

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**ANTİPSİKOTİKLERE BAĞLI HİPERPROLAKTİNEMİ
SAPTANAN ŞİZOFRENİ HASTALARINDA; EK OLARAK VE
SADECE ARİPİPRAZOLE GEÇİLEREK TEDAVİ SONRASI
PROLAKTİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. TAYYİBE ARSLAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SELÇUK CANDANSAYAR**

**ANKARA
ARALIK 2009**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**ANTİPSİKOTİKLERE BAĞLI HİPERPROLAKTİNEMİ
SAPTANAN ŞİZOFRENİ HASTALARINDA; EK OLARAK VE
SADECE ARİPİPRAZOLE GEÇİLEREK TEDAVİ SONRASI
PROLAKTİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. TAYYİBE ARSLAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SELÇUK CANDANSAYAR**

**ANKARA
ARALIK 2009**

KISALTMALAR

DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (Ruhsal Bozuklukların Tanımlanması ve Sınıflandırması El Kitabı, Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı)

BPRS: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği

SAPS: Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği

SANS: Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği

CGI: Klinik Global İzlenim Ölçeği

CGI-SI: Klinik Global İzlenim Ölçeği-Hastalık Şiddeti

ACYÖ: Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği

ASC-SR: Antipsikotik İlaç Kullanan Hastalar İçin Kontrol Listesi

VYO: Vücut Yağ Oranı

MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme

BMI: Vücut Kitle İndeksi

AP: Antipsikotik

CİB: Cinsel İşlev Bozukluğu

Ort. ± SS: Ortalama ± Standart Sapma

EPS: Ekstrapiramidal Sistem

GABA: Gamma Aminobutirik Asit

5-HT 2A: Serotonin 2A Reseptörü

5-HT 2C: Serotonin 2C Reseptörü

5-HT 1A: Serotonin 1A Reseptörü

5-HT 1D: Serotonin 1D Reseptörü

D2: Dopamin D2 Reseptörü

H1: Histaminik Reseptör

M1: Muskarinik Reseptör

MetS: Metabolik Sendrom

KBB: Kan Beyin Bariyeri

TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon

LH: Lüteinize Edici Hormon

DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat

Beta-HCG: İnsan Koriyonik Gonadotropin

BPH: Bening Prostat Hiperplazisi

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KAH: Koroner Arter Hastalığı

TAT: Tek Aripiprazol Tedavisi Alan Grup

KAT: Kombine Aripiprazol Tedavisi Alan Grup

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay

Kısaltmalar

İçindekiler

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Şizofreni.....	5
2.1.1. Şizofreni ve Dopamin Sistemi.....	6
2.2. Antipsikotik İlaçlar, Etki Mekanizmaları ve Yan Etkileri.....	8
2.2.1. Antipsikotik İlaçlar ve Etki Mekanizmaları	8
2.2.2. Antipsikotik İlaç Yan Etkileri	11
2.3. Prolaktin, Hiperprolaktinemi, Makroprolaktin, Antipsikotiklere Bağlı Hiperprolaktinemi	15
2.3.1. Prolaktin	15
2.3.2. Hiperprolaktinemi	17
2.3.3. Makroprolaktin.....	19
2.3.4. Antipsikotiklere Bağlı Hiperprolaktinemi	21
2.4. Antipsikotik Tedavide Sınırlamalar ve Sorunlar	28
2.5. Aripiprazol	31
2.5.1. Aripiprazolün Prolaktin Salınımına Etkisi	32

3. GEREÇ ve YÖNTEM	34
3.1. Hastaların Seçimi	34
3.2. Veri Toplama Araçları	35
3.2.1. Hasta Takip Formu	35
3.2.2. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS)	36
3.2.3. Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS)	36
3.2.4. Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS)	37
3.2.5. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)	37
3.2.6. Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ACYÖ)	38
3.2.7. ASC-SR; Antipsikotik İlaç Kullanan Hastalar İçin Kontrol Listesi	38
3.3. Laboratuvar Yöntemleri	39
3.4. Veri Toplama Süreci	41
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇLAR	80
7. KAYNAKLAR	82
8. ÖZET	93
9. SUMMARY	95
10. EKLER	97
EK 1: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS)	98
EK 2: Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS)	99
EK 3: Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS)	100

EK 4: Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI).....	101
EK 5: Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (Kadın Formu).....	102
EK 6: Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (Erkek Formu).....	103
EK 7: ASC-SR; Antipsikotik İlaç Kullanan Hastalar İçin Kontrol Listesi .	104

Tablo 1: Reseptör Çeşitleri ve Antipsikotikler Tarafından Blokajlarında Görülen Klinik Belirtiler.....	13
Tablo 2: Reseptörler ve Ençok Afinitesi Olan Antipsikotikler.....	14
Tablo 3: Hiperprolaktinemi Nedenleri.....	18
Tablo 4: Grupların Sosyodemografik Özellikleri I	48
Tablo 5: Grupların Sosyodemografik Özellikleri II	49
Tablo 6: Grupların Başlangıç Fiziksel ölçümleri, Makroprolaktin ve Kullandıkları Tedavi Durumları.....	50
Tablo 7: Grupların Başlangıç, 4. ve 8. haftalardaki Psikopatoloji Durumları	51
Tablo 8: Grupların Başlangıç, 4. ve 8. haftalardaki Hiperprolaktinemi Belirtileri ile Prolaktin Düzeyleri Durumu	55
Tablo 9: Grupların 4. ve 8. haftalardaki Fiziksel Ölçümlerinin Durumu	58
Tablo 10: Cinsiyetlere Göre Ayrılmış Grupların Prolaktin Düzeyleri, Fiziksel Ölçümleri ve Hiperprolaktinemi Belirtileri Durum	59

I. GİRİŞ

Antipsikotik ilaçlar psikotik bozuklukların tedavisinde birincil olarak ve bir çok psikiyatrik bozukluğun tedavisinde ek ilaç olarak sıklıkla kullanılırlar. Belirtilerde düzelme sağlayarak yataklı tedavi kurumlarına gereksinimi azaltıp, hastaların bir çoğunu toplum içinde sağlığına kavuşturan önemli tedavi araçlarıdır (1).

Tedavideki önemleri yanında antipsikotik ilaçların klinik uygulamalarında akut yada kronik dönemde ciddi hatta ölümcül olabilen yan etkilere neden oldukları bilinmektedir. Uzun dönem antipsikotik tedavi yan etkilerine bağlı artmış komorbid metabolik sendrom, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sağlık problemleri nedeniyle şizofreni hastalarının bedensel sağlıkları sıklıkla bozuk, hayat kaliteleri düşük ve yaşam süreleri normal popülasyona göre daha kısadır (2, 3).

Bedensel sağlık sorunlarına yol açan yan etkilerden biri hiperprolaktinemidir. Hiperprolaktinemi, hipotalamo-hipofizer aksın en sık görülen bozukluğu olduğu (4) gibi antipsikotiklerle tedaviye bağlı endokrin yan etkilerin de başında gelir. Klasik antipsikotiklerin ekstrapiramidal sistem, atipik antipsikotiklerin metabolik yan etkileri ön planda olmasına rağmen her iki grup antipsikotik ilaçlarla tedavide hiperprolaktinemi sıklıkla görülmektedir. Prolaktin artışına kadınlar daha duyarlı olmakla birlikte bir çalışmada antipsikotiklerle tedavi edilen kadınların % 60'ı ve erkeklerin % 40'ında serum prolaktin düzeyleri normalin üst sınırında bulunmuştur. Antipsikotik ilaçlar hipotalamo-pituiter aksta

dopamin D2 reseptörlerini bloke ederek prolaktin artışına neden olurlar (5, 6, 7, 99).

Çoğu yan etkiler gibi hiperprolaktinemi de; hasta değerlendirmelerinde genellikle önemsizdir, takibi de yapılmaz. Oysa hiperprolaktinemi sıklıkla fertilité, seksüel fonksiyon, kemik mineral dansitesi, meme bezleri, yağ dokusu gibi duyarlı dokular ve metabolik parametreler üzerine olumsuz etkilerde bulunur (2, 8, 9, 10). Başka bir ifadeyle; akut dönemde galaktore, amonore, jinekomasti, infertilite, cinsel işlev bozukluğu gibi belirtilere; uzun dönemde osteoporoz-osteopeni, obesite, pituiter tümör, meme ve endometrium kanseri gibi ciddi hastalıklara yol açabilir (9, 10, 11).

Hiperprolaktinemiye bağılı gelişen fiziksel ve emosyonel istenmeyen belirtiler; bedensel ve ruhsal sağığın bozulmasına yol açtığı gibi hastaların tedavi sürecini olumsuz yönde etkileyen uyum sorunlarına neden olabilir (12, 13, 14). Örneğın cinsel işlev bozukluğu tarif eden ve yakınan hastaya uygun yaklaşımda bulunulmadığında hasta tedavi ekibine haber vermeksizin ilaç dozlarını atlayabilir, azaltabilir ya da ilacı tamamen kesebilir. Bu durum “hastaneye yatma, iyileşme, tekrar hastaneye yatma” şeklinde bir kısır döngüye yol açabilir. Bu kısır döngü; hastalığın tedaviye dirençli hale gelmesiyle sonuçlandığı gibi hastanın üretkenliğinde, topluma katılımında, bağımsız olarak hayatını idamede bozulmalara da neden olur.

Hayat boyu tedaviyi gerektirmesi, hastanın tüm hayatını etkileyen uzun dönem sonuçları nedeniyle şizofreni hastalığıyla baş etmede ilaç tedavisine uyum çok önemlidir (15). Çok sayıda çalışmada uyum sorunuyla en sık karşılaşılan ve

tanı aldıkları ilk yılda bile uyumda bozulmaların görüldüğü psikiyatrik hastalığın şizofreni olduğu bildirilmiş olup, hatta % 50'ye yakın şizofreni hastasının tedavi programına uymadığı görülmüştür (16, 17, 18). Tedavi programına uyumsuzluk; psikotik belirtilerde alevlenme, kendine ve başkalarına karşı agresyonda artış, prognozda kötüleşme, hastane ve acil servislerin kullanımında artma, yüksek tedavi maliyeti ve ailelerin sorumluluğunda artmayı beraberinde getirecektir (114).

Hem klasik hem de atipik antipsikotik ilaçların kullanımında etkililikleriyle ilgili sınırlılıklar varken yan etkilere neden olup tedaviye uyumu bozmaları etkililiklerini ve kullanımlarını daha çok sınırlandırmaktadır (19, 20). İstenmeyen durumlardan hastaların mümkün olduğunca en az düzeyde etkilenmesi için; genel tedavi yaklaşımı sadece ilaçları reçete etmek olarak görülmemeli, hasta bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Hastaya en uygun ilaca karar verdikten sonra özellikle prolaktin artışı yapan antipsikotikler reçetelenmeden önce hastaların konuyla ilgili bilgilendirilmesi, kullanan tüm psikiyatri hastalarında belirtilerin sorgulanması, sadece belirtiler varlığında değil belli aralıklarla prolaktin düzeyi bakılması ve saptandığında tedavi edilmesi önemlidir.

Prolaktin yüksekliği saptandığında monomerize forma mı yoksa polimerize forma mı bağlı olduğunu anlamak için makroprolaktin varlığına da bakılması gerekir. Çünkü makroprolaktinemi; antipsikotik kullanımı gibi özel durumlarda da görülebilen, biyolojik aktiviteye sahip olmadığından saptandığında ileri tetkik ve tedaviyi gerektirmeyen bir durumdur (21, 82). Birçok çalışmada

hiperprolaktinemisi olan hastalarda makroprolaktin prevalansı % 10-40 olarak bildirilmiş, ayrıca makroprolaktin saptanan çoğu hastada hiperprolaktinemi belirtilerine de rastlanmamıştır (22). Ancak bazı araştırmacılar ise; makroprolaktineminin çokta selim bir durum olmadığını, atipik belirtiler yada hiperprolaktinemi belirtilerine neden olduğunu, prolaktinomalarla birlikte görüldüğünü, tümör tarafından sekrete edilebileceğini bildirmişlerdir (93, 94).

Literatüre bakıldığında antipsikotik kullanımına bağlı hiperprolaktinemi tedavisinde; bir antipsikotik ilaç olmasına rağmen aripiprazol kullanımı dikkati çekmektedir. Aripiprazol parsiyel dopamin agonist etkisi olan ilk antipsikotik ilaçtır (23, 24). Bir çok çalışmada, tek olarak kullanıldığında hiperprolaktinemi yapma olasılığının minimal yada hiç olmadığı belirtilmiştir (25, 26, 27). Ayrıca, tipik veya bazı atipik antipsiklotiklere bağlı hiperprolaktinemi geliştiğinde hastanın aldığı tedavide değişiklik yapılmaksızın aripiprazol eklendiğinde ya da sadece aripiprazol tedavisine geçildiğinde prolaktin düzeylerinin normal sınırlara indiği bildirilmiştir (28, 29, 30).

Çalışmamızda; tipik veya atipik antipsikotik ilaçlara bağlı hiperprolaktinemi saptanan şizofreni hastalarında; aripiprazol hem idame tedaviye ek olarak hem de idame tedaviden geçiş yapıp tek olarak kullanılmıştır. İzlemede prolaktin düzeyleri ve psikopatoloji durumunun nasıl değiştiğinin incelenmesi yanında hiperprolaktinemi saptanan bu hastalarda makroprolaktin sıklığı ve hiperprolaktinemi belirtileriyle ilişkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni

Genellikle genç yaşta başlayıp hayat boyu süren, bireyin davranışsal, düşünsel, algısal ve duygusal alanlarında olağan işlevsellikte bozulmaya yol açan, ilerleyici, kesin tedavisi olmayan, iyileşme ve yinelemelerle giden ve en çok yeti yitimine neden olan psikiyatrik bir hastalıktır (31, 32).

Şizofreni prevalansı yaklaşık % 1 olup, genellikle 25 yaşından önce başlar (en sık ortaya çıktığı yaş grubu erkeklerde 15-25, kadınlarda ise 25-35) ve kadınlarla erkeklerde eşit oranda görülür (31, 32, 33, 34). Tedavi edilememesi, sık sık alevlenmelerin olması, kliniğinde kötüye gidiş eğilimi, tüm sosyal sınıflarda görülebilmesi, işgücü kaybına neden olması, sürekli takip gerektirmesi, tedavide kullanılan ilaçlara bağlı erken yada geç dönemde görülen yan etkiler ve bunlarla ilgili sorunlar şizofreninin toplumsal maliyetlerini oluşturur. Şizofreni hastalığının kliniği; pozitif belirtiler (hezeyan, halüsinasyon, dezorganize konuşma ve dezorganize davranış), negatif belirtiler (avolisyon, anhedoni, amotivasyon ve aloji) ve nörokognitif işlev bozukluğu (32, 35, 36) gibi üç temel klinik tablonun farklılaşan oranlarda bir araya gelmesiyle oluşmaktadır.

Şizofreninin ilk belirtileri sıklıkla hastalık öncesi belirtiler olup en tipik olarak ergenlikte başlar. Prodromal dönem, bir yıl veya daha fazla sürebilir. Evden ayrılma veya bir yakının ölümü gibi stresör olabilecek sosyal etmenler belirtilerin ortaya çıkışında tetikleyici olabilir (37, 38). Açık psikotik tablo belirdikten sonra tedavi almalarına rağmen hastaların önemli bir bölümünde; belirtilerde alevlenme, yineleyen hastane yatışları ve özkıyım girişimlerinin yer

aldığı kötü gidişat görülebilir (37, 38). Hastalarda ortalama yaşam süresi 10 yıl kadar kısalmıştır (37).

Şizofreni hastalığı etyolojisi pek çok nedenlerle açıklanmaya çalışılmıştır. En çok üzerinde durulan konular; stres yatkınlık modeli, nörobiyolojik teoriler, nörogelişimsel teoriler, nörodejeneratif teoriler, genetik etkenler ve nörotransmitterlerle (*dopamin, serotonin, norepinefrin, GABA (gamma aminobutirik asit), glutamat nörotransmitter düzey değişiklikleri*) ilgili teorilerdir (37, 39, 40, 41, 42).

2.1.1. Şizofreni ve Dopamin Sistemi

Şizofreninin biyolojik temelleri tam olarak bilinmemesine rağmen dopaminin, şizofrenide görülen pozitif ve negatif semptomların gelişiminde esas rolü oynadığında fikir birliği vardır. Dopamin düzeyini artıran ilaç ya da hastalıkların pozitif psikotik semptomları kötüleştirdikleri ya da bunlara yol açtıkları; dopamini azaltan ilaçların ise bu semptomları azalttıkları ya da ortadan kaldırdıkları bilinmektedir. Özellikle antipsikotik ilaçların keşfi, hastaların beyin omurilik sıvısı, serum ve idrarında dopamin metabolitlerinin normalden daha yüksek olduğunun tesbiti temel sorumlu olan maddenin “dopamin” olduğu düşüncesini geliştirmiştir. Ayrıca Parkinson hastalığında kullanılan L-Dopa'nın yan etki olarak şizofreni benzeri tablolara neden olduğu, dopamin sistemi üzerinden etki eden esrar, kokain ve amfetamin gibi maddelerin de şizofreni benzeri psikoz kliniği oluşturabildiği görülmüştür (37, 43, 44). Antipsikotik ilaçların presinaptik dopamin metabolizmasını uyardığı, dopamin reseptörlerini bloke ederek etki ettiği ve dopamimetik ilaçların psikotik etkisi olduğuna ilişkin

tüm kanıtlar şizofreninin klasik dopamin hipotezinin geliştirilmesine yol açmıştır (37, 44).

Dopamin, merkezi sinir sistemi katekolaminlerinin % 80'ini oluşturur. 5 çeşit dopamin reseptörü olup D1, D5 ve D2-4 olarak iki gruba ayrılır. D1 reseptörü frontal bölgede, D2 reseptörleri çoğunlukla bazal gangliyonlarda, D3 reseptörleri (dopamin afinitesi D2 reseptörlerine göre 10-100 kat daha fazla) mezolimbik yollarda ve striatal sistem dışı lokalizasyonlarda, D4 reseptörleri ise frontal korteks ve limbik alanlarda daha yoğun olarak bulunmaktadır (45).

Beyinde iyi tanımlanmış 4 ana dopamin yolağı; mezolimbik, mezokortikal, nigrostriatal ve tuberoinfundibuler dopaminerjik yollarıdır (46).

Mezolimbik dopamin yolağı: Beyin sapı ventral tegmental bölge dopaminerjik hücre gövdelerinden başlayıp Nükleus Accumbens gibi limbik bölgelere uzanırlar. Duygusal davranışlarda rolü olduğu sanılmaktadır (46, 47). Mezolimbik yolaktaki dopamin aktivite artışının; pozitif psikotik semptomlar, agresif ve saldırgan belirtilere neden olduğu düşünülmektedir (46).

Mezokortikal dopamin yolağı: Mezolimbik yolakla ilişkili olup her iki yolağın hücre gövdeleri ventral tegmental bölgede birbirine komşudur. Mezokortikal yolak, limbik korteksten serebral kortekse uzanır. Bu yolaktaki dopamin yetersizliğinin, şizofreninin negatif belirtileri ve bilişsel semptomlarda rol oynadığı düşünülmektedir. Mezolimbik ve mezokortikal yolların kognitif ve duyuşal işlevler ile haz almada rolleri vardır (46, 47, 48).

Nigrostriatal dopamin yolağı: Beyin sapı substantia nigra dopaminerjik hücre gövdelerinden bazal ganglionlara ya da striatuma uzanır. Bu yolak ekstrapiramidal

sistemin bir bileşenidir ve motor hareketleri kontrol eder. Dopaminin bu yolaktaki yetersizliği; rijidite, distoni, akinezi, parkinsonizm gibi hareket bozukluklarına neden olurken hiperaktivitesi; korea, diskinezi ve tik gibi değişik hiperkinetik hareket bozukluklarının temelini oluşturduğu düşünülmektedir (46, 49).

Tuberoinfundibuler dopamin yolağı: Hipotalamustan ön hipofize uzanan dopamin nöronları oluşturur. Normal koşullarda bu nöronlar aktiftir ve prolaktin salgılanmasını inhibe ederler. Bu nöronların aktivitelerinin azalması, lezyonları ya da ilaçlara bağlı fonksiyonlarının bozulması prolaktin artışı yaparak hiperprolaktinemi belirtilerine neden olabilir (50, 51).

2.2. Antipsikotik İlaçlar, Etki Mekanizmaları ve Yan Etkileri

2.2.1. Antipsikotik İlaçlar ve Etki Mekanizmaları

Şizofreni hastalığının tedavisi çeşitli psikolojik ve psikososyal müdahaleleri gerektirse de pozitif belirtileri kontrol altına alma ve akut dönemleri önlemede ana tedavi farmakoterapidir. Herhangi bir ruh sağlığı merkezinde şizofreni teşhisi konan hastaların neredeyse tamamının hayatlarının herhangi bir döneminde antipsikotik tedavi görmüş olduğu ya da göreceği bilinmektedir.

İlk antipsikotik ilacın keşfine kadar şizofreni hastaları toplumdan dışlanmış, izole yaşama mecbur bırakılmış, tedavi edilmekten çok depo hastanelere kapatılarak yada gemilere koyularak tecrit edilmiş durumdaydılar. 1950'li yılların başlarında klorpromazinin sentezi psikiyatri alanında devrim niteliğinde bir gelişmeye neden olmuştur. 1952 yılında Delay ve Deniker'in klorpromazini şizofreni hastalarında kullanması ve tedavi ediciliğinin fark edilmesinden sonra hastaların toplum içinde üretkenliklerini sürdürerek tedavi

görebilmelerinin yolu açılmıştır. Daha sonra pek çok antipsikotik ilaç sentezlense; erken ve geç dönem yan etkileri olmayan, şizofreni gibi multisistem hastalığa tamamen etki ederek şifaya ulaştıran, kullanımı kolay ideal bir antipsikotik henüz elde edilememiştir (52, 53).

İzleyen yıllarda klozapinin keşfiyle “atipik” antipsikotikler kavramı gündeme gelmiştir. Tipik antipsikotiklere göre düşük ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkileri yapmaları nedeniyle “atipik” olarak adlandırılmışlar, 1990 başlarından itibaren kullanıma girmeleriyle şizofreni tedavisinde farmakolojik tedavi seçenekleri artmıştır (53, 54). Antipsikotikler şu şekilde gruplandırılabilir;

a) Tipik/ Eski Kuşak Antipsikotikler; Dopamin reseptör antagonistleri

b) Atipik/ Yeni Kuşak Antipsikotikler;

İkinci kuşak: Serotonin-dopamin antagonistleri; Benzamidler

Üçüncü kuşak: Kısmi dopamin agonistleri (Dopamin sistem dengeleyicileri)

a) Tipik/ Eski Kuşak Antipsikotikler: Terapötik etkilerini dopamin D2 reseptör antagonizmasıyla yaparlar (55). Antipsikotik etki % 65-70 striatal D2 reseptör blokajı ile ilişkili olup % 80'nin üzerindeki blokaj ise EPS yan etki riskini artırır (56 , 57). Dopaminerjik yollara seçicilik göstermezler. Bu nedenle mezolimbik dopaminerjik yolaktaki D2 reseptör antagonizması pozitif belirtileri azaltırken diğer yollara aynı etkileri yan etkilere neden olur (mezokortikal yolakta zaten azalmış olan dopamin aktivitesini azaltarak negatif belirtileri artırır, nigrostriatal sisteme etkiyle EPS belirtileri yaparlar, tuberoinfundibular dopamin blokajıyla prolaktini artırır) (56, 57, 58, 59, 60). Tek başına dopamin kuramı klasik antipsikotiklerin etki mekanizmasını açıklamakta yetersiz olabilir. Çünkü

bu bileşiklerin serotonerjik, histaminerjik, adrenerjik, muskarinik, GABAerjik, glutamaterjik reseptörler gibi diğer nörotransmitter reseptörlerine de değişik derecelerde affiniteleri vardır (61).

b) Atipik/ Yeni Kuşak Antipsikotikler: Çok sayıda reseptör sistemini etkilediklerinden terapötik etkileri tek bir mekanizmayla açıklanamaz, ancak antipsikotik etki için belirli düzeyde D2 reseptör antagonizması bu ilaçlar için de gereklidir. Hemen hepsi dopamin D2 reseptörü dışında; D1, D3 ve D4 reseptörlerine de etki ederler (62, 63). Klasik antipsikotikler striatal A9 ve limbik A10 nöronlarındaki D2 reseptörlerini bloke ederken; atipik antipsikotiklerin çoğu seçici olarak sadece limbik bölgelerdeki A10 nöronları D2 reseptörlerini bloke ederler. Dopamin D2 reseptörlerine daha zayıf bağlanırlar, ayrılmaları da hızlı olur ve parsiyel agonistik etki gösterebilirler. Atipik antipsikotiklerin dopamin reseptörlerine afinitede seçicilik göstermelerinin klasik antipsikotiklere etkinlik ve yan etki profilleri açısından üstünlük sağladığı düşünülmektedir (59, 60). Ayrıca atipik antipsikotik ilaçlar bazı serotonin reseptörlerini de bloke ettiklerinden “serotonin-dopamin antagonistleri” olarak da adlandırılırlar. Serotoninin mezokortikal nöronlar, bazal gangliyonlar ve nigrostriatal sistemde dopamin salınımını ketleyici etkisi bulunur. Atipik antipsikotiklerin 5-HT 2A reseptör antagonizmasıyla, bu bölgelerdeki dopamin aktivitesini arttırdığı ve böylelikle negatif semptomlarda azalma ve daha az nörolojik yan etki gelişmesiyle ilişkili olduğu belirtilmektedir (1, 63, 64, 65).

2.2.2. Antipsikotik İlaç Yan Etkileri

Hastaların klinik görünümünde belirgin olarak iyiye gidiş sağlasalarda akut yada kronik etkilerine bağlı olarak başka sorunların ortaya çıkmasına neden olurlar. Özellikle EPS belirtileri, disfori, kilo alımı ve seksuel disfonksiyon yapmaları en çok rahatsız eden yan etkilerdir (120). Uzun dönem tedavi çalışmaları; şizofreni hastalarının öte birinde ilk yıldan itibaren tedaviye uyumsuzluğun başladığını göstermektedir (66). Bu durum hastanın kendisine, hastalığına, çevreye, madde kullanımına, kognitif defisitlerine yada aldığı tedaviye bağlı olmak üzere birçok faktörler nedeniyle olabilir (67, 68). Tedaviye bağlı uyumun bozulmaması ve hastalıkla başarılı şekilde baş etmede antipsikotik ilaçların akut ve uzun dönem yan etkilerinin mümkün olduğunca minimize edilmesi önemlidir.

Klasik (tipik) antipsikotik ilaçların yan etkileri:

- 1) EPS belirtileri ve buna sekonder “sosyal stigma”
- 2) Defisit sendromu, negatif belirtilerde artma, disfori
- 3) Bilişsel fonksiyonlarda bozulma (konfüzyon, sedasyon, deliryum, bellek bozuklukları, apati)
- 4) Hiperprolaktinemi (sekonder amenore, galaktore, jinekomasti, empotans vs.)
- 5) Periferel Yan etkiler:

Kardiyovasküler: Ortostatik hipotansiyon, refleks taşikardi, kardiyak ritm bozuklukları (Q-Tc uzaması, T-dalgası okmesi, PR uzaması, ST segment okmesi, dal bloğu, ventriküler taşikardi).

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, bulantı-kusma, kabızlık, parolitik ileus, kolestatik hepatit.

Metabolik: Kilo alımı, hiperglisemi, diyabet, hiperlipidemi.

Üreme: Libido azalması, anorgazmi, erektil disfonksiyon, retrograd ejakülasyon, anorgazmi, adet düzensizlikleri, galaktore, amenore, jinekomasti.

Üriner: Üriner retansiyon, üriner enfeksiyon.

Hematopoetik: Lökopeni, agranulositoz, trombositopenik purpura, hemolitik anemi, pansitopeni.

Oküler: Görme bulanıklığı, kuru göz, daraçılı glokom, bening pigmentasyon, lentiküler opasiteler.

Cilt: Allerjik döküntüler, fotosensitivite, azalmış terleme.

6) Nörolojik: Akut hareket bozuklukları (distoni, akatizi, diskinezi, akinezi), geç başlangıçlı hareket bozuklukları (geç diskinezi, geç distoni), epilepsi eşğinin düşmesi

7) Diğer: Nöroleptik malign sendrom, poliüri, polidipsi, uygunsuz antidiüretik hormon salınımı, vücut sıcaklığını düşürme (poikilotermi).

Atipik antipsikotik ilaçların yan etkileri:

1) Hematopoetik sistem: Agranulositoz

2) Nörolojik: Akut hareket bozuklukları, epilepsi

3) Metabolik: Obesite, dislipidemi, hiperglisemi/diyabet.

4) Endokrin: Hiperprolaktinemi, diyabet

5) Kardiyovasküler sistem: Q-Tc uzaması, ortostatik hipotansiyon

6) Diğer: Hematolojik, sedasyon, okuler, antikolinergik ve hepatik belirtiler.

Antipsikotiklere bağlı yan etkiler gelişmesinde; hastaya (hastalığının uzun süre ve yüksek doz ilaç kullanımını gerektirmesi, ek hastalıkların varlığı, yaş (yaşlı/çocuk), cinsiyet, etnisite, genetik polimorfizm, intestinal-hepatik-renal durum), hekime (reçetelediği ilacın türü ve dozu, ek hastalıklarla ilgili bilgisi, yan etkilerle ilgili bilgilendirme durumu, çoklu ilaç reçetelemesi, yan etki varlığında yaklaşımı, ilaç etkileşimleri-rebound ve çekilme belirtileri konusunda duyarlılığı) ve ilaca (uzun süreli ve yüksek dozda kullanım gerektirmesi, diğer ilaçlarla etkileşim durumu, farklı reseptör profili ve bağlanma oranları, kan-beyin bariyerini geçebilme özelliği, aktif metabolitinin olup olmaması, yağ dokusunda birikebilme özelliği, yarı ömrü, enzimatik sisteme etkisi) ait özellikler önemlidir (68).

Tablo 1: Reseptör Çeşitleri ve Antipsikotikler Tarafından Blokajlarında Görülen Klinik Belirtiler

Reseptörler	Erken ve uzun dönem blokaj belirtileri
D2	EPS belirtileri, prolaktin artışı, disfori
5-HT 2A	EPS belirtilerinde azalma, negatif belirtilerde düzelme, prolaktin artışını engelleme
5-HT 2C	Anksiyolitik etki, iştah artışı
5-HT 1A (Kısmi agonizma)	Anksiyolitik, antidepresan etki
5-HT 1D	Depresif ve obsesif-kompulsif bozukluk belirtilerine olumlu etki
Alfa -1	Ortostatik hipotansiyon, refleks taşikardi, ereksiyon problemleri, sersemlik, postural hipotansiyon
Alfa -2	Artmış tetiktelik, kan basıncı artışı
H1	Sedasyon, kilo ve iştah artışı, sekonder cinsel işlev bozukluğu (sedasyon kognitif bozulmaya yol açabilir ve mental ya da fiziki faaliyeti azaltabilir)
M1	Antikolinerjik yan etkiler (bulanık görme, ağız kuruluğu vb.), bilişsel işlev bozuklukları

Antipsikotik etkide esas mekanizma dopamin reseptörleri üzerinden olduğundan beklenen yan etkiler de öncelikle bu sistemle ilgili olacaktır. Tipik antipsikotiklerin güçlü dopamin D2 blokajı; ekstrapiramidal sistem belirtileri, defisit sendromu, prolaktin hormon artışı gibi (1) yan etkilere neden olur. Klasik antipsikotiklerin bir kısmı ve atipik antipsikotiklerin çoğu muskarinik (M1), histaminik (H1) ve α adrenerjik reseptörlere (alfa-1, alfa-2) de etki eder, ancak bu durumun antipsikotik etkiden daha çok yan etkilerle bağlantılı olduğu düşünülmektedir (65).

Tablo 2: Reseptörler ve Ençok Afinitesi Olan Antipsikotikler

Reseptörler	Afinitesi En Fazla Olan Antipsikotikler	
	<i>Klasik Antipsikotikler</i>	<i>Atipik Antipsikotikler</i>
D2	Haloperidol, tiyoridazin, pimozid, flufenazin, trifluperazin	Ziprasidon, risperidon, amisülpirid, sertindol
5-HT 2A		Ziprasidon, klozapin, risperidon, olanzapin, aripiprazol, sertindol
5-HT 2C		Ziprasidon, risperidon, olanzapin, klozapin, zotepin
5-HT 1A		Ziprasidon
5-HT 1D		Ziprasidon
Alfa -1	Klorpromazin, tiyoridazin	Ketiypin, risperidon, olanzapin, klozapin, sertindol
Alfa -2	Klorpromazin, tiyoridazin	Risperidon, klozapin
H1	Klorpromazin, tiyoridazin	Ketiypin, olanzapin, klozapin, zotepin
M1	Tiyoridazin	Klozapin, olanzapin

Klasik antipsikotiklerin EPS belirtileri gibi bilindik yan etkileri atipik antipsikotiklerle tedavide seyrek olarak görülse de, her yeni ajanın farklı reseptör afiniteleri olacağından farklı yan etkilerin açığa çıkması olasıdır. Nitekim 1990'larda atipik antipsikotikler kullanıma girdikten sonra şizofreni hastalarının

tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlar olmuşlardır ve klasik antipsikotiklerle görülen yan etkilerin yerini metabolik yan etkiler almıştır (66, 69, 70). Metabolik sistemde meydana gelen bozulmalar; kalp damar sistemi, glukoz ve lipid metabolizması anormallikleri, kilo alımı gibi istenmeyen durumları içermektedir. Bu yan etkilere uzun süre maruziyet şizofreni hastalarında metabolik sendrom (MetS) gelişmesine neden olmaktadır. MetS gelişince sadece kardiyovasküler mortalitede artış olmuyor; aynı zamanda işlevsellikte azalma, psikotik ve depresif semptomlarda artma, yaşam kalitesinde ve tedaviye uyumda bozulmalar gözlenmektedir (71). Başta şizofreni olmak üzere genel olarak psikiyatrik hastalıklarda obezite, şeker hastalığı, MetS ve kardiyovasküler hastalıklar yüksek oranlarda görülmektedir. Şizofreni hastalarında MetS için risk etmeni olabilecek; fiziksel hareket azlığı, dengesiz beslenme, yüksek obezite sıklığı, yüksek sigara kullanım oranı ve fiziksel sağlığı koruma ve sürdürme için sağlık sisteminden gerekli yardımı almada yetersizlikler gibi durumlar varken antipsikotik ilaçların kullanımı olayı daha çabuklaştırmaktadır. Son yıllarda özellikle şizofreni hastalarında MetS sıklığını araştıran birçok çalışma yapılmıştır ve mevcut çalışmalarda şizofrenide MetS sıklığı geniş bir aralıkta bildirilmiştir (% 28.3 - % 61) (72).

2.3. Prolaktin, Hiperprolaktinemi, Makroprolaktin, Antipsikotiklere Bağlı Hiperprolaktinemi

2.3.1. Prolaktin

Prolaktin; esas olarak ön hipofiz laktotrof hücrelerce sentezlenen, molekülü içi 3 disülfid bağı içeren 199 aminoasitli bir polipeptiddir (74). Dolaşımdaki

prolaktinin % 85'ini 23 kDa ağırlığındaki monomerik prolaktin oluşturur ve fonksiyonel olan formda budur. Çok sayıda işlevinin olabileceği bildirilse de ana görevi meme gelişimi ve farklılaşmasıyla ilgilidir. Prolaktin sekresyonunun esas kontrolü dopaminin inhibitör etkisiyle olur. Hipotalamusun arkuat ve periventriküler nükleuslarında üretilen dopamin, hipofiz ön lobuna hipofizial portal damarlarla taşınır (tuberoinfundibular dopaminerjik yolak). İnhibitör etkisini laktotrof hücreler üzerindeki D2 reseptörlerine bağlanarak gösterir. Prolaktin salgılanımında inhibitör etkili diğer nörokimyasallar; gonadotropinle ilişkili protein, GABA, alfa-MSH (melanosit uyarıcı hormon), somatostatin, norepinefrin ve asetilkolindir. Prolaktin salgılanımını uyarıcılar; TRH (tirotropin serbestleştirici hormon), VIP (vazoaktif intestinal peptid), opiyat peptidler, substance P, nörotensin, anjiyotensin II, GH (growth hormon) serbestleştirici peptid, oksitosin, kalsitonin, kolesistokinin, vasopressin, histamin ve endotelindir (75, 76). Ancak bu sistemlerin insanlardaki fizyolojik rolü bilinmemektedir.

Serotonin; prolaktin siklusu üzerine uyarıcı etkide bulunur, geceleri olan prolaktin artışı ile kadınlarda emzirmeye bağlı geçici prolaktin yükselmelerinden sorumludur. Hamilelik ve menstruasyondaki prolaktin düzey değişiklikleri östrojenin düzenleyici etkisiyle olur (76). Prolaktin salgısı; aralığı ortalama 95 dakika olacak şekilde her gün 13 ila 14 defa pik yapar. Prolaktin seviyeleri diurnal değişiklikler gösterir; uyku sırasında en yüksek düzeylerde ölçülürken, uyanmayı takiben hızla düşerek, en düşük seviyelerine öğlen saatlerinde ulaşır. Prolaktin plazma seviyeleri bireyler arasında farklılık gösterir. Örneğin kadınlarda menstrual siklusun ortasında ve ikinci yarımında prolaktin düzeylerinde artış

görülür. Stres (fiziksel veya ruhsal) ve uyku prolaktin düzeylerini artırıcı etkiye bulunur. Bütün bu nedenlerle prolaktinin plazma seviyeleri sabah erken saatlerde, açlık sırasında ölçülmelidir. Kadınlarda mümkünse siklusun foliküler fazında örnek alınması önerilmektedir (76, 77).

2.3.2. Hiperprolaktinemi

Hipotalamo-hipofizer aksın en sık karşılaşılan endokrin bozukluğudur (78). Fizyolojik, farmakolojik veya patolojik nedenlerle yükselebilir (tablo 3). Önde gelen patolojik ve farmakolojik nedenler; prolaktin salgılayan hipofiz adenomları (prolaktinomalar), kronik böbrek yetersizliği ve antipsikotik ilaç kullanımındır (79).

Hiperprolaktinemisinin belirtileri ve uzun vadeli komplikasyonları hakkındaki bilgiler öncelikle *prolaktinoma* vakalarından elde edilen verilere dayanmaktadır. Hiperprolaktinemi erken dönemde; galaktore, jinekomasti, meme hiperplazisi, hirsütizm, hipotalamo-pituiter-gonadal aksta disregulasyon (üreme ve gonadotropik hormon düzey değişiklikleri, testesteron ve östrojen miktarının azalması), adet düzensizlikleri, infertilite ve cinsel işlev bozukluğuna neden olur. Uzun süreli prolaktin artışına maruziyette ise; pituiter tümör oluşum riskinde artış, meme kanseri, prostat kanseri, endometrium kanseri, osteopeni ve osteoporoz (bunlara sekonder kemik kırıkları) gelişebileceği bildirilmektedir (11, 75, 80, 81).

Hiperprolaktinemi belirtileri cinsiyetler arasında farklılık gösterir. Premenopozal kadınlarda; anovülasyon/infertilite, libido azalması, vajinal kuruluk, vajinal atrofi, hirsütizm, meme hiperplazisi, akne, hipogonadizm, adet düzensizlikleri (amenore, oligomenore) ve galaktore en sık karşılaşılan belirtilerdir.

Erkeklerde ise hiperprolaktinemi; libido azalması, erektil işlev bozukluğu, sperm üretiminde azalma (azospermi), infertiliteye yol açar. Erkeklerde daha ender olarak jinekomasti ve galaktore gelişebilir. Hiperprolaktinemi her iki cinsiyette kilo alımına yol açabilir ve prolaktin artışı daha yaygın olarak kadınlarda görülür (75, 77, 80, 81).

Aç olarak ve uyanmadan 2 saat sonra ölçülen serum prolaktin seviyelerinin iki ayrı ölçümde de laboratuvar tarafından kabul edilen normal değerlerin (genelde erkeklerde 20 ng/ml, kadınlarda 25 ng/ml) üzerinde tespit edilmesi durumunda hiperprolaktinemi tanısı konulur (75, 80).

Tablo 3: Hiperprolaktinemi Nedenleri

Fizyolojik nedenler	Gebelik Emzirme Meme başı uyarısı Cinsel ilişki, Stres (cerrahi, hipoglisemi, miyokard enfarktüsü, senkop, travma) Uyku Egzersiz Yemek
Farmakolojik nedenler	Dopamin reseptör antagonistleri (Antipsikotikler, Antiemetikler) Dopamin boşaltıcı ajanlar (Alfa-metil dopa, Rezerpin) Antidepresanlar(Trisiklik antidepresanlar, Selektif serotonin reseptör inhibitörleri) Hormonlar (Östrojen (yüksek doz), Antiandrojenler) Opiadlar Verapamil Simetidin (intravenöz)
Patolojik nedenler	Hipofizer hastalıklar (Prolaktinomalar, Miksed adenomlar, Hipofiz sapına bası yapan tümörler, Rathke kesesi kisti) Hipotalamo-hipofizer hastalıklar (Granülatöz hastalıklar (sarkoidoz, tüberküloz), Tümörler (kraniofarengiom, gliom, hamartom, germinom, metastaz), Kranial radyasyona maruziyet, Hipofiz sapının kesilmesi, Empty sella, Vasküler veya otoimmün hastalıklar, Epilepsi) Diğerleri (Primer hipotirodizm, Kronik böbrek yetmezliği, Siroz, Göğüs kafesi travmaları (cerrahi, herpes zoster enfeksiyonu dahil), Akromegali, Tedavisiz Parkinson hastalığı, İdiyopatik hiperprolaktinemi)

2.3.3. Makroprolaktin

İdiyopatik hiperprolaktinemi nedenlerinden biri olarak kabul edilir. Antipsikotik kullanımı gibi hiperprolaktinemiye neden olan özel durumlarda da görülür. Son yıllarda makroprolaktinin, hiperprolaktinemiye neden olan veya katkıda bulunan bir durum olduğu anlaşılmış ve önemsenmeye başlanmıştır. Dolaşımda prolaktinin monomerik formundan başka değişik molekül ağırlıklı varyantları da saptanmıştır. Bunlar; ‘‘big prolaktin’’ ve ‘‘big big prolaktin (makroprolaktin)’’ dir. Big prolaktin; dolaşımdaki prolaktinin % 10-15’ini oluşturur, 50 kDa molekül ağırlığındadır ve prolaktin dimerlerinden oluşur. Big big prolaktin; dolaşımdaki prolaktinin genellikle % 1’nden azını oluşturur, molekül ağırlığı 150 kDa veya daha fazladır (82, 83). Makroprolaktin; IgG (immunglobulin G)-prolaktin kompleksinden oluşabildiği gibi, monomerize prolaktin agregatlarının kovalent veya non-kovalent bağlanmasıyla da oluşabilmektedir (84, 85).

Birçok çalışmada makroprolaktinin invitro biyoaktivitesinin olduğu, invivo biyoaktivitesinin olmadığı veya minimal olduğu bildirilmiştir. İnvivo biyoaktivitenin olmayışı makroprolaktinemili hastaların çoğunda hiperprolaktinemi belirtileri görülmeişinin nedeni olarak ileri sürülmüştür. İnvivo biyoaktivite düşüklüğü; büyük molekül kitlesinden ötürü kapiller damarlardan zorlukla geçmesi veya geçememesi ve intravasküler kompartmanla sınırlı kalıp hedef dokulara ulaşamamasıyla açıklanmaktadır (84, 86-90)

Makroprolaktinemili hastaların hiperprolaktinemiye bağlı klinik ve radyolojik belirtileri gösterip göstermedikleri ve bundan dolayı ileri tetkik ve

tedaviyi gerektirip gerektirmedikleri henüz açıklığa kavuşmamıştır (91). Birçok çalışmada makroprolaktinemili hastaların çoğunda hiperprolaktinemi belirtilerinin olmaması veya minimal olması sebebiyle ileri tetkik ve tedavi gerektirmeyen selim bir durum olduğu ileri sürülmüştür (85, 92).

Leslie ve arkadaşları çalışmalarında, makroprolaktinemili hastaların % 27'sinde hiperprolaktinemi belirtileri ve % 7.2'sinde hipofiz adenomu tespit etmişlerdir (92). Vallette-Kasic ve arkadaşları çalışmalarında, bu tip hastalarda çoğunlukla fertilitenin korunduğunu, bazı hiperprolaktinemi belirtilerinin bulunabileceğini, dopaminerjik tedavinin bazen yararlı olduğunu ancak tamamen düzelme sağlamadığını, makroprolaktinemi tanısının önceden konulmasının hormonal ve radyolojik incelemeleri ve gereksiz tedaviyi önleyebileceğini bildirmişlerdir (93).

Bazı araştırmacılar makroprolaktineminin prolaktinomayla komorbid bir durum olabileceğini ve tümör tarafından sekrete edilebileceğini ileri sürmüşlerdir (94). Olukago, makroprolaktinemili bazı hastalarda hiperprolaktinemi belirtileri olmasını makroprolaktinin invivo parçalanarak aktif monomerize prolaktin moleküllerine dönüşmesiyle olduğunu ileri sürmüştür (95).

Makroprolaktinemiye bağlı hiperprolaktineminin atlanması hastanın yanlış yönlendirilmesine yani uygunsuz veya gereksiz laboratuvar, görüntüleme tetkikleri yapılmasına, medikal ya da cerrahi tedavi almasına neden olabilir. Bununla birlikte; hiperprolaktineminin makroprolaktinemiye bağlı olduğunun anlaşılması, semptomların gerçek nedeninin bulunmamasına sebep olabilir. Monomerik hiperprolaktinemi ile makroprolaktinemi ayrımı klinik prezentasyonla

yapılmaya çalışılmamalı, hiperprolaktinemisi olan bütün hastalarda makroprolaktinemi de araştırılmalıdır (96).

2.3.4. Antipsikotiklere Bağlı Hiperprolaktinemi

Antipsikotik ilaçlar farmakolojik tedaviye bağlı hiperprolaktineminin en sık nedenidir ve çoğu antipsikotik ilaçlar hiperprolaktinemiye neden olur. Şizofreni hayat boyu tedavi gerektiren bir hastalıktır ve tedavisinin esasını bu ilaçlar oluşturur. Antipsikotikler yıllarca ve yüksek dozlarda kullanılmaları gerekebilen ilaçlar olduğundan erken ve kronik yan etkilerine maruziyet tedavide ciddi bir sorundur (75, 98, 99). Antipsikotik kullanımına bağlı hiperprolaktinemi konusuyla ilgili literatür bilgisi sınırlıdır çünkü çoğu yan etkiler gibi hiperprolaktinemi belirtileri de yıllarca önemsenmemiş, göz ardı edilmiştir (99).

Prolaktin salınımı dopaminerjik yollar sayesinde tonik dopaminerjik kontrol altındadır. Antipsikotik ilaçlar laktotrof hücreler üzerindeki dopamin D2 reseptörlerini bloke ederek inhibisyonu ortadan kaldırır ve prolaktin salınımı sürekli olmaya başlar (79). Tüm antipsikotik ilaçlar alındıktan sonra kanda prolaktin artışına neden olurlar. Örneğin ketiyapin, ziprasidon, klozapin gibi ilaçlar doz uygulamasından sonra kısa süreli ve geçici olarak prolaktini yükseltirler. Ancak prolaktin yükseltici etkileri sürekli değildir, sonraki doz alımına kadar seviye çoktan normale dönmüş olur (109). Bu antipsikotiklerin sürekli prolaktin artışı yapmamaları dopamin D2 reseptörlerinden hızlı ayrılmalarıyla açıklanmaktadır.

Antipsikotiklerin prolaktin artırıcı etkileri birbirinden farklıdır. Klasik antipsikotiklerin hemen hepsinin plazma prolaktin düzeylerini artırdığı eskiden

beri bilinmektedir. Klasik antipsikotikler; potent dopamin D2 reseptör antagonisti olmaları, dopamin D2 reseptöründen yavaş ayrılmaları ve buna bağlı D2 blokaj sürelerinin uzun olması nedeniyle hemen hepsi plazmada artmış prolaktin düzeylerine yol açarlar (100, 107, 108).

Klasik antipsikotiklere kıyasla atipik antipsikotiklerin daha az nörolojik ve endokrin yan etkileri vardır. Atipik antipsikotiklerin çoğunda prolaktin artışı beklenmez yada düşük oranda beklenir. Çünkü etki mekanizmalarına bakıldığında prolaktin salınımı üzerine “atipik” etkileri olacağı düşünülür. Şöyleki; bölgesel limbik selektivite özellikleri, D3 ve D4 dopamin reseptörlerine afiniteleri, D2 dopamin reseptörüne farklı bağlanma şekilleri ile farklı derecede afiniteleri, dopamin yanında serotonin reseptörlerine de antagonistik etkileri vardır (75). Gerçekte ise durum böyle değildir. Çünkü atipik antipsikotiklerden risperidon ve amisulpiridin prolaktin artırıcı etkileri gerek diğer atipik antipsikotiklerden, gerekse klasik antipsikotiklerden daha yüksek bulunmuştur (76, 100, 101, 107).

Atipik antipsikotiklerden aripiprazol, olanzapin, ziprasidon ve sertindolle prolaktin artışının hafif düzeyde ve geçici olduğu; klozapin ve ketiyapinin prolaktin düzeylerini neredeyse hiç artırmadığı bildirilmiştir (14, 101, 103). Ancak diğer taraftan olanzapin, ziprasidon gibi atipik antipsikotiklerin klinik olarak anlamlı sürekli prolaktin yüksekliğine neden olduğu da bildirilmektedir (28, 104).

Atipik antipsikotiklerin farklı derecelerde prolaktin artışı yapması; 5-HT 2A/D2 reseptörlerine bağlanma oranları, D2 reseptörlerine bağlanma dinamikleri ve limbik seçicilik yönünden aralarında çeşitliliğin olmasına bağlanmaktadır (103,

105, 106). Ayrıca kan-beyin bariyerini (KBB) geçiş özellikleri de hiperprolaktinemi yapıcı etkilerinde farklılığa neden olacaktır. Çünkü ön pitüiter bez KBB dışında yer almaktadır. İlacın KBB'yi geçiş özelliğinin iyi olmaması yeterli santral dopamin D2 blokajı sağlanması için yüksek dozlarda kullanılmalarını gerektirecektir. Buda ön hipofiz bezinde daha uzun süre ve daha fazla dopamin D2 reseptör blokajına neden olacaktır. Kapur ve arkadaşları (2002) prolaktini çok artıran amisülpirid ve risperidon gibi atipik antipsikotiklerin diğer atipik antipsikotiklere göre pitüiter D2 blokajlarının santral blokajlarından daha fazla olduğunu farelerde göstermişlerdir. Dopamin D2 blokaj süresinin uzamasında antipsikotik ilacın metabolitinin özelliği de önemlidir. Örneğin risperidonun aktif metaboliti paliperidon (9-hidroksi risperidon) risperidonla benzer dopamin D2 blokaj özelliğine sahip olsada ona göre daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir ve daha az lipofiliktir yani KBB' yi daha az geçme özelliğine sahiptir. Bu nedenle daha fazla prolaktin yüksekliğine neden olur (107).

Antipsikotiklere bağlı prolaktin artışı her yaşta görülebilir. Hiperprolaktinemi geliştirme riski cinsiyet ve yaşa bağlı olarak da değişir. Örneğin kadınlar erkeklere göre daha duyarlıdır. Kadınlarda hiperprolaktinemi daha akut görülür ve sebat etme eğilimindedir. Üreme çağındaki kadınlar menapozal dönemdekilere göre daha duyarlıdır. Üreme çağı kadınlarında ise yeni doğum yapmışlar diğerlerine göre daha duyarlıdır. Erkeklerde yaşa göre böyle bir farklılık olmasa da hem erkek hem de kadınlar için çocuk ve adolesan yaşta olmak antipsikotiklerin bu etkisine duyarlılığı artıran diğer durumlardır (2, 12, 79, 99, 101, 105).

Antipsikotik ilaçlara bağlı prolaktin artışı doz miktarına da bağlıdır. Tipik antipsikotikler gibi artışı çok yaptıran ilaçlar düşük dozlarda bile bu etkilerini gösterebilirler. Prolaktin artırıcı antipsikotiklerde ilaç dozu ile prolaktinin plazma düzeyleri arasında bir doz-cevap ilişkisi saptanmıştır. Antipsikotiğe bağlı hiperprolaktinemi geliştiğinde idame tedavi daha düşük dozlarda sürdürülse bile prolaktin düzeylerinde her zaman bir gerileme olmayabilir (2, 12, 110). Bazı çalışmalarda antipsikotik ilaçların prolaktin yükseltici etkisine tolerans gelişiyor denilsede bu bilgi henüz kesinlik kazanmamıştır. Oral tedavi kesildikten sonra prolaktin düzeyi; ilacın yarı ömrüne, metabolitlerine, metabolitlerinin yarı ömrüne ve yağ dokusunda depolanan miktarına bağlı olarak genelde 2-3 haftada normal sınırlara gerilerken depo ilaç kullananlarda bu süre 6 aya kadar uzayabilir (11, 12).

Winnik ve Tennebaum (1955) klorpromazinin ilk kullanımından birkaç yıl sonra bir kadın hastada galaktore varlığını, Gade ve Heinrich (1955) galaktorenin bir antipsikotik yan etkisi olduğunu; 1956'da Polishuk ve Kulcsar hipofiz fonksiyonlarına klorpromazinin etkilerini bildirmiş olsa da hipofiz tümörlerine bağlı hiperprolaktinemide görülen durumların antipsikotiklere bağlı tablolarda gelişip gelişmediği ya da hangi ciddiyette geliştiği konusu üzerinde çalışılan yeni bir sahadır. Aynı şekilde her iki cinsiyette prolaktinin üreme ve gonadotropik hormonlar üzerine etkisi bilinmesine rağmen antipsikotiklere bağlı prolaktin artışında durumun nasıl olduğuyla ilgili bilgiler henüz yeterli düzeyde değildir. Antipsikotik kullanımına bağlı gelişen hiperprolaktinemi ile hipofiz tümörlerine (prolaktinoma) bağlı gelişen hiperprolaktinemi tablolarının farklılık

gösterebileceği de bildirilmektedir. Örneğin antipsikotiklere bağlı prolaktin artışı genellikle prolaktinomalardakine göre daha düşük düzeydedir (7, 77, 111).

Çoğu çalışmada belirtildiği gibi antipsikotiklere bağlı prolaktin artışı; genellikle hipotalamo-pituiter-gonadal aksı inhibe ederek menstrüel siklus bozukluklarına, hipogonadizme ve cinsel işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Antipsikotik kullanan kadınlarda % 48'lere kadar menstrüel siklus bozuklukları görülürken, cinsel işlev bozukluğu kadın ve erkek hastalarda yaklaşık % 30-60 oranında bildirilmiştir. Cinsel işlev bozukluğuyla sonuçlanan yan etkiler tedaviye uyumu bozan en önemli yan etkilerdir. Özellikle uzun süreli tedavilerde bu durum daha fazla önem kazanmaktadır. Bir çalışmada antipsikotik alan erkeklerin % 40 ve kadınların ise % 15'ten fazlası cinsel işlev bozukluğuna yol açtığı için ilaçlarını almayı bırakmışlardır (2, 7, 11, 113).

Windgassen ve arkadaşları (1996) klasik antipsikotik kullanan 150 kadınla yaptıkları çalışmada; tedavi başlangıcından 75 gün sonra kadınların % 14'nde galaktore geliştiğini bildirmişlerdir (2). Başka bir çalışmada ise galaktore; antipsikotiklere bağlı hiperprolaktinemi olan kadın hastalarda % 10-90 oranında saptanırken erkeklerde nadir olduğu belirtilmiştir. Erkeklerde nadir görülüyor olması, utandırıcı bir durum olarak algılanıp hastalar tarafından söylenmemesine bağlanmıştır (11). Klasik antipsikotiklerle tedavi edilen kadın hastalarla yapılan başka bir çalışmada oligomenore/amenore görülme sıklığı yaklaşık % 45 ve galaktore için ise sıklık % 19 oranında bildirilmiştir (99). Howes ve arkadaşları (2007) şizofreni hastalarında gonadal hormonlar üzerine antipsikotik etkilerini araştırdıkları çalışmada; premenopozal kadınlarda yaygın hipogonadizm ve % 79

oranında hipoöstrojenizm bulurlarken, erkeklerde ise % 28 oranında hipotestesteronizm varlığı saptamışlardır (7).

Hiperprolaktinemiye bağlı uzamış hipotalamo-pituiter-gonadal aks inhibisyonu ve sonuçta gelişen hormonal sistemde bozulma özellikle östrojen düzeyindeki azalma osteopeni ve osteoporoza neden olmaktadır. On yıldan fazla prolaktin yükselten antipsikotik kullanan hastalarla yapılan çalışmada; erkeklerin % 57'si, kadınların ise % 32'nde azalmış kemik mineral dansitesi olduğu saptanmıştır. Osteoporoz kemik kırıklarıyla sonuçlanabileceğinden kadın hastalarda 6 aya kadar uzayan amenoreik durumlarda kemik mineral yoğunluğu ölçülmesi önerilmektedir (2, 99).

Jinekomasti, meme hiperplazisi ve galaktore artmış prolaktinin meme dokusuna erken dönemde direkt etkisiyle oluşan belirtilerdir. Uzun süre artmış prolaktine maruziyette ise meme kanseri gelişebileceği bildirilmektedir. Hankinson ve arkadaşları (1999) ile Wangs ve arkadaşlarının (2002) çalışmalarında; serum prolaktin düzeyi yüksek seyreden kadınlarda meme kanseri risk oranı daha yüksek bulunmuştur (11).

Yamazawa ve arkadaşları (2003) antipsikotik kullanımına bağlı prolaktin artışı olan 41 premenapozal kadınla yaptıkları vaka kontrol çalışmalarında; bu hastalarda endometriyal kanser risk oranını kontrol grubuna göre artmış olarak bildirmişlerdir. Ayrıca antipsikotiklerin prolaktin artırıcı özelliklerinden dolayı prolaktinomaların büyümesine neden olabilecekleri gibi, prolaktin salgılayan pituiter adenomların uzun süreli antipsikotik kullanımına bağlı gelişebileceği de literatürde bildirilmektedir. İnvitro risperidonla farelerde yapılan çalışmalarda

pituitar adenom oluşumuyla ilgili ilişki gösterilmiş olsada insanlarla ilgili veriler sadece vaka bildirimleriyle sınırlıdır (2, 11, 112).

Günümüzde antipsikotiklerin çocuk ve adolesanlarda kullanımında hızlı bir artış söz konusudur. Oysa gelişim ve maturasyonun sürekli olduğu bu grupta prolaktin artırıcı nedenlere duyarlılık daha fazladır. Hiperprolaktineminin normal maturasyona etkisi düşünüldüğünde; artmış prolaktine bağlı yan etkilerle yetersiz mücadele özellikle çocuk ve adolesanları olumsuz yönde etkileyecektir. Daha iyi tedavi sonuçları, yan etkilerden daha fazla korunma, fiziksel sağlıkla birlikte hayat kalitesinin artırılması için; hiperprolaktinemi ve ona bağlı komplikasyonlarla etkili şekilde baş etmede öncelikli olarak antipsikotik ilaçları reçetelemeden önce hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir. Sürekli kullanan hastaların değerlendirmelerinde dikkatli ve ayrıntılı hasta hikayesi önemlidir. Çünkü belirtiler nedeniyle hasta sıkıntılı olduğu yada utandığı için bazı şeyleri atlayabilir yada söylemek istemeyebilir. Belirtileri olan hastalardan muayene sırasında, prolaktin yüksekliği yapan antipsikotikleri sürekli kullanan hastalardan ise rutin olarak belli aralıklarla prolaktin düzeyleri baktırılmalıdır. Prolaktinoma ekartasyonu için plazma prolaktin düzeyi ≥ 100 ng/ml olan hastalara hipofiz MRG (magnetik rezonans görüntüleme) çektilmelidir. Ayırıcı tanıda olabilecek diğer yükseltici nedenlere de bakılmalıdır.

Hiperprolaktineminin etkili bir tedavi yönetimi henüz olmadığından klinik olarak anlamlı hiperprolaktinemisi olan hastalarda normal seviyeye indirici uygulamalar yapılmalıdır. Ancak bu uygulamalar beraberinde başka sorunlar getirmektedir. Örneğin dopamin agonistleriyle tedavi, antipsikotiklerle birlikte

kullanımında bile şizofreninin alevlenmesi gibi olumsuz sonuçlara neden olabilir. Yine hastanın kullandığı antipsikotik dozunu azaltmak yada prolaktin yükseltici etkisi olmayan yada daha az olan bir antipsikotik ilaca geçiş yapmak stabil bir şizofreni hastasında psikopatolojiyi istenmeyen yönde etkileyebilir. Ayrıca uzun süreli prolaktin yüksekliğine bağlı hipoöstrojenizm gelişen kadın hastalara östrojen yerine koyma tedavisi uygulanabilir (75, 99).

2.4. Antipsikotik Tedavide Sınırlamalar ve Sorunlar

Tamamen şifa sağlayıcı olmasalar bile antipsikotiklerin şizofreni tedavisinde kullanılmaya başlaması hastalığın seyrini, hastanede yatma süresini, hastaların işlevselliğini ve insanlar arası ilişkilerini olumlu yönde etkilemiştir. İlk kullanıldıkları dönem, gerek hekimler gerekse hasta yakınları etkinlikleri ve yararlarına odaklanmış olsa da kullanımları yaygınlaştıkça kısa bir süre sonra gözlenen yan etkiler nedeniyle alabildiğine sınırsız kullanılmayacakları fark edilmiştir. Yan etkilere bağlı istenmeyen durumlar açığa çıktıkça zaten bozuk olan ve sürekliliğinin sağlanması güç olan hastaların tedaviye uyumlarında bozulmalar da artmıştır (31).

Şizofreni hastalarında ilk epizod sonrası relaps olmaması, uzun dönemde gidişatın iyi olması, tekrarlayan nökslerin tedavisi, her bir epizodda gelişen ilerleyici kötüleşmeyi engelleme etkili ve sürekli tedaviyi gerektirir. Etkili ve sürekli tedavi ancak tam bir uyumla sağlanabilir. Bu hasta grubunda uyumsuzluk sık olup tedavi sürekliliği sağlanamadığından; relapslar, tekrarlayan hastaneye yatışlar, ilaç tedavisine direnç gelişimi, beden sağlığı ve hayat kalitesinde

bozulmalar, bağımsız yaşamın kaybı, eğitim-iş ve aile hayatının kaybı, suisid girişimleri sık görülür (113).

Hastalığa (bellek sorunlarıyla birlikte bilişsel bozukluklar), *hastaya* (hastalığı inkar, hastalığa ve tedavinin devamına ilişkin içgörü yokluğu, damgalanma kaygısı, tedaviyle ilgili daha önceki deneyimleri, hekimle kurulan ilişki şekli) ve *tedaviye ilişkin faktörler* (ilaç yan etkileri, uygulama şekli ve doz rejimi, hekimin hastayla kurduğu ilişki şekli) *uyumu etkiler* (113).

İlaç yan etkileri uyumu etkileyen en önemli tedaviye ilişkin faktörlerdendir. Klinik olarak önemsenmeyen bir yan etki hastaya göre çok önemli ve rahatsız edici bir durum olabilir. Bu durum fark edilmediğinde zamanla hasta çözüm amaçlı tedavisini aksatmaya başlayabilir. Bazı çalışmalarda özellikle tedaviye ilişkin faktörler nedeniyle hastaların % 80'e varan bir kesiminin antipsikotik ilaç kullanımını bıraktığı bildirilmiştir. Tedaviye uyumsuzluğun; psikotik belirtilerde alevlenme, kendine ve başkalarına karşı şiddet kullanımı, prognozda kötüleşme, acil servise kaldırılma ve hastaneye yatma olaylarında artış, artmış sosyal disfonksiyon ve topluma yansıyan yüksek maliyet gibi ciddi sonuçlar doğurabildiği bilinmektedir (114).

Başlangıçta klasik antipsikotiklere göre; etkinlik (kısa dönemli belirti kontrolü ve uzun dönemli relapsın önlenmesi), yan etkilerin azlığı, tolerabilite bakımından atipiklerin daha avantajlı olduğu düşünülse de izlemde etkinlik ve uyum açısından pek fark olmadığı görülmüştür. Klasik antipsikotiklerle EPS yan etkileri major sorunken atipiklerin kullanımı yaygınlaştıkça metabolik problemler en önemli sorun haline gelmiştir. Oysa şizofreni hastalarında tıbbi sorunlar siktir

ve büyük çoğunluğunda en azından bir kronik hastalık ek tanısının bulunduğu tahmin edilmektedir. Uzun süre antipsikotik kullanımına bağlı metabolik parametrelerde gelişen değişimler, hastalığın kendisine yada ilaçların yan etkilerine bağlı gelişen stres, çok miktarda sigara kullanımı, sedanter yaşam, kötü beslenme ve egzersiz yapmama gibi sağlıksız davranışlar ek fiziksel hastalıkların ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Bu hastalarda doğal ve doğal olmayan nedenlere bağlı mortalite, genel toplumdakinin 2-3 katı fazladır. Genel toplum ile karşılaştırıldığında, şizofreni hastalarında yaşam beklentisi yaklaşık % 20 daha azdır (53, 115).

Antipsikotikler dopaminerjik sistemi etkileyerek disfori, negatif belirtiler, bilişsel disfonksiyon ve anhedoni yapmaktadırlar. Disfori ve anhedoni suicide; negatif belirtiler sosyal stigmaya; bilişsel disfonksiyon işlevsellikte yetmezliğe neden olabilir. Bunlar ve atipik antipsikotiklerin kullanımıyla gelişen obesite, diyabet, kardiyak hastalıklar gibi durumlar başka sorunlara yol açmaktadır. Yani; başka psikiyatrik problemler, toplumdan daha fazla izolasyon, işlevsellikte azalma, hayat kalitesinde düşme, daha erken yaşta ölüm, ek maliyet gibi.

Antipsikotiklerin özellikle atipik antipsikotiklerin; endokrin, metabolik, nörolojik, hematolojik yan etkileri bilinmesine rağmen sıklıkla ve endikasyon dışı reçetelenmeleri, çocuk-ergenlerde kullanımları gittikçe artmaktadır. Çocuklardaki etkileriyle ilgili veriler henüz yeterli değildir. Ancak erişkinlerde gözlenen çoğu yan etkiler bu yaş grubunda da görülebilmektedir. Sık neden oldukları endokrin ve metabolik yan etkiler çocuk ve ergenlerde kullanımlarını sınırlamaktadır. Çünkü erken yaşta kullanımları; endokrin sistem normal fizyolojisi ve antropometrik

ölçümlerde değişikliklere neden olmaktadır. Kullanıldıklarında sıkı monitorizasyon, istenmeyen yan etkiler geliştiğinde uygun ve erken müdahale yapmak gerekmektedir (116).

Kullanımlarının sınırlı olduğu bir grupta yaşlılardır. Bu hastalar antipsikotiklerin özellikle akut yan etkilerine daha duyarlıdır. Bunlarda gerek değişen fizyoloji gerekse komorbid başka hastalıklar ve ilaç kullanımları olduğundan yan etkiler yaşamaları ve ilaç etkileşimleri daha sık görülebilmektedir. Her yaş grubunda olduğu gibi bu yaş grubunda da antipsikotiklerin kullanımına bağlı ani ölüm riski her zaman vardır (53, 117, 118).

Şizofreni hastalığıyla mücadelede şu an için başka tedavi seçenekleri olmadığından antipsikotikler kullanılmaya devam edecektir. Bununla birlikte yan etkilerin yaşanması da kaçınılmaz olacaktır. Her ne kadar yan etkilerle baş etmede sıkı takip, erken-uygun müdahaleler önerilse de kesin çözüme götürmediği gibi hastalığın tedavi maliyetini daha da artırmaktadır. Bu nedenlerle antipsikotiklerle tedavide hastanın hayat kalitesi, uyumunu ve fiziksel sağlığını minimum derecede etkileyecek tedavi protokolleri ve ilaç seçimleri hayati önemdedir.

2.5. Aripiprazol

Aripiprazol pre ve postsinaptik dopamin D2 reseptörünün parsiyel agonistidir, D3 reseptörüne güçlü, D4 reseptörüne ise orta düzeyde afinitesi vardır. Parsiyel serotonin 5-HT 1A ve 5-HT 2C agonisti ve 5-HT 2A reseptör antagonistidir. Parsiyel D2 reseptör agonizması nedeniyle şizofrenide artmış mezolimbik dopamin aktivitesini azaltması, prefrontal bölgede azalmış dopamin düzeylerini arttırıcı etkide bulunması beklenir. İkinci kuşak antipsikotik ilaçlar

içinde hem postsinaptik dopamin D2 hem de presinaptik otoresptörler üzerinden etki eden kısmi agonistik özelliği olan ilk ilaçtır (23, 24). Birçok çalışmada şizofreni belirtileri üzerine etkili olduğu, ekstapiramidal sistem yan etkileri açısından plasebodan farklı olmadığı, metabolik parametreleri fazla etkilemediği bildirilmiştir (24).

2.5.1. Aripiprazolün Prolaktin Salınımına Etkisi

Parsiyel agonistik etki mekanizmasıyla prolaktin salınımı üzerine etkisinin diğer atipik antipsikotiklerden farklı olduğu, prolaktin artışı yapmadığı yada minimal düzeyde yaptığı bildirilmektedir (24). Ayrıca, tipik veya bazı atipik antipsiklotiklere bağlı hiperprolaktinemi geliştiğinde hastanın aldığı tedavide değişiklik yapılmaksızın aripiprazol eklendiğinde ya da sadece aripiprazol tedavisine geçildiğinde prolaktin düzeylerinin normal sınırlara indiği bildirilmiştir (28, 29, 30).

Lu ve arkadaşları (2008) risperidon veya sulpirid kullanımına bağlı hiperprolaktinemi saptanan 23 kadın hastada aripiprazole geçiş yaptıkları çalışmalarında; başlangıçta, önceki tedaviyle kombine kullanımdan 4 hafta sonra ve önceki tedavinin kesilmesinden 4 hafta sonra prolaktin düzeylerini araştırmışlar. Prolaktin düzeylerinde düşme ve psikopatolojide bir değişiklik olmadığını gözlemlemişler (119). Byerly ve arkadaşları (2009) olanzapin ve risperidon kullanımına bağlı hiperprolaktinemisi olan 269 şizofreni hastasıyla yaptıkları 8 haftalık çalışmada; birinci grupta 30 mg aripiprazol başlanıp aynı zamanda önceki tedavi kesilmiş, ikinci grupta 30 mg/g aripiprazol başlanıp önceki tedaviler 14 gün içinde azaltılarak kesilmiş, üçüncü grupta aripiprazol 10 mg dan

30 mg'a 3 haftada titre edilirken önceki tedaviler 3 hafta içinde azaltılarak kesilmiş. Her üç aripiprazole geçiş stratejisinden sonra tüm gruplarda ilk haftadan başlayıp 8. haftaya kadar süren anlamlı prolaktin seviyelerinde düşüş saptamışlar. Çapraz geçişler sırasında prolaktin düzeylerinde azalmanın olmasını, prolaktini yükselmiş hastalarda güvenle ve potansiyel olarak ek aripiprazol kullanılabileceği şeklinde yorumlamışlar (120).

III. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda; antipsikotik ilaçlara bağlı hiperprolaktinemi saptanan şizofreni hastalarında aripiprazol hem idame tedaviye ek olarak hem de idame tedaviden geçiş yapıp tek olarak kullanılmıştır. İzlemde prolaktin düzeyleri ve psikopatoloji durumunun değişimi yanında makroprolaktin sıklığı ve hiperprolaktinemi belirtileriyle ilişkisi de incelenmiştir.

3.1. Hastaların Seçimi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri anabilim dalı polikliniğine Ocak 2008 - Ağustos 2009 tarihleri arasında başvuran, DSM-IV-TR şizofreni tanısı ve çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan erkek ve bayan olmak üzere toplam 66 hasta çalışmaya alındı. Çalışmayı tamamlayan 45 hastanın verilerinin değerlendirmesi yapıldı.

Çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma ölçütleri aşağıdaki gibidir.

Çalışmaya alınma ölçütleri:

- 1- 18-65 yaş arası kadın ve erkek hastalar,
- 2- DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış olmak,
- 3- En az 3 ay süreyle aynı antipsikotik ilacı ya da ilaçları sabit dozda kullanıyor olmak,
- 4- Sadece antipsikotik kullanımına bağlı hiperprolaktinemi olması,
- 5- En az ilkokul mezunu olmak.

Çalışmadan dışlanma ölçütleri:

- 1- Mental retardasyonu olmak,
- 3- Okuma-yazma bilmiyor olmak,

- 4- Epilepsi veya başka herhangi bir nörolojik hastalığı bulunmak,
- 5- Oral kontraseptif kullanımı, gebelik, halen emziriyor olmak,
- 6- Kronik böbrek yetersizliği, siroz, prolaktinoma gibi prolaktin düzeyini artırıcı etkisi bilinen hastalığı bulunmak,
- 7- Steroid, spironolakton gibi prolaktin düzeyini artırıcı etkisi bilinen bir ilaç kullanıyor olmak,
- 8- Genel tıbbi durumda bozulma yapan herhangi bir hastalığı bulunmak,
- 9- Devam eden alkol ve/veya madde bağımlılığı ya da kötüye kullanımı olmak,
- 10- Antipsikotik ilaç tedavisi yanında prolaktin düzeyini artırabilecek başka psikotrop ilaç kullanıyor olmak.

3.2. Veri Toplama Araçları

3.2.1. Hasta Takip Formu

Araştırmada hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim, meslek, doğum tarihi, sigara kullanımı, hastalık öyküsü, psikiyatrik hastalık aile öyküsü, fiziksel hastalıkları gibi sosyodemografik bilgiler yanında hiperprolaktinemi belirtilerini belirleme ve izleme amacıyla hasta takip formu kullanılmıştır. Hastaların her birine daha önce en az 2 psikiyatrist tarafından şizofreni tanısı konulmuştur. Hastaların hastalık öyküsüyle ilgili bilgi alınmasında; hastaların kendisine, yakınlarına, poliklinik takip ve önceki yatış dökümlerine başvurulmuştur.

Ayrıca hastaların kullandığı antipsikotik ilaç ve/veya ilaçların türü, dozu ve ilave ilaç tedavileri (antikolinergikler, benzodiazepinler ve diğer sistemik hastalıklar için kullanılanlar) ile ilgili bilgiler toplanmıştır.

3.2.2. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS)

Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda psikotik ve bazı depresif belirtilerin şiddeti ve değişimini ölçmek için Overall ve Gorham tarafından geliştirilmiş bir ölçektir (121). Asıl hedefi farmakolojik tedavi sırasında değişikliği ölçmek olduğu için değişime duyarlıdır. Görüşmeci tarafından uygulanır. Onsekiz madde içerir, yedili likert tipi ölçüm sağlar. Her madde 0-6 arasında puanlama ile değerlendirilir. Toplam puan maddelerden elde edilen puanların toplanması ile hesaplanır. Puanların toplamı 15-30 ise minör patolojiyi, 30 veya üzeri ise majör patolojiyi ifade eder. Türkçe'ye yalnızca çevirisi yapılmıştır, geçerlik-güvenirlik çalışması yapılmamıştır (122a).

3.2.3. Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS)

Şizofreni hastalarındaki pozitif belirtilerin düzeyini, şiddetini ve dağılımını ölçmek için görüşmecinin değerlendirdiği ölçek formudur. ‘‘Varsanılar, hezeyanlar, garip davranış ve formal düşünce bozukluğu’’ olmak üzere toplam 4 alt ölçek ve 34 madde içermektedir. Alt ölçek maddelerinin toplanması ile alt ölçek toplam puanları ve alt ölçek toplam puanlarının toplanması ile ölçek toplam puanı elde edilir. SAPS toplam puanı 0-170 arasında değişir, pozitif belirtilerle ilgili genel fikir verir, karşılaştırmalarda kullanılır. Andreasen tarafından geliştirilmiş olup, Erkoç ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır. Türkçe formunun güvenilirlik çalışması yapılmış ancak geçerlilik çalışması yapılmamıştır ve ölçeğin iç tutarlılığa sahip bulunması geçerliliğine gösterge olarak alınmıştır (122b).

3.2.4. Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS)

Şizofreni hastalarındaki negatif belirtilerin düzeyini, şiddetini ve dağılımını ölçmek için görüşmecinin değerlendirdiği ölçek formudur. “Affektif küntleşme, aloji, apati, anhedoni ve dikkat eksikliği” olmak üzere 5 alt ölçek ve 25 madde içermektedir. Alt ölçek maddelerinin toplanması ile alt ölçek toplam puanları ve alt ölçek puanlarının toplanması ile ölçek toplam puanı elde edilir. SANS toplam puan 0-125 arasında değişir ve negatif belirtilerle ilgili genel fikir verir, karşılaştırmalarda kullanılır. Andreasen tarafından geliştirilmiş olup Erkoç ve arkadaşları tarafından Türkçe’ye uyarlanmıştır. Türkçe formunun güvenilirlik çalışması yapılmış ancak geçerlilik çalışması yapılmamıştır ve ölçeğin iç tutarlılığa sahip bulunması geçerliliğine gösterge olarak alınmıştır (122c).

3.2.5. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)

Klinik araştırma amaçlı psikiyatrik bozuklukların şiddetini, iyileşme derecesindeki değişiklikleri ve yan etki durumunu değerlendirmek için ilk defa Guy ve arkadaşları (1976) tarafından geliştirilmiştir. CGI, üç boyutlu bir ölçektir ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin sağaltıma yanıtlarını değerlendirmek amacıyla hekim tarafından yürütülen yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur. Bu çalışmada hastalık şiddeti alt ölçeği kullanılmıştır. CGI-SI (hastalık şiddeti); toplam yedi değerlikli bir ölçektir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişi, ölçeğin doldurulduğu sıradaki rahatsızlığının şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir; 1=Normal, hasta değil, 2=Ruhsal hastalık sınırda, 3=Hafif derecede hasta, 4=Orta derecede hasta, 5=Belirgin derecede hasta, 6=Şiddetli derecede hasta, 7=En ağır derecede hasta (123).

3.2.6. Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ACYÖ)

Bugünde dahil son bir hafta içinde cinsel alanda yaşanan sorunları kısa, kolay biçimde tarama ve saptama amacıyla McGahuey ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş öz bildirim ölçeğidir. Başlangıçta depresyon hastalarında cinsel sorunları belirlemek üzere geliştirilmiş olsa bile, sonrasında çeşitli hasta gruplarında ya da sağlıklı toplumda tarama amaçlı da kullanılmaktadır. Altılı likert tipinde değerlendirme yapmaya olanak sağlayan 5 maddeden oluşmakta olup kadın ve erkek için ayrı formları bulunmaktadır. ACYÖ toplam puanlaması 5 ve 30 arasında yapılır. ACYÖ'ne göre cinsel işlev bozukluğu varlığı ölçütü; total puan ≥ 19 veya herhangi bir ACYÖ maddesi puanı ≥ 5 veya herhangi üç ACYÖ maddesi her bir puanı ≥ 4 olmasıdır. Bu çalışmada değerlendirme total puan üzerinden yapılmıştır. Türkçe uyarlaması, geçerlik ve güvenilirliği Soykan tarafından yapılmıştır (124, 125).

3.2.7. ASC-SR; Antipsikotik İlaç Kullanan Hastalar İçin Kontrol Listesi

Antipsikotik ilaç yan etkileri ve bunlara bağlı subjektif rahatsızlıkları değerlendirme amaçlı ASC (Approaches to Schizophrenia Communication) grup tarafından geliştirilmiştir. Hastaların tedaviyle ilgili subjektif deneyimlerini değerlendirme yanında servis çalışanlarıyla hastalar arasındaki iletişimi artırmaya yönelik bir araç olacak şekilde iki çeşit ASC ölçeği düzenlenmiştir. ASC-SR (Self-Report version); hastalar tarafından doldurulan öz bildirim ölçeği olup antipsikotik ilaçların genel ve klinik olarak önemli olan yan etkilerinin listesini içerir. Hasta birinci sütunda kendinde gözlemlediği yan etkileri; ikinci sütunda ise bu yan etkiler hakkında konuşmak isteyip istemediğini belirtir. Kısa sürede

uygulanması ve klinisyene yan etkiler hakkında genel bilgi vermesi, bazı yan etkilerin gözden kaçmasını engellemesi açısından önemlidir. ASC-C (Clinician version); klinisyen tarafından uygulanan, klinisyen ve hastanın birlikte doldurduğu yarı yapılandırılmış bir ölçektir. Terapotik görüşmelerde yan etkiler hakkında düzenli ve kısa olarak konuşmayı hedefleyecek şekilde dizayn edilmiştir. Uygulanması kolay olup tıbbi açıdan tehlikeli yan etkilerden çok genel ve rahatsız edici yan etkilere odaklanma yanında ilaç tedavisini değerlendirme olanağı sağlar. Türkçe uyarlaması Özaşkinlı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışmada ASC-SR ölçeği kullanılmıştır. ASC-SR ölçeği 18 yan etki maddesinden oluşur. Bu çalışmada sadece yan etkilerin varlığı kısmı değerlendirilmiştir ve her bir varolan yan etki için ‘ ‘ 1 ‘ ‘ puan değer verilerek toplam 18 puan üzerinden istatistiksel değerlendirme yapılmıştır (126, 127).

3.3. Laboratuvar Yöntemleri

Çalışmaya katılan tüm hastalardan; sabah erken saatlerde (08.00 - 09.00), aç ve dinlenmiş halde kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örnekleri Gazi Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'nda aynı gün çalıştırılmıştır. Prolaktin ve makroprolaktin düzeylerinin belirlenmesi yanında ayırıcı tanı için de kan örnekleri alınmıştır. Hastalardan rutin ve ayırıcı tetkikler olarak; tiroid fonksiyon testleri (T3, T4, TSH), biyokimya, tam kan sayımı, vitamin B12, folat, beta-HCG, insülin, FSH/LH, östrojen, progesteron, total testesteron, serbest testesteron, DHEA-S değerlerine bakılmıştır. Ayrıca ikinci ve üçüncü görüşmelerde; prolaktin düzeyleri yanında FSH/LH, östrojen, progesteron, total testesteron, serbest

testesteron, DHEA-S değerlerinin de takibi yapılmıştır. Tüm bu tetkikler merkez laboratuvarında rutin olarak çalışılmaktadır.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez laboratuvarı verilerine göre prolaktin düzeyi; kadınlar için (1,2 - 29,93 ng/ml), erkekler için (2,58 - 18,12 ng/ml) aralığı üzeri değerler yüksek olarak kabul edilmiştir. Makroprolaktin için ise; % 40 altı değerler makroprolaktin var olarak değerlendirilmiştir. Kan prolaktin ve makroprolaktin düzeyleri otoanalizörde (Abbott-Architect) hazır kitler kullanılarak kolorimetrik yöntemle analiz edilmiştir.

Hastaların kan basıncı, boy, ağırlık, bel çevresi ve vücut yağ oranı (VYO) lmleri de yapılmıştır. Kan basıncı dışında diğer tüm ölçümler aynı kişi tarafından gerçekleştirilmiştir.

Ağırlık-VYO lm: Hasta oda giysileri içinde, a karnına ve ayakta olacak şekilde ağırlık ölçümü yanında aynı zamanda vücut yağ oranını da hesaplayan ‘‘Tanita Body Fat Monitor/Scale (TBF-551, Max. 136 kg d= 0,1 kg)’’ tartı kullanılarak yapılmıştır.

Boy lm: Çıplak ayakla, ayakta dik dururken derin inspirasyon sırasında başa temas eden zemine paralel ince çubuk ile ayak tabanı ve başın en üst noktası arası mesafe ölçülerek yapılmıştır.

Bel evresi lm: En alt kosta ile prosessus spina iliyaka anterior süperior arasındaki en küçük bel çevresi, göbek üzerinden yere paralel mezura ile ölçülerek yapılmıştır.

BMI (Vücut Kitle İndeksi): Vücut ağırlığının boyun metre biriminden karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır (ağırlık/boy², kg/m²).

3.4. Veri Toplama Süreci

21 Ocak 2008 tarihinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yerel Etik Kurul onayı alındıktan sonra; Ocak 2008 - Ağustos 2009 tarihleri arasında polikliniğe ayaktan başvuran, sadece antipsikotik ilaç kullanan, hiperprolaktinemi belirtileri olan ya da olmayan 326 şizofreni hastasından prolaktin düzeyleri çalıştırılmıştır. Yüzyirmiki hastada prolaktin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Prolaktin seviyesi yüksek saptanan bu hastaların 78'nden kontrol amaçlı ikinci kez prolaktin seviyesi çalıştırılmış; yükseklik saptanan ve çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan 66 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Taramada yükseklik saptanan diğer hastalardan; ön görüşmede bazı dışlama ölçütleri taşıdıklarının öğrenilmesi, çalışmaya katılmak istememeleri, geleceklerini söyleyip gelmemeleri, şehir dışında yaşıyor olup gelebileceklerini belirtmeleri nedenleriyle kontrol prolaktin düzeyleri çalıştırılmamıştır.

Çalışma grubuna alınan tüm hastalara ve gereğinde hastaların birinci derece yakınlarına çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında sözel ve yazılı bilgi verildikten sonra, bu kişilerin sözel ve yazılı onayları alınmıştır. Hastalar çalışmaya alınma sıralarına göre ardışık olarak iki gruba ayrılmışlardır. İlk hasta kombine olarak aripiprazol kullanım tedavisine alınırken ikinci hasta sadece aripiprazol kullanım tedavisine dahil edilmiş, bu sıra ardışık olarak sürdürülmüştür.

Kombine aripiprazol kullanımında; hastanın kullandığı önceki antipsikotik ilaç veya ilaçlara 10 mg/g aripiprazol eklemesi yapılmıştır ve çalışma boyunca ilaç dozları sabit kalmıştır. Sadece aripiprazol tedavisi alan hastalarda; kullandığı

antipsikotik ilaç veya ilaçlarla 15 mg/g aripiprazol iki hafta kombine kullanıldıktan sonra üçüncü haftada önceki antipsikotik ilaç veya ilaçları azaltılarak kesilirken eş zamanlı olarak aripiprazol dozu artırılarak 30 mg/g olarak ayarlanmıştır.

Geçiş dönemlerinde veya kombine kullanım sırasında; uykusuzluk, irritabilite, huzursuzluk, ajitasyon, anksiyete belirtileri tarif eden hastalara sedatif ve anksiyolitik olarak lüzümü halinde klonezapam verilmiştir. Ayrıca adet gören bayan hastaların adetinin kaçınıcı gününde kan örnekleri alındığı kaydedilmiştir.

Sekiz hafta süren çalışmada hastaların her biriyle başlangıç, dördüncü ve sekizinci haftalarda olmak üzere toplam üç görüşme yapılmıştır. Boy ölçümü sadece başlangıçta yapılmak üzere her bir görüşme öncesi kan örnekleri gönderilme işlemi yanında hastaların kilo, bel çevresi, vücut yağ oranı (VYO) ve kan basıncı ölçümleri de yapılmıştır. Başlangıç görüşmesinde; hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim, meslek, çalışma durumu, doğum tarihi, sigara kullanımı, hastalığının başlangıç yaşı, aile öyküsü gibi sosyodemografik özellikler ile hastalık öyküsü ve hiperprolaktinemi belirtilerini belirleme amaçlı hasta takip formu doldurulmuştur. Ayrıca ikinci ve üçüncü görüşmelerde yine hiperprolaktinemi belirtileri sorgulanıp, kaydedilmiştir. Her görüşmede psikopatoloji durumunu değerlendirme amaçlı; SANS, SAPS, BPRS, CGI, ACYÖ (kadın ve erkek formları), ASC-SR klinik değerlendirme ölçekleri kullanılmıştır.

Yaklaşık 19 ay süren çalışmada; çalışmaya alınan 66 hastanın 8 tanesi gerekçe öne sürmeksizin kendi istekleriyle çalışmadan ayrıldıkları için çalışmayı tamamlayamamışlardır. Çalışmayı tamamlayan ve değerlendirmeye alınan 45

hastanın; 26 tanesi kombine, 19 tanesi ise tek aripiprazol tedavisi alan grupları oluşturan hastalardır.

Makroprolaktinemi; idiyopatik hiperprolaktinemi nedenleri arasında görülen bir durum olsada, antipsikotik kullanımında da görülebildiği ve bazan dopamin agonist tedavisine cevap verebildiği bildirilmiştir (82, 93). Tedaviyle birlikte prolaktin düzeylerinin ve varsa hiperpolaktinemi belirtilerinin nasıl değiştiğinin incelenmesi için makroprolaktinemili hastalar da çalışma değerlendirmesine alınmıştır.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Değerlendirmelerde sayımla belirtilen veriler için Khikare ve Fisher Exact testleri, ölçümle belirtilen veriler için kombine aripiprazol tedavisi ve tek aripiprazol tedavisi alan gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Student's t testi ve Mann-Whitney U testi, zamana bağlı karşılaştırmalarda ise Paired t testi ve Wilcoxon testi uygulanmıştır.

Tanımlayıcı değer olarak sayımla belirtilen verilerde sayı ve yüzdeler, ölçülebilir verilerde aritmetik ortalama \pm standart sapma kullanılmıştır.

En küçük anlamlılık sınırı 0.05 olarak alınmıştır.

IV. BULGULAR

Gazi Üniversitesi Psikiyatri polikliniğinde ayaktan izlenen 326 şizofreni hastasının prolaktin düzeylerine bakılmış ve 122'nde (% 37,42) prolaktin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Prolaktin seviyesi yüksek saptanan hastaların ancak 78'nden tekrar kontrol amaçlı prolaktin seviyesi çalıştırılabilmiş; yükseklik saptanan ve alınma ölçütlerini karşılayan 66 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. İzlemede çalışmadan ayrılan 8 hasta yanında çalışmayı tamamlamış olup tetkik yaptırmak istemediklerini söyleyen 7 hastaya hipofiz MRG çektilirilmemiştir. Hipofiz MRG çektilirilen hastaların 12'sinin (% 23,5) hipofizinde patoloji saptanmıştır. Bu hastaların; 8'inde (% 66,6) *mikroadenom*, 2'inde (% 16,7) *adenom* ve diğer 2'sinde (% 16,7) ise *empty sella* vardı. Hipofiz MRG'de patoloji olanlar yanında çalışma değerlendirmesine alınmayan diğer 1 hastaya ise izlemede PKOS (polikistik over sendromu) tanısı koyulmuştur.

İstatistiksel değerlendirmeye alınan hastaların 30'u kadın (% 66,7), 15'i erkekti (% 33,3). Genel yaş ortalaması $38,09 \pm 10,50$ yıl, kadınların yaş ortalaması $37,67 \pm 10,38$ yıl, erkeklerin yaş ortalaması ise $38,93 \pm 11,05$ yıldır. Genel boy ortalaması $163,98 \pm 9,33$ cm, kadınların boy ortalaması $159,33 \pm 6,72$ cm, erkeklerin boy ortalaması $173,27 \pm 6,42$ cm idi.

Başlangıç genel kilo ortalaması $79,99 \pm 14,99$ kg, kadınların başlangıç kilo ortalaması $81,20 \pm 15,08$ kg, erkeklerin başlangıç kilo ortalaması $77,58 \pm 15,02$ kg idi. Başlangıç genel BMI ortalaması $29,91 \pm 6,04$ kg/m², kadınların BMI ortalaması $32,05 \pm 5,87$ kg/m², erkeklerin BMI ortalaması $25,64 \pm 3,75$ kg/m² idi. Başlangıç genel bel çevresi ortalaması $100,47 \pm 14,19$ cm, kadınların bel çevresi

ortalaması $102,97 \pm 14,53$ cm, erkeklerin bel çevresi ortalaması $95,47 \pm 12,47$ cm idi. Başlangıç genel VYO ortalaması $\% 33,57 \pm 10,36$, kadınların başlangıç VYO ortalaması $\% 38,78 \pm 6,40$, erkeklerin başlangıç VYO ortalaması $\% 23,13 \pm 8,81$ idi.

Tüm hastaların her üç görüşmede aynı kişi tarafından ölçülen kan basınçları normal sınırlardaydı.

Çalışmaya alınan hastaların 20 tanesinde ($\% 44,4$) ek bir fiziksel hastalık (*obesite, hipertansiyon, diyabet, KAH (koroner arter hastalığı), BPH (benign prostat hiperplazisi), KOAH (kronik obstruktif akciğer hastalığı), hiperlipidemi*) vardı. Otuz kadın hastanın 4 tanesi ($\% 13,3$) menopozal dönemdeydi. Altı hastanın ($\% 13,3$) birinci derece yakınında psikotik bozukluk tanısı vardı.

Kırkbeş hastanın genel prolaktin seviyesi ortalaması $114,11 \pm 74,74$ ng/ml, kadınların prolaktin seviyesi ortalaması $133,76 \pm 81,64$ ng/ml , erkeklerin prolaktin seviyesi ortalaması $74,80 \pm 35,61$ ng/ml idi.

Tüm hastaların 4 tanesinde ($\% 8,9$) makroprolaktin saptandı. Bunların ikisi ($\% 6,7$) kadın, ikisi ($\% 13,3$) erkekti ($p= 0,407$). Yine bu 4 hastanın 2'si ($\% 10,5$) tek aripiprazol grubunda, diğer 2'si ($\% 7,7$) kombine aripiprazol grubundaydı ($p= 0,568$). Makroprolaktin saptanan 4 hastanın hiçbirinde ($\% 100,0$) galaktore ($p= 0,118$) saptanmazken, kadın hastaların 2'sinde ($\% 100,0$) hirsütizm ($p= 0,083$) ve üreme çağında olan birinde ise amonere/oligomenore ($p= 0,126$) saptanmamıştır. Makroprolaktin bulunan 4 hastanın 1'nde (kadın hasta) ($\% 25,0$) meme hiperplazisi ($p= 0,552$), 3'ünde ($\% 75,0$) ise cinsel işlev bozukluğu saptanmıştır ($p= 0,649$). Makroprolaktinemi ile galaktore, amonere/oligomenore, hirsütizm,

meme hiperplazisi ve cinsel işlev bozukluğu gibi hiperprolaktinemi belirtileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Makroprolaktin saptanan hastalar;

Hasta1: 600 mg/g amisülpirid kullanan erkek hasta, kombine aripiprazol tedavisi alan grupta, makroprolaktin= % 35, başlangıç prolaktin düzeyi= 66,79 ng/ml, 8 hafta sonraki prolaktin düzeyi= 60,88 ng/ml, başlangıçta ve 8 hafta sonra cinsel işlev bozukluğu tarif ediyor.

Hasta2: 15 mg/g olanzapin kullanan bayan hasta, kombine aripiprazol tedavisi alan grupta, makroprolaktin= % 7, başlangıç prolaktin düzeyi= 117, 33 ng/ml, 8 hafta sonraki prolaktin düzeyi= 29,71 ng/ml, meme hiperplazisi ve cinsel işlev bozukluğu hem başlangıçta hem de 8 hafta sonra tarif ediyor.

Hasta3: 15 mg/g olanzapin kullanan erkek hasta, tek aripiprazol tedavisi alan grupta, makroprolaktin= % 23, başlangıç prolaktin düzeyi= 72,34 ng/ml, 8 hafta sonraki prolaktin düzeyi= 12,81 ng/ml, hem başlangıçta hem de 8 hafta sonra hiçbir hiperprolaktinemi belirtisi tarif etmiyor.

Hasta4: 200 mg/g sülpirid kullanan bayan hasta, tek aripiprazol tedavisi alan grupta, makroprolaktin= % 20, başlangıç prolaktin düzeyi= 358,66 ng/ml, 8 hafta sonraki prolaktin düzeyi= 37,99 ng/ml, cinsel işlev bozukluğu hem başlangıçta hem de 8 hafta sonra tarif ediyor.

Hasta2 ve 3'te; yüksek prolaktin düzeyleri makroprolaktin varlığına rağmen 8 hafta sonunda normal aralıkta ölçülmüştür. Hasta1 ve 4'te hala hiperprolaktinemi mevcuttur. Yüksek prolaktin artışı yapan amisülpirid gibi antipsikotik kullanan Hasta1; kombine aripiprazol tedavisi alan grupta olup,

prolaktin yüksekliğinin hem kullandığı antipsikotiğe hem de makroprolaktin varlığına bağlı olabileceği düşünüldü. Aripiprazol tedavisine geçiş yapılan Hasta4'te; hiperprolaktinemi beklenmemekle birlikte prolaktin yüksekliğinin makroprolaktine bağlı olabileceği düşünüldü.

Yirmibeş hasta (% 55,6) halen sigara kullanmaktaydı. Hastaların 15'i (% 33,3) evli, 22'si (% 48,9) bekar, 8'i (% 17,8) ise boşanmıştı. Onsekiz kişi (% 40) ilköğretim, 15 kişi (% 33,3) lise, 12 kişi (% 26,7) yüksek okul mezunuydu. Mesleği olmayan ve öğrenci olan hastaların sayısı 13 (% 28,9), çalışan sayısı 16 (% 35,6), ev hanımı sayısı ise 16 (% 35,6) idi.

Çalışmaya alınan kadın hastaların 12'si (% 40,0) amisülpirid veya sülpirid tedavisi, 10'u (% 33,3) risperidon tedavisi, 8'i (% 26,7) diğer ilaçları (*haloperidol, olanzapin, flupentiksol, zuklopentiksol*) kullanmaktaydı; erkeklerin ise 9'u (% 60,0) amisülpirid veya sülpirid tedavisi, 2'si (% 13,3) risperidon tedavisi, 4'ü (% 26,7) diğer ilaçları (*haloperidol, olanzapin, flupentiksol, zuklopentiksol*) kullanmaktaydı.

Tüm hastaların hastalık süresi ortalaması $129,02 \pm 100,51$ ay, antipsikotik toplam kullanım süresi ortalaması $103,10 \pm 81,68$ ay, yatış sayısı ortalaması $1,53 \pm 1,83$ idi.

Çalışma değerlendirmesine alınan 45 hastanın 19'u (% 42,2) tek aripiprazol tedavisi (TAT), 26'sı (% 57,8) kombine aripiprazol tedavisi (KAT) alan grubu oluşturuyordu.

Tablo 4: Grupların Sosyodemografik Özellikleri I

	TAT N (%)	KAT N (%)	P
Yaş (yıl) (Ort. ± SS)			
Kadın	36,54 ± 11,97	38,53 ± 9,27	0,611
Erkek	34,17 ± 10,09	42,11 ± 11,04	0,182
Cinsiyet			
Kadın	13 (68,4)	17 (65,4)	0,831
Erkek	6 (31,6)	9 (34,6)	
Eğitim Durumu			
İlköğretim	6 (31,6)	12 (46,1)	0,083
Lise	5 (26,3)	10 (38,5)	
Yüksek Okul	8 (42,1)	4 (15,4)	
Meslek			
Mesleği yok + Öğrenci	8 (42,1)	5 (19,2)	0,139
Çalışan	7 (36,8)	9 (34,6)	
Ev hanımı	4 (21,1)	12 (46,2)	
Medeni Hal			
Evli	3 (15,8)	12 (46,2)	0,017
Bekar	14 (73,7)	8 (30,8)	
Boşanmış	2 (10,5)	6 (23,1)	

Ort. ± SS: Ortalama + Standart Sapma, N: Hasta sayısı

Tek aripiprazol tedavisi (TAT) alan grupta kadınların yaş ortalaması 36,54 ± 11,97 yıl, erkeklerin yaş ortalaması 34,17 ± 10,09 yıldır. Kombine aripiprazol tedavisi (KAT) alan grupta kadınların yaş ortalaması 38,53 ± 9,27 yıl, erkeklerin yaş ortalaması 42,11 ± 11,04 yıldır. TAT grubunu 13 kadın (% 68,4), 6 erkek (% 31,6); KAT grubunu 17 kadın (% 65,4) ve 9 erkek hasta (% 34,6) oluşturuyordu. Yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve meslek gibi demografik özellikler bakımından gruplar arası homojenlik sağlanırken, ‘‘medeni hal’’ için $p < 0.05$ olup bu farklılık TAT grubunda bekarların, KAT grubunda ise evlilerin sayısının fazlalığına bağlanmıştır (*Tablo 4: Grupların Sosyodemografik Özellikleri I*).

Tablo 5: Grupların Sosyodemografik Özellikleri II

	TAT N (%)	KAT N (%)	p
Hastalık Süresi (ay) (Ort. ± SS)	108,11 ± 96,69	144,31 ± 102,34	0,237
Yatış Sayısı (Ort. ± SS)	0,89 ± 0,94	2,00 ± 2,17	0,044
AP Toplam Kullanım Süresi (ay) (Ort. ± SS)	83,74 ± 79,32	117,25 ± 81,96	0,177
Fiziksel Hastalık Var Yok	9 (47,4) 10 (52,6)	11 (42,3) 15 (57,7)	0,736
1. Yakında Psikotik Bozukluk Öyküsü Var Yok	3 (15,8) 16 (84,2)	3 (11,5) 23 (88,5)	0,504
Sigara Kullanımı Kullanıyor Hiç kullanmamış Bırakmış	10 (52,6) 6 (31,6) 3 (11,8)	15 (57,7) 9 (34,6) 2 (7,7)	0,695
Menapoz Var Yok	2 (15,4) 11 (84,6)	2 (11,8) 15 (88,2)	0,591

AP: Antipsikotik

Tablo 5'e bakıldığında; hastalık süresi, AP (antipsikotik) toplam kullanım süresi, ek fiziksel hastalık, birinci derece yakında psikotik bozukluk öyküsü, sigara kullanımını ve menapoz gibi sosyodemografik özellikler bakımından gruplar arası farklılık bulunmamaktadır. "Yatış sayısı" ortalaması TAT grubunda $0,89 \pm 0,94$ iken KAT grubunda $2,00 \pm 2,17$ 'dir ve gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p= 0,044$).

Tablo 6: Grupların Başlangıç Fiziksel ölçümleri, Makroprolaktin ve Kullandıkları Tedavi Durumları

	TAT (Ort. ± SS)	KAT (Ort. ± SS)	P
Boy (cm)	165,37 ± 10,96.	162,96 ± 8,73	0,399
Kilo (kg)	83,43 ± 16,31	77,48 ± 13,73	0,192
Bel Çevresi (cm)	101,05 ± 15,07	100,04 ± 13,80	0,816
VYO (%)	35,13 ± 9,01	32,42 ± 11,28	0,393
BMI (kg/m²)	30,51 ± 5,39	29,48 ± 6,55	0,579
Makroprolaktin N (%) Var Yok	2 (10,5) 17 (89,5)	2 (7,7) 24 (92,3)	0,568
Kullandıkları Tedavi N (%) Amisül. veya Sül. Kul. Risperidon Kul. Diğer İlaçları Kul.	9 (47,4) 9 (47,4) 1 (5,3)	12 (46,2) 3 (11,5) 11 (42,3)	0,004

Amisül. veya Sül. Kul. : Amisülpirid veya Sülpirid kullananlar

Risperidon Kul. : Risperidon kullananlar

Diğer İlaçları Kul. : Diğer ilaçları kullananlar (Haloperidol, olanzapin, flupentiksol, zuklopentiksol)

VYO: Vücut yağ oranı, BMI: Vücut kitle indeksi

“Kullandıkları tedavi” açısından gruplar değerlendirildiğinde $p= 0,004$ olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Kombine kullanılan grupta diğer ilaçları (Haloperidol, olanzapin, flupentiksol, zuklopentiksol) kullananlar fazlayken, sadece aripiprazol tedavisi alan grupta risperidon kullanan hastaların sayısı fazladır ve anlamlılık buna bağlanmıştır. Boy, kilo, bel çevresi, VYO, BMI, makroprolaktin varlığı gibi diğer veriler bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ve bu özellikler açısından gruplar homojendir (**Tablo 6:**

Grupların Başlangıç Fiziksel ölçümleri, Makroprolaktin ve Kullandıkları Tedavi Durumları).

Tablo 7: Grupların Başlangıç, 4. ve 8. haftalardaki Psikopatoloji Durumları

	TAT (Ort. ± SS)	KAT (Ort. ± SS)	p
BPRS Başlangıç	17,89 ± 13,48	20,19 ± 10,41	0,522
4. hafta	14,89 ± 14,25	12,61 ± 9,57	0,524
8. hafta	13,63 ± 12,05	15,27 ± 13,05	0,670
CGI-SI*			
Başlangıç	2,42 ± 1,42; 2,00	3,46 ± 0,99; 4,00	0,007
4. hafta	2,26 ± 1,32; 2,00	2,77 ± 1,27; 3,00	0,164
8. hafta	2,26 ± 1,44; 2,00	2,77 ± 1,27; 3,00	0,155
SANS Başlangıç	31,11 ± 25,23	44,11 ± 19,74	0,059
4. hafta	24,58 ± 21,59	25,50 ± 20,44	0,885
8. hafta	24,47 ± 23,16	27,27 ± 16,08	0,635
SAPS Başlangıç	11,26 ± 16,19	15,69 ± 16,58	0,377
4. hafta	9,42 ± 13,10	13,84 ± 18,88	0,385
8. hafta	12,95 ± 17,39	13,00 ± 18,11	0,992
ACYÖ			
Kadın Başlangıç	21,46 ± 6,03	18,35 ± 6,46	0,190
4. hafta	20,23 ± 5,93	17,59 ± 6,72	0,271
8. hft	18,61 ± 6,66	16,59 ± 5,82	0,382
Erkek Başlangıç	14,50 ± 2,07	18,78 ± 6,20	0,131
4. hafta	13,17 ± 1,72	18,55 ± 6,84	0,084
8. hafta	12,50 ± 2,43	19,55 ± 5,50	0,012
ASC-SR			
Başlangıç	8,05 ± 3,36	9,65 ± 3,11	0,106
4. hafta	5,84 ± 3,47	5,35 ± 2,73	0,594
8. hafta	4,21 ± 2,74	5,81 ± 2,90	0,069

CGI-SI: Klinik Global İzlenim Ölçeği-Hastalık şiddeti, *: Ort. ± SS, medyan

Psikopatoloji ve yan etkilerin ölçülmesi için başlangıçta, 4. ve 8. haftalarda uygulanan BPRS, SANS, SAPS ve ASC-SR ölçek puanları değerlendirildiğinde; her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ancak CGI-SI başlangıç ortalama puanları (p= 0,007) ve ACYÖ-Erkek formu 8. hafta görüşmesi ortalama

puanları ($p= 0,012$) bakımından TAT ve KAT grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.

TAT grubu başlangıç görüşmesi CGI-SI ortalaması $2,42 \pm 1,42$ iken, 8 hafta sonraki CGI-SI ortalaması $2,26 \pm 1,44$ 'tür. KAT grubunda başlangıç görüşmesi CGI-SI ortalaması $3,46 \pm 0,99$ iken, 8 hafta sonraki CGI-SI ortalaması $2,77 \pm 1,27$ 'dir. Başlangıçta KAT grubu ortalama puanı yüksekken (hafif hastalık derecesine yakın), 8. haftada her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmayacak şekilde ortalama puanların olduğu görülmektedir. CGI-SI değerlendirmesine göre; 8. haftada TAT grubunda psikopatoloji açısından pek değişiklik saptanmazken KAT grubunda durumun daha iyi olduğu bulunmuştur.

TAT kadın grubunda ACYÖ'de; başlangıç ortalama toplam puan $21,46 \pm 6,03$ ve 8 hafta sonraki ortalama puan $18,61 \pm 6,66$ 'dır. Başlangıç ortalama puan > 19 olup cinsel işlev bozukluğu varlığını göstermektedir ve 8 hafta sonra durum daha iyidir. KAT kadın grubu başlangıç ortalama puanı $18,35 \pm 6,46$ olup cinsel işlev bozukluğu varlığını göstermezken, 8 hafta sonunda ortalama puanda azalma olduğu bulunmuştur. Cinsel işlev bozukluğu açısından hem başlangıç ($p= 0,190$) hem de 8 hafta sonra ($p= 0,382$) kadınlar arasında gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır.

TAT erkek grubunda ACYÖ'de; başlangıç ortalama toplam puan $14,50 \pm 2,07$ ve 8 hafta sonraki ortalama puan $12,50 \pm 2,43$ 'tür. KAT erkek grubu başlangıç ortalama toplam puan $18,78 \pm 6,20$ ve 8. hafta sonunda ortalama puan $19,55 \pm 5,50$ 'dir. TAT erkek grubunda hiçbir zaman biriminde cinsel işlev bozukluğu varlığını gösteren ortalama puan bulunmadığı gibi izlemde ortalama

puanlarda azalma bulunmuştur. KAT erkek grubunda 8. haftada cinsel işlev bozukluğu varlığını gösteren ortalama puan vardır ve başlangıçta ($p= 0,131$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken 8 hafta sonra ($p= 0,012$) her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur.

TAT grubunda BRPS başlangıçtaki ortalama puan $17,89 \pm 13,48$ ve 8 hafta sonundaki ortalama puan $13,63 \pm 12,05$ 'tir. KAT grubu ortalama başlangıç puanı $20,19 \pm 10,41$ ve 8 hafta sonundaki ortalama puan $15,27 \pm 13,05$ 'tir. İzlemede her iki grupta puanlarda düşme olmakla birlikte tüm zaman biriminde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p= 0,522$; $p= 0,524$; $p= 0,670$).

TAT grubu SANS başlangıç puanı ortalaması $31,11 \pm 25,23$; sekiz hafta sonraki ortalama $24,47 \pm 23,16$ 'dır. KAT grubunda SANS başlangıç puanı ortalaması $44,11 \pm 19,74$, sekiz hafta sonraki ortalama $27,27 \pm 16,08$ 'dir. İstatistiksel olarak anlamlılık oluşturmada da ($p= 0,059$) TAT ve KAT grubu başlangıç ortalama puanları arasında büyük oranda fark bulunmuştur. Takipte her iki grup ortalama puanlarında başlangıca göre düşmeler olmakla birlikte 4. ve 8. haftada gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p= 0,885$; $p= 0,635$).

TAT grubu SAPS başlangıç puanı ortalaması $11,26 \pm 16,19$; sekiz hafta sonraki ortalama puan $12,95 \pm 17,39$ 'dur. KAT grubunda SAPS başlangıç ortalama puanı $15,69 \pm 16,58$; sekiz hafta sonraki ortalama $13,00 \pm 18,11$ 'dir. İzlemede TAT grubunda pozitif belirti ortalama puanlarında hafif artma bulunurken, KAT grubunda ortalama puanlarda azalma bulunmuştur. Her iki grup

arasında hiçbir zaman biriminde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,377$; $p=0,385$; $p=0,992$).

TAT grubu ASC-SR başlangıç ortalama puanı $8,05 \pm 3,36$; sekiz hafta sonraki puan $4,21 \pm 2,74$ 'tür. KAT grubu ASC-SR başlangıç ortalama puanı $9,65 \pm 3,11$; sekiz hafta sonraki puan $5,81 \pm 2,90$ 'dır. Takipte başlangıca göre ASC-SR ortalama puanlarında azalma bulunmakla birlikte hiçbir zaman biriminde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,106$; $p=0,594$; $p=0,069$) (*Tablo 7: Grupların Başlangıç, 4. ve 8. haftalardaki Psikopatoloji Durumları*).

Tablo 8: Grupların Başlangıç, 4. ve 8. haftalardaki Hiperprolaktinemi Belirtileri ile Prolaktin Düzeyleri Durumu

	TAT N (%)	KAT N (%)	p
Hiperprolaktinemi Belirtileri			
Galaktore			
Başlangıç	5 (26,3)	13 (50,0)	0,109
4. hafta	1 (5,3)	8 (30,8)	0,037
8. hafta	0 (0,0)	8 (30,8)	0,007
CİB			
Başlangıç	14 (73,7)	21 (80,8)	0,416
4. hafta	9 (47,4)	19 (73,1)	0,079
8. hafta	5 (26,3)	18 (69,2)	0,004
Amonere/ Oligomenore**			
Başlangıç	7 (53,8)	12 (70,6)	0,287
4. hafta	5 (38,5)	10 (58,8)	0,269
8. hafta	3 (23,1)	6 (37,5)	0,404
Hirsütizm**			
Başlangıç	7 (53,8)	14 (82,4)	0,099
4. hafta	7 (53,8)	14 (82,4)	0,099
8. hafta	7 (53,8)	14 (82,4)	0,099
Jinekomasti/ Meme hiperplazisi			
Başlangıç	5 (26,3)	11 (42,3)	0,268
4. hafta	4 (21,1)	8 (30,8)	0,467
8. hafta	2 (10,5)	8 (30,8)	0,104
Prolaktin yüksekliği			
4. hafta			
Normal	16 (84,2)	2 (7,7)	0,000
Yüksek	3 (15,8)	24 (92,3)	
8. hafta			
Normal	18 (94,7)	3 (11,5)	0,000
Yüksek	1 (5,3)	23 (88,5)	
Prolaktin Değerleri (ng/ml) (Ort. ± SS), medyan			
Başlangıç	105,67 ± 74,42; 83,41	120,27 ± 75,84; 114,17	0,524
4. hafta	18,94 ± 27,09; 8,95	90,98 ± 68,29; 66,44	0,000
8. hafta	10,30 ± 7,80; 8,51	92,81 ± 74,61; 66,95	0,000

** : Sadece bayanlarda, CİB: Cinsel işlev bozukluğu

TAT grubu başlangıç prolaktin düzeyleri ortalaması $105,67 \pm 74,42$ ng/ml, sekiz hafta sonraki prolaktin düzeyleri ortalaması $10,30 \pm 7,80$ ng/ml'dir. KAT

grubu başlangıç prolaktin düzeyleri ortalaması $120,27 \pm 75,84$ ng/ml, sekiz hafta sonraki prolaktin seviyesi ortalaması $92,81 \pm 74,61$ ng/ml'dir. TAT grubunda prolaktin düzeylerinin sekiz hafta sonuna kadar oldukça yüksek oranda azaldığı, KAT grubunda bu durum gözlenmemiş olmakla birlikte prolaktin düzeylerinin hala çok yüksek olduğu bulunmuştur. Başlangıçta her iki grup arasında artmış prolaktin düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p= 0,524$) bulunmazken, 4. ve 8. haftalarda prolaktinin gruplarda farklı oranlarda düşmesine bağlı olarak her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p= 0,000$; $p= 0,000$).

Başlangıçta prolaktini yüksek olup TAT grubunu oluşturan 19 hastadan ; 4 hafta sonra 16 tanesi, 8 hafta sonra ise 18 tanesi normal prolaktin aralığına ulaşmıştır. Başlangıçta prolaktini yüksek olup KAT grubunu oluşturan 26 hastadan; 4 hafta sonra 2 tanesi, 8 hafta sonra 3 tanesi normal prolaktin aralığına ulaşmıştır. Dört ve 8. haftalarda gruplar arasında görülen anlamlı farklılık, her iki grupta normal aralığa gelenlerin sayıları arasındaki farklılığa bağlanmıştır (sırasıyla $p= 0,000$; $p= 0,000$).

Başlangıçta TAT grubunda 5 (% 26,3), KAT grubunda 13 (% 50) hastada galaktore belirtileri vardır. KAT grubunun yarısında galaktore belirtileri olduğu halde başlangıç galaktore belirtileri bakımından TAT ve KAT grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Dördüncü ve sekizinci haftada her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla $p= 0,037$; $p= 0,007$). Dördüncü haftadan itibaren KAT grubundaki galaktore belirtili hasta sayısında

değişiklik olmazken, sekiz hafta sonunda TAT grubunda galaktore belirtili hasta kalmamıştır.

TAT grubunda 14 kişide (% 73,7), KAT grubunda 21 kişide (% 80,8) CİB (cinsel işlev bozukluğu) vardır. Başlangıçta her iki grupta yüksek oranda CİB görülmekle birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p= 0,416). Sekiz hafta sonunda TAT grubunda 5 kişide (% 26,3), KAT grubunda ise 18 kişide (% 69,2) CİB bulunmuştur. Sekiz hafta sonra; TAT grubunda büyük oranda cinsel işlev bozukluklu hastada düzelmeler olurken, bu durum KAT grubunda saptanmamakla birlikte hala % 69,2 oranında cinsel işlev bozukluklu hasta vardır. Bu nedenle sekiz hafta sonunda CİB bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşmuştur (p= 0,004).

Amonere/Oligomenore bayanlara özgü hiperprolaktinemi belirtileri olup tüm zaman biriminde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p= 0,287; p= 0,269; p= 0,404). Amonere/oligomenore belirtilerindeki düzelmeler her iki grupta benzer oranlarda olmuştur.

Hirşütizm bayanlara özgü hiperprolaktinemi belirtisi olup, bu belirti açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca başlangıçtan sekiz hafta sonuna kadar her iki grupta hiçbir değişiklik olmamıştır. Hirşütizm çok geç düzelen bir belirtidir (p= 0,099).

Başlangıçta TAT grubunda 5 kişide (% 26,3), KAT grubunda 11 kişide (% 42,3) jinekomasti/meme hiperplazisi belirtileri vardır. Tüm zaman biriminde jinekomasti/meme hiperplazisi belirtileri açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırasıyla p= 0,268; p= 0,467; p= 0,104) (**Tablo 8:**

Grupların Başlangıç, 4. ve 8. haftalardaki Hiperprolaktinemi Belirtileri ile Prolaktin Düzeyleri Durumu).

Tablo 9: Grupların 4. ve 8. haftalardaki Fiziksel Ölçümlerinin Durumu

	TAT (Ort. ± SS)	KAT (Ort. ± SS)	p
Kilo (kg)			
4. hafta	82,84 ± 16,40	78,22 ± 14,09	0,316
8. hafta	82,33 ± 16,48	78,79 ± 13,97	0,441
Bel Çevresi (cm)			
4. hafta	100,05 ± 15,54	100,69 ± 14,25	0,887
8. hafta	99,95 ± 15,08	101,42 ± 14,27	0,740
VYO (%)			
4. hafta	36,43 ± 9,35	32,74 ± 10,63	0,233
8. hafta	35,57 ± 9,11	33,05 ± 11,50	0,433
BMI (kg/m²)			
4. hafta	30,28 ± 5,38	29,76 ± 6,67	0,780
8. hafta	30,10 ± 5,47	29,99 ± 6,73	0,954

VYO: Vücut yağ oranı, BMI: Vücut kitle indeksi

Her iki grup arasında; kilo, bel çevresi, VYO ve BMI fiziksel ölçüm değerleri açısından hiçbir zaman biriminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tüm zaman birimlerindeki ölçüm değerlerine göre bireyler fazla kilolu ve obes olarak bulunmuştur (**Tablo 9: Grupların 4. ve 8. haftalardaki Fiziksel Ölçümlerinin Durumu**).

Tablo 10: Cinsiyetlere Göre Ayrılmış Grupların Prolaktin Düzeyleri, Fiziksel Ölçümleri ve Hiperprolaktinemi Belirtileri Durumu

	Kadın			Erkek		
	TAT (Ort. ± SS)	KAT (Ort. ± SS)	P	TAT (Ort. ± SS)	KAT (Ort. ± SS)	p
Prolaktin(ng/ml)						
Başlangıç	123,95 ± 83,13	141,26 ± 82,22	0,574	66,08 ± 24,56	80,62 ± 41,79	0,459
4. hafta	23,87 ± 31,71	102,85 ± 77,10	0,001	8,25 ± 5,39	68,55 ± 42,64	0,005
8. hafta	12,03 ± 8,74	105,43 ± 82,89	0,000	6,55 ± 3,31	68,96 ± 51,71	0,012
Kilo (kg)						
Başlangıç	81,72 ± 19,06	80,80 ± 11,80	0,880	87,13 ± 7,86	71,21 ± 15,57	0,022
4. hafta	80,86 ± 19,35	81,16 ± 12,34	0,962	87,13 ± 6,05	72,66 ± 16,21	0,033
8. hafta	80,51 ± 19,59	81,87 ± 12,31	0,829	86,26 ± 5,41	72,98 ± 15,75	0,041
Bel Çevresi(cm)						
Başlangıç	101,38 ± 17,92	104,17 ± 11,75	0,631	100,33 ± 6,74	92,22 ± 14,62	0,173
4. hafta	100,07 ± 18,61	104,82 ± 12,12	0,434	100,00 ± 6,16	92,89 ± 15,38	0,238
8. hafta	100,00 ± 18,23	105,94 ± 12,17	0,322	99,83 ± 4,58	92,89 ± 14,66	0,213
BMI (kg/m²)						
Başlangıç	31,74 ± 6,05	32,29 ± 5,91	0,804	27,85 ± 2,10	24,18 ± 3,97	0,060
4. hafta	31,40 ± 6,17	32,45 ± 6,20	0,647	27,86 ± 1,67	24,67 ± 4,20	0,064
8. hafta	31,26 ± 6,28	32,74 ± 6,25	0,527	27,58 ± 1,37	24,79 ± 4,11	0,088
VYO (%)						
Başlangıç	38,78 ± 7,95	38,78 ± 5,17	0,999	27,21 ± 5,54	20,41 ± 9,79	0,149
4. hafta	40,46 ± 8,16	38,79 ± 5,38	0,506	27,70 ± 4,61	21,30 ± 8,38	0,114
8. hafta	39,16 ± 8,50	39,58 ± 5,10	0,867	27,80 ± 4,40	20,71 ± 9,98	0,086
Hiperprolaktinemi belirtileri N (%)						
Galaktore						
Başlangıç	5 (38,5)	13 (76,5)	0,035	0 (0,00)	0 (0,00)	---
4. hafta	1 (7,7)	8 (47,1)	0,024	0 (0,00)	0 (0,00)	---
8. hafta	0 (0,00)	8 (47,1)	0,004	0 (0,00)	0 (0,00)	---
CİB						
Başlangıç	10 (76,9)	15 (88,2)	0,367	4 (66,7)	6 (66,7)	0,713
4. hafta	8 (61,5)	13 (76,5)	0,314	1 (16,7)	6 (66,7)	0,084
8. hafta	5 (38,5)	12 (70,6)	0,078	0 (0,00)	6 (66,7)	0,017
Jinekomasti/ Meme Hiperplazisi						
Başlangıç	5 (38,5)	10 (58,8)	0,269	0 (0,00)	1 (11,1)	0,600
4. hafta	4 (30,8)	7 (41,2)	0,421	0 (0,00)	1 (11,1)	0,600
8. hafta	2 (15,4)	7 (41,2)	0,130	0 (0,00)	1 (11,1)	0,600

Prolaktin düzeyleri 4. ve 8. haftalarda hem kadın KAT grubunda hem de erkek KAT grubunda yüksektir. Her iki zaman biriminde kadın TAT ve KAT grupları arası ile erkek TAT ve KAT grupları arası istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bu duruma bağlı olarak bulunmuştur (kadın grubu sırasıyla $p= 0,001$; $p= 0,000$ / erkek grubu sırasıyla $p= 0,005$; $p= 0,012$).

Ortalama kilo puanları bakımından kadınlarda başlangıç, 4. hafta ve 8. haftalarda TAT ve KAT grupları arasında farklılık bulunmazken; erkekler için tüm zaman biriminde TAT ve KAT grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Erkek TAT ve KAT grupları arasındaki bu farklılık; tüm zaman biriminde TAT grubunda ortalama puanlarda azalma olurken, KAT grubunda ortalama puanlarda artış olmasına bağlanmıştır (erkek grubu sırasıyla $p= 0,022$; $p= 0,033$; $p= 0,041$).

Bel çevresi, BMI ve VYO açısından hem kadın hem de erkekler için iki tedavi grubu arasında hiçbir zaman biriminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Hem kadın hem erkekler için hipeprolaktinemi belirtileri ayrı ayrı incelendiğinde; kadınlarda galaktore belirtili hasta sayısı KAT grubunda tüm zaman birimlerinde fazladır. Kadın TAT ve KAT grupları arası anlamlı farklılık buna bağlı olarak bulunmuştur (kadın grubu sırasıyla $p= 0,035$; $p= 0,024$; $p= 0,004$).

CİB için; kadın TAT ve KAT grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, erkeklerde 8. haftada TAT ve KAT grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p= 0,017$). Sekiz hafta sonunda erkek TAT

grubunda CİB belirtili hasta kalmazken; erkek KAT grubunda başlangıçta kaç CİB belirtili hasta varsa 8 hafta sonunda da aynı sayıda hasta olduğu bulunmuştur.

Jinekomasti/meme hiperplazisi belirtileri açısından hem erkek hem de kadınlarda TAT ve KAT grupları arasında hiçbir zaman birimde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (*Tablo 10: Cinsiyetlere Göre Ayrılmış Grupların Prolaktin Düzeyleri, Fiziksel Ölçümleri ve Hiperprolaktinemi Belirtileri Durumu*).

V. TARTIŞMA

Şizofrenin akut dönem tedavisinde belirtilerin kontrol altına alınmasında antipsikotik ilaçların etkinliği önemliken uzun süreli tedavilerde etkililikleri daha önemlidir. Çünkü etkililik; tolerabilite, yan etkilerin azlığı, tüm belirtilerin (pozitif, negatif, bilişsel belirtiler gibi) kontrol altına alınması, fiziksel ve ruhsal sağlığın optimizasyonu ve iyi bir hayat kalitesiyle birlikte bağımsız yaşamı içerir. Tipik veya atipik antipsikotikler psikotik belirtiler ve ajitasyon üzerine etkili olsalar da tolerabiliteleri dolayısıyla etkililikleri sınırlıdır. Çünkü akut dönemde sedasyon, distoni, nöroleptik malign sendroma neden olabilirlerken; uzun dönemde kilo alımı, metabolik sistemde bozulmalar yapabilmektedirler. Yan etkiler; uyumun bozulması veya kısmi uyuma yol açarak kötü tedavi sonuçları (relaps, tekrar hastaneye yatırılma, yatış süresinde uzama, suisidal girişimlerde artma) doğurdıkları gibi hasta tedaviyi almaya devam ettikçe sağlığının bozulmasına, ek fiziksel hastalıkların oluşmasına, yaşam süresinin kısılmasına veya ani ölümlere neden olabilmektedirler (53, 115, 129, 131).

Antipsikotiklerin etkililiklerinde sınırlanmaya neden olan, en önemli ve sık görülen endokrin yan etkilerinden biri hiperprolaktinemidir. Hiperprolaktineminin erken ve uzun dönem yan etkileri bilinmektedir. Tespit edildiğinde tedaviyi gerektirmektedir. Bu çalışmada; literatürde antipsikotik olup parsiyel agonistik etki mekanizmasıyla hiperprolaktinemi ve dolayısıyla belirtileri üzerine olumlu etkisi olduğu iddia edilen aripiprazol, antipsikotik kullanımına bağlı hiperprolaktinemi olan hastalarda hem tek hem de kombine olarak kullanılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre; tek kullanılan grupta artmış prolaktin seviyelerinde

anlamli derecede dūşūş gōrūlūrken, kombine kullanılan grupta anlamli dūşūş olmadığı hala prolaktin seviyelerinin yüksek seyrettiđi bulunmuştur. Psikopatoloji durumu deđerlendirildiđinde; tek kullanılan grupta psikopatolojide olumlu yōnde anlamli bir deđerşiklik olmazken, kombine grupta dūzelme yönünde hafif bir deđerşikliđin olduđu gōrūlmektedir. Ayrıca çalıřmada 4 hastada makroprolaktin saptanmıř olup, izlemde tek ve kombine gruplarda olmak üzere toplam 2 makroprolaktinemili hastanın prolaktin dūzeylerinin normal aralıđa geldiđi saptanmıřtır.

Çalışmamızda poliklinikte ayaktan izlenen, sadece antipsikotik kullanan, belirtisi olan veya olmayan 326 şizofreni hastasının prolaktin dūzeylerine bakılmış ve 122' nde (% 37,42) artmış prolaktin seviyeleri bulunmuştur. Antipsikotik kullanan hastalarda prolaktin dūzeyleriyle ilgili sınıflandırılmış bilgi veren çalışmalar sınırlı olsada çalışma sonualarımıza gōre bulunan sıklık şimdiye kadar bildirilen % 28-69 aralığındaki değerlerle uyumludur. Hummer ve arkadaşları (2005) taradıkları 75 şizofreni hastasında hiperprolaktinemi prevalansını % 28, Montgomery ve arkadaşları (2004) şizofreni veya başka psikotik bozukluğu olup tipik veya atipik antipsikotik kullanan 422 hastada hiperprolaktinemi prevalansını % 69 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca Busche ve Shaw (2007), hiperprolaktinemi belirtisi tarif etmeyen 194 şizofreni ve bipolar affektif bozukluklu hastaların prolaktin dūzey taramasında % 38 oranında normal seviyenin üzerinde yükseklik bulurlarken, anlamli derecede yükseklik oranını % 21 olarak saptamışlar. Bu çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da prolaktin yüksekliği nedeniyle çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunluğunu

kadın hastalar oluşturmuştur (130). Prolaktin seviyesi ikinci kontrolde de yüksek olup çalışma değerlendirmesine aldığımız hastaların 30'u kadın (% 66,7), 15'i erkekti (% 33,3). Ayrıca bir çalışmada erkeklerde % 34-42 aralığında prolaktin yüksekliği bildirilirken kadınlarda % 59-75 olarak bildirilmiştir. Antipsikotiklere bağlı prolaktin artışına kadınlar özellikle üreme çağındaki kadınlar daha duyarlıdır (12, 130). Bununla birlikte antipsikotik kullanımına bağlı prolaktin düzeylerindeki artış miktarı kadınlarda erkeklerden daha fazladır (2). Çalışmamızda kadınların prolaktin seviyesi ortalaması $133,76 \pm 81,64$ ng/ml iken erkeklerin prolaktin seviyesi ortalaması $74,80 \pm 35,61$ ng/ml idi.

Hiperprolaktinemi saptandığında (özellikle >100 ng/ml seviyelerde) ayırıcı tanıda hipofiz MRG'de çektirilmesi gerekir. Ön hipofiz laktotrof hücrelerden gelişen mikroadenom, adenom yada empty sella gibi hipofizer patolojilere bağlı prolaktin artışı sık görülür (75, 80). Çalışmamızda hipofiz MRG çektirilen hastaların 12'sinin (% 23,5) hipofizinde patoloji saptanmıştır. Bu hastaların; 8'inde (% 66,7) *mikroadenom*, 2' inde (% 16,7) *adenom* ve diğer 2' sinde (% 16,7) ise *empty sella* olduğu görülmüştür. Antipsikotikler prolaktin artırıcı özelliklerinden dolayı prolaktinomaların büyümesine neden olabilecekleri gibi prolaktin salgılayan pituiter adenomların antipsikotik kullanımına bağlı gelişebileceği literatürde bildirilmektedir. İnvitro risperidonla farelerde yapılan çalışmalarda pituiter adenom oluşumuyla ilgili ilişki gösterilmiş olsada insanlarla ilgili veriler sadece vaka bildirimleriyle sınırlıdır (2, 11, 112).

Makroprolaktinemi idiyopatik hiperprolaktinemi grubunda değerlendirilsede antipsikotik kullanımı gibi hiperprolaktinemiye neden olan özel

durumlarda da görüldüğü bildirilmiştir. Ancak antipsikotik kullanımına bağlı hiperprolaktinemide makroprolaktinemi sıklığı ve etkisiyle ilgili bilgiler çok azdır (82). Çalışma değerlendirmesine aldığımız hiperprolaktinemili hastalarda % 8,9 oranında makroprolaktinemi saptanmıştır. Literatürde hiperprolaktinemili hastalarda makroprolaktin prevalansı ile ilgili farklı veriler bulunmakla birlikte % 10-26 aralığında bildirenlerde olmuştur ve çalışmamızda bulunan sonuç bu aralığa yakın bir değerdir (97).

Makroprolaktinemisi olan 4 hastanın hiçbirinde galaktore, kadınların hiçbirinde hirsütizm ve üreme çağında olan kadında da amenore/oligomenore belirtileri saptanmamıştır. Bu dört hastanın 1'nde meme hiperplazisi, 3'nde ise cinsel işlev bozukluğu bulunmuştur. Literatürde birçok çalışmada; makroprolaktinin invitro biyoaktivitesinin olduğu ancak invivo biyoaktivitesinin olmadığı veya minimal olduğu, atipik belirtiler yada bazı hiperprolaktinemi belirtilerine neden olabileceği bildirilmiştir (85, 86, 92, 95). Makroprolaktinin bu özelliklerine göre; meme hiperplazisi ve cinsel işlev bozukluğu belirtilerine neden olup olmadığını söylemek mümkün olmadığı gibi çalışmamızda makroprolaktinemi ile hiperprolaktinemi belirtileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki de bulunmamıştır. Ayrıca bu hastalardaki prolaktin yüksekliği sadece makroprolaktine bağlı olmayıp antipsikotik kullanımına da bağlıdır. Her iki tedavi şekli uygulanmasından sekiz hafta sonra tek ve kombine gruplardan birer tane olmak üzere toplam iki makroprolaktinemili hastanın prolaktin düzeyleri normal aralığa gelse de cinsel işlev bozukluğu ve meme hiperplazisi belirtilerinde düzelme olmadığı görülmektedir. Çalışma süresi meme

hiperplazisinin düzelmesi için kısa olabilir ancak cinsel işlev bozukluğunda düzelme olmaması başka faktörlerin etkili olabileceğini de düşündürmektedir.

Aripiprazole geçiş tedavisi uygulanan grupta 4 hafta sonunda hastaların % 84,2'nde, 8 hafta sonunda % 94,7'nde prolaktin düzeyleri normal seviyelere inmiştir. Bu bulgular daha önceki çalışma sonuçlarıyla uyumludur (30, 119). Aripiprazol potent dopamin D2 parsiyel agonisti olup dopamin D2 reseptörlerine oldukça yüksek afiniteyle bağlanır. Onbeş mg günlük dozlarda % 90 oranında santral dopamin D2 blokajı yapabilmektedir. Parsiyel agonistik özelliğinden dolayı hipodopaminerjik durumlarda postsinaptik reseptörlere % 30 intrinsik aktiviteyle dopamin agonisti gibi davrandığı iddia edilmektedir. Bu özelliği sayesinde, tuberoinfundibular yolakta diğer dopamin D2 blokajı yapan antipsikotiklerce oluşturulan hipodopaminerjik alanda dopamin agonisti gibi davranarak prolaktin salınımını inhibe ettiği öne sürülmektedir. Diğer taraftan; prolaktin artışı yapan önceki antipsikotik ilaçlardan aripiprazole geçiş yapıldığında hiperprolaktinemideki iyileşme artışı yapan ilaçların kesilmesine bağlı da olabilir (23, 24, 27, 30).

Daha önceki çalışmalarda aripiprazol kullanımında prolaktin düzeyleri artmadığı gibi plasebodan daha düşük prolaktin seviyelerine neden olduğu (24); aripiprazole geçiş yapıldığında başka antipsikotiklere bağlı hiperprolaktineminin düzeldiği (30) bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda tek aripiprazol tedavisine geçiş yapılan bir hastada 8 hafta sonra bile prolaktin düzeylerinin normal aralığa gelmediği görülmüştür. Ayırıcı tanıda prolaktin yüksekliği yapan başka nedenler olmamakla birlikte makroprolaktinemi hastalardan olan bu hastadaki prolaktin

yüksekliğinin makroprolaktin varlığına bağlı olabileceği ve antipsikotik kullanımına bağlı hiperprolaktinemide makroprolaktineminin gözden kaçırılmaması gerektiği düşünülmektedir.

Kombine aripiprazol kullanılan grupta; 4 hafta sonunda % 7,7 oranında, 8 hafta sonunda % 11,5 oranında hastanın prolaktin seviyelerinin normal düzeylere indiği görülmektedir. Hala yüksek oranda (% 88,5) hastalarda prolaktin yüksekliği devam etmektedir. Çalışmamızda bulunan bu sonuç daha önceki çalışmalarda bildirilen sonuçlarla uyumlu değildir. Shim ve arkadaşları (2007) haloperidol kullanımına bağlı hiperprolaktinemisi olan hastalara aripiprazol ekleyerek yaptıkları 8 haftalık çalışmada; % 84,6 oranında hastada prolaktin düzeylerinin normal aralığa geldiğini bildirmişlerdir (29).

Başlangıçta tek aripiprazol kullanılan grupta hastaların % 26'sında galaktore varken, kombine kullanılan grupta % 50 hastada galaktore vardır. Her iki grupta galaktore belirtilerinde düzelme 4 hafta sonra görülmeye başlasa bile; 8 hafta sonunda aripiprazol tedavisine geçilen grupta tüm hastalarda düzelme olurken kombine kullanılan grupta iyileşme oranı % 38,4 olup hala çok sayıda galaktore belirtileri olan hasta vardır. Bu iyileşme oranlarına bağlı olarak 4. haftadan itibaren her iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır.

Her iki gruptaki hastaların çoğunluğunda cinsel işlev bozukluğu vardır. Aripiprazol tedavisi uygulanmaya başlandıktan sonra her iki grupta cinsel işlev bozukluğunda düzelme görülmeye başlamıştır. Ancak sekiz hafta sonunda tek aripiprazol kullanılan grupta % 64,3 oranında, kombine kullanılan grupta ise % 14,3 oranında hastada düzelme görülmektedir. Başlangıçta gruplar arasında

farklılık yokken iyileşme oranlarına bağlı olarak 8 hafta sonunda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür.

Tek aripiprazol kullanılan grupta % 53,8 oranında, kombine kullanılan grupta % 70,6 oranında başlangıçta amonere/oligomenore vardır. Dördüncü haftadan itibaren belirtilerinde düzelme olan hastalar vardır. Sekiz hafta sonunda tek aripiprazol tedavisi alan grupta % 57,1 oranında, kombine kullanılan grupta % 50 oranında belirtilerinde düzelme olan hastalar olduğu görülmektedir. Her iki grupta benzer oranlarda düzelme olduğundan gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır.

Her iki grupta prolaktin seviyelerinde düşme olsa da, hatta tek aripiprazol kullanılan grupta % 94,7 oranında prolaktin düzeyleri normal aralığa gelen hastaların varlığına rağmen hirsütizm belirtileri açısından 8 hafta sonunda düzelme görülen hiçbir hasta olmamıştır. Bu durum hirsütizmin geç düzelen bir belirti olmasıyla ilgili olabilir.

Jinekomasti/meme hiperplazisi belirtilerinde düzelme görülmesi 4. haftadan itibaren başlıyor. Başlangıçta tek aripiprazol kullanılan grupta 5 hastada, kombine kullanılan grupta ise 11 hastada jinekomasti/meme hiperplazisi belirtisi vardır. Sekiz hafta sonuna kadar her iki grupta aynı sayıda vakada düzelme görülmüştür. Jinekomasti/meme hiperplazisi belirtileri açısından hem başlangıçta hem de 8 hafta sonunda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Başlangıçta prolaktin yüksekliği bakımından her iki grup arasında anlamlı farklılık yokken, izlemde her iki grupta prolaktin düzeylerinde düşme olsa da tüm

zaman biriminde tek aripiprazol grubunda büyük oranda düşme olduğu için hem dört hem de sekizinci haftalarda her iki grup arasında anlamlı farklılık oluşmuştur.

Dördüncü haftada her iki grupta prolaktin düzeyleri normal aralığa gelen hastalar olmakla birlikte; galaktore, cinsel işlev bozukluğu, amonere/oligomenore ve jinekomasti/meme hiperplazisi belirtilerinde düzelmeler de 4. haftada görülmektedir. Yani hiperprolaktinemi belirtilerindeki düzelmeye aripiprazol etkisiyle meydana geldiği düşünülen prolaktin düzeylerindeki düşüş birbirine paralel seyrediyor gibi gözükmemektedir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi daha önceki çalışmalar ve vaka sunumlarında da aripiprazole geçiş yapıldıktan sonra yada kombine kullanım sonrası hiperprolaktinemi belirtilerinde düzelmeler olduğu bildirilmiştir (28, 29, 30, 104, 119). Şimdiye kadarki çalışmalarda hiperprolaktinemi belirtileri olarak genellikle ‘‘amonere/oligomenore ve galaktore’’ belirtileri incelenirken, biz çalışmamızda ‘‘cinsel işlev bozukluğu, jinekomasti/meme hiperplazisi ve hirsütizm’’ belirtilerini de inceledik.

Şizofreni hastalarında sosyal etkenler, hastalığın kendisine bağlı nedenler, alkol-madde kullanımı ve kullandıkları psikotrop ilaçların periferik ve santral etkilerine bağlı olarak cinsel işlev bozukluğu sık görülür (99). Antipsikotik ilaçlar birçok yolla cinsel işlev bozukluğuna neden olurlar. Tuberoinfundibular dopaminerjik yolda dopamin D2 reseptörlerinin blokajıyla prolaktin artışı yapmaları; libidoda azalma, uyarılmanın zorlaşması, orgazm bozuklukları gibi cinsel işlev sorunlarına neden olur. Yine antipsikotik ilaçlar; histamin reseptörlerinin blokajıyla sedasyon ve buna bağlı uyarılmada zorlaşma yaparak; dopamin D2 reseptörlerinin blokajıyla motivasyon ve ödül inhibisyonu yapıp

libidoyu azaltarak; kolinerjik reseptörlerin blokajıyla periferel vasodilatasyonu azaltıp erektil disfonfonksiyona neden olarak; alfa-adrenerjik reseptörlerin blokajıyla periferel vasodilatasyonu azaltıp ereksiyon/lubrikasyonda azalma ve anormal ejakulasyona neden olarak cinsel işlev bozukluğuna neden olurlar (132).

Çalışmamızda başlangıç değerlendirmesinde % 73,7 oranında tek aripiprazol kullanan grupta, % 80,8 oranında kombine kullanan grupta cinsel işlev bozukluğu saptanmıştır. Sekiz hafta sonunda kombine kullanılan gruba kıyasla tek aripiprazol kullanılan grupta cinsel işlev bozukluğunda büyük oranda azalmanın olması aripiprazolün hiperprolaktinemiye azaltarak cinsel işlev bozukluğunu geçirdiğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi çoğu çalışmalarda da aripiprazolün cinsel işlev bozukluğuna iyileştirici etkisi görölmüştür ve bu etkisi artmış prolaktin düzeylerinde azalma yapması yada prolaktini artırıcı etkisinin olmamasıyla açıklanmıştır (133). Ancak izlemde 8 hafta sonunda tek aripiprazol tedavisi alan grupta % 94,7 oranında prolaktin düşüşü olmasına rağmen hala cinsel işlev bozukluğu olan bireylerin bulunması antipsikotiklerin hiperpolaktinemi dışında başka yollarla cinsel işlev bozukluğu yapıcı etkilerini düşündürmektedir.

Cinsel işlev bozukluğu, antipsikotik ilaçların en sık görölen ve hastanın aldığu tedaviye bağlı uyumunun bozulmasına neden olan en önemli yan etkilerinden biridir. Hem bu nedenle hem de prolaktin seviyelerinin değişimine bağlı cinsel işlev belirtilerinde durumun nasıl olduğunu görmek için ayrıca ACYÖ ile ayrı ayrı kadın ve erkeklerde cinsel işlev bozukluğu değerlendirilmiştir.

ACYÖ puanlarına bakıldığında; tek aripiprazol kullanan kadın ve erkek grubu ile kombine aripiprazol kullanan kadın grubunda ortalama puanlarda izlemde düşüş görülmüştür. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmasada başlangıçta tek aripiprazol tedavisi alan kadın grubunda cinsel işlev bozukluğunu düşündürecek ortalama puan görülürken 8 hafta sonra puanlarda düşme ve düzelme olduğunu düşündürecek ortalama bir puan vardır. Kombine aripiprazol kullanan erkek grubunda ise; istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak şekilde başlangıca göre 8 hafta sonunda ortalama puanlarda artış görülmektedir. Kadın ve erkek hastalar tek aripiprazol ile kombine aripiprazol tedavisi alanlar olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde; cinsel işlev bozukluğu açısından izlemde tüm zaman biriminde hiç düzelme olmayan erkek hastaların kombine grupta olduğu görülmektedir. Kombine aripiprazol kullanan erkek grubunda prolaktin düzeyleri izlemde hep yüksektir ve bu hastalar dopamin D2 reseptör afinitesi diğer antipsikotiklere göre daha yüksek olan aripiprazol gibi antipsikotik ilacı ilave olarak da kullanmaktadırlar. Erkek kombine grubu cinsel işlev bozukluğunda düzelme olmayan bireylerin oluşturması, prolaktinin tüm zaman biriminde bu grupta yüksek seyretmesi ve ilave kullanılan ilacın dopamin D2 reseptör blokajıyla motivasyon ve ödül inhibisyonu yaparak libidoyu azaltıcı etki yapması gibi nedenlerle erkek kombine aripiprazol grubunda ACYÖ puanında artış olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmada tek aripiprazol kullanımına geçişte ve kombine kullanımda ciddi yan etkiler görülmemiştir. Yan etkiler açısından ASC-SR ölçeğinin istatistiksel değerlendirme sonuçlarına göre; tüm zaman biriminde her iki grup

arasında anlamlı fark olmadığı gibi izlemde puanlarda düşmede görülmektedir. ASC-SR; hastalar tarafından doldurulan öz bildirim ölçeği olup antipsikotik ilaçların genel ve klinik olarak önemli olan yan etkilerinin listesini içerir. Kısa sürede uygulanması ve klinisyene yan etkiler hakkında genel bilgi vermesi, bazı yan etkilerin gözden kaçmasını engellemesi açısından önemlidir (126, 127). Bizim çalışmamız ASC-SR ölçeğinin istatistiksel değerlendirmede kullanıldığı ilk çalışmadır.

Çalışmamızda prolaktin artışına neden olan ilaçlar, literatürde sıklıkla prolaktin artışına neden olduğu belirtilen antipsikotik ilaçlardı. Olanzapin dışında bu antipsikotikler genellikle “prolaktin artışı yapan” antipsikotikler olarak anılırlar (75). Çoğunlukla klasik antipsikotiklerin prolaktin artışına neden olduğu belirtilse de birçok çalışmada atipik antipsikotik olmalarına rağmen amisülpirid ve risperidonun daha çok hiperprolaktinemiye neden olduğu belirtilmektedir (100, 107). Çelişkili bilgiler olmakla birlikte olanzapin genellikle kısa süreli yada hafif prolaktin artışı yapan atipik antipsikotik olarak bilinir. Ancak dozu arttıkça dopamin D2 blokaj oranı arttığından prolaktin artışıda artar (75). Olanzapin hafif ve geçici olarak prolaktin artışı yapıyor denilse de çalışmamıza katılan hastalar en az 3 ay süreyle aynı antipsikotiği kullanan ve yüksek prolaktin düzeyleri olan hastalardı. Ayrıca olanzapine bağlı hiperprolaktinemi belirtileri olan ve ilave aripiprazol kullanımı sonrası belirtilerinde düzelme görülen vaka bildirimleri vardır (28).

Şizofreni hastalarında; yaşam şekilleri, çevresel etkenler ve hastalığın kendisine bağlı nedenlerle komorbid hastalıkların oranı arttığı gibi yaşam süreleri

normal populusyona göre % 20 daha kısalmıştır. Çalışma değerlendirme sonuçlarımıza göre 20 hastada, yani tüm hastaların % 44,4'de ek bir fiziksel hastalık bulunmaktaydı. Çoğunluğu obezite olmak üzere hipertansiyon, diyabet, KAH, hiperlipidemi, BPH ve KOAH gibi komorbid fiziksel hastalıkları vardı. Fiziksel hastalık oranı ve komorbid hastalık türleri literatür bilgilerini desteklemekteydi. Şimdiye kadarki çalışmalarda şizofreni hastalarının dörtte üçünde kronik komorbid medikal sorunlar bulunduğu; obezite, artmış sigara içimi, hiperglisemi/diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi modifiye edilebilir kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinde artış olduğu bildirilmiştir. Ayrıca çalışmalarda; özellikle atipik antipsikotiklerin kullanılmaya başlanmasıyla kardiyovasküler hastalıklardan dolayı ölüm riskinde artış yanında daha genç yaşta kardiyak sorunlar yaşandığı belirtilmiştir (53, 115, 134, 136).

McCreadie şizofreni hastalarıyla yaptığı çalışmada; hastaların % 70'nin sigara içtiğini, % 70'den fazlasının fazla kilolu olduğunu, % 41'nde fiziksel aktivite azlığı olduğunu ve % 53'nde artmış kolesterol seviyelerinin bulunduğunu bildirmiştir. Çalışma hastalarımız arasında sigarayı geçmişte içip bırakanlar yanında halen içenler mevcuttu. Yirmibeş hasta halen sigara içiyor olup oranı % 55,6 idi. Bu veri şimdiye kadar şizofreni hastalarında bildirilen sigara içme oranına (% 60) çok yakın bir değerdi. Şizofreni hastalarında sigara içme prevalansının yüksek olması; sigaranın situmulan etkisiyle kısmi dopaminerjik aktivite artışı yapması ve buna bağlı yaşadıkları öforinin pekiştirici etkisine bağlanır. Ayrıca sigaranın; prefrontal kortekste dopamin azalmasına bağlı gelişen kognitif defisitleri azalttığıyla ilgili verilerde vardır. Hastaların gerek hastalığa

gerekse antipsikotik ilaç yan etkilerine bağlı yaşadıkları disfori ve kognitif defisitleri bu yolla yenmeye çalıştıkları düşünülmektedir. Sigaranın situmulan etkisiyle gelişen ağır içicilik; bir taraftan sigaranın kendisine bağlı kardiyovasküler ve kanser hastalıkları riskinde artış yaparken diğer taraftan antipsikotik ilaçların metabolizmasını artırarak daha fazla dozlarda kullanılmalarına neden olmaktadır (134, 135, 136). Bu sorunlar yanında şizofreni hastalarında fiziksel sağlığı koruma, sürdürme ve yardım arayışındaki yetersizliklerin mevcudiyeti durumu daha karmaşık hale getirmektedir.

Özellikle atipik antipsikotiklerle olmak üzere uzun süreli antipsikotik kullanan hastalarda metabolik bozulmalar özellikle kilo alımı sık görülür (53, 136). Ortalama hastalık süreleri 10,75 yıl, ortalama antipsikotik kullanım süreleri 8,6 yıl olan çalışma hastalarımızın fiziksel ölçümleri bu bilgiyle uyumludur. Gerek tek aripiprazol kullanan ($BMI=30,51 \text{ kg/m}^2$) gerekse kombine aripiprazol kullanan ($BMI= 29,48 \text{ kg/m}^2$) grupları oluşturan hastalar obes ve/veya fazla kilolu hastalardı. Fazla kiloluluk ($BMI= 25-29.9 \text{ kg/m}^2$) veya obesite ($BMI> 30 \text{ kg/m}^2$) mortalite ve morbiditeyi artıran ciddi sağlık sorunlarına neden olur. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıkların modifiye edilebilir risk faktörleri arasında olduğundan hastaların kilo artışı yönünden takibi önemlidir. Ayrıca hastalarda kilo artışına bağlı; fiziksel açıdan rahatsız hissetme, görünümünden memnuniyetsizlik, kilolu görünümü nedeniyle sosyal stigmaya maruz kalma, benlik saygısında azalma ve moral bozukluğu da sık görülür (136). Tolere edilemeyen bu nedenlerden dolayı hastalar ilaçlarını çoğu zaman kullanmak istemezler. Dolayısıyla tedaviyi sürdürmedeki bu isteksizlik uyum bozukluğunu

beraberinde getirecektir. Uyuma tedaviyle ilgili faktörlerin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; ilaçların kilo aldırıcı etkileri nedeniyle obes şizofreni hastalarının obes olmayanlara göre en az iki kat tedaviye uyumsuz oldukları ve BMI ile uyumsuzluk arasında güçlü bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir (113).

Çalışmalarda; aripiprazolün kilo artışı yapmadığı, serum lipit ve glukoz konsantrasyonlarında plaseboya kıyasla anlamlı farklılık oluşturacak değişikliklere neden olmadığı bildirilmiştir (24). Kilo ölçümleri açısından çalışmadaki kadın ve erkek hastalar tek aripiprazol ile kombine aripiprazol kullananlar olarak kendi aralarında değerlendirildiğinde; tüm zaman biriminde erkek tek aripiprazol kullanan grupta kiloda azalma görülürken, erkek kombine aripiprazol kullanan grupta kiloda artış görülmektedir. Bu nedenle erkeklerde her iki grup arasında başlangıçta görülen anlamlı farklılık diğer ölçümlerde de devam etmektedir. Kombine aripiprazol kullanan hastalarda saptanan kilo artışı bulgusu başka çalışmalarda bildirilen sonuçlarla çelişmektedir. Örneğin özellikle klozapin ve olanzapin kullanımına bağlı kilo artışı olan hastalarda aripiprazol kombine kullanıldığında anlamlı derecede kilo azalması yaptığı bildirilmiştir. Aripiprazolün kilo verdirci etkisinden düşük histamin reseptör blokajı yapması ve 5-HT_{2C} agonist aktivitesinin sorumlu olabileceği iddia edilmiştir (137).

Çoğu çalışmada aripiprazolün pozitif ve negatif belirtilere iyi geldiği, güvenilir olduğu, önceki antipsikotik tedaviden aripiprazole geçildiğinde yada değişim öncesi diğer antipsikotiklerle birlikte kullanımında tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir (24, 26, 119). Lu ve arkadaşları (2008) risperidon veya sulpirid kullanımına bağlı hiperprolaktinemi nedeniyle aripiprazole geçiş

yaptıkları çalışmalarında; prolaktin düzeylerinde düşme ve psikopatolojide bir değişiklik olmadığını gözlemlemişler (119). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da tek aripiprazol tedavisinin uygulandığı grupta tüm zaman biriminde psikopatolojide değişiklik bulunmamıştır. Kombine kullanılan grupta ise 4. haftada CGI-SI ortalama puanlarında anlamlı düşme olduğunun bulunması iyileştirici etkinin olduğunu düşündürmektedir.

BPRS ortalama puanları; tek aripiprazol tedavisi alan grupta izlemde hep düşme eğilimindeyken, kombine grupta 4. haftada düşme olurken 8. haftada tekrar artış olduğu görülmektedir. Tek aripiprazol tedavisi alan grubun başlangıçtaki ortalama BPRS puanı $17,89 \pm 13,48$ olup minör patolojiyi düşündürürken 8 hafta sonunda ortalama puan $13,63 \pm 12,05$ 'e inmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir patoloji olmadığını, seyrin iyileşme yönünde olduğunu düşündürmektedir. Aynı şekilde kombine grupta ise; başlangıç ortalama puan $20,19 \pm 10,41$ olup minör patolojiyi yansıtmaktayken, 8 hafta sonundaki ortalama puan $15,27 \pm 13,05$ olup 4. haftaya göre yüksektir. Ancak başlangıca göre olan düşme istatistiksel olarak anlamlı olmasada herhangi bir patoloji olmadığını, durumun iyileşme yönünde olduğunu göstermektedir.

Kombine grubun SAPS başlangıç ortalama puanı tek aripiprazol tedavisi alan gruba kıyasla daha yüksek olsada izlemde kombine grupta tüm zaman biriminde puanlarda azalma olurken tek aripiprazol tedavisi alan grupta 4. haftadaki azalmanın yerini 8. haftada artma almıştır ve 8. haftadaki ortalama puan başlangıç puanından daha yüksektir.

İstatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmasada kombine aripiprazol tedavisi alan grubun başlangıç SANS ortalama puanı tek aripiprazol tedavisi alan gruptan daha yüksektir. İzlemede her iki grupta ortalama puanlarda düşme görülmekle birlikte kombine grupta 8. haftada 4. haftaya göre puanda hafif artış olduğu görülmektedir.

Shim ve arkadaşları (2007) adjuvan aripiprazol kullandıkları BPRS, SANS ve CGI-SI ile psikopatolojiyi değerlendirdikleri çalışmalarında; aripiprazolün psikopatoloji üzerine tüm çalışma süresince anlamlı bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Bunun nedenini; aripiprazolde dahil atipik antipsikotiklerin kronik ve/veya dirençli şizofrenide etkilerinin belirsiz olduğu, çalışma hastalarının kronik ve klinik olarak stabil hastalar olmaları nedeniyle 8 hafta gibi bir sürede psikopatolojilerinde düzelme olamayacağı şeklinde açıklamışlar. Ayrıca; istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen plasebo grubuna kıyasla adjuvan aripiprazol grubunda SANS değerlerinde daha çok düşme gözlemlenmiştir. Kronik şizofreni hastalarında negatif belirtiler üzerine adjuvan aripiprazol tedavisinin etkisinin sonraki çalışmalarda da araştırılmasını önermişler. Bizim çalışmamızda yatış sayısı ve CGI-SI ortalama puanı anlamlı derecede yüksek olan hastalar kombine grubu oluşturmaktaydı. Farklı olarak kombine aripiprazol tedavisi uyguladığımız grupta istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülsede Shim ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarına benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte SANS değerlerinin yüksek olduğu ve iyileşmenin gözlemlendiği grup yine kombine aripiprazol kullanılan gruptu (29).

Çalışmanın sınırlılıkları;

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Hastaların kullandıkları antipsikotik ilaçların türü ve tedavi dozları dikkate alınmamıştır. Oysa antipsikotiklerin prolaktin artırıcı etkileri birbirinden farklıdır. Klasik antipsikotikler; potent dopamin D2 reseptör antagonisti olmaları, dopamin D2 reseptöründen yavaş ayrılmaları ve buna bağlı D2 blokaj sürelerinin uzun olması nedeniyle hemen hepsi plazmada artmış prolaktin düzeylerine yol açarlar (107, 108). Risperidon ve amisülpirid dışında atipik antipsikotiklerle çok yüksek prolaktin düzeyleri beklenmediği gibi bir kısmı prolaktin artışına neden de olmaz (75). Ayrıca antipsikotik ilaçlara bağlı prolaktin artışı doz miktarına da bağlıdır. Tipik antipsikotikler gibi artışı çok yaptıran ilaçlar düşük dozlarda bile bu etkilerini gösterebilirler (2).

Hastalar farklı dozlarda antipsikotik ilaçlar kullanıyor olmakla birlikte aripiprazolün kombine ve tek kullanılan gruplardaki dozları da farklı miktarlardadır.

Çalışma süresi amonere/oligomenore, jinekomasti/meme hiperplazisi, hirsütizm gibi bazı hiperpolaktinemi belirtilerinin düzelmesi için yetersiz olabilir.

Her ne kadar tedavi amaçlıda olsa aripiprazolün kombine kullanıldığı grupta polifarmasi uygulaması yapılmıştır. Akılcı ilaç kullanımına uymamakla birlikte polifarmasi; artmış yan etkiler, erken veya ani ölümler, ilaç etkileşimleri, tedavi maliyetinin artması ve yan etkiler yada doz sıklığında artma gibi nedenlere bağlı hasta uyumunda bozulma sorunlarını beraberinde getirecektir.

ACYÖ ve ASC-SR ölçek değerlendirmeleri maddeler dikkate alınmadan toplam puan üzerinden yapılmıştır. Her iki ölçek ayrı ayrı maddelerine göre değerlendirilseydi; tüm zaman biriminde en sık cinsel işlev bozukluğu yada yan etki olarak tarif edilen nedenler yanında hangi cinsel işlev bozukluğu yada yan etkilerin düzeldiğinin ayrıntılı incelenmesi sağlanmış olacaktı. Ayrıca ASC-SR ölçeğinde sadece yan etkilerin belirtildiği kısım değerlendirmeye alındığından yan etkiler hakkında hastaların konuşmak isteyip istemedikleri konusunda veri elde edilememiştir.

Makroprolaktinemi antipsikotik kullanımlarında görülen bir durum olsada idiyopatik hiperprolaktinemi nedenleri arasında sayıldığından bu hastaların çalışmaya alınmamları daha uygun olabilirdi. Ancak tek aripiprazol tedavisi alan ve prolaktin düzeylerinde oldukça yüksek oranda düşme olmasına rağmen normal aralığa gelmeyen hastanın makroprolaktinemili olması; tek ve kombine kullanılan gruplarda olmak üzere iki hastada makroprolaktin varlığına rağmen prolaktin düzeylerinin normal aralığa gelmesi antipsikotik kullanımına bağlı hiperprolaktinemi tedavilerinde makroprolaktinin nasıl bir etkisi olabileceği konusunda bize ipuçları vermektedir. Makroprolaktinemilerin bazen dopamin agonistlerine cevap verebileceği ve prolaktin düzeylerinin normal aralığa gelebileceği (93, 95) bilgisi göz önüne alındığında belki de aripiprazol parsiyel agonistik etki mekanizmasıyla iki hastada makroprolaktinemiye rağmen prolaktin düzeylerinin normal aralığa gelmesini sağlamış olabilir.

VI. SONUÇLAR

- 1) Hiperprolaktinemi antipsikotiklere bağlı en önemli endokrin yan etkilerden biridir. Erken ve geç dönem istenmeyen etkilerine bağlı hastaların fiziksel sağlığında sık bozulmalar görülür.
- 2) Tedavide kullanılan antipsikotiklerin çoğunun hiperprolaktinemi yapıcı etkileri vardır.
- 3) Antipsikotiklere bağlı hiperprolaktinemi tedavisinde tek veya kombine aripiprazol kullanımının farklı etkileri vardır.
- 4) Tek kullanılan grupta artmış prolaktin seviyelerinde anlamlı derecede düşüş görülürken, kombine kullanılan grupta anlamlı düşüş olmadığı hala prolaktin seviyelerinin yüksek seyrettiği bulunmuştur.
- 5) Klasik ya da atipik antipsikotik tedavi alan hastalarda, tedaviye düşük doz aripiprazol eklenmesiyle ilaçlara bağlı hiperprolaktineminin dzeltilemeyeceği grlmştr.
- 6) Psikopatoloji durumu değerlendirildiğinde; tek kullanıldığı grupta psikopatolojide olumlu yönde anlamlı bir değişiklik olmazken, kombine kullanıldığı grupta düzelme yönünde hafif bir değişikliğin olduğu görülmektedir.
- 7) Prolaktin düzeyleri normal aralığa gelse de hiperprolaktinemi belirtilerinde tamamen düzelme olmamaktadır. Tek aripiprazol tedavisi kullanılan grupta tamamen düzelen belirti galaktore olmuştur.

- 8) Prolaktin düzeyleri normal aralığa gelsede, hastaların tedaviye uyumunu bozan en önemli yan etkilerden olan cinsel işlev bozukluğunda çok az düzelme olmaktadır.
- 9) Çalışmamızda antipsikotik kullanımına bağlı hiperprolaktinemili hastalarda makroprolaktinemi oranı % 8,9 olarak bulunmuştur.
- 10) Makroprolaktinemi ile hiperprolaktinemi belirtileri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.
- 11) İzlemede her iki tedavi grubunda makroprolaktinemiye rağmen prolaktin düzeyleri normal aralığa gelen hastalar olmuştur.

VII. KAYNAKLAR

- 1) Çetin M, Turgay A. Modern Psikofarmakolojinin Ellinci Yılında Klorpromazinden Günümüze Antipsikotik Tedavinin Dünü, Bugünü. Klinik Psikofarmakoloji Bulteni 2002;12:211-226
- 2) Montejo AL. Prolactin awareness: An essential consideration for physical health in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology (2008) 18, S108–S114
- 3) Newcomer J.W. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. CNS Drugs. 2005; 19 Suppl 1:1-93.
- 4) Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. Schizophr Res. 1999 Mar 1;35 Suppl:S67-73.
- 5) Green AI, Brown WA. Prolactin and neuroleptic drugs. Endocrinol Metab Clin North Am. 1988 Mar;17(1):213–23.
- 6) Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. Psychoneuroendocrinology 28 (2003) 69–82.
- 7) Kohen D, Wildgust HJ. The evolution of hyperprolactinaemia as an entity in psychiatric patients. J Psychopharmacology 22(2) Suppl. (2008) 6–11.
- 8) Meaney AM, Smith S, Howes OD, O'Brien M, Murray RM, O'Keane V. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. Br. J. Psychiatry 2004 Jun;184: 503-8.
- 9) Holt RI. Medical causes and consequences of hyperprolactinemia. A context for psychiatrists. J Psychopharmacol. 2008 Mar;22(2 Suppl):28-37
- 10) Flint DJ, Binart N, Kopchick J, Kelly P. Effects of Growth Hormone and Prolactin on Adipose Tissue Development and Function. Pituitary 6: 97-102, 2003.
- 11) Byerly M, Suppes T, Tran QV, Baker RA. Clinical Implications of Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia in Patients With Schizophrenia Spectrum or Bipolar Spectrum Disorders Recent Developments and Current Perspectives. J Clin Psychopharmacol 2007;27:639–661.
- 12) Walters J, Jones I. Clinical questions and uncertainty-prolactin measurement in patients with schizophrenia and bipolar disorder. J Psychopharmacol. 22(2) Suppl. (2008) 82–89.

- 13) Finn SE, Bailey JM, Schultz RT, Faber R. Subjective utility ratings of neuroleptics in treating schizophrenia. *Psychol Med.* 1990 Nov;20(4):843-8.
- 14) Smith S. Effects of antipsychotics on sexual and endocrine function in women: implications for clinical practice. *J Clin Psychopharmacol* 2003 Jun;23(3 Suppl. 1):S27–32.
- 15) Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, Ernst FR, Swartz MS, Swanson JW. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J. Clin. Psychiatry* 2006 Mar;67(3): 453–460.
- 16) Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, Jeste DV. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? *Am. J. Psychiatry* 2002 Jan;159(1): 103–108.
- 17) Rofail D, Heelis R, Gournay K. Results of a Thematic Analysis to Explore the Experiences of Patients With Schizophrenia Taking Antipsychotic Medication. *Clin Ther.* 2009;31[Theme Issue]:1488-1496)
- 18) McCombs JS, Nichol MB, Stimmel GL, Shi J, Smith RR. Use patterns for antipsychotic medications in Medicaid patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 1999;60 Suppl. 19:5–11.
- 19) Naber D, Karow A. Good tolerability equals good results: the patient's perspective. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2001 oct;11 Suppl. 4:S391–S396.
- 20) Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am. J. Psychiatry* 2004 Mar;161(3):414–425.
- 21) Khandwala HM. Macroprolactinemia in a Patient with Infertility and Hyperprolactinemia. *South Med J* 2006 Nov;99(11):1282-4.
- 22) Hattori N, Nakayama Y, Kitagawa K, Ishihara T, Saiki Y, Inagaki C. Anti-prolactin (PRL) autoantibody-binding sites (epitopes) on PRL molecule in macroprolactinemia. *J Endocrinol.* 2006 Aug;190(2): 287–293.
- 23) Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu LX, Sibley DR, Roth BL, Mailman R. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacol.* 2003 Aug;28(8):1400-11.
- 24) DeLeon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: A Comprehensive Review of Its Pharmacology, Clinical Efficacy, and Tolerability. *Clin Ther* 2004 May;26(5):649-66.

- 25) Mallikaarjun S, Salazar DE, Bramer SL. Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of Aripiprazole following Multiple Oral Dosing in Normal Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacology* 2004;44:179-187.
- 26) Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: Safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res.* 2003;61:123-136.
- 27) Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, et al. Aripiprazole, an Antipsychotic With a Novel Mechanism of Action, and Risperidone vs Placebo in Patients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:681-690.
- 28) Wolf J, Fiedler U. Hyperprolactinemia and amenorrhea associated with olanzapine normalized after addition of aripiprazole. *J Clin Pharmacy and Therapeutics* (2007) 32,197-8.
- 29) Shim JC, Shin JG, Kelly DL, Jung DU, Seo YS, Liu KH, et al. Adjunctive Treatment With a Dopamine Partial Agonist, Aripiprazole, for Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia: A Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1404–1410.
- 30) Lee BH, Kim YK, Park SH. Using aripiprazole to resolve antipsychotic-induced symptomatic hyperprolactinemia: A pilot study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 30 (2006) 714–717.
- 31) Candansayar S, editör. *Neden Nasıl Şizofreni*. Ankara: PEDAY, 2005.
- 32) Öztürk O. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 10. basım. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004;217-279.
- 33) Uzun Ö, Battal S (çevirenler). *Şizofreni*. Aydın H, Bozkurt A, çeviri editörleri. Kaplan & Sadock, *Klinik Psikiyatri*. 2. basım. İstanbul: Güneş kitabevi, 2005;134-153.
- 34) Arıhan AG. Şizofreni epidemiyolojisi. *Şizofreni Dizisi* 1998;2:64-74.
- 35) Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009;374:635-45
- 36) Kültür S, Mete L. Şizofreni. Güleç C, Köroğlu E, editörler. *Psikiyatri Temel Kitabı*, cilt 1. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997;321-353.
- 37) Çetin M, Ceylan ME. *Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, Şizofreni*, cilt 1. 4. basım. İstanbul: İncekara Kağıt. Mat. San. ve Dış Tic. Ltd. Şti;2009.

- 38) Kültür S, Mete L, Erol A. Şizofreni. Köroğlu E, Güleç C, editörler. Psikiyatri Temel Kitabı. 2. basım. Ankara: HYM Basım Yayım, 2007;184-204.
- 39) IŐık E. Güncel Şizofreni.1.Basım. Ankara: 2006.
- 40) Kaplan HI, Sadock BJ. Kaplan & Sadock's. Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences/ Clinical Psychiatry. Eighth ed. USA: 1998.
- 41) Ceylan ME, eviri editörü. Şizofreninin Nropatolojisi, İlerlemeler ve Yorum. İstanbul: Turgut yayıncılık A.Ő; 2006.
- 42) Perdahlı FiŐ N, Berkem M. Nrotransmitter sistemlerinin gelişimi ve psikopatolojiye yansımaları. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:313-322
- 43) Stahl SM. Psychosis and schizophrenia. In Essential psychopharmacology. Second ed., Madrid: Cambridge University Press, 2000; 374-375.
- 44) Kapur S, Lecrubier Y, editors. Dopamine in the pathophysiology and treatment of schizophrenia, new findings. London: Taylor and Francis Group; 2005.
- 45) Misalse C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. Physiol Rev 1998;78: 189–225.
- 46) Horvitz JC. Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. N science 2000; 96: 651–656.
- 47) Le Moal M, Simon H. Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. Physiol Rev 1991;71: 155–234.
- 48) Tzschentke T. Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. Prog Neurobiol 2001;63: 241–320.
- 49) Fuxe K, Manger P, Genedani S, Agnati L. The nigrostriatal DA pathway and Parkinson's disease. J Neural Transm Suppl 2006; 70: 71–83.
- 50) Segal M, Avital A, Berstein S, Derevenski A, Sandbank S, Weizman A. Prolactin and estradiol serum levels in unmedicated male paranoid schizophrenia patients. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry. 2007 Mar 30;31(2):378-382.
- 51) Jakovljevic M, Pivac N, Peles MA, Relja M, Ljubicic D, Marcinko D, et al. The effects of olanzapine and fluphenazine on plasma cortisol, prolactin and muscle rigidity in schizophrenic patients: A double blind study. Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007 Mar 30;31(2):399-402.

- 52) İpekçi S, Birsöz S. Şizofrenide Farmakolojik Tedavi. *Psikiyatri Dünyası* 1999;3:91-95
- 53) Altamura AC, Bobo WV, Meltzer HY. Factors affecting outcome in schizophrenia and their relevance for psychopharmacological treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22(5):249-267.
- 54) Lindenmayer JP, Khan A. Pharmacological treatment strategies for schizophrenia. *Expert Rev. Neurother.* 2004 Jul;4(4):705-23.
- 55) Kaplan HI, Sadock BJ. Schizophrenia. In: *Synopsis of Psychiatry*, 8. baskı, Baltimore: Williams & Wilkins, 1998:456-492.
- 56) Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005 Jan;10(1):79-104.
- 57) Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Jul;49(7):538-44.
- 58) Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 Apr;157(4):514-20.
- 59) Waddington JL, Kapur S, Remington GJ. The neuroscience and clinical psychopharmacology of first-and second-generation antipsychotic drugs. *Schizophrenia*, 2. baskı, SR Hirsch, DR Weinberger (Ed), Oxford. Blackwell Science Ltd, 2003;421-441.
- 60) Chiodo LA, Bunney BS. Typical and atypical neuroleptics: differential effects of chronic administration on the activity of A9 and A10 midbrain dopaminergic neurons. *J Neurosci*. 1983 Aug;3(8):1607-19.
- 61) Buckley PF, Meltzer HY. Treatment of schizophrenia. In: *Textbook of Psychopharmacology*: Schatzberg AF, Nemeroff CB eds, Washington: American Psychiatric Press, 1995;615-639.
- 62) Abi-Dargham A, Laruelle M. Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. *Eur Psychiatry*. 2005 Jan;20(1):15-27.
- 63) Soykan A. Atipik Antipsikotiklere Genel Bakış. *Klinik Psikiyatri* 2000;Ek 1:13-21

- 64) Yağcıoğlu AE. Antipsikotik İlaçların Etki Mekanizmaları: Şizofreni Tedavisinde “Atipiklik” Bir Üstünlük Mü? Türk Psikiyatri Dergisi 2007; 18(4): 364-374.
- 65) Gülseren L, Erol A. Şizofrenide İlaç Sağaltımı. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000;10:213-227
- 66) Kane JM. Problems of compliance in the outpatient treatment of schizophrenia. J. Clin. Psychiatry 1983; 44:3-6.
- 67) Bridler R, Umbricht D. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Swiss Med. Wkly 2003;133;63-76.
- 68) Henderson DC, Correll CU, Meyer J, Haupt DW. Expert Roundtable Supplement Inpatient to Outpatient Status: Clinical considerations in the transitional treatment of schizophrenia. CNS Spectr 2007;12:12(suppl 21):1-19. Available from: URL: http://mbldownloads.com/1207CNS_ERS_21.pdf
- 69) Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW, et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. Int J Clin Pract 2007; 61: 1356- 1370.
- 70) Şengül C, Herken H. Antipsikotiklere bağlı kilo alımının farmakogenetiği. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:299-305
- 71) Cerit C, Özten E, Yıldız M. Şizofreni Hastalarında Metabolik Sendrom Sıklığı ve İlişkili Etmenler. Türk psikiyatri dergisi 2008; 19(2):124-132
- 72) Kaya MC, Virit O, Altındağ A, Selek S, Bülbül F, Bulut M, et al. Şizofrenide Metabolik Sendrom Sıklığı, Metabolik Sendromun Özellikleri ve Kullanılan Antipsikotiklerle ilişkisi. Nöropsikiyatri Arşivi 2009; 46: 13-8
- 73) Nasrallah HA, Smeltzer DJ. Contemporary diagnosis and management of the patient with schizophrenia. Handbooks in Health Care Co, Newtown, Pennsylvania, 2002
- 74) Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. Physiol Rev. 2000 oct;80(4):1523–1631.
- 75) Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. Therapeutics and Clinical Risk Management 2007;3(5) 929-951
- 76) Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review. Br J Psychiatry. 2003; 182:199-204.

- 77) Crosignani PG. Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 125:152-164.
- 78) Colao A, Lombardi G. Growth-hormone and prolactin excess. *Lancet* 1998 oct 31;352(9138):1455-1461
- 79) Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology.* 2003; 28:69-82.
- 80) Somunkıran A, İş M, Yücel O. Hiperprolaktinemi; Tanı ve Tedavideki Güncel Yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2006, 16:137-146
- 81) Halbreich U, Kahn LS. Hyperprolactinemia and schizophrenia: mechanisms and clinical aspects. *J Psychiatr Pract.* 2003; 9:344-353.
- 82) Johnsen E, Kroken RA, Abaza M, Olberg H, Jørgensen HA. Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia A Cross-Sectional Survey. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:686–690)
- 83) Hattori N, Ishihara T, Ikekubo K, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Autoantibody to human prolactin in patients with idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Nov;75(5):1226–1229.
- 84) Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. *Clinical Endocrinology* 2005;62:633-43.
- 85) Theunissen C, Scheepers J, Schiettecatte J, Verdood P, Hooghe-Peters EL, Velkeniers B. Macroprolactinemia: clinical significance and characterization of the condition. *Acta Clinica Belgica* 2005;60:190-7.
- 86) Fahie-Wilson MN, John R, Ellis AR. Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. *Ann Clin Biochem* 2005;42:175-92.
- 87) Fahie-Wilson M, Brunsdon P, Surrey J, Everitt A. Macroprolactin and Roche Elecsys prolactin assay: characteristics of the reaction and detection by precipitation with polyethylene glycol. *Clin Chemistry* 2000;46: 1993-5.
- 88) Prazeres S, Santos AM, Ferreira HG; Sobrinho LG. A practical method for the detection of macroprolactinaemia using ultrafiltration. *Clinical Endocrinology* 2003;58:686-90.
- 89) Amadori P, Dilberis C, Marcollo A, Pinamonti M, Menapace P, Bosco FD. Macroprolactinaemia: Predictability on clinical basis and detection by PEG precipitation with two different immunometric methods. *J Endocrinol Investigation* 2003;26:148-56.

- 90) Leanos-Miranda A, Pascoe-Lira D, Chavez-Rueda KA, Blanco-Favela F. Persistence of macroprolactinaemia due to antiprolactin autoantibody before, during and after pregnancy in a woman with systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol and Metab* 2001; 86:2619-24.
- 91) Hauache OM, Rocha AJ, Maia ACM, Maciel RM, Vieira JGH. Screening for macroprolactinaemia and pituitary imaging studies. *Clin Endocrinol* 2002;57:327-31.
- 92) Leslie H, Courtney CH, Bell PM, Hadden DR, Mccanne DR, Ellis PK, et al. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. *J Clin Endocrinol and Metab* 2001;86: 2743-6.
- 93) Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjalbert A, et al. Macroprolactinemia Revisited: A Study on 106 Patients. *J Clin Endocrinol and Metab* 2002;87:581-8.
- 94) Mounier C, Trouillas J, Claustrat B, Duthel R, Estour B. Macroprolactinaemia associated with prolactin adenoma. *Human Reproduction* 2003;18:853-7.
- 95) Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol and Metab*. 2005;90:3927-32.
- 96) Fahie-Wilson M. In hyperprolactinemia, testing for macroprolactin is essential. *Clin Chemistry* 2003;49:1434-5.
- 97) Kubo T, Furujo M, Mori S, Imai K, Ueda Y, Tsukahara K, et al. An infant case of macroprolactinemia with transient idiopathic central precocious puberty. *Endocr J* 2007 Dec;54(5):825-8
- 98) Halbreich U, Kahn LS. Hyperprolactinemia and schizophrenia: mechanism and clinical aspects . *J Psychiatr Pract*. 2003;9:344-53.
- 99) Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004;64:2291–2314.
- 100) Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy* 2008;29(1):64-73.
- 101) Sawamura K, Suzuki Y, Fukui N, Sugai T, Someya T. Gender differences in prolactin elevation induced by olanzapine in Japanese drug-naive schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006; 30:1511-1514.
- 102) Kelly DL, Conley RR. Sexuality and schizophrenia: a review. *Schizophr Bull*. 2004; 30:767-79.

- 103) Brunelleschi S, Zeppego P, Risso F, Cattaneo CI, Torre E. Risperidone associated hyperprolactinemia: evaluation in twenty psychiatric outpatients. *Pharmacol Res.* 2003; 48:405-409.
- 104) Saitis M, Papazisis G, Katsigiannopoulos K, Kouvelas D. Aripiprazole resolves amisulpride and ziprasidone-induced hyperprolactinemia (letter). *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2008; 62: 624
- 105) Eberhard J, Lindstrom E, Holstad M, Levander S. Prolactin level during 5 years of risperidone treatment in patients with psychotic disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2007; 115:268-276.
- 106) David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther.* 2000; 22:1085-1096.
- 107) Fitzgerald P, Dinan TG. Prolactin and dopamine: What is the connection? A Review Article. *J Psychopharmacol* 22(2) Suppl. (2008) 12–19
- 108) Seeman P. Atypical Antipsychotics: mechanisms of action. *Can J Psych* 2002;47: 27–38
- 109) Turrone P, Kapur S, Seeman MV, Flint AJ. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psych* 2002;159: 133–135
- 110) Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L. Switch from neuroleptics to clozapine does not influence pituitary-gonadal axis hormone levels in male schizophrenic patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1999; 9:533-536.
- 111) Compton MT, Miller AH. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull.* 2002; 36:143-164.
- 112) C Akaya, B Kaya, Z Kotan , A Sarandol, C Ersoy, S Kirli. Hyperprolactinemia and possibly related development of prolactinoma during amisulpride treatment; three cases. *J Psychopharmacol* 2009 Aug;23(6):723-6.
- 113) Llorca PM. Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes. *Psych Res* 161(2008)235-247
- 114) Byerly MJ, Nakonezny PA, Lescouflair E. Antipsychotic medication adherence in schizophrenia. *Psychiatr Clin N Am* 30 (2007) 437-452
- 115) Haupt DW. Impact of medical comorbidity on medication management of schizophrenia. *CNS Spectr.* 2007;12:12(Suppl 21):15-17

- 116) Correll CU, Carlson HE. Endocrine and Metabolic Adverse Effects of Psychotropic Medications in Children and Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc. Psych* 2006;45:7
- 117) Neil W, Curran S, Wattis J. Antipsychotic prescribing in older people. *Age and Ageing* 2003; 32: 475–483
- 118) Killen MJ. Antipsychotic-induced sudden cardiac death: examination of an atypical reaction. *Expert Opin Drug Saf.* 2009 May;8(3):249-52
- 119) Lu ML, Shen WW, Chen CH. Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008 Dec12;32(8):1978-81.
- 120) Byerly MJ, Marcus RN, Tran QV, Eudicone JM, Whitehead R, Baker RA. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: Analysis of a randomized, open-label study. *Schizophr Res* 107 (2009) 218–222
- 121) Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol. Rep.* 1962; 10: 799–812.
- 122a) Aydemir Ö, Köroğlu E, editörler. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS). *Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler.* Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2006;43-45.
- 122b) Aydemir Ö, Köroğlu E, editörler. Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS). *Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler.* Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2006;46-70.
- 122c) Aydemir Ö, Köroğlu E, editörler. Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS). *Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler.* Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2006;71-87.
- 123) Eker SS, Akkaya C, Akgöz S, Sarandöl A, Kırılı S. Majör Depresif Bozuklukta Sertralin ve Reboksetin'in Etkinlik ve Güvenilirliğinin Karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005; 16(3):153-163
- 124) Üçok A, İncesu C, Aker T, Erkoç Ş. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia on antipsychotic medication. *European Psychiatry* 22 (2007) 328-333
- 125) Aydemir Ö, Köroğlu E, editörler. Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği. *Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler.* Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2006;313-316.

- 126) Weiden PJ, Miller AL. Which side effects really matter? Screening for common and distressing side effects of antipsychotic medications. *J psychiatric practise* 2001;7;41-47
- 127) Dassori AM, Miller AL, Weiden PJ. The approaches to schizophrenia communication (ASC) tool. Including the patient perspective in treatment. *Dis Manage Health Outcomes* 2003; 11(11): 699-708.
- 128) Fagiolini A, Goracci A. The long term-Maximising potential for rehabilitation in patients with schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* (2007) 17, S123-S129.
- 129) Thomas P. The stable patient with schizophrenia –from antipsychotic effectiveness to adherence. *European Neuropsychopharmacology* (2007) 17, S115-S122.
- 130) Bushe C, Shaw M. Prevalance of hyperprolactinemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with typical and atypical antipsychotics. *J Psychopharmacol* 21(7) (2007) 768-773.
- 131) Turner MS, Stewart DW. Review of the evidence for the long-term efficacy of atypical antipsychotic agents in the treatment of patients with schizophrenia and related psychosis. *J Psychopharmacol* 20(6) Suppl.(2006) 20-37.
- 132) Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Hum Psychopharmacol*. 2008 Apr;23(3):201-9.
- 133) Mir A, Shivakumar K, Williamson RJ, McAllister V, O’Keane V, Aitchison KJ. Change in sexual dysfunction with aripipraole: a switching or add-on study. *J Psychopharmacol* 2008 May;22(3):244-53.
- 134) Mitchell AJ, Malone D. Physical health and schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 2006, 19:432–437
- 135) Sagud M, Mihaljevic-Peles A, Mückler-Seler D, Pivac N, Vuksan-Cusa B, Brataljenovic T, et al. Smoking and schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2009 Sep;21(3):371-5.
- 136) Rege S. Antipsychotic induced weight gain in schizophrenia: mechanisms and management. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2008; 42:369-381
- 137) Henderson DC, Fan X, Copeland PM, Sharma B, Borba CP, Boxill R, et al. Aripiprazole Added to Overweight and Obese Olanzapine-Treated Schizophrenia Patients. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29: 165-169.

VIII. ÖZET

Antipsikotiklere Bağlı Hiperprolaktinemi Saptanan Şizofreni Hastalarında;

Ek Olarak ve Sadece Aripiprazole Geçilerek Tedavi Sonrası Prolaktin

Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Antipsikotik ilaçlar şizofreni hastalığının tedavisinin esasını oluşturur. Antipsikotiklere bağlı en sık ve önemli endokrin yan etkilerden biri hiperprolaktinemidir. Gerek tipik gerekse çoğu atipik antipsikotikler dopamin D2 reseptör blokajı yaparak hiperprolaktinemiye neden olurlar.

Çoğu yan etkiler gibi hiperprolaktinemi de; hasta değerlendirmelerinde genellikle önemsizdir, takibi de yapılmaz. Oysa hiperprolaktinemi akut dönemde galaktore, amenore, jinekomasti, infertilite, cinsel işlev bozukluğu gibi belirtilere; uzun dönemde osteoporoz-osteopeni, pitüiter tümör, meme ve endometrium kanseri gibi ciddi hastalıklara yol açabilir.

Hiperprolaktinemiye bağlı gelişen fiziksel ve emosyonel istenmeyen belirtiler; bedensel ve ruhsal sağlığın bozulmasına yol açtığı gibi hastaların tedavi sürecini olumsuz yönde etkileyen uyum sorunlarına neden olabilir. Saptandığında tedavi ve takibi gereklidir. Hiperprolaktinemi durumlarında makroprolaktin düzeyine de bakılması gerekir. Çünkü antipsikotik kullanımında da görülen, çoğu araştırmacıya göre biyolojik aktiviteye sahip olmadığından ileri tetkik ve tedaviyi gerektirmeyen bir durumdur.

Bu araştırmada antipsikotiklere bağlı hiperprolaktinemi saptanan şizofreni hastalarında parsiyel agonistik etki mekanizmasıyla prolaktin düzeylerini düşürdüğü iddia edilen aripiprazol, hem idame tedaviye ek olarak hem de idame

tedaviden geçiş yapılıp tek olarak kullanılmıştır. Prolaktin düzeyleri ve psikopatoloji takibi yanında bu hastalarda makroprolaktin sıklığı ve hiperprolaktinemi belirtileriyle ilişkisinin olup olmadığı da araştırılmıştır.

Çalışma sonuçlarına göre; tek kullanılan grupta artmış prolaktin seviyelerinde anlamlı derecede düşüş görülürken, kombine kullanılan grupta anlamlı düşüş olmadığı hala prolaktin seviyelerinin yüksek seyrettiğı bulunmuştur. Tek kullanılan grupta psikopatolojide olumlu yönde anlamlı bir değişiklik olmazken, kombine grupta düzelme yönünde hafif bir değişikliğin olduğu bulunmuştur. Ayrıca 4 hastada makroprolaktin saptanmış, makroprolaktinemi ile hiperprolaktinemi belirtileri arasında ilişki bulunmamıştır.

Bulgularımız; hiperprolaktinemili hastalarda sadece aripiprazol tedavisine geçişin psikopatolojiye etkisi olmaksızın prolaktin düzeylerinin düşmesinde etkili olabileceğini, kombine kullanımın ise prolaktin düzeylerine etkisi olmaksızın psikopatolojide hafif düzelme yapabileceğini, hiperprolaktinemisi olan hastalarda makroprolaktinemi de olabileceğini ancak hiperprolaktinemi belirtileriyle ilişkisinin olmayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hiperprolaktinemi, antipsikotikler, şizofreni, aripiprazol, makroprolaktin

IX. SUMMARY

Evaluation of Prolactin Levels of Schizophrenia Patients With Antipsychotic-induced Hyperprolactinemia, After Addition of Aripiprazole and Aripiprazole Monotherapy

Antipsychotic drugs are the basic treatments of schizophrenia. One of the most common and important endocrine side effect of antipsychotics is hyperprolactinemia. Both typical and most of the atypical antipsychotics cause hyperprolactinemia by blockage of dopamine D2 receptors.

As with the other side effects, hyperprolactinemia is usually not considered as important and followed up during patient evaluations. Yet, hyperprolactinemia causes galactorrhoea, amenorrhoea, gynecomastia, infertility, sexual dysfunction in acute term, as well as serious diseases such as osteoporosis, osteopenia, pituitary tumors, breast and endometrium cancers in chronic term.

Physical and emotional adverse events induced by hyperprolactinemia may cause disturbance of physical and mental health, as well as adjustment problems effecting the treatment adherence. Treatment and follow-up are needed as soon as established. Macroprolactin levels should be evaluated in cases of hyperprolactinemia since it may also be caused by antipsychotic usage and it is usually not considered as a need for further evaluation and treatment by most researchers, since it does not have biological activity.

In this study, aripiprazole, an antipsychotic which is thought to lower prolactin levels by partial agonistic mechanism, was given to patients diagnosed with schizophrenia and who has antipsychotic-induced hyperprolactinemia, both

as a combination treatment or monotherapy. As well as monitorization of prolactin levels and psychopathology, macroprolactin frequency and its relationship between hyperprolactinemia symptoms were also evaluated.

According to our results; in monotherapy group elevated prolactin levels were significantly decreased, while in combination group there was no significant decline in prolactin levels, which continued to be high. In monotherapy group, there was no significant positive change in psychopathology, while in combination group a non-significant change was noticed in favor of improvement. In addition, macroprolactinemia was found in 4 patients, and there was no relationship between macroprolactinemia and hyperprolactinemia symptoms.

Our results show that; in patients with hyperprolactinemia, aripiprazole monotherapy may cause a decline of prolactin levels without an effect on psychopathology, while combination may cause a slight improvement in terms of psychopathology without effecting prolactin levels, patients with hyperprolactinemia may also have macroprolactinemia but it is not related to hyperprolactinemia symptoms.

Key words: Hyperprolactinemia, antipsychotics, schizophrenia, aripiprazole, macroprolactin.

X. EKLER

EK 1: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS)

EK 2: Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS)

EK 3: Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS)

EK 4: Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)

EK 5: Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (Kadın Formu)

EK 6: Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (Erkek Formu)

EK 7: ASC-SR; Antipsikotik İlaç Kullanan Hastalar İçin Kontrol Listesi

EK 1:**KISA PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ**

0: Yok 1: Çok hafif 2: Hafif 3: Orta
4: Orta-şiddetli 5: Şiddetli 6: Aşırı derecede şiddetli

1. SOMATİK UĞRAŞLAR: Beden sağlığıyla uğraşma, fiziki hastalıktan korkma, hipokondriyazis	0	1	2	3	4	5	6
2. ANKSİYETE: Hal veya gelecek için aşırı endişe, korku	0	1	2	3	4	5	6
3. DUYGUSAL İÇE KAPANMA: Spontan interaksyon kaybı, izolasyon, kişiler arası ilişkilerde yetersizlik	0	1	2	3	4	5	6
4. DÜŞÜNCE ÇÖZÜLMESİ: konfü, kopuk, bağlantısız, dezorganize düşünce süreçleri	0	1	2	3	4	5	6
5. SUÇLULUK DUYGULARI: Kendini suçlama, utanma, geçmişteki davranışlardan pişmanlık duyma	0	1	2	3	4	5	6
6. GERGİNLİK: Sinirlilik, aşırı hareketlilik, gerginliğin fizik veya motor belirtileri	0	1	2	3	4	5	6
7. MANİYERİZM VE POSTÜR: Tuhaf, acayip, doğal olmayan motor davranış (tikler dışında)	0	1	2	3	4	5	6
8. GRANDIYOZİTE: Kendisi hakkında abartmalı düşünceler, gurur, olağan dışı güç ve yeteneğe sahip olduğu inancı	0	1	2	3	4	5	6
9. DEPRESİF DUYGUDURUM: Elem, keder, umutsuzluk, kötümserlik	0	1	2	3	4	5	6
10. DÜŞMANCA DAVRANIŞ: Başkaların karşı düşmanlık, kavgacılık, nefret	0	1	2	3	4	5	6
11. KUŞKUCULUK: Güvensizlik, başkalarının kasıtlı olarak kötülük yapacağına inanma	0	1	2	3	4	5	6
12. HALLÜSİNATUAR DAVRANIŞ: Normal dışı, uyarıcı olmaksızın algılama	0	1	2	3	4	5	6
13. MOTOR YAVAŞLAMA: Yavaşlamış, zayıflamış hareket veya konuşma, beden kuvvetinde azalma	0	1	2	3	4	5	6
14. İŞBİRLİĞİ KURMAMA: Direnç, temkinlilik, otoriteyi reddetme	0	1	2	3	4	5	6
15. OLAĞAN DIŞI DÜŞÜNCELER: Olağan dışı, garip, tuhaf, acayip düşünce kavramı	0	1	2	3	4	5	6
16. DUYGUSAL KÜNTLÜK: Azalmış duygusal ton, duyguların normal şiddetinde azalma	0	1	2	3	4	5	6
17. TAŞKINLIK: Artmış emosyonel ton, ajitasyon, tepkisellikte artma	0	1	2	3	4	5	6
18. DEZORYANTASYON: Konfüzyon veya kişi, yer, zamana ait çağrışımların kaybı	0	1	2	3	4	5	6

EK-2:

(SAPS/ PBDÖ) POZİTİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0= Yok 1= Şüpheli 2= Hafif 3= Orta 4= Belirgin 5= Şiddetli

Hasta Adı:	Tarih:	Vizit:	Değerlendiren:
VARSANILAR	0 1 2 3 4 5	19. Düşünce Çekilmesi	0 1 2 3 4 5
1. İşitme Varsanıları Hasta başkalarının duymadığı sesler, gürültüler veya başka sesler duyduğunu bildirir.		Hasta, düşüncelerinin kafasından alındığına inanır.	
2. Yorumlayıcı Sesler Hasta, davranış ve düşüncelerini yorumlayan sesler duyduğunu bildirir.	0 1 2 3 4 5	20. Hezeyanların Bütünsel Derecelendirilmesi Bu derecelendirilme hezeyanların süresi, ısrarlılığı ve hastanın yaşamına olan etkisi gözönüne alınarak yapılmalıdır.	0 1 2 3 4 5
3. Kendi Aralarında Konuşan Sesler Hasta iki veya daha fazla kişinin aralarında konuşmalarını duyduğunu bildirir.	0 1 2 3 4 5	GARİP (BİZAR) DAVRANIŞ 21. Giyim ve Görünüş Hasta olağandışı tarzda giyinir veya diğer garip şeylerle görünüşünü değiştirir.	0 1 2 3 4 5
4. Somatik veya Dokunma Varsanıları Hasta, vücudunda acayip fizik duyumamalar olduğunu bildirir.	0 1 2 3 4 5	22. Sosyal ve Cinsel Davranış Hasta, olağan sosyal normlara göre, uygunsuz şeyler yapabilir. Örn. Ortalıkta mastürbasyon yapma	0 1 2 3 4 5
5. Koku Varsanıları Hasta, başkalarının fark etmediği olağan dışı kokular duyduğunu bildirir.	0 1 2 3 4 5	23. Saldırgan ve Taşkın Davranış Hasta, sıklıkla önceden tahmin edilemeyen saldırgan ve taşkın davranışlar gösterebilir.	0 1 2 3 4 5
6. Görme Varsanıları Hasta, gerçekte var olmayan şekil veya insanları görür.	0 1 2 3 4 5	24. Tekrarlayıcı veya Basmakalıp (Stereotipik) Davranış hareketler veya merasimler geliştirebilir.	0 1 2 3 4 5
7. Varsanıların Bütünsel Derecelendirilmesi Bu Derecelendirme varsanın süresi, şiddeti ve hastanın yaşamına olan etkisi göz önüne alınarak yapılmalıdır.	0 1 2 3 4 5	25. Garip Davranışın Bütünsel Derecelendirilmesi Bu derecelendirme, davranış tipi ve sosyal normlardan sapma miktarının yansıtılmasıdır.	0 1 2 3 4 5
HEZEYANLAR	0 1 2 3 4 5	POZİTİF FORMAL DÜŞÜNCE BOZUKLUĞU 26. Düşüncenin Raydan Çıkması (Derailment) Fikirlerin bir diziden diğerine dolaylı bağlantılı veya bağlantısız olarak kayıp gittiği konuşma şekli.	0 1 2 3 4 5
8. Kötülük Görme Hezeyanları Hasta, kendine yönelik komplo hazırlandığına veya bir yolunun bulunup kendine kötülük yapılacağına inanır.	0 1 2 3 4 5	27. Teğetleme (Tangentiality) Dolaylı veya konu dışı tarzda sorulara yanıt verme.	0 1 2 3 4 5
9. Kıskaçlık Hezeyanları Hasta eşinin bir başkası ile ilişkisi olduğunu düşünür.	0 1 2 3 4 5	28. Dikşizlik (Kelime Salatası, Şizofazi) Zaman zaman esas olarak anlaşılmayan konuşma şekli	0 1 2 3 4 5
10. Suçluluk ve Günahkarlık Hezeyanları Hasta bazı kötü günahlar veya affedilemez suçlar işlediğine inanır.	0 1 2 3 4 5	29. Mantık Dışılık Mantıklı olarak izlenemeyen sonuçlar çıkarılan konuşma şekli	0 1 2 3 4 5
11. Büyüklük Hezeyanları Hasta, özel güç veya yeteneklerinin varlığına inanır.	0 1 2 3 4 5	30. Çevresel Konuşma(Circumstantiality) Hedef Düşünceye ulaşması çok dolambaçlı olan ve geçiken konuşma şekli.	0 1 2 3 4 5
12. Dinsel Hezeyanlar Hasta, dinsel nitelikli yanlış inançları ile aşırı uğraşır.	0 1 2 3 4 5	31. Basıncılı Konuşmalar Hastanın konuşması hızlı ve durdurulması güçtür. Konuşma miktarı normalden çok fazladır.	0 1 2 3 4 5
13. Somatik Hezeyanlar Hasta, her nasılsa vücudunun hasta, anormal veya değişmiş olduğuna inanır.	0 1 2 3 4 5	32. Çelinelibilir Konuşma (Distractible Speech) Hasta konuşma akımını kesintiye uğratan yakın uyarınlara çelinelibilir.	0 1 2 3 4 5
14. Alınma Düşünceleri ve Hezeyanları Hasta, önemsiz işaret veya olayları üzerine alınır veya özel anlamlar çıkarır.	0 1 2 3 4 5	33. Klang Çağırışım Kelime seçimine anlamsal ilişkilerden çok seslerin yön verdiği konuşma şekli.	0 1 2 3 4 5
15. Kontrol Edilme Hezeyanları Hasta, duygularının ve karakterinin bazı dış güçlerce kontrol edildiğini hisseder.	0 1 2 3 4 5	34. Pozitif Formal Düşünce Bozukluğunun Bütünsel Derecelendirilmesi Bu bütünsel derecelendirilme, anormallığı ve kişinin ilişki kurma yeteneği etkileme derecesini yansıtılmasıdır.	0 1 2 3 4 5
16. Düşünce Okunması Hezeyanları Hasta insanların düşüncelerini okuyabildiği veya düşüncelerini bildiğini hisseder.	0 1 2 3 4 5		
17. Düşünce Yayınlanması Hasta, düşüncelerinin yayımlandığını hisseder, böylece kendisi veya diğerleri bunları duyabilir.	0 1 2 3 4 5		
18. Düşünce Sokulması Hasta, düşüncelerinin kendisine ait olmadığını, dışarıdan aklına sokulduğuna inanır.	0 1 2 3 4 5		

PUANLAMA:

Duygulanımsal düzleşme / küntleşme:.....

Alogia:.....

Avolution/Apati:.....

Anhedoni/Asosyallik:.....

Dikkat:.....

EK-3:**(SANS / NBDÖ) NEGATİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ**

Hasta Adı: Tarih: Vizit: Değerlendiren:.....

0= Yok	1= Şüpheli	2= Hafif	3= Orta	4= Belirgin	5= Şiddetli	
DUYGULANIMSAL DÜZLEŞME VEYA KÜNTLEŞME						
1. Değişmeyen Yüz İfadesi Hastanın yüzü cansız görünür ve konuşmasının duygusal içeriğine bağlı olarak beklenenden daha az değişir.	0	1	2	3	4	5
2. Kendiliğinden Hareketlerde Azalma Hastanın kendiliğinden hareketleri çok azalmıştır veya hiç yoktur. Konumunu değiştirmez, ekstremiteelerini oynatmaz.	0	1	2	3	4	5
3. Anamlı Jestlerin Yokluğu veya Azalması Hasta fikirlerini ifade etmede bir yardımcı olarak vücut konumunu değiştirmez ve el jestlerini kullanmaz.	0	1	2	3	4	5
4. Zayıf Göz İlişkisi Hasta göz ilişkisinden kaçınır ve konuşması esnasında bile boşluğa dalgın dalgın bakar.	0	1	2	3	4	5
5. Duygulanımsal Yanıtsızlık Hasta uyarıldığında gülmez veya gülümsemez.	0	1	2	3	4	5
6. Uyumsuz Duygulanım Hastanın duygulanımı basit bir biçimde düz veya küntleşmiş olmaktan daha çok uygunsuz veya uyumsuzdur.	0	1	2	3	4	5
7. Sesteki Esnekliğin Eksikliği Hasta normal sesle ilgili vurgu kalıplarını kullanmada başarısızdır ve genellikle monoton bir biçimde konuşur.	0	1	2	3	4	5
8. Duygulanımsal Düzleşmenin Bütünsel Derecelendirilmesi Bu derecelendirilme, özellikle yanıtsızlık, göz ilişkisi, yüz ifadesi ve sesteki esneklik başta olmak üzere belirtilerin ayrıntılı şiddeti üzerine yoğunlaşmalıdır.	0	1	2	3	4	5
ALOGİA (Düşünce / Fikir Yoksulluğu)	0	1	2	3	4	5
9. Konuşma Yoksulluğu Hastanın sorulara yanıtları miktar olarak kısıtlıdır; kısa somut ve özensiz olma eğilimi gösterir.	0	1	2	3	4	5
10. Konuşma İçeriğinin Yoksulluğu Hastanın yanıtları miktar olarak yeterlidir; fakat muğlak, aşırı somut veya aşırı genelleme eğilimindedir ve çok az bilgi aktarır.	0	1	2	3	4	5
11. Blokaj Hasta, kendiliğinden veya konuştuğu konu hatırlatıldığında, düşünce dizisinin kesintiye uğradığını ifade eder.	0	1	2	3	4	5
12. Yanıt Süresinde Uzama duyar. Bu konu hatırlatıldığında, hastanın sorunun farkında olduğu görülür.	0	1	2	3	4	5
13. Alogiyanın Bütünsel Derecelendirilmesi Alogiyanın çekirdek özellikleri, konuşma ve düşünce içeriğinin yoksulluğudur.	0	1	2	3	4	5
AVOLUTION – APATİ / İRADESİZLİK / İLGİSİZLİK İnişiyatif veya Hedefin Olmaması						
14. Öz bakımı ve Temizlik Hastanın elbiseleri dökük saçık yada kirli olabilir, saçları yağlanmış, kendisi temizlenmeye bağlı kokuyor olabilir.	0	1	2	3	4	5
15. İş veya Okulda Sebatsızlık Hastanın iş arama ve sürdürmede, okul ödevlerini tamamlamada, evi temizlemede güçlükleri vardır. Eğer hasta hastanede yatıyorsa, örneğin toplu oyun oynama gibi koğuş etkinliklerini sürdürmez.	0	1	2	3	4	5
16. Fiziksel Anergia (Hareketsizlik) Hasta fiziksel olarak hareketsiz olma eğilimindedir. Saatlerce oturabilir ve hiçbir kendiliğinden hareket göstermez.	0	1	2	3	4	5
17. İradesizlik/İlgisizliğin Bütünsel Derecelendirilmesi Eğer özellikle belirgin ise, asıl ağırlık bir veya iki önemli belirtiyeye verilmelidir.	0	1	2	3	4	5
ANHEDONİ-ASOSYALLİK/ZEVK ALAMAMA- TOPLUMSAL İLİŞKİ KURAMAMA	0	1	2	3	4	5
18. Oyalancı İliği ve Etkinlikler Hastanın ilgileri çok az veya hiç yoktur. Bu ilgilerin hem niteliği hem de niceliği dikkate alınmalıdır	0	1	2	3	4	5
19. Cinsel İliği ve Etkinlik Hasta cinsel ilgi ve etkinlikte bir azalma gösterebilir veya etkin olduğunda da zevk almada bir azalma vardır.	0	1	2	3	4	5
20. Yakınlık ve Dostluk Kurma Yeteneği Hasta, özellikle karşı cins ve ailesiyle başta olmak üzere yakın ve dostça ilişkiler kurmada bir yetersizlik sergiler.	0	1	2	3	4	5
21. Arkadaş ve Akranlar ile İlişkiler zamanını yalnız geçirmeyi tercih eder.	0	1	2	3	4	5
22. Anhedoni - Asosyalitenin Bütünsel Derecelendirilmesi Bu derecelendirme hastanın yaşı, aile durumu vb. durumları da hesaba katarak ayrıntılı şiddeti yansıtmalıdır.	0	1	2	3	4	5
DİKKAT	0	1	2	3	4	5
23. Sosyal Dikkatsizlik Hasta ilgisiz görünür. Uyuşturucu madde etkisindeymişçesine bir görünüm içindedir.	0	1	2	3	4	5
24. Zihinsel Durum Testleri Esnasında Dikkatsizlik 7 (yedii) rakamıyla yapılan seri testleri (en az beş çıkarma işlemli olmalı) ve 'Dünya' kelimesini geriye doğru harf harf okuma testi	0	1	2	3	4	5
25. Dikkatin Bütünsel Derecelendirilmesi Bu derecelendirilme, klinik olarak ve testler açısından hastanın ayrıntılı yoğunlaşmasını değerlendirmelidir	0	1	2	3	4	5

PUANLAMA:

Duygulanımsal düzleşme / küntleşme:.....

Alogia:.....

Avolution/Apati:.....

Anhedoni/Asosyallik:.....

Dikkat:.....

EK-4:

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)**HASTALIK ŞİDDETİ**

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil
2. Hastalık sınırında
3. Hafif düzeyde hasta
4. Orta düzeyde hasta
5. Belirgin düzeyde hasta
6. Ağır hasta
7. Çok ağır hasta

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi
2. Oldukça düzeldi
3. Biraz düzeldi
4. Hiç değişiklik yok
5. Biraz kötüleşti
6. Oldukça kötüleşti
7. Çok kötüleşti

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor

EK-5:

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

**ARIZONA CİNSEL YAŞANTILAR ÖLÇEĞİ (ACYÖ)
KADIN FORMU**

Lütfen her madde için BUGÜN de dahil GEÇEN HAFTAKİ durumunuzu işaretleyin

1. Cinsel açıdan ne derece isteklisiniz?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Oldukça istekli	Çok istekli	Biraz istekli	Biraz isteksiz	Çok isteksiz	Tamamen isteksiz

2. Cinsel açıdan ne kadar kolay uyarılırsınız (tahrik olursunuz)?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Oldukça zor

3. Vajinanız/cinsel organınız ilişki sırasında ne kadar kolay ıslanır veya nemlenir?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Asla olmaz

4. Ne kadar kolay orgazm olursunuz?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Asla boşalamam

5. Orgazmınız tatmin edici midir?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Oldukça tatmin edici	Çok tatmin edici	Biraz tatmin edici	Pek tatmin etmiyor	Çok tatmin etmiyor	Orgazma ulaşamam

Yorumlar:

.....

.....

.....

.....

.....

EK-6:

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

ARIZONA CİNSEL YAŞANTILAR ÖLÇEĞİ (ACYÖ) ERKEK FORMU

Lütfen her madde için BUGÜN de dahil GEÇEN HAFTAKİ durumunuzu işaretleyin

1. Cinsel açıdan ne derece isteklisiniz?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Oldukça istekli	Çok istekli	Biraz istekli	Biraz isteksiz	Çok isteksiz	Tamamen isteksiz

2. Cinsel açıdan ne kadar kolay uyarılırsınız (tahrik olursunuz)?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Oldukça zor

3. Penisiniz / cinsel organınız kolayca sertleşir ve bu sertliğini sürdürür mü?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Asla olmaz

4. Ne kadar kolay boşalılırsınız?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Asla boşalamam

5. Boşalmanız tatmin edici midir?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Oldukça tatmin edici	Çok tatmin edici	Biraz tatmin edici	Pek tatmin etmiyor	Çok tatmin etmiyor	Hiç boşalamam

Yorumlar:

.....

.....

.....

.....

.....

EK-7:**ASC-SR: Antipsikotik İlaç Kullanan Hastalar İçin Kontrol Listesi^{1,2}***Hasta*

Ad:

.....

Tarih:

Doktor ve hemşire

Ad:

Tarih:

Kullanılan ilaç ve doz:

.....

Antipsikotik ilaçlar da dahil olmak üzere ilaç kullanan hastalarda bazen yan etkiler gelişir. Lütfen bu listeyi dikkatle okuyunuz ve size uyan kutuları işaretleyip diğerlerini boş bırakınız. Bu bilgiler yan etkilerle ilgili olabilecek herhangi bir sorununuzu doktorunuzla veya hemşirenizle konuşurken size yardımcı olacaktır.

Sorun	Yakınlarda bu sorunu yaşadım	Bu sorun hakkında birisiyle konuşmak istiyorum
Enerji azlığı		
Hareketlerde yavaşlama/zorluk çekme		
Huzursuzluk		
Kaslarda katılaşma		
Aşırı tükürük salgılanması		
Kaslarda titreme veya sarsılma		
Vücut ağırlığı değişiklikleri		
Çok uyumak/sürekli uyku hali		
Uykuya dalamamak/uykusuzluk		
Ağız kuruması		
Bulanık görme		
Kabızlık		
İdrar yapma sorunları		
Bellek/Anımsama sorunları		
Konsantrasyon sorunları		
Diğer (lütfen belirtin)		
*Cinsel işlevlerle ilgili sorunlar		
*Adet düzensizlikleri		

* Eğer istemezseniz, bu son 2 soruya cevap vermek zorunda değilsiniz.

Referanslar:

- Özaskinli S, Pirildar S, Akdeniz F, Kayahan B, Veznedaroglu B. The clinical application of the Turkish translation of ASC-C/ASC-SR side effect form for antipsychotic drugs. The Journal of European College of Neuropsychopharmacology. 2001; 11 (suppl 3): S289
- Weiden PJ, Miller AL. Which side effects really matter? Screening for common and distressing side effects of antipsychotic medications. Journal of Psychiatric Practice. 2001;7: 41-7