

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ŞİZOFRENİLİ ERKEK HASTALARDA SERUM YÜKSEK
DANSİTELİ LİPOPROTEİN 2, ÖSTRADIOL, TESTOSTERON VE
CİNSİYET HORMON BAĞLAYICI GLOBULİN DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

İrem AYDIN

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliği'nin
Biyokimya Programı İçin Öngördüğü
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

KOCAELİ
2019

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ŞİZOFRENİLİ ERKEK HASTALARDA SERUM YÜKSEK
DANSİTELİ LİPOPROTEİN 2, ÖSTRADIOL, TESTOSTERON VE
CİNSİYET HORMON BAĞLAYICI GLOBULİN DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

İrem AYDIN

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliği'nin
Biyokimya Programı İçin Öngördüğü
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Fatma Ceyla ERALDEMİR

Etik Kurul Proje No: KOU KAEK 2015/126

KOCAELİ
2019

KABUL VE ONAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Tez Adı: Şizofrenili Erkek Hastalarda Serum Yüksek Dansiteli Lipoprotein 2, Östradiol, Testosteron ve Cinsiyet Hormon Bağlayıcı Globulin Düzeyleri Arasındaki İlişki

Tez savunma tarihi: ... / ... / 2019

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Fatma Ceyla ERALDEMİR

Bu çalışma, sınav kurulumuz tarafından Biyokimya Anabilim Dalında BİLİM UZMANLIĞI (YÜKSEK LİSANS TEZİ) olarak kabul edilmiştir.

SINAV KURULU ÜYELERİ		İMZA
ÜNVANI	ADI SOYADI	
BAŞKAN		
ÜYE (DANIŞMAN)		
ÜYE		

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

... / ... / 2019

Prof. Dr. Sema Aşkın KEÇELİ
KOÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Şizofrenili Erkeklerde Serum Yüksek Dansiteli Lipoprotein 2 (HDL2), Östradiol (E2), Testosteron ve Cinsiyet Hormon Bağlayıcı Globulin (SHBG) Seviyeleri Arasındaki İlişki

Amaç: Bu çalışmada hedefimiz, şizofrenili erkeklerde, cinsiyet steroidleri olan östradiol (E2), testosteron seviyeleri, vücutta kolesterolü periferik dokulardan alıp karaciğere getiren yüksek dansiteli lipoprotein (HDL2) ve cinsiyet hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ilişkisini irdelemektir.

Yöntem: DSM-V kriterlerine göre kesin tanı almış ve düzenli olarak takip edilen 18-65 yaş arası 15 şizofrenili erkek hasta ile onların birinci dereceden yakınları (12 kişi) ve 15 sağlıklı erkek kontrol grubu çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin HDL2, E2, TG, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, testosteron ve SHBG seviyeleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.436$, $p=0.126$, $p=0.098$, $p=0.624$, $p=0.202$, $p=0.217$, $p=0.098$, $p=0.089$, $p=0.567$). Sağlıklı kontrol grubu ile hasta yakınları grubundaki bireylerin HDL2 ve östradiol seviyeleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.347$, $p=0.648$, $p=0.614$, $p=0.867$, $p=0.486$, $p=0.905$, $p=0.614$, $p=0.028$, $p=0.075$). Hasta grubu ile hasta yakınları grubundaki bireylerin HDL2, E2, TG, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, testosteron ve SHBG seviyeleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.683$, $p=0.139$, $p=0.548$, $p=0.719$, $p=0.719$, $p=0.581$, $p=0.548$, $p=0.347$, $p=0.300$). Sağlıklı, hasta yakını ve hastalar arasında bu parametreleri karşılaştırdığımızda HDL2 ($p=0.518$) ve östradiol ($p=0.142$), testosteron ($p=0.053$) ve SHBG seviyelerinde ($p=0.213$) gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Sağlıklı kontroller ile hastalar arasında, sağlıklı kontroller ile hasta yakınları arasında ve hastalar ile hasta yakınları arasında HDL2, E2, TG, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, testosteron ve SHBG seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, HDL2, östradiol, testosteron, SHBG

ABSTRACT

Relationship Between Serum High Density Lipoprotein 2, Estradiol, Testosterone and Sex Hormone Binding Globulin Levels in Male Schizophrenic Patients

Objective: We aimed to study the relationship between high-density lipoprotein (HDL2), sex hormone-binding globulin (SHBG) and cholesterol derived sex steroids such as estradiol and testosterone.

Method: 18-65 age 15 schizophrenic patients whom got diagnosed with DSM-V criteria and their 12 healthy relatives and 15 healthy controls are included in the study.

Results: We compared HDL2, E2, TG, total cholesterol, HDL, LDL, VLDL, testosterone and SHBG levels between healthy controls and patients and no significant difference found between two groups (respectively $p=0.436$, $p=0.126$, $p=0.098$, $p=0.624$, $p=0.202$, $p=0.217$, $p=0.098$, $p=0.089$, $p=0.567$). Results were also similar between healthy controls and patient relatives (respectively $p=0.347$, $p=0.648$, $p=0.614$, $p=0.867$, $p=0.486$, $p=0.905$, $p=0.614$, $p=0.028$, $p=0.075$) and between patients and their relatives (respectively $p=0.683$, $p=0.139$, $p=0.548$, $p=0.719$, $p=0.719$, $p=0.581$, $p=0.548$, $p=0.347$, $p=0.300$). We also compared all three groups and found no significant difference in HDL2 ($p=0.518$), estradiol levels ($p=0.142$), testosterone levels ($p=0.053$) and SHBG levels ($p=0.213$) among three groups.

Conclusions: There were no significant differences between healthy controls and patients, between healthy controls and relatives and between patients and their relatives.

Keywords: Schizophrenia, HDL2, estrogen, estradiol, testosterone, SHBG

TEŞEKKÜR

Tıbbi Biyokimya eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Sevinç Kuşkay, Prof. Dr. Mustafa Baki Çekmen, Prof. Dr. Hale Maral Kır, sayın tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Fatma Ceyla Eraldemir'e, Prof. Dr. Mustafa Yıldız'a; istatistiksel analiz çalışmalarında yardımlarını hiç esirgemeyen Prof. Dr. Canan Baydemir'e; desteklerinden dolayı başta Özgür Doğa Özsoy olmak üzere bütün bölüm arkadaşlarıma;

Tüm eğitim ve çalışma hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen, yürümek istediğim yolda beni her zaman yüreklendiren savaşçı annem, sevgili babam, biricik kardeşime, bitmek bilmeyen dertlerimle ne zaman yanında olsam beni dinleyen ve sakinleştiren arkadaşım Hatice Yeşil Duman'a teşekkür ederim.

Tezimi, tüm bu uzun süreç boyunca her daim sabırla yanımda olan ve yaptığım her işte desteğini esirgemeyen, hayat arkadaşım, sevgili eşim Emin Göksel Aydın'a ithaf ediyorum.

TEZİN AŞIRMA OLMADIĞI BİLDİRİSİ

Tezimde başka kaynaklardan yararlanılarak kullanılan yazı, bilgi, çizim, çizelge ve diğer malzemeler kaynakları gösterilerek verilmiştir. Tezimin herhangi bir yayından kısmen ya da tamamen aşırma olmadığını ve bir intihal programı kullanılarak test edildiğini beyan ederim.

... / ... / 2019

İREM AYDIN

İmza

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
TEZİN AŞIRMA OLMADIĞI BİLDİRİSİ	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ÇİZİMLER DİZİNİ	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1 Şizofreni	1
1.1.1. Tarihçe	1
1.1.2. Epidemiyoloji	2
1.1.3. Risk Faktörleri	2
1.1.4. Mekanizma ve Patofizyoloji	3
1.1.5. Tanı Kriterleri	6
1.2. Kolesterol	7
1.2.1. Kolesterol Biyosentezi	8
1.2.2. Kolesterol Metabolizması ve Taşınması	10
1.3. Östrojen	14
1.4. Testosteron	15
2. AMAÇ	17
3. YÖNTEM	19
3.1. Olguların Seçimi ve Örneklerin Toplanması	19
3.2. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	19
3.3. Östrojen Düzeyi Ölçümü	19
3.4. Serbest Testosteron Düzeyi Ölçümü	20
3.5. Cinsiyet Hormon Binding Globülin Düzeyi Ölçümü	20
3.6. HDL-2 Düzeyi Ölçümü	20
3.7. Trigliserid Düzeyi Ölçümü	20
3.8. Total Kolesterol Düzeyi Ölçümü	20
3.9. HDL Düzeyi Ölçümü	20
3.10. LDL Düzeyi Ölçümü	20
3.11. VLDL Düzeyi Ölçümü	20
3.12. İstatistiksel İncelemeler	21

4. BULGULAR	22
5. TARTIşMA	28
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	35
KAYNAKLAR DİZİNİ	36
EKLER	43
ÖZGEÇMİş	48



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT2:	5-hidroksitriptamin
AESOP:	Aetiology and Ethnicity in Schizophrenia and Other Psychoses
Asetil-KoA:	Asetil Koenzim A
Asetoasetil-KoA:	Asetoasitil koenzim A
ATP:	Adenozin-3-Fosfat
CETP:	Kolesterol Enzimi Ester Transfer Proteini
CO2:	Karbon Dioksit
DHEA:	Dihidroepiandrostenedion
DM:	Diabetes Mellitus
DSM 5:	Diagnostik and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition
E1:	Östron
E2:	Östradiol
E3:	Östriol
ELISA:	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ER:	Endoplazmik Retikulum
GABA:	Glutamat ve Gamma Aminobütirik Asit
GAD1:	Glutamat Dekarboksilaz-1
H2O:	Su
HDL:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HL:	Hepatik Lipaz
HMG-KOA SENTAZ:	3-Hidroksi-3-Metilglutaril-Koenzim A Sentaz
HMG-KOA:	3-Hidroksi-3-Metilglutaril-Koenzim A
HPA:	Hipotalamik-Hipofizer-Adrenal
IDL:	Ara Dansiteli Lipoprotein
IgG:	İmmunglobulin-G
LCAT:	Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LDL:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LPL:	Lipoprotein Lipaz
M1:	Muskarinik
NADPH:	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat Hidrojen
NMDA:	N-metil-D-aspartat

PET: Pozitron Emisyon Taraması

SR-B1: Çöpçü Reseptör Sınıf-B1

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

SHBG: Cinsiyet Hormon Bağlayıcı Protein



ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 1.1. Kolesterol molekülünün yapısı	8
Çizim 1.2. Skualenden kolesterol sentezi	9
Çizim 1.3. Bir lipoprotein olan şilomikronun yapısı	10
Çizim 1.4. Şilomikron taşınımı	11
Çizim 1.5. VLDL, IDL ve LDL taşınımı	12
Çizim 1.6. HDL siklusu ve ters kolesterol taşınımı	13
Çizim 1.7. Östradiol ün (E2) yapısı	14



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Dansitelerine göre lipoprotein sınıflandırması	10
Çizelge 4.1. Demografik veriler	22
Çizelge 4.2. Sağlıklı kontroller ile hastalar bireylerin HDL2 ve östradiol seviyelerinin karşılaştırılması	24
Çizelge 4.3. Sağlıklı kontroller ve hastalar bireylerin TG ve Total Kolesterol seviyelerinin karşılaştırılması	24
Çizelge 4.4. Sağlıklı kontroller ile hasta bireylerin HDL, LDL ve VLDL seviyelerinin karşılaştırılması	24
Çizelge 4.5. Sağlıklı kontroller ile hasta bireylerin SHGB ve Testosteron seviyelerinin karşılaştırılması	24
Çizelge 4.6. Hastalar ile hasta yakınlarının HDL2 ve östradiol seviyelerinin karşılaştırılması	25
Çizelge 4.7. Hastalar ile hasta yakınlarının TG ve Total Kolesterol seviyelerinin karşılaştırılması	25
Çizelge 4.8. Hastalar ile hasta yakınlarının HDL, LDL ve VLDL seviyelerinin karşılaştırılması	25
Çizelge 4.9. Hastalar ile hasta yakınlarının SHGB ve Testosteron seviyelerinin karşılaştırılması	25
Çizelge 4.10. Sağlıklı bireyler ile hasta yakınlarının HDL2 ve östradiol seviyelerinin karşılaştırılması	26
Çizelge 4.11. Sağlıklı bireyler ile hasta yakınlarının TG ve Total Kolesterol seviyelerinin karşılaştırılması	26
Çizelge 4.12. Sağlıklı bireyler ile hasta yakınlarının HDL, LDL ve VLDL seviyelerinin karşılaştırılması	26
Çizelge 4.13. Sağlıklı bireyler ile hasta yakınlarının SHGB ve Testosteron seviyelerinin karşılaştırılması	26

1. GİRİŞ

1.1 Şizofreni

Şizofreni ve şizofreni benzeri psikotik bozukluklar sinir bilimleri alanındaki en önemli psikiyatrik hastalıklar arasında yer almaktadır. Şizofreni, özellikle beynin algı, bilişsel işlevler, düşünce ve duygulanım gibi işlevlerini etkileyen ve birçok dış faktörden etkilenen karmaşık bir psikiyatrik bozukluktur (Ceylan 2001).

Aynı zamanda şizofreni, dünya erişkin nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen ciddi bir nöropsikiyatrik bozukluktur. Klinik olarak; düşünce bozukluğu, sözel varsanı ve sanrılar gibi pozitif belirtilerin yanı sıra; motivasyon eksikliği ve duygularını ifade etmede eksiklik (künt duygulanım) gibi negatif belirtilerin karakterizedir. Bunun yanı sıra şizofreni hastası bireylerde dikkat, sözel ve görsel öğrenme ile hafıza, neden-sonuç ilişkisi gibi bilişsel alanlarda da bozukluk görülmektedir (Nuechterlein ve diğ. 2004). Nöroanatomik olarak şizofreni, multipl beyin bölgelerini etkileyen geniş çaplı yapısal ve fonksiyonel anomalilerle karakterizedir (Mueser ve Jeste 2008).

1.1.1. Tarihçe

Şizofreni hastalarında sık görülen semptomların yazılı tanımlarına tarih boyunca rastlanmaktadır. İlk olarak Yunan hekimleri büyüklük ve paranoya sanrılarını, bilişsel ve kişisel işlevlerde bozulmayı tanımlamıştır. Şizofreni, 18.yüzyılda çalışmaya ve tedaviye değer bir tıbbi durum olarak ortaya çıkmıştır (American Psychiatric Association 2013).

Çok eski zamanlardan beri şizofrenik semptomlarla ilgili bilgilere rastlansa da bu hastalıkla alakalı önyargılardan 19.yüzyılda uzaklaşmaya başlanmıştır. 19.yüzyılın ortasından sonuna kadar psikiyatrik bozukluklarda birçok klinik kategori tanımlanmıştır; fakat ruhsal hastalığın çeşitli dışavurumları, ayırt edilebilir klinik sendromlara dahil edilememiştir. Şizofreni, ilk olarak 1860'da Fransız psikiyatrist Benedict A. Morel tarafından, ergenlikte başlayıp yıkım gösteren hastalar için “dementia praecox” terimi şeklinde kullanılmıştır. 1863 yılında ise Karl Ludwig Kahlbaum “paraphrenia hebetica” terimini kullanmış ve katatoni semptomlarını tanımlamıştır. 1871'de Ewald Hecker “hebephrenie” terimini ile sürmüştü; 1909'da ise Stranksy, intrapsişik ataksi kavramı içinde “dementia praecox” un entellektüel ve de fonksiyonel işlevlerde koordinasyon kaybıyla ilişkili olduğunu ortaya atmıştır. 1911 yılında Eugen Bleuer demansın, “dementia praecox” un karakteristik özelliklerinden biri olmadığını fark ederek bu bozukluğa, “şizofreni (zihnin yarılması)” ismini önermiştir. Bleuer ayrıca birincil ve ikincil semptom konseptini

ortaya koyarak 4 primer semptomu (anormal assosiasyon, ambivalans, anormal affekt ve otistizm) tanımlamıştır (Mueser ve Jeste 2008).

Günümüzde şizofreniyle ilgili bilgilerde ulaşılan noktada, hastalığın az çok tedaviye dirençli, bir ömür boyu devam eden ve antipsikotik tedavi ile birlikte hastaların hastane dışında da yaşamlarını sürdürebildikleri bir sendrom olduğu bilinmektedir.

1.1.2. Epidemiyoloji

Şizofreni her türlü toplumda sık görülen ruhsal bozukluklardan olmasına karşın gerçek sıklık ve yaygınlığı üzerindeki veriler değişkendir (Karakuş ve Sert 2017). Amerika’da yapılan geniş alan çalışmasında bir yıllık prevalans %1, yaşam boyu prevalans ise %1,5 olarak saptanmıştır (Köroğlu ve Güleç 2007). Şizofreni prevalansı üzerine yapılan en detaylı çalışma Finlandiya’da yapılmış olup prevalans %0,87 bulunmuştur (Perälä ve diğ. 2007); fakat coğrafik bölgeler arasında prevalans oranları 5 kata kadar değişebilmektedir (McGrath ve diğ. 2008). Türkiye’de 2011 yılında yapılmış geniş kapsamlı bir sistematik derlemede ise, yaşam boyu prevalans 1000 kişide 8,9 olarak bulunmuştur (Binbay ve diğ.2011).

Şizofreni hastalığı olan bireylerin ortalama yaşam süresi normal bireylerden daha azdır. Sistematik bir derlemede standardize mortalite oranı 2,6 bulunmuştur. Bu ölümlerin ana nedeni hastalığın erken dönemlerinde intihar iken ilerleyen yıllarda yerini kardiyovasküler hastalıklara bırakır (McGrath ve diğ. 2008). Şizofrenili hastalar arasında yaygın olan sigara kullanımı ve artmış sağlıksız yaşam tarzı ile antipsikotik ilaçların obeziteye yol açması yüzünden bu bireylerde artmış metabolik sendrom ve diyabet riski ile kardiyovasküler ve respiratuar ölümler fazladır (Hoang ve diğ. 2011).

1.1.3. Risk Faktörleri

Prenatal ve Perinatal Olaylar – Doğum esnasında ve fetal yaşamda aşırı komplikasyon yaşayan bireylerin ileriki hayatlarında şizofreni gelişme oranı artmıştır (Hoang ve diğ. 2011). Buna ek olarak kışın sonuna doğru ve bahar aylarında doğan bireyler, şizofrenili bireyler arasında artmış bir nüfusa sahiptir (yaklaşık olarak %7-10 arasında artmıştır). Bu artış; annenin respiratuar enfeksiyonlara maruziyeti, annenin malnutrisyonu ve kış aylarında folik asit ve D vitamini eksikliğindeki artış ile ilişkili olabilir. Ayrıca annede artmış *Toxoplasma gondii* immünglobulin-G (IgG)’si ile doğan bireylerde şizofreni olma olasılığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Brown ve diğ. 2005).

Cinsiyet ve Genetik – Şizofreni sıklığı erkeklerde kadınlara oranla 1,4 kat daha fazla görülmektedir. Hastalık ayrıca erkeklerde daha şiddetlidir. Buna ek olarak erkeklerde şizofreninin gelişme zamanı kadınlardan daha erken olup erkeklerde görülme sıklığı 20-24 yaşlar arasında pik yapmaktadır (Castle ve diğ. 1998). Ayrıca ikiz çalışmalarında da gözlemlendiği üzere şizofreni yüksek oranda kalıtsaldır (Cardno ve Gottesman 2000).

Sosyal Zorluk – Fiziksel taciz, cinsel taciz ve kötü davranılma gibi birçok çocukluk dönemi sıkıntıları, artmış şizofreni riski ile ilişkilendirilmiştir (Stilo ve Murray 2010). Ayrıca psikoz hastalarının geçmişleri incelendiğinde, hastalığın başlangıcından önce bir çoğunun fiziksel saldırı gibi birçok zorlu yaşam olaylarına maruz kaldıkları görülmüştür (Beards ve diğ. 2013). Bu çevresel faktörlerin bağımsız birer risk faktörü olup olmadığı tartışma konusudur. Bunu destekleyen kanıtlar, birçok çevresel faktörün striatal dopamin sentezi üzerinde etkisi olduğunu gösteren pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmalarından gelmektedir (Howes ve Murray 2014).

Kentsel Çevre – Şizofreninin en sık görüldüğü yerler şehir merkezlerinin gelişmemiş bölgeleri olduğu ilk kez 1939 yılında Chicago’da not edilmiştir (Stilo ve Murray 2010). Bu ilişki yakın zamanda İngiltere’de yapılan “Aetiology and Ethnicity in Schizophrenia and Other Psychoses” (AESOP) çalışmasında tekrar gösterilmiştir. Verilere göre Nottingham ve Bristol gibi küçük şehirlerdeki şizofreni insidansı, Londra’daki insidansın yarısından az olduğu görülmüştür. Londra’da şizofreni hastalarının daha yoğun olduğu bölgeler, sosyal dayanışmanın en düşük olduğu yerler olduğu saptanmıştır (Kirkbride ve diğ. 2006) ki bu bulgu, Chicago’da yapılan çalışmadaki ile uyumludur. Danimarka’da yapılan bir çalışmada büyük şehirlerde doğmuş ve özellikle bu şehirlerde büyümüş bireylerin, daha az kentleşmiş çevre tecrübesine sahip bireylere göre artmış şizofreni riskine sahip olduğunu göstermektedir (Pedersen ve Mortensen 2001).

1.1.4. Mekanizma ve Patofizyoloji

Şizofreninin, erken dönemde beyin gelişimini ve ilerleyen dönemlerde yaşam deneyimlerine biyolojik adaptasyonun gelişimini etkileyen genetik ve çevresel faktörlerin arasındaki kompleks bir ilişki sonucu olduğu yönündeki hipotez günümüzde kabul görülmüştür (Howes ve Murray 2014). Önceki yıllarda yapılan post-mortem çalışmalarda gros beyin anomalisi olduğu yönündeki çalışmalar, yerini belirli hücre popülasyonunun fonksiyonel durumunu ve hücreler arası iletişimin mimarisini kapsayan daha derin bir patolojiye sahip olduğuna yönelik çalışmalara bırakmıştır. Psikotojenik ve antipsikotik ilaçları içeren farmakolojik çalışmalar nörotransmitter mekanizmaya yoğunlaşan

hipotezleri arttırmış; fakat bu da kompleks bir klinik sendromu açıklamada yetersiz kalmıştır. Genetik risk faktörlerinin keşfi mekanizma üzerine olan çalışmaların gidişatını değiştirmiştir; çünkü risk-ilişkili genler bu bozukluğun altındaki mekanizmaya katkıda bulunmaktadır. Dokudaki genetik ilişkiler ve moleküler değişiklikler temel beyin mekanizmalarına işaret etse de beyin bilgi işleminde anormallik şizofreniye daha çok uymaktadır. Bu yüzden yaşayan bireylerde yapılan beyin fonksiyonu çalışmaları; genetik riskler, beyin biyolojisi ve klinik durum arasındaki ilişkiyi sağlamakta önemli bir rol oynamaktadır (Kahn ve diğ. 2015).

Şizofreninin genetik ilişkisinin bulunmasından önce birçok ikinci derecede kanıt, patogeneizde dopamin, glutamat ve gamma aminobütirik asit (GABA) nörotransmitterlerinin rol oynadığını göstermektedir (Fusar-Poli ve Meyer-Lindenberg 2013). Şizofreni hastaları üstünde yapılan post-mortem çalışmalar bu nörotransmitterlerin her birinin şizofrenide bozulduğunu gösterir; fakat bu bozulmaların primer patogenetik mekanizmayı yansıttığına dair çelişkiler mevcuttur.

Dopaminetik ilaçlar paranoid durumu ve tuhaf davranışları tetiklerken, dopaminolitik ilaçlar şu an mevcut olan ana antipsikotik ilaçlardır. Bu etkiler, dopamin reseptörleri gibi striatumdaki dopamin sinaptik reseptörleri ile ilgili çalışmalar ile tutarlılık gösterir ve şizofreni hastası bireylerin beyinlerinde artmış dopamin reseptör ekspresyonunu olduğuna dair raporlar mevcuttur (Kaalund ve diğ. 2014).

N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri öğrenme ve hafıza için önemli reseptörlerdir. Ketamin ve fensiklidin gibi NMDA antagonistleri bir bakıma şizofreni hastalarınıninkine benzer psikoz-benzeri dissosiyatif durum, bilişsel defisitler ve “tuhaf” davranışlara yol açar. Şizofreni hastalarının beyinlerinin incelendiği birkaç post-mortem çalışmada glutamaterjik nöron sayısında, dendritik dallanma sayısında ve dendritik omurga yoğunluğunda azalmayı içeren glutamaterjik anormali gözlenirse de, bu bulgular çalışmalar arasında tutarsızlık ve değişkenlik göstermektedir (Hu ve diğ. 2015). Şizofreni hastalarında post-mortem bulunan dopamin ve glutamat disfonksiyonunun tersine, post-mortem GABAerjik anormallerin kanıtları sürekli olarak gözlenmiştir (Lewis 2014). GABAerjik nöronlar sayıca azalmasa da, GABA sentezinin enzimi olan glutamat dekarboksilazın gen ekspresyonu (GAD1) bozulmuş ve şizofreni hastası bireylerin beyin dokularında hem gros morfolojik değişiklikler hem de hücrese seviyede azalmış GABA'nın yol açtığı nöronal aktivite ile ilişkili moleküler belirteçler gözlenmiştir (Guillozet-Bongaarts ve diğ. 2014). Dopaminin kortekste hem glutamaterjik hem de GABAerjik nöronların uyarılabilirliği üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulursa, bu nörotransmitterler hakkındaki buluşlar

nöronal ağ içindeki kompleks etkileşime ışık tutabilir. Son olarak post-mortem şizofreni çalışmaları, hastalıktaki beyin disfonksiyonuna katkıda bulunabilecek birkaç potansiyel faktörü daha gözlemlemiştir: anormal oligodendrosit biyolojisi (Roussos ve diğ. 2012) ve inflamatuvar yanıt (Fillman ve diğ. 2014). Yakın zamanda yapılan bir klinik çalışma, antipsikotik tedavide 5-hidroksitriptamin (5-HT₂) serotonin reseptörü ve muskarinik (M₁) asetilkolin reseptörünün rol oynadığını bulmuşlardır.

İlginç olarak, şizofreni ile ilişkili birçok gen fetal gelişim sırasında öncelikli ekspresyon göstermektedir (Gulsuner ve diğ. 2013). Bu gözlem önceden varolan şizofreninin yaşamın erken yaşlarında başladığına dair olan hipotezle uyumaktadır (Howes ve Murray 2014). Buradan şizofreninin bir hastalıktan öte belirli bir ivedi bir deneyime yanıt veren belirli bir modele sahip bir beyin olgunlaşması durumu olduğu düşünülebilir (Weinberger 1987).

PET (18-fluorine dihydroxyphenylalanine) kullanılarak dopamin uptake i üzerine yapılan moleküler nöro görüntüleme çalışmaları istikrarlı olarak şizofreni hastalarında -hem psikoz hem de prodromal dönemde- artmış striatal uptake i raporlamışlardır ve striatal uptake i prefrontal korteks aktivitesine bağlamışlardır (Meyer-Lindenberg ve diğ. 2002).

Şizofreninin negatif semptomları ile beynin ödül merkezi ve sosyal biliş ile duygusal regülasyon merkezi ilişkili bulunmuştur. Ödüle olan ventral striatal yanıt şizofreni de sürekli azalmaktadır. Bu bozukluğa sahip olan bireylerde amigdalanın duygusal resimlere verilen yanıtı da azalmıştır. Buna ek olarak diğer sağlıklı aile bireyleri ile karşılaştırıldığında şizofreni hastası bireylerde medial prefrontal korteks ve amigdala arasındaki ilişki azalmıştır (Aleman ve Kahn 2005).

Şizofrenideki birçok konuda cinsiyet farklılığı bulunur ve bunlardan bazıları yaklaşık 100 yıl boyunca belgelenmiştir; fakat kadın ile erkek arasındaki en önemli fark başlangıç yaşıdır. Kadınların başlangıç yaşının erkeklerden ortalama olarak 1-5 yıl daha geç olduğu görülmüştür (Häfner 2003). Ayrıca cinsiyetler arasında negatif ve pozitif semptomlarda farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Şizofreni teşhisi konulan kadınlar, erkeklere göre daha iyi hastalık seyri gösterir. Örnek olarak kadınların hastaneye yatışı daha azdır ve daha yüksek oranda bir işte çalışma gösterirler, ayrıca evlenme ve ailesiyle ve arkadaşlarıyla ilişki içinde kalması daha olasıdır (Ochoa ve diğ. 2012). Erken başlangıçlı şizofreni için semptomların şiddeti ve tipi erkek ile kadın arasında farklılık göstermez; fakat kadında semptomlar menopoza sonra şiddetlenme eğilimi gösterir ve bu dönemde semptomlar erkeklerden daha şiddetli seyreder (Opjordsmoen 1991). Ayrıca beyin morfolojisinde de cinsiyetler arasında değişiklikler göstermektedir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hem erkekte hem de kadında hipokampusün küçüldüğü; fakat hemcins sağlıklılar ile

şizofreni hastası bireyler karşılaştırıldığında erkekte azalmış sol temporal lob ve inferior parietal lob hacmi görülürken, kadınlarda ise bir farklılık olmadığı görülmüştür (Bryant ve diğ. 1999)

Şizofrenide olan bu cinsiyet farklılığı araştırmacıları, ovarian hormonlardan biri olan östrojenin kadınlarda koruyucu bir rol oynadığı düşüncesine itmiştir (Häfner 2003). Puberte sırasında artan östrojen kadınlarda şizofreninin başlangıcını ertelemesi buna örnek olabilir. Bununla ilişkili olarak kadınlarda menarş yaşının da şizofreninin başlangıç yaşının ve başlangıçtan sonraki semptomların şiddeti ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (Hochman ve Lewine 2004). Menopoz sonrası dönemde kadınlarda menopoz öncesi döneme kıyasla semptomlar daha şiddetli olup tedavide daha yüksek doz nöroleptiklere ihtiyaç duymaktadırlar (González-Rodríguez ve diğ. 2016). Çalışmalar ovaryan sikluslar esnasında östrojen seviyesi ile pozitif ve negatif semptomların şiddeti arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. Menstruel siklusta östrojen seviyesinin en düşük olduğu zamanlarda psikotik ataklarda bir artış olduğu gözlenmiş olup ayrıca bu dönemlerde kadın hastaların hastaneye yatışının daha az olduğu gözlenmiştir. Ek olarak bununla ilişkili olarak hamilelik döneminde psikotik semptomlarda iyileşme ve hamilelik sonrasında tekrar kötüleşme görülmüştür (Kendell ve diğ.1987).

1.1.5. Tanı Kriterleri

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM 5)'a göre şizofreni tanı kriterleri şöyledir:

A. Karakteristik Belirtiler: Bir aylık bir dönem boyunca (başarı ile tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden ikisi bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir:

1. Hezeyanlar (sanrılar)
2. Hallusinasyonlar (varsanılar)
3. Dağınık konuşma
4. İleri derecede dağınık ya da katatonik davranış
5. Negatif semptomlar; Duygusal katılımda azalma ya da kalkışmama

B. Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: İş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır. Başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişiler arası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir.

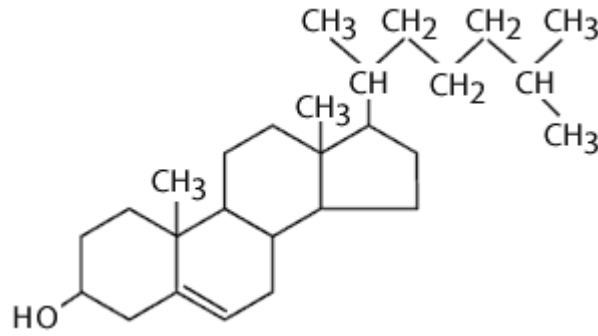
- C. Süre: Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az altı ay sürele kalıcı olur. Bu altı aylık süre, en az bir ay sürele (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A Tanı Ölçütünü karşılayan semptomları kapsamalldır; prodromal ya da rezidüel semptomların bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif semptomlarla ya da A Tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçimleriyle kendilerini gösterebilir.
- D. Şizoaffectif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun Dışlanması: Şizoaffectif Bozukluk ve Psikotik Özellikler Gösteren Duygudurum Bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya (1) Aktif-evre semptomları ile birlikte aynı zamanda Majör Depresif, Manik ya da Mikst Epizotlar ortaya çıkmamıştır ya da (2) Aktif-evre semptomları sırasında Duygudurum epizotları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.
- E. Madde kullanımının/genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağılı olarak ortaya çıkmamıştır.
- F. Bir Yaygın Gelişimsel Bozuklukla olan ilişkisi: Otistik Bozukluk ya da diğeri bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay sürele (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da hallüsinasyonlar da varsa Şizofreni ek tanısı konabilir.

1.2. Kolesterol

Kolesterol en çok tanınan lipittir (Çizim 1.1) (Murray ve diğ. 2004). Bir sterol molekülü olan kolesterol hayvan hücrelerine özğüdür, vücutta kortikosteroidler, cinsiyet hormonları, safra asitleri ve D vitamini gibi diğeri tüm steroidlerin öncüsüdür ve pek çok canlı için hayati öneme sahip bir moleküldür (Murray ve diğ. 2004).

Kolesterol, dokularda ve plazma lipoproteinlerinde serbest kolesterol veya uzun zincirli yağ asitleri ile birleşmiş olarak kolesteril esteri hâlinde bulunur. Birçok dokuda asetil koenzim A (asetil-KoA)'dan sentezlenir ve sonunda vücut safrasında kolesterol veya safra tuzları hâlinde atılır.

Kolesterol amfipatik bir lipittir, bu nedenler, zarların ve plazma lipoproteinlerinin dış katmanının önemli bir yapı taşıdır. Kolesterolün 27 karbonlu yapısı karmaşık bir biyosentetik yolu akla getirir de, karbon atomlarının tamamı basit bir öncül olan asetattan sağlanır ve üretimden esas olarak endoplazmik retikulum (mikrozomal, ER) ve sitozolik bölümler sorumludur (Murray ve diğ. 2004).



Çizim 1.1. Kolesterol molekülünün yapısı (Murray ve diğ. 2004)

1.2.1. Kolesterol Biyosentezi

Kolesterol biyosentezi 4 basamakta gerçekleştirilir;

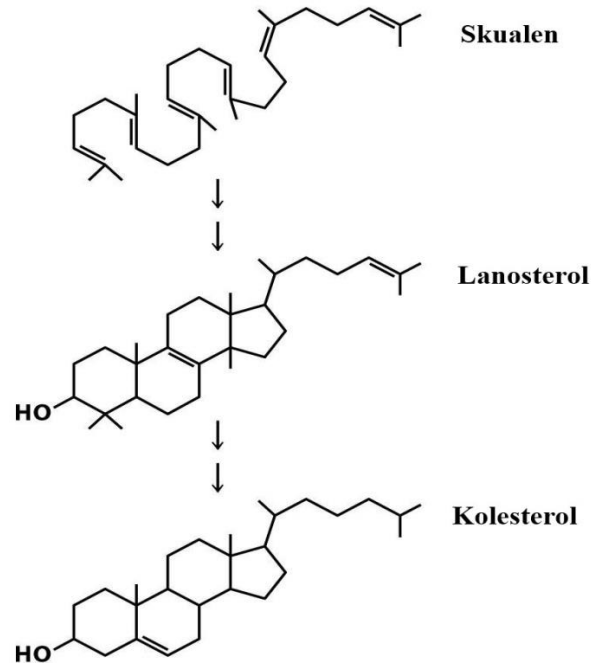
- 6 karbonlu bir bileşik olan mevalonat, Asetil-KoA'dan sentezlenir
- Mevalonat, karbondioksit (CO₂) kaybederek iki adet aktifleşmiş izopren birimine dönüşür
- Altı adet aktifleşmiş izopren birimi skualeni oluşturmak için polimerleşir
- Skualen, dört halkalı steroid çekirdeğine dönüşür ve bundan sonra birçok ara basamaktan sonra lanosterolden kolesterol oluşumu (Nelson ve Cox 2013)

Kolesterol sentezinin ilk basamağında, iki molekül asetil-KoA, tiyolaz enzimiyle katalizlenen bir tepkime sonucu asetoasetil koenzim A (asetoasetil-KoA) oluşturmak üzere birleşir. Bir diğer seçenek olarak da karaciğerdeki mitokondrilerdeki ketogenez yolunda yapılan asetoasetat sitozole sızar ve adenosin trifosfat (ATP) ile KoA'ya ihtiyaç duyan asetoasetil-KoA sentaz ile asetoasetil-KoA'ya etkinleştirilir. Asetoasetil-KoA, bir diğer sitozolik enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA sentazın (HMG-KoA sentaz) katalizlemesiyle, üçüncü bir asetil-KoA molekülü ile birleşerek HMG-KoA'yı oluşturur. Daha sonraki tepkime iki NADPH molekülünün sağladığı iki elektronla HMG-KoA mevalonata indirgenir ve bu tepkime aynı zamanda kısıtlayıcı bir basamaktır (Nelson ve Cox 2013).

İkinci basamakta, üç adenosin ATP molekülünden koparılan fosfat grubu, mevalonata aktararak ara ürün olan 3-fosfo-5-pirofosfomevalonat oluşturulur, sonrasında da bu ara üründen bir molekül fosfat ve bu fosfat molekülünün yakınındaki karboksil gruplarından biri ayrılarak, kolesterol sentezinin merkezini oluşturan iki molekülden biri olan izopentenil difosfatı (Δ^3 -İzopentenil pirofosfat) oluşturur. İzopentenil pirofosfat izomeraz enziminin yardımıyla izopentenil difosfatın izomerleşmesi sonucu oluşan dimetilallil pirofosfat da bir diğer aktif moleküldür (Murray ve diğ. 2004).

Üçüncü basamakta, izopentenil difosfat ve dimetilallil pirofosfat, baş-kuyruk kondensasyonu geçirerek bir molekül pirofosfatın ayrılmasıyla 10 karbonlu geranil pirofosfatı oluşturur. Oluşan geranil pirofosfat başka bir izopentenil difosfat ile baş-kuyruk kondensasyonu yapar ve 15 karbonlu bir molekül olan farnesil pirofosfat oluşur. İki molekül farnesil fosfat, ilk önce bir inorganik fosfat çıkartılmasıyla preskualen difosfat oluşturur ve NADPH ile indirgenme sonrasında geriye kalan inorganik pirofosfatın radikalinin uzaklaştırılmasıyla pirofosfat uçlarından birleşir ve 30 karbonlu Skualen yapısı oluşur (Nelson ve Cox 2013).

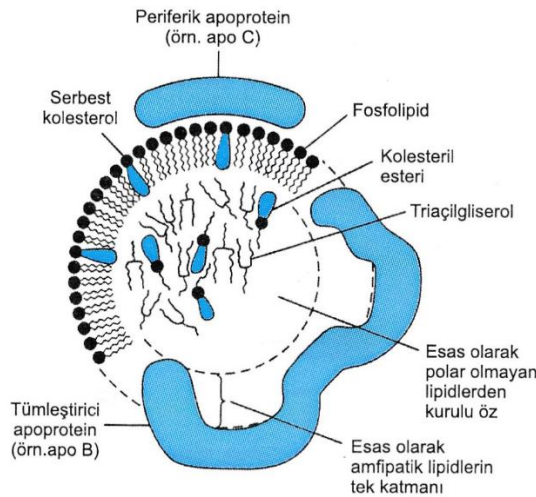
Skualen molekülünün doğrusal yapısı incelendiği zaman sterollerin (lanosterol, ergosterol, kolesterol, vb.) halkalı yapısıyla bağlantı gösterdiği görülür. Steroller, birbirine bağlanmış dört adet halkadan oluşan bir çekirdek ve C-3 karbonuna bağlanmış bir molekül alkole sahip olan moleküllerdir (Nelson ve Cox 2013). Son basamakta ise, skualen monooksijenaz enzimi, oksijen molekülünden alınan bir oksijen atomunu skualen zincirinin sonuna ekleyerek skualen-2,3-epoksiti oluşturur. Bu oluşan ara ürünlerdeki çift bağların konumu halkalı yapıya dönmesini kolaylaştırır. Bu basamaktan sonra skualen-2,3-epoksit, mantarlarda ergosterole dönüştürülürken hayvanlarda lanosterol sentaz enziminin yardımıyla lanosterole dönüştürülür (Nelson ve Cox 2013). Son olarak da lanosterol, bazı metil gruplarının taşınmasını, bazılarının da uzaklaştırılmasını gerektiren yaklaşık yirmi tepkimeden oluşan bir dizi tepkimenin sonunda kolesterole dönüşür (Çizim 1.2) (Nelson ve Cox 2013).



Çizim 1.2. Skualenden kolesterol sentezi (Nelson ve Cox 2013)

1.2.2. Kolesterol Metabolizması ve Taşınması

Kolesterol ile trigliseritlerin plazmada taşınabilmesi için hidrofilik yapıdaki spesifik bir protein olan apolipoproteinler ile birlikte lipoprotein denilen makromoleküler yapıları oluştururlar. Merkezinde trigliserit ve esterleşmiş kolesterol, yüzeyinde ise fosfolipit, apolipoprotein ve serbest kolesterol bulunmaktadır. Apolipoproteinler ayrıca lipoproteinlerin reseptörler tarafından tanınmasında rol oynarlar (Çizim 1.3) (Murray ve diğ. 2004).



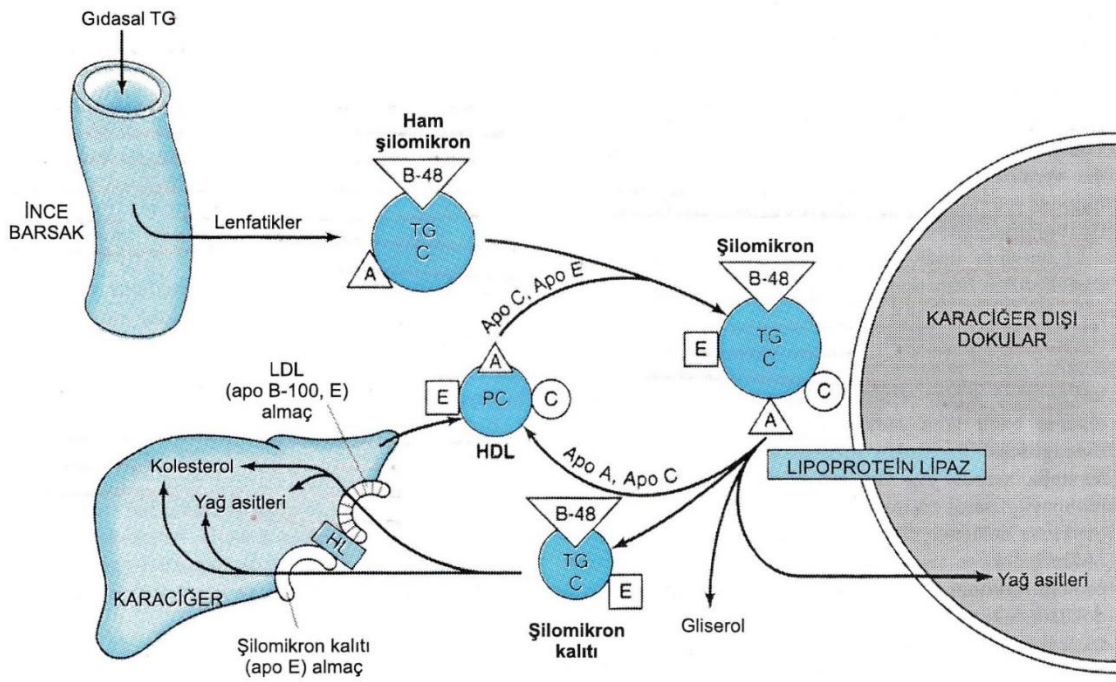
Çizim 1.3. Bir lipoprotein olan şilomikronun yapısı (Murray ve diğ. 2004)

Lipoproteinler dansitelerine göre alt sınıflara ayrılırlar, yapılarında içerdikleri protein oranı arttıkça yoğunlukları da artmaktadır (Çizelge 1.1). Bu alt sınıflar: şilomikron, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), ara dansiteli lipoprotein (IDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve lipoprotein (a)'dır.

Çizelge 1.1. Dansitelerine göre lipoprotein sınıflandırması (Jonas 2016).

	Şilomikron	VLDL	IDL	LDL	HDL
Dansite (g/mL)	<0.95	0.95-1.006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.063-1.210
Çap (nm)	75-1200	30-80	25-50	18-28	5-15
Kuru ağırlık yüzdesi					
Protein	2	8	15	22	40-55
Triaçilgliserol	86	55	31	6	4
Serbest kolesterol	2	7	7	8	4
Kolesterol esterleri	3	12	23	42	12-20
Fosfolipitler	7	18	22	22	25-30

Yağ ve kas dokusundaki kapillerde yağ asitleri lipoprotein lipaz (LPL) ile şilomikronlardan ayrılır. LPL kapillerin endotel hücrelerinde bulunmaktadır ve şilomikronlarda bulunan apolipoprotein C-II tarafından aktiflenir. Yağ asitleri direkt olarak dokular tarafından emilebilir veya albümine bağlı olarak taşınabilir. Gliserol ise glukoneogeneizde kullanılmak üzere karaciğere taşınır. Büyük çoğunluğu kolesterolden oluşan şilomikron kalıntıları, karaciğere götürülür (Çizim 1.4). Bu triaçilgliserol ve kolesteroller, karaciğerden birincil olarak kas ve yağ dokusuna götürülmek üzere VLDL kompleksleri olarak salınırlar. İnce bağırsaktan salınan bazı VLDL'ler endojen kolesterolü ve safra kökenli yağ asitlerinin geri emiliminde görev alırlar (Murray ve diğ. 2004).

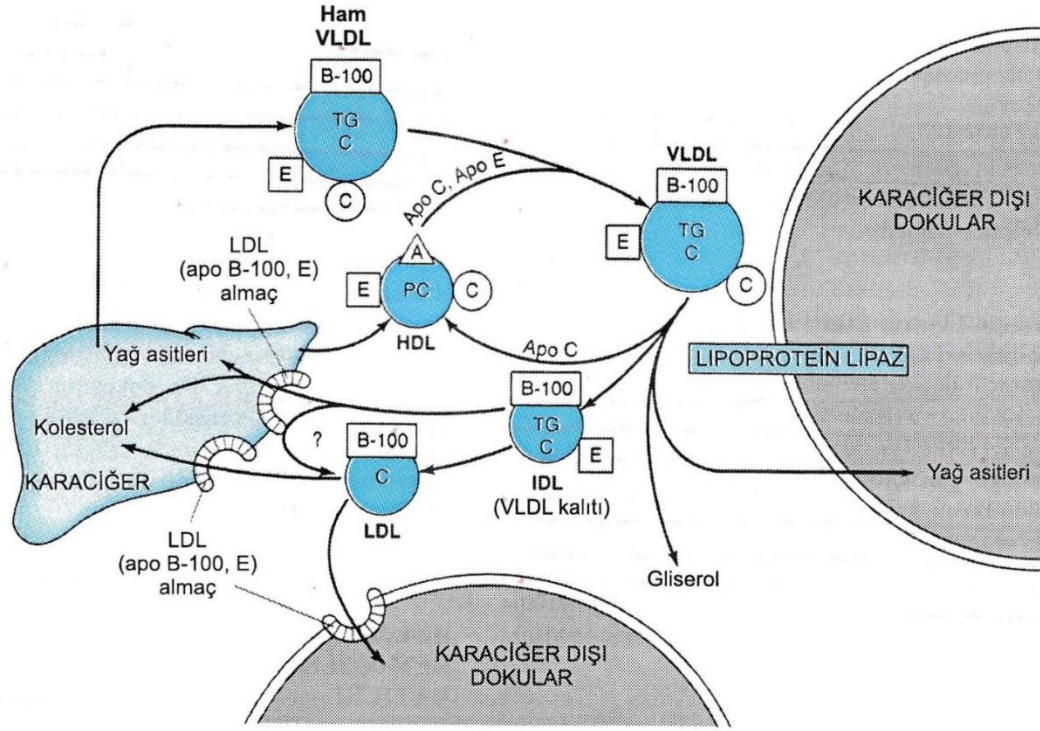


Çizim 1.4. Şilomikron taşınımı (Murray ve diğ. 2004)

Bünyesinde apolipoprotein B-100'ü bulunduran ve plazmada dolaşan HDL komplekslerinden C-I, C-II, C-III ve E apolipoproteinlerini yapısına katan VLDL'den yağ asitlerinin ayrılması yine lipoprotein lipaz enzimi ile olmaktadır. Bununla birlikte apolipoprotein C serisinin de kaybı ile VLDL kalıntıları da denilen orta dansiteli lipoprotein (IDL)'e dönüşür. Apolipoprotein-C'ler yüksek dansiteli lipoproteinlere (HDL) transfer edilir. Triaçilgliserollerden daha fazlasının kaybı IDL'leri LDL'lere (düşük dansiteli lipoprotein) dönüştürür (Murray ve diğ. 2004).

VLDL'den küçülerek oluşan IDL komplekslerinin iki kaderi vardır. Ya LDL'lere dönüştürülmek ya da yapısında geriye kalan apolipoprotein B-100 ve E ile karaciğerdeki LDL reseptörlerine bağlanarak karaciğere geri alınmak. Oluşan LDL'ler, tüm dokulara

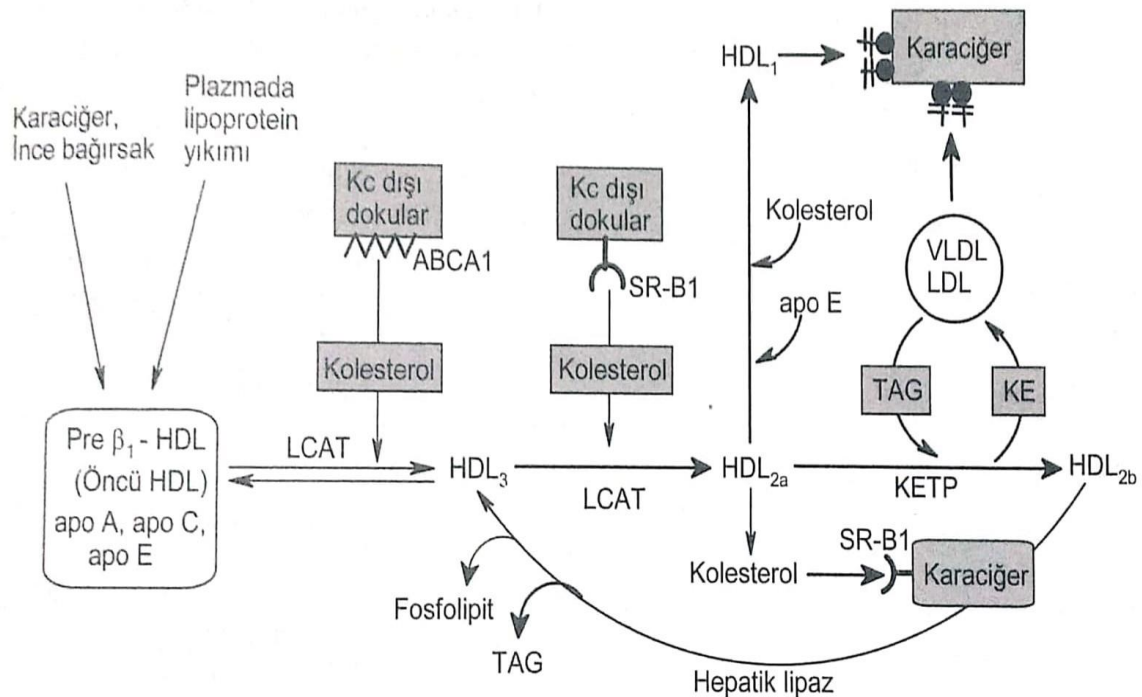
götürülmek üzere kolesterolün plazmadaki birincil taşıyıcısıdır. Yine apolipoprotein B-100 sayesinde dokulardaki LDL reseptörlerine bağlanarak hücre içine alınır. Bu hücre içi alımın çoğu karaciğerde (%75), adrenal bezlerde ve adipoz dokuda olur. Endositoze membran vezikülleri (endozomlar) lizozomlar ile birleşir, apoproteinler yıkılırken kolesterol esterleri serbest kolesterolü sağlamak adına hidrolize uğrarlar (Çizim 1.5) (Murray ve diğ. 2004).



Çizim 1.5. VLDL, IDL ve LDL taşınımı (Murray ve diğ. 2004)

HDL'ler karaciğer ve ince bağırsakta *de novo* üretilen proteinden zengin partiküllerdir. Yeni oluşturulan HDL'ler aslında kolesterol ve kolesterol esterlerinden yoksundur. HDL'nin birincil apoproteinleri, apolipoprotein A-I, C-I, C-II ve E'dir. HDL'nin ana fonksiyonları kolesterol esterlerini karaciğere geri kazandırmak ve apolipoprotein C-I, C-II ve E'nin dolaşan depoları olmalarıdır. Şilomikron kalıntıları ya da VLDL kalıntıları (IDL) bulunan serbest kolesterol, karaciğerde sentezlenen HDL ilişkili LCAT (lesitin: kolesterol açiltransferaz) enziminin lesitin molekülünden koparılan bir molekül yağ asidini C-3-OH ucuna bağlayarak kolesterol esterini oluşturur. LCAT'ın aktifleşmesi HDL yüzeyinde bulunan apolipoprotein A-I ile olmaktadır. Fosfolipitten zengin disk şeklindeki ilkel HDL partikülleri, periferik dokulardan kolesterolü alır ve kolesterol esterleri şeklinde karaciğere geri getirir. Fosfolipitten zengin olmaları sayesinde esterleşmemiş kolesterolün mükemmel alıcılarıdır (Gürdöl ve Ademoğlu 2012).

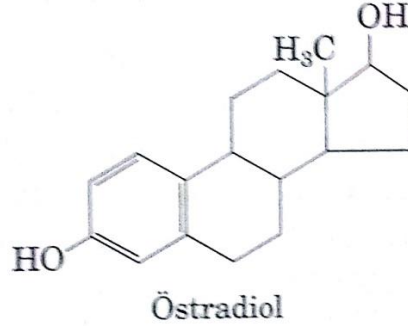
HDL tarafından alınan kolesterol hemen karaciğerden sentezlenen LCAT tarafından esterleştirilir. Apolipoprotein A-I sayesinde ilkel HDL'ye bağlanan LCAT, fosfatidilkolinin ikinci karbonundan yağ asidini kolesterole transfer eder. Oluşan hidrofobik kolesterol esteri HDL'nin merkezinde birikmeye başlar. HDL molekülleri yoğunluklarına göre kabaca iki gruba ayrılır: HDL2 (yoğunluğu 1.063-1.125 g/ml) (büyük) ve HDL3 (yoğunluğu 1.125-1.21 g/ml) (küçük) olarak ikiye ayrılır. Disk şeklindeki HDL yapısında kolesterol esterlerini biriktirdikçe önce küresel yapıda göreceli olarak kolesterol esterinden fakir HDL3 molekülünü oluşturur sonrasında da gittikçe büyüyerek kolesterol esterinden zengin HDL2 molekülünü oluşturur ve bu kolesterol esterleri karaciğere taşınır. Kolesterollerin periferik hücrelerden HDL'ye, HDL'den ise karaciğere safra asit sentezi veya safra ile atılım için ya da steroidojenik hücrelere hormon sentezi için transferi kolesterol homeostazının kilit bileşenlerindendir. Bu ters kolesterol taşınması; kolesterolün periferik hücrelerden HDL'ye akmasını, LCAT ile kolesterolün esterleşmesini, kolesterol ester bakımından zengin HDL'nin (HDL2) karaciğere ve steroidojenik hücrelere bağlanmasını, kolesterol esterlerin bu hücrelere seçici transferini ve lipitten tükenmiş HDL'lerin (HDL3) salınmasını kapsar. HDL'nin kolesterolleri, HDL ilişkili kolesterol enzimi ester transfer proteini (CETP) ile VLDL ve LDL'lere transfer edilebilir (Çizim 1.6) (Gürdöl ve Ademoğlu 2012).



Çizim 1.6. HDL siklusu ve ters kolesterol taşınımı (Gürdöl ve Ademoğlu 2012)

1.3. Östrojen

Kadınlarda birincil cinsiyet hormonu olan 18 karbonlu östrojen tüm omurgalı canlılarda ve bazı böceklerde endojen olarak sentezlenmektedir (K. J. Ryan 1982). Canlılarda fizyolojik olarak östrojenin üç formu bulunmaktadır: östron (E1), östradiol (E2), östriol (E3) ve sadece hamilelerde üretilen östetrol (E4). Bu östrojenlerin hepsi, kolesterolden steroid hormon biyosentezi sırasında farklı basamaklar sonucu oluşan ürünlerdir. Vücutta majör östrojen bileşeni olan östradiol (E2) kadınlarda; ikincil seks karakterlerinin oluşmasında, kadın tipi yağ dağılımının oluşmasında ve uterus ve vajina gibi genital dokuların oluşmasında görev alır (Çizim 1.4). Buna ek olarak kemik, karaciğer, yağ dokusu, deri ve beyin üstüne de birçok etkisi vardır. Erkeklerdeki östradiol seviyeleri kadınlardan düşük olsa da erkeklerde cinselliğin ve spermatogenezin düzenlenmesinde büyük rol oynar (Lombardi ve diğ. 2001). Ayrıca sentetik östradiol kadınlarda hormon replasman tedavisinde ve kontrasepsiyon yöntemi olarak kullanılmasının yanı sıra şizofreni (J. Kulkarni ve diğ. 2015), prostat kanseri (Ali Shah 2015) ve meme kanseri (Coelingh Bennink ve diğ. 2017) gibi bazı hastalıkların da tedavisinde kullanılır.



Çizim 1.7. Östradiol ün (E2) yapısı (Nelson ve Cox 2013)

Kadınlarda birincil olarak over folliküllerinde ve gebelikte plasentada üretilen östrojen, ayrıca vücutta karaciğer, pankreas, kemik, adrenal bezler, deri, beyin, adipoz doku ve meme dokusunda olmak üzere çeşitli yerlerde kolesterolden sentezlenir (Saldanha ve diğ. 2011). Kolesterolden yan zincir klevaj enziminin (sitokrom P450) katalizlemesiyle ilk oluşan ana ürün olan pregnenolon, daha sonra 17 α -hidroksilazın katalizlemesiyle 17 α -hidroksi pregnenolona dönüşür, sonrasında 17,20 liyaz enziminin katalizlemesiyle 17 α -hidroksipregnenolondan dehidroepiandrosterona (DHEA) dönüşür. Öncül madde olan

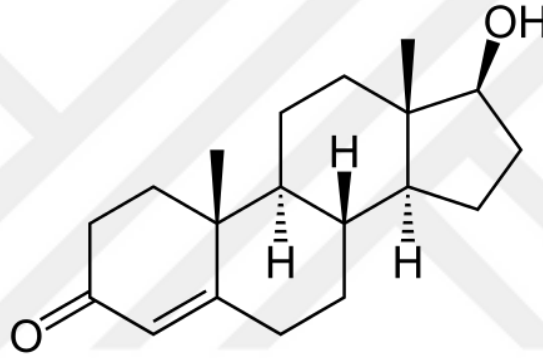
DHEA'dan 3-beta-hidroksisteroid dehidrojenaz ve 17, 20 liyaz enzimlerinin yardımıyla sırasıyla, ve son olarak önemli bir ara ürün olan 19 karbonlu androstenediona dönüşür (Häggström ve Richfield 2014). Üretilen androstenedionun büyük bir kısmı, aromataz (östrojen sentetaz) enziminin yardımıyla 18 karbonlu östron (E1)'e dönüştürülür. Östron, östradiol (E2) için bir ara madde olduğu için etkinliği zayıf bir hormondur ve 17 β -hidroksisteroid dehidrojenaz enziminin katalizlemesiyle östradiole dönüşür. Androstenedionun geri kalan kısmı ise yine 17 β -hidroksisteroid dehidrojenaz enziminin katalizlemesiyle testosteron oluşur. Testosteron, birincil erkek seks hormonu olup testisler ve prostat gibi erkek üreme sisteminin gelişmesinde kilit bir rol oynar, ayrıca kas ve kemik kütlesinin artması ile vücut kıllarının büyümesi gibi ikincil seks karakterlerinin gelişmesinde de önemli bir yere sahiptir. Özellikle adipoz doku olmak üzere, kemik, karaciğer, beyin ve erkeklerde Sertoli ile Leydig hücrelerinde aromataz enziminin de katalizlemesiyle östradiol oluşmaktadır (Williams 2016).

Östradiol'ün bilinen etkilerinin yanı sıra, kardiyovasküler sistem üstüne olan etkisi uzun yıllardır araştırılan bir konudur. Hatta yapılan bazı çalışmalarda premenopozal dönemdeki kadınlarda ateroskleroz gelişiminin göreceli olarak postmenopozal kadınlara göre daha az olduğu bildirilmiştir (Kannel ve diğ. 1976). Hem erkek kadın arasındaki, hem de menopoza öncesi dönem ile sonrası arasındaki bu kardiyovasküler risk farkından birincil olarak östrojen sorumlu tutulmaktadır (Mendelsohn ve Karas 1999). Premenopozal dönemdeki kadınlarda en güçlü östrojen olan östradiol, ayrıca dolaşımda HDL-ilişkili LCAT enzimi tarafından esterleştirilir ve östradiol yağ açıl türevleri lipoproteinlerce taşınır, böylece uzun süreli östrojenik etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (Badeau ve diğ. 2007). Östradiol, karaciğerde HDL yapımını artırırken (Herrington 2003) aynı zamanda çöpçü reseptör sınıf B – tip 1 (SCARB ya da SR-BI) proteininin gen ekspresyonunu azaltır; böylece HDL'nin plazmadan uzaklaştırılmasını bozarak yarı ömrünü uzatır (Stangl ve diğ. 2002). Plazma östradiol seviyesindeki azalma lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz gibi lipolitik enzimlerin aktivitesinde artışa neden olur. Hepatik lipaz, büyük HDL2 partiküllerinin küçük HDL3 partiküllerine dönüşümünü kolaylaştırır (Jones ve diğ. 2002).

1.4. Testosteron

Kolesterolden sentezlenen bir diğer hormon olan testosteron, erkekte birincil cinsiyet hormonu olup 19 karbonlu anabolik bir steroittir (Mooradian ve diğ. 1987). Testis ve prostat gibi erkek üreme organlarının gelişiminde rol almanın yanı sıra, erkekte ikincil seks karakterlerinin gelişmesinde (kas ve kemik kütle artışı, vücut kıl dağılımı), genel iyilik hâli

(Bassil ve diğ. 2009) ve osteoporozun önlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir (Tuck ve diğ. 2009). Testosteron etkisini belirli hücrelerdeki androjen reseptörler aracılığıyla protein sentezini arttırıp doku büyümesini teşvik ederek gösterir (Sheffield-Moore 2000). Testosteron sentezi, östradiolün sentezi ile benzer bir yolak izler: ilk önce p450 yan zincir kırıcı enzim ile kolesterolden yan zincirin kırılması ile pregnenolon oluşmaktadır. Oluşan pregnenolon, önce 17 α -hidroksilaz enzimi ile 17 α -hidroksi pregnenolona, sonra da 17,20 liyaz enziminin katalizlemesi ile DHEA dönüşür (Häggström ve Richfield 2014). Son olarak 3-beta-hidroksisteroid dehidrojenaz enziminin katalizlemesiyle DHEA'dan androjen öncülü olan androstenedion oluşur. Aynı zamanda hız kısıtlayıcı basamak olan son basamakta androstenedion, 17 β -hidroksisteroid dehidrojenaz enziminin katalizlemesiyle testosterona dönüşür (Häggström ve Richfield 2014) (Çizim 1.5).



Çizim 1.5. Testosteronun yapısı (Nelson ve Cox 2013)

Erkeklerde üretilen testosteronun büyük çoğunluğu (>%95) testisteki Leydig hücresi kaynaklı iken kalan miktarın çoğu adrenal bezlerde sentezlenir (Mooradian ve diğ. 1987). Kadınlarda ise çok daha az miktarda overdeki Teka hücrelerinde, adrenal bezlerde ve gebelik esnasında plasentada sentezlenir (Zouboulis ve Degitz 2004). Plazmada esas olarak SHBG ile taşınırken testosteronun bir kısmı da plazmada serbest olarak taşınır ve karaciğerde inaktif metabolitlerine ayrılır (Luetjens ve Weinbauer 2012).

Cinsiyet özelliklerinin ve cinselliğin gelişimi ile kas-kemik kütesinin artışı tetiklemesinin yanı sıra testosteron dikkat, hafıza, uzaysal yetenekler gibi kilit bilişsel fonksiyonları da etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur (Liverman ve diğ. 2004, Beauchet 2006).

2. AMAÇ

Şizofreni, özellikle beynin algı, bilişsel işlevler, düşünce ve duygulanım gibi işlevlerini etkileyen, birçok dış faktörden etkilenen ve dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen ciddi bir nöropsikiyatrik bozukluktur. Çevresel ve genetik birçok faktörün şizofreni oluşmasında büyük rol oynadığı günümüze kadar yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Cardno ve Gottesman 2000, Castle ve diğ. 1998, Stilo ve Murray 2010). Etkilenen bireylerin %20'sinde tam iyileşme (ruhsal, bedensel ve zihinsel) sağlanırken, hastaların yaklaşık yarısında ömür boyu bilişsel, işlevsel ve duygusal kayıplar olmaktadır. Türkiye'de 2011 yılında yapılmış sistematik gözden geçirmede yaşam boyu prevalansı 1000 kişide 8,9 olarak saptanmıştır (Binbay ve diğ. 2011). Sağlıklı bireylere kıyasla ortalama yaşam süresinin de az olduğu hastalarda yaygın sigara kullanımının olması, sağlıklı yaşam tarzının yanında antipsikotik ilaçların yol açtığı obezite sonucu metabolik sendrom, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar sıklıkla şizofreniye eşlik etmektedir (Hoang ve diğ. 2011).

Hastalığın patogenezi kesin olarak açıklanamasa da uzun süredir yapılan çalışmalar sonucu striatal dopamin salgısının etkilenmesinin yanı sıra amigdalanın duygusal tepkilere olan yanıtında ve medial prefrontal korteks ve amigdala arasındaki ilişkide azalma, hatta gros beyin patolojisinde değişimler gözlenmiştir. Bunun dışında anormal lipid biyolojisinin de şizofreni patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok çalışma, şizofreni hastalarının sağlıklı nüfusa kıyasla serum lipid düzeylerinin (kolesterol ve trigliserid) daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Paton ve diğ. 2004, Saari ve diğ. 2004). Bu dislipideminin antipsikotik tedavinin veya sağlıklı yaşam tarzının bir nedeni olduğu kabul edilmesine rağmen; ilaç kullanmayan şizofreni hastalarında da dislipidemi gözlenmiştir (Kaddurah-Daouk ve diğ. 2012, Schwarz ve diğ. 2008, Thakore 2004, Verma ve diğ. 2009).

Genetik faktörler, sosyal ve kentsel yaşam, prenatal ve perinatal olayların yanı sıra şizofreni cinsiyetler arasında da farklılıklar göstermektedir. Erkeklerde şizofreni başlangıç yaşı kadınlara göre 1 ilâ 5 yaş erkendir, ayrıca hastalığın şiddeti de erkeklerde daha fazladır (Opjordsmoen 1991). Şizofrenideki cinsiyet farklılığı kendisini beyin morfolojisinde de göstermektedir; erkeklerde sol temporal lob ve inferior parietal lobda hacim azalması görülürken kadınlarda bu azalma gözlenmemiştir (Bryant ve diğ. 1999).

Şizofrenide görülen bu cinsiyet farklılığı, araştırmacıları ana cinsiyet hormonları olan östrojen ve testosteronu araştırmaya itmiştir. Kaneda ve ark. ın 2003'te yaptığı çalışmada şizofrenili hastaların hipotalamik-hipofizer-adrenal akslarında işlev bozukluğu mevcut

olduğunu saptaması bunu destekler niteliktedir. Puberte döneminde östrojen seviyesinin artması ile kadınlarda şizofreninin başlangıç yaşının daha ileri olması arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (González-Rodríguez ve diğ. 2016). Bununla birlikte prodromal semptomları olan adölesan erkeklerde (van Rijn ve diğ. 2011) ve hem ilk-atağını yaşayan hem de akut dönemdeki hastalarda (Huber ve diğ. 2005, Taherianfard ve Shariaty 2004) testosteron seviyeleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Erkeklerle kıyasla kadınlardaki östrojen düzeyinin yüksekliği, hastalığın başlangıç yaşının erkeklerle göre daha ileri olmasını ve menopoz sonrası dönemde tekrar alevlenmesine yol açarken, erkeklerde testosteron seviyesinin düşük olması özellikle negatif semptomların şiddetinde artışa neden olmaktadır (Akhondzadeh ve diğ. 2006, Goyal ve diğ. 2004). 2000 yılında yapılan bir çalışmada, kadınlarda kronik östradiol alımı sonrası psikotik semptomlarda azalma görülmüştür (Ahokas ve diğ. 2000). Bununla tutarlı olarak, birincil olarak östron ve minimal östradiol içeren konjuge östrojen verilen hastalarda, plaseboya kıyasla pozitif semptomlarda iyileşme gözlenmiştir (Louzã ve diğ. 2004). Ek olarak doğurganlık çağındaki kadınlarda antipsikotiklerle kombine östrojen kullanımının hem pozitif hem de negatif semptomları iyileştirdiğine dair bir dizi çalışma mevcuttur (Akhondzadeh ve diğ. 2003, J. Kulkarni ve diğ. 1996, J. Kulkarni ve diğ. 2002, J. Kulkarni ve diğ. 2015, J. Kulkarni ve diğ. 2008). 2008 yılında yapılan bir çalışmada 30 şizofrenili erkek hastaya 4 haftalık bir süre boyunca aldıkları antipsikotiklere ek olarak ekzojen testosteron verildiğinde, hastaların negatif semptomlarında anlamlı olarak bir azalma görülmüştür (Ko ve diğ. 2008). Son olarak plazmadaki östradiolün bir kısmı HDL2'lerin içerisinde esterleşmiş olarak taşınarak daha uzun süre dolaşımda kalmaktadır (Badeau ve diğ. 2007). Bu çalışmada hedefimiz, şizofreni hastası bireylerde kolesterolden sentezlenen seks steroidleri olan östradiol ve testosteron ile vücutta kolesterolü periferik dokulardan alıp karaciğere getiren yüksek dansiteli lipoprotein (HDL2) ve SHBG seviyeleri arasındaki ilişkisiyi irdelemektir.

3. YÖNTEM

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi (KOÜ) Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ve Ruh Sağlığı ve Hastalıkları kliniği ile gerçekleştirilmiştir. Tez projesi için gerekli olan 21.04.2015 tarihli ‘etik kurul onayı’ KOÜ Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından alınmıştır. Ayrıca hastalar ile kontrol bireyleri araştırma hakkında ayrıntılı bilgilendirilmiş ve çalışmayı kabul edenlerden ‘bilgilendirme ve onam formu’ alınmıştır.

3.1. Olguların Seçimi ve Örneklerin Toplanması

KOÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğine başvuran ve DSM-V kriterlerine göre kesin tanı almış ve düzenli olarak takip edilen 18-65 yaş arası 15 şizofrenili erkek ile onların birinci dereceden erkek yakınları (12 erkek) ve 15 sağlıklı erkek kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Çalışmada yer alan hastaların, birinci derece yakınlarının ve sağlıklı kişilerin vücut kitle indeksi dikkate alınarak çalışmaya dahil edildi. Şizofreni dışında obezite, kronik böbrek hastalığı, kronik koroner hastalık, Diabetes Mellitus (DM) tanısı olan ve herhangi başka bir neden ile kronik ilaç kullanan kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Hasta yakını ve sağlıklı kontrol grupları tamamen sağlıklı herhangi bir ilaç kullanmayan sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu.

Tüm katılımcılardan bir gecelik açlık sonrası 2 ml kan örneği alındı. Venöz kandan Biyokimya tüpüne alınan kanlar oda ısısında pıhtılaşması beklendikten sonra 10 dakika süreyle 1000 g’de santrifüj edildi. Süpernatantlar alındıktan sonra serum örnekleri ayrı endorflara konularak analiz gününe kadar -40°C’de saklandı.

3.2. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

Derin dondurucu -40°C (Uğur UDD 400 SK)

Santrifüj (Nüve NF 800 R)

Otomatik Pipetler (Gilson-Eppendorf)

ELISA Plate Okuyucu (Alisei Quality System Seac Radim Company Analyser)

1,5 mL kapaklı tüp (Eppendorf)

3.3. Östrojen Düzeyi Ölçümü

Östrojen düzeyleri; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi merkez laboratuvarında Beckmann Coulter cihazı UniCel DxI 800 Access Immunoassay System ile orijinal kitlerle kemilüminesans yöntemiyle çalışıldı.

3.4. Serbest Testosteron Düzeyi Ölçümü

Serbest Testosteron Düzeyleri; (DRG, Menşei: Germany) ELISA kitleri kullanılarak Alisei Quality System Seac Radim Company Analyser ELISA plate okuyucu cihazı kullanılarak Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışıldı.

3.5. Cinsiyet Hormon Binding Globülin Düzeyi Ölçümü

Cinsiyet Hormon Binding Globülin düzeyleri; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi merkez laboratuvarında Siemens Healthineers cihazı Immulite 2000xPi Immunoassay System ile kemilüminesans yöntemiyle çalışıldı.

3.6. HDL-2 Düzeyi Ölçümü

HDL-2 düzeyleri; (SunRed, Shanghai/China, Lot No:201512) ELISA kitleri kullanılarak Alisei Quality System Seac Radim Company Analyser ELISA plate okuyucu cihazı kullanılarak Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışıldı.

3.7. Trigliserid Düzeyi Ölçümü

Tlgliserid düzeyleri; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi merkez laboratuvarında Beckmann Coulter cihazı AU5800 ile orijinal kitlerle çalışıldı.

3.8. Total Kolesterol Düzeyi Ölçümü

Total kolesterol düzeyleri; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi merkez laboratuvarında Beckmann Coulter cihazı AU5800 ile orijinal kitlerle çalışıldı.

3.9. HDL Düzeyi Ölçümü

HDL düzeyleri; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi merkez laboratuvarında Beckmann Coulter cihazı AU5800 ile orijinal kitlerle çalışıldı.

3.10. LDL Düzeyi Ölçümü

LDL düzeyleri; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi merkez laboratuvarında indirekt olarak Friedewald formülü ile (Total Kolesterol-[VLDL+HDL]) hesaplanmıştır. Bu formül TG<400 mg/dl olduğunda geçerlidir.

3.11. VLDL Düzeyi Ölçümü

VLDL düzeyleri; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi merkez laboratuvarında Beckmann Coulter cihazı AU5008 ile orijinal kitlerle çalışıldı.

3.12. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler Ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (25-75. persentil) ve frekans (yüzdelikler) olarak verildi. Gruplar/materyaller arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney U Testi, Kruskal Wallis Tek Yönlü Varyans Analizi ve Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırıldı. Nümerik değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ iki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine Kasım 2015 ile Aralık 2016 arasında başvuran 15 şizofreni tanılı erkek hasta ve bu hastaların birinci derece sağlıklı yakınlarından (12 erkek) ve 15 sağlıklı kontrol gönüllünün katılımı ile yürütülmüştür. Çalışmaya katılan olguların yaşları 18 ilâ 65 yıl arası değişmekte olup, ortalama $36,6 \pm 13,90$ olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması $30,93 \pm 4,98$ iken hasta grubundaki bireylerin yaş ortalaması $31,53 \pm 11,78$, hasta yakınlarının yaş ortalaması $50,00 \pm 15,43$ 'dur. Demografik verilerin Çizelge 1.4'te gösterilmektedir.

Çizelge 4.1. Demografik veriler

		Grup	n (%)
Sigara kullanımı	Evet	Sağlıklı	8 (%40)
		Hasta Yakını	5 (%25)
		Hasta	7 (%35)
	Hayır	Sağlıklı	7 (%31,8)
		Hasta Yakını	7 (%31,8)
		Hasta	8 (%36,4)
Çalışma durumu	Çalışıyor	Sağlıklı	14 (%60,9)
		Hasta Yakını	6 (%26,1)
		Hasta	3 (%13)
	Çalışmıyor	Sağlıklı	1 (%5,3)
		Hasta Yakını	6 (%31,6)
		Hasta	12 (%63,2)
Öğrenim durumu	İlköğretim (ilkokul, ortaokul ve lise)	Sağlıklı	1 (%4,4)
		Hasta Yakını	11 (%47,8)
		Hasta	11 (%47,8)
	Lisans (önlisans, lisans, lisansüstü)	Sağlıklı	14 (%73,7)
		Hasta Yakını	1 (%5,3)
		Hasta	4 (%21)
Medeni hâl	Bekar	Sağlıklı	9 (%34,6)
		Hasta Yakını	3 (%11,5)
		Hasta	14 (%53,8)
	Evli	Sağlıklı	6 (%37,5)
		Hasta Yakını	9 (%56,2)
		Hasta	1 (%6,2)

Hasta grubundaki bireyler ile sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin HDL2 seviyeleri ve E2 seviyeleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.436$, $p=0.126$) (Çizelge 4.2).

Hasta grubundaki bireyler ile sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin TG seviyeleri ve E2 seviyeleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.098$, $p=0.126$) (Çizelge 4.3).

Hasta grubundaki bireyler ile sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin HDL seviyeleri, LDL seviyeleri ve VLDL seviyeleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.202$, $p=0.126$, $p=0.098$) (Çizelge 4.4).

Hasta grubundaki bireyler ile sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin SHBG seviyeleri ve serbest testosteron seviyeleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.567$, $p=0.089$) (Çizelge 4.5).

Hasta grubundaki bireyler ile hasta yakınları grubundaki bireylerin HDL2 seviyeleri ve östradiol seviyeleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.683$, $p=0.139$) (Çizelge 4.6).

Hasta grubundaki bireyler ile hasta yakınları grubundaki bireylerin TG seviyeleri ve E2 seviyeleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.548$, $p=0.139$) (Çizelge 4.7).

Hasta grubundaki bireyler ile hasta yakınları grubundaki bireylerin HDL seviyeleri, LDL seviyeleri ve VLDL seviyeleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.719$, $p=0.581$, $p=0.548$) (Çizelge 4.8).

Hasta grubundaki bireyler ile hasta yakınları grubundaki bireylerin SHBG seviyeleri ve serbest testosteron seviyeleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.300$, $p=0.347$) (Çizelge 4.9).

Sağlıklı bireyler ile hasta yakınları grubundaki bireylerin HDL2 seviyeleri ve E2 seviyeleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.347$, $p=0.648$) (Çizelge 4.10).

Sağlıklı bireyler ile hasta yakınları grubundaki bireylerin TG seviyeleri ve E2 seviyeleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.614$, $p=0.648$) (Çizelge 4.11).

Sağlıklı bireyler ile hasta yakınları grubundaki bireylerin HDL seviyeleri, LDL seviyeleri ve VLDL seviyeleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.486$, $p=0.905$, $p=0.614$) (Çizelge 4.12).

Sağlıklı bireyler ile hasta yakınları grubundaki bireylerin SHBG seviyeleri ve serbest testosteron seviyeleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.75$, $p=0.028$) (Çizelge 4.13).

Çizelge 4.2. Sağlıklı kontroller ile hastalar bireylerin HDL2 ve östradiol seviyelerinin karşılaştırılması

	HDL2		Östradiol	
	Median (Yüzde 25-75p)	P	Median (Yüzde 25-75p)	P
Sağlıklı	2.911 (1.286-3.886)	0.436	38 (34-52)	0.126
Hasta	1,771 (1,159-3,803)		43 (36-64)	

Çizelge 4.3. Sağlıklı kontroller ve hastalar bireylerin TG ve Total Kolesterol seviyelerinin karşılaştırılması

	Trigliserid		Total Kolesterol	
	Median (Yüzde 25-75p)	P	Median (Yüzde 25-75p)	P
Sağlıklı	101 (66-209)	0.098	201 (155-299)	0.624
Hasta	146 (134-271)		196 (147-237)	

Çizelge 4.4. Sağlıklı kontroller ile hasta bireylerin HDL, LDL ve VLDL seviyelerinin karşılaştırılması

	HDL		LDL		VLDL	
	Median (Yüzde 25-75p)	P	Median (Yüzde 25-75p)	P	Median (Yüzde 25-75p)	P
Sağlıklı	36.7 (32-42.6)	0.202	132 (106-171)	0.217	20 (13-42)	0.098
Hasta	31,9 (26,6-42,1)		96 (72-163)		29 (27-54)	

Çizelge 4.5. Sağlıklı kontroller ile hasta bireylerin SHGB ve Testosteron seviyelerinin karşılaştırılması

	SHGB		Serbest Testosteron	
	Median (Yüzde 25-75p)	P	Median (Yüzde 25-75p)	P
Sağlıklı	32 (23,2-39,3)	0,567	12,6 (10,2-16,3)	0.089
Hasta	32,2 (22,7-47,3)		9,48 (8,06-12,80)	

Çizelge 4.6. Hastalar ile hasta yakınlarının HDL2 ve östradiol seviyelerinin karşılaştırılması

	HDL2		Östradiol	
	Median (Yüzde 25-75p)	P	Median (Yüzde 25-75p)	P
Hasta	12,6 (10,2-16,3)	0,683	43 (36-64)	0,139
Hasta yakını	2,185 (1,496-2,420)		40,5 (31-47,47,75)	

Çizelge 4.7. Hastalar ile hasta yakınlarının TG ve Total Kolesterol seviyelerinin karşılaştırılması

	Trigliserid		Total Kolesterol	
	Median (Yüzde 25-75p)	P	Median (Yüzde 25-75p)	P
Hasta	146 (134-271)	0,548	196 (147-237)	0.719
Hasta yakını	151 (69,5-264)		197,5 (165,25-226,75)	

Çizelge 4.8. Hastalar ile hasta yakınlarının HDL, LDL ve VLDL seviyelerinin karşılaştırılması

	HDL		LDL		VLDL	
	Median (Yüzde 25-75p)	P	Median (Yüzde 25-75p)	P	Median (Yüzde 25-75p)	P
Hasta	31,9 (26,6-42,1)	0,719	96 (72-163)	0,581	29 (27-54)	0,548
Hasta yakını	35,05 (30,625-41,45)		132 (83-159,75)		30 (13,75-53)	

Çizelge 4.9. Hastalar ile hasta yakınlarının SHGB ve Testosteron seviyelerinin karşılaştırılması

	SHGB		Serbest Testosteron	
	Median (Yüzde 25-75p)	P	Median (Yüzde 25-75p)	P
Hasta	32,2 (22,7-47,3)	0,3	9,48 (8,06-12,80)	0,347
Hasta yakını	41 (34,525-63,125)		8,59 (7,252-9,512)	

Çizelge 4.10. Sağlıklı bireyler ile hasta yakınlarının HDL2 ve östradiol seviyelerinin karşılaştırılması

	HDL2		Östradiol	
	Median (Yüzde 25-75p)	P	Median (Yüzde 25-75p)	P
Sağlıklı	2.911 (1.286-3.886)	0,347	38 (34-52)	0.648
Hasta yakını	2,185 (1,496-2,42)		40,5 (31-47,75)	

Çizelge 4.11. Sağlıklı bireyler ile hasta yakınlarının TG ve Total Kolesterol seviyelerinin karşılaştırılması

	Trigliserid		Total Kolesterol	
	Median (Yüzde 25-75p)	P	Median (Yüzde 25-75p)	P
Sağlıklı	101 (66-209)	0,614	201 (155-299)	0.867
Hasta yakını	151 (69,5-264)		197,5 (165,25-226,75)	

Çizelge 4.12. Sağlıklı bireyler ile hasta yakınlarının HDL, LDL ve VLDL seviyelerinin karşılaştırılması

	HDL		LDL		VLDL	
	Median (Yüzde 25-75p)	P	Median (Yüzde 25-75p)	P	Median (Yüzde 25-75p)	P
Sağlıklı	36.7 (32-42.6)	0.486	132 (106-171)	0.905	20 (13-42)	0.614
Hasta yakını	35 (30,625-41,45)		132 (83-159)		30 (13,75-53)	

Çizelge 4.13. Sağlıklı bireyler ile hasta yakınlarının SHGB ve Testosteron seviyelerinin karşılaştırılması

	SHGB		Serbest Testosteron	
	Median (Yüzde 25-75p)	P	Median (Yüzde 25-75p)	P
Sağlıklı	32,2 (22,7-47,3)	0.075	9,48 (8,06-12,80)	0.028
Hasta yakını	41 (34,525-63,125)		8,59 (7,252-9,512)	

Hasta grubundaki bireylerde HDL2 ile E2 seviyeleri arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($r=-0,261$, $p=0,348$). Hasta grubundaki bireylerde HDL ile E2 seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel

olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($r=-0,220$, $p=0,431$). Hasta grubundaki bireylerde LDL ile E2 seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($r=-0,143$, $p=0,612$). Hasta grubundaki bireylerde SHBG ile E2 seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($r=-0,007$, $p=0,980$). Sağlıklı kontrol grubundaki bireylerde HDL2 ile E2 seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=-0,206$, $p=0,461$). Sağlıklı kontrol grubundaki bireylerde HDL ile E2 düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($r=-0,171$, $p=0,288$). Sağlıklı kontrol grubundaki bireylerde LDL ile E2 seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($r=-0,116$, $p=0,679$). Sağlıklı kontrol grubundaki bireylerde SHBG ile E2 seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($r=-0,317$, $p=0,250$).

Hasta yakınları grubundaki bireylerde HDL2 ile E2 seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($r=-0,211$, $p=0,511$). Hasta yakınları grubundaki bireylerde HDL ile E2 seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($r=0,144$, $p=0,656$). Hasta yakınları grubundaki bireylerde LDL ile E2 seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($r=0,357$, $p=0,255$). Hasta yakınları grubundaki bireylerde SHBG ile E2 seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde, bu iki parametre arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($r=-0,726$, $p=0,007$).

Sağlıklı, hasta yakını ve hastalar arasında karşılaştırdığımızda HDL2 seviyelerinde ($p=0,518$) ve östradiol seviyelerinde ($p=0,142$), testosteron seviyelerinde ($p=0,053$) ve SHBG seviyelerinde ($p=0,213$) gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Şizofreni beynin özellikle algı, düşünce ve duygu durumları gibi bilişsel fonksiyonlarını etkileyen, birçok dışsal faktörden etkilenen nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Şizofreni nörobiyolojisi tam anlamıyla açıklanmamış olmasına karşın, benzer belirti ve semptomlar ile ortaya çıkan bir sendromu temsil ettiği kabul edilmektedir.

Canlı davranışlarının düzenlenmesinde hormonların önemli etkileri bulunmaktadır. Gelişimsel açıdan bakıldığında çocukluk dönemlerinde psikopatolojik olarak erkeklerde davranışsal, kadında ise duygusal bozuklukların ön plana çıktığı belirtilmektedir. Aynı çerçevede gelişimsel olarak değerlendirildiğinde dikkat eksikliğinin erkeklerde, majör depresif bozuklukların sıklığının kadınlarda arttığı görülmektedir (Stevens 2002). Gebelik süreci gibi yüksek östrojene maruz kalınan durumlarda kadın hastalarla ilgili yapılan çalışmada, psikotik semptomların gerilediği belirtilmiş ve doğum sonrası veya menopoz gibi östrojenik hormonların düzeyinin düşüklük gösterdiği durumlarda ise benzer psikotik semptomlarda artış olduğu gösterilmiştir (Ozcan ve Banoglu 2003). Erkek hastalarda yapılan çalışmalarda eksojen testosteron desteğinin şizofreninin negatif belirtilerini geriletmediği belirtilmektedir (Owens ve diğ. 2018). İntrauterin dönemde fetusun maruz kaldığı cinsiyet hormon düzensizliklerinin psikotik rahatsızlıkların etyopatolojisinde rol aldığı belirtilmektedir. Testosteronun fetüs gelişiminde dopaminerjik sistem üzerinde etkileri olduğu belirtilmektedir. Erkek çocuklarda dikkatsizlik ve davranış bozukluğuna; östradiolün ise amigdalanın organizasyonel gelişim defektlerine yol açabileceği belirtilmektedir. Şizofrenin oluşmasında biyokimyasal yollarda değişimler olmaktadır, en belirgin değişimlerden kabul edilen dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerde olan değişimlerdir. Nöronlarda dopaminerjik hiperaktivitenin ve postsinaptik serotonerjik reseptörlerde oluşan duyarlılık artışının şizofreninin bir kısım belirtilerinden sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (McGue ve Gottesman 1991, Moore ve diğ. 2013). Bu çerçevede bu iki nörobiyolojik sistem arasındaki dinamik etkileşimlerin birbirlerinden bağımsız olmadığı ve nörotransmitterlerdeki olası bozuklukların birbirine bağımlı olduğu düşünülmektedir (Riecher-Rössler ve diğ. 1994, van Os ve Marcelis 1998).

Şizofreni hastaları genel popülasyona oranlandığında; sistemik birçok hastalığın eşlik etme oranı artmakta olduğu bilinmektedir. Bu hastalıkların başında; dolaşım, solunum, gastrointestinal ve genitoüriner sistem hastalıkları yer almaktadır. Bu sistemik hastalıklara bağlı olarak, şizofreni hastalarının 2 kat kadar artmış morbidite ve mortalite riskine sahip oldukları bildirilmektedir. Bu hastaların yaşam sürelerinin daha kısa olmasında genetik,

metabolik ve öz bakım eksikliği gibi birçok faktörün yattığı belirtilmektedir (De Hert ve diğ. 2006, Heiskanen ve diğ. 2003, Jacob ve Chowdhury 2008). Ayrıca, bu durum hastaların sadece kaza ve intihar gibi doğal olmayan nedenlerden kaynaklanan ölümleriyle açıklanamamaktadır. Çok faktörlü bu nedenlerin başında metabolik nedenler yer aldığı belirtilmektedir (M. C. M. Ryan ve Thakore 2002).

Şizofreni gibi ağır psikiyatrik sorunları bulunan hastalarda genel topluma göre, metabolik sendrom görülme sıklığında artış olduğu ileri sürülmektedir. Bununla birlikte; şizofreni tanılı hastalarda, MS'un daha sık görülmesinin biyokimyasal yolları tam açıklanamamıştır (Jacob ve Chowdhury 2008, Toalson ve diğ. 2004). Olası nedenler arasında normal toplum popülasyonuna göre; daha yüksek oranda düzensiz beslenme, sigara kullanımı, alkol tüketimi ve bağımlılık yapıcı madde kullanımı gösterilmektedir. Bunlara eşlik eden sedanter yaşam tarzı gibi faktörlerin de; şizofrenili hastalarda metabolik sendrom gelişimine katkı sunduğu belirtilmektedir (Keltner 2006).

Şizofreni ile birlikte metabolik sendrom görülme oranındaki yüksekliği literatürde açıklamaya çalışan çeşitli yaklaşımlar bulunmaktadır. Bunlar arasında; hormonal dengede oldukça önemli olan ve hipotalamus kaynaklı HPA aksının hiperaktivitesi gösterilmektedir. Bu dengeleyici yolda oluşabilecek olası patolojiler sonucunda, başta serum kortizol düzeylerinin yüksekliği görülmektedir. Yüksek serum kortizol seviyesine bağlı olarak; hastalarda yüksek kan basıncı, bozulmuş glukoz intoleransı, insülin direnci, artmış visceral yağlanma oranı ve bunlara bağlı dislipidemi görülmektedir. HPA aksında oluşabilecek bozuklukların metabolik sendromun çeşitli bileşenlerinin gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Ward ve diğ. 2003). Lipoproteinlerin kolesterol türevi hormonların kanda taşınmasını ve özellikle karaciğere transferinde önemli fonksiyonları vardır (Poliakov ve diğ. 2011).

Kolesterol esterinden zengin HDL2 molekülü ile periferdeki bu kolesterol esterleri karaciğere taşınır. Kolesterolün periferik hücrelerden HDL'ye, HDL'den ise karaciğere safra asit sentezi veya safra ile atılım için ya da steroidojenik hücrelere hormon sentezi için transferi kolesterol homeostazının kilit bileşenlerindendir. Bu ters kolesterol taşınması; kolesterolün periferik hücrelerden HDL'ye akmasını, LCAT ile kolesterolün esterleşmesini, kolesterol ester bakımından zengin HDL'nin (HDL2) karaciğere ve steroidojenik hücrelere bağlanmasını, kolesterol esterlerin bu hücrelere seçici transferini ve lipitten tükenmiş HDL'lerin (HDL3) salınmasını kapsar. HDL'nin kolesterolleri, HDL ilişkili kolesterol enzimi ester transfer proteini (CETP) ile VLDL ve LDL'lere transfer edilebilir (Jonas 2016).

Premenopozal dönemdeki kadınlarda en güçlü östrojen olan östradiol, ayrıca dolaşımında HDL-ilişkili LCAT enzimi tarafından esterleştirilir ve östradiol yağ açıl türevleri lipoproteinlerce taşınır, böylece uzun süreli östrojenik etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (Badeau ve diğ. 2007). Östradiol, karaciğerde HDL yapımını arttırırken (Herrington ve diğ. 2003) aynı zamanda çöpçü reseptör sınıf B – tip 1 (SR-BI) proteininin gen ekspresyonunu azaltır; böylece HDL'nin plazmadan uzaklaştırılmasını bozarak yarı ömrünü uzatır (Stangl ve diğ. 2002). Plazma östradiol seviyesindeki azalma lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz gibi lipolitik enzimlerin aktivitesinde artışa neden olur. Hepatik lipaz, büyük HDL2 partiküllerinin küçük HDL3 partiküllerine dönüşümünü kolaylaştırır (Jones ve diğ. 2002).

Lipoproteinler birçok hormon sentezi için önemli olan kortizol türevlerinin taşınmasında görevlidir. Farklı bir çerçevede değerlendirilecek olunursa; fosfolipid ve protein seviyelerinin psikiyatrik hastalıklar ile olan ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin; Çin'de yapılan bir çalışmada, 1940'lı yıllardaki kıtlık dönemlerindeki gebeliklerde yaşanan beslenme sıkıntısı sonrası doğan bebeklerde şizofreni riskinin arttığı belirtilmiştir. Bu durumun annenin beslenme eksikliklerine ve dolaylı olarak meydana gelen lipid ve protein seviyelerinde olan bozulmalarına bağlanmıştır. Intrauterin dönemdeki gelişme eksiklikleri ile psikotik hastalıkların patogenezi arasında bağlantı olduğu ileri sürülmektedir. Risk faktörlerinin altında yatan ortak biyolojik mekanizmanın, prenatal maternal stresin artması (lipid/protein metabolizma bozuklukları, enfeksiyon) olduğu ileri sürülmüştür (St Clair ve diğ. 2005). Bu bağlamda çalışmamızda; steroid temelli östradiol ve testosteron düzeylerinin yanı sıra, şizofreni tanılı bireylerin serum HDL, VLDL, LDL, trigliserit ve total kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna göre farklılıklarını belirlenmesi hedeflenmiştir. Şizofreni ile bazı dislipidemilerin genetik geçiş göstermesi ve şizofrenili hastalar ile aynı evde yaşayan kişilerin beslenme tarzlarının da bu hastalarla benzer olmasından ötürü çalışmamıza kontrol grubunun yanı sıra hastaların birinci derece sağlıklı yakınlarını da çalışmamıza dâhil ettik.

Çalışmamızda şizofreni tanısı almış bireyler ile bu bireylerin birinci derece yakınları ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin HDL2, E2, TG, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL Testosteron ve SHBG seviyeleri karşılaştırılmıştır. HDL2, E2, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL düzeyleri hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak kıyaslanmıştır. Bu iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.436$, $p=0.126$, $p=0.098$, $p=0.624$, $p=0.202$, $p=0.217$). Hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında testosteron ve SHBG seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.089$, $p=0.567$).

Hasta grubundaki bireyler ile sağlıklı hasta yakınları arasında karşılaştırma yapıldığında HDL2 ve östradiol hormon seviyeleri arasında, TG, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.683$, $p=0.139$, $p=0.548$, $p=0.719$, $p=0.719$, $p=0.581$, $p=0.548$). Hasta ve hasta yakını grupları arasında testosteron ve SHBG seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.347$, $p=0.300$). Diğer bir karşılaştırmamızda da sağlıklı kontrol grubu ile hasta yakınları arasında HDL2 ve östradiol seviyeleri, TG, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.347$, $p=0.648$, $p=0.614$, $p=0.867$, $p=0.486$, $p=0.905$, $p=0.614$). Sağlıklı kontrol grubu ve hasta yakını grupları arasında testosteron ve SHBG seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.028$, $p=0.075$).

HPA ve hipotalamus-hipofiz-gonadotropin aksının patolojik durumlarının şizofreninin biyokimyasal sürecine etki ettiğini belirtmektedirler. Hormonal değişimlerin nöropsikotik etkileri ile ilgili hayvan ve insanlar üzerine olan çalışmalar cinsiyet steroidlerinin nöron fonksiyonları üzerinde doğrudan etkileri olabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda; gonadal ve adrenal kaynaklı cinsiyet steroid hormonları şizofreni ve duygu-durum bozukluklarının patofizyolojisinde önemli rol oynayabilmektedir (Ko ve diğ. 2007). Nöropsikiyatrik rahatsızlıklar dışında, sağlıklı yaşlı erkeklerde yapılan çalışmalarda düşük testosteron düzeylerinin bilişsel yetenekler ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Testosteron erkek beyninde enzimatik yollardan östrojene dönüştürülebilmektedir. Bu durum testosteronun farklı etkilerini östrojen reseptörleri aracılığıyla sağlanabildiğini belirtmektedir. Testosteron hormonu; aromataz ve 5-alfa-redüktaz enzimleri ile sırasıyla; 17- β östadiol ve DHT'na dönüştükten sonra androjen reseptörleri ve östrojen reseptörleri (ER α , β) aracılığı ile beyin fonksiyonlarında rol oynamaktadır (Moore ve diğ. 2013). Cinsiyet hormonlarının endokrin ve üreme sistemi üzerine olan etkilerinin dışında, beyin üzerine olan düzenleyici fonksiyonları son zamanlarda geniş bir araştırma alanı yaratmaktadır. Özellikle üreme çağında değişen cinsiyet hormonlarının düzeyleri, belirli beyin alanlarındaki nörotransmitter seviyelerinde değişimlere neden olduğu belirtilmektedir. Bu değişim; düşük testosteron ve östrojen düzeylerinin şizofreninin hem negatif hem de pozitif semptomlarının oluşmasına ve bilişsel davranışların etkilenmesine katkıda bulunduğu belirtilmektedir (Akhondzadeh ve diğ. 2006). Beyinde önemli bilişsel öneme sahip neokorteks, hipotalamus, hipokampus ve limbik sistem bölümleri gibi farklı beyin alanlarında östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. İlgili bu bölgelerde yapılan çalışmalarda östrojenik reseptörlere ilgi (sensitivite) açısından östradiol ve östron, östrojenin en güçlü aktivite gösteren formlarıdır (Begemann ve diğ. 2012).

Literatür taramalarında, birçok çalışmada şizofreni hastalarının cinsiyet farklılığı açısından semptomatik farklılıklar gösterdiği ortaya koyulmuştur. Bu farklılıklarda; semptomların başlama yaşları, hastalık öncesi bilişsel işlevsellik ve hastalığın seyri gibi faktörlerin kadın ve erkek hastalar açısından belirgin farklılıklar gösterdiği belirtilmiştir. Goldstein ve ark., şizofreni hastalarında cinsiyet farklılığı ile yaptığı çalışmada; hastalığın belirti ve hastaların hastaneye yatış süreleri açısından, erkek hastaların kadınlara göre 4-6 yıl daha erken başladığını bildirmişlerdir (J. M. Goldstein ve diğ. 1988).

Literatür taramasından elde ettiğimiz çıkarımlardan farklı olarak; çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireyler ile hasta yakınları ve şizofreni hasta grubunu HDL2 ile östradiol seviyeleri açısından biyokimyasal olarak değerlendirdiğimizde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Sağlıklı, hasta yakını ve hasta bireyleri HDL2 seviyeleri, östradiol seviyeleri ve testosteron açısından değerlendirdiğimizde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

McGlashan ve ark. (1990) yaptığı çalışmada, cinsiyet bağımlı olarak şizofreni hastalarının klinik durumları incelenmiştir. Bu bağlamda, kadın şizofreni hastalarının erkeklere kıyasla daha yüksek oranda remisyon gösterdiklerini ve klinik açıdan da daha hızlı düzelme gösterdiklerini belirtmiştir. Aynı zamanda, hastaneden çıkış sonrası hastaların sosyal yaşama uyumları incelenmiş ve sosyal hayat adaptasyonlarında daha iyi olduğu bildirilmiştir. Aynı grubun uzun süreli hasta izlem çalışmasında da, kadınların hastalık belirtilerinin skorlanması açısından daha iyi sonuçlar aldığını; fakat zamanla bu avantajlarının azaldığını ve hastalık seyrinin erkek ve kadın açısından birbirine benzediğini bildirmiştir (McGlashan ve Bardenstein 1990). Bu durum da akla östrojenin premenopozal kadınlarda şizofreni semptomlarını hafifletici etkisi olabileceği gelmektedir.

Sağlıklı erkeklerde östradiol ile HDL2 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Literatürde kadın-erkek arasındaki remisyon ve klinik seyir farkları belirtilmektedir. Ayrıca östrojen ve testosteron türevlerinin psikotik semptomlar üzerine olan etkisi vurgulanmaktadır. Çalışmamızda hasta yakını ve hastalarda da östradiol ve testosteron hormon düzeylerinde bir farklılık göstermemiştir.

In vivo çalışmalar, beynin normal gelişim aşamasındaki kadın ve erkeklerde yapısal farklılıkların olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum büyük ölçüde cinsiyet hormonlarına farklı süre ve düzeyde maruziyet ile ilişkilendirilmiştir. Beynin gelişim aşamasının erken dönemlerinde oluşan hasarların cinsiyet hormonlarının gelişimsel faktörleri etkilemesi sonucu farklı iyileşme süreçlerine tabi olduğu belirtilmektedir. Nörojenerasyon ve gelişimde nöron hücrelerinde bulunan östradiol reseptörleri sorumlu tutulmuştur (Day ve

diğ. 2013). Bu bağlamda, sağlıklı erkek ve kadın beyinlerindeki gelişimsel farklılıkların, olası psikotik hastalıkların patogenezi ile olan ilişkisi, şizofrenide cinsiyete özgü beyin anormalliklerinin anlaşılması açısından önemli olabileceği belirtilmektedir (Arnold ve diğ. 2009). Şizofreni, fetal döneme ait gelişimsel nedenleri olabilecek bir hastalıktır. Bu nedenle; vücudun erken cinsel farklılaşma aşaması sırasında beyin anormallikleri cinsiyet farklılıklarına bağlı değişimler gösterebilir (Jill M. Goldstein ve diğ. 2002). Fonksiyonel radyolojik görüntüleme çalışmalarında, kadın ve erkeklerin farklı beyin bölgelerinde serebral kan akımı ve glukoz tüketim farklılıkları bulunduğu belirtilmektedir. Bu durumun beyinde daha küçük birim alanda hücre yoğunluklarında farklılıkları yansıttığı ileri sürülmüştür (Tamminga 1997).

Şizofreni gibi bilişsel durumu ağır derecede etkileyen psikiyatrik rahatsızlıkların önemli bir kısmında etiyolojik nedenler arasında hormon düzeylerinin ve reseptörlerinin değişimleri sebep olarak gösterilmektedir. Özellikler şizofrenideki cinsiyete özgü farklılıkların ve biyokimyasal değişimlerin araştırılması geniş bir araştırma alanı oluşturmaktadır. Sonuç olarak; gonadal kaynaklı steroid hormonların beyin gelişimi ve sinaps yapılanması ile ilişkili olduğu düşüncesi güncel literatürde oldukça ağırlık kazanmaktadır (Choleris ve diğ. 2018). Östrojenik hormon düzeylerinin serumda daha düşük seviyelerde seyrettiği menstrual döngünün premenstrual ve erken foliküler fazlarında kadınları, psikiyatrik rahatsızlıkların semptomlarının alevlenmesi açısından duyarlılığın arttığı dönemlerdir. Bu bağlamda belirtildiği üzere; psikiyatrik başvuruların kadınlarda bu dönemlerde yoğunlaştığı bildirilmektedir (Hendrick ve diğ. 1996). Yine yapılan bir diğer çalışmada, kadınların menarş yaşı ile ortaya çıkan ilk psikotik belirtilerin arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (Cohen ve diğ. 1999). Ayrıca; menarş yaşı ile ilk kez hastaneye yatış yaşı sırasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Bununla birlikte; şizofreni tanılı kadın hastalarda, hastalığın başlangıcının gecikmesi ile erken ergenlik arasında benzer bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda serum E2, HDL2, TG ve testosteron düzeyleri literatürde belirtilenden farklı olarak gruplar arasında (şizofreni tanılı bireyler, birinci derece hasta yakınları ve kontrol grubu) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir.

Çalışmamızdaki dışlama kriterleri nedeniyle yeterli hasta sayısına ulaşamamış olması, buna ek olarak kadın hastalarda menstrüel siklusun düzensizliği ve bu hastalarla olan iletişim güçlüğü sebebiyle kadınların çalışmamıza dâhil edilememesi araştırmamızın kısıtlılıkları olarak gösterilebilir.

Şizofreni patogeneğinde sorumlu olabilecek biyokimyasal, genetik ve fizyolojik nedenlerin etkili olduğu biyolojik mekanizmaların aydınlatılması, şizofreninin olası tedavi olanaklarının geliştirilmesine ve önlenmesine katkı sunacağını düşünmekteyiz. Bu nedenlerle cinsiyet hormonları ile lipid metabolizması etkileşiminin yolaklarının da araştırılacağı, daha fazla katılımcının eşlik edeceği daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Beynin algı, bilişsel işlevler, düşünce ve duygulanım gibi işlevlerini etkileyen, birçok çevresel ve genetik faktörden etkilenen ve dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen bir nöropsikiyatrik bozukluk olan şizofreni hastalarında; şizofreni hastalığında koruyucu bir rol oynadığı kanıtlanmış olan ve kolesterolden sentezlenen bir östrojen formu olan östradiol hormonu ile vücutta periferik dokudan karaciğere kolesterol taşınımını sağlayan ve östrojeni bünyesinde barındırabilen, böylece plazmadaki ömrünü uzatabilen yüksek dansiteli lipoprotein olan HDL2 düzeylerinin şizofrenili hastalardaki değişikliklerini tespit etmeyi amaçladık. Bu çalışmamızın sonuçları şu şekilde özetlenebilir.

Sağlıklı kontroller ile hastalar arasında, sağlıklı kontroller ile hasta yakınları arasında ve hastalar ile hasta yakınları arasında E2, HDL2, TG, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, SHBG ve serbest testosteron seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Daha çok kadın ve erkek hastanın çalışmaya dahil edildiği belki de çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Ahokas A, Aito M ve Turiainen S. Association between oestradiol and puerperal psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2000;5(2): 167-169.
- Akhondzadeh S, Nejatisafa AA, Amini H ve diğ. Adjunctive estrogen treatment in women with chronic schizophrenia: a double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2003;27(6): 1007-1012. doi:10.1016/S0278-5846(03)00161-1
- Akhondzadeh S, Rezaei F, Larijani B ve diğ. Correlation between testosterone, gonadotropins and prolactin and severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2006;84(2-3): 405-410. doi:10.1016/j.schres.2006.02.008
- Aleman A. ve Kahn RS. Strange feelings: do amygdala abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia? *Progress in Neurobiology*. 2005;77(5): 283-298. doi:10.1016/j.pneurobio.2005.11.005
- Ali Shah SI. Emerging potential of parenteral estrogen as androgen deprivation therapy for prostate cancer. *South Asian Journal of Cancer*. 2015;4(2): 95-97. doi:10.4103/2278-330X.155699
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fifth Edition.). American Psychiatric Association. 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596
- Arnold AP, van Nas A ve Lusk AJ. Systems biology asks new questions about sex differences. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2009; 20(10): 471-476. doi:10.1016/j.tem.2009.06.007
- Badeau M, Vihma V, Mikkola TS ve diğ. Estradiol fatty acid esters in adipose tissue and serum of pregnant and pre- and postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007; 92(11): 4327-4331. doi:10.1210/jc.2007-1372
- Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag*. 2009; 5(3): 427-48.
- Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S ve diğ. Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 2013; 39(4): 740-747. doi:10.1093/schbul/sbt065
- Beauchet O. Testosterone and cognitive function: current clinical evidence of a relationship. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155(6): 773-81.
- Begemann MJH, Dekker CF, van Lunenburg M ve diğ. Estrogen augmentation in schizophrenia: a quantitative review of current evidence. *Schizophrenia Research*. 2012; 141(2-3): 179-184. doi:10.1016/j.schres.2012.08.016
- Binbay T, Ulaş H, Elbi H ve diğ. The psychosis epidemiology in Turkey: a systematic review on prevalence estimates and admission rates. *Turk Psikiyatri*. 2011; 22(1): 40-52.
- Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP ve diğ. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *The American Journal of Psychiatry*. 2005; 62(4): 767-773; doi:10.1176/appi.ajp.162.4.767
- Bryant NL, Buchanan RW, Vladar K ve diğ. Gender differences in temporal lobe structures of patients with schizophrenia: a volumetric MRI study. *The American Journal of Psychiatry*. 1999; 156(4): 603-609. doi:10.1176/ajp.156.4.603
- Cardno AG ve Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *American Journal of Medical Genetics*. 2000; 97(1): 12-17.

Castle D, Sham P ve Murray R. Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1998; 33(3): 179-183.

Ceylan, M. E. Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri şizofreni. AstraZeneca, İstanbul, 2001: 50-55.

Choleris E, Galea LAM, Sohrabji F ve diğ. Sex differences in the brain: Implications for behavioral and biomedical research. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2018; 85: 126-145. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.07.005

Coelingh Bennink HJT, Verhoeven C, Dutman AE ve diğ. The use of high-dose estrogens for the treatment of breast cancer. *Maturitas*. 2017; 95: 11-23. doi:10.1016/j.maturitas.2016.10.010

Cohen RZ, Seeman MV, Gotowiec A ve diğ. Earlier puberty as a predictor of later onset of schizophrenia in women. *The American Journal of Psychiatry*. 1999; 156(7): 1059-1064. doi:10.1176/ajp.156.7.1059

Day NL, Floyd CL, D'Alessandro TL ve diğ. 17 β -estradiol confers protection after traumatic brain injury in the rat and involves activation of G protein-coupled estrogen receptor 1. *Journal of Neurotrauma*. 2013; 30(17): 1531-1541. doi:10.1089/neu.2013.2854

De Hert MA, van Winkel R, Van Eyck D ve diğ. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophrenia Research*. 2016; 83(1): 87-93. doi:10.1016/j.schres.2005.12.855

Fillman SG, Sinclair D, Fung SJ ve diğ. C. Markers of inflammation and stress distinguish subsets of individuals with schizophrenia and bipolar disorder. *Translational Psychiatry*, 2014;4, e365.

Fusar-Poli P ve Meyer-Lindenberg A. Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, part II: meta-analysis of [(18)F]/(11)C]-DOPA PET studies. *Schizophrenia Bulletin*. 2013; 39(1): 33-42. doi:10.1093/schbul/sbr180

Goldstein JM. Gender differences in the course of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*. 1998; 145(6): 684-689. doi:10.1176/ajp.145.6.684

Goldstein JM, Seidman LJ ve diğ. Impact of normal sexual dimorphisms on sex differences in structural brain abnormalities in schizophrenia assessed by magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*. 2002; 59(2): 154-164.

González-Rodríguez A, Catalán R, Penadés R ve diğ. Antipsychotic Response Worsens With Postmenopausal Duration in Women With Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2016; 36(6): 580-587. doi:10.1097/JCP.0000000000000571

Guillozet-Bongaarts AL, Hyde TM, Dalley RA ve diğ. Altered gene expression in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. 2014; 19(4): 478-485. doi:10.1038/mp.2013.30

Gulsuner S, Walsh T, Watts AC ve diğ. Spatial and temporal mapping of de novo mutations in schizophrenia to a fetal prefrontal cortical network. *Cell*. 2013; 154(3): 518-529. doi:10.1016/j.cell.2013.06.049

Gürdöl F, Ademoğlu E (Ed) Biyokimya. Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2012: 248-258.

Häfner H. Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28 Suppl 2: 17-54.

Häggström M ve Richfield D. Diagram of the pathways of human steroidogenesis. *WikiJournal of Medicine*. 2014; 1(1). doi:10.15347/wjm/2014.005

- Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R ve diğ. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2003; 64(5): 575-579.
- Hendrick V, Altshuler LL ve Burt VK. Course of psychiatric disorders across the menstrual cycle. *Harvard Review of Psychiatry*. 1996; 4(4): 200-207.
- Herrington DM. Role of estrogen receptor-alpha in pharmacogenetics of estrogen action. *Current Opinion in Lipidology*. 2003; 14(2): 145-150. doi:10.1097/01.mol.0000064045.68936.23
- Hoang U, Stewart R ve Goldacre MJ. Mortality after hospital discharge for people with schizophrenia or bipolar disorder: retrospective study of linked English hospital episode statistics. 1999-2006. *BMJ*. 2011; 343: 5422. doi:10.1136/bmj.d5422
- Hochman KM ve Lewine RR. Age of menarche and schizophrenia onset in women. *Schizophrenia Research*. 2004; 69(2-3): 183-188.
- Howes OD ve Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet (London, England)*. 2014; 383(9929): 1677-1687. doi:10.1016/S0140-6736(13)62036-X
- Hu W, MacDonald ML, Elswick DE ve diğ. The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015; 1338: 38-57. doi:10.1111/nyas.12547
- Huber TJ, Tettenborn C, Leifke E ve diğ. Sex hormones in psychotic men. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30: 111-114.
- Jacob R ve Chowdhury AN. Metabolic comorbidity in schizophrenia. *Indian Journal of Medical Science*., 2008; 62(1): 23-31.
- Jonas A. Lipoprotein structure. *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes* (6. baskı). Elsevier. Boston. 2016: 483-504.
- Jones DR, Schmidt RJ, Pickard RT ve diğ. Estrogen receptor-mediated repression of human hepatic lipase gene transcription. *Journal of Lipid Research*. 2002; 43(3): 383-391.
- Kaalund SS, Newburn EN, Ye T ve diğ. Contrasting changes in DRD1 and DRD2 splice variant expression in schizophrenia and affective disorders, and associations with SNPs in postmortem brain. *Molecular Psychiatry*. 2014; 19(12): 1258-1266. doi:10.1038/mp.2013.165
- Kaddurah-Daouk R, McEvoy J, Baillie R ve diğ. Impaired plasmalogens in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2012; 198(3): 347-352. doi:10.1016/j.psychres.2012.02.019
- Kahn RS, Sommer IE, Murray RM ve diğ. Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015; 15067. doi:10.1038/nrdp.2015.67
- Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM ve diğ. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Annals of Internal Medicine*. 1976; 85(4): 447-452.
- Karakuş G, Kocal Y ve Sert D. Şizofreni: Etiyoloji, Klinik Özellikler ve Tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2017; 26(2): 251-251. doi:10.17827/aktd.303574
- Keltner NL. Biological perspectives. Metabolic syndrome: schizophrenia and atypical antipsychotics. *Perspectives in Psychiatric Care*. 2006; 42(3): 204-207. doi:10.1111/j.1744-6163.2006.00073.x
- Kendell RE, Chalmers JC ve Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 1987; 150: 662-673.

Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C ve diğ. Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. *Archives of General Psychiatry*. 2006; 63(3): 250-258. doi:10.1001/archpsyc.63.3.250

Ko YH, Jung SW, Joe SH ve diğ. Association between serum testosterone levels and the severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2007; 32(4): 385-391. doi:10.1016/j.psneuen.2007.02.002

Köroğlu E ve Güleç C. Psikiyatri Temel kitabı. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2007.

Kulkarni J, de Castella A, Smith D ve diğ. A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women. *Schizophrenia Research*. 1996; 20(3): 247-252.

Kulkarni J, Gavrilidis E, Wang W ve diğ. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. *Molecular Psychiatry*. 2015; 20(6): 695-702. doi:10.1038/mp.2014.33

Kulkarni J, Riedel A, de Castella AR ve diğ. A clinical trial of adjunctive oestrogen treatment in women with schizophrenia. *Archives of Women's Mental Health*. 2002; 5(3): 99-104. doi:10.1007/s00737-002-0001-5

Kulkarni J, de Castella AR, Fitzgerald PB ve diğ. Estrogen in severe mental illness: a potential new treatment approach. *Archives of General Psychiatry*. 2008; 65(8): 955-960. doi:10.1001/archpsyc.65.8.955

Lewis DA. Inhibitory neurons in human cortical circuits: substrate for cognitive dysfunction in schizophrenia. *Current Opinion in Neurobiology*. 2014; 26: 22-26. doi:10.1016/j.conb.2013.11.003

Liverman CT, Blazer DG (ed). Testosterone and Aging: Clinical Research Directions. National Academies Press, Washington DC, 2004.

Lombardi G, Zarrilli S, Colao A ve diğ. Estrogens and health in males. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2001; 178(1-2): 51-55.

Louzã MR, Marques AP, Elkis H ve diğ. Conjugated estrogens as adjuvant therapy in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind study. *Schizophrenia Research*. 2004; 66(2-3): 97-100. doi:10.1016/S0920-9964(03)00082-3

Luetjens CM, Weinbauer GF. Chapter 2: Testosterone: Biosynthesis, transport, metabolism and (non-genomic) action. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (ed). Testosterone: Action, Deficiency, Substitution (4. baskı). Cambridge University Press, Cambridge, 2012.

Markham JA. Sex steroids and schizophrenia. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2012; 13(3): 187-207. doi:10.1007/s11154-011-9184-2

McGlashan TH ve Bardenstein KK. Gender differences in affective, schizoaffective, and schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin*. 1990; 16(2): 319-329.

McGrath J, Saha S, Chant D ve diğ. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews*. 2008; 30: 67-76. doi:10.1093/epirev/mxn001

McGue M ve Gottesman II. The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 1991; 240(3): 174-181.

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (Ed.) Williams Textbook of Endocrinology (13. baskı). Elsevier, Philadelphia, 2016: 710.

- Mendelsohn ME ve Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *The New England Journal of Medicine*. 1990; 340(23): 1801-1811. doi:10.1056/NEJM199906103402306
- Meyer-Lindenberg A, Miletich RS, Kohn PD ve diğ. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nature Neuroscience*. 2002; 5(3): 267-271. doi:10.1038/nm804
- Moore L, Kyaw M, Vercammen A ve diğ. Serum testosterone levels are related to cognitive function in men with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2013; 38(9): 1717-1728.
- Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological actions of androgens. *Endocrine Reviews*. 1987; 8(1): 1-28.
- Mueser KT ve Jeste DV. Clinical handbook of schizophrenia. Guilford Press, New York, 2008.
- Murray RK, Granner DK, Mayes PA ve diğ. Harper'in Biyokimyası (25. baskı). McGraw-Hill Publishing Co, New York, 2000. Çev. Dikmen N, Özgünen N, Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 2004: 268-295.
- Nelson DL ve Cox MM. Lipit Biyosentezi. Lehninger Biyokimyanın İlkeleri (5. baskı). W.H.Freeman and Company, New York, 2008. Çev. Elçin YM. Palme Yayıncılık, Ankara, 2013: 805-837.
- Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM ve diğ. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2004; 72(1): 29-39. doi:10.1016/j.schres.2004.09.007
- Ochoa S, Usall J, Cobo J ve diğ. Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophrenia Research and Treatment*. 2012; 2012: 1-9. doi:10.1155/2012/916198
- Opjordsmoen S. Long-term clinical outcome of schizophrenia with special reference to gender differences. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1991; 83(4): 307-313.
- Owens SJ, Murphy CE, Purves-Tyson TD ve diğ. Considering the role of adolescent sex steroids in schizophrenia. *Journal of Neuroendocrinology*. 2018; 30(2). doi:10.1111/jne.12538
- Ozcan ME ve Banoglu R. Gonadal hormones in schizophrenia and mood disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2003; 253(4): 193-196. doi:10.1007/s00406-003-0424-7
- Paton C, Esop R, Young C ve diğ. Obesity, dyslipidaemias and smoking in an inpatient population treated with antipsychotic drugs. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004; 110(4): 299-305. doi:10.1111/j.1600-0447.2004.00372.x
- Pedersen CB ve Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Archives of General Psychiatry*. 2001; 58(11): 1039-1046.
- Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI ve diğ. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of General Psychiatry*. 2007; 64(1): 19-28. doi:10.1001/archpsyc.64.1.19
- Poliakov LM, Sumenkova DV, Kniazev RA ve diğ. The analysis of interaction between lipoproteins and steroid hormones. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2010; 4(4): 362-365.
- Riecher-Rössler A, Häfner H, Stumbaum M ve diğ. Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophrenia Bulletin*. 1994; 20(1): 203-214.
- Roussos P, Katsel P, Davis KL ve diğ. A system-level transcriptomic analysis of schizophrenia using postmortem brain tissue samples. *Archives of General Psychiatry*. 2012; 69(12): 1205-1213. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.704

Ryan KJ. Biochemistry of aromatase: significance to female reproductive physiology. *Cancer Research*. 1982; 42(8): 3342-3344.

Ryan MCM ve Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome. *Life Sciences*. 2002; 71(3): 239-257.

Saari K, Jokelainen J, Veijola J ve diğ. Serum lipids in schizophrenia and other functional psychoses: a general population northern Finland 1966 birth cohort survey. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004; 110(4): 279-285. doi:10.1111/j.1600-0447.2004.00358.x

Saldanha CJ, Remage-Healey L ve Schlinger BA. Synaptocrine signaling: steroid synthesis and action at the synapse. *Endocrine Reviews*. 2011; 32(4): 532-549. doi:10.1210/er.2011-0004

Schwarz E, Prabakaran. S, Whitfield P ve diğ. High throughput lipidomic profiling of schizophrenia and bipolar disorder brain tissue reveals alterations of free fatty acids, phosphatidylcholines, and ceramides. *Journal of Proteome Research*. 2008; 7(10): 4266-4277. doi:10.1021/pr800188y

Sheffield-Moore M. Androgens and the control of skeletal muscle protein synthesis. *Ann Med*. 2000; 32(3): 181-6.

St Clair D, Xu M, Wang P ve diğ. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *JAMA*. 2005; 294(5): 557-562. doi:10.1001/jama.294.5.557

Stangl H, Graf GA, Yu L ve diğ. Effect of estrogen on scavenger receptor BI expression in the rat. *The Journal of Endocrinology*. 2012; 175(3): 663-672.

Stevens JR. Schizophrenia: reproductive hormones and the brain. *The American Journal of Psychiatry*. 2002; 159(5): 713-719. doi:10.1176/appi.ajp.159.5.713

Stilo SA ve Murray RM. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2010; 12(3): 305-315.

Taherianfard M, Shariaty M. Evaluation of serum steroid hormones in schizophrenic patients. *Indian J Med Sci*. 2004; 58: 3-9.

Tamminga CA. Gender and schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1997; 58(15): 33-37.
Thakore JH. Metabolic disturbance in first-episode schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*. 2004; 47: 76-79.

Toalson P, Ahmed S, Hardy T ve diğ. The Metabolic Syndrome in Patients With Severe Mental Illnesses. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*. 2004; 6(4): 152-158.

Tuck SP, Francis RM. Testosterone, bone and osteoporosis. *Front Horm Res*. 2009; 37: 123-32.

van Os J ve Marcelis M. The ecogenetics of schizophrenia: a review. *Schizophrenia Research*. 1998; 32(2): 127-135.

van Rijn S, Aleman A, de Sonnevile L ve diğ. Neuroendocrine markers of high risk for psychosis: salivary testosterone in adolescent boys with prodromal symptoms. *Psycho Med*. 2011; 41: 1815-1822.

Verma SK, Subramaniam M, Liew A ve diğ. Metabolic risk factors in drug-naive patients with first-episode psychosis. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2009; 70(7): 997-1000. doi:10.4088/JCP.08m04508

Ward AMV, Fall CHD, Stein CE ve diğ. Cortisol and the metabolic syndrome in South Asians. *Clinical Endocrinology*. 2003; 58(4): 500-505.

Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 1987; 44(7): 660-669.

Wu X, Huang Z, Wu R ve diğ. The comparison of glycometabolism parameters and lipid profiles between drug-naïve, first-episode schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophrenia Research*. 2013; 150(1): 157-162. doi:10.1016/j.schres.2013.07.051

Zouboulis CC, Degitz K. Androgen action on human skin - from basic research to clinical significance. *Exp Dermatol*. 2004; 13: 5-10.



EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Birimi Umuttepe Yerleşkesi /KOCAELİ
TELEFON	0262 303 71 64 – 74 50
FAKS	0262 303 74 63
E-POSTA	etikkurul@kocaeli.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Şizofrenili Hastalarda HDL ile Cinsiyet Hormonları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU	KOÜ KAEK 2015/126			
	EUDRACT NUMARASI				
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mustafa Baki Çekmen			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	Biyokimya			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	İrem Yavaş			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Biyokimya			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	-			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA (YÜKSEK LİSANS TEZİ)			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	15/04/2015		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	15/04/2015		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐	
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	KOÜ Bilimsel Araştırmalar Fonu
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐	
	ILAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 9/7	Proje No: KOU KAEK 2015/126	Tarih : 21/04/2015
İrem Yavaş sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen Klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420), Hasta Hakları Yönetmeliği Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik (8 Mayıs 2014/ 28994), Helsinki Bildirgesi (2008), İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu (Nisan 2013),ICH/GCP-Guideline for Good Clinical Practice (10 Haziran 1996)İnsan Denekleri İçeren Biyomedikal Araştırmaların Uluslar arası Rehber Kuralları (CIOMS, 2002), Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (10 Mart 2011/6212), Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi (4 Nisan 1997), Ek Madde - 10 (6 Nisan 2011, 6225)) Resmi Gazetede 13.04.2013 tarih ve 28617 sayı ile yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (25 Haziran 2014/29041)
----------------------	--

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: PROF. DR. NERMİN ERSOY

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Nermin ERSOY Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	KOÜ Tıp Fak. Tıp Tarihi ve Etik AD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	N. Ersoy
Prof. Dr. Dilek URAL Başkan Yrd.	Kardiyoloji	KOÜ Tıp Fak. Kardiyoloji AD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	Ural
Prof. Dr. B. Faruk ERDEN Üye	Farmakoloji	KOÜ Tıp Fak. Farmakoloji AD	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	Erden
Prof. Dr. Gülcan TÜRKER Üye	Pediyatri	KOÜ Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hst.AD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	Katılmış
Prof. Dr. Yavuz GÜRKAN Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KOÜ TF Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	Gürgan
Prof. Dr. Hale M. KIR Üye	Biokimya	KOÜ Tıp Fak. Biokimya AD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	Kir
Doç. Dr. Ayşe KARSON Raportör	Fizyoloji	KOÜ Tıp Fak. Fizyoloji AD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	Karson
Uzm. Dr. Murat GÜVEN Üye	Genel Cerrahi	Kocaeli Derince Eğt. ve Arş. Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	Güven
Uzm. Dr. Berna A. ŞERİFİ Üye	Halk Sağlığı	İzmit 1 Nolu AÇSAP	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	Katılmış
Ersayın IŞIK Üye	Avukat	Kocaeli Barosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Işık
Yasemin ÜLSOY Üye	Hasta Hakları Temsilcisi	Ev Hanımı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	Katılmış
Yrd. Doç. Dr. Önjen TAK	Danışman Diş Hekimi	KOU . Diş Hekimliği Fak.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	Katılmış

* :Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Değerlendirme Formu
28 Nisan 2009 Versiyon No:1

Kocaeli Üniversitesi

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Toplantısı

Tarih: 24 Nisan 2019

Saat: 13:30

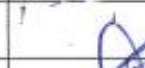
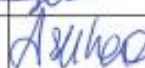
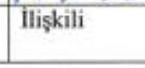
Yer: Etik Kurul Toplantı Odası

GOKAEK-2019/07.2

GOKAEK-2019/07.2-01. 2015/126 proje numaralı "Şizofrenili hastalarda HDL ile cinsiyet hormonları arasındaki ilişkinin incelenmesi" başlıklı olup 21.04.2015 tarihli etik kurul toplantısında 9/7 sayılı karar ile onaylanan proje için sunulan aşağıdaki değişiklikler değerlendirilmiş,

- (1) Sorumlu araştırmacı isim değişikliği: Prof. Dr. Mustafa Baki Çekmen üniversiteden ayrıldığı için anabilim dalı akademik kurulu ve enstitü yönetim kurulu kararıyla yüksek lisans tez danışmanı ve dolayısıyla sorumlu araştırmacının Dr. Ceyla Eraldemir olarak değiştirilmesi,
- (2) Yöntem değişikliği: İlk başvuruda çalışma kadın ve erkek şizofreni hastalarıyla planlanmıştır. Şizofrenili kadın hastaların kullandıkları ilaçlar nedeniyle menstrüel sikluslarının takibi güç olacağından güvenilir veri elde etmenin şüpheli hale geleceği düşünülerek araştırma yönteminin erkek hastalarda östrojen düzeylerinin ölçümü şeklinde sürdürülmesi,
- (3) İsim değişikliği: Yukarıdaki yöntem değişikliği çerçevesinde araştırma adının "Şizofrenili erkek hastalarda serum HDL2 ve östrojen düzeyleri arasındaki ilişki" şeklinde değiştirilmesi, önerileri

- Uygun bulunmuştur.

Unvanı	Adı soyadı	Görevi	İmzası
Prof. Dr.	Kadir BABAOĞLU	Başkan	
Prof. Dr.	Erdem OKAY	Üye	
Prof. Dr.	Haluk Emre ÖZEL	Üye	
Prof. Dr.	Özlem Yıldız GÜNDOĞDU	Üye	
Prof. Dr.	Canan BAYDEMİR	Üye	
Prof. Dr.	Yusufhan YAZIR	Üye	
Doç. Dr.	Semil Selcen GÖÇMEZ	Üye	
Dr. Öğr. Üyesi	Ashlan AKPINAR	Raportör	
Dr. Öğr. Üyesi	Fatma Ceyla ERALDEMİR	Üye	İlişkili

Ek 2. Katılımcı Bilgilendirme Formu



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KATILIMCI BİLGİLENDİRME FORMU

1. **Çalışmanın adı:** Şizofrenili hastalarda serum HDL ve Östrojen düzeyleri arasındaki ilişki
2. **Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.** Prof. Dr. Mustafa Baki ÇEKMEN (Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 0(262) 303 72 55, Prof. Dr. Mustafa YILDIZ (Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 0(262) 303 75 02, İrem YAVAŞ (Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı).
3. **Araştırma amacının anlaşılır ve özet açıklaması:** Kanınızdaki yağ ve östrojen (bir belirteç) düzeylerinin hastalığınızla ilişkili olup olmadığını anlamak için bu çalışmayı yapıyoruz.
4. **Neden ben seçildim?** Çalışmamızdaki hastalığa sahip olduğunuz için seçildiniz.
5. **Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?** Hayır.
6. **Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak?** Katılmayı kabul ederseniz yemek yememişken (aç karına), kolunuzdaki damardan 2 ml (1 çay kaşığı) kan alınacak. Kan alma işlemi rutin kontrolleriniz sırasında olacaktır. Kan alındıktan sonra bisküvi ve meyve suyu verilecektir.
7. **Araştırmaya katılmanın olası dezavantajları ve riskleri nelerdir?** Herhangi bir dezavantaj ve risk bulunmamaktadır.
8. **Araştırmaya katılmanın olası yararları nelerdir?** Araştırmaya katılarak kendinizin ve başka hastaların tanısında, tedavisinde ve takibinde kullanılabilecek testlerin geliştirilmesine katkıda bulunacaksınız.
9. **Araştırma masrafları:** Araştırma için sizden herhangi bir ücret alınmayacak, masrafınız olmayacaktır.
10. **Araştırmada ters giden bir şey olursa?** Araştırmada sizin açınızdan ters giden bir şey olma ihtimali yoktur.
11. **(Tedavi edici araştırmalarda) Alternatif tedavi/tanı yöntemleri nelerdir?**
12. **Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?** Bilgileriniz veri toplama sistemimizde saklanacak.



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

13. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi? Araştırma sonucunda arzu etmeniz halinde yazılı veya sözlü olarak size bilgi verilebilir.
14. Araştırma sonuçlarına ne olacak? Araştırma sonuçları bilimsel dergilerde katılımcıların kimlik bilgileri olmaksızın yayınlanacaktır.
15. Daha ayrıntılı bilgi için, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı; Prof. Dr. Mustafa Baki ÇEKMEN ile ya da Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; Prof. Dr. Mustafa YILDIZ ile görüşebilirsiniz.
16. Teşekkür: Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz için insanlık ve bilim adına teşekkür ederiz.
17. Şikâyet için başvuru adresi verilmelidir;
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Ana Bilim Dalı
Umuttepe / Kocaeli

ONAM FORMU

Araştırmanın Adı: Şizofrenili Hastalarda Serum HDL ve Östrojen Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Açıklanması

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	☐	☐
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	☐	☐
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	☐	☐
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	☐	☐
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	☐	☐
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	☐	☐
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	☐	☐
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı?		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih:

ÖZGEÇMİŞ

1. BİREYSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: İrem AYDIN

Doğum Yeri ve Tarihi: Sakarya / 1989

Uyruğu: T.C.

Çalıştığı Kurum:

İletişim: Fatih Mah. Hükümet Cad. No:2/1 Sağlık Lojmanları Kat:2 Daire:10

Otlukbeli/ERZİNCAN

2. EĞİTİM

2013 –: Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıbbi Biyokimya Programı Bilim Uzmanlığı (Yüksek Lisans)

2008 – 2013: Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü (Lisans)

2003 – 2007: Mithatpaşa Şükrü Ayna Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi

3. YABANCI DİL

İngilizce

4. MESLEKİ DENEYİM

2011: Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

5. YAYINLAR

Özdoğan HK, Eraldemir FC, Çekmen MB, et al. Invasive Ductal Breast Cancer; Relationship with Vascular Endothelial Growth Factor and Nitric Oxide. *Acta Oncologica Turcica* 2016;49:74–79. doi:10.5505/aot.2016.79188.

Erdinç Terzi, Fatma Ceyla Eraldemir, İrem Yavaş. Assessment of serum leptin, lipid profile, glucose level, insulin resistance and BMI in patients with skin tags. *RoJCED* 2017;2(4):84-87

6. BİLDİRİLER

Tiotropium Effects on Lung Tissue Nitric Oxide Levels in a Mouse Model of Sub Acute Cigarette Exposure (21st IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2015)

Does Mepenzolate Bromide Affect on Lung Tissue Nitric Oxide Levels in a Mouse Model of Obstructive Pulmonary Disease (21st IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2015)

Meme Kanserinin Adiponectin Gen Polimorfizmi ile İlişkisi (15. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, Nisan 2015)

Alt Ekstremitte İskemisi ve Tedavisinde Kullanılan Klopidoğrel veya Rivoraksabanın Beyin Dokusu Oksidatif ve Nitrostatik Dengesi Üzerine Var mıdır: Deneysel Rat Modeli Çalışması (15. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, Nisan 2015)

TEZ DENETLEME LİSTESİ

Tez, aşağıdaki denetimler yapılarak tamamlanmıştır.

- ☐ Kapak ve iç kapak sayfalarında BİLİM UZMANLIĞI ya da YÜKSEK LİSANS şeklinde elde edilen unvanlar yazıldı (Kapak sayfasına danışman adı yazılmamalıdır).
- ☐ Kapak sayfasına mezun olan PROGRAMIN (Anabilim dalının değil) adı yazıldı.
- ☐ Tez kapağı sırt kısmına kılavuzda belirtilen çizimde (yazının önüne dikkat!) ad, program, yıl yazıldı.
- ☐ Onay sayfası uygun biçimde hazırlandı (kazanılan ünvanlar BİLİM UZMANLIĞI ya da DOKTORA olmalıdır) imzalatıldı (Enstitü Müdürü'nün imzası da gereklidir, imzaların aynı renk kalemle atılmasına dikkat edilmelidir).
- ☐ Dizinler kılavuzda belirtildiği gibi sıralandı.
- ☐ Ön sayfalara i, ii, iii şeklinde Roma rakamları konuldu.
- ☐ Sayfa numaraları kılavuzda belirtildiği şekilde konuldu.
- ☐ Sayfa düzeni kılavuzda belirtildiği şekilde yapıldı.
- ☐ Ana metin yazı boyutu 12 olacak şekilde basıldı.
- ☐ Dipnot yazı boyutu 10 olacak şekilde basıldı.
- ☐ Ana metin satır aralığı 1.5 olacak şekilde yazıldı.
- ☐ Kaynaklar abecesel sıralamaya göre yazıldı.
- ☐ Kaynak gösterme ilkelerine ve yazım kurallarına uyuldu.
- ☐ Ekler kılavuzda belirtildiği gibi verildi.

... / ... / 2019

Dr. Öğr. Üyesi Fatma Ceyla Eraldemir

İmza