıkan bir hastalık tablosu tanımlamıştır (7).

Daha sonraları Galenos da etkisini on sekizinci yüzyıla dek sürdürmüs olan"beden sıvıları kuramı"nı ortaya atmıstır. Kurama göre insan bedeni kan, balgam, sarı ve kara safra olmak üzere dört beden sıvısından oluşmuştur. Sıvıların herhangi birinin miktarındaki artma, sıvı dengesizliği nedeni ile hastalığa yol açacaktır. Örneğin, depresyon ve melankoli kara safranın aşırılığına bağlıdır.

19. yüzyılda, hastanede yatan hastalarla ilgili gözlemler, bazı psikotik hastaların diğerlerinden farklı olarak kendiliğinden iyilesmeler gösterdiğini ve hastalıkların periyotlarla ortaya çıktığını göstermiştir. 1840 yılında Esquirol, depresyon ve maninin kronik akıl hastalıklarından farklı oldugunu ortaya koymuştur (7). Baillarger ve Falret, 1851 yılında, Fransa'da birbirlerinden ayrı olarak, mani ve melankoli klinik tablolarını gösteren birdenbire başlayan hastalıkları, aynı hastalığın iki değisik görünümü olarak

kabul etmişlerdir. Nöbet nöbet gelen bu hastalığa, Baillarger "folie a double forme'', Falret "folie circulaire" adını vermiştir (7). 1895 yılında Kraepelin, manik-depresif hastalığı tanımlayarak, bu hastalık için üç önemli tanı ölçütü ortaya koymuştur. Bu ölçütler; depresyon ya da öfori tarzında yoğun emosyonel tonus, daha önceki sağlıklı işlevselliğe geri dönebilme özelliği, hastanın yaşamı boyunca tekrarlayan birçok atak 1960'lı yıllarda manik ve depresif ataklarla giden bipolar bozukluk ve sadece depresif ya da sadece manik ataklarla giden monopolar bozukluk olmak üzere iki alt gruba bölünmüstür. Daha sonraları sadece depresif epizotlarla giden hastalar unipolar olarak adlandırılmıstır. 1980 yılında DSM III sınıflama sisteminin kullanıma girmesi ile "affektif bozukluklar" tanımı kabul edilmis ve temel ayırım majör depresyon ve BAB arasında yapılmıştır (8).

DSM III-R(1987) sınıflandırmasında "duygu durumu bozuklukları" terimi tercih edilmistir. 1994'te DSM-IV sınıflandırmasında dört tip bipolar bozukluk; bipolar I, bipolar II, siklotimi ve baska türlü adlandırılamayan bipolar bozukluk yeralmıştır. 2000 yılında kullanıma giren DSM-IV-TR sınıflandırmasında ek olarakgenel tıbbi duruma ya da madde kullanımına baglı duygu durumu bozukluğu vardır (8).

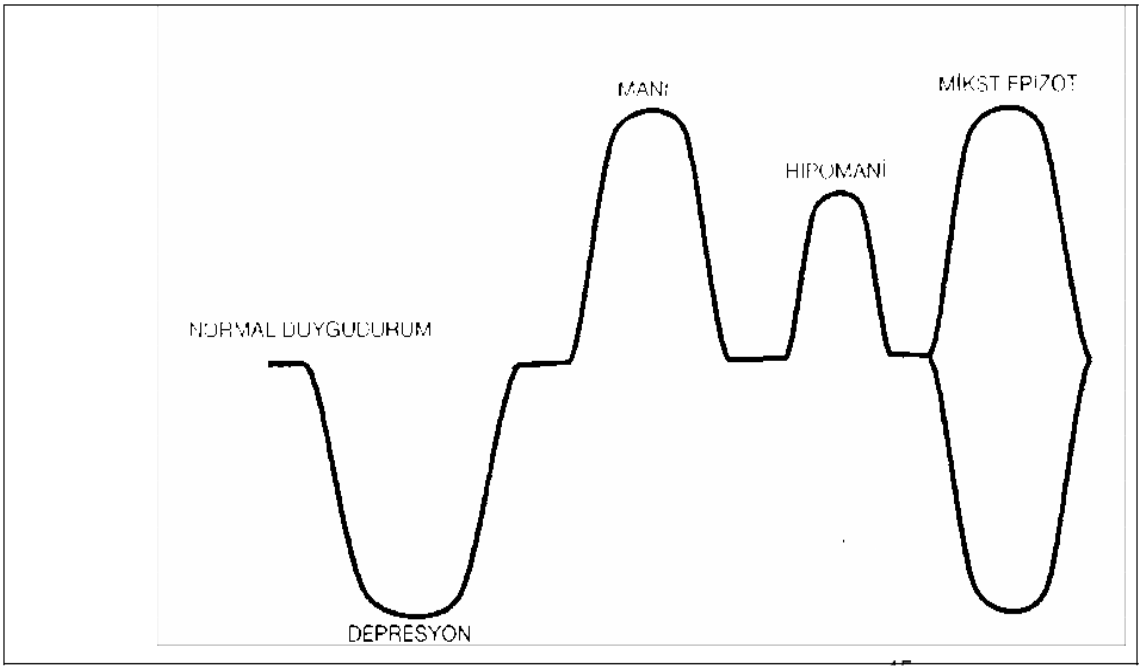
2.2. Sınıflandırma

2.2.1. Bipolar-1 Bozukluk (BAB-1)

Genel olarak yirmili ya da otuzlu yaşlarda başlayan, bir ya da birden çok manik ya da karma dönemin ortaya çıkması ile belirli gidiş gösteren bipolar bozukluk tipidir. Hastaların çoğu zaman önceden bir ya da daha fazla majör depresif dönemi olmuştur (9).

Tablo 2-1: DSM-IV TR ye göre BAB-1 tanı ölçütleri

A: En az bir manik ya da bir karma epizod vardır
B: Depresif dönem geçirilmiştir ya da ileride ortaya çıkacağı varsayılmaktadır
C:Duygudurum değişimi dönemleri şizoaffektif bozukluk tanı kriterlerini karşılamamaktadır
D: Belirtiler sosyal, iş ya da diğer önemli alanlarda klinik olarak anlamlı bozulmaya neden olmaktadır
E: Belirtiler bir maddenin ya da genel tıbbi bir hastalığın doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir



Şekil 2-1: Bipolar Affektif bozukluk dönemleri, Stephen M. Stahl Essential Pharmacology (2000) (10).

2.2.2. Bipolar-2 Bozukluk (BAB-2)

Bir ya da birden fazla hipomanik dönemle birlikte bir veya daha çok majör depresif dönemin görülmesi durumudur. Hipomanik dönemler ile major depresif dönemler arasında ortaya çıkan ötimik dönemlerle karıştırılmamalıdır. Hipomanide psikotik belirtiler yoktur ve çoğunlukla hospitalizasyon gerekmez, epizod süresi de maniden kısadır (11).

Yineleyici depresif dönemler yaşayanlarda hipomani dönemlerinin sorgulanması önemlidir. Çünkü son araştırmalar, BAB hastalarının %69'unun tedavi için ilk psikiyatrist başvurularında doğru tanı alamadıklarını ortaya koymaktadır. Bunların önemli çogunluğu da BAB-2 hastalarıdır. BAB-2 bozuklukta intihar oranlarının daha yüksek olduğu da düsünüldüğünde bu tanının gözden kaçmasının bedelinin ağır olabilecegi anlaşılmaktadır (12).

Tablo 2-2: DSM-IV TR ye göre BAB-2 tanı ölçütleri

A: En az bir major depresif dönemin ya da geçirilmis major depresif dönem öyküsünün varlığı
B: En az bir hipomanik dönemin ya da geçirilmiş hipomanik dönem öyküsünün varlığı
C: Manik ya da karma bir dönemin geçirilmemiş olması
D: A ve B ölçütlerindeki duygudurum belirtileri sizoaffektif bozukluğa uymaz
E: Belirtiler sosyal, iş ya da diger önemli alanlarda klinik olarak anlamlı bozulmaya neden olur.

2.2.3. BTA (Baska Türlü Adlandırılamayan) Bipolar Bozukluk

BAB özellikleri göstermekle birlikte herhangi bir özgül BAB'ın tanı ölçütlerini karşılamayan klinik durumlardır. Bu kategoride çesitli alt tipler tanımlanabilir:

2.2.3.1. Yineleyici Kısa Hipomani

Çok kısa süren (4 günden kısa) hipomanikdurumlardır. Klinik olarak, depresyonun eşlik etmediği yineleyici hipomanik dönemler şeklinde olabileceği gibi, süreğen depresif belirtilerin yanı sıra kısa süreli olduğu için siklotimik bozukluk tanısını karşılamayan durumlar olarak görülebilir.

2.2.3.2. Ultra Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluk

Hipomanik ve manik veya depresif dönemler birkaç günde bir hızla değişir. Yaşanan dönemin tanı ölçütlerini karsılayan fakat gerekli süre ölçütünü karşılamayan durumlardır. Çoğu hastada değişim, belli bir düzende meydana gelir. Bu hastaların klinik olarak idaresi güçtür (10).

2.2.3.3. Histeroid Disfori

BAB-2'nin siklotimik – irritabıl özellikleri olan bir varyantı olarak düsünülebilir. Bu hastalara sıklıkla sınırda (borderline) kişilik olarak tanı konmaktadır.

2.2.3.4. Psikotik Bozukluklar Üzerine Oturmuş KarmaDönemler

Psikotik bozuklukla beraber görülen klinik durumlarda bipolar bozukluğun birincil mi ikincil mi olduğunun anlaşılamadığı durumlardır.

2.2.4. Siklotimik Bozukluk

Hipomanik belirtilerin olduğu çok sayıda dönem ve depresif belirtilerin olduğu çok sayıda dönemle giden, kronik, dalgalanan bir duygudurumun varolduğu bozukluktur. Depresif belirtilerin sayısı, siddeti, yaygınlığı ve süresi major depresif dönem tanı ölçütlerini karşılamaz (9).

Siklotimi çoğunlukla yasamın erken dönemlerinde (ergenlik ya da genç erişkinlikte) başlar ve bazen diğer duygudurum bozukluklarına yatkınlık oluşturur. Yasam boyu sıklığı %0,4-1 arasındadır. Sinsi baslangıçlı ve kronik gidişli bir bozukluktur.

2.2.5. Affektif Mizaçlar

Akiskal ve arkadasları mizacı duygu durumu bozukluklarının temeli olarak sunmuş ve duygulanım yelpazesini eşik altı duygulanımlardan ağır duygulanım bozukluklarına kadar genişletmiştir. Akiskal beş temel duygulanım mizacı tanımlamıstır: depresif, hipertimik, siklotimik, irritabıl(sinirli) ve anksiyöz mizaç (13). Duygulanım mizaçlarını değerlendirmek için TEMPS (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego) ölçeği geliştirilmiştir.

Mizaç ve duygudurum bozuklukları arasındaki ilişki çesitli şekilerde ele alınabilir (9) :

• Kimi duygulanım mizaç özelllikleri duygudurum bozukluklarının alt sendromal ya da alt duygulanım belirtilerini tanımlıyor olabilir

• Duygudurum, hastalık dönemi belirtilerinin görünümünü renklendirir (örn: karma dönem ile saf manik dönem arasındaki görünüm farkı)

• Duygulanım mizacına bağlı duygu durumu hastalık dönemine yol açmayabilir, ama dönemin şiddetine etki edebilir.

• Duygudurum bozukluğunun varlığı kişilik ya da mizacı değiştirebilir.

2.2.6. Unipolar Mani

Nadir görülen bir durumdur. Sıklıkla görüldüğü ülkeler Endonezya, Nijerya, Çin ve Karayiplerdir. Bu toplumlarda bipolar tanılı olguların %30'unun unipolar mani olduğu öne sürülmektedir. Ancak buralardaki pek çok bildiride antidepresana bağlı manik kaymalar ya da karma manilerin dışlanıp dışlanmadığı bilinmemektedir (9). Erkeklerde daha sık olduğu, ailede unipolar depresyonun sık görüldüğü, beyinde kortikal lezyon ve daha az sıklıkla tiroid otoimmünitesi olduğu bildirilmiştir.

2.3. Sıklık ve Yaygınlık (Epidemiyoloji)

2.3.1. Bipolar Bozukluğun Sıklık ve Yaygınlığı

BAB'un yaşam boyu yaygınlığı % 0,4-1,6 (ortalama 1,2) arasındadır. Bipolar spektrum olarak ele alındığında, oran % 5'i geçmektedir. BAB'ta sıklık oranı erkekler için 9- 15/100.000, kadınlar için 7,4-30/100.000'dir (14). Unipolar depresyonun (UPD), BAB'a oranı 10:1 ile 4:1 arasındadır. BAB'nin yaşam boyu yaygınlığı farklı ırk ve kültürlerde değişkenlik göstermez; bu da hastalığın çevresel faktörlerden bağımsız olduğunu düşündürmektedir (15). DSM- IV- TR' ye göre duygudurum bozukluklarının yaşam boyu yaygınlık oranları tablo 3'te gösterilmiştir. Değişik çalışmalardaki yaygınlık oranları da tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 2-3: Duygudurum bozukluklarının DSM-IV-TR'ye göre yaşam boyu yaygınlığı (Amerikan Psikiyatri Birliği: Washington DC, 2000)

Duygudurum Bozukluğu	Yaşam boyu prevelans
Major Depresif Bozukluk	Kadın;%10-25 Erkek;%5-12
Distimik Bozukluk	% 6
Bipolar I Bozukluk	% 0.4-1.6
Bipolar II Bozukluk	% 0.5
Siklotimik Bozukluk	% 0.8-1.0

Tablo 2-4: Bipolar bozukluk yaşam boyu yaygınlığı

Araştırmacı	Oran (%)
Regier ve ark. (1998)/ ABD	1.2
Kessler ve ark. (1994)/ ABD	1.6
Lewinsohn ve ark. (1995)/ ABD	5.7
Weissman ve ark.(1996)/Uluslar arası	0.3-1.5
Szadoczky ve ark. (1998)/ Macaristan	5.0
Angst ve ark. (1998)/ İsviçre	8.3

2.3.2. Cinsiyet ve Yaş

Manik depresif bozukluğun sıklık ve yaygınlığı ile ilgili yapılan çalışmalar kadınlarda yaklaşık olarak iki kat daha fazla görüldüğünü göstermiştir. Unipolar depresyona zıt olarak BAB'ta cinsiyet oranı tüm alt gruplar birlikte değerlendirildiğinde yaklaşık olarak eşittir. BAB'un başlangıcı major depresyondan daha erkendir. MDB'un başlangıcı ortalama 30'lu yaşlar iken, BAB 20'li yaşlar dolayında başlar. BAB I ve BAB II bozukluğun başlangıç yaşı birbirine yakındır, fakat BAB II bozuklukta başlangıç yaşı hafifçe daha yüksek olmaya eğilimlidir. Başlangıç yaşı açısından cinsiyetler arasında önemli bir fark saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda mani için başlangıç yaşı erkeklerde ortalama 24,4, kadınlarda 24,8 bulunmuştur. Hastaların % 20-30'unda ilk dönem 21 yaşından önce ortaya çıkarken, 50 yaşından sonra başlıyan olgular % 10 olarak bildirilmektedir (16).

BAB I bozukluğu kadınlarla erkeklerde eşit oranlarda görülmesine karşın, BAB II bozukluğu kadınlarda daha sık görülür. BAB I bozukluğun erkeklerde daha çok bir manik dönemle, kadınlarda ise daha çok bir major depresif dönemle başladığı bildirilse de, veriler kesin değildir. Doğum sonrası dönemde BAB depresif dönemin sıklığı göreceli olarak yüksektir ve postpartum depresyon hastalarının çoğu bipolar bozukluğa sahiptir. Hastalığın her iki cinsiyette eşit oranda görülmesi nedeniyle bipolar bozukluklardaki cinsiyet farklılıkları çok fazla ilgi görmemiş ve yeterince incelenmemiştir. BAB'un yaşam boyu yaygınlığı kadın ve erkek arasında farklılık göstermemekle birlikte, hastalığın dönemsel özellikleri ve gidişinde çeşitli cinsiyet farklılıkları bulunmaktadır. Manik dönemler erkeklerde, depresif dönemler kadınlarda daha sıktır. Kadınlarda, karma durumlar ve hızlı döngü daha sık görülmektedir (17).

2.3.3. Aile Öyküsü

BAB tanılı hastaların birinci derece akrabalarında, BAB tanı riskinin % 3- 8 arasında değiştiği bildirilmiştir. Normal popülasyon da ise bu oran çok daha düşüktür (% 0.4- 1.6). Hem anne hem de babada BAB varsa, çocuklarında duygudurum bozukluğu gelişme olasılığı % 50- 75 arasındadır (18). BAB'a ilişkin önemli aile çalışmaları tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 2-5: BAB' a ilişkin önemli aile çalışmaları

Çalışma	Risk altındaki akrabalar	Tanı riski	
		Bipolar	Unipolar
Fieve ve ark.1984	2171	6.6	9.0
Gershon ve ark. 1982	598	8.0	14.9
Rice ve ark. 1987	557	5.7	23.0
Sadovnick ve ark. 1994	1102	3.5	5.7

2.3.4. Sosyoekonomik ve Kültürel Durum

Düşük sosyo-ekonomik sınıflarda daha sık görülen unipolar depresyonun aksine, BAB sosyal sınıfla çok ilişkili gözükmemektedir. Üst sosyo-ekonomik düzeyde daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar olmasına rağmen veriler kesin değildir (19).

2.3.5. Medeni Durum

Boşanmış ve ayrı yaşayan kişilerde daha sık görülür (19). Ancak bu fark erken başlangıcı ve hastalığın evlilikte uyumsuzluk özellikleriyle sonuçlanmasını yansıtıyor olabilir.

2.4. Bipolar Ve İnflamasyon

Psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresin yeri ile ilgili Türkiye'deki merkezler de dahil olmak üzere birçok merkezde çalışmalar yapılmış ve halen yapılmaktadır. Bu araştırmalarda özgül oksidan ve antioksidan moleküllerin dışında ayrıca toplam oksidan ve antioksidan seviyeleri de değerlendirilmiştir. Psikiyatrik bozuklukların seyri ve tedavisi üzerinde oksidatif stresin rolü ile ilgili yapılan araştırmalar sonucunda; şizofreni, otistik bozukluk, iki uçlu bozukluk, depresyon, panik bozukluk ve erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda oksidatif dengenin bozulduğu, bazı hastalıklarda remisyon zamanında bile bu dengesizliğin sebat ettiği, bir kısım özgül belirtilerle ilişkili olduğu ve bazılarında ise tedavi ile düzeldiği görülmüştür (20).

Buradaki bozuk işleyişin nasıl olabileceği ile ilgili değişik varsayımlar bulunmaktadır. Örneğin, oksidanlar zarla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabilirler. Çünkü oksidanlar merkezi sinir sisteminde zar patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler (21). Özgül oksidanların bir kısmı metabolizmadaki başka bileşenlerin "istenmeyen"

artışlarına neden olabilir ve bu durum psikiyatrikbozukluklarda özgül belirtilere neden olabilir. Örneğin, psikotik özelliklerden hezeyanı olan mani hastalarında artmış nitrik oksit düzeyi, glutamat yolağı üzerinden böyle bir etkiye yol açmış olabilir (22).

2.5. Bipolar Bozukluğun Oluş Nedenleri (Etyoloji)

2.5.1. Biyokimyasal Nedenler

Biyokimyasal çalışmalar daha çok biyojenik aminler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Patofizyolojide norepinefrin (NE) ve serotonin (5HT) üzerinde durulmaktadır. Manide NE aktivitesinde artış vardır. Sağlıklı kontrollere kıyasla manik hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) MHPG (3-metoksi-4-hidroksifenilglikol) ve idrar NE, VMA (vanilmandelikasit) düzeylerinin daha yüksek bulunduğu ve lityum sağaltımıyla BOS MHPG ve idrar NE düzeylerinin anlamlı ölçüde azaldığı belirlenmiştır (23).

Serotonerjik sistemin BAB'taki rolü, lityumun serotonerjik sistem üzerindeki etkisi nedeniyle gündemde kalmaktadır.

Dopamin aktivitesinin genel olarak depresyonda düştüğü, manide yükseldiği düşünülmektedir. L-DOPA gibi dopamin aktivitesini arttıran ajanların maniyi tetiklemesi bu görüşü desteklemektedir (24).

Dopaminerjik-noradrenerjik aktivasyonda artış ve noradrenerjik- kolinerjik sistemler arasındaki denge bozukluğu (kolinerjik yetersizlikten) manide görülen biyokimyasal süreçlerdir.

Melatonin nokturnal sekresyonunun düşüklüğü, triptofana yetersiz prolaktin yanıtı, folikül stimülan hormon (FSH) bazal salınımı ve erkeklerde testesteron seviyesinin düşüklüğü, kortizol salınımının sirkadiyan ritminde bozulma bildirilen nöroendokrin düzensizliklerdir. Çok sayıda çalışmada hızlı döngülü bipolar hastalığı olanlarda klinik ve subklinik tiroid hastalığı yaygınlığı araştırılmış ve çoğunda subklinik hipotiroidi bulunmuştur. Hızlı döngülü hastalarda tiroperoksidaz otoantikorları yüksek saptanmıştır.

2.5.2. Psikososyal Etkenler

Duygudurum bozukluklarında, ilk dönemlerin genellikle bir çevresel stres sonrası ortayaçıktığı, ancak daha sonraki dönemlere stresli yaşam olaylarının eşlik etmesinin daha az olduğu gözlemi duyarlılaşma modelinin geliştirilmesine neden olmuştur (25). İlk atağı genellikle önemli bir yaşam olayı kamçılar. Fakat bu yaşam

olaylarının çoğu özgül değildir. Sosyal, davranışsal ve travmatik deneyimlerin gen ekspresyonuna neden olduğu bilinmektedir. Manikve depresif dönemlerin yinelemesi, beyin biyokimyasını değiştirebilir, çevresel stresörlere ve tetikleyicilere hassas hale getirebilir, böylece takip eden dönemlerin oluşmasını kolaylaştırabilir. Sonuçta ataklar, psikososyal bir kolaylaştırıcı olmaksızın kendiliğinden yineleyebilir (26).

2.5.3. Genetik

Bipolar bozukluğun kalıtımsal yönü yapılan çeşitli kromozal, aile, evlat edinme veikiz çalışmalarında gösterilmiştir.

2.5.3.1. Kromozal çalışmalar

Bipolar affektif hastalığın kadınlarda daha fazla görülmesi, bu hastalığın genetik geçişinde X seksüel kromozomunun olası önemini işaret etmiş ve yapılan çalışmalarda, bipolar affektif bozukluğun geçişinde X kromozomuna bağlı dominant kalıtımın rol oynadığı görülmüştür (27). Kromozal çalışmalarında moleküler bağlantı araştırmalarında X, 13. ve 17. kromozom üzerinde bipolar affektif bozukluk ile ilişkili olduğu belirtilen gen bölgelerinin bulunduğu ileri sürülmektedir. Araştırmacılar bundan yola çıkarak bipolar affektif bozukluğun mitokondriyal yolla kalıtılmış olabileceğini ileri sürmüşlerdir ve bu görüş ileri çalışmalarla da desteklenmiştir (28). Özellikle BAB I olmak üzere duygudurum bozuklukları ve genetik belirteçler arasındaki ilişki 5, 11,18 ve X kromozomlar için vurgulanmıştır (29). Yakın zamanda yapılan bir araştırma 1152 bireyden oluşan BAB tanılı hastalar ve aileleriyle yürütülmüştür. Bu çalışmanın neticesinde 17. ve 6. kromozom üzerinde bağlantılı bölgeler saptanmıştır (30). Günümüze kadar yapılan kromozal çalışmalar çeşitli kromozomlar ile BAB arasında bazı ilişkiler bildirilmişse de belli bir gen ile BAB arasındaki ilişki günümüzde tam olarak ortaya konamamıştır (31). Araştırmalarda bozukluğun polimorfik, poligenik ve multifaktöryel bir kalıtım ile genetik geçiş gösterdiği ileri sürülmüştür (32).

2.5.3.2. Aile, İkiz ve Evlat Edinme Çalışmaları

Günümüze kadar yapılmış olan aile, ikiz ve evlat edinme araştırmaları duygu durum bozukluklarında kalıtımın önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. BAB I olan kişilerin birinci derece akrabalarında, kontrol grubuna oranla BAB I, 8-18 kat ve majör depresif bozukluk 2-10 kat fazla görüldüğü belirtilmektedir. BAB I'li hastaların yaklaşık %50'sinin en az bir ebeveyni bir duygudurum bozukluğuna, en sık olarak da

major depresif bozukluğa sahiptir (29). Akrabalık derecesi ile bipolaritenin türünü inceleyen bir çalışmada BAB I olan bireylerin birinci derece akrabalarında BAB I oranı %4-24 ve BAB II oranı %1-5 olarak bildirilmiştir (33). Duygu durum bozukluklarının gelişmesinde güçlü biçimde anlamlı bir genetik faktörün varlığına işaret eden bu çalışmalarda, eğer bir ebeveyn BAB I'e sahipse, herhangi bir çocuğunda bir duygu durum bozukluğu olma olasılığı %25, eğer her iki ebeveyn de hastaysa çocuklarının bir duygudurum bozukluğuna sahip olma olasılığı %50-75 olarak bildirilmiştir. Akrabalık derecesi uzaklaştıkça bir duygudurum bozukluğuna sahip olma olasılığıda düşmektedir (29). Ailede genetik yüklülüğün hastalığın başlama yaşı üzerine etkisini inceleyen araştırmalarda ikinci kuşaklarda hastalığın daha erken yaşlarda başladığı ve daha ciddi seyrettiği, ailelerinde bipolar bozukluk olan çocuk ve ergenlerin 30'lu yaşlarında yüksek oranda (%50'den fazla) spontan mani ya da hipomanik epizod geliştirecekleri öngörülmüştür (34).

Epidemiyolojide ikiz çalışmalarıda bipolar bozukluğun kalıtsal bir hastalık olduğunu kuvvetle desteklemektedir. Araştırma verilerinde monozigot ikizlerin %65'inde hastalık yönünden uyum varken, dizigot ikizlerde bu oran %14'tür. Ailelerinde BAB olan ve evlatlık verilmiş çocuklar üzerinde yapılmış çalışmalarda, bu çocukların 3/8'inin unipolar bozukluğu olduğu, 8/118'ini de biyolojik ebeveylerinden başka bir psikiyatrik bozukluk ya da affektif bozukluk gösterdikleri bulunmuştur (35). Monozigotik ikizler aynı genleri taşırken dizigotik ikizler genlerin yarısınıpaylaştığıiçin konkordans değerleriarasında görülen bu fark bipolar I'in genetik geçişini kuvvetle destekleyen bir bulguolarak değerlendirilmektedir. Bochereau'un 2000 yılındaki çalışmasında BAB I'de, diğer duygudurumbozukluklarına göre genetik özelliklerin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bir başka araştırmada ise BAB'lı hastalarınailelerinde duygudurum bozukluğu yanında diğer psikopatolojilerin de daha sıkizlendiği belirtilmiştir (36).

BAB'ta genetik bir geçişin önemi çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Aile çalışmaları, ikiz çalışmaları ve evlat edinme çalışmaları genetik etkenlerin rolünü destekler (37). BAB tanılı hastalarla yapılan çalışmalarda, monozigot ikizlerdeki konkordansın (% 79,5), dizigot ikizlerden (% 23) 3,5 kat fazla olduğu saptanmıştır. Monozigotlarda konkordansın tam olmaması, penetransı tam olmayan gen ve çevresel nedenlerin rolünü düşündürmektedir (36).

Evlat edinme çalışmalarında biyolojik ana- babada hastalık oranı, evlat edinen anababadan yüksek bulunmuştur. Biyolojik ana- babadaki riskin, BAB için üç, özkıyım için altı kat artmış olduğu gösterilmiştir. Moleküler genetik alanındaki çalışmalar, çelişkili sonuçlar vermiştir. BAB ile 5., 11., 18. ve X kromozomları için bağlantı bildirilmiştir. 18 p bölgesindeki bir lokusun hastalıktan sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir. Bipolar depresyonda unipolar bozukluğa göre genetik etkenler daha önemlidir (38).

Genetik geçişin biçimi henüz aydınlatılamamıştır. Ancak bunun çok sayıda genle ilişkili olduğu, bunlardan bazılarının hastalığa yatkınlık için daha fazla bir etkinlikte olduğu ve çevresel faktörlerin sorumlu olduğu karmaşık bir geçiş düşünülmüştür. Bulgular; BAB'un klasik mendel genetik yasalarıyla kalıtımsal geçiş göstermediğini ve tek bir genetik alanla belirlenen dominant geçişe de uymadığını birden fazla geni ilgilendiren (polimorfik poligenik) ve birçok işlevsel etkenin rol oynadığı (multifaktöryel) bir kalıtım ile genetik geçiş gösterdiğini desteklemektedir (39).

2.6. Bipolar bozuklukta klinik özellikler, gidis ve sonlanım

BAB için yaşam boyu prevalans % 0,7-1,6 (ortalama % 1,2) olarak saptanmıstır. BAB I için bu oran % 0,4-1,6, BAB II için % 0,5 ve siklotimi için % 0,4-1 olarak bildirilmektedir (40).

BAB, hastalığın gidişi, sonlanımı ve tedaviye yanıt verme açısından kişiler arası büyük faklılıklar gösterse de, yineleyici ve yaşam boyu süren bir hastalıktır. Hastaların % 90'ında ilk manik dönem sonrasında hastalık dönemleri tekrarlamaktadır (41). İlk epizod sıklıkla depresyonla başlamaktadır (42). Bir manik epizod ortalama 5-10 hafta, bipolar depresif epizod 19 hafta, bipolar karma epizod ise 36 hafta sürebilmektedir. Karma atakların süresi mani ataklarına göre daha uzun sürmektedir (43).

Epizod sayısı arttıkça döngü uzunluğunun (bir epizodun başlangıcından, sonraki epizodun baslangıcına kadar geçen süre) kısalma eğilimi gösterdiği bildirilmiştir. Bu nedenle yaş ilerledikçe döngü uzunluğuda kısalmaktadır. Özellikle ilk döngü uzunluğu açısından tek uçlu ve bipolar bozukluk hastalarında fark olduğu bulunmuştur. Genelde tek uçlu bozukluk hastalarının ilk döngüleri daha kısadır (44).

Bipolar hastalarda yaşanan bir diğer sorun da bilişsel bozulmalardır. Bilişsel bozulmanın şizofreninin sonlanımındaki kadar yüksek oranda olmadığı bilinmektedir.

Yinede bipolar bozukluk hastalarının üçte birinin nöropsikolojik rahatsızlıklar sergilediğini gösteren ve giderek artan sayıda tutarlı kanıtlar bulunmaktadır (45).

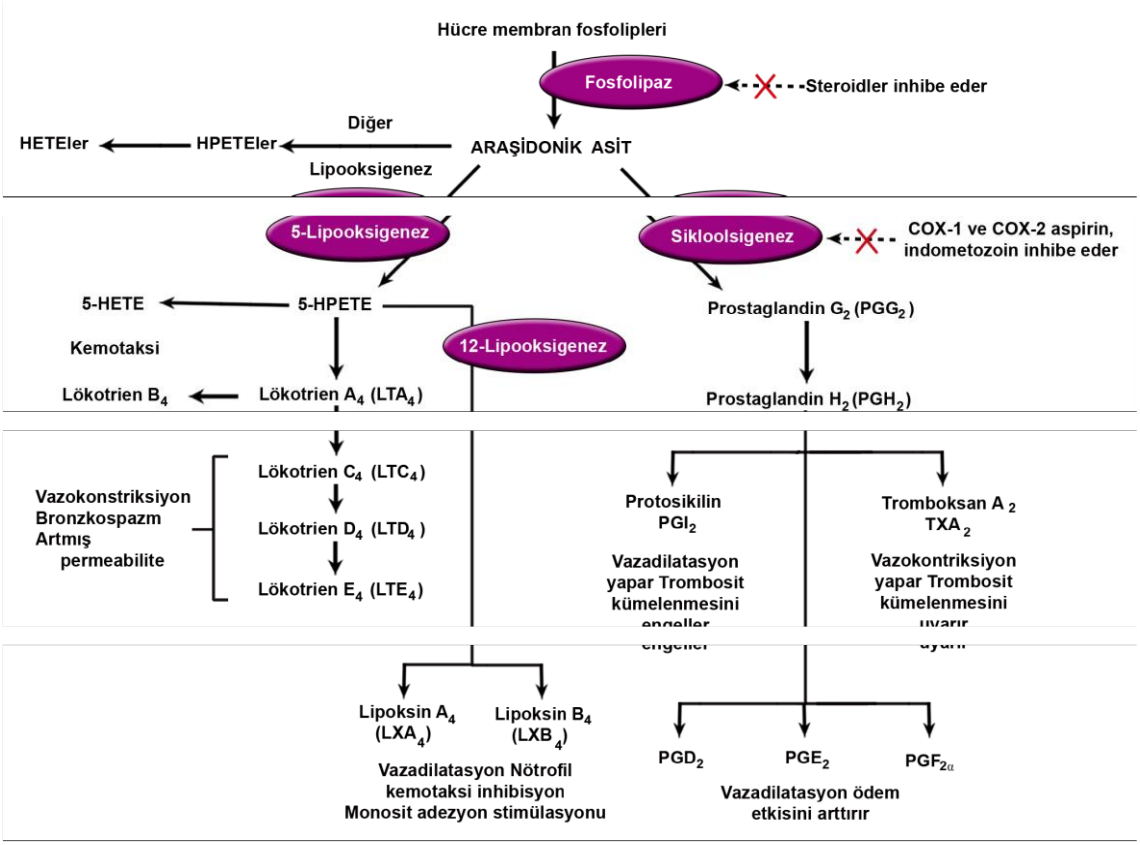
Özkıyım girisimleri daha çok depresif ve karma dönemlerde görülmektedir. Özkıyım girişimi ilk hastalık döneminde daha sık, daha sonraki hastalık dönemlerinde ise daha ciddidir. Bipolar hastaların % 10-19'u intihar ile kaybedilir.

Genel toplum örneklemine göre intihar riski 15 kat fazladır ve intihar girişimlerinden % 79'u depresif dönem sırasında olmaktadır (46).

2.7. COX ENZİMİ

2.7.1. Arasidonik asit metabolitleri:

Arasidonik asit (AA) metabolizmasından kaynaklanan ürünler inflamasyon ve hemostaz olmak üzere birçok biyolojik olay üzerine etkilidir. Bu ürünler kısa zamanlı hormonlar olarak değerlendirilebilirler. Yapıldıkları yerde lokal olarak etki ederler ve daha sonra çok hızlı olarak spontan veya enzimatik olarak yok edilirler. AA 20 C'lu poliansature bir yağ asididir (4 çift bağlı) ve primer olarak diyetteki linoleik asitten türer ve vücutta yalnızca ester seklinde hücre membran proteinlerinin bir komponenti olarak bulunur. AA bu fosfolipitlerden hücresel fosfolipazlar yoluyla salınır. Hücresel fosfolipazlar mekanik, kimyasal, fiziksel uyarı veya C5a gibi iltihabi mediyatörlerce aktive edilirler. AA metabolizması reaksiyonu baslatan enzimin adıyla anılan iki ana yol boyunca ilerler: Prostaglandinler ve tromboksanların sentezlendiği siklooksijenaz yolu ve lökotrienler ve lipoksinlerin sentezlendiği lipooksijenaz yolu (Sekil 2-4) (47)

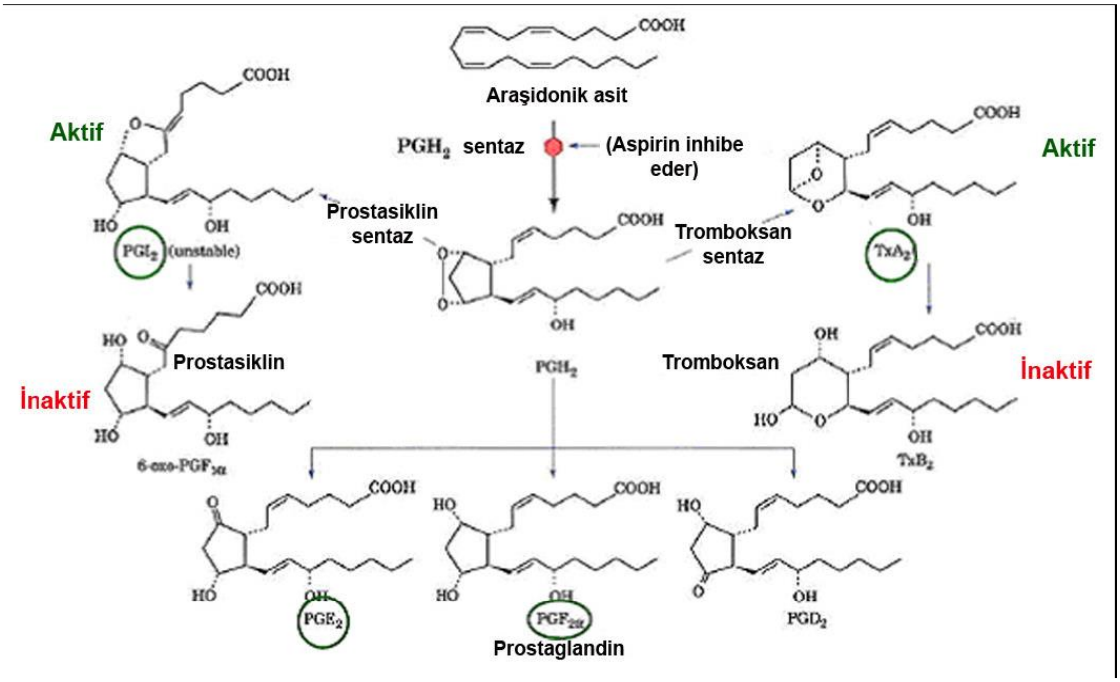


Şekil 2-2: Arasidonik asit metabolitlerinin oluşumu ve inflamasyondaki etkileri. COX-1 ve COX-2, SİKLOOKSİJENAZ 1 ve 2; HETE, hidroksieikozatetranoik asit; HPETE, hidroperoksieikotetranoik asit (48)

AA metabolitleri (eikosanoidler de denir) inflamasyonun neredeyse her basamağında aracılık edebilir. AA'lerin sentezi iltihabın olduğu yerlerde artmıştır ve onların sentezini inhibe eden maddeler, iltihabi yanıtı da azaltırlar (49).

2.7.2. Prostaglandinler

Prostaglandin ilk olarak insan semeninde 1930'da keşfedildi. Fakat onların düşük konsantrasyonları ve instabilitesini imkansızlastığından yaklasık 30 yıl sonunda identifiye edilmistir. Kompleks birçok oksijenasyon siklizasyon ve bir akiral substrat 5 kiral reaksiyonları içeren poliunsature yağ asitlerinden olduğu şeklinde tanımlanmıştır. Hamberg ve Samuelsson 1967'de prostaglandin biyosentezinin mekanizmasını ana hatları ile tanımlamıştır (50) ve yeterli çalısma yaparak temel prensiplerini onaylanmıştır.



Şekil 2-3: Arasidonik asit metabolitleri (50)

Poliansature yağ asitlerinin oksijenasyonunun ilk ürünleri olan bisiklik peroksitlerin(endoperoksitler) oluşumu mekanizmada anahtar basamaktır. Komplekste kimyasal transformasyonu sağlayan enzim olarak COX-1,2 enzimi tanımlanmıs ve 1973 teprostaglandin endoperoksitlerinin etkisi belirlenmiştir (51,52).

Poliansature yağ asitleri oksijenasyonunun ilk ürünü mekanizmada anahtar basamak olarak bisiklik peroksitlerin (endoperoksit) oluşumudur. Kompleks kimyasal transformasyon uygulaması olan enzim olarak COX-1,2 enzimi tanımlanmıştır ve 1973'de prostaglandin endoperoksitlerin izolasyonu sonucu belirlenmiştir.

COX-2 geni keşfiyle COX-1 enziminden farklı protein ürünü olması nedeniyle NSA II'lerle izoform selektif inhibitörler ayrılmıştır. Bu hipotez sonucu COX-2 inhibitörlerinin anti inflamasyon ve analjezik olduğu gastrik toksisiteyi azalttığı gösterilmiştir (53).

2.7.3. Siklooksijenaz yolu

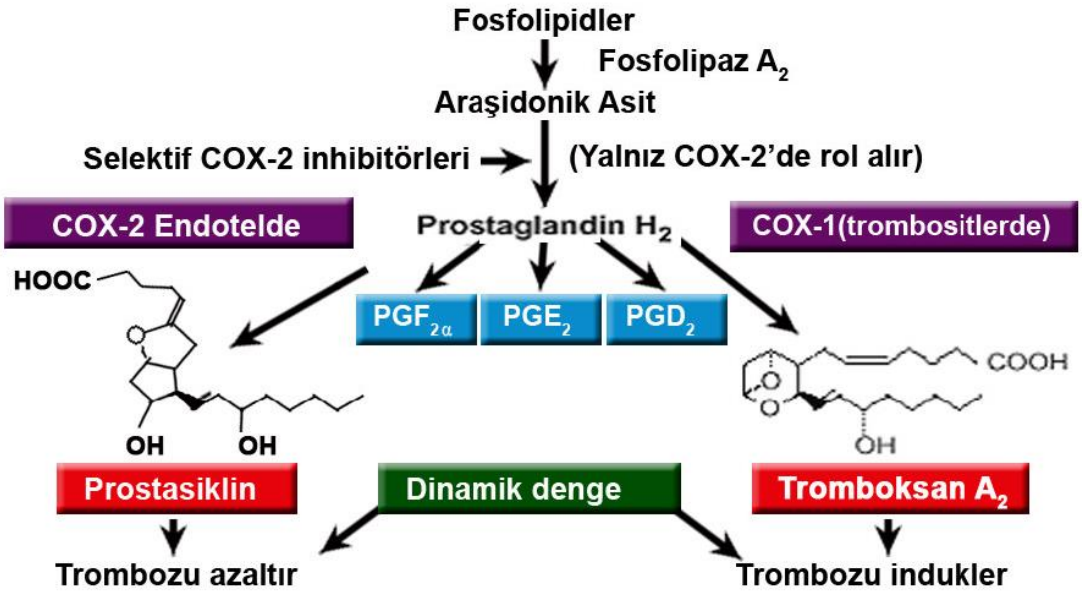
Arasidonikasit metabolizmasından prostaglandin G/H sentaz (PGHS sık olarak COX olarak bilinir), lipooksijenaz epoksijenaz gibi yollar sonucu biyolojik olarak aktif ürünler sentezlenir. COX-1ve 2 prostanoid sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı katalizler, arasidonik asitten PGH2 dönüşümü olur ve prekürsor olarak biyoaktif prostanoidler ailesinden tromboksan ve prostaglandinler üretilmektedir. Siklooksijenaz

(COX)enzimleri; bisfonksiyonel proteinler olup, COX ve hidrojen peroksidaz (HOX) aktivitelerinin bir arada bulunması ile oluşan proseste arasidonik asit biyotransformasyonunu katalize ederek PG endoperoksit ara ürünleri PGG2 ve PGH2 oluşmasında görev almaktadırlar. Bunlardan izomeraz ve sentazlar aracılığıyla prostaglandinler ve tromboksan A2 (TXA2) oluşturulur. Tüm bu ürünler G-proteiniliskili reseptörleri aktive ederler (54).

Burada prostaglandin (PG) E2 (PGE2), PGD2, PGF2, PGI2 ve TXA2 bulunur. Bunların her biri spesifik bir enzim etkisi ile meydana gelir. Bu enzimlerin bazılarının dokulardaki dağılımı sınırlıdır. Örneğin; trombositlerde tromboksan sentetaz enzimi vardır, dolayısıyla güçlü bir trombosit agregan ajan ve vazokonstrüktör olan TXA2 anaprostaglandin ürünü olarak bu hücrelerde bulunur (48).

Diğer yandan endotel tromboksan sentetaz içermez, ancak PGI2 olusumunu sağlayan prostasiklin sentetaz içerir. PGI2 güçlü bir trombosit agregasyon inhibitörü ve vazodilatörüdür. PGD2, siklooksijenaz yolunun mast hücrelerindeki ana metabolitidir. PGE2 ve PGF2α ile birlikte bulunur ve vazodilatasyona neden olur, ödemi artırır.

Prostaglandinler inflamasyonda ağrı ve ates patogenezinde de rol oynar. Eikosanoidlerin iltihabi proseslerin merkezinde rol aldıkları gerçegi eikosanoidsentezini bloke eden ajanların klinik kullanımı için esas oluşturmaktadır. Aspirin ve birçok NSAİİ (İbuprofen gibi) siklooksijenaz aktivitesini ve böylece bütünprostaglandin sentezini inhibe ederler (bundan dolayı ağrı ve ateş tedavisinde etkilidirler). Siklooksijenazlardan COX-1 gastrik mukozada mevcuttur (COX-2 gastrik mukozada bulunmaz) ve COX-1 tarafından üretilen prostaglandinler, aside bağlı hasara karşı koruyucudur. Bundan dolayı aspirin ve NSA II'ler siklooksijenazın inhibisyonu(hem COX-1 hem COX-2 yi inhibe ederler) prostaglandin sentezini bloke ederek iltihabı azaltırken, gastrik ülsere de zemin hazırlarlar. COX inhibitörlerinin gastrik mukoza üzerine zararlı etkilerini engelleyip, antiinflamatuar etkilerini koruyacak sekilde selektif COX-2 inhibitörleri üretilmiştir. Dikkat çekici olarak lipooksijenaz bunlardan etkilenmez ve COX blokajı lipooksijenaz yoluna giren substratları artırabilir. Güçlü antiinflamatuar maddeler olan glukokortikoidler, fosfolipaz A2 aktivitesini inhibe etmekte rol oynamaktadır (48).



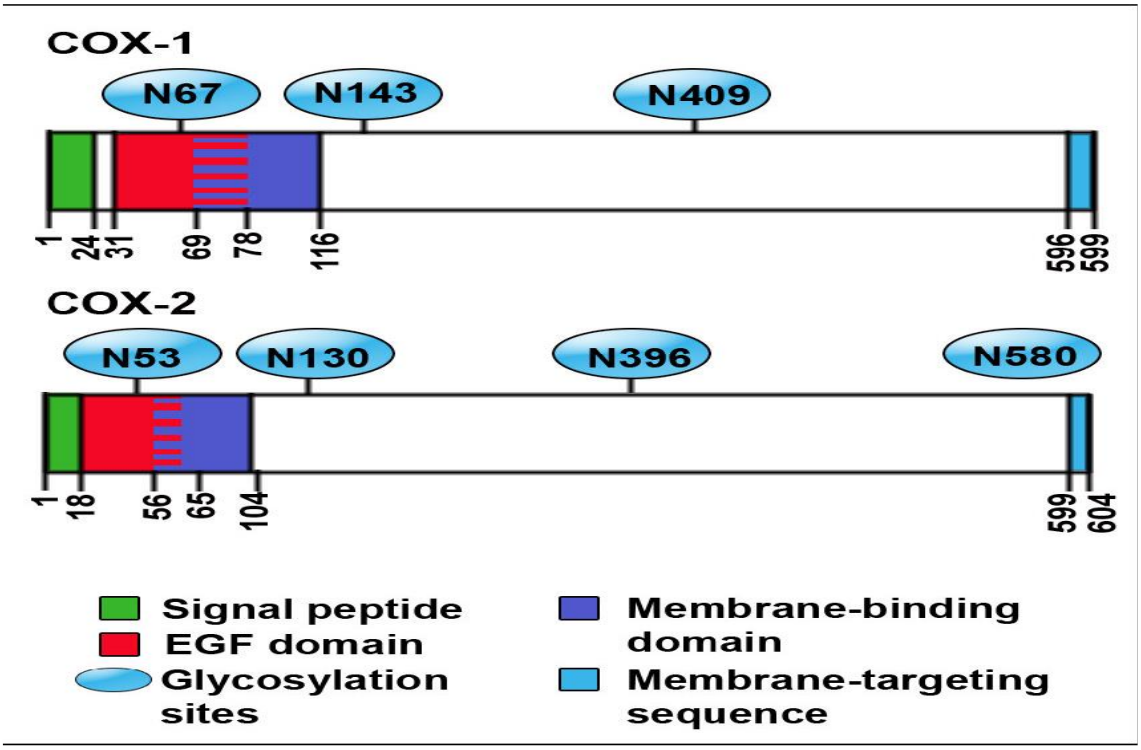
Şekil 2-4: COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler etkileri. Kardiyovasküler homeostazisin sağlanmasında endotelyal hücrelerde üretilen prostasiklin ve trombositler de üretilentromboksan A2 arasındaki dinamik denge gösterilmektedir (55)

2.7.4. COX Geni

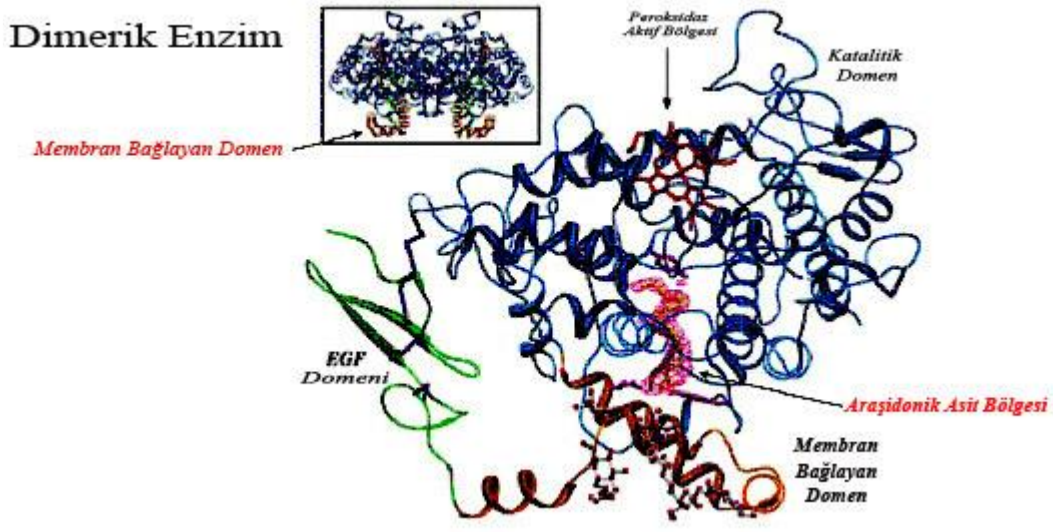
COX-1 ve COX-2 aminoasit seviyesi % 60 homoloji gösterir 3 ana domenden oluşmuştur: membran bağlayan domen, EGF ye benzer domen, enzimatik domen. İnsan COX-1 geni; 9q32-q 33,3 kromozomunda, yaklasık 22 kilobp büyüklüğünde 11 ekzon içerir. İnsanda COX-2 geni 1q25.2-q 25,3 kromozomunda yaklaşık 8,3 kilobp büyüklüğünde 10 ekzon içerir (56).

Promotorde Sp1, NFkB, CRE, GRE, PEA3, NF IL-6 bulunur. Aynı zamanda AU'dan zengin 3' untranslated bölge içerir (57).

COX-1 ve COX-2 arasındaki fark; N-terminal bölgede COX-2 signal peptidi COX-1' e göre daha kısa, C-terminal membran bağlayan domende 18 aminoasit eklenen yer, ek olarak COX-2 de C-terminal kısımda glikolizasyon bölgesi lokalizedir. Sekil 2-5 de COX-1 ve COX-2 siklooksijenaz izoformlarının protein yapılarının karşılaştırılması yer almaktadır (12).



Şekil 2-5: COX-1 ve COX-2 siklooksijenaz izoformlarının protein yapılarının karşılaştırılması



Şekil 2-6: COX-1 ve COX-2 enzimleri dimerik yapısı ve membranlar arası ilişkisi (55)

2.7.5. COX Ekspresyonu

COX enzimleri arasındaki en önemli fark; COX-1 enziminin aminoterminalinde fazla 17 aminoasit zinciri olması, COX-2 enziminde ise karboksiterminal uçta 18 aminoasitten oluşan ek zincir olmasıdır. COX-1 ve COX-2 izo enzimlerin regülasyonu hem transkripsiyon hem de translasyon seviyesinde birbirinden farklıdır. COX-2 tipik olarak 3'-tranlasloke olmayan Shaw-Kamen zincirlerinin birkaç kopyasını içerir. Bu da mRNA parçalanmasını hızlandırmaktadır. Bu yüzden COX-2 kopyaları hızlıca parçalanmaktadır. Ancak inflamatuvar yanıtlar esnasında, proinflamatuvar sitokinler ile bu kopyaların stabilizasyonu olmakta ve COX-2 protein seviyesi de artmaktadır. COX-2' intranskripsiyonal ve translasyonel regülasyonu ekspresyonunun kontrolünde önemlidir (59).

Tablo 2-6: COX-1 ve COX –2' nin temel özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	COX-1	COX-2
Ekspresyon	Sürekli	İndüklenebilir
Protein büyüklüğü	68 kDa	72 kDa
Gen büyüklüğü	22 kb	8 kb
mRNA	2.8 kb	4,5 kb ve AU' dan zengin bölgeler
Kromozom	9q32-q33.3	1q25.2-q25.3
Yerleşim	Endoplazmik retikulum ve çekirdek zarı	Endoplazmik retikulum ve çekirdek zarı
Ekspresyon	Trombosit, böbrek, mide ve pek çok doku	Böbrek korteksi, beyin bazı bölgeleri, aktive makrofajlar, inflamasyon esnasında (TNFα, IL1β, Epidermal büyüme faktörü …) pek çok doku veya hücreden

Tablo 2-7: COX-2' nin inflamasyon dışı fonksiyonları

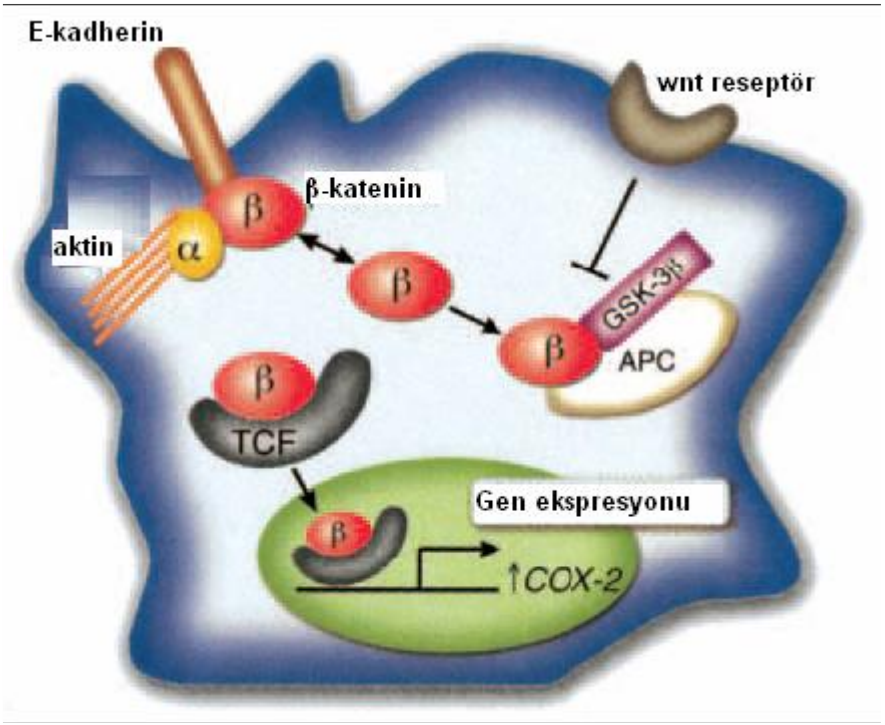
Doku	COX-2 ekspresyonu	Olası fonksiyonlar
Böbrek	Jukstaglomerüler aparat	İntravasküler volüm regülasyonu
Beyin	Endotelyal hücreler	Ateş yanıtı (?)
	Kortikal nöronlar	Nöronlar arası bağlantı, SSS gelişmesi, öğrenme ve hafıza
Kemik	Osteoblastlar	Osteoblastik differansiyasyon Kemik remodeling' nin düzenlemesi
Gastrointestinal sistem	İntestinal Epitel	Mukozal sıvı salgılama
	Mide	Ülser iyileşmesi
Uterus	Embriyo implatasyonu	?

Onkogenler, büyüme faktörleri, sitokinler, kemoterapi ilaçları, tümör promoterleri gibi bir çok uyarı ile COX-2 ekspresyonu artırmaktadır. COX-2' nin uyarılması kolon, akciğer, meme, prostat, safra kesesi, mide ve özefagus gibi organların epitel orijinli değişik premalign ve malign lezyonlarda görülmektedir. Kolorektal kanserlerinde COX-2 proteininin aşırı ekspresyonu birkaç farklı mekanizma ile olmaktadır. Bunlardan biri, COX-2 vasküler endotelyal hücrelerde hipoksi ile aktive olan NFκB ile regüle olabilir. Kanserli epitelyum hücrelerinde COX-2 aşırı ekspresyonu normal APC aracılığıyla da indüklenebilmektedir. Wild-tip APC' nin temel rolü β-katenine bağlanma ve indirgemektir. β-katenin sitoplazmada hem serbest hem de membrana bağlı olarak bulunabilir. Membrana bağlı β-katenin fonksiyonlarını, transmembran glikoprotein E-kadherin adhezyon molekülü aracılığıyla yapmaktadır. Ekadherin, epitel hücre-hücre, hücre-matriks adezyon ve migrasyonundan sorumludur. Normal şartlarda sitozolik β-katenin, wild-tip APC protein ve yardımcı iki protein (aksin ve glikojen sentaz kinaz -3) ile birlikte oluşan kompleksin aktivasyonu ile parçalanmaktadır. APC geni mutasyonunda, APC proteinin β-katenin bağlama bölgelerinde fonksiyon bozukluğu gelişmektedir. Bu da serbest β-kateninin artmasına ve çekirdeğe transloke olmasına yol açmaktadır. Burada T-cell faktör 4 (TCF-4, bir lenfoid geliştiren faktör [LEF-1])ile birlikte bir transkripsiyon faktörü gibi etki

göstererek adenomdan-karsinom gelişimine kadar ki süreç boyunca kompleks etki gösterir (Şekil 5) (60).

Transkripsiyonal olarak aktif β-katenin ve TCF kompleksleri, c-myc, siklinD1, PPARδ ve COX-2 gibi spesifik genlerin ortak bağlanma bölgesi olan TCF-4'e bağlanmaktadır. COX-2, wild-tip APC indüksiyonu ile azalırken (downregülasyon), mutant APC durumunda β-katenin nükleer birikimi ile artmaktadır(up-regülasyon) (61).

Kolon kanser hücrelerinde COX-2 ekspresyonu transkripsiyonel ve posttranskripsiyonel mekanizmalarla düzenlenmektedir (Şekil 6) (61).



Şekil 2-7: COX-2 ve APC yolağı. APC ve COX-2.Sitoplazmik β-kateninin, wild-tipadenomatöz polipozis koli (APC) protein, yardımcı proteinler kompleksi (aktin ve glikojen sentaz kinaz [GSK]-3β) ile degradasyonu. APCmutasyonu protein sentezine yol açar ve serbest β-kateninin nükleusageçişine izin verir. COX-2, siklooksijenaz-2; wnt, *wingless* and *Int-1*genleri

2.7.6. COX-2'nin karsinogenezde etkilediği mekanizmalar

Ksenobiyotik mekanizma: COX siklooksigenaz ve peroksidaz aktiviteleri olan bifonksiyonel bir enzimdir. COX siklooksigenaz aktivitesiyle araşidonik asidi PGG2'ye oksitler. Peroksidaz aktivitesiyle de PGG2'yi PGH2'ye çevirir. COX-2 aynı zamanda peroksidaz aktivitesiyle, bazı prokarsinojenleri (örn: Benzo[a]piren) karsinojenlere çevirebilir (62). Karaciğerde bu tip oksidatif olaylar sitokrom P450s tarafından

katalizlenir. Karaciğer dışında mesela kolon gibi bir organda P450s ve diğer monooksigenazların konsantrasyonları düşüktür. Bu durumda bazı ksenobiyotikler COX'un peroksidaz aktivitesi sayesinde mutajenlere ko-okside olabilirler. Bu etki özellikle tütün karsinojenlerine maruz kalınan akciğer, oral kavite, mesane gibi organ bölgeleri için geçerlidir. Bunlara ek olarak COX'un araşidonik asidi metabolize etmesiyle bazı mutajenler oluşur. Araşidonik asidinoksidasyon ürünleri, örneğin malondialdehit oldukça reaktiftir. Bu madde DNA'da hasarayol açabilir (63). COX-2 ekspresyonu prokarsinojenlerle de indüklenebilir. Örneğin benzo[a]piren adlı tütün dumanında ve ızgara yapılmış gıdalarda bulunan bir polisiklik aromatik hidrokarbon COX-2 transkripsiyonunu stimule edebilir. COX-2 benzo[a]piren-7,8-diolü DNA'ya direkt bağlanan benzo[a] piren-7,8-diol-9,10-epokside çevirir. Bu bulgular benzo [a]piren kaynaklı COX-2 indüksiyonunun, bu maddenin kendisinin benzo[a]piren-7,8-diol-9,10-epokside dönüşünü katalizlediğini, COX-2 inhibisyonunun tütün dumanı gibi benzo[a]piren içeren maddelerin yol açtığı kanserlerin önlenmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

2.7.7. Cox2 Polimorfizmi

COX-2 765 G→C ve COX2 1195 A→G promoter polimorfizmlerinin COX-2 transkripsiyon seviyesini etkilediği ve mRNA seviyelerinde değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (64). COX-2 1195 G allelinin transkripsiyon seviyesini mRNA miktarını COX-2 1195 A alleline göre azalttığı in vitro ve in vivo çalışmalarda gösterilmiştir (65). Daha önce yapılan bir çalışmada COX-2 765 C allelinin COX-2 765 G alleline göre promoter aktivitesini önemli bir miktarda düşürdüğü gösterilmiştir (66). Bundan dolayı COX 765 C allelinin COX-2 enzim ekspresyonunu düşürebileceğini öngörebiliriz.

Ateroskleroz, tromboz ve vasküler biyoloji alanında Papafili ve arkadaşları COX-2 promotoründe -765G>C varyantını tanımlamış varsayılan sp1 bağlanma bölgesi gösterilmiş, -765 G alleli ile karşılaştırıldığında promotor aktivitesinde yaklaşık %30 oranında düşüş gözlenmiştir. COX-2 geni 5' bölgesinde gen transkripsiyonunu düzenleyici TATA kutusu ve CRE, NF kB, NF-IL-6, GRE, PEA3, AP2, C/EBP, TGFbeta, sp1 multiple cevap elemanları transkripsiyon faktörleri olarak bağlanır. Özellikle Sp1 G-zengin elementleri içinde COX-2 transkripsiyonunda aktivatör olarak düşünülür.

Birçok çalışmada COX-2 ekpresyonunun artışının birçok hastalığa yol açtığı gösterilmiştir (67). Fakat COX-2 ekspresyonundaki değişikliklerin nörödejeneratif hastalıklarla ilişkisine yönelik limitli bir bilgi vardır. Bir çalışmada COX-2 ekspresyonunun uyarılmasının alzheimer hastalığındaki bunamada ve down sendromundaki nörönal dejenerasyonla ilişkisi gösterilmiştir (68).

Cox2 genindeki fonksiyonel polimorfizmlerin bipolar hastalık ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Dolayısıyla, biz bu çalışmamızda COX-2 765 G→C ve COX-2 1195 A→G gen polimorfizmlerinin bipolar hastalık riski üzerindeki etkisini araştırdık.

2.7.8. COX-2 Ve Nörodejeneratif Bozukluklar

COX-2 stokinlere, büyüme faktörlerine ve proinflamatuar moleküllere cevap olarak çeşitli hücre tiplerinde hızlıca eksprese edilmektedir. COX-2 kronik ve akut inflamasyon durumlarında prostanoid üretimi için aniden artmaktadır. Dolayısıyla COX-2 nörodejeneratif süreçlerle ilişkili olabilir. Bununla birlikte COX-2'nin nörodejeneratif hastalıklarla direkt ilişkisini gösteren veya COX-2 inhibisyonunun nöroprotektif etkisiyle ilgili herahangi bir delil elde edilememiştir (69). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda COX-2 inhibisyonunun iskemi gibi rahatsızlıklarda erken aşamadaki nöronal hasara karşı koruyucu etkisi olduğu tesbit edilmiştir (70). COX-2 G+ genotipli bireylerin frekansının kontrol grubunda (%46,5) hasta grubuna göre (%22,2) anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık için koruyuculuk sağladığı izlenimi edinilmiştir. Cox2 1195 G allelinin transkripsiyon seviyesini ve mRNA miktarını COX-2 1195 A alleline göre azalttığı in vitro ve in vivo çalışmalarda gösterilmiştir (65).

Daha önce yapılan bir çalışmada görülen Cox2 ekspresyonunun uyarılmasının Alzheimer hastalığındaki bunamada ve down sendromundaki nörönal dejenerasyonla ilişkisi gösterilmiştir (68). Son zamanlarda yapılan çalışmalar COX-2 ile Parkinson hastalığı gelişimi arasında bir bağlantı belirlenmiştir (71). COX-2 ekspresyonu artışı nörodejenaratif bozuklukların artışına yol açarak Bipolar hastalık riskinin artışına neden olduğunu düşünmekteyiz.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. SEÇİLEN ÖRNEKLERİN TANIMI

3.1.1. Olgu Seçimi, Prosedür ve Yöntemler

İstanbul Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma hastanesine ayaktan veya yatarak başvuran duygudurum bozukluğu tanılı 180 hasta ve 170 kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hasta grubuna tanı amaçlı SCID-I ölçeğinin yanında, tarafımızdan yapılandırılmış sosyo-demografik bilgi formu, mani değerlendirme ölçeği, hamilton depresyon ölçeği, live chart ve bipolar bozuklukta işlevsellik ölçeği verilmiştir (72). Kontrol grubuna da, hazırlanmış sosyo-demografik bilgi formu ve tanı amaçlı SCID-I ölçeği verilecektir. Hastalar ve hasta yakınları çalışma hakkında ayrıntılı yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilmiştir. İstanbul Üniversitesi Etik kurul'undan onay alınmıştır.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri:

1. 18-65 yaş arası kadın ve erkek hastalar
2. SCID-I yapılandırılmış ölçeğe göre Bipolar bozukluk 1 ve 2 tanısı almış hastalar
3. En az ilkokul mezunu olmak

Çalışmaya Alınmama Ölçütleri:

1. Organik Beyin Hastalığı Olanlar
2. Zekâ Geriliği
3. Psikoaktif madde ve/veya alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığı olanlar
4. Tıbbi tedavi gerektirecek düzeyde fiziksel rahatsızlığı olanlar

3.2. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Agaroz (Promega MBG), Amonyum asetat (Sigma A-8920), Amonyum klorür (Sigma A-5666), Asetik asit (Merck K-04134156), Borik asit (Sigma B-6768), Hidroklorik asit (% 37 Merck K-13190114), Brom fenol mavisi (Sigma B-6896), dNTP seti (MBI Fermentas), Dietileter (Merck), EDTA (dihidrat)(Merck K-90602121), Etanol (%99 Tekel), Etidyum bromür (Sigma E-8751), Hidrojen peroksit (%35 Merck K-22035097), Mineral yağ (Sigma M-5904), Potasyum bikarbonat (Merck K-126223552), Sodyumbisülfit (Sigma S-9631), Sodyum doedosil (lauryl) sulfat (Sigma L-5750), Sodyum hidroksit (Merck C754962), Potasyumdihidrojenfosfat (Merck A-741071), Sodyum klorür (Carlo Erba 368257), Trizma baz (Sigma T-1503), Taq polimeraz

(Fermentas), Metaphor agaroz (FMC 50182), Xylene cyanol (Sigma X-4126), DNA marker (50-100 bp DNA size marker; MBI Fermentas), Proteinaz K (Merck), Potasyum hidroksit (Sigma P 1767), Amonyum sülfat (Sigma A 5132), HincII (Fermentas) , primer dizileri (MBI Fermentas)

Kullanılan Primerler:

COX-2 geninde 765G>C polimorfizminin gözlendiği bölgeyi çoğaltmak için kullanılan primerlerin nükleotid dizileri aşığıda verildiği gibidir.

Primerler (5'→ 3') : Forward- 5'-TATTATGAGGAGAATTACTCGC – 3
Reverse- 5'-GCTAAGTTGCTCACAGAGAT -3'

COX-2 geninde 1195G>A polimorfizminin gözlendiği bölgeyi çoğaltmak için kullanılan primerlerin nükleotid dizileri aşığıda verildiği gibidir.

Primerler (5'→ 3') : Forward-5'-CCCTGAGCACTACCCATGAT -3'
Reverse- 5'-GCCTTCATAGGAGATACTGG -3'

3.3. KULLANILAN GEREÇLER

Elektroforez için güç kaynağı (Titan plus Helena Laboratories), Hassas terazi (Mettler), Polaroid kamera (DS34 Direct screen instant camera), Isıtıcılı manyetik karıştırıcı (Elektromag), Mikrodalga fırın (Philco), Mikrosantrifüj (TDX), PZR aleti (MJ Research Techne), pH metre (Hanna), Pipet takımı (Brand), Falkon santrifüj (Hereaus), Spektrofotometre (Shimadzu UV-1208), Su banyosu (Elektromag), UV transilluminator (Stratagene UV/White light Transilluminator), Vorteks (Nuve mix), Elektroforez Sistemi (LKB 2013 miniphor electrophoresis, LKB 2012 maxiphor electrophoresis).

3.4. ÇÖZELTİLER

3.4.1. DNA İzolasyonunda Kullanılan Çözeltiler:

3.4.2. Eritrosit Parçalama Tamponu (Lysis Buffer):

8.74 gram Amonyum klorür, 1 gram Potasyum bikarbonat, 200 µl 0,5 molarlık Etilen diamine tetra asetat (EDTA)'nın tartımları yapılarak erlen içine alındı. 900 mililitre ddH_20 eklendi ve çözeltinin pH'sı bir normal sodyum hidroksit çözeltisi ile 7,4'e ayarlandı. Daha sonra balon joje içine alınarak bir litreye tamamlandı. Çözelti ısıya dayanıklı cam şişelere aktarılarak 120^0C'de 15 dakika otoklavda sterilize edildikten sonra $+4^0$C'de saklanmıştır.

3.4.2.1. 0.5 M Disodium Etilen Diamin Tetra Asetat (EDTA) (pH:8.0):

186.1 gram Etilen diamin tetra asetat (EDTA) tartılarak beher içine alındı ve 800 ml ddH_2O eklendikten sonra manyetik karıştırıcı yardımıyla çözündürüldü ve pH'sı sodyum hidroksid çözeltisi ile 8,0'e ayarlanarak ddH_2O ile 1 litreye tamamlandı. Çözelti 120^0C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

3.4.2.2. Molar Sodyum Klorür (NaCl) Çözeltisi:

233.6 gram Sodyum klorür tartılarak erlene alındı. Üzerine 800 mililitre ddH2O ilave edildikten sonra manyetik karıştırıcı yardımıyla iyice çözündürüldü. Balon jojeye aktarılarak 1 litreye tamamlandı. Hazırlanan çözelti 120^0C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

3.4.2.3. Lökositleri Parçalama Tamponu (White Blood Cell Buffer-WBL):

25 mililitre 4 molar sodyum klorür ve 50 mililitre 0,5 molar 50 mililitre Etilen diamin tetra asetat (EDTA) direkt balon jojeye aktarılarak 1 litreye tamamlandı. Çözelti 120^oC'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildikten sonra oda sıcaklığında saklandı.

3.4.2.4. 1 Molar Tris Tamponu (stok):

121.1 gram Tris baz tartılarak bir behere alındı. Üzerine 42 mikrolitre hidroklorik asit ile yaklaşık 800 mililitre ddH_2O eklenerek manyetik karıştırıcı yardımıyla iyice çözündürüldü. Daha sonra balon jojeye aktarıldı ve 1 litreye tamamlandı. Çözelti120^0C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildikten sonra kullanılmıştır.

3.4.2.5. 9,5 Molar Amonyum Asetat Çözeltisi:

73.22 gram amonyum asetat tartılarak beher içine alındı. Üzerine 80 mililitre ddH_2O eklenerek manyetik karıştırıcıda çözündürüldü. Balon jojeye aktarıldı ve ddH_2O ile 100 mililitreye tamamlandı. 0.22 mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edildi ve $+4^0$C'de saklandı.

3.4.2.6. %10'luk Sodyum Dodesil Sülfat (SDS) Çözeltisi:

10 gr sodyum dodesil sülfat tartıldı. SDS tozlarını kaldırmamaya dikkat ederek beher içine alındı ve üzerine 80 mililitre ddH2O eklendi. Manyetik karıştırıcı yardımı ile çözündürüldü ve pH'sı 7,2'ye ayarlandı. 0.22 mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edildi ve oda sıcaklığında saklandı.

3.4.2.7. Proteinaz K (20 mg/ml):

20 miligram proteinaz K tartılarak steril bir gode içinde steril ddH2O ile 1 militreye tamamlandı. -20 ºC'de saklandı.

3.4.3. Agaroz Jel Elektroforezi'nde Kullanılan Çözeltiler

3.4.3.1. Etidyum Bromür(10 mg/ml):

10 gram etidyum bromür tartılarak steril ddH_2O ile 10 militreye tamamlandı.

3.4.3.2. Agaroz Jel Yükleme Tamponu (5x):

20 gram Ficoll 400, 1 gram SDS, 0.2 mililitre 0.5 molarlık Etilen diamin tetra asetat, 1 mililitre 1 molarlık Tris (pH 8.0), 200 miligram Brom fenol blue, 200 miligram Xylen cyanol tartılarak steril ddH_2O ile 100 mililitreye tamamlandı. Oda ısısında saklandı.

3.4.3.3. 50x Tris - Asetik asit - Etilen Diamin Tetra Asetat (TAE) Tamponu:

242 gram Tris baz tartılarak bir behere alındı. Üzerine 57,1 mililitre Glasiyal asetik asit ve100 ml 0,5 molarlık Etilen diamin tetra asetat ve 800 mililitre ddH_2O ilave edilerek manyetik karıştırıcıda çözündürüldü. Balon jojeye aktarılarak 1 litreye tamamlandı. 120^0C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi ve oda ısısında saklandı.

3.4.3.4. 5X Tris-Borik Asit-Etilen Diamin Tetra Asetat (TBE) Tamponu:

54 gram Tris baz ve 27,5 gram Borik asit tartılarak beher içine aktarıldı. Üzerine 20 mililitre 0,5 molarlık EDTA (pH'sı 8,0) ve 800 ml ddH_2O ilave edilerek manyetik karıştırıcıda çözündürüldü. Çözelti balon jojeye aktarılarak 1 litreye tamamlandı ve 120 ºC'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi. Hazırlanan çözelti oda ısısında saklandı.

3.5. KULLANILAN YÖNTEMLER

3.5.1. PERİFERİK KANDAN DNA İZOLASYONU

DNA izolasyonu için kan örnekleri steril EDTA'lı tüplere alınmış ve en geç bir gün içinde çalışmak üzere oda ısısında saklanmıştır.

10 ml periferik kan örneği steril EDTA'lı tüplere alındıktan sonra çalışma için falkon tüpüne aktarıldı. Üzerine 1:3 oranında (30ml) eritrosit parçalama çözeltisi eklenerek karıştırıldı ve $+4^0$C'de 15 bekletildi. $+4^0$C'den çıkarılan örneklerin 1500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek süpernatant kısımları atıldı ve pelletleri tamamen süspanse edilerek üzerlerine tekrar 15-20 ml eritrosit parçalama çözeltisi eklendi.

Örnekler +4^{0}C'de 15 dakika bekletildikten sonra 1500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve süpernatantları atılarak pelletleri süspanse edildi. Süspanse olan pellet üzerine 500 µl %10'luk SDS 50µl proteinaz K (20 mg/ml) ve 9,4 ml lökosit parçalama çözeltisi eklenerek 56^{0}C su banyosunda 1 gece inkübe edildi. İnkübasyon sonrası her 1 ml örnek başına 0.37 ml 9.5 M 'lık amonyum asetat çözeltisi eklendikten sonra yavaşça karıştırıldı ve 3000 rpm'de 25 dakika santrifüj edilerek proteinler çöktürüldü. Santrifüj sonrası süpernatant kısmı temiz bir falkona aktarılarak üzerine 1:2 oranında %99'luk absolü alkol eklendi ve böylece DNA'nın presipitasyonu sağlandı. Yoğunlaşan DNA'nın alkol yüzeyine çıkması beklendi ve DNA steril bir mikropipet ucuyla alındı. DNA %70'lik alkolde yıkanarak ve korunmak üzereTris-EDTA çözeltisi içinde çözündürüldü. DNA örnekleri +4ºC'de muhafaza edildi.

3.5.2. DNA Saflık Tayini:

DNA örnekleri Tris-EDTA çözeltisi ile 1/100 oranında sulandırıldı.260 nm'de DNA'nın ve 280 nm'de RNA ve proteinin vermiş olduğu absorbans Tris EDTA çözeltisi ile spektrofotometre sıfırlanarak ölçüldü.

260 nm'de okunan absorbans / 280 nm'de okunan absorbans oranından DNA saflığı saptandı. O.D.$_{260}$ / O.D.$_{280}$ oranı 1,7-1,8 olan DNA'lar temiz olarak kabul edildi. Bu oranın altında bir değere sahip olan DNA'lara temizleme işlemi uygulandı.

3.5.3. DNA Konsantrasyonlarının Hesaplanması:

Çift iplikli DNA'nın 260 nm'de vermiş olduğu 1 absorbans 50 µg/ml (50ng/µl)' dir. Bu temel bilgiden faydalanarak DNA formülü aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

DNA Konsantrasyonu (ng/µl): Sulandırma katsayısı (100) x A_{260} x 50

3.6. PZR Yöntemi İle Gen Bölgelerinin Çoğaltılması ve RFLP Yöntemiyle Polimorfizm Analizi:

Genomik DNA örneklerinde OPG T950C lokusuna ait aleller polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile çoğaltıldı. DNA örneklerinin her birinin amplifikasyonu için toplam 25 µl'lik PZR karışımı hazırlandı. Bu PZR karışımı 100-200 ng DNA, herbir

primerden 1µl, 1mM dNTP, 1.5mM $MgCl_2$ ve 1,0 U Taq DNA Polimeraz olacak şekilde hazırlandı Amplifikasyon reaksiyonları Thermal Cycler'da gerçekleştirildi.

3.6.1. PZR'de Kullanılan Kimyasal Maddeler

3.6.1.1. DNA Taq polimeraz enzimi (5U/µl) (Fermentas EPO402)

PZR reaksiyonundaki konsantrasyonu 2,5 unite olacak şekilde 25 µl'lik PZR karışımına 0,25 µl eklendi.

3.6.1.2. 10 X DNA Taq PZR Tamponu $(NH_4)_2SO_4$'lü (Fermentas EP0402)

Tris-HCl'den 100mM (pH 8,8, 25ºC'de), 500mM KCl ve %0,8 Nonidet P40 içeren 10X Taq PZR tamponundan 25 µl'lik PZR karışımına 1,5 µl eklendi.

3.6.1.3. $MgCl_2$ (25mM/ml, Fermentas EP0402)

$MgCl_2$'den 25 µl'lik PZR karışımına 1,5 µl eklendi.

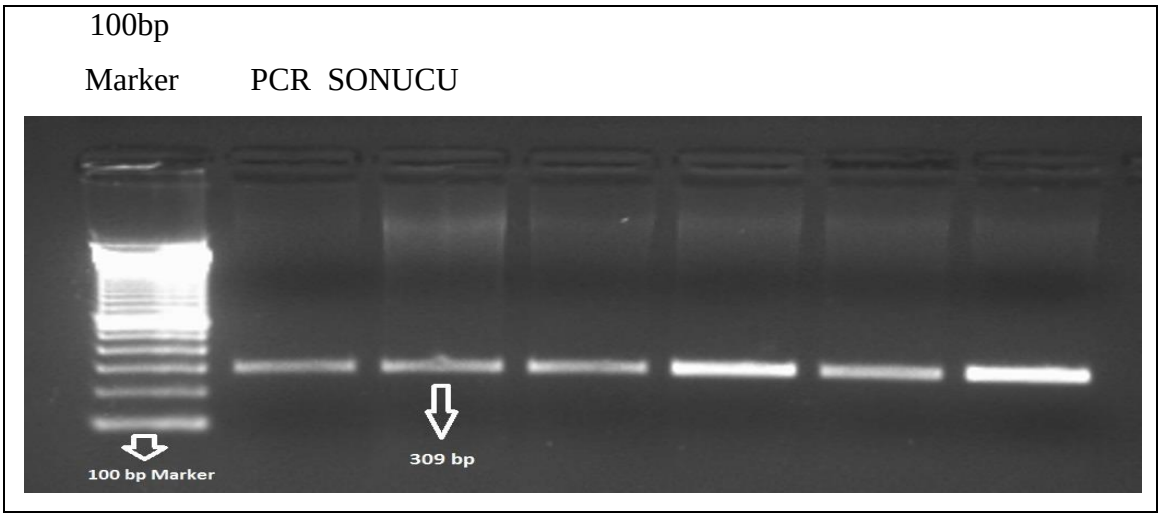
3.6.1.4. dNTP'ler (100 µmol/ml) (Fermentas R0171)

dNTP' lerden (dATP, dTTP, dCTP, dGTP) 10' ar µl alınıp (toplam 40 µl) 1 µl' lik tüpe kondu ve üzerine 960 µl distile su eklenerek (dH_2O) 1000 µl 1mM 'lık dNTP karışımı hazırlandı ve -20 ºC derin dondurucuda saklandı. 25 µl'lik PZR karışımına 5 µl eklendi.

3.6.2. COX-2 Gen Bölgesinin PZR Yöntemi ile Çoğaltılması

Tablo 3-1: COX-2 765G>Cpolimorfimine ait amplifikasyon şartları

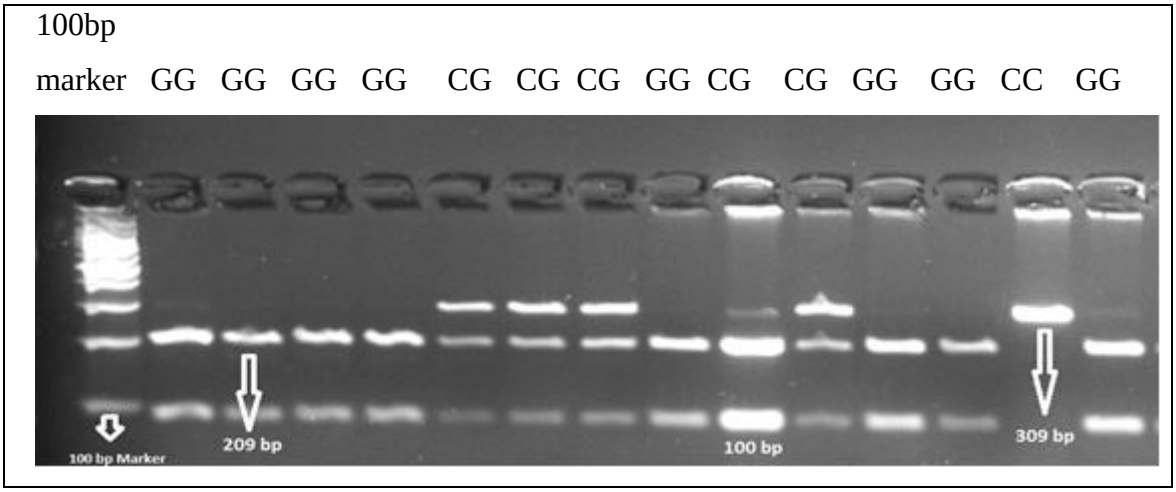
94 ºC		**3 dakika**
94 ºC **58 ºC** **72ºC**		**15saniye** **30 saniye** **60 saniye** **33 döngü**
72ºC		**7 dakika**



Şekil 3-1: COX-2 765 PCR sonrası %2'lik jeldeki görüntüsü

PZR ürünleri Aci I enzimi ile kesilmiş ve % 2 ' lik agaroz jel elektroforezine tabi tutulmuştur.

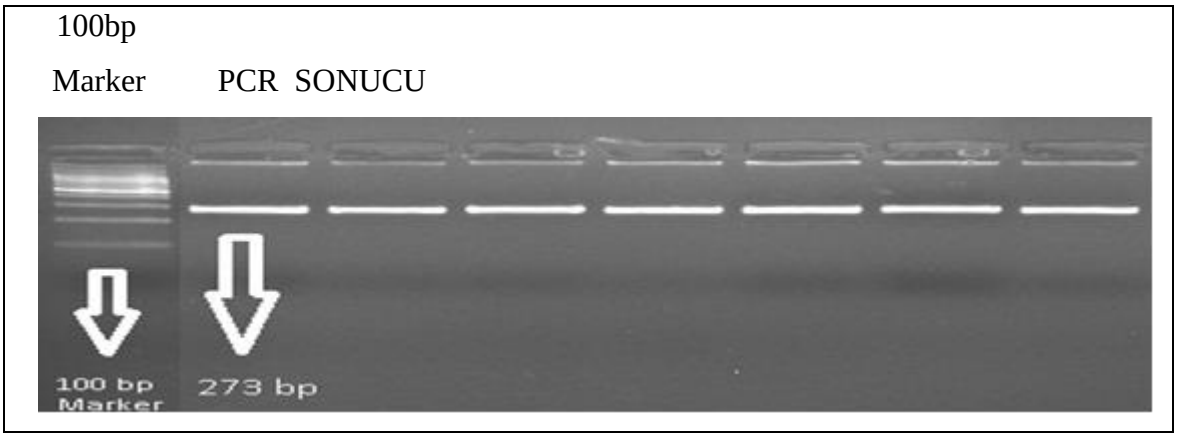
DNA fragmanları etidyum bromid ile boyandıktan sonra UV altında görüntülenip ve genotipleme yapılmıştır. CC alleli 301 bp, GG alleli 209 ve 100 bp'de GC alleli ise 309, 209, 100 bp'de bant vermektedir (Şekil 3-2).



Şekil 3-2: COX-2 765 genotiplerinin %3'lük jeldeki görüntüsü

Tablo 3-2: COX-2 1195G>Cpolimorfimine ait amplifikasyon şartları

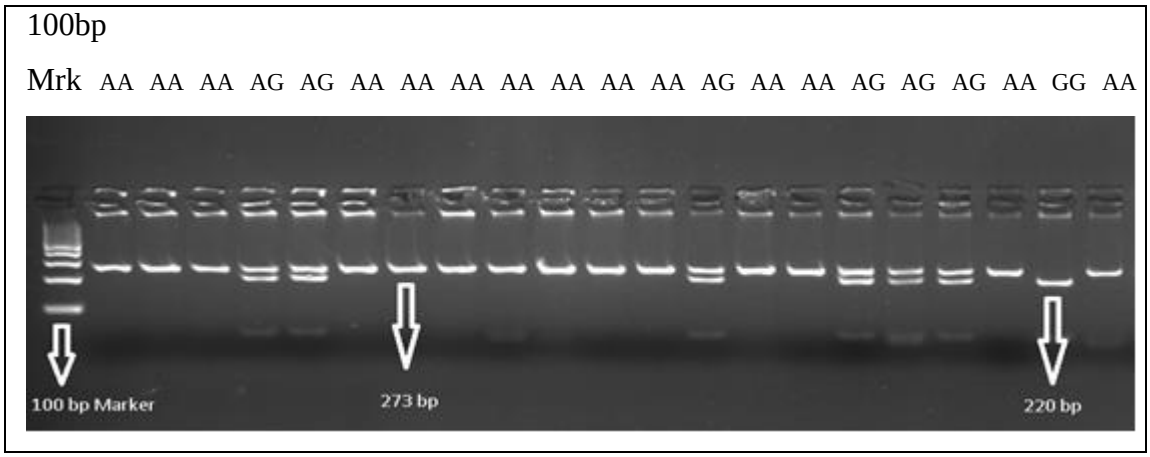
94 ºC	**3 dakika**
94 ºC **58 ºC** **72ºC**	**15saniye** **30 saniye** **60 saniye** **33 döngü**
72ºC	**7 dakika**



Şekil 3-3: COX-2 1195 PCR sonrası %2'lik jeldeki görüntüsü

PZR ürünleri Pvu II enzimi ile kesilmiş ve % 2 ' lik agaroz jel elektroforezine tabi tutulmuştur.

DNA fragmanları etidyum bromid ile boyandıktan sonra UV altında görüntülenip ve genotipleme yapılmıştır. AA alleli 273 bp, AG alleli 273 ve 220bp'de ve GG alleli ise 220 bp'de bant vermektedir (Şekil 3-4).



Şekil 3-4: COX-2 1195 genotiplerinin %3'lük jeldeki görüntüsü

3.6.2.1. %2'lik Agaroz Jel Hazırlanması:

Agarozdan 4 gr tartilarak ölçülü kap içine konuldu. Üzerine son hacim 200 ml olarak şekilde 1X TBE tamponu eklendi ve mikrodalga fırında ısıtılarak çözündürüldü. Ölçülü kabın sıcaklığı elle tutulabilecek sıcaklığa düştüğünde çözünmüş agaroz jel içine 4µl etidyum bromür ilave edildi. Hazırlanan jel, jel yatağına dökülerek, yükleme kuyucuklarının oluşması için önceden yüksekliği ayarlanmış tarak yerleştirilerek çeker ocak içinde donmaya bırakıldı. Jel donduktan sonra tarak dikkatlice çıkarıldı ve jel örnek yüklenmesi için hazır duruma geldi.

3.6.2.2. PZR Ürünlerinin Agaroz Jel'e Yüklenmesi

Jel hazırlandıktan sonra 1X TBE tamponu içeren elektroforez tankı içine uygun şekilde konuldu. TBE tamponun jelin üzerini 2-3 ml geçecek miktarda olmasına dikkat edildi. 20µl PZR ürününe, 2µl yükleme tamponu eklenip pipetleme yapılarak karıştırıldı. Örnek karışımından 20µl'lik alınarak kuyucuklara sırayla yükleme yapıldı. Yükleme işleminden sonra jel tankının kapağı dikkatlice kapatıldı. Güç kaynağı (E-C apparatus Corporation, E-C4000P) 500 miliamper ve 100 volt elektrik gücüne ayarlanarak elektroforez jel yürütülmesi gerçekleştirildi. Örneklerin jel içinde istenilenden fazla yürümemesi için elektroforez işleminin süresine dikkat edilmelidir.

3.6.2.3. PZR Ürünlerinin Kontrolü

Yürütme işleminden sonra jel UV ışık altında PZR ürünleri incelendi ve fotoğrafı UV transillüminator düzeneğinde çekildi. PZR reaksiyonları sonucu 331bp'lik ürünler elde edilmesi beklendi.

3.6.3. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN İSTATİKSEL YÖNTEMLER

Bu çalışmanın istatiksel analizinde SPSS 11,0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatiksel anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak alınmıştır.

Genotip ve allelerin görülme sıklığının gruplararası farklılıklarının değerlendirilmesinde Ki kare ve Fisher testi kullanılmıştır. Gruplararası demografik verilerin karşılaştırılmasında Student's t-testi ve Annova kullanılmıştır. Allel frekansları gen sayma metoduna göre yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışma gruplarına ait demografik bilgiler Tablo 4-1'de verilmiştir.

Kontrol ve hasta grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır. Ancak sigara ve alkol kullanımı gruplar arasında anlamlı olarak farklı tespit edilmiştir.

Tablo 4-1: Çalışma gruplarına ait demografik veriler

	KONTROL	HASTA	p	χ^2	OR	%95 CI
YAŞ	36,97±10,5	38,75±11,5	0,135			
CİNSİYET (Kadın/Erkek)	123/47	114/66	0,071	3,25	1,51	0,96-2,38

Hasta grubuna ait demografik veriler Tablo 4-2 de verilmiştir.

Tablo 4-2: Hasta grubuna ait demografik veriler

		KONROL	HASTA	p	χ^2	OR	%95 CI
İlk Hastalık Yaşı	<30 yaş		79,6				
	>30 yaş		20,4				
Hastalık Süresi	**0-5 yıl**		28,0				
	6-10 yıl		26,7				
	11 yıl üzeri		45,3				
Tedavi süresi	**0-5 yıl**		31,2				
	6-10 yıl		23,9				
	11 yıl üzeri		44,9				
Aile öyküsü	**Sch**	22,2	8,5	0,016	10,36		
	BAB	22,2	70,4				
	Major depresyon	0	4,2				
	Diğer	55,6	16,9				
Akraba evliliği	**Yok**	100	75,4	0,000	22,1	1,32	1,21-1,44
	Var	0	24,6				

Hasta ve kontrol grubu arasında **COX-2-*765C→G*** genotip ve allel dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 4-3).

Tablo 4-3: Kontrol ve Hasta gruplarında COX-2-*765C→G* genotip dağılımları

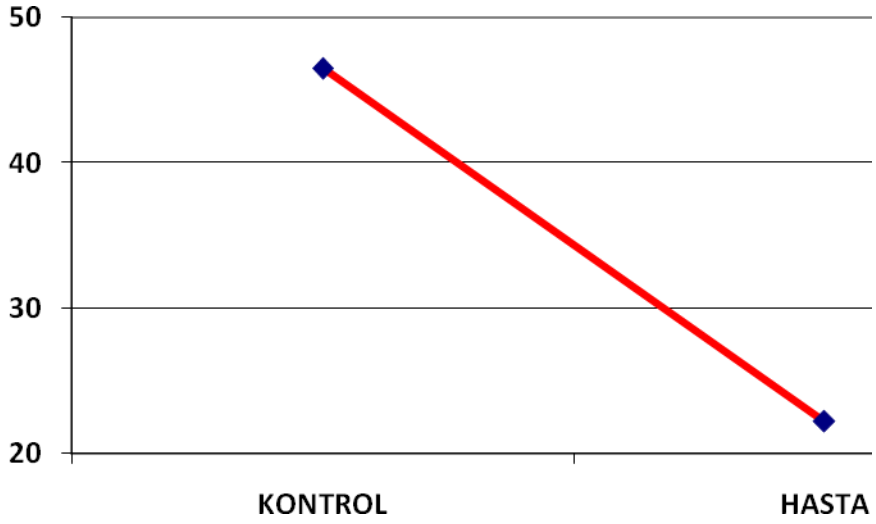
COX-2-*765C→G*GENOTİPLERİ	**KONTROL N:170**		**HASTA N:180**	
	N	%	N	%
CC	7	4,1	9	5,0
GG	102	60,0	112	62,2
CG	61	35,9	59	32,8
ALLELLER				
C	75	22,5	77	21,3
G	265	77,9	283	78,6

Hasta ve kontrol grubu arasında *GNB*3- C825Tgenotip ve allel dağılımları istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır (χ^2:28,7; p:0,000; χ^2:14,3; p:0,000) (Tablo 4-4).

Tablo 4-4: Kontrol ve Hasta gruplarında COX-2-*1195A→G* genotip dağılımları

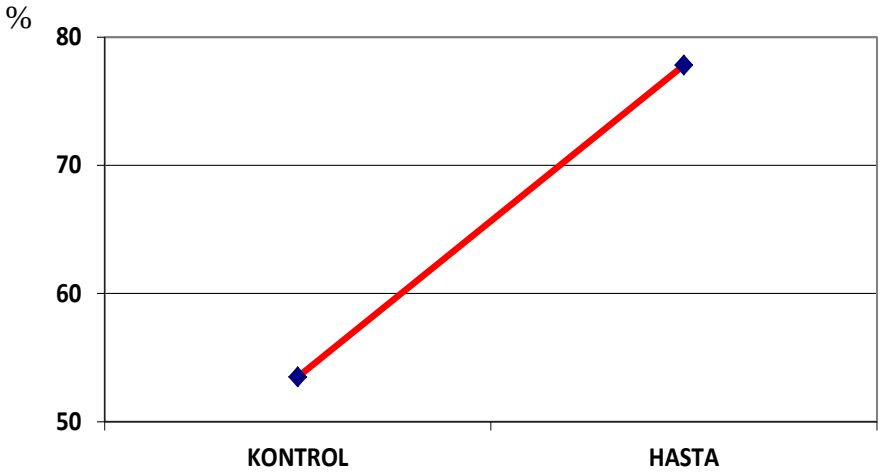
COX-2-*1195A→G*GENOTİPLERİ	**KONTROL N:170**		**HASTA N:180**	
	N	%	N	%
AA	91	53,5	140	77,8
GG	2	1,2	6	3,3
AG	77	45,3	34	18,9
ALLELLER				
A	259	76,1	314	87,2
G	81	23,8	46	12,7

COX-2-*1195A→G*G+ genotipli bireylerin frekansının kontrol grubunda (%46,5) hasta grubuna göre (%22,2) anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık için koruyuculuk sağladığı izlenimi edinilmiştir (p:0,000, χ^2:22,9, OR:0,32 %95 CI:0,20-0,52) (Şekil 4-1)



Şekil 4-1: Hasta ve kontrol grubunda COX-2-*1195A→G*G+ genotip frekans dağılımları

COX-2-*1195A→G*AA genotipli bireylerin hasta grubunda (%77.8) kontrole göre (%53.5) anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık riskini yaklaşık 3 kat arttırdığı gözlenmiştir (p:0,000, χ^2:22,9, OR:3,03, %95 CI: 1,91-4,82) (Şekil 4-2).



Şekil 4-2: Hasta ve kontrol grubunda COX-2-*1195A→G*AA genotip frekans dağılımları

Yaptığımız haplotip analizi sonucunda COX-2 765G: 1195A haplotipi hasta grubunda kontrole göre anlamlı olarak yüksekken COX-2 765G: 1195G haplotipi kontrol grubunda hastaya göre anlamlı olarak yüksek olarak tespit edilmiştir (Tablo 4-5).

Tablo 4-5: Kontrol ve Hasta gruplarında COX-2 haplotip ilişkileri

Haplotip sayısı	Haplotipler	Frekans			
		HASTA	KONTROL	Ki Kare	P değeri
1	*COX-2 765G: 1195A*	0.669	0.575	6.655	0.0099
2	*COX-2 765C: 1195A*	0.204	0.190	0.212	0.6456
3	*COX-2 765G: 1195G*	0.118	0.205	9.76	0.0018
4	*COX-2 765C: 1195G*	0.009	0.031	4.345	0.0371

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda literatürde ilk kez COX-2 765 G→C ve COX-2 1195 A→G gen polimorfizmlerinin bipolar hastalık riski üzerindeki etkisini araştırdık.

Günümüzde bipolar bozulduğun multifaktoriel genetik geçişle kalıtıldığı kabul edilmektedir. Bu geçişe sahip olan hastalıklarda genetik ve çevre etkilerinin bir eşik değeri aşması ile klinik tablo ortaya çıkar. Bir klinik görünümün ortaya çıkmasında çok sayıda patolojik allellin ve çevre şartlarının katkısı vardır. Fenotipteki varyasyonlar bu farklılıklardan ileri gelebilir (73).

Marneros ve arkadasları tarafından yapılan bir çalışmada Bipolar hastaların yaşadıkları ilk dönemlerin %85'inin depresyon, % 12'sinin mani, % 3'ünün de karma olduğu bulunmuştur. Dönemlerin süresi dönemin türüne göre ve sağaltıma verilen yanıta göre birkaç hafta ile birkaç ay arasında değişkenlik göstermektedir (43).

Bipolar hastaların % 50'si yaşamlarının yarısını semptomatik yaşarlar. % 32 oranında depresyonda, % 9 oranında mani ya da hipomanidedirler. Hastaların büyük bir çoğunlugu hastalık dönemleri arasında islevsellik dönemlerine tam olarak geri dönerlerse de, kimileri (% 20-30) duygulanım oynaklığı ve kişiler arası ve mesleki zorluklar göstermeye devam ederler. Semptomatik iyileşmeden sonra işlevsel iyileşme uzun zaman alır. Hastalık dönemleri tekrarladıkça işlevsellikte ilerleyici bozulma görülür (44).

Yapılan araştırmalara göre psikiyatrik bozukluklarda bozulmuş bir oksidatif denge söz konusudur. Bazı hastalıklarda tedaviye klinik yanıtla birlikte bu dengesizlik düzelebilirken, orta veya ağır psikiyatrik bozukluklarda oksidatif dengesizlik sebat edebilmektedir. Oksidatif dengesizlikle ilgili veriler halen psikiyatrik tabloların tamamını açıklamaktan uzaktır ancak alternatif tedavilerin bulunması, tedavi yanıtının

biyolojik işaretçilerle daha özgül olarak izlenmesi, özgül belirtilerin serum örnekleriyle taranması gibi konulara ışık tutmaktadır.

James ve Reuch adlı araştırmacılar bipolar bozukluk kalıtım şeklini belirlemek için aile ağacı incelemelerinde bulunmuşlardır. Bu uygulamanın ardından bipolar bozukluğun genetik geçiş şeklinin Mendeliyen olmadığını saptamışlardır (74).

Son 50 yıllık dönemde yapılan aile, ikiz evlat edinme çalışmalarında manik-depressif hastalığın ailesel doğası kabul edilmiştir. Bipolar bozukluk olguların yakınlarında bipolar spektrum bozuklukları (Bipolar bozukluk tip I ve tipi, siklotimi, unipolar bozukluk, distimik bozukluk, şizoaffektif bozukluk) daha sık olarak bulunur (75).

1989 yılında Mc Gufin ve arkadaşları, olaylarının ailesel yoğunlaşma yaptığını belirlemiştir. Öte yandan depresif yakınmaları olanlarda yaşam olayları daha sık olarak görülmüştür (74).

Bipolar bozukluğun tek yumurta ikizlerinde eş olarak görülme oranı % 61-75 dir. Bu bozukluk birinci derecede akrabalar arasında % 1,5- 15,5 oranında gözlemlenir. Bu bilgiler bipolar bozukluğun kalıtımında genetiğin rolünün önemli olduğunu göstermektedir (76). Bizde bu çalışmamızda Bipolar bozukluk ile genetik faktörler arasındaki ilişkiyi araştırdık.

COX etkileyici bir sekilde metabolik transformasyonu katalizlediğinden önemli derecede farmakolojik açıdan hedef olmuştur. Vane 1971'de prostaglandin oluşumunu inhibe eden NSA II'ler tayin etmiş ve invivo antiinflamasyon aktiviteleri ile invitro ortamda inhibitör ilişkilerini doğrulamıştır. Bunun yanı sıra NSA II'lerin yararlı aktiviteleri, aynı zamanda gastrointestinal toksisite ve koagulasyonda etkileri belirlenmiştir. Prostaglandin ve iliskili moleküller (trombosan vb…) fizyolojik ve patofizyolojik cevaplarda belirgin şekilde ilişkilidir (53).

COX-2 8,3 kilobp büyüklüğündedir ve elde edilen verim 4,1 kbp, COX-1 22 kilobp büyüklüğünde elde edilen verim 2,8 kbp mRNA düzeyidir. Çünkü COX-2'deki intronlar COX-1 e göre daha küçüktür. COX-2 promotor bölgesi 1,7 kbp uzunluğunda ve TATA Box 31bp'lik kısımda transkripsiyon baslama bölgesinde bulunur (57).

Yapılan bir çalışmada COX-2 765 G>C polimorfizminde CC polimorfizminin COX-2 sentezinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (77).

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda COX-2 inhibisyonunun iskemi gibi rahatsızlıklarda erken aşamadaki nöronal hasara karşı koruyucu etkisi olduğu tesbit edilmiştir (70).

COX-2 G+ genotipli bireylerin frekansının kontrol grubunda (%46,5) hasta grubuna göre (%22,2) anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık için koruyuculuk sağladığı izlenimi edinilmiştir. Cox2 1195 G allelinin transkripsiyon seviyesini ve mRNA miktarını COX-2 1195 A alleline göre azalttığı in vitro ve in vivo çalışmalarda gösterilmiştir (65). Son zamanlarda yapılan çalışmalar COX-2 ile Parkinson hastalığı gelişimi arasında bir bağlantı belirlenmiştir (71).

Morinaga ve arkadaşları COX-2'nin nekroinflamatuar ve rejeneratif aktivitede rolü olduğu yorumunu yapmışlardır. Yaptıkları çalışmada, karaciğer kanser hücrelerini normal karaciğer hücreleri ile kıyaslandığında tümörsüz karaciğerde daha fazla COX-2 ekspresyonu göstermişlerdir (78).

Non steroidal antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ) kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalarda kolon polipi ve kanseri gelişiminin azaldığı gösterilmiştir (79). Bunun nedeni olarak COX-2' nin inhibe edilmesi düşünülmüştür. COX-2'nin apopitozisi önleyerek inflamatuar zeminde mutasyona uğrayan hücrelerin gelişimin arttırdığı düşünülmektedir. NSAİİ kullanmayanlarda 765 G>C polimorfizminin de polip ve tümör

gelişmine karşı koruduğu gösterilmiştir. Burada da C genotipinin COX-2 enzim sentezinde azalmaya neden olduğu düşünülmüştür (80).

COX-2 seviyesi kronik inflamatuar hastalıklarda artmaktadır. COX-2 ekspresyonu endotel, düz kas, monositler ve insandaki aterosklerotik lezyonlardaki makrofajlarda saptanmıştır (81).

COX-2 enzimi yoluyla birçok prostaglandin üretilmektedir. Örneğin bir prostaglandin olan tromboksan, uyarılarak; vazokonstrüksiyon, trombosit agregasyonu ve lökosit endotel hücre adhezyonu gibi etkiler aracılığıyla ateroskleroz ve tromboz oluşumuna katkı sağlamaktadır. Vazodilatasyon, trombosit agregasyonu inhibisyonu, lökosit aktivasyonunda rol oynayan prostasiklin, baslıca endotel hücrelerinde üretilir (82).

Yapılan bir çalışmada C allelinin miyokard infaktüs (MI), felç ve serebrovasküler iskemiye karsı koruyucu etki sağladığı olasılığını göstermektedir. C alleli kardiyo ve serebrovasküler, hiperkolesterolemili hastalarda inflamasyon markerları olan CRP ve interlökin-6'nın seviyelerindeki düşüş ile ilişkilendirilmiştir (83).

Kohsaka ve arkadasları COX-2 -765 G>C polimorfizminin Amerikalı Afrikalılarda felç geçirme açısından gerçekte risk faktörü olduğunu rapor ettiler (84).

COX-2 ile yapılan çalısmalarda 124 SNPs (tek nükleotid polimorfizm) belirlenmiştir. Bunların çok azında fonksiyonel etki görülür. -765 G-C polimorfizminde in vitro olarak COX-2 promoter aktivitesinde % 30 azalma görülür. COX-2 926 G-C polimorfizmi yüksek seviyede COX-2 artısına neden olmuştur ve in vitro olarak %30 oranında promotor aktivitede azalma olmuştur. V511A (lokalizasyon Exon 10) polimorfizmi Afrikalı Amerikalılar arasında % 5 oranında bulunur ve kolorektal adenom ve karsinoma karsı koruyucu özelliği vardır. Diğer tek gen polimorzimleri ve

lokalizayonları C-162G Promoter, C645T, T10G 5'-UTR, R228H Exon 6 polimorfizmleridir (85).

COX-2 ekspresyonu artışı nörodejeneratif bozuklukların artışına yol açarak Bipolar hastalık riskinin artışına neden olduğunu düşünmekteyiz. Daha önce yapılan bir çalışmada görülen COX-2 ekspresyonunun uyarılmasının Alzheimer hastalığındaki bunamada ve down sendromundaki nörönal dejenerasyonla ilişkisi gösterilmiştir. Bu sonuç hipotezimizi desteklemektedir (68).

Yaptığımız çalışmada, COX-2 1195 A allelinin bipolar hastalık riskini arttırdığını tespit ettik. A alleli COX-2 gen ekspresyonunu arttırarak oluşabilecek inflamatuvar cevabın artışına yol açabileceğini düşünmekteyiz. Dolayısıyla COX-2 BAB için potansiyel bir biyobelirteç rolü görebilir.

Sonuç olarak, bu çalışmamızda COX-2-*1195A→G* genotipleri ve allelleri kontrol ve hasta grubunda istatistiksel olarak önemli derecede farklı olduğunu belirledik. Buna karşın, COX-2 765 G→C gen polimorfizminin bipolar hastalık riski üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını tespit ettik. Bu çalışmanın daha yüksek hasta gruplu populasyonlarda tekrar edilmesi bizi daha kesin sonuçlara ulaştırabilecektir.

KAYNAKLAR

1- Casona, G. B., Osso, L., Frank, E. (1999). "The Bipolar Spectrum: A Clinical Reality in Search of Diagnostic Criteria and Assessment Methodology", J Affect Disord, Dubovsky S.L., Davies, R.,

2- Akiskal HS. The bipolar spectrum: research and clinical perspectives. *Encephale,* 1995; 21 (no. 6): 3- 11.

3- Manning JS, Cannor PD, Sahai A. The bipolar spectrum of depression in primary care. *Arch Farm Med,* 1998; 7: 63- 71.

4- Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. *Synopsis of Psychiatry*. 7. 87 Baskı, Baltimore: Williams & Wilkins, 1994 :2: 524-580.

5- Isık, E. Duygu Durumu Bozuklukları, Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. ç: Isık E, editör. Bipolar Bozukluklar. stanbul: Görsel Sanatlar Matbaası;2003.s.467- 509.

6- Dubovsky, A.N. (2003). Mood Disorders, Hales R.E., Yudofsky S.C.,(Ed.), Textbook of Clinical Psychiatry, (439-542),4.Bsk., Washington: American Psychiatric Publishing.

7- Köknel Ö.Duygu Durum Bozukluklarının Tarihçesi. Duygu durum Bozuklukları. 2000;1:5-11.)

8- Isık, E. Duygu Durumu Bozuklukları, Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. _ç: Isık E, editör. Bipolar Bozukluklar. _stanbul: Görsel Sanatlar Matbaası;2003.s.467- 509.

9- Akdeniz F, Bipolar Bozukluk. In: Isık E, Taner E, Isık U (eds) Güncel Klinik Psikiyatri, Ankara, 2008; 157-171.

10- Akdeniz F, Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluk, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Sürekli Yayınları, 1.Baskı, Ege Ünv. Basımevi, _zmir 1997;5-8

11- Akiskal HS, iki uçlu bozuklukların sınıflandırılması, tanısı ve sınırları: gözden geçirme. In Maj M, Akiskal HS, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N (eds): _ki uçlu bozuklukta. John Wiley and Sons Ltd 2002; 1-53

12- Oral T: _ki uçlu bozukluk. _stanbul: WPA Serisi, CSA Medikal Yayın Ajansı, 2002:441- 503.

13- Akiskal HS, Mallya G: Criteria for the soft bipolar spectrum: treatment implications. Psychopharmacol Bull 1987; 23:68-73.

14- Akiskal HS, Bourgeois ML, Jules Angst ve ark.. Re-evaluating the prevalance ofand diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. J AffectDisord, 2000; 59:5-30.

15- Ball WA, Whybrow PC. Biology of depression and mania. Current Opinion in Psychiatry, 1993; 6: 27- 34.

16- Bellivier F, Golmard J, Rietschel M. Age at onset in Bipolar I Affective Dis Further evidence for three subgroups Am J Psych. 2003; 160: 999-1001.

17- Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadoc Klinik Psikiyatri. 9. Baskıdan alınmış Türkçe baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2005.

18- Rice J, Reich T, Nancy C A, Endicott J, Eerdewegh M V. The familial transmision of Bipolar Illness , Arch Gen Psychiatry, 1987; 44: 441-447.

19- Köroğlu E. Duygudurum Bozuklukları: Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1996 :1: 429-448.

20- Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E, Selek S, Tutkun H, Zoroglu SS, Akyol O. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. World J Biol Psychiatry. 2006; 7: 51–5.

21- Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. Neuropsychobiology. 2002; 46: 27–32.

22- Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007; 31: 697–702.

23- Ceylan ME, Oral ET. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri: Duygudurum bozuklukları. 1. Baskı, 4. Cilt, İstanbul, CSA Medikal Yayın. 2001:1-71.

24- Yazıcı O, Kora K, Üçok A ve ark. Predictors of lithium prophylalaxis in bipolar patients. J Affect Disord,1999; 55: 133- 142.

25- Lam D, Wong G. Prodromes, coping strategies, insight and social functioning in bipolar affective disorder. Psychiatry Med, 1997; 27: 1091-1100.

26- Post RM. Transduction of psychosocial stress in to the neurobiology of recurrentaffective illness: therapeutic and pathogenic. Biol Psychiatry, 1992; 32: 469- 484.

27- Ackenheil, M. (2001). "Neurotransmitters and Signal Transduction Processes in Bipolar Affective Disorders: a Synopsis", Journal of Affective Disorders, 62 (1-2), 101-111 from http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032700003534 20.08.2007.

28- Kırk, R., Furlong, R.A., Amos, W. (1999). "Mitochondrial Genetic Analyses Suggest Selection Against Maternal Lineages in Bipolar Affective Disorder", Am. J. Hum. Genet, 65 (2), 508-518.

29- Kaplan, H.I., Sadock, B.J., Sadock, V.A. (2005). Klinik Psikiyatri, Aydın, H., Bozkurt, A. (Çev.), 2. Bs., Ankara: Güneş Kitabevi.

30- Dick, D. M., Foroud, T., Flury, L. (2003). "Genomewide Linkage Analyses of Bipolar Disorder: A New Sample of 250 Pedigrees From The National Institute of Mental Health Genetics Initiative", Am J Hum Genet, 73 (1), 107-114 from http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707636489 03.01.2008.

31- Kaplan, H.I., Sadock, B.J. (2004). Klinik Psikiyatri, Abay, E.,(Çev.), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

32- Sourney, D., Masat, I., Mendlewicz, J. (2000). "Genetics of Bipolar Disorders", Acta Neuropsychiatric, 12 (3), 65-68.

33- Coryell, W., Scheftner, W., Keller, M. (1993). "The Enduring Psychosocial Consequences of Mania and Depression", Am J Psychiatry, 150 (5), 720-727.

34- Geller, B., Croney ,J. L., Bolhofner, K. (2001). "One-Year Recovery and Relapse Rates of Children with a Prepubertal and Early Adolescent Bipolar Disorder Phenotype", Am J Psychiatry, 158, 303-305 from http://www.ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/abstract/158/2/303 29.10.2007.

35- Adanur, A.İ. (2004). Bakırköy'deAffektif Spektrum Çalışmaları, Verimli, A., (Ed.), Affektif Spektrum Bozuklukları içinde (108), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

36- Manning, J.S., Ahmed, S. (2002). "Mood Disorders in Family Practice: Beyond Unipolarity to Bipolararity", J Clin Psychiatry, 4 (4), 142-150 from http://www.psychiatrist.com/pcc/pccpdf/v04n04/v04n0405.pdf#page=2 25.04.2008.

37- Taner E, Yüksel N. Affektif bozuklukların genetiği, Klinik Psikiyatri Dergisi, 1998; 1(1): 5- 12.

38- Yazıcı O, Kora K, Üçok A : Predictors of lithium prophylalaxisin bipolar patients. J Affect Disord,1999; 55: 133- 142.

39- Baron M. Genetic linkage and bipolar disorder. J Affect Disord, 2001; 67: 267-373.

40- Kruger S, Cooke RG, Hasey GM, Jorna T, Persad E (1997) Comorbidity of obsessive-compulsive disorder in bipolar disorder. J Affect Disord, 34:117-120, 1997.

41- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSMIV), Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

42- Angst J, Marneros A. Temperament and personality types in bipolar patients: a historical review. Bipolar Disorders: 100 Years After Manic-depressive Insanity. London, Kluwer Academic Publishers, s.175-199, 2000.

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

44- Judd LL, Schetter PJ, Akiskal HS. The prevalence, clinical revelance and public health significance of depression. psychiatry Clin North Am. 25:4 685-998, 2002.

45- Altshuler L. Bipolar disorder: are repeated episodes assosiated with neuroanatomic and cognitive changes? Biol. psychiatry 33:563-565, 1993.

46- Ceylan ME, Oral T. Duygudrum bozuklukları (ed: Timuçin Oral) 1. baskı s. 1 11, Nobel tıp kitapevi, istanbul, 2001.

47- Ellen Fritsche, Seung Joon Baek, Lorraine M. King. Et al.: Functional Characterization of Cyclooxygenase-2 Polymorphisms The Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics. 2001 Nov;299(2):468-76.

48- V.Kumar,R.S.Cotran,S.L.Robbins Basic Pathology 2003,7.edition48-50,643-650

49- Hamberg, M., and Samuelsson, B. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1973 ; 70,899 -903

50- Hamberg, M., and Samuelsson, B. J. Biol. Chem. 1967 ;242, 5336 -5343 Garret Grisham Biochemistry with a human focus,2002

51- Hamberg, M., and Samuelsson, B. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1973 ; 70,899-903

52- Nugteren, D. H., and Hazelhof, E. Biochim. Biophys. Acta 1973;326, 448 – 461

53- Simon, L. S., Lanza, F. L., Lipsky, P. E., Hubbard, R. C., Talwalker, S.,Schwartz, B. D., Isakson, P. C., and Geis, G. S. Arthritis Rheum 1998

54- Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. AnnuRev PharmacolToxicol 1998;38:97 - 120.

55- Professor Mesecar Pharmacy 408 Principles of Drug Action and Therapeutics VIII Lecture 1- NSAIDS in Rheumatology Mechanism-of-action & Chemistry April 11th, 2007

56- Yokoyama C, Tanabe T. Cloning of human gene encoding prostaglandin endoperoxide synthase and primary structure of the enzyme. Biochem Biophys Res Comm.1989;165:888 - 894.

57- Meade, E.A. et al. Peroxisome proliferators enhance cyclooxygenase-2 expression in epithelial cells. J Biol Chem 1999;274, 8328-8334, PubMed: 99175220

58- Kulmacz, R.J, Pendleton, R.B. and Lands, W.E. Interaction between peroxidase and cyclooxygenase activities in prostaglandinendoperoxide synthase. Interpretation of reaction kinetics. J Biol Chem 1994 ;269, 5527-5536, PubMed: 94164892

59- Gupta RA, DuBois RN. Colorectal cancer prevention abd teratment by inhibition of cyclooxygenase-2. Nature Med 2001;1:11-21.

60- Bright-Thomas RM, Hargest R. APC, beta-Catenin and hTCF-4: An unholy trinity in the genesis of colorectal cancer. Eur J Surg Oncol 2003;29:107-117.

61- Brown JR, DuBois RN. COX-2: A Molecular Target for Colorectal Cancer Prevention. J Clin Oncol 2005;23:2840-2855.

62- Wiese FW, Thompson PA, Kadlubar FF. Carcinogen substrate specificity of human COX-1 and COX-2. Carcinogenesis. 2001 Jan; 22(1): 5-10.

63- Plastaras JP, Guengerich FP, Nebert DW, Marnett LJ. Xenobiotic-metabolizing cytochromes P450 convert prostaglandin endoperoxide to hydroxyheptadecatrienoic acid and the mutagen, malondialdehyde. J Biol Chem. 2000 Apr 21 ;275(16): 11784-

64- Zhang, X., Miao, X., Tan, W., Ning, B., Liu, Z., Hong, Y., et al., 2005. Identification of functional genetic variants in cyclooxygenase-2 and their association with risk of esophageal cancer. Gastroenterology 129, 565–76.

65- de Souza Pereira, R., 2009. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors used for preventing or regressing cancer. Recent Pat Anticancer Drug Discov. 4(2), 157-63.

66- Papafili, A., Hill, M.R., Brull, D.J., McAnulty, R.J., Marshall, R.P., Humphries, S.E., Laurent, G.J., 2002. Common promoter variant in cyclooxygenase-2 represses gene expression: evidence of role in acute-phase inflammatory response. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 22(10), 1631-6.

67- Wendum, D., Masliah, J., Trugnan, G., Fléjou, J.F., 2004. Cyclooxygenase-2 and its role in colorectal cancer development. Virchows Arch. 445(4), 327-33.

68- 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.

69- Cyclooxygenase and Neuroinflammation in Parkinson's Disease Neurodegeneration

70- Kunz, A., Anrather, J., Zhou, P., Orio, M., Iadecola, C. (2007) Cyclooxygenase-2 does not contribute to postischemic productionof reactive oxygen species. J. Cereb. Blood Flow Metab., 27,545-551.

71- 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.

72- Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark(1999) DSM IV Eksen1 bozuklukları (SCID-1) için yapılandırılmış klinik görüşme, Klinik versiyon. Ankara: Hekimler Yayın Birliği. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F ve ark Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve Güvenilirliği. Türk Psikiyatri Derg. 2001; 13:107-14. Aydemir Ö, Eren İ, Savaş P, Kalkan Oğuzhanoğlu M ve ark Bipolar Bozuklukta İşlevsellik Ölçeğinin Geliştirilmesi, güvenilirlik ve geçerliliği. Türk Psikayatri Derg 2007; 18(4):344-352.

73- Moorhead S, Scott J. Clinical characteristics of familial and non-familial bipolar disorder. Bipolar Disord 2000; 2:136-139

74- McGuffin P. Katz R The genetics of depression and manic-depressive disorder. Br J Psychiatry 1989 155: 294-304

75- Elliot S. Gershon ED. Recent development in genetic of manic depressive illness. J Clin Psychiatry 1989; 50: 12: 4-7

76- Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder. Neuroscie Res2001;40:105-113

77- Orbe J, Beloqui O, Rodriguez JA, Belzunce MS, Roncal C, Páramo JA. Protective effect of the G-765C COX-2 polymorphism on subclinical atherosclerosis and inflammatory markers in asymptomatic subjects with cardiovascular risk factors. Clin Chim Acta 2006 Jun;368(1-2):138-43.

78- Morinaga S, Yamamoto Y, Noguchi Y, et al. Cyclooxygenase-2 mRNA is upregulated in cirrhotic or chronic hepatitis liver adjacent to hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2002;17:1110–16.

79- Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, McKeown-Eyssen G, at al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. N Engl J Med 2003;348:891–899.

80- Ulrich CM, Whitton J, Yu JH, Sibert J, Sparks R, Potter JD, Bigler JPTGS2 (COX-2) -765G > C promoter variant reduces risk of colorectal adenoma among nonusers of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005 Mar;14(3):616-9.

81- U. Schonbeck, G. K. Sukhova, P. Graber, S. Coulter, and P. Libby, "Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions," American Journal of Pathology,vol. 155, no. 4, 1999; pp. 1281-1291,. 90. P. Needleman, J. Turk, B. A. Jakschik, A.

82- S. Bunting, R. Gryglewski, S. Moncada, and J. R. Vane,"Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (prostaglandin X) which relaxes strips of mesenteric and coeliac arteries and inhibits platelet aggregation," Prostaglandins, vol. 12, no. 6 , 1976;pp. 897-913.

83- Papafili A, Hill MR, Brull DJ, McAnulty RJ, Marshall RP, HumphriesSE, Laurent G. A common promoter variant in cyclooxygenase-2 represses gene expression: evidence for a role in the acute phase inflammatory response. Arterioscler Thromb Vasc Bi.2002;22:1631-1636.

84- 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.

85- Lin HJ, Lakkides KM, Keku TO, et al. Prostaglandin H synthase 2 variant (Val511Ala) in African Americans may reduce the risk for colorectal neoplasia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002;11:1305 – 15.

ETİK KURUL KARARI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 768 **Tarih : 15.04.2011**

Konu : Doç. Dr. Bedia AĞAÇHAN hk,

Sayın Doç. Dr. Bedia AĞAÇHAN
DETAE - Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

İlgi : 24.03.2011 tarihli 248 sayılı yazınız

Sorumlu araştırıcılığını üstlendiğiniz ve Yük. Lis. Öğr. Abdullah ÖZDEMRİCAN'ın yürüteceği 2010/1061-361 dosya numaralı "Siklooksijenaz- 2 Gen Varyantlarının Şizofreni Hastalığı İle İlişkisinin Araştırılması " başlıklı tez çalışması kurulumuzun 17.12.2010 tarihli 09 sayılı toplantısında etik yönden uygun bulunmuş olan ve çalışma başlığını "Siklooksijenaz- 2 Gen Varyantlarının Bipolar Bozukluk İle İlişkisinin Araştırılması" olarak değiştiğini bildiren 2011/681-536 numaralı dosya kurulumuzun 01.04.2011 tarihli 06 sayılı toplantısında etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.
Bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	X	
	SİGORTA		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ		
	İLAN		
	YILLIK BİLDİRİM		
	SONUÇ RAPORU		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ		
	DİĞER		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 06	Tarih: 01.04.2011
	Doç. Dr. Bedia AĞAÇHAN ve Yük. Lis. Öğr. Abdullah ÖZDEMİRCAN'ın koordinatörlüğü ve sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen tez başvuru dosyası ve araştırma ile ilgili belgeler gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	**İstanbul Üniversitesi İnsan Denekler Üzerinde Yürütülecek Bilimsel Araştırmalar ve Etik Değerlendirme Kurulları Yönergesi, 10 Aralık 2010 tarihli, T.C. Sağlık Bakanlığı İyi Klinik Uygulamaları Klavuzu**

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı	E X	K	E	H X	E X	H	
Prof.Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E	K X	E	H X	E X	H	
Prof.Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	EX	K	E	H X	E	HX	T.Katılmadı.
Prof.Dr. Rukiye EKER ÖMEROĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İstanbul Tıp Fakültesi	E	K X	E	H X	E X	H	
Prof.Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	EX	K	E	H X	E X	H	
Prof.Dr. Pınar SAİP	Onkoloji	İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü	E	K X	E	H X	E X	H	
Uzm.Dr. Ahmet Rıza URAS	Biyokimya	Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araş.Hast.Biyokimya	EX	K	E	H X	E X	H	
Doç.Dr. H. Hanzade DOĞAN	Deontoloji	İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	K X	E	H X	E	HX	T.Katılmadı.
Prof.Dr. Ayşen BULUT	Halk Sağlığı	Emekli	E	K X	E	H X	E	HX	T.Katılmadı.
Doç.Dr. Tufan TÜKEK	İç Hastalıkları	Okmeydanı Eğitim ve Araş.Hast.İç Hast.1.Dahiliye Kliniği	EX	K	E	H X	EX	H	
Prof. Dr. Ünal KUZGUN	Ortopedi	Şişli Etfal E. ve Arş. Hst	EX	K	E	H X	E	HX	T.Katılmadı.
Prof. Dr. Ahmet O. ARAMAN	Eczacılık	İ.Ü. Eczacılık Fakültesi	EX	K	E	H X	E	HX	T.Katılmadı.
Av. Dilek TEMİZ ÖZBEK	Hukukçu	İstanbul Üniversitesi	E	K X	E	H X	E X	H	
Prof. Dr. Demir TİRYAKİ	Biyofizik	Emekli	EX	K	E	H X	E X	H	
M. Kerim AKMAN	İİBF iktisat bölümü	Özel (Ekonomist)	EX	K	E	H X	E X	H	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Abdullah	**Soyadı**	Özdemircan
Doğ.Yeri	Çorum/Alaca	**Doğ.Tar.**	10.07.1986
Uyruğu	TC	**TC Kim No**	26161536998
Email	aozdemircan@hotmail.com	**Tel**	05416724946

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İstanbul Üniversitesi/Moleküler Biyoloji ve Genetik	2008
Lise	Çorum Anadolu Öğretmen Lisesi	2004

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İngilizce	iyi	orta	orta	-	
Osmanlıca	orta	iyi	orta	-	

***Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
LES Puanı	82	85	79
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Office	iyi
Photoshop	orta
Edius	orta

Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

- AssocıatıonBetweenThe Ccr5 32-Bp DeletıonAlleleAndObsessıve-CompulsıveDısorder (Ocd)
- Diyabet Hastalığında Osteoprotegerin (opg) pROTEİNİ T950C GEN Polimorfizminin İncelenmesi

- Diyabetik Koroner Arter Hastalığında MonositKemotaktik Proteini (Mcp-1) A-2518g Ve Ccr2 Reseptörü G190a Gen Polimorfizmlerinin İncelenmesi
- Temel Fotoğrafçılık Kursu/Bahariye Mevlevihanesi/2012
- Temel İzci Liderliği Eğitimi/İzcilik Federasyonu/2008
- General English (Intermadiate)/ Malvern House (LONDRA)/ 2007
- Speaking/ Malvern House (LONDRA)/ 2007
- El Sanatları EBRU/ İSMEK/ 2007
- Mezuniyet Sonrası Kariyer Eğitimi/ Performans Dersanesi/2005
- Bilgisayar İşletmenliği/ Eminönü Halk Eğitim Merkezi/2005

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

- Fotoğrafçılık
- El Sanatları; Ebru
- Doğa Sporları
- Sinema
- Radyo Programcılığı
- Bilgisayar ve teknolojileri