T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

ŞİZOFRENİ İLE KEMOKİN GENLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

SELÇUK DAŞDEMİR

DANIŞMAN
PROF. DR. BEDİA AĞAÇHAN

MOELÜKELER TIP ANABİLİM DALI
MOLEKÜLER TIP PROGRAMI

İSTANBUL-2013

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı Doktora Programında Selçuk Daşdemir tarafından hazırlanan Şizofreni ile Kemokin Genleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması başlıklı Doktora 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.

Selçuk Daşdemir

İTHAF

Tezimi Sevgili Aileme ithaf ediyorum…

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Moleküler Tıp Anabilim Dalı kurucusu, emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Turgay İşbir'e, DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İlhan Yaylım'a,

Doktora 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, hasta ve kontrol kan örneklerini bizler için İstanbul Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nden temin eden ve tezimin yazımı sırasında yardımcı olan Uzman Nörolog Dr. Cem İsmail Küçükali'ye,

Tezimin yapımı ve yazımı sırasındaki yardımları ve destekleri için çok değerli arkadaşlarım, Msc. Ender Çoskunpınar'a, Mol. Bio. Abdullah Özdemircan'a, Msc. Hatice Hümeyra Gökçe'ye, Msc. Zeynep Birsu Çinçin'e,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez çalışmam sırasında da beni destekleyen, sevgi ve güç veren aileme ve eşime çok teşekkür ederim.

Doktora eğitimim boyunca bana 2211 Yurtiçi Doktora Burs Programı ile finansal destek sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) çok teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 24467

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 3
2.1. ŞİZOFRENİ 3
2.1.1. Şizofreni Tarihçesi 3
2.1.2. Şizofreni Epidemiyolojisi 4
2.1.3. Şizofrenin Tanısı ve Sınıflanması 5
2.1.4. Şizofreni Tedavisi 7
2.2. Şizofreni Genetiği 8
2.3. Şizofreni ve İnflamasyon 8
2.4. KEMOKİNLER 9
2.4.1. Kemokinlerin Moleküler Yapısı 10
2.4.2. Kemokin Reseptörleri 11
2.4.3. Kemokinlerin Aracılık Ettiği Olaylar 13
2.4.4. Nörodejeneratif Hastalıklarda Kemokinlerin Rolü 13
2.5. Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1 /CCL2) 14
2.5.1. MCP-1 A-2518G Polimorfizmi 15
2.6. CC Kemokin Reseptör 2 (CCR2) 15
2.6.1. CCR2 V64I Polimorfizmi 16
2.7. CC Kemokin Reseptör 5 (CCR5) 16
2.7.1. CCR5 Delta32 ve CCR5 A55029G Polimorfizmleri 16

2.8. Stromal Hücre Kaynaklı Faktör-1 (SDF-1) 17
2.8.1. SDF1-3’ A Polimorfizmi 17
2.9. CXC Kemokin Reseptör 4 (CXCR4).....18
2.9.1. CXCR4 C138T Polimorfizmi 18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....19
3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı.....19
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....19
3.3. Kullanılan Gereçler.....21
3.4. Kullanılan Çözeltiler.....21
3.4.1. DNA İzolasyonunda Kullanılan Çözeltiler:.....21
3.4.1.1. Eritrosit Parçalama Tamponu.....21
3.4.1.2 0,5 M Disodium Etilen Diamin Tetra Asetat (EDTA) (pH:8,0) 22
3.4.1.3. Molar Sodyum Klorür (NaCl).....22
3.4.1.4. Lökositleri Parçalama Tamponu 22
3.4.1.5. 1 Molar Tris tamponu (stok) 22
3.4.1.6. 9,5 Molar Amonyum asetat.....22
3.4.1.7. %10’luk Sodyum dodesil sülfat (SDS) 22
3.4.1.8. Proteinaz K (20 mg/ml).....23
3.4.2. Agaroz Jel Elektroforezi’nde Kullanılan Çözeltiler.....23
3.4.2.1. Etidyum Bromür (10 mg/ml) 23
3.4.2.2. Agaroz Jel Yükleme Tamponu (5x).....23
3.4.2.3. 50x Tris - Asetik asit - Etilen diamin tetra asetat (TAE) Tamponu 23
3.4.2.4. 5X Tris-Borik asit-Etilen diamin tetra asetat (TBE) Tamponu.....23
3.5. Kullanılan Yöntemler.....23
3.5.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu 23
3.5.2. DNA Saflık Tayini:.....24
3.5.3. DNA Konsantrasyonlarının Hesaplanması:.....24
3.5.4. PZR İle MCP-1 A-2518G Polimorfizminin Tanımlanması.....24
3.5.5. PZR ile CCR2 V64I Gen Polimorfizminin Saptanması.....25
3.5.6. PZR ile SDF-1 Gen 3’ A Polimorfizminin Saptanması.....27
3.5.7. PZR ile CXCR4 Gen C-138T Polimorfizminin Saptanması 28
3.5.8. PZR ile CCR5 Gen A-55029G Polimorfizminin Saptanması.....29
3.5.9. PZR ile CCR5 Gen Delta32 Polimorfizminin Saptanması 30

3.6. Sonuçlarin Değerlendirilmesinde Kullanilan İstatistiksel Yöntemler 31
4. BULGULAR.....32
5. TARTIŞMA 37
KAYNAKLAR 43
FORMLAR 54
ETİK KURUL KARARI 57
ÖZGEÇMİŞ 59

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: DSM- IV'e göre Sizofreni tanı ölçütleri 6
Tablo 2-2: Kemokin ailesi üyeleri 11
Tablo 3-1: MCP-1 A-2518G polimorfizmine ait amplifikasyon şartları 25
Tablo 3-2: CCR2 V64I polimorfizmine ait amplifikasyon şartları 26
Tablo 3-3: SDF 3'A polimorfizmine ait amplifikasyon şartları 27
Tablo 3-4: CXCR4 C138T polimorfizmine ait amplifikasyon şartları 28
Tablo 3-5: CCR5 A55029G polimorfizmine ait amplifikasyon şartları 29
Tablo 3-6: CCR5 Delta32 polimorfizmine ait amplifikasyon şartları 30
Tablo 4-1: Çalışma gruplarına ait demografik veriler 32
Tablo 4-2: Hasta grubuna ait demografik veriler 32
Tablo 4-3: Kontrol ve Hasta gruplarında MCP-1-A2518G genotip dağılımları 33
Tablo 4-4: Kontrol ve Hasta gruplarında CCR2-V64I genotip dağılımları 33
Tablo 4-5: Kontrol ve Hasta gruplarında CCR5 DELTA 32 genotip dağılımları 34
Tablo 4-6: Kontrol ve Hasta gruplarında CCR5-A55029G genotip dağılımları 34
Tablo 4-7: Kontrol ve Hasta gruplarında SDF-1-3'A genotip dağılımları 35
Tablo 4-8: Kontrol ve Hasta gruplarında CXCR4-C138T genotip dağılımları 35

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Tipik bir Kemokin reseptörü topolojisi 12
Şekil 3-1: MCP-1 genotiplerinin % 3'lük agaroz jeldeki görüntüsü 25
Şekil 3-2: CCR2 genotiplerinin % 3'lük agaroz jeldeki görüntüsü 26
Şekil 3-3: SDF-1 genotiplerinin % 3'lük agaroz jeldeki görüntüsü 27
Şekil 3-4: CXCR4 genotiplerinin % 3'lük agaroz jeldeki görüntüsü 28
Şekil 3-5: CCR5 A55029G genotiplerinin % 3'lük agaroz jeldeki görüntüsü 29
Şekil 3-6: CCR5 delta32 genotiplerinin % 3'lük agaroz jeldeki görüntüsü 30

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

DSM-IV	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein-1
SDF-1	: Stromal Hücre Kaynaklı Faktör-1
CCR-5	: Kemokin Reseptör-5
CC	: CC Motifli Kemokin
CXC	: CXC Motifli Kemokin
MIP-1α	: Makrofaj inflamatuar protein-1α
MIP-1β	: Makrofaj inflamatuar protein-1β
RANTES	: Regulated on Activation, Normally T Cell Expressed and Secreted
GTP	: Guanosine trifosfat
SSS	: Santral Sinir Sistemi
CCR2	: Kemokin Reseptör 2
CXCR4	: Kemokin Reseptör 4
OR	: Odds Ratio: ihtimal,risk oranı
EDTA	: Etilen diamine tetra asetat
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
COMT	: Katekol-O-metil transferaz
VNTR	: Tandem Tekrarları
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi

ÖZET

Daşdemir S. Şizofreni ile Kemokin genleri arasındaki ilişkinin araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp ABD. Doktora. İstanbul. 2013.

Kemokinler; Multiple Skleroz, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi birçok nöroinflamatuvar hastalıkta inflamasyon ve immün cevabı yönlendirmede önemli bir rol oynarlar. Biz de bu bilgilerimizle kemokinler ile hastalık aktivitesi arasında bir bağ olabileceğini, kemokinlerin sözkonusu hastalıklarda biyobelirteç rolü oynayabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle, etyopatogenezinde inflamasyon olabileceği düşünülen şizofreni ile kemokinler arasındaki potansiyel bağı araştırmayı düşündük. Planlanan çalışmada, MCP-1-A2518G, SDF-13'A, CCR5-delta32, CCR5-A55029G, CXCR4-C138T ve CCR2-V64I genlerindeki polimorfizmlerin Türk populasyonunda şizofreni ile ilişkisinin araştırılması hedeflendi.

Bu çalışmadaki analiz 140 şizofreni hastası ile 123 sağlıklı kontrol olgusu üzerinde yapılmıştır. Kemokin gen polimorfizmleri, Polimeraz Zincir Reaksiyonu Restriksiyon Fragmanı Uzunluk Polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

Analiz sonuçlarına göre, CCR2 ve CCR5 gen varyantları ile şizofreni oluşum riski arasında pozitif bir ilişki gösterildi. Çalışmamızda, CCR2-V64I WT+ genotipli bireylerin kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık için koruyuculuk sağladığı tesbit edildi. Buna karşın, CCR2-V64I 64I+ genotipli bireylerin hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık riskini arttırdığı gözlenmiştir. CCR5-A55029G A+ genotipli bireylerin hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık riskini arttırdığı tesbit edildi. Bununla birlikte, CCR5-A55029G AG genotipli bireylerin ise hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık riskini arttırdığı gözlenmiştir. Araştırdığımız diğer bölge polimorfizmlerinin şizofreni riski ile herhangi bir bağlantısı bulunamamıştır.

Sonuç olarak, elde edilen bulgulara göre, CCR2-V64I ve CCR5-A55029G gen polimorfizmlerinin şizofreni oluşumunda risk arttırıcı yönde etki gösterebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kemokinler, Şizofreni, CCR2, CCR5, Polimorfizm

Bu Çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 24467

ABSTRACT

Dasdemir S. İnvestigation the relationship between chemokine gene polymorphisms with schizophrenia. Istanbul University, Institute of Health Science, Molecular Medicine. Istanbul. 2013.

Chemokines are known to play a major role in driving inflammation and immune responses in several neuroinflammatory diseases, including multiple sclerosis, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. In the light of this information, we think that there could be a potential link between chemokines and disease activity, and chemokines could play a role as biomarkers of these disorders. We, thus, sought to investigate a potential link between chemokines and schizophrenia that thought inflamation has a role in its etiopathogenesis. In the planned study, we aimed to investigate the role of MCP-1-A2518G, SDF-13'A, CCR5-delta32, CCR5-A55029G, CXCR4-C138T and CCR2-V64I gene polymorphisms for schizophrenia in Turkish population.

The present analyses are based on 140 case subjects with schizophrenia and 123 unrelated healthy controls. Genotyping of chemokine gene polymorphisms were detected by PCR-RFLP.

According the analysis results, we demonstrated the positive association of CCR2 and CCR5 gene variants with schizophrenia progression risk. In our study, frequencies of CCR2-V64I WT+ genotype in controls were higher than the patients and provides a protective role for disease. In contrast, frequencies of CCR2-V64I 64I+ genotype in patients were higher than the controls and increases the risk of disease. We have found that frequencies of CCR5-A55029G A+ genotype in patients were higher than the controls and increases the risk of disease. In addition, frequencies of CCR5-A55029G AG genotype in patients were higher than the controls and increases the risk of disease. We have not found any significant association for any of the other polymorphisms with the risk of schizophrenia in our study.

Our findings have suggested that CCR2-V64I and CCR5-A55029G polymorphisms might be associated with increased risk of schizophrenia progression.

KEY WORDS: Chemokınes; CCR2; CCR5; Schizophrenia; Polymorphism

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No: 24467

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni bozulmuş düşünme, halüsulasyon ve normal duyguları hissetmede azalma ile karakterize bir hastalıktır ve immünite, çevresel ve kalıtsal faktörlerle ilişkilidir (1). İmmün sistemin şizofreni patogenezindeki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. İmmün sistem ile sinir sistemi arasındaki karşılıklı iletişim, psikiyatride tanımlanmış olan hastalıkların etyopatogenezine ışık tutabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda şizofreni hastalığında inflamatuvar cevabın aktive olduğu öne sürülmüştür. Bu bulgu, inflamasyon ile birçok şizofreni hastasında belirlenen otoimmün hastalıklar arasındaki bağı bir şekilde açıklayabilir. Bu çalışmalarda şizofreni, mitojen uyarılı lenfosit proliferasyonu, total T ve T yardımcı hücre sayısında artış, serumda anti-beyin antikorların bulunması gibi çeşitli immün sistem anormallikleri ile ilişkili bulunmuştur (24). Sitokinlerin nöropsikiyatrik hastalıklardaki serum seviyeleri ve in vitro üretimleriyle ilgili çok sayıda yapılmış olan bildirimler, bu moleküllerin bu hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Şizofreni hastalarının periferal kan ve serebrospinal sıvılarında bulunan anormal seviyedeki proinflamatuar sitokinleri ve onların reseptörleri bu hastalığın patogenezinde immün aktivasyonun olabileceğini işaret etmektedir (25). Birçok infeksiyon ajanının şizofreni riskini arttırdığı gösterilmiştir. Fakat hiçbir zaman hangi infeksiyon ajanlarının en önemli hastalık nedeni olduğu ya da psikoza ve diğer şizofreni semptomlarına nasıl neden oldukları belirlenememiştir.

Kemokinler 8-10 kDa'luk küçük proteinlerden oluşan bir ailedir ve lökositlerin inflamasyon bölgelerine ya da hasar görmüş bölgelere çağrılmasında önemli rol oynarlar (32). Sitokemokin sistemi ve onların reseptörlerinin merkezi sinir sistemi ile immün sistem arasındaki karşılıklı iletişimi sağlayan önemli bir sistemi kontrol ettikleri belirlenmiştir (26). Birçok çalışmada, kemokin ve onların reseptörlerinin ekspresyonunun multiple skleroz, alzheimer ve parkinson gibi nöroinflamatuar hastalıklarda artmış olduğu tesbit edilmiştir (27). Bu bulgular kemokinlerin, lökositlerin inflamasyon ve gelişim sırasında merkezi sinir sistemine geçişini kontrol etme yeteneğine sahip olduklarını göstermiştir. Bu nedenle bunlar hastalık aktivitesini gösteren biyobelirteçler olarak kullanılabilir. Buna ek olarak kemokinlerin çeşitli patolojik durumlarda inflamasyon ve immün cevaplarda önemli rol oynadığı açıktır. CC kemokin monosit kemotaktik protein-1(MCP-1) monositlerin inflamatuar bölgelere

girişini uyarmaktadır (28). İnflamasyon ile şizofreni arasında bir ilişki olduğu düşünüldüğüne göre MCP-1 de artmış şizofreni riski ile ilişkili olabilir. İnflamasyonda potansiyel bir kemokin olan stromal hücre kaynaklı faktör-1 (SDF-1) trombositlerin göçünde önemli bir aracıdır (29).

Kemokin reseptör-5 (CCR-5) birkaç kemokine bağlanmaktadır. CCR-5 geninde 32bp'lik bir delesyon sonucu oluşan fonksiyonunu kaybetmiş bir allel otoimmün hastalıkları gibi bir takım immün sistem bağlantılı hastalıkla ilişkili bulunmuştur (30).

Şizofreni tanısı alan kişiler için en büyük risk faktörünün pozitif aile hikayesi olduğu bilinmektedir (19). Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından elde edilen kanıtlar en büyük rolün genetik geçiş olduğunu göstermiştir. Monozigot ikizlerde hastalık konkordansı % 33-78 arasında değişirken, aynı oran dizigot ikizlerde % 8-28 arasındadır. Hastaların birinci dereceden akrabalarında şizofreni gelişme riski, normal kişilerin akrabalarına göre en az beş kat daha yüksektir. Ebeveynlerden her ikisinin de şizofreni hastalığına sahip olması durumunda, çocuklarda şizofreni gelişme riski % 40 daha yüksektir (20).

Tüm bu sebeplerden dolayı şizofreni ile kemokinler arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu araştırmaya karar verdik. Bu çalışmamızda monosit çekici protein-1 (MCP-1), stromal hücre kaynaklı faktör-1 (SDF-1) gibi kemokinler ile bunların reseptörleri olan kemokin reseptör-5 (CCR-5), kemokin reseptör-2 (CCR-2) ve kemokin reseptör-4 (CXCR-4) genlerindeki varyasyonların şizofreni ile ilişkisini araştıracağız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

Şizofreni bozulmuş düşünme, halüsulasyon ve normal duyguları hissetmede azalma ile karakterize bir hastalıktır ve immünite, çevresel ve kalıtsal faktörlerle ilişkilidir (1).

Şizofreni daha çok genç yaşta başlayıp kronik gidiş gösteren, her iki cinste de eşit olarak ortaya çıkan, ileri derecede yeti yitimine yol açan ve her toplumda görülebilen, kanserden daha fazla tedavi masrafına ve iş gücü kaybına sebep olan önemli bir toplum ruh sağlığı sorunudur (2). Genetik faktörler, nörogelişimsel bozukluklar ve inflamatuvar cevap sistemindeki problemler şizofreni patofizyolojisi ile ilişkilidir (3). Doğum öncesi ve sonrası komplikasyonlar, yetersiz beslenme, diyabet gibi biyolojik faktörlerin yanı sıra sosyoekonomik koşullar, etnik köken, meslek gibi sosyal nedenler de hastalığın oluşumda rol oynayabilir (4).

Şizofreni bireysel, ailesel, toplumsal ve ülke ekonomisini ilgilendiren boyutlarda yaygın etkisi olan, dolayısıyla tedavisinde mutlaka titiz ve aceleci davranılması gereken ciddi bir hastalık olarak görülmelidir.

2.1.1. Şizofreni Tarihçesi

Hipokrat okuluna bağlı eski Yunan hekimlerinin yazılarında şizofrenik türde belirti gösteren ruh hastalıklarının tanımlandığı bildirilmektedir. 17. yüzyılda Willis'in, 18. yüzyılda Pinel'in bu hastalığı az çok tanıdıklarına ilişkin yazıları vardır (5). İlk isimlendirme 1850 yılında 'Demence Precoce' (erken bunama) şeklinde A. Morel tarafından yapıldı (6). Morel ergenlikte başlayan ve yıkımla giden hastalar için bu tanımlamayı kullanmıştır. 1871 yılında Hecker mantıklı düşüncenin olmadığı, uygunsuz ve regresif davranışlarla giden 'hebefreni' tanımlamasını kullanmış ve Kahlbaum ise 1874 yılında katatonik semptomları tanımlamıştır (6).

Şizofreni tanımı ise, ilk kez 1893 yılında, Alman psikiyatrist Emil Kraepelin (1856-1926) tarafından *dementia praecox* (*de*: ayrı, *mentia*: akıl, *praecox:* erken) seklinde yapılmıstır. Şizofreni kelimesi ise, ilk kez 1908 yılında, İsviçre'li psikiyatrist Eugen Bleuler (1857-1926) tarafından kullanılmıştır. *Schizo:* bölünme, *Phrenia:* akıl anlamına gelmektedir. Yani hastalıktaki ana bozukluk, psikolojik süreçler arasında bağlantı kopmasıdır. Şizofreni, dünyada uzun süreli devamlılıgı olan zihinsel hastalıklar

arasında ilk on içerisinde yer almaktadır. En önemli semptomları arasında psikoz, ilgisizlik ve bilissel hasarlar yer almaktadır. Bu semptomlar sonucu hasta sosyal çevresinde, iş, okul, aile hayatında ve kişisel bakımında problemler yaşar (7).

20. yüzyılın ortalarına doğru Kurt Schneider kişinin iç yaşantısını tanımlamaya çalışan varoluşsal bir yaklaşımla "kendilik ve dış dünya arasındaki bariyerin" bozulmasıyla oluşan 11 tane birinci sıra belirtileri tanımlamıştır. Bu semptomların oldukça özgün olduğu ve tanı koymaya yeterli olabileceği düşüncesi belli bir süre psikiyatri dünyasında önemli bir yere sahip olmuştur (8).

2.1.2. Şizofreni Epidemiyolojisi

Şizofreni dünya çapında popülasyonun yaklaşık %1'ini etkilemektedir. Dünyanın birçok yerinde en sık görülen ruhsal hastalıklardandır (9). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre de Avrupa ve Asya'da binde 0,085'tir (6). Yaşam boyu prevalans (yaygınlık) oranları ise toplumdan topluma değişmektedir. ABD'de yaşam boyu prevalans oranının % 1-1,5 arasında olduğu bildirilmiştir (10).

Farklı ülkeler ve kültürel gruplar arasında dağılım ve görülme sıklığı bakımından önemli varyasyonlar görülmesine rağmen, daha sıkı tanı kriterleri uygulandığında bu varyasyonlar azalmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization) 10 farklı ülkede yaptığı çalışmalarda, şizofreni görülme sıklığı oldukça benzer çıkmıştır. Bu çalışma ayrıca gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde şizofreninin klinik belirtilerinin de aynı olduğunu göstermiştir (7).

Şizofreni genellikle 25 yaşından önce başlamakta ve yaşam boyu devam etmektedir. Şizofreni her iki cinsiyette eşit yaygınlıkta olmasına rağmen, hastalığın başlama yaşı ve gidişatı her iki cinste farklılık arzetmektedir. Erkeklerde kadınlara göre erken ortaya çıkmakta, daha şiddetli bir seyir izlemekte ve gidişi daha kötü olmaktadır (11). Hafner ve arkadaşları 1,5 milyonluk bir nüfusta, şizofreni tanısı almış hastaların ilk hastaneye yatışı inceledikleri çalışmalarında, 392 şizofreni olgusunda, şizofreninin başlama yaşının erkeklerde 15-24, kadınlarda ise 20-29 ve 45-49 yaşları arasında sık olduğunu bulmuşlardır (12).

2.1.3. Şizofrenin Tanısı ve Sınıflanması

Şizofreni tanısı için herhangi bir laboratuvar testi bulunmadığından tanı, klinik olarak konmaktadır. Dezorganize konuşma ve davranış, gerçeği değerlendirme bozuklukları yanında algılama, düşünme, konuşma, dil, sosyal etkileşim, motor davranış, dikkat, istem, dürtü denetimi, duygusal ifadeler ve çevreye yanıt alanlarında önemli belirtiler gösterir (13).

Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından şizofreni ve diğer psikiyatrik hastalıklara konulan tanıları netleştirmek ve bu konuda bir standart oluşturmak amacıyla ‘Mental Bozuklukların Tanısal ve Astatistiksel El Kitabı IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, DSM-IV) yayımlamaktadır. Şizofreni tanısı, halen kullanımda olan DSM-IV-TR’e göre konmaktadır (Tablo 2-1) (11).

Tablo 2-1: DSM- IV'e göre Sizofreni tanı ölçütleri

A. Karakteristik belirtiler: Bir aylık bir dönem boyuca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden ikisinin (veya daha fazlasının) bulunması:
• Hezeyanlar
• Halüsinasyonlar
• Dezorganize konuşma
• İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
• Negatif belirtiler (affektif donukluk, aloji ya da avolisyon)
Not: hezeyanlar bizar ise ya da halüsinasyonlar kişinin davranış yada düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki veya daha fazla sesin birbirleriyle konuşmasından olusuyorsa A tanı ölçütünden sadece bir belirtinin bulunması yeterlidir.

B. Toplumsal\Mesleki islev bozukluğu: As, kisiler arası iliskiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarında bir ya da daha fazlasını, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır (başlangıcı çocukluk ve ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişiler arası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir).

C. Süre: Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur.
Bu 6 aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A tanı ölçütünü karşılayan belirtileri kapsamalıdır. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif belirtilerle ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki yada daha fazla belirtinin daha hafif biçimleriyle kendini gösterebilir.

D. Sizoaffektif bozukluğun ve duygudurum bozukluğunun dışlanması: Sizaffektif bozukluk ve psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıstır, çünkü ya (1) aktif evre belirtileri ile birlikte aynı zamanda major depresif, manik yada mikst epizotlar ortaya çıkmamıştır yada (2) aktif evre belirtileri sırasında duygudurum epizotları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

E. Madde bagımlılığının\genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi duruma baglı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Bir yaygın gelişimsel bozuklukla ilişkisi: Otistik bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan yada halüsinasyonlar da varsa şizofreni ek tanısı konabilir.

Kişide, teşhis aşamasında belirlenen baskın belirti özelliklerine göre 5 alt tipten bahsedilebilir. Hastalığın ilerleme durumuna bağlı olarak, kişiye farklı teşhisler konulabilir. DSM-1V ölçütlerine göre şizofreninin alt tipleri sırasıyla;

1. **Paranoid Tip:** Paranoid şizofreninin en belirgin özelliği bir ya da daha fazla sanrı ve sık işitsel varsanıların varlığıdır. Paranoid kötülük görme anlamına gelse de, paranoid alt tipte sanrı ve varsanıların kötülük görmeyle ilişkili olması gerekmemektedir. İşitsel varsanıların içeriği sıklıkla sanrıların içeriği ile ilişkilidir.
2. **Deorganize Tip:** deorganize konuşma, deorganize davranış ve donuk ya da uygunsuz affekt ile karakterizedir.
3. **Katatonik Tip**: Katatonik alt tip için beş karakteristik bulgudan iki tanesinin bulunması gerekmektedir: immobilite (stupor ya da uzun bir zaman suresince bedeni belirli pozisyonda tutmak olan katalepsi); yoğun amaçsız motor eylemler; negativizm, özgün hareketler (postur alma, tekrar eden eylemler, manyerizm veya grimaslar); ya da ekolali veya ekopraksi.
4. **Ayrışmamış Tip**: Şizofreni ölçütlerini karşılayan ancak tanımlanmış alt tiplerin birine sokulamayan kategori olarak açıklanmıştır. Tanı diğer alt tiplerin dışlanmasıyla konulabilmektedir.
5. **Rezidüel Tip:** Belirgin hezeyanlar, hallüsinasyonlar, deorganize konuşma ve ileri derecede deorganize ya da katatonik davranışın olmaması. Negatif semptomların iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçiminin (örn. acayip inanışlar, olağandışı algısal davranışlar) varlığı ile belirlendiği üzere bu bozukluğun sürdüğüne ilişkin kanıtlar vardır (11).

2.1.4. Şizofreni Tedavisi

Şizofreni hastalarında tedaviye uyum en ciddi sorunlardan birisidir. Hastaların yarısının ilk tedavilerinden sonraki bir yıl içerisinde ilaç tedavisini bıraktıkları bilinmektedir. İlk tedaviden sonraki 2-5 yıl içerisinde de hastaların %80'inde hastalık yinelemektedir. Hastanın bireysel tedavisi için optimum antipsikotik seçimi, etkinlik ve tolerabilite açısından en uygun kombinasyonun değerlendirilmesini gerektirir. Bununla beraber atipik antipsikotik ilaçların birbirilerine göre etkinlikleri ve spesifik semptomlar üzerindeki etkinlikleri henüz belirgin netlik kazanmamıştır (14).

Tüm hayat sürecine bakıldığında, hastalarda iyileşme duzeyleri değişkenlik gösterir. Bazı hastalarda ilk dönemden ölüme kadar ciddi psikotik bulgular devam ederken, bazılarında tam iyileşme ile sonlanan tek dönem olur. Bulgular icin tipik gidiş belirgin psikozdan sonraki ilk 5 -10 yıl içinde en ağır seyretmesi ve sonraları kademeli iyileşmeler göstermesidir. Ancak, yalnız psikozun iyileşmesi tek iyileşme biçimi değildir, şizofrenide teorik olarak mevcut başka problemlerin iyileşmesi de söz konusudur (5).

2.2. Şizofreni Genetiği

Şizofreni multifaktöryel kalıtım gösteren kompleks bir hastalıktır. Şizofreni tanısı alan kişiler için en büyük risk faktörünün pozitif aile hikayesi olduğu bilinmektedir (15). Aile, ikiz ve evlat edinme çalısmalarından elde edilen kanıtlar en büyük rolün genetik geçiş olduğunu göstermiştir. Şizofreninin genetik geçisi, Mendel tek gen kalıtım modeline uymamaktadır. Yani hastalığın oluşumunda birden çok genin rol oynadığı düşünülmektedir. Genlerin etkisinin yanında birçok başka etmen hastalık oluşumda yer almaktadır. Monozigot ikizlerde hastalık konkordansı % 33-78 arasında değişirken, aynı oran dizigot ikizlerde % 8-28 arasındadır. Hastaların birinci dereceden akrabalarında şizofreni gelişme riski, normal kişilerin akrabalarına göre en az beş kat daha yüksektir. Ebeveynlerden her ikisinin de şizofreni hastalığına sahip olması durumunda, çocuklarda şizofreni gelişme riski % 40 daha yüksektir (16). Kalıtımın etkisini gösteren bir başka kanıt ise ayrı olarak yetiştirilen 12 çift monozigot ikizin eş hastalanma oranının %58 olarak bulunmuş olmasıdır (16). Bu bulgular şizofrenide genetik etkenlerin etkisini %80'e kadar çıkarmaktadır (17).

İleri analizler şizofreni için özgül aday genlerin tanımlanmasına yol açmıştır. Bunlar arasında en iyi adaylar, alfa-7- nikotinik reseptor, DISC 1,GRM 3, dysbindin COMT, NRG 1, RGS 4 ve G 72 genleridir. (18).

2.3. Şizofreni ve İnflamasyon

İmmün sistemin şizofreni patogenezindeki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. İmmün sistem ile sinir sistemi arasındaki karşılıklı iletişim psikolojik hastalıkların tanımlanmasında yardımcı olabilir. Son zamanlarda şizofrenide inflamatuar cevabın aktive olduğu öne sürülmüştür ve inflamasyon ile birçok şizofreni hastasında belirlenen otoimmün hastalıklar arasındaki bağ bu şekilde açıklanabilir. Şizofreni, mitojen uyarılı lenfosit proliferasyonu, total T ve T yardımcı hücre sayısında

artış, serumda anti-beyin antikorların bulunması gibi çeşitli immün sistem anormalikleri ile ilişkili bulunmuştur. Sitokinlerin nöropsikiyatrik hastalıklardaki serum seviyeleri ve in vitro üretimleriyle ilgili çok sayıda bildirimler, bu moleküllerin bu tip hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (19). Şizofreni hastalarının periferal kan ve serebrospinal sıvılarında bulunan anormal seviyedeki proinflamatuar sitokinleri ve onların reseptörleri bu hastalığın patogenezinde immün aktivasyonun olabileceğini işaret etmektedir (3). Birçok infeksiyon ajanının şizofreni riskini arttırdığı gösterilmiştir. Fakat hiçbir zaman hangi infeksiyon ajanlarının en önemli hastalık nedeni olduğu ya da psikoza ve diğer şizofreni semptomlarına nasıl neden oldukları belirlenememiştir.

Sitokemokin sistemi ve onların reseptörlerinin merkezi sinir sistemi ile immün sistem arasındaki karşılıklı iletişimi sağlayan önemli bir sistemi kontrol ettikleri belirlenmiştir (20). Birçok çalışmada, kemokin ve onların reseptörlerinin ekspresyonunun multiple skleroz, alzheimer ve parkinson gibi nöroinflamatuar hastalıklarda artmış olduğu tesbit edilmiştir (21, 22, 23). Bu bulgular kemokinlerin, lökositlerin inflamasyon ve gelişim sırasında merkezi sinir sistemine geçişini kontrol etme yeteneğine sahip olduklarını göstermiştir ve hastalık aktivitesini gösteren biyobelirteçler olarak kullanılabilir. Buna ek olarak kemokinlerin çeşitli patolojik durumlarda inflamasyon ve immün cevaplarda önemli rol oynadığı açıktır. CC kemokin monosit kemotaktik protein-1(MCP-1) monositlerin inflamatuar bölgelere girişini uyarmaktadır (23). İnflamasyon ile şizofreni arasında bir ilişki olduğu belirlenmiş olduğuna göre MCP-1 de artmış şizofreni riski ile ilişkili olabilir. İnflamasyonda potansiyel bir kemokin olan stromal hücre kaynaklı faktör-1 (SDF-1) trombositlerin göçünde önemli bir aracıdır (24). Kemokin reseptör-5 (CCR-5) birkaç kemokine bağlanmaktadır. CCR-5 geninde 32bp'lik bir delesyon sonucu oluşan fonksiyonunu kaybetmiş bir allelotoimmün hastalıkları gibi bir takım immün sistem bağlantılı hastalıkla ilişkili bulunmuştur (25).

2.4. KEMOKİNLER

Kemokin kelimesi; **kemo**taktik ve sito**kin** kelimelerinden türetilmiştir. Genel olarak sitokinler, immün sistemin daha genel fonksiyonlarını yaparken kemokinler, daha ince işlevleri gerçekleştirirler ve submoleküler düzeyde etkilidirler (26). Kemokinler 8-10kDa'luk küçük proteinlerden oluşan bir ailedir ve lökositlerin

inflamatuar ya da hasar görmüş bölgelere çağrılmasında ve beyin fonksiyonlarının kontrol edilmesinde önemli görevlere sahiptir (20). Kemokinlerin lökositlerle etkileşime girmesi sonucu iyon akışı, transmembran potansiyeli, integrin akvitesi ve hücrede şekil değişikliğinin yanı sıra lizozomal enzimlerin sekresyonu, süperoksit anyonlarının oluşumu gibi birçok hücresel ve biyokimyasal olayların başlaması sağlanır (27).

Kemokinler farklı hücre tiplerini aktive eden ve selektif olarak onlarla ilişki içerisinde olan bir polipeptid ailesidir. İnflamasyon, enfeksiyon, doku hasarı, allerji, kardiyovasküler hastalıklar, ayrıca malign tümör patofizyolojisinde rol alırlar. Bu ana kadar bilgilerimiz dahilinde kemokin ailesine ait 30 adet kemokin ve 20 adet kemokin reseptörü tanımlanmıştır. İnflamasyonda ve infeksiyonlara karşı konakçı cevabında lökositlerin dokulara yerleşimi önemli bir basamağı teşkil etmektedir. Bu süreç kemotaktik sitokinler olarak bilinen kemokinler tarafından kontrol edilmektedir. Kemokinler, inflamasyonda ve homeostazda lökositlere ve stem hücrelere kemotaksi yaptıran sitokinlerdir. Kemokinler, heparin bağlayan proteinlerdir ve lökosit migrasyonunu düzenlemekte, bunun yanında anjiyogenez ve lökosit degranülasyonu gibi süreçlerin de gerçekleşmesine yardımcı olmaktadır (28).

2.4.1. Kemokinlerin Moleküler Yapısı

Kemokin genleri spesifik lokuslarda yer almaktadırlar. CC kemokin genleri 17q11.2-12 ve CXC kemokin genleri de 4q13 lokusunda bulunurlar (29). Kemokinler yapılarında bulunan sisteinin bulunduğu molekülün N-terminal ucundaki yerleşim pozisyonlarına göre altgruplara ayrılırlar. Bu özelliklerine göre dört gruba ayrılmalarına rağmen sadece iki tanesi detaylı olarak karekterize edilmiştir (Tablo 2-2) (30). Alfa-kemokinler, amino terminal ucundaki iki sistein arasında bir aminoasit bulunduğu için CXC kemokinleri olarak tanımlanır. Beta kemokinler ise uçtaki sisteinler yanyana yerleştiği için CC kemokinler olarak isimlendirilmiştir. Kemokin ailesinin hücreler üzerinde bağlandıkları 20 kadar kemokin reseptörü tanımlanmıştır. Kemokin reseptörleri G-protein bağımlı türde hücreiçi sinyal ileten türde yapılardır. Kemokinlerin uygun reseptöre bağlanması sonucunda sinyal iletimi ile uyarılan hücreler, doku zedelenmesi, enflamasyon veya gerek görülen bölgeye migrasyon yapmak üzere harekete geçerler. CXC sınıfı genellikle nötrofilleri aktive ederken, CC sınıfı monositler veya lenfositler için kemotaktik özellik gösterir (31, 32).

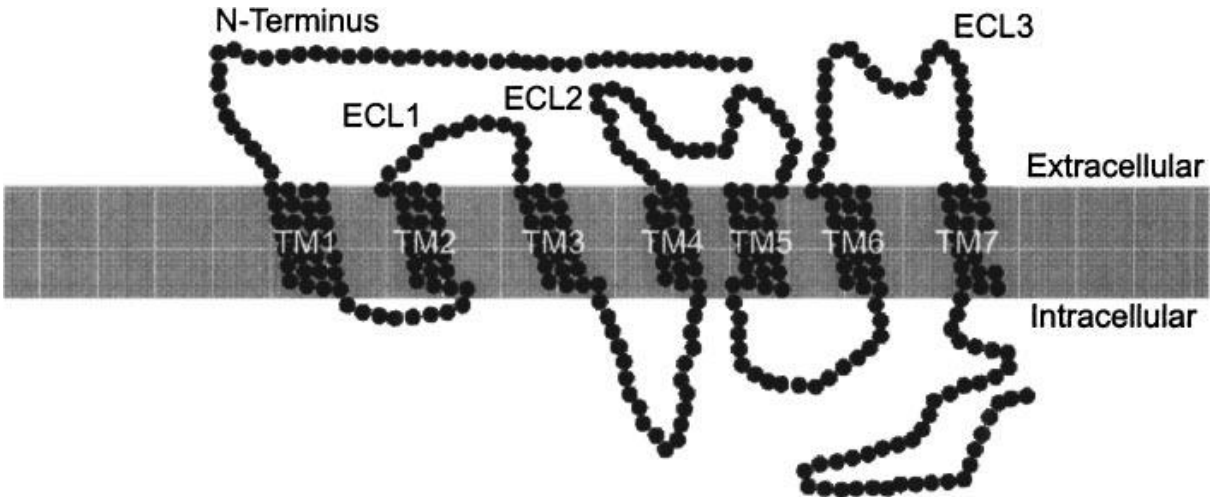
Tablo 2-2: Kemokin ailesi üyeleri

CXC GRUBU	**CC GRUBU**
1**.** IL-8	1. Monosit Kemoatraktan Protein-1
2**.** Melanoma Büyüme Stimüle Edici Faktör	2. Makrofaj İnflamatuar Protein-1α
3. Platelet Faktör-4	3. Makrofaj İnflamatuar Protein-1β
4**.** Beta Tromboglobülin gibi Sitokinleri içermektedir.	4. Regulated on activation, normally t cell expressed and secreted **(**RANTES)

2.4.2. Kemokin Reseptörleri

Kemokinler hedef hücrelerdeki kimyasal reaksiyonları, G-protein ilişkili reseptörlerini kullanarak başlatırlar. G-protein ilişkili reseptörler yapısal olarak yedi transmembranproteinin kombinasyonundan oluşurlar ve mononükleer/polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonunda görev alırlar (26).

Kemokin reseptörleri yapısal olarak rodopsinlere benzer ve yedi adet transmembran bölgesi olan tek polipeptidden oluşurlar. Bütün kemokin reseptörleri yedi transmembran α-heliks domainli karakteristik bir yapıya sahiptir (Şekil 2-1) (33). Bu özellik trimerik Guanosine trifosfat (GTP) ile birleşmiş proteinlerde de (G protein) gösterilmiştir. Heterotrimerik GTP-bağlayan proteinler üzerinden sinyal iletimi yaparlar. Kemokin reseptörleri kemokin salınımı ile hızlı olarak azalır. Lökositlerin yanı sıra nöral, epitelyal ve endotelyal hücrelerde de bulunurlar. Kemokin reseptörleri yapısal olarak eksprese olabildikleri gibi çeşitli uyarılarla artan ya da azalan ekspresyon gösterebilirler (34).



Şekil 2-1: Tipik bir Kemokin reseptörü topolojisi

Kemokinlerin reseptör ile bağlanıp uyarması neticesinde; inozitoltrifosfat oluşumu, hücre içi kalsiyum artışı ve protein kinaz C aktivasyonuna yol açarak hücrenin aktivasyonunu sağlar. Kemokinreseptör sinyali ayrıca Ras ve Rho ailelerinin küçük guanozintrifosfat bağlayan proteinlerini de aktive eder (35). Rho proteinler; hücre membranında katlanma, yalancı ayak oluşumu ve fokal adezyon komplekslerinin toplanması gibi aktin bağımlı olayların düzenlenmesiyle hücre motilitesini sağlarlar (36).

Kemokinlerin uygun reseptöre bağlanması sonucunda sinyal iletimi ile uyarılan hücreler, doku zedelenmesi, enflamasyon veya gerek görülen bölgeye migrasyon yapmak üzere harekete geçerler. CXC sınıfı genellikle nötrofilleri aktive ederken, CC sınıfı monositler veya lenfositler için kemotaktik özellik gösterir (37). Kemokin reseptörlerinin çoğu birden fazla kemokin ile bağlanabilir. Bir lökosit subpopülasyonu üzerinde de değişik kemokinlere ait reseptörler bulunabildiğinden bir kemokinin birden fazla hedef hücresi bulunabilir. Böylece hücreler değişik reseptörler aracılığıyla farklı moleküllere yanıt verebilirler. Bir hücre hangi reseptörünün aktive edildiğine bağlı olarak değişik tepkiler verebilir. Pek çok kemokin benzer reaksiyonlara yol açabilir. Bir hücre sıklıkla aynı uyarı ile aynı zamanda birden fazla kemokin üretebilir. Bir hücrenin birden fazla değişik kemokin üretebilmesine *polisperizm* denilmektedir. Bu özellik başlıca mononükleer fagositler ve endotel hücrelerinde bulunur (38).

Bilinen kesin kemokin reseptörleri CCR5 ve CXCR4 HIV için koreseptör olarak etkir. Bazı aktive olmuş T lenfositler CCR5'i bağlayan kemokinler sekrete eder ve virus ile yarışarak HIV enfeksiyonunu bloklar (39).

2.4.3. Kemokinlerin Aracılık Ettiği Olaylar

Kemokinler hematopoezin düzenlenmesinde, lökosit matürasyonunda ve göçünde, lenfoid dokuların gelişiminde, T ve B lenfositlerin hedeflerini bulmalarında, anjiogenezde, apoptozda, anti-tümör aktivitede, hücre iskeletinin düzenlenmesinde, hücreler arası sıkı bağlantılarda ve hematopoetik hücrelerin spesifik anatomik bölgelere yerleşmesinde rol alan proteinlerdir (31).

Kemokin stimülasyonu kemotaksise neden olur. Farklı tiplerdeki lökositlerin kemotaksisi kompleks kemokin reseptör kombinasyonu ile gerçekleşmektedir. İmmün sistemin fizyolojik koşullardaki hücre trafiğini sağlayan homeostatik kemokinler ile enflamasyon sırasında uyarılmış kemokinler arasında belirgin farklar vardır. Lenfositlerin, monosit ve granülositlerin, aktivasyonun farklı dönemlerindeki farklı migrasyon özellikleri, homeostatik ve uyarılmış kemokinlerin kompleks kombinasyonları aracılığıyla bir düzen kazanır (40).

2.4.4. Nörodejeneratif Hastalıklarda Kemokinlerin Rolü

Kemokin ve onların reseptörlerinin beyinde önemli bir kontrol edici sistemi oluşturdukları gösterilmiştir. Günümüzde Santral sinir sistemi (SSS)' nin endojen hücrelerini oluşturan astrositler, oligodendrositler, mikroglia ve nöronlar tarafından farklı kemokinlerin sentez edildiği bilinmektedir (41). Bu endojen hücrelerin tümü fonksiyonel kemokin reseptörü de eksprese etmektedirler (42).

SSS'de kemokin reseptör ekspresyonu, TGF-β1 ve IFN-γ gibi enflamatuar mediatörler tarafından düzenlenmektedir. Uyarılmamış hücrelerin de reseptör eksprese edebildiği birçok çalışmada gösterilmiştir (43).

SSS kemokinleri nörodejenerasyonda çok önemli fonksiyonlara sahiptir. Hasarlı beyin dokusunda bulunan kemokinler; CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL8, CXCL8 ve CXCL10'dur (44). Glial kemokinlerin SSS enflamasyonunda önemli rol oynadıklarını gösteren çalışmalar vardır (45). Dolayısıyla glial kemokin ekspresyonunu inhibe etmeye yönelik tedaviler nörodejeneratif hastalıklarda ön plana çıkmaya başlamıştır. Deneysel çalışmalarda glial kemokinlerin, sitokinler, bakteriyel toksinler, β-amilod veya viral proteinler gibi çok sayıda pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar faktörler tarafından tetiklendiği gösterilmiştir (46).

Merkezi sinir sisteminin mononükleer fagositer hücreleri olan mikroglialar, beyindeki en ufak değişikliklere karşı hassastırlar ve aktive olduklarında B ve T

lenfositler, proinflamatuar sitokinler (interlökinler IL-1a/1b; tümör nekroz faktör (TNF a/b), transforming büyüme faktörü (TGF), koloni stimüle edici faktörler (CSF) ve kemokinlerin salınımını gerçekleştirirler. Bu inflamatuar mediatörler de reaktif oksijen radikalleri (ROS), reaktif nitrojen radikalleri (RNS), nitrik oksit (NO), araşidonik asid ürünleri ve matriks metalloproteinazların oluşumunu tetikleyerek immün cevabı oluşturur. Birincil ve ikincil beyin hasarı proinflamatuvar sitokinler, prostaglandinler, lökotrienler, komplemanlar ve serbest radikalleri içeren hücresel mediyatörlerin salınımını aktive eder. Bu süreçler adezyon moleküllerini ve kemokinleri uyararak immün ve glial hücrelerin hasarlanmış dokuya doğru göçüne neden olurlar. Beyin hasarı olan hastaların plazmasında immünokompetan hücrelerin sayısında artış mevcuttur. Bu muhtemelen kan beyin bariyerinin bozulmasından kaynaklanır. İnflamatuar hücrelerin beyin dokusuna girişi uzun dönemde nörotoksik etkiye neden olur (47).

Tüm nörodejeneratif hastalıklar kemokin ekspresyonu, lokal glial hücre aktivasyonu ve lökosit göçü ile birliktedir. SSS'ye hücre göçünün tipi ve oluşacak immün yanıt, patolojik sürecin tipine göre eksprese olan kemokinle direkt ilişki gösterir (48). Lökosit infiltrasyonu ile karakterize olan SSS hastalıklarının en iyi bilineni MS'dir. Yapılan bir çalışmada, CCR2 knockout farelerde MS gelişmediği, CCL2 knockout farelerde ise makrofaj infiltrasyonunun azaldığı gösterilmiştir (49). CXCL12 ile CXCR4'ün aktive olamadığı hayvanların doğumdan hemen sonra öldüğü ya da beyin anomalisi oluştuğu görülmüştür (50).

2.5. Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1 /CCL2)

Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1) C-C kemokin Beta alt ailesinin prototipidir ve en güçlü kemotaktik etkisini monositler ve lenfositler üzerinde gösterir (51). MCP-1, dolaşan monositlerin dokulara transmigrasyonunu indüklemesinin yanında, monositlerin süperoksit üretiminin arttırılması, sitokin sekresyonunun arttırılması ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun arttırılması gibi çesitli etkilere sahiptir (52). MCP-1 monositler, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir (53).

MCP-1, monosit migrasyonu sırasında kemotaksis için gerekli olan integrinlerinde sentezini uyarır. Transendotelyal migrasyonda, aktif T hücreleri için de kemoatraktandır (54). MCP-1, NK hücrelerinden ve CD8+ T hücrelerinden granül salınımını uyarır (55).

Ateroskleroz, gecikmis tipte duyarlılık reaksiyonları, tümörlere karsı konak yanıtı, artrit, gingivitis, bakteriyel enfeksiyonlara baglı kemik enflamasyonu gibi birçok patolojik durumda MCP-1 salınımı gözlenmektedir (54).

2.5.1. MCP-1 A-2518G Polimorfizmi

MCP-1 17. kromozumun q12 lokusunda bulunan ve 3 ekzona sahip olan CCL2 adındaki bir gen tarafından kodlanır (56). Gt MCP-1 birçok polimorfizme sahiptir. Fakat en çok çalışılanı MCP-1'in düzenleyici bölgesinde bir tek nükleotid polimorfizmi, A-2518G dir. Mcp-1 geninin regülatör bölgesinde meydana gelen A-2518G polimorfizmi MCP-1 ekpresyonunu etkileyerek inflamatuar uyarana karşı cevabı etkilemektedir (57).

2.6. CC Kemokin Reseptör 2 (CCR2)

CCR2; CCL2, CCL7, CCL8 ve CCL13 ligandlarına afinite gösteren bir CC kemokin reseptörüdür. CCR2 başlıca hafıza T lenfositleri, monositler, dendritik hücreler, B hücreleri ve bazofiller tarafından eksprese edilir. Ayrıca nötrofiller de spesifik koşullar altında CCR2 eksprese ederler (56).

CCR2'nin sadece terminal karboksi kuyruğundaki farkla birbirinden ayrılan CCR2A (360 aminoasit) ve CCR2B (374 aminoasit) olmak üzere 2 izoformu vardır. CCR2A' nın büyük kısmı sitoplazmadayken CCR2B hücre yüzeyinde yerleşmiştir. CCR2B monositlerdeki baskın izoformdur. CCR2A ve CCR2B düzeyleri monositlerin makrofajlara farklılaşmasıyla azalmaktadır (56).

CCR2 İnflamatuar bölgelerde hemde bazal bölgelerde lökositlerin taşınmasında ilişkilidir (58). CCR2, MCP-1'e bağlanır. CD4+ ve CD8+, T hücrelerde yüksek etkinlik gösterir. IL-2; CCR2 ekspresyonunu ve CD4+; T hücrelerinin kemotaktik aktivitesini arttırır (58).

2.6.1. CCR2 V64I Polimorfizmi

CCR2 geni 3. kromozomun p21-p24 bölgesinde CCR1, CCR3, CCR4 ve CCR5 genlerinin yakınında bulunan CC kemokin reseptör kümelerindeki yerleşmiş bir gendir. Bu gen 7 kb uzunluğundadır ve 3 ekzona sahiptir (56).

Ekzon 1'de CCR2 proteinini kodlayan genin 190. pozisyonundaki V'nin I'ya dönüşümüne neden olan CCR2 V64I polimorfizmi kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Bu nükleotid değişimi proteinin transmembran bölgesindeki valin-64 (V)' in izölösin (I)' e (V64I) değişimiyle sonuçlanır. Fonksiyonsuz mutant bir proteinle sonuçlanan bu polimorfizmin reseptör ekspresyonunu değiştirmesiyle ilişkisinin olup olmadığı hala bilinmemektedir.

Valdes ve ark. CCR2 64I allelini taşıyanların koroner arterlerinde daha az kalsifikasyon olduğunu tesbit etmişler (59). Szalai ve ark. bu allelin homozigot olduğu zaman koroner arter hastalığına karşı koruyucu bir etkisinin olduğunu bildirmişlerdir (60). Ortlepp ve ark. CCR2 64I allelinin kalsifikasyon eksikliğine yol açmasından dolayı daha az stabil plak morfolojisi sağladığını ve taşıyıcıların myokard infarktüs (MI)'e daha yatkın olduğunu açıklamışlardır (61). Ortlepp ve ark. CCR2V64I polimorfizmi dağılımını MI'lı ve aterosklerozisli hastalarda çalışmışlar ve CCR2 VI/II genotipinin MI'ın erken başlamasıyla ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (62).

2.7. CC Kemokin Reseptör 5 (CCR5)

CCL3, CCL4, CCL5 ve CCL8 ligantları ile etkileşiminden sonra CC kemokin reseptör 5 olarak adlandırılan CCR5, kemotaksiye aracılık etmektedir (63). Aktive edilmiş/hafıza Th1 lenfositler, makrofajlar, kandan türemiş periferik dendritik hücreler, endotelyal hücreler, epitelyum, vasküler düz kas ve fibroblastlar CCR5'i sunmaktadır. CD34+ hematopoetik progenitor hücrelerinde, langerhans hücrelerde, nöronlarda, astrositlerde ve timositlerde de CCR5 ekspresyonu olduğu rapor edilmiştir (64).

2.7.1. CCR5 Delta32 ve CCR5 A55029G Polimorfizmleri

Açık okuma çerçevesi (ORF) CCR5Δ32(32 baz çifti delesyonu), CCR5 geninde hücre yüzeyine ulaşmayı başaramayan kesik bir proteinin oluşmasına neden olmaktadır. Üzerinde çok yoğun bir şekilde çalışılan bu polimorfizm çeşitli Kafkas topluluklarında yaklaşık % 9'luk bir sıklıkla görülürken; bazı Afrika, Japon ve Çin etnik gruplarında hemen hemen hiç görülmemektedir (65). Beyaz tenli Avrupalı insanlarda alel delesyonu kuzeyden güneye doğru değişiklik sergilemektedir. Alel sıklıkları Danimarka'da en üst

düzeydedir ve bu ülkeyi Kuzey Fransa takip etmektedir. Alel sıklığının en düşük olduğu ülke ise Korsika'dır (66). Kemokin reseptör 5 genindeki delesyon reseptör ekspresyonunu azaltır, lökosit göçünü inhibe eder ve inflamatuvar infiltrasyonu azaltır (67).

CCR5 ekspresyonu; 1 ve 3 eksonları arasındaki intron bölgesini içeren aşağı akışı kolaylaştıran ilerletici içine yerleşmiş olan ya da yukarı akışı sağlayan ilerletici içinde bulunan polimorfizmlerin geniş spektrumları tarafından düzenlenebilir. CCR5 cis-denetim bölgesinin aralık analizi (-2762 ile -1835 arası), 27 adet eşsiz insan haplotipini tanımlayan değişken 32 alanı ortaya çıkarmıştır (68).

CCR5 ekspresyonu ile ilgili olarak Hladik ve arkadaşları T-helper hücreleri üzerinde ve tamamıyla dengesiz bir bağ içindeki CCR5Δ32/CCR5-2459*A ile CCR5 WT/CCR5-2459*G haplotiplerine sahip monositler üzerinde azaltılmış CCR5 yoğunluğu gözlemişlerdir. Dahası; CCR5-2459*A homozigotizmi, CCR5Δ32'ye ve CCR2-64I'ya sahip olmayan kişilerde CCR5'i ifade eden çok sayıdaki CD4+ hücreleri ile bağıntılıdır. CCR5-2459*A ve CCR5-59653*T arasında tam bir bağ dengesizliği bulunmaktadır (69).

2.8. Stromal Hücre Kaynaklı Faktör-1 (SDF-1)

Stromal hücre kaynaklı faktör-1 (SDF-1), kemokin α alt grubunun bir üyesi olup, CXCR-4 adlı G-protein ilişkili kemokin reseptörünün bilinen tek ligandıdır (70). SDF-1 ve CXCR-4 organ vaskularizasyonu, immun sistem ve hematopoetik sistem fonksiyonlarında önemli rol oynamaktadır (71). SDF-1, T lenfositler ve monositler için kemotaktik faktör, B hücre öncüleri için büyüme faktörü olarak etki eder ve B hücre ve kemik iliği gelişiminde rol oynar (72). SDF-1 kanser hücrelerinde lenfositler üzerindeki etkilerine benzer etkiler oluşturur (73). Kucia ve ark'na ait bir çalışmada da SDF-1 /CXCR-4 ikilisinin önemli bir kemokin/kemokin reseptörü ikilisi olduğu belirtilmiş ve tümör gelişimi ve metastaz süreçlerinde rol oynadıkları gösterilmiştir (74). Embriyolojik olarak SDF-1 oluşumunun bozulması normal gelişimin bozulmasına yol açmaktadır (71).

2.8.1. SDF1-3' A Polimorfizmi

SDF-1 geni 3' translasyona uğramayan bölgede (3'UTR) bir G→A tek gen polimorfizmine sahiptir (75). SDF-1 AA genotipi SDF-1 proteninin ekspresyonunu artırarak önemli bir düzenleyici fonksiyon görmektedir ve bu genotip değişik tipte

birçok kanser ile ilişkili bulunmuşur (76). Bununla birlikte, SDF1-3'A polimorfizmi ile kanser arasında yapılan birtakım çalışmalarda herhangi bir bağlantı bulunamamıştır (77).

2.9. CXC Kemokin Reseptör 4 (CXCR4)

CXCR-4 reseptörü SDF-1'in seleftif olarak bu reseptöre bağlanması ile aktive olur. Göğüs kanseri hücrelerinde CXCR4 fazla ekpresyonunun tumor büyümesi, ilerlemesi ve metastaz ile ilşkili olduğu belirlenmiştir (78). CXCR4' ün fazla exprese olduğu malign insane prostat dokularında, SDF-1' in CXCR4 ekprese eden prostat kanser hücrelerinin kemik endotelyal hücrelere adezyonuna ve göçüne yönlendirdiği tesbit edilmiştir (79).

2.9.1. CXCR4 C138T Polimorfizmi

CXCR4 138. kodonda C→T değişimine neden olan bir tek gen polimorfizmine sahiptir (80). Bu polimorfizmin CXCR4' ün ekspresyonunu arttırdığı düşünülmektedir. CXCR4' ün artmış ekpresyonu birtakım kanserlerle ilişkili bulunmuştur (15). Ayrıca, CXCR4 artmış mRNA ve protein seviyeleri prostat kanseri ile ilşkili bulumuştur (79).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı

İstanbul Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma hastanesine ayaktan veya yatarak başvuran şizofreni tanılı 140 hasta ve 123 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan olgular bir psikiyatri uzmanı tarafından tekrar değerlendirildi. Hastalar ve sağlıklı kontrol olguları çalışma hakkında ayrıntılı yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildi. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Diğer klinik parametrelere ait ayırımlar yukarıda belirtilen klinik tarafından yapılmış olup, kan örnekleri bu birim tarafından sınıflandırılarak İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı'na gönderilmiştir.

Çalışmaya alınan hasta grubuna tanı amaçlı SCID-I ölçeğinden başka tarafımızdan yapılandırılmış Sosyo-Demografik Bilgi formu, Pozitif ve Negatif Sendrom ölçeği, Calgary Depresyon ölçeği ve SF-36 Yaşam Kalite ölçeği verilmiştir.

Sağlıklı kontrol grubuna da hazırlanmış sosyo-demografik Bilgi formu ve tanı amaçlı SCID-NP ölçeği verilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunun organik veya ruhsal bir patolojisi bulunmamaktadır.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri:

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

Çalışmaya Alınmama Ölçütleri:

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

Tüm olgulardan steril EDTA'lı tüplere alınmış periferik kan örnekleri DNA saflaştırılması için en geç bir gün içinde çalışmak üzere oda ısısında saklanmıştır.

3.2. Kullanılan Kimyasal 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), restriksiyon enzimleri (PvuII, BsaBI, BccI, SduI, MSPI) , primer dizileri (MBI Fermentas)

MCP-1 geninde A-2518G polimorfizminin gözlendiği bölgeyi çoğaltmak için kullanılan primerlerin nükleotid dizileri aşığıda verildiği gibidir.

İleri primer: 5'- TCT CTC ACG CCA GCA CTG ACC-3’
Geri primer: 5'- GAG TGT TCA CAT AGG CTT CTG-3'.

CCR2 geninde V64I polimorfizminin gözlendiği bölgeyi çoğaltmak için kullanılan primerlerin nükleotid dizileri aşığıda verildiği gibidir.

İleri primer: 5'- CAT TGC AAT CCC AAA GAC CCA CTC-3'
Geri primer: 5'- TTG GTT TTG TGG GCA ACA TGA TGG-3'

SDF-1 geninde 3’A polimorfizminin gözlendiği bölgeyi çoğaltmak için kullanılan primerlerin nükleotid dizileri aşığıda verildiği gibidir.

İleri primer: 5’- CAGTCAACCTGGGCAAAGCC -3’
Geri primer: 5’- AGCTTTGGTCCTGAGAGTCC -3’

CXCR4 geninde C-138T polimorfizminin gözlendiği bölgeyi çoğaltmak için kullanılan primerlerin nükleotid dizileri aşığıda verildiği gibidir.

İleri primer: 5’- AACTTCCTATGCAAGGCAGT-3’
Geri primer: 5’-TATCTGTCATCTGCCTCACT-3’

CCR5 geninde Delta32 polimorfizminin gözlendiği bölgeyi çoğaltmak için kullanılan primerlerin nükleotid dizileri aşığıda verildiği gibidir.

İleri primer: 5'-TGTTTGCGTCTCTCCCAG-3'
Geri primer: 5'-CACAGCCCTGTGCCTCTT-3'

CCR5 geninde A-55029G polimorfizminin gözlendiği bölgeyi çoğaltmak için kullanılan primerlerin nükleotid dizileri aşığıda verildiği gibidir.

İleri primer: 5'-CCCGTGAGCCCATAGTTAAAACTC-3'
Geri primer: 5'-TCACAGGGCTTTTCAACAGTAAGG-3'

3.3. Kullanılan 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), PCR 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. Kullanılan Çözeltiler

3.4.1. DNA İzolasyonunda Kullanılan Çözeltiler:

3.4.1.1. Eritrosit Parçalama Tamponu

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.

3.4.1.2 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.

3.4.1.3. Molar Sodyum Klorür (NaCl)

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.

3.4.1.4. Lökositleri Parçalama Tamponu

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 ısısında saklandı.

3.4.1.5. 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. Çözelti 120^0C' de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildikten sonra kullanılmıştır.

3.4.1.6. 9,5 Molar Amonyum asetat

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.

3.4.1.7. %10'luk Sodyum dodesil sülfat (SDS)

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 ısısında saklandı.

3.4.1.8. Proteinaz K (20 mg/ml)

20 miligram proteinaz K tartılarak steril bir gode içinde steril ddH2O ile 1 militreye tamamlandı. -20 ^{o}C'de saklandı.

3.4.2. Agaroz Jel Elektroforezi'nde Kullanılan Çözeltiler

3.4.2.1. Etidyum Bromür (10 mg/ml)

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

3.4.2.2. 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.

3.4.2.3. 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^{0}C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi ve oda ısısında saklandı.

3.4.2.4. 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 ^{o}C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi. Hazırlanan çözelti oda ısısında saklandı.

3.5. Kullanılan Yöntemler

3.5.1. Periferik 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 +4^{o}C'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

3.5.4. PZR İle MCP-1 A-2518G Polimorfizminin Tanımlanması

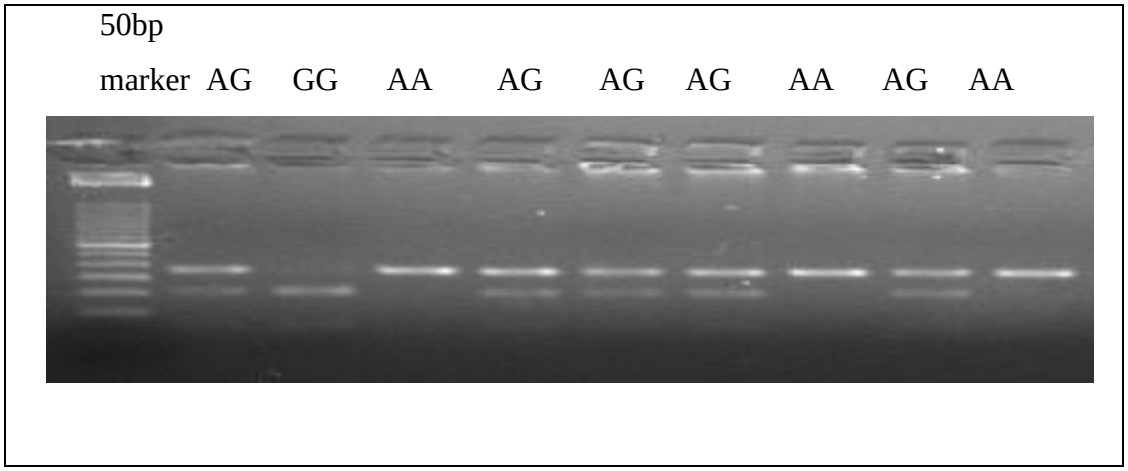
Genomik DNA örneklerinde MCP-1-2518 lokusuna ait alleller polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile çoğaltıldı. DNA örneklerinin her birinin amplifikasyonu için toplam 25 µl'lik PCR karışımı hazırlandı. Bu PCR karışımı 100-200 ng DNA, herbir primerden 0,5µl, 0,2mM dNTP, 1,5mM $MgCl_2$ ve 1,0 U Taq DNA Polimeraz olacak

şekilde hazırlandı Amplifikasyon reaksiyonları Thermal Cycler'da aşağıda belirtilen şekilde gerçekleştirildi (Tablo 3-1).

Tablo 3-1: MCP-1 A-2518G polimorfizmine ait amplifikasyon şartları

95 ºC	**5 dakika**	
95 ºC **55 ºC** **72ºC**	**45 saniye** **45 saniye** **45 saniye**	**35 döngü**
72ºC	**5 dakika**	

PZR ürünleri PvuII restriksiyon endonükleaz ile kesilmiş ve % 3 ' lük agaroz jel elektroforezine tabi tutulmuştur. DNA fragmanları etidyum bromid ile boyandıktan sonra UV altında görüntülenip ve genotipleme yapılmıştır. A alleli 234 bp, G alleli 159 ve 75 bp'de bant vermektedir (Şekil 3-1).



Şekil 3-1: MCP-1 genotiplerinin % 3'lük agaroz jeldeki görüntüsü

3.5.5. PZR ile CCR2 V64I Gen Polimorfizminin Saptanması

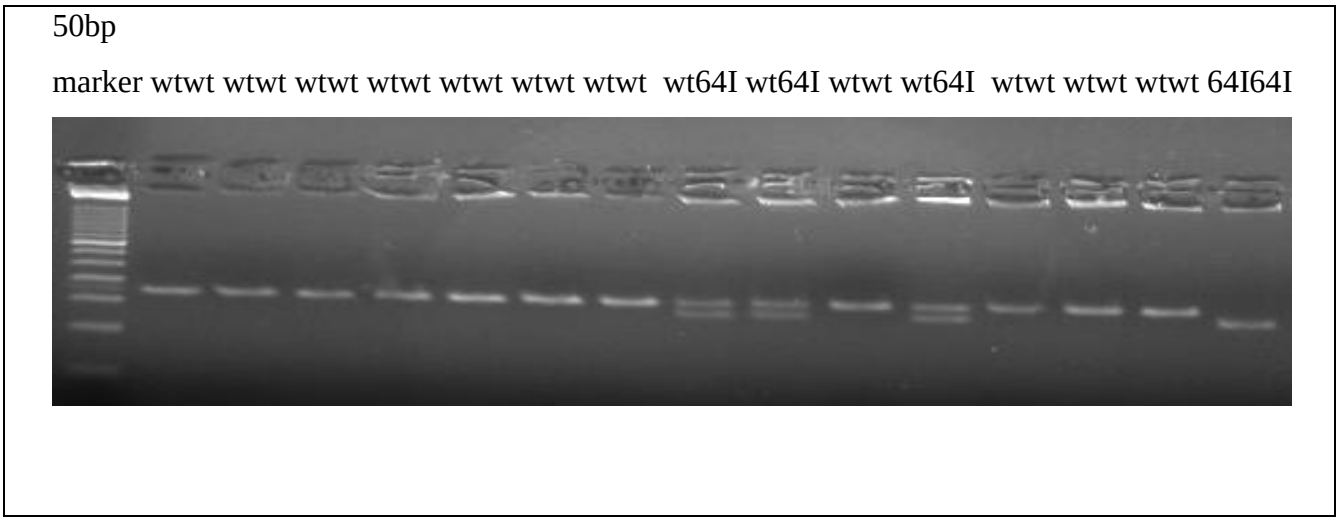
Bireylere ait genomik DNA örneklerinde CCR2 lokusuna ait alleller polimeraz zincirleme reaksiyonu (PZR) ile çoğaltıldı. PCR karışımı 100-200 ng DNA, herbir primerden 0,5µl, 0.1mM dNTP, 1,5mM $MgCl_2$ ve 1,0 U Taq DNA Polimeraz olacak

şekilde hazırlandı Amplifikasyon reaksiyonları Thermal Cycler'da aşağıda belirtilen şekilde gerçekleştirildi (Tablo 3-2).

Tablo 3-2: CCR2 V64I polimorfizmine ait amplifikasyon şartları

94 ºC	**5 dakika**
94 ºC **56 ºC** **72ºC**	**30 saniye** **30 saniye** **30 saniye** — **33 döngü**
72ºC	**5 dakika**

PZR ile çoğaltılan CCR2 lokusuna ait fragman BsaBI restriksiyon endonükleaz ile kesilmiş ve daha sonra % 3 lük agaroz jel elektroforezine tabi tutulmuştur. DNA fragmanları etidyum bromid ile boyandıktan sonra UV altında görüntülenip ve genotipleme yapılmıştır. WT alleli 173 bp, 64I alleli 149 ve 24 bp da bant vermektedir (Şekil 3-2).



Şekil 3-2: CCR2 genotiplerinin % 3'lük agaroz jeldeki görüntüsü

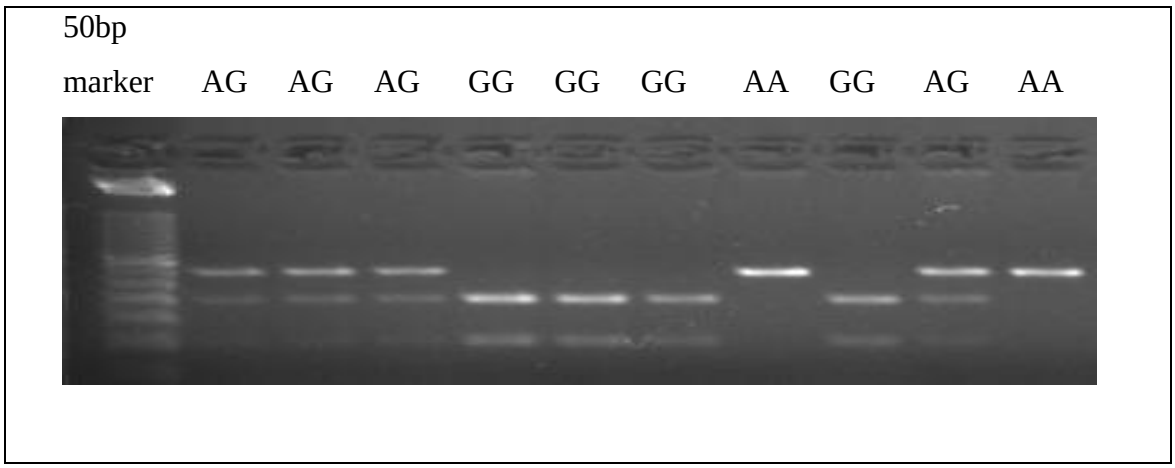
3.5.6. PZR ile SDF-1 Gen 3' A Polimorfizminin Saptanması

Bireylere ait genomik DNA örneklerinde SDF-1 lokusuna ait alleller polimeraz zincirleme reaksiyonu (PZR) ile çoğaltıldı. PCR karışımı 100-200 ng DNA, herbir primerden 0,5µl, 0.1mM dNTP, 1,5mM $MgCl_2$ ve 1,0 U Taq DNA Polimeraz olacak şekilde hazırlandı. Amplifikasyon reaksiyonları Thermal Cycler'da aşağıda belirtilen şekilde gerçekleştirildi (Tablo 3-3).

Tablo 3-3: SDF 3'A polimorfizmine ait amplifikasyon şartları

95 ºC	**5 dakika**	
94 ºC **56 ºC** **72ºC**	**45 saniye** **45 saniye** **45 saniye**	**35 döngü**
72ºC	**5 dakika**	

PZR ile çoğaltılan SDF lokusuna ait fragman MSPI restriksiyon endonükleaz ile kesilmiş ve daha sonra % 3 lük agaroz jel elektroforezine tabi tutulmuştur. DNA fragmanları etidyum bromid ile boyandıktan sonra UV altında görüntülenip ve genotipleme yapılmıştır. A alleli 302 bp, G alleli 201 ve 101 bp da bant vermektedir (Şekil 3-3).



Şekil 3-3: SDF-1 genotiplerinin % 3'lük agaroz jeldeki görüntüsü

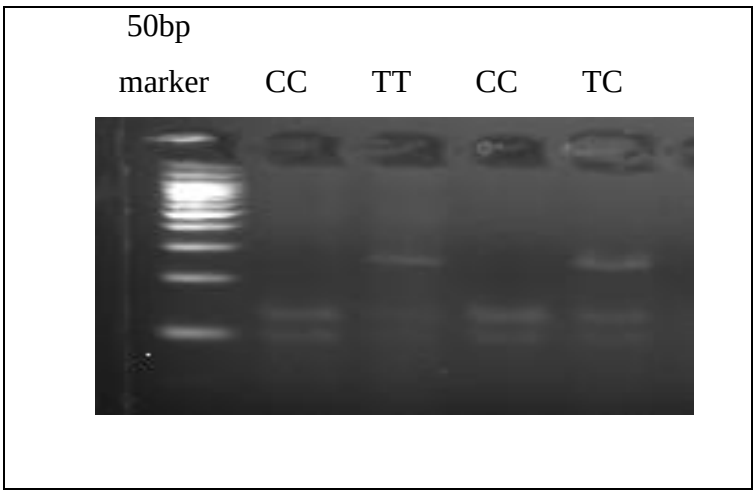
3.5.7. PZR ile CXCR4 Gen C-138T Polimorfizminin Saptanması

Bireylere ait genomik DNA örneklerinde CXCR4 lokusuna ait alleller polimeraz zincirleme reaksiyonu (PZR) ile çoğaltıldı. PCR karışımı 100-200 ng DNA, herbir primerden 0,5µl, 0,1mM dNTP, 1,5mM $MgCl_2$ ve 1,0 U Taq DNA Polimeraz olacak şekilde hazırlandı Amplifikasyon reaksiyonları Thermal Cycler'da aşağıda belirtilen şekilde gerçekleştirildi (Tablo 3-4).

Tablo 3-4: CXCR4 C138T polimorfizmine ait amplifikasyon şartları

95 ºC	**5 dakika**	
94 ºC **59 ºC** **72ºC**	**45 saniye** **45 saniye** **45 saniye**	**35 döngü**
72ºC	**10 dakika**	

PZR ile çoğaltılan CXCR4 lokusuna ait fragman BccI restriksiyon endonükleaz ile kesilmiş ve daha sonra % 3 lük agaroz jel elektroforezine tabi tutulmuştur. DNA fragmanları etidyum bromid ile boyandıktan sonra UV altında görüntülenip ve genotipleme yapılmıştır. T alleli 236 bp, C alleli 133 ve 103 bp da bant vermektedir (Şekil 3-4).



Şekil 3-4: CXCR4 genotiplerinin % 3'lük agaroz jeldeki görüntüsü

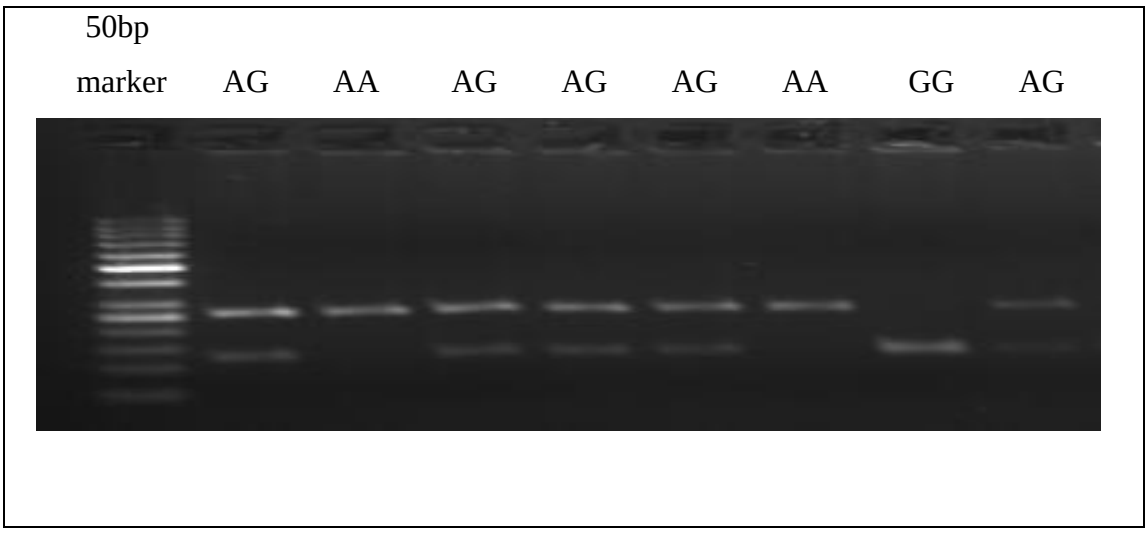
3.5.8. PZR ile CCR5 Gen A-55029G Polimorfizminin Saptanması

Bireylere ait genomik DNA örneklerinde CCR2 lokusuna ait alleller polimeraz zincirleme reaksiyonu (PZR) ile çoğaltıldı. PCR karışımı 100-200 ng DNA, herbir primerden 0,5µl, 0,1mM dNTP, 1,5mM $MgCl_2$ ve 1,0 U Taq DNA Polimeraz olacak şekilde hazırlandı Amplifikasyon reaksiyonları Thermal Cycler'da aşağıda belirtilen şekilde gerçekleştirildi (Tablo 3-5).

Tablo 3-5: CCR5 A55029G polimorfizmine ait amplifikasyon şartları

95 ºC	**4 dakika**	
94 ºC **56 ºC** **72ºC**	**30 saniye** **30 saniye** **30 saniye**	**35 döngü**
72ºC	**7 dakika**	

PZR ile çoğaltılan CCR5 lokusuna ait fragman SduI restriksiyon endonükleaz ile kesilmiş ve daha sonra % 3 lük agaroz jel elektroforezine tabi tutulmuştur. DNA fragmanları etidyum bromid ile boyandıktan sonra UV altında görüntülenip ve genotipleme yapılmıştır. A alleli 258 bp, G alleli 130 ve 128 bp da bant vermektedir (Şekil 3-5).



Şekil 3-5: CCR5 A55029G genotiplerinin % 3'lük agaroz jeldeki görüntüsü

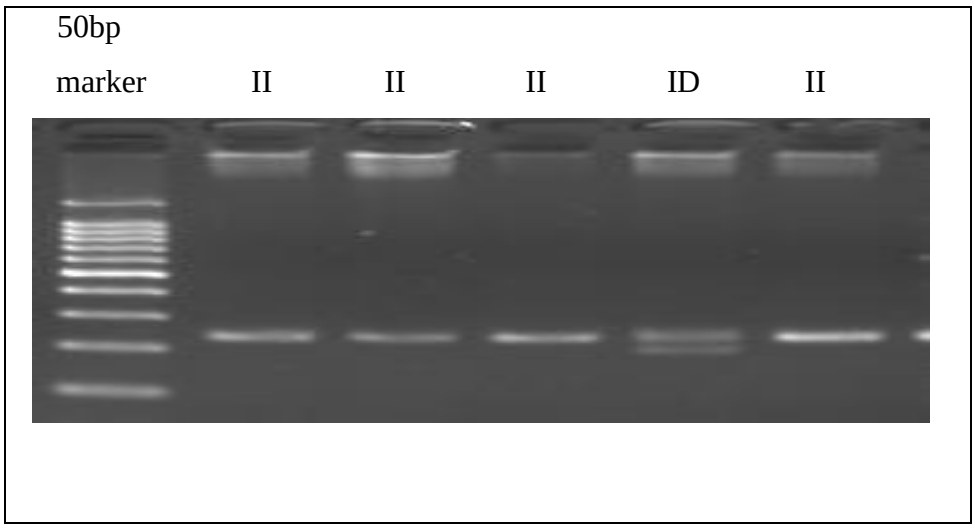
3.5.9. PZR ile CCR5 Gen Delta32 Polimorfizminin Saptanması

Bireylere ait genomik DNA örneklerinde CCR5 lokusuna ait alleller polimeraz zincirleme reaksiyonu (PZR) ile çoğaltıldı. PCR karışımı 100-200 ng DNA, herbir primerden 0,5µl, 0,1mM dNTP, 1,5mM $MgCl_2$ ve 1,0 U Taq DNA Polimeraz olacak şekilde hazırlandı Amplifikasyon reaksiyonları Thermal Cycler'da aşağıda belirtilen şekilde gerçekleştirildi (Tablo 3-6).

Tablo 3-6: CCR5 Delta32 polimorfizmine ait amplifikasyon şartları

94 ºC	**4 dakika**	
94 ºC **52 ºC** **72ºC**	**30 saniye** **30 saniye** **30 saniye**	**35 döngü**
72ºC	**7 dakika**	

PZR ile çoğaltılan CCR5 lokusuna ait fragman daha sonra % 3 lük agaroz jel elektroforezine tabi tutulmuştur. DNA fragmanları etidyum bromid ile boyandıktan sonra UV altında görüntülenip ve genotipleme yapılmıştır. I alleli 234 bp, D alleli 201 ve 33 bp da bant vermektedir (Şekil 3-6).



Şekil 3-6: CCR5 delta32 genotiplerinin % 3'lük agaroz jeldeki görüntüsü

3.6. Sonuçlarin Değerlendirilmesinde Kullanilan İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışmanın istatiksel analizinde SPSS 20,0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatiksel anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak alınmıştır.

Genotip ve allelerin görülme sıklığının gruplararası farklılıklarının değerlendirilmesinde Ki kare ve Fisher's Exact 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.

Tablo 4-1: Çalışma gruplarına ait demografik veriler

	KONTROL	HASTA	P
YAŞ	47,2±8,39	45,18±8,87	0,054
CİNSİYET (Kadın/Erkek)	70/53	68/72	0,17

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

Tablo 4-2: Hasta grubuna ait demografik veriler

Aile öyküsü	Var	%12,9
	Yok	%87,1
Aile öyküsü	Sch	%83,3
	Diğer	%16,7
Akraba evliliği	Yok	%5,7
	Var	%94,3
Tedavi süresi	0-5 yıl	%24,3
	6-10 yıl	%20,7
	11 yıl üzeri	%55,0

Hasta ve kontrol grubu arasında MCP-1-A2518G genotip ve allel dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4-3).

Tablo 4-3: Kontrol ve Hasta gruplarında MCP-1-A2518G genotip dağılımları

MCP-1-A2518G GENOTİPLERİ	KONTROL N:123	HASTA N:140
AA	75(%61)	75(%53,6)
GG	7(%5,7)	8(%5,7)
AG	41(%33,3)	57(%40,7)
ALLELLER		
A	191(%77,6)	207(%73,9)
G	55(%22,3)	73(%26)

Hasta ve kontrol grubu arasında CCR2-V64I genotip dağılımları istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır (χ^2:7,2; p:0,027). Ancak allel dağılımları açısından gruplar arası herhangi bir fark tesbit edilememiştir (p>0,05) (Tablo 4-4).

Tablo 4-4: Kontrol ve Hasta gruplarında CCR2-V64I genotip dağılımları

CCR2-G190A GENOTİPLERİ	KONTROL N:123	HASTA N:140
wt/wt	100(%81,3)	98(%70)
64I/64I	0(%0)	5(%3,6)
wt/64I	23(%18,7)	37(%26,4)
ALLELLER		
WT	223(%90,6)	233(%83,2)
64I	23(%9,3)	47(%16,7)

Hasta ve kontrol grubu arasında CCR5 DELTA 32 genotip ve allel dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 4-5).

Tablo 4-5: Kontrol ve Hasta gruplarında CCR5 DELTA 32 genotip dağılımları

CCR5 DELTA 32 GENOTİPLERİ	KONTROL N:123	HASTA N:140
II	111(%90,2)	129(%92,1)
DD	4(%3,3)	0(%0)
ID	8(%6,5)	11(%7,9)
ALLELLER		
I	230(%93,4)	269(%96)
D	16(%6,5)	11(%3,9)

Hasta ve kontrol grubu arasında CCR5-A55029G genotip dağılımları istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır (χ^2:9,06; p:0,011). Ancak allel dağılımları açısından gruplar arası herhangi bir fark tesbit edilememiştir (p>0,05) (Tablo 4-6).

Tablo 4-6: Kontrol ve Hasta gruplarında CCR5-A55029G genotip dağılımları

CCR5-A55029G GENOTİPLERİ	KONTROL N:123	HASTA N:140
AA	46(%37,4)	35(%25)
GG	36(%29,3)	33(%23,6)
AG	41(%33,3)	72(%51,4)
ALLELLER		
A	133(%54)	142(%50,7)
G	113(%45.9)	138(%49,2)

Hasta ve kontrol grubu arasında SDF-1-3'A genotip ve allel dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 4-7).

Tablo 4-7: Kontrol ve Hasta gruplarında SDF-1-3'A genotip dağılımları

SDF-1-3'A GENOTİPLERİ	KONTROL N:123	HASTA N:140
AA	13(%10,6)	12(%8,6)
GG	54(%43,9)	74(%52,9)
AG	56(%45,5)	54(%38,6)
ALLELLER		
A	82(%33,3)	78(%27,8)
G	164(%66,6)	202(%72,1)

Hasta ve kontrol grubu arasında CXCR4-C138T genotip ve allel dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 4-8).

Tablo 4-8: Kontrol ve Hasta gruplarında CXCR4-C138T genotip dağılımları

CXCR4-C138T GENOTİPLERİ	KONTROL N:123	HASTA N:140
TT	4(%3,3)	3(%2,1)
CC	87(%70,7)	111(%79,3)
TC	32(%26)	26(%18,6)
ALLELLER		
T	40(%16,2)	32(%11,4)
C	206(%83,7)	248(%88,5)

CCR2-V64I WT+ genotipli bireylerin kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık için koruyuculuk sağladığı tesbit edilmiştir (p:0,011, χ^2:6,39, OR:0,46 %95 CI:1,004-1,071). Buna karşın, CCR2-V64I 64I+ genotipli bireylerin hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık riskini arttırdığı gözlenmiştir (p:0,033, χ^2:4,55, OR:1,86, %95 CI: 1,04-3,32). Ayrıca, CCR2-V64I wt/wt genotipli bireylerin kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık için koruyuculuk sağladığı tesbit edilmiştir (p:0,033, χ^2:4,55, OR:0,53, %95 CI: 0,30-0,95). CCR2-V64I 64I/64I genotipli bireylerin ise hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık riskini arttırdığı gözlenmiştir (p:0,011, χ^2:6,39, OR:0,46 %95 CI:1,004-1,071).

Buna ek olarak, CCR5 DELTA 32 D+ genotipli bireylerin kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık için koruyuculuk sağladığı belirlenmiştir (p:0,013, χ^2:4,60, OR:0,46, %95 CI: 0,93-0,99).

CCR5-A55029G A+ genotipli bireylerin hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık riskini arttırdığı tesbit edilmiştir (p:0,03, χ^2:4,70, OR:0,55, %95 CI: 0,32-0,94). Son olarak, CCR5-A55029G AG genotipli bireylerin ise hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık riskini arttırdığı gözlenmiştir (p:0,003, χ^2:8,71, OR:2,11 %95 CI:1,28-3,49).

5. TARTIŞMA

Şizofreni Hastalığı, kişinin davranışsal, düşünsel, algısal ve duygusal alanlarda daha önceden gösterdiği olağan işlevselliğin dışında, gerçeklerle bağdaşmayan bir işlevselliğe geçtiği multifaktoryel kalıtım gösteren kompleks bir hastalıktır. Bu hastalık tanısını alan kişiler için en büyük risk faktörünün pozitif aile hikayesi olduğu bilinmektedir. Şizofreninin kalıtılabilirliğinin tahmini olarak % 60-80 kadar olduğu bildirilmiştir (81). Doğum öncesi ve sonrası komplikasyonlar, yetersiz beslenme, diyabet gibi biyolojik faktörlerin yanı sıra sosyoekonomik kosullar, etnik köken, meslek gibi sosyal nedenler de hastalığın oluşumda rol oynayabilir (4). Bununla birlikte, yapılan genetik çalışmalar, şizofreninin geçişinde genetik bir komponent olduğunu şiddetle öne sürmektedir. Yapılan çalışmalarda 5'inci, 11'inci ve 18'inci kromozomların uzun kolları; 19'uncu kromozomun kısa kolu ve X kromozomu üzerindeki belirteçlerle şizofreni arasında bir ilinti olduğu bildirilmiştir (82).

Şizofreni hastalığı etyopatogenezini aydınlatmak amacıyla birçok genin polimorfizmleri araştırılmış ve bazı önemli bulgular elde edilmiştir. Prefrontal korteks bölgesinde nörotransmitter olarak görev yapan dopaminin metabolizmasında önemli bir yer tutan Katekol-O-metil transferaz (COMT) enzimini kodlayan gendeki Val108/158Met polimorfizmi ile şizofreni arasındaki ilişki araştırılmış ve hasta bireylerde kontrol grubuna göre allel sıklığında artma tesbit edilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak prefrontal kortekste dopamin katabolizması arttığında prefrontal fizyoloji ve bilişsel fonksiyonların bozulabileceği ve bu bozulmanın şizofreni riskini artıracağı öne sürülmüştür (83). Buna ek olarak, 5HT2A reseptör geninde, kodlayıcı bölgenin 102. pozisyonundaki (T102C) polimorfizmi ile şizofreni hastalığı arasında bir ilişki saptanmıştır (84).

Bir başka çalışmada, DRD4 genine ait tandem tekrarları (VNTR) polimorfizmi ve -521C>T tek nükleotid polimorfizmi (SNP) araştırılmış ve VNTR polimorfizminin şizofreni ile ilişkili olduğu saptanırken SNP'nin ilişkisi bulunamamıştır (85). Bu genlerden başka birçok gen ile ilgili polimorfizm çalışmalarının bir kısmında, şizofreni veya şizofreninin bazı semptomları arasında ilişki belirlenmiştir.

Bozulmuş inflamatuvar cevabın şizofreni patofizyolojisi ile ilişkisi üzerinde birçok çalışma vardır. Bu çalışmalardan birinde, eozinofil aktivitesindeki artışın değiştirdiği inflamatuvar cevabın şizofreni ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (86). Birincil

ve ikincil beyin hasarı sonrasında proinflamatuvar sitokinler, prostaglandinler, lökotrienler, komplemanlar ve serbest radikalleri içeren hücresel mediyatörlerin salınımı aktive olur. Bu süreçler adezyon moleküllerini ve kemokinleri uyararak immün ve glial hücrelerin hasarlanmış dokuya doğru göçüne neden olurlar (87).

Proinflamatuvar sitokinler ve reseptörlerinin anormal seviyelerinin şizofreni hastalarının periferal kanlarında ve serebrospinal sıvılarında bulunmuş olması, şizofrenide immün aktivasyonun rol aldığını düşündürmüştür (88,89). Şizofreni hastalığının etyopatogenezinde immünitenin rolü ve immün anormallikler yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Ganguli ve ark. 128 şizofreni hastası ve 110 sağlıklı kontrolden oluşan bir grupta yapmış oldukları çalışmada serum IL-6 seviyeleri ile şizofreni arasında pozitif bir ilişki ortaya koymuşlardır (90). Başka bir çalışmada, Schuld ve ark. IL-1β, IL-6 ve TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinlerin şizofrenide arttığını ortaya koymuşlardır (91). Kim ve ark. 25 erkek şizofreni hastası ve 25 sağlıklı erkek kontrolden oluşan bir grupta yapmış oldukları çalışmada serum IL-2 seviyelerinin şizofreni hastalarında arttığını göstermişlerdir (92).

Bu çalışmalara ek olarak inflamatuvar cevapta rol oynayan sitokin genlerindeki polimorfizmlerin şizofreni ile ilişkisi de araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada, Boin ve ark. 84 şizofreni hastası ve 138 sağlıklı kontrolden oluşan bir grupta yapmış oldukları bir çalışmada, TNF-α G308A gen polimorfizmi ile şizofreni arasında ilişki belirlemişler ve TNF-α hastalıkla ilişkili bir faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir (93). Buna zıt olarak yapılan başka bir çalışmada, bu polimorfizmin şizofreni ile ilişkili bulunamamıştır (94).

106 şizofreni hastası ve 143 sağlıklı kontrolden oluşan bir grupta yapılan başka bir çalışmada ise IL-10 ve IL-1 genleri şizofreni ile ilişkili bulunmuştur (95). Şizofrenide genetik yatkınlık sebebi kemokin genlerinin fonksiyonlarını etkilemek yoluyla bu genlerden sentezlenen protein seviyelerini değiştiren ve bu şekilde inflamatuvar cevabı etkileyen polimorfizmler olabilir.

Sitokinlerin geniş bir ailesini oluşturan kemokinler birçok inflamatuar ve otoimmün durumların patogenezinde rol almaktadırlar (96). Astım hastalığında eozinofil, bazofil, T hücre, mast hücrelerinin birikimi ve aktivasyonu olur (97). Kemokinlerden özellikle MCP, antijen ve Ig G yokluğunda esas histamin salgılatıcı faktör olarak rol alır (98). Bunun yanında MIP-1α ve RANTES de bu patofizyolojide rol alır. Birçok kemokin astmalı hastaların hava yolundan tesbit edilmiştir (99). Ayrıca

eozinofillere etki eden çeşitli kemokinler atopik dermatit ve allerjik rinitte dokuda artmış olarak bulunmuştur, bu kemokinler antijen özgül immün aktivasyon ve dokuya eozinofil göçü arasında bağlantı sağlar gibi görünmektedir (100).

Bazı kemokin reseptörleri çeşitli uyarılarla hücre yüzeyinde artış gösterebilirler. Örneğin CCR2 kemokin reseptörleri lipopolisakkaritlerin varlığında azalır ve böylece hücreleri sadece bu reseptörü aktive eden MCP-1'e karşı cevapsız kılar fakat CCR1 ve CCR5'i aktive eden MIP-1α'ya karşı hücrenin halen cevabı vardır (101). Buna karşın diğer kemokin reseptörlerinin ortaya çıkışı farklı hücre tiplerinin ayrılmasından ve aktivasyonundan sorumludur. Örneğin; CXCR3 aktive yardımcı T lenfosit tip 1 (Th1) lenfositlerinde görülürken, CCR3, eozinofil, bazofil ve aktive Th2 lenfositlerinde görülür. Kemokin reseptörlerinin lökositlerde artışı hücre aracılı Th1 tip immün cevabı ile ya da allerjik Th2 tip cevabın özgül artışı ile olur (102).

Bazı kemokin reseptörleri nöronlar, astrositler, epitelial hücrelerde de bulunur. Bu da kemokin sisteminin lökosit göçü dışında diğer sistemlerde de birtakım fonksiyonları olduğunu düşündürmektedir (103).

Reseptör uyarımı; inozitoltrifosfat oluşumu, hücre içi kalsiyum artışı ve protein kinaz C aktivasyonuna yol açarak hücrenin aktivasyonunu sağlar (104). Kemokinreseptör sinyali ayrıca Ras ve Rho ailelerinin küçük guanozintrifosfat bağlayan proteinlerini de aktive eder (105). Rho proteinler; hücre membranında katlanma, yalancı ayak oluşumu ve fokal adezyon komplekslerinin toplanması gibi aktin bağımlı olayların düzenlenmesiyle hücre motilitesini sağlarlar (106).

Biz de bu çalışmada kemokinlerin şizofreni ile immün sistem arasındaki ilişkinin ortaya konulmasında önemli bir rol oynayabileceğini öne sürerek, MCP-1, SDF-1 gibi kemokinler ile bunların reseptörleri olan CCR-5, CCR-2 ve CXCR-4 genlerindeki polimorfizmlerin, kemokinlerin sentezinde artışa yol açarak, şizofrenideki artmış inflamatuvar cevabı tetikleyebileceğini düşünerek şizofreni ile olan bağlantısını araştırdık.

CCR5Δ32, abdominal aort anevrizma (AAA) riskini artırmaktadır (107). Diğer taraftan, Gonzalez ve arkadaşları CCR5Δ32 aleli taşıyan İspanyol erkeklerin erken miyokard infarktüsüne karşı koruma altında olduklarını keşfetmişlerdir (108). Aynı şekilde, Szalai ve arkadaşları da koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda CCR5Δ32 için hiçbir homozigot bulamadıklarından ve kontrol grubundaki altı hastada CCR5Δ32'de homozigot bulduklarından dolayı, CCR5Δ32 içeren homozigotların kalp

hastalıklarına karşı korunduklarını ifade etmişlerdir (109). Aslında, hastalar ve kontrol grupları arasında CCR5Δ32 alel dağılımı bakımından hiçbir fark yoktu. İlk miyokard infarktüsüne 55 yaşlarından önce yakalanan Çek erkekleri üzerinde yapılan çalışmalarda ve Almanlar tarafından yapılan araştırmalarda (110), koroner atardamar hastalığı ve CCR5Δ32 arasındaki bu ilişki gözlemlenememiştir (111). Dahası, CCR5Δ32 spesifik durumlarda kalsifikasyon oranını da artırmaktadır (112).

268 şizofreni hastası ve 323 sağlıklı kontrolden oluşan bir grupta yapılan bir çalışmada, Rasmussen ve ark. CCR5 delta 32 polimorfizminin şizofreni ile ilişkili bir genetik risk faktör olabileceğini Danimarka populasyonunda ortaya koymuşlardır (113). Ancak, biz bu çalışmada CCR5 delta 32 polimorfizmi ile şizofreni arasında bir ilişki olmadığı sonucuna ulaştık. Buna karşın, CCR5 DELTA 32 D+ genotipli bireylerin kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık için koruyuculuk sağladığını tesbit ettik.

Bununla birlikte yapmış olduğumuz çalışmada, hasta ve kontrol grubu arasında CCR5-A55029G genotip dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğunu tesbit ettik. CCR5-A55029G A+ genotipli bireylerin hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık riskini arttırdığını belirledik. Bunun tersine, CCR5-A55029G AG genotipli bireylerin ise hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık riskini arttırdığını tesbit ettik. CCR5-A55029G polimorfizmi CCR5 geninin ekpresyonunu değiştirerek CCR5 protein sentezini arttırabilir ve böylece inflamatuvar cevap artışına yol açarak şizofreni riskini arttırabileceğini düşünmekteyiz.

Yapmış olduğumuz çalışmada, hasta ve kontrol grubu arasında CCR2-V64I genotip dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu belirlendi. CCR2-V64I WT+ genotipli bireylerin kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık için koruyuculuk sağladığı tesbit edilmiştir. Buna karşın, CCR2-V64I 64I+ genotipli bireylerin hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık riskini arttırdığı gözlenmiştir. Ayrıca, CCR2-V64I wt/wt genotipli bireylerin kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık için koruyuculuk sağladığı tesbit edilmiştir. CCR2-V64I 64I/64I genotipli bireylerin ise hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastalık riskini arttırdığı gözlenmiştir.

CCR2-64I polimorfik varyantının AIDS (114), multiple skleroz (115), serviks ve göğüs kanserleri (116,78) gibi hastalıkların gelişim ve ilerlemesinde koruyucu bir rol oynadığı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Biz CCR2-V64I

polimorfizminin, CCR2 geninde ekspresyon artışına yol açarak CCR2'nin biyolojik aktivitesini değiştirip arttırabileceğini ve böylece inflamatuvar cevap artışına yol açarak şizofreni riskini arttırabileceğini düşünmekteyiz. Böylece, CCR5-A55029G ve CCR2-V64I gen polimorfizmleri şizofreni için yeni birer risk faktörü olabilirler.

Pae ve ark. 123 şizofreni hastası ve 114 sağlıklı kontrolden oluşan bir grupta yapılan bir çalışmada (117) ile Mundo ve ark. (3) ise 191 şizofreni hastası ve 161 sağlıklı kontrolden oluşan bir grupta yapılan başka bir çalışmada MCP-1 genindeki A-2518G polimorfizminin şizofreni hastalığındaki rolünü araştırmışlardır. Yapmış oldukları bu çalışmalarda, MCP-1 genindeki bu polimorfizmin şizofreni riskine herhangi bir etkisinin olmadığını belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da, MCP-1-A-2518G polimorfizminin şizofreni ve kontrol gruplarında hem genotip ve hem de allelik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

CXCR-4 reseptörü SDF-1'in seleftif olarak bu reseptöre bağlanması ile aktive olur. SDF-1 ve CXCR-4 organ vaskularizasyonu, immun sistem ve hematopoetik sistem fonksiyonlarında önemli rol oynamaktadır (118). SDF-1, T lenfositler ve monositler icin kemotaktik faktör, B hücre öncüleri için büyüme faktörü olarak etki eder ve B hücre ve kemik iliği gelişiminde rol oynar (119). SDF-1 kanser hücrelerinde lenfositler üzerindeki etkilerine benzer etkiler oluşturur (120). Kucia ve ark'na ait bir çalışmada da SDF-1 /CXCR-4 ikilisinin önemli bir kemokin/kemokin reseptörü ikilisi olduğu belirtilmiş ve tümör gelişimi ve metastaz süreçlerinde rol oynadıkları gösterilmiştir (121). Embriyolojik olarak SDF-1 oluşumunun bozulması normal gelişimin bozulmasına yol açmaktadır (118).

SDF-1/CXCR-4 etkileşiminin bozulması hematopoetik, kardiyovasküler ve nöral sistem gelişimini negatif yönde etkilemektedir ve embriyonel gelişim defektif olmaktadır. Bu fenotipik değişiklikler SDF-1/CXCR-4 etkileşiminin embriyonel progenitörlerin göçünde önemli rol oynadığını göstermektedir (122). CXCR-4'ün pek çok tümör tipinde metastaz süreçlerinde, organ spesifik tümöral yayılım aşamalarında, tümör hücrelerinin proliferasyonun uyarılmasında, invazyon süreçlerinde ve yeni damar oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir (123). SDF-1, T lenfositler, monositler ve nötrofiller için kemotaktik ajan olup ayrıca pankreas, dalak, over ve ince bağırsak dokularında yüksek seviyelerde, beyin, kolon ve plasenta dokularında düşük seviyelerde eksprese edilmektedir (124). CXCR-4 kemokin reseptörü, SDF-1 aracılı kemotaksi yanıtını oluşturmak üzere T lenfositlerde, monositlerde ve ayrıca nötrofillerde,

nöronlarda, glial hücrelerde, mikroglial hücrelerde ve endotel hücrelerinde bulunur (125). SDF-1 ve CXCR4' ün şizofreni ile ilşkisini araştıran bir çalışma daha önce yapılmamıştır. Biz ilk kez olarak bu genlerdeki polimorfizmlerin şizofreni ile ilşkisini araştırdık.

Yapmış olduğumuz çalışmada, SDF-13'A, CCR5-delta32 ve CXCR4-C138T polimorfizmlerinde hasta ve kontrol gruplarında hem genotip ve hem de allelik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada ilk kez CCR5 ve CCR2 genlerindeki polimorfizmlerin bir Türk popülasyonunda şizofreni riskini artırabileceği gösterildi. Şizofreni değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörlerine bağlı gelişen kompleks bir hastalıktır. Genetik yatkınlık gibi değiştirilemeyen risk faktörlerinin önceden saptanması, şizofreni gelişiminin önlenmesi ya da geciktirilmesi için değiştirilebilen risk faktörleri ile çok daha ciddi ve erken dönemde savaşılması konusunda yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Petronis A. The origin of schizophrenia: Genetic thesis, epigenetic antithesis, and resolving synthesis. *Biol Psychiatry.* 2004; 55:142-146.
2. Rezaki M. Şizofreni nörobiyolojisine kısa bir bakış. *Klinik Psikiyatri Dergisi.* 1998; 1:31-34.
3. Mundo E, Altamura AC, Vismara S, Zanardini R, Bignotti S, Randazzo R, Montresor C, Gennarelli M. MCP-1 gene (SCYA2) and schizophrenia: a case-control association study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005;132B(1):1-4.
4. Sullivan PF. The genetics of schizophrenia. *PLoS Med.* 2005;2(7):e212.
5. Kaplan & Sadock. Klinik Psikiyatri. Synopsis of Psychiatry. Ninth edition. Çeviri editörü: Hamdullah Aydın. 2. baskı. İstanbul: Güneş kitabevi; 2004.
6. Öztürk O.(ed) Ruh Sağlığı ve Hastalıkları; 2004:217-228.
7. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet.* Jun 2004; 19;363(9426):2063-72.
8. Andreasen NC, Nopoulas P, Daniel SO ve ark: Defining the phenotype of schizophrenia: Cognitive Dysmetria and its neurol mechanisms. *Biol Psychiatry* 1999;46:908-920.
9. Türkiye Psikiyatri Derneği. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 2007.
10. Kaplan HI, Sadock JB. (ed) Klinik Psikiyatri; Comprehensive Textbook of Psychiatry 2004:1329-1559.
11. Sadock BJ, Sadock VA. Klinik Psikiyatri. 2. ed. Ankara: Günes Kitabevi; 2005.
12. Alberti KG, Zimmel PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15:539-53.
13. Abi-Dargham A, Laruelle M. Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia insights from brain imaging studies. *Europen Psychiatry* 2005;20:15-27.
14. Tandon R, Jibson MD. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28:9-26.
15. Merikangas KR, Risch N. Will the genomics revolution revolutionize psychiatry? *Am J Psychiatry* 2003;160(4):625-35.

16. Gottesman I. Schizophrenia Genesis: The origins of madness. Newyork: WH Freeman and Company; 1991.
17. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60: 1187-1192.
18. Tyrone D. Şizofrenide Ara Fenotiplerin Kalıtımı. Current Opinion In Psychiatry Turkce Baskı Cilt 1 Sayı 1; 2005.
19. Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Cao LY, Shen YC. Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neuroleptic-free schizophrenia: association with psychopathology. *Schizophr Res.* 2002; 1;57(2-3):247-58.
20. Drexhage RC, Padmos RC, de Wit H, Versnel MA, Hooijkaas H, van der Lely AJ, van Beveren N, deRijk RH, Cohen D. Patients with schizophrenia show raised serum levels of the pro-inflammatory chemokine CCL2: association with the metabolic syndrome in patients? *Schizophr Res.* 2008 Jul;102(1-3):352-5.
21. Reale M, Iarlori C, Feliciani C, Gambi D: Peripheral chemokine receptors, their ligands, cytokines and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2008, 14:147-159.
22. Reale M, Greig NH, Kamal MA: Peripheral chemo-cytokine profiles in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Mini Rev Med Chem* 2009, 9:1229-1241.
23. Iarlori C, Reale M, De Luca G, Di Iorio A, Feliciani C, Tulli A, Conti P, Gambi D, Lugaresi A: Interferon beta-1b modulates MCP-1 expression and production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2002, 123:170-179.
24. Abi-Younes S, Sauty A, Mach F, Sukhova GK, Libby P, Luster AD (2000) The stromal cell-derived factor-1 chemokine is a potent platelet agonist highly expressed in atherosclerotic plaques. *Circ Res.* 2000; 86:131–138.
25. Wang F, Xiu MH, Zhou DF, Cao LY, Wu GY, Kosten TA, Kosten TR, Zhang XY. The CCR5 32-bp deletion allele is rare in a Chinese population. *Schizophr Res.* 2008 Apr;101(1-3):341-3.
26. Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Human chemokines: an update. *Annu Rev Immunol.* 1997;15: 675–705.
27. Ono SJ, Nakamura T, Miyazaki D, Ohbayashi M, Dawson M, Toda M. Chemokines. Roles in leukocyte development, trafficking and effector function. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1185-99.

28. Çıtak FE, Çıtak EÇ, Karadeniz C. Kemokinler ve Hastalıklardaki Yeri. *T Klin Tıp Bilimleri.* 2002; 22: 210-16.
29. Oppenheim JJ, Zachariae COC, Mukaida N, Matsushima K. Properties of the novel proinflammatory supergene intercrine. cytokine family. *Annu Rev Immunol*. 1991; 9:617-48.
30. Baggiolini M, Loestscher P. Chemokines in inflammation and immunity. *Immunol Today* 2000;21:418-20.
31. Mackay CR. Chemokines: immunology's high impact factors. *Nature Immunol* 2001;2:95-101.
32. Murdoch C, Finn A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. *Blood* 2000;95:3032-43.
33. Fernandez EJ, Lolis E. Structure, Function and Inhibition of Chemokines. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2002; 42:469–99.
34. Wenzel UO, Stahi RAK. Chemokines, renal disease and HIV infection. *Nephron*. 1999;81: 5–16.
35. Lodi PJ, Garrett DS, Kuszewski J, Tsang ML, Weatherbee JA, Leonard WJ. High-resolition solution structure of the beta chemokine hMIP-ip by multidimensional NMR. *Science* 1994;263:1762-1767.
36. Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediated inflammation. *N Engl J Med* 1998; 338: 436-445.
37. Kabashima H, Yoneda M, Nagata K, Hirofuji T, Maeda K. The presence of chemokine (MCP-1, MIP-1alpha, MIP-1beta, IP-10, RANTES)-positive cells and chemokine receptor (CCR5, CXCR3)-positive cells in inflamed human gingival tissues. *Cytokine* 2002; 20: 70-77.
38. Mantovani A. The chemokine system: redundancy for robust outputs. *Immunology Today*. 1999; 20: 254–257.
39. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembran, G protein-coupled receptor. *Science*. 1996; 272: 872–877.
40. Moser B, Loetscher P. Lymphocyte traffic control by chemokines. *Nat Immunol.* 2001; 2: 123–128.
41. Bacon KB, Harrison JK. Chemokines and their receptors in neurobiology: perspectives in physiology and homeostasis. *J Neuroimmunol.* 2000; 104:92–97.

42. Dorf ME, Berman MA, Tanabe S, Heesen M, Luo Y. Astrocytes Express functional chemokine receptors. *J Neuroimmunol.* 2000; 111: 109–121.
43. Jiang Y, Salafranca MN, Adhikari S, Xia Y, Feng L, Sonntag MK, deFiebre CM, Pennet NA, Streit WJ, Harrison JK. Chemokine receptor expression in cultured glia and rat experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 1998; 86: 1–12.
44. Mennicken F, Maki R, de Souza EB. Chemokines and chemokine receptors in the CNS: possible role in neuroinflammation and patterning. *Trends Pharmacol Sci.* 1999; 2: 73–78.
45. Siebert H, Sachse A, Kuziel WA, Maeda N, Brueck W. The chemokine receptor CCR2 is involved in macrophage recruitment to the injured peripheral nervous system. *J Neuroimmunol.* 2000; 110: 177–185.
46. McManus CM, Weidenheim K, Woodman SE, Nunez J, Hesselgesser J, Nath A, Berman JW. Chemokine and chemokine receptor expression in human glial elements: induction by the HIV protein Tat, and chemokine autoregulation. *Am J Pathol.* 2000; 156: 1441–1453.
47. Werner CK. Engelhard. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth*. 2007; 99:4-9.
48. Gerard C, Rollins BJ. Chemokines and disease. *Nat Immunol.* 2001; 2: 108–115.
49. Izikson L, Klein RS, Charo IF, Weiner HL, Luster AD. Resistance to experimental autoimmun encephalomyelitis in mice lacking the CC chemokine receptor (CCR)2. *J Exp Med.* 2000; 192: 1075–1080.
50. Ma Q, Jones D, Borghesani PR, Segal RA, Nagasawa T, Kishimoto T, Bronson RT, Springer TA. Impaired B-lymphopoiesis, myelopoiesis, and derailed cerebellar neuron migration in CXCR4- and SDF-1-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 9448–9453.
51. Rollins BJ. Monocyte chemoatt ractant protein-1: a potent regulator of monocyte recruitment in inf lammatory disease. *Mol Med Today*. 1996; 2:198-204.
52. Aukrust P, Ueland T, Müller F, Andreassen AK, Nordoy I, Aas H, Kjekshus J, Simonsen S, Froland SS, Gullestad L. Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1998; 97:1136-1143.

53. Ueda A, Okuda K, Ohno S, Shirai A, Igarashi T, Matsunaga K, Fukushima J, Kawamoto S, Ishigatsubo Y, Okubo T. NF-Kb and Sp1 regulate transcription of the human monocyte chemoattractant protein-1 gene. *J Immunol.* 1994;153:2052-2063
54. Rollins BJ. Chemokines. *Blood* 1997; 90: 909-928.
55. Loestscher P, Seitz M, Clark-Lewis I, Baggiolini M, Moser B. Activation of NK cells by CC chemokines. Chemotaxis, Ca2+ mobilization and enzyme release. *J Immunol* 1996; 156**:** 322-327.
56. Navratilova Z. Polimorphisms in CCL2&CCL5 chemokines/chemokines receptors and their associations with diseases *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2006; 150 (2):191–204.
57. Rovin BH, Lu L and Saxena R. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 259: 344-348.
58. Szalai C, Csaszar A, Czinner A, Szabo T, Panczel P, Madacsy L, ve ark. Chemokine Receptor CCR2 and CCR5 Polymorphisms in Children with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Pediatric Research.* 1999; 1: 82-84.
59. Valdes AM, Wolfe ML, O'Brien EJ, Spurr NK, Gefter W. Val64Ile Polymorphism in CCR2 Is Associated With Reduced Coronary Artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Nov1;22(11):1924-8.
60. Szalai C, Duba J, Proha´szka Z, Kalina A, Szabo´ T, Nagy B, Ve ark. Involvement of polymorphisms in the chemokine system in the susceptibility for coronary artery disease (CAD). Coincidence of elevated Lp(a) and MCP-1 −2518 G/G genotype in CAD patients *Atherosclerosis*. 2001; 158:233–239.
61. Ortlepp JR, Vesper K, Mevissen V. Chemokine receptor (CCR2) genotype is associated with myocardial infarction and heart failure in patients under 65 years of age. *J Mol Med.* 2003;81:363–7.
62. Ortlepp JR, Krantz C, Kimmel M, von Korff A, Vesper K, Schmitz F, ve ark. Additive effects of the chemokine receptor 2, vitamin D receptor, interleukin-6 polymorphisms and cardiovascular risk factors on the prevalence of myocardial infarction in patients below 65 years. *Int J Cardiol.* 2005; *105:90–5*.
63. Yoshie O, Imai T, Nomiyama H. Chemokines in immunity. *Adv Immunol.* 2001; 78:57–110.

64. Murphy PM, Baggiolini M, Charo IF, Hebert CA, Horuk R,Matsushima K. International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors. *Pharmacol Rev.* 2000;52:145–176.
65. Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature.* 1996; 382:722–725.
66. Lucotte G, Mercier G. Distribution of the CCR5 gene 32-bp deletion in Europe. J *Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998; 19:174 177.
67. Smith MW, Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Lomb DA, et al. Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. Hemophilia GroWTh and Development Study (HGDS), Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), Multicenter Hemophilia Cohort Study (MHCS), San Francisco City Cohort (SFCC), ALIVE Study. *Science* 1997;277:959-65.
68. Mummidi S, Bamshad M, Ahuja SS, Gonzalez E, Feuillet PM, Begum K et al. Evolution of human and non-human primate CC chemokine receptor 5 gene and mRNA. Potential roles for haplotype and mRNA diversity, differential haplotype-specific transcriptional activity, and altered transcription factor binding to polymorphic nucleotides in the pathogenesis of HIV-1 and simian immunodeficiency virus. *J Biol Chem* 2000; 275:18946–961.
69. Shieh B, Liau YE, Hsieh PS, Yan YP, Wang ST, Li C. Influence of nucleotide polymorphisms in the CCR2 gene and the CCR5 promoter on the expression of cell surface CCR5 and CXCR4. *Int Immunol*. 2000; 12:1311–1318.
70. Hamada T, Tashiro K, Tada H, et al. Isolation and characterization of a novel secretory protein, stromal cell-derived factor-2 (SDF-2) using the signal sequence trap method. *Gene.* 1996;176:211-4.
71. Tachibana K, Hirota S, Iizasa H. The chemokine receptor CXCR4 is essential for vascularization of the gastrointestinal tract. *Nature*. 1998;393:591-4.
72. Nagasawa T, Hirota S, Tachibana K, et al. Defects of B-cell lymphopoiesis and bone-marrow myelopoiesis in mice lacking the CXC chemokine PBSF/SDF-1. *Nature.* 1996;382:635-8.
73. Murphy PM. Chemokines and the molecular basis of cancer metastasis. *N Engl J Med* 2001;345:833-5

74. Kucia M, Jankowski K, Reca R. CXCR4-SDF-1 signalling, locomotion, chemotaxis and adhesion. *J Mol Histol*. 2004;35:233-45.
75. Winkler C. Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. *Science*. 1998; 279 : 389-93.
76. Soriano A. Plasma stromal cell-derived factor (SDF)-1 levels, SDF1-3'A genotype, and expression of CXCR4 on T lymphocytes: their impact on resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection and its progression. *J Infect Dis*. 2002; 186: 922-31.
77. Zafiropoulos A, Crikas N, Passam AM, Spandidos DA. Significant involvement of CCR2-64I and CXCL12-3a in the development of sporadic breast cancer. *J Med Genet*. 2004; 41: 59.
78. Luker KE, Luker GD. Functions of CXCL12 and CXCR4 in breast cancer. *Cancer Lett.* 2006; 238: 30-41.
79. Taichman RS, et al. Use of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 pathway in prostate cancer metastasis to bone. *Cancer Res*. 2002; 62 :1832-7.
80. Petersen DC, et al. Risk for HIV-1 infection associated with a common CXCL12 (SDF1) polymorphism and CXCR4 variation in an African population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 40: 521-6.
81. Vaday GG. CXCR4 and CXCL12 (SDF-1) in prostate cancer: inhibitory effects of human single chain Fv antibodies. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 5630-9.
82. Köroğlu E. PsikoNozoloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2004.
83. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(12):6917-22.
84. Vaquero Lorenzo C, Baca-Garcia E, Diaz-Hernandez M, Botillo-Martin C, Perez Rodriguez MM, Fernandez-Ramos C. Association between the T102C polymorphism of the serotonin-2A receptor gene and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(6):1136-8.
85. Lung FW, Chen N, Shu BC. Dopamine D4 receptor gene and the -521C>T polymorphism of the upstream region of the dopamine D4 receptor gene in schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2006;16(4):139-43.

86. Hallgren R, Venge P, Wistedt B. Elevated serum levels of lactoferrin and eosinophil cationic protein in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry*. 1982;140:55–60.
87. Ghirnikar RS, Lee YL, Lawrence F. Inflammation in traumatic brain injury: Role of cytokines and chemokines. *Neurochem Res.* 1998; 23: 329-40.
88. Licinio J, Seibyl JP, Altemus M, Charney DS, Krystal JH. Elevated CSF levels of interleukin-2 in neuroleptic-free schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1993; 150:1408–1410.
89. Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A, Maj M. Plasma levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in chronic schizophrenia: Effects of clozapine treatment. *Psychiatry Res. Psychiatry Res* 1997; 71:11–17.
90. Ganguli R, Yang Z, Shurin G, Chengappa KN, Brar JS, Gubbi AV, Rabin BS: Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness. 1994; 51:1-10.
91. Schuld A, Hinze-Selch D, Pollmacher T. [Cytokine network in patients with schizophrenia and its significance for the pathophysiology of the illness] Zytokinnetzwerke bei Patienten mit Schizophrenie und ihre Bedeutung fur die Pathophysiologie der Erkrankung. *Nervenarzt.* 2004; 75, 215–226.
92. Kim YK, Kim L, Lee MS. Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. *Schizophr. Res.* 2000; 44, 165– 175.
93. Boin F, Zanardini R, Pioli R, Altamura CA, Maes M, Gennarelli M. Association between -G308A tumor necrosis factor alpha gene polymorphism and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2001; 6(1):79–82.
94. Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Han H, Jun TY, KimKS, Kwon YS, Serretti A. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism at position _308 and schizophrenia in the Korean population. *Psyvhaitry Clin Neurosci*. 2003; 57:399–403.
95. Bocchio-Chiavetto L,Boin F, Zanardini R, Popoli M, Michelato A, Bignotti S, Tura GB, Gennarelli M. Association between promoter polymorphic haplotypes of interleukin-10 gene and schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2002; 51:480–484.

96. Kokkotou E, Marafelia P, Mantzos EI, Tritos NA. Serum monocyte chemoattractant protein-1 increased in chronic autoimmune thyroiditis. *Metabolism*. 2002; 5(11):1489–1493.

97. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I. Eozinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med.* 1990; 323:1033-1039.

98. Luster AD, Rothenberg ME. Role of the monocyte chemoatractant protein and eotaxin subfamily of chemokines in allergic inflammation. *J Leukoc Biol*. 1997; 62:620-633.

99. Humbert M, Ying S, Corrigan C, Menz G, Barkans J, Pfister R. Bronchial mucosal expression of the genes encoding chemokines RANTES and MCP-3 in symptomatic atopic and nonatopic asthmatics: relationship to the eosinophil-active cytokines interleukin (IL)-5, granulocyte macrophagecolony-stimulating factor, and IL-3. *Am J Respır Celi Mol Biol.* 1997; 16:1-8.

100. Minshall EM, Cameron L, Lavigne F. Eotaxin mRNA and protein expression in chronic sinusitis and allergen-induced nasal responses in seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Celi Mol Biol.* 1997; 17:683-690.

101. Sica A, Saccani A, Borsatti A, Power CA, Wells TN, Luini W. B acterial lipopolysaccharide rapidly inhibits expression of C-C chemokine receptors in human monocytes. *J Exp Med.* 1997; 185:969-974.

102. Sallusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A. Selective expression of the eotaxin receptor CCR3 by human T helper 2 cells. *Science.* 1997; 277:2005-2007.

103. Baggiolini M, Loestscher P. Chemokines in inflammation and immunity. *Immunol Today.* 2000; 21:418-420.

104. Laudanna C, Campbell JJ, Butcher EC. Role of Rho in chemoatractantactivated leucocyte adhesion through integrins. *Science.* 1996; 271:981-983.

105. Lodi PJ, Garrett DS, Kuszewski J, Tsang ML, Weatherbee JA, Leonard WJ. High-resolition solution structure of the beta chemokine hMIP-ip by multidimensional NMR. *Science.* 1994; 263:1762-1767.

106. Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediated inflammation. *N Engl J Med*. 1998; 338: 436-445.

107. Ghilardi G, Biondi ML, Battaglioli L, Zambon A, Guagnellini E, Scorza R.Genetic risk factor characterizes abdominal aortic aneurysm from arterial occlusive disease in human beings: CCR5 Delta 32 deletion. *J Vasc Surg.* 2004; 40(5):995-1000.

108. Gonzalez P, Alvarez R, Batalla A, Reguero JR, Alvarez V, Astudillo A. Genetic variation at the chemokine receptors CCR5/CCR2 in myocardial infarction. *Genes Immun.* 2001; 2:191-195.

109. Szalai C, Duba J, Prohaszka Z, Kalina A, Szabo T, Nagy B. Involvement of polymorphisms in the chemokine system in the susceptibility for coronary artery disease (CAD). Coincidence of elevated Lp(a) and MCP-1-2518 G/G genotype in CAD patients. *Atherosclerosis.* 2001; 158:233–239.

110. Simeoni E, Winkelmann BR, Hoffmann MM, Fleury S, Ruiz J, Kappenberger L. Association of RANTES G-403A gene polymorphism with increased risk of coronary arteriosclerosis. *Eur Heart J.* 2004; 25:1438–1446.

111. Petrkova J, Cermakova Z, Lukl J, Petrek M. CC chemokine receptor 5 (CCR5) deletion polymorphism does not protect Czech males against early myocardial infarction. *J Intern Med.* 2005; 257:564–566.

112. Ortlepp JR, Schmitz F, Mevissen V, Weiss S, Huster J, Dronskowski R. The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2004; 25:514–522.

113. Rasmussen HB, Timm S, Wang AG, Soeby K, Lublin H, Fenger M, Hemmingsen R, Werge T. Association between the CCR5 32-bp deletion allele and late onset of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2006; 163, 507–511.

114. Ioannidis JP, Rosenberg PS, Goedert JJ, Ashton LJ. Effects of CCR5-Delta32, CCR2-64I, and SDF-1 3'A alleles on HIV-1 disease progression: An international meta-analysis of individual-patient data. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 782-795.

115. Miyagishi R, Niino M, Fukazawa T, Yabe I. C-C chemokine receptor 2 gene polymorphism in Japanese patients with multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2003; 145: 135-138.

116. Coelho A, Matos A, Catarino R, Pinto D. Protective role of the polymorphism CCR2-64I in the progression from squamous intraepithelial lesions to invasive cervical carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2005; 96: 760-764.

117. Pae CU, Chung KI, Kim JJ, Yu HS, Lee CU, Lee SJ, Lee C, Jun TY, Serretti A, Paik IH. Monocyte chemoattractant protein-1 promoter_2518 polymorphism and schizophrenia in the Korean population. *Psychiatr Genet.* 2004; 14:65–67.

118. Tachibana K, Hirota S, Iizasa H, et al. The chemokine receptor CXCR4 is essential for vascularization of the gastrointestinal tract. *Nature.* 1998; 393:591-4.

119. Nagasawa T, Hirota S, Tachibana K, et al. Defects of B-cell lymphopoiesis and bone-marrow myelopoiesis in mice lacking the CXC chemokine PBSF/SDF-1. *Nature.* 1996; 382:635-8.

120. Murphy PM. Chemokines and the molecular basis of cancer metastasis. *N Engl J Med.* 2001; 345:833-5.

121. Kucia M, Jankowski K, Reca R, et al. CXCR4-SDF-1 signalling, locomotion, chemotaxis and adhesion. *J Mol Histol.* 2004; 35:233-45.

122. Ma Q, Jones D, Borghesani PR, et al. Impaired B-lymphopoiesis, myelopoiesis, and derailed cerebellar neuron migration in CXCR4- and SDF-1 deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95:9448-53.

123. Chinni SR, Sivalogan S, Dong Z, et al. CXCL12/CXCR4 signaling activates Akt-1 and MMP-9 expression in prostate cancer cells: the role of bone microenvironment-associated CXCL12. *Prostate.* 2006; 66:32-48.

124. Bleul CC, Fuhlbrigge RC, Casasnovas JM, et al. A highly efficacious lymphocyte chemoattractant, stromal cell-derived factor 1 (SDF-1). J Exp Med. 1996; 184:1101-9.

125. Hesselgesser J, Halks-Miller M, DelVecchio V, et al. CD4-independent association between HIV-1 gp120 and CXCR4: functional chemokine receptors are expressed in human neurons. *Curr Biol.* 1997; 7:112-21.

FORMLAR

OLGU RAPOR FORMU (ORF)

Hastanın Adı ve Soyadı:

Doğum Yeri, Yılı ve Ay:

Eğitim Düzeyi (Yıl): O İlk okul O Orta okul O Lise O Üniversite O Lisans üstü

Cinsiyet: **O Kadın** **O Erkek**

El Dominansı: **O Sağ** **O Sol** **O Her İki El**

Medeni Durum: **O Evli** **O Bekar** **O Dul**

Meslek: **O Halen Çalışıyor (.....)**
O Halen Çalışmıyor (.....)
O Hiç Çalışmamış (.....)
O Diğer (emekli, öğrenci) (.....)

Akraba Evliliği **O Var** **O Yok**

Var ise **O 1.Derece** **O 2. Derece** **O 3. Derece**

Hastanın Suicide Girişimi **O Var** **O Yok**

Var ise; **Tarih ve şekli, varsa Presipite edici faktörler**
(.....)

Hastanın Dahili ve Cerrahi Özgeçmişi:

Soygeçmişinde Psikiyatrik Hastalıklar:

Soy geçmişinde Hastalık (Ailede ölüm nedenleri, organik beyin sendromu):

Hastanın Boy ve Kilosu:

Hasta Sigara içiyor mu: **O Evet** **O Hayır**

İçiyorsa günde kaç paket ve kaç yıldır içiyor?

Bırakmış ise kaç yıldır bırakmış ve kaç yıl ne kadar sigara içmiş?

Hasta alkol içiyor mu: **O Evet** **O Hayır**

içiyorsa kaç yıldır ve ne miktarda içiyor?

Bırakmış ise ne kadar süredir içmiyor:

Hastalığa Eşlik Eden Semptomlar: O Sch **O Şizodepresyon** **O Şizoobsesif**

Hastalığın Başlangıç Yaşı:

Hastalığın Süresi:

Akut Dönem Semptomları: **O Pozitif** **O Negatif** **O Diğer**

Başlangıç Dönem Semptomları: **O Pozitif** **O Negatif** **O Diğer**

Hastalığın Alt Tipi: O Paranoid sch. **O Desorganize sch** **O Katatonik sch**

O Ayırtedilmemiş sch **Orezidüel tip** **O Diğer(basit)**

Hastalığın Seyri: **O Sürekli** **O Epizodik** **O Diğer**

Hastaneye Yatış Sayısı:

En son Yatış Tarihi ve Süresi (hafta)
Uygulanmakta Olan Tedavi, Dozu ve Süresi:

O ilaçsız
O atipik NL (.....)
O tipik NL (.....)

O antidepresif drug(.....)
O diğer (Lityum, antiepileptik, kantikolinerjik, ECT) (.....)

Geçmişte Uygulanan Tedavi:

O ilaçsız
O atipik NL (.....)
O tipik NL (.....)
O antidepresif drug(.....)
O diğer (Lityum, antiepileptik, kantikolinerjik, ECT) (.....)

Kaç Yıldır Tedavi Görüyor:

Uygulanan ECT Seans Sayısı:

En Son Uygulanan ECT'nin Tarihi (Kaç ay önce):

Sosyal Destek: Ovar (.....) Oyok

Ailedeki Birey Sayısı:

Ailede Asıl Geliri Kazanan Kişinin Mesleği ve Eğitimi:

Ailenin Yıllık Geliri:

Ailenin Ekonomik Seviyesi:
O kötü O orta Oi yi O çok iyi

Gönüllülerin 24 saat ulaşabilecekleri araştırıcı

Uzm. Dr. İsmail Cem Küçükali
Tel: 0 532 335 55 33

ETİK KURUL KARARI

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

Sayı : 1400 Tarih : 29.07.2011

Konu : Doç. Dr. Bedia AĞAÇHAN hk,

Sayın Doç. Dr. Bedia AĞAÇHAN
Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü
Öğretim Görevlisi

İlgi :25.05.2011 tarihli 446 sayılı yazınız

Sorumlu araştırıcılığını üstlendiğiniz ve Doktora öğrencisi Selçuk DAŞDEMİR'in yürüteceği 2011/1256-659 dosya numaralı "Şizofreni ile Kemokin Genleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması" başlıklı tez çalışması kurulumuzun 27.07.2011 tarihli 10 sayılı toplantısında etik yönden uyun bulunmuş olup, tutanakalr 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		Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 10	Tarih: 27.07.2011
	İstanbul Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Öğretim Üyesi **Doç. Dr. Bedia AĞAÇHAN ve Doktora öğrencisi Selçuk DAŞDEMİR'in** 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 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. Bernn 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	EX	H	
Prof. Dr. Rukiye EKER ÖMEROĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İstanbul Tıp Fakültesi	E	K X	E	H X	EX	H	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Noroloji	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	EX	H	
Uzm. Dr. Ahmet Rıza URAS	Biyokimya	Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araş.Hast.Biyokimya	EX	K	E	H X	EX	H	
Prof.Dr. Ayşen BULUT	Halk Sağlığı	Emekli	E	K X	E	H X	EX	H	
Doç.Dr. Tufan TÜKEK	İç Hastalikları	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	EX	H	
M. Kerim AKMAN	İİBF iktisat bölümü	Özel (Ekonomist)	EX	K	E	H X	E	HX	T.Katılmadı.

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Selçuk	**Soyadı**	Daşdemir
Doğ.Yeri	Bakırköy	**Doğ.Tar.**	01.01.1984
Uyruğu	T.C.	**TC Kim No**	35623781678
Email	selcukdasdemir@yahoo.com	**Tel**	0531-2290697

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora	İstanbul Üniversitesi DETAE Moleküler Tıp ABD.	2013
Yük.Lis.	İstanbul Teknik Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik	2008
Lisans	İstanbul Üniversitesi Tıbbi Biyolojik Bilimler	2006
Lise	İstanbul Kaşgarlı Mahmut Lisesi	2002

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

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

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İngilizce	Çok iyi	iyi	Çok iyi	82,5/80	
Almanca	Zayıf	zayıf	Zayıf		

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

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Office Programları	Çok iyi

Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

Gokkusu C, Cakmakoglu B, **Dasdemir S**, Tulubas F, Elitok A, Tamer S, Seckin S,Umman B. Association Between Genetic Variants of DNA Repair Genes and Coronary Artery Disease. Genet Test Mol Biomarkers. 2013 Jan 31. [Epub ahead of print]

Dasdemir S, Cetinkaya Y, Gencer M, Ozkok E, Aydin M, Cakmakoglu B. Cox-2 gene variants in migraine. Gene. 2013 Jan 26. doi:pii: S0378-1119(13)00062-0. 10.1016/j.gene.2012.12.110. [Epub ahead of print]

Işman FK, Kucukgergin C, **Daşdemir S**, Cakmakoglu B, Sanli O, Seckin S. Association between SDF1-3'A or CXCR4 gene polymorphisms with predisposition to and clinicopathological characteristics of prostate cancer with or without metastases. Mol Biol Rep. 2012v Dec;39(12):11073-9.

Kucukgergin C, Isman FK, **Dasdemir S**, Cakmakoglu B, Sanli O, Gokkusu C, Seckin S. The role of chemokine and chemokine receptor gene variants on the susceptibility and clinicopathological characteristics of bladder cancer. Gene. 2012 Dec 10;511(1):7-11.

Gurdol F, Cakmakoglu B, **Dasdemir S**, Isbilen E, Bekpinar S, Isbir T. -765 G→C and -1195 A→G promoter variants of the cyclooxygenase-2 gene decrease the risk for preeclampsia. Genet Test Mol Biomarkers. 2012 May;16(5):435-8.

Gencer M, **Dasdemir S**, Cakmakoglu B, Cetinkaya Y, Varlibas F, Tireli H, Kucukali CI, Ozkok E, Aydin M. DNA repair genes in Parkinson's disease. Genet Test Mol Biomarkers. 2012 Jun;16(6):504-7.

Karakas M, Januzzi JL Jr, Meyer J, Lee H, Schlett CL, Truong QA, Rottbauer W, Bamberg F, **Dasdemir S**, Hoffmann U, Koenig W. Copeptin does not add diagnostic information to high-sensitivity troponin T in low- to intermediate-risk patients with acute chest pain: results from the rule out myocardial infarction by computed tomography (ROMICAT) study. Clin Chem. 2011 Aug;57(8):1137-45.

Truong QA, Siegel E, Karakas M, Januzzi JL Jr, Bamberg F, Mahabadi AA, **Dasdemir S**, Brady TJ, Bergmann A, Kunde J, Nagurney JT, Hoffmann U, Koenig W. Relation of natriuretic peptides and midregional proadrenomedullin to cardiac chamber volumes by computed tomography in patients without heart failure: from the ROMICAT Trial. Clin Chem. 2010 Apr;56(4):651-60.

Turanli ET, Beger T, Erdincler D, Curgunlu A, Karaman S, Karaca E, **Dasdemir S**, Bolayirli M, Yazici H. Common MEFV mutations and polymorphisms in an elderly population: an association with E148Q polymorphism and rheumatoid factor levels. Clin Exp Rheumatol. 2009 Mar-Apr;27(2):340-3.

BURSLAR

2010 – TÜBİTAK Yurtiçi Doktora Bursu

2006-2008 TÜBİTAK Yurtiçi Yüksek Lisans Bursu

ÇALIŞMA ALANLARI

Moleküler Biyoloji ve Genetik konuları (PCR, Elektroforez, Gen Klonlama vd), Hücre Kültürü, Tek Gen Hastalıkları, Polimorfizm Çalışmaları, Microarray, Kanser Genetiği ve İmmünotedavisi

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Spor, Kitap okuma, Seyahat.