

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
1. Psikiyatri Kliniği  
Klinik Şefi: Doç.Dr.Erol GÖKA

**ŞİZOFRENİDE ANTİPSİKOTİK İLAÇ KULLANIMININ  
PROLAKTİN SEVİYESİ VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. Süheyla DOĞAN BULUT**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI  
Uzm.Dr.Cebrail KISA**

**ANKARA  
2008**

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ÖNSÖZ.....	2
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	3
TABLolar DİZİNİ.....	4
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1 Şizofreninin tarihçesi .....	8
2.2 Epidemiyoloji .....	8
2.3 Etiyoloji .....	9
2.3.a Stres yatkınlık modeli .....	9
2.3.b Nörobiyolojik teoriler .....	9
2.3.c Nörogelişimsel teoriler .....	9
2.3.d Nörotransmitterlerle ilgili teoriler .....	10
2.3.e Viral-İmmün Hipotez .....	11
2.3.f Genetik Etkenler .....	12
2.4 Tanı .....	12
2.5 Tedavi .....	13
2.6 Prolaktin.....	14
2.6.a Prolaktin salınımı ve salınımının düzenlenmesi.....	15
2.6.b Prolaktinin fonksiyonları .....	16
2.7 Hiperprolaktinemi .....	18
2.7.a Antipsikotiklerin yol açtığı hiperprolaktinemi.....	18
2.8 Şizofreni hastalarında hiperprolaktinemi, kemik mineral yoğunluğunun azalması ve osteoporoz.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1 Olgular.....	26
3.2 Veri toplama ve laboratuvar araçları.....	27
3.3 Yöntem.....	29
3.4 Verilerin analizi.....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	42
6. ÖZET.....	51
7. İNGİLİZCE ÖZET.....	53
8.KAYNAKLAR.....	55
9.EKLER.....	68

Asistanlık eğitimim süresince yanında eğitim alma şansına sahip olduğum, her türlü bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yetişmemde büyük katkısı olan değerli hocam Doç.Dr.Erol GÖKA'ya,

Kliniklerindeki çalışma dönemlerimde değerli katkıları nedeniyle 1. Nöroloji Kliniği Şefi Dr.Şenay ÖZBAKIR'a, GATA Çocuk Psikiyatrisi A.D. Başkanı Doç.Dr.Tümer TÜRK BAY'a ve Doç.Dr.Özgür YORBİK'e, Romatoloji Kliniği Şefi Prof.Dr.Yaşar KARAASLAN'a ve 3.Dahiliye Kliniği Şefi Doç.Dr.Ekrem ABAYLI'ya, 2.Psikiyatri kliniği şefi Doç.Dr.Nesrin DİLBAZ'a,

Bilgi ve deneyimleriyle eğitimime sağladığı katkılardan dolayı Doç.Dr.Çiğdem AYDEMİR'e,

Tez çalışmalarım boyunca yardımını esirgemeyen ve tüm asistanlığım boyunca bilgi ve deneyiminden faydalandığım Uzm.Dr.Cebrail KISA'ya ve Uzm.Dr.Verda Tüzer'e,

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım burada adlarını sayamadığım 1. ve 2. Psikiyatri Kliniklerinin tüm uzmanlarına, yardımları ve dostlukları için tüm asistan arkadaşlarıma,

Sevgisi, sabrı, desteği ile her zaman yanımda olan meslektaşım, değerli eşim Dr.Serdar BULUT'a teşekkür ederim.

*Dr.Süheyla DOĞAN BULUT*

## KISALTMALAR

<b>D</b>	Dopamin
<b>EPS</b>	Ekstrapiramidal sendrom
<b>5 HT</b>	Serotonin
<b>HP</b>	Hiperprolaktinemi
<b>KMY</b>	Kemik mineral yoğunluğu
<b>OP</b>	Osteoporoz
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>DEXA</b>	Dual Enerji X-ray Absorbsiometri
<b>SD</b>	Standart deviasyon
<b>GnRH</b>	Gonadotropin salgılatıcı hormon
<b>AP</b>	Antipsikotik
<b>DSM-IV</b>	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
<b>NA</b>	Noradrenalin
<b>GABA</b>	Gama amino bütirik asit
<b>BOS</b>	Beyin omurilik sıvısı
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>TR</b>	Tirotropin salgılatıcı hormon
<b>MSS</b>	Merkezi sinir sistemi
<b>PIF</b>	Prolaktin inhibe edici faktör
<b>PRF</b>	Prolaktin salgılatıcı hormon
<b>VIP</b>	Vazoaktif intestinal peptid
<b>LH</b>	Lüteinizan hormon
<b>MD</b>	Major depresyon
<b>TNF</b>	Tümör nekrotizan faktör
<b>ANEAH</b>	Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
<b>VKI</b>	Vücut kitle indeksi
<b>SCID-I</b>	Eksen-1 Tanıları için Yarı Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis-I Disorder)
<b>SAPS</b>	Pozitif semptomları değerlendirme ölçeği
<b>SANS</b>	Negatif semptomları değerlendirme ölçeği

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
Tablo 6.1 Kadın ve erkek olguların klinik özellikleri.....	32
Tablo 6.2 Kadın ve erkek olguların antipsikotik tedavi özellikleri.....	34
Tablo 6.3 Prolaktini yükselten ve az etkileyen antipsikotik kullanan grupların prolaktin seviyeleri.....	35
Tablo 6.4 Prolaktini yükselten ve az etkileyen antipsikotik kullanan gruplarda klinik değişkenler .....	37
Tablo 6.5 Prolaktini yükselten ve az etkileyen antipsikotik kullanan gruplarda KMY değerleri .....	38
Tablo 6.6 Prolaktini yükselten ve az etkileyen antipsikotik kullanan gruplarda kemik kaybı olan ve olmayan olguların dağılımı .....	39

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni düşünce, algı, duygu ve davranış alanlarında bozulmalarla giden, yıkıcı özellikte olan, uzun süreli seyreden bir ruhsal bozukluktur. Klinik semptomların görünümü hastadan hastaya değiştiği gibi aynı kişide de zamanla değişebilir. Hastalığın günlük yaşama etkisi ağırdır, işlevselliği ve yaşam kalitesini önemli derecede bozar.<sup>1</sup>

1950'li yıllarda klorpromazinin keşfedilmesi ve antipsikotik (AP) etkinliğinin anlaşılmasından sonra dopamin reseptör blokajı yapan diğer tipik AP'ler de arka arkaya geliştirilmiş ve şizofreninin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmışlardır. Tipik AP'lerin mezolimbik sistem blokajına ek olarak mezokortikal, nigrostriatal ve tuberoinfundibuler yolaktaki dopamin 2 (D<sub>2</sub>) reseptörlerini de bloke etmeleri ve nigrostriatal sistem blokajına bağlı Ekstra Piramidal Sendrom (EPS) ve tuberoinfundibuler sistem blokajına bağlı prolaktin yükselmesi gibi istenmeyen yan etkilere yol açmaları yeni ilaç arayışlarına sebep olmuştur.

1970'li yılların başlarında EPS'ye yol açmayan ve prolaktini yükseltmeyen atipik AP'ler olarak adlandırılan grubun ilk örneği olan klozapin keşfedilmiştir. Daha sonraki yıllarda risperidon, olanzapin, ketiapin, amisülpirid, ziprasidon ve aripiprazol piyasaya çıkmıştır. Atipik AP'ler güçlü serotonin reseptör blokajına (5HT) oranla daha zayıf D<sub>2</sub> reseptör blokajı yapmaktadır. Tipik AP'lere göre tedaviye dirençli vakalarda etkinlikleri daha yüksektir. Mezolimbik sistem üzerine olan etkileri, nigrostriatal sistem ve tuberoinfundibuler sistem üzerine olan etkilerinden daha fazladır. Günümüzde atipik AP'lerin, tipik ilaçlara göre ekstrapiramidal yan etki ve tardiv diskinezi oranlarının daha düşük olduğu, prolaktin seviyelerini daha az yükselttikleri, etkinliklerinin daha üstün ve etkinlik alanlarının daha geniş olduğu bilinmektedir.<sup>2</sup>

Klinik olarak hiperprolaktinemi (HP), plazma prolaktin seviyesinin erkeklerde 18.00 ng/mL ve kadınlarda 30.00 ng/mL üzerinde olmasıdır. Özellikle postnatal dönemdeki kadınlar, ergenler ve çocuklar erkek hastalara göre AP tedavi sonucu HP gelişiminde yüksek risk altındadırlar.<sup>3-6</sup>

Tipik AP ajanların HP'ye yol açması hemen hemen evrensel bir olay haline gelmiş olmasına rağmen atipik AP'ler HP geliştirme açısından farklılık gösterirler. Bu durumun etkinlik ve yan etki profillerinin farklılığından ve bilinmeyen daha pek çok mekanizmadan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.<sup>7</sup> Klozapin ve ketiapinin

plazma prolaktin seviyelerini yüksek dozlarda bile arttırmadıkları, olanzapinin yüksek dozlarda prolaktin seviyesini arttırabildiği, risperidonun ve amisülpiridin tipik AP'lere benzer tarzda prolaktin seviyelerini arttırdığı bilinmektedir.<sup>8-14</sup>

HP oligomenore, polimenore ve amenore gibi menstrual düzensizliklere ek olarak galaktore, jinekomasti, seksüel disfonksiyon, infertilite, kadınlarda akne ve hirsütizm, kilo alımı, obezite ve duygudurum değişikliklerine yol açmaktadır.<sup>15</sup> Uzun süreçte HP kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma ve osteoporoza (OP) yol açabilir.<sup>16,17</sup>

Dünya Sağlık Örgütü'nce (WHO) OP, kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro yapısında bozulma sonucu kemik kırılganlığına yatkınlık ve kırık riskinde artış ile karakterize sessiz, epidemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir.<sup>18</sup> WHO, OP tanımını Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) yöntemi kullanılarak elde edilen KMY ölçümlerine ve kırık varlığına dayandırmaktadır. Buna göre KMY'nin -1 standart deviasyonun (SD) üstünde olması "normal", -1 SD ile -2,5 SD arasında olması "osteopeni", -2,5 SD'nin altında olması "osteoporoz" olarak kabul edilmektedir.<sup>18</sup>

OP gelişiminde kadınlar erkeklere göre daha fazla risk altındadırlar. Kalsiyum ve D vitamininin az, protein, fosfat, sodyum ve kafeinin fazla miktarda alımı, alkol ve sigara kullanımı, fiziksel aktivite yetersizliği ve tiroid hormonları, steroidler gibi ilaçların kullanımı da risk faktörleri içerisinde yer almaktadır. Obezite OP'den koruyucu bir faktördür.<sup>19</sup>

HP'nin neden olduğu düşük östrojen ve testosteron seviyeleri, kadın ve erkeklerde kemik rezorpsiyonu ve şekillenmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Kadınlarda artmış prolaktin seviyeleri gonadotropin salıverici hormonun (GnRH) pulsatif salınımını baskılayarak menstrual siklusa değişikliklere neden olmaktadır.<sup>20</sup> GnRH'ın sürekli yüksek olması hipöstrojenik duruma sebep olur.<sup>16</sup> Östrojen eksikliğinin osteoklastların yaşam süresini arttırırken, osteoblastların yaşam süresinde kısaltmaya yol açarak KMY'de düşümlere yol açtığı varsayılmaktadır.<sup>17,21</sup> Prolaktinin de osteoblastlar üzerinde direkt inhibe edici etkisi bulunmaktadır.<sup>22</sup>

Şizofreni hastaları hem AP kullanımına bağlı olarak hem de yetersiz egzersiz, kötü beslenme, güneş ışınlarına yetersiz maruziyet, sigara içimi ve polidipsinin daha sık görülmesi sebebiyle OP açısından artmış risk altındadırlar.

Bu çalışmada şizofreni tanısı alan hastalarda tipik AP ilaçlardan haloperidolün, atipik AP ilaçlarından ketiapin, olanzapin ve risperidonun prolaktin seviyeleri üzerine

etkisinin saptanması, uzun süre AP kullanan hastalarda HP'nin KMY üzerine etkilerinin saptanması ve şizofreni hastalarının hastalık süresi, kullanılan AP dozu ve kullanım süresi, yaşam koşullarının osteoporoz gelişme riski üzerine etkilerinin saptanması amaçlanmaktadır.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Şizofreninin tarihçesi

Şizofreni, genç yaşta başlayan, kişinin kendine özgü içe kapanım dünyasında yaşadığı, düşünce, duygu ve davranışlarda önemli bozulmaların görüldüğü ruhsal bir bozukluktur.<sup>23</sup>

17. yüzyılda Willis'in, 18. yüzyılın başında İngiltere'de John Haslam ve George Man'ın tanımladığı gençlik çağında başlayan içe kapanma ve düşünce bozukluğu ile seyreden ve bir ad veremedikleri bozukluğun şizofreni olduğu düşünülebilir.

İlk kez Morel "Dementia Praecox" (erken bunama) deyimini kullanmış, 1871 yılında Hecker hebefreniyi ve 1874'de Kahlbaum katatoniyi tanımladıktan sonra, 1896'da Kraepelin bu iki hastalık tipine paranoid ve basit tipleri de ekleyerek, hepsini "Dementia Praecox" başlığı altında toplamıştır. Bleuler dementia praecox yerine zihin yarılması anlamına gelen "Schizo-phrenia" terimini kullanmış ve şizofreninin otizm, ambivalans, çağrışım çözülmesi ve anormal duygulanımdan oluşan dört temel belirtisini tariflemiştir.<sup>24,25</sup>

Kurt Schneider işitme varsanıları, dış güçler tarafından bedenini etkilediğini düşünme, düşünce yayılması, düşünce sokulması gibi sadece şizofreniye özgü sanrı ve varsanılardan oluşan bir grup belirtiyi "birinci sıra belirtiler" olarak adlandırmış ve şizofreni tanısında bunlara öncelik vermiştir.<sup>25</sup>

Timothy Crow pozitif ve negatif belirtilerden oluşan iki farklı şizofreni alt tipi olduğunu ileri sürmüştü ve Strauss bunu desteklemiştir. 1994 yılında yayınlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM-IV) tanı ölçütlerine negatif belirtiler de eklenmiştir.<sup>26</sup>

### 2.2 Epidemiyoloji

Dünyanın değişik bölgelerinde yapılan epidemiyolojik araştırmalarda şizofreninin nokta yaygınlığı % 0.06-1.7 arasında bulunmuştur.

Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmekle birlikte, başlangıç yaşı erkeklerde genel olarak 15-25, bayanlarda ise 25-35'dir. Şizofreni tanısı almış kişilerde evlilerin

oranı toplum ortalamasının altındadır ve toplumsal olarak alt sınıfta olanlarda daha yüksek oranda görülmektedir.<sup>27</sup>

Şizofreninin göçmen kişiler arasında sık olduğuna ilişkin yayınlar bulunmaktadır. Şizofreni insidansı şehirlerde ve endüstriyel bölgelerde köylere göre daha yüksek orandadır.<sup>27</sup>.

## **2.3 Etiyoloji**

### **2.3.a Stres yatkınlık modeli**

Stres yatkınlık modeline göre şizofreniye karşı yatkınlığı bulunan bir kişi stres yaratan biyolojik (örn: infeksiyon) veya psikolojik (örn: aile içi sorun veya bir yakının ölümü) bir durumla karşılaştığında şizofreni belirtileri geliştirebilir.<sup>24-26</sup>

### **2.3.b Nörobiyolojik teoriler**

Son yıllarda yapılan çalışmalarda limbik sistem, frontal korteks, serebellum ve bazal gangliyi içeren patofizyoloji üzerinde durulmaktadır. Kendi aralarında bağlantıları olan bu dört alandan birindeki işlev bozukluğu, bir diğerindeki primer patolojik süreci etkileyebilir. Beyin görüntüleme yöntemleri ve postmortem beyin dokularındaki nöropatolojik çalışmalar, şizofreni hastalarının bir bölümünde limbik sistemin primer patolojide potansiyel bölge olduğunu göstermiştir.<sup>24</sup>

### **2.3.c Nörogelişimsel teoriler**

Şizofreni hastasının DNA'sındaki bir anormallik, prenatal dönem ve erken çocukluk dönemindeki beyin gelişimi ve bağlantı oluşma aşamasında yanlış sinaptik bağlantıların kurulmasına neden olabilmektedir. Bu durum nöron seleksiyonu ve göçünün erken evrelerinde, fetal beyin gelişiminde ortaya çıkan anormalliklerden kaynaklanmaktadır.<sup>28</sup>

## **2.3.d Nörotransmitterlerle ilgili teoriler**

### **2.3.d.1 Dopamin hipotezi**

Dopaminerjik nöroanotomi ventral tegmentumdan limbik sisteme ve korteks ile septohipokampal alana uzanan mezolimbik ve mezokortikal sistemler, substansiya nigradan striatuma uzanan nigrostriatal sistem ve hipotalamustan hipofize uzanan tuberoinfundibuler sistemden oluşmaktadır.

Dopamin hipotezi, şizofrenide dopamin yolaklarının etkinliğinde bir artış olduğunu öne sürer. Amfetamin ve kokain gibi dopamin etkinliğini arttıran maddelerin normal kişilerde psikoz benzeri bir tabloya yol açması ve postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke eden nöroleptiklerin şizofreni belirtilerini yatıştırması, dopamin hipotezini desteklemektedir.<sup>23,24,28</sup>

Tipik antipsikotiklerin sanrı, varsanı ve pozitif yapısal düşünce bozukluğu gibi pozitif belirtileri yatıştırırken, anhedoni, avolüsyon, affektif küntleşme ve aloji gibi negatif belirtileri aynı düzeyde etkilememesi, hatta negatif belirtilerde şiddetlenmeye yol açması hipotezin yeniden kurgulanmasını zorunlu kılmaktadır. Bazı araştırmacılar prefrontal ve diğer kortikal alanlarda dopamin etkinliğinin azaldığını ve bu durumun negatif belirtilerden sorumlu olduğunu, buna karşın subkortikal ve limbik bölgelerdeki etkinlik artışının pozitif belirtilere yol açtığını ileri sürmektedir. Prefrontal korteksin subkortikal ve limbik bölgelerdeki dopamin iletimini baskıladığı ve prefrontal dopamin etkinliğindeki bir azalmanın bu bölgelerde bir etkinlik artışına neden olduğunu kabul eden yaklaşım söz konusu çelişkiyi aşmak üzere ileri sürülmüştür.<sup>24</sup>

### **2.3.d.2 Serotonin**

Şizofrenide öne sürülen serotonin hipotezi kaynağını liserjik asid dietil amidin halüsünojen özelliklerinden ve periferik olarak serotonin antagonize ettiği gözleminden almıştır. Bu gözlemler sonucunda şizofreninin serotonin eksikliği sonucu ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür. Son yıllarda serotonin ile ilgili yapılan çalışmalar serotoninin daha çok negatif belirtili şizofreniyle ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmalar, hızla kullanıma giren 5HT<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinin negatif belirtiler başta olmak üzere AP etkinliğe sahip olduklarını göstermektedir.<sup>29</sup>

Özellikle 5HT<sub>2</sub> reseptör antagonizmasının psikotik belirtilerin azaltılmasında önemli olduğu ve D<sub>2</sub> reseptör antagonizmasıyla ilişkili hareket bozukluklarının gelişmesine karşı hafifletici etkisinin bulunduğu vurgulanmıştır.<sup>24,28,30</sup>

### **2.3.d.3 Noradrenalin (NA)**

Dopaminerjik ve noradrenerjik aktivite arasındaki ilişkinin açık olmamasına karşın, noradrenerjik sistemin dopaminerjik aktiviteyi düzenlediğini öne süren veriler giderek artmaktadır. Şizofreni hastalarının bir kısmında beyinde ve beyin omurilik sıvısında (BOS) NA'nın arttığı ve bu yolla dopamin seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir.<sup>23,25,26,28</sup>

### **2.3.d.4 Gama amino bütirik asit (GABA)**

Teorik olarak inhibitör GABA-erjik nöron kaybı dopaminerjik ve NA-erjik nöronlarda hiperaktiviteye yol açmaktadır. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, şizofreni hastalarında prefrontal ve singulat kortekste GABA-erjik nöron yitimi saptanmıştır.<sup>25,28,30</sup>

### **2.3.d.5 Glutamat**

Öne sürülen hipotezlerde glutamatın hipoaktivitesi, hiperaktivitesi ve yol açtığı nörotoksite üzerinde durulmaktadır.<sup>24,26,28</sup>

### **2.3.e Viral-İmmün Hipotez**

Şizofrenide çeşitli immünolojik anormallikler tespit edilmiştir. Bunlar T hücresi interleokin-2 (IL-2) üretiminde azalma, periferik lenfositlerin yanıtında ve sayılarında azalma, nöronlara karşı anormal hücrel ve humoral aktivite artışı ve beyine yönelik antikörlerin bulunmasıdır. Bu immünolojik değişiklikler nörotoksik virüslerin ya da bir otoimmün bozukluğun çeşitli etkileri sonucunda gelişmiş olabilir.<sup>25</sup>

### 2.3.f Genetik Etkenler

Genetik alışmalar, şizofreninin geçişinde genetik bir komponent olduğunu öne sürmektedir. Monozigot ikizlerde hastalık konkordansı %33-78 arasında değişirken, dizigot ikizlerde %8-28 arasında değişir. şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında şizofreni geleişme riski, normal kişilerin akrabalarına göre en az beş kat daha yüksektir. Ebeveynlerinin her ikisi de şizofreni hastalığına sahip olan bireylerde hastalığın geleişme riski %40 artmaktadır.<sup>30,31</sup>

### 2.4 Tanı

Günümüzde klinik uygulamada DSM-IV-TR tanı ltleri kullanılmaktadır.

#### **DSM-IV-TR şizofreni tanı ltleri:**

A- zgl belirtiler: Bir aylık dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması:

- 1- hezeyanlar
- 2- halüsinasyonlar
- 3- dezorganize konuşma
- 4- ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
- 5- negatif semptomlar, yani affektif donukluk, aloji ya da avolisyon

B- Toplumsal/ mesleki işlev bozukluğu: İş, kişiler arası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır.

C- Süre: Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur. Bu 6 aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A tanı ölçütünü karşılayan semptomları kapsamalıdır; prodromal ya da residüel semptomların bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da residüel dönemlerde, sadece negatif semptomlarla ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçimleriyle kendilerini gösterebilir.

D- Şizoaffektif bozukluğun ve duygudurum bozukluğunun dışlanması: Şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya (1) aktif-evre semptomları ile birlikte aynı zamanda majör depresif, manik ya da mikst epizodlar ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif-evre semptomları sırasında duygudurum epizodları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

E- Madde kullanımının/ genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F- Bir yaygın gelişimsel bozuklukla olan ilişkisi: Otistik bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da halüsinasyonlar da varsa şizofreni ek tanısı konulabilir.<sup>32</sup>

## 2.5 Tedavi

AP ilaçlar tipik ve atipik olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Tipik AP'lerin etki mekanizmaları esas olarak mezolimbik sistemdeki D<sub>2</sub> reseptörlerinin bloke edilmesi ve depolarizasyon inaktivasyonuna bağlı olarak ventral tegmental dopamin nöronlarında ateşleme hızında azalma olmasıyla ilişkilidir. Tipik AP'ler ağız yoluyla alındıktan sonra beyin tamamına dağılım gösterirler. Mezolimbik sistem blokajına ek olarak mezokortikal, nigrostriatal ve tuberoinfundibuler yolaktaki D<sub>2</sub> reseptörlerini de bloke ederler. Mezokortikal sistemin blokajı ile duygusal küntleşme ve bilişsel sorunlar ortaya çıkar. Nigrostriatal sistemin blokajı ile ekstrapiramidal sistem bulgularına yol açarlar. Dördüncü dopamin yolağı olan tuberoinfundibuler yolağın blokajı ile de plazma prolaktin konsantrasyonlarında artış meydana gelmektedir.<sup>28</sup>

Atipik AP'ler 5HT<sub>2</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörlerini antagonize eden ilaçlardır. Serotonin Dopamin Antagonistleri olarak adlandırılırlar. Mezokortikal sistemde 5HT<sub>2</sub> blokajı ile dopamin salınımını arttırarak negatif belirtileri iyileştirirler. Tipik AP'lere göre tedaviye dirençli vakalarda etkinlikleri daha yüksektir. Mezolimbik sistem üzerine olan etkileri, nigrostriatal sistem ve tuberoinfundibuler sistem üzerine olan etkilerinden daha fazladır. Böylece az oranda EPS'ye yol açarlar. Prolaktin seviyesini ya hiç arttırmazlar ya da az oranda arttırırlar. Psikotik belirtiler üzerine olan etkilerine ek olarak duygudurum düzenleyici etkileri de bulunmaktadır.<sup>28</sup>

Antipsikotik ilaçların sınıflandırılması:

1- Fenotiyazinler

- a) Alifatik: klorpromazin, promazin, trifluoperazin
- b) Piperidin: tiyoridazin, mezoridazin, piperasetazin
- c) Piperazin: flufenazin, trifluoperazin, asetofenazin, perfenazin, proklorperazin

2- Tiyoksantenler:

- a) Alifatik: klorprotiksen, zuklopentiksol, flupentiksol
- b) Piperazin: tiyotiksen

3- Butirofenonlar: haloperidol

4- Dibenzoksazepin: loksapin

5- Dihidroindolonlar: molindon

6- Difenilbutilpiperidin: pimozid, penfluridol

7- Dibenzodiazepinler: klozapin

8- Atipik nöroleptikler: melperon, sülpirid, klozapin, olanzapin, risperidon, sertindol, ziprosidon, ketiapin, amisülpirid.<sup>33</sup>

## 2.6 Prolaktin

İlk olarak 1970 yılında tanımlanmış olan prolaktin, 199 aminoasitten oluşmaktadır.<sup>34,35</sup> Prolaktinin sentez ve salınımı primer olarak ön hipofizde bulunan laktotrop veya mammotrop olarak adlandırılan hücrelerden yapılır. Ön hipofize dağılmış bu hücrelerde 4 farklı hücre tipi tanımlanmıştır. Hayvanlarda cinsel ve fizyolojik durumları incelemek için yapılan çalışmalarda hipofizin %20-50'sinin bu hücrelerden oluştuğu gösterilmiştir. Laktotroplar fonksiyonel ve morfolojik olarak heterojenite gösterirler. Fonksiyonel heterojenite sekresyon özelliklerinden kaynaklanır ve yerleşime bağlıdır. Hipofizin ön lobunun dış tarafında bulunan laktotrop hücreler tirotropin salgılatıcı hormona (TRH) artmış yanıt gösterirken, iç tarafında bulunan hücreler katekolamin ve dopamine daha iyi yanıt verirler.<sup>36</sup>

## 2.6.a Prolaktinin salınımı ve salınımının düzenlenmesi

Prolaktin salınımı sadece ön hipofiz ile sınırlı değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda prolaktinin hipotalamus, telensefalon, hipokampus, amigdala, kaudat septum, beyin kökü, omurilik, koroid pleksus ve dolaşım organlarında da üretilip salgılandığı gösterilmiştir.<sup>37,38</sup> İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda plasenta, lenfositler ve meme epitel hücrelerinden de prolaktin salınımı olduğu bildirilmiştir.<sup>36</sup>

Memelilerde meme bezi ve overler prolaktinin başlıca etki ettiği organlardır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda merkezi sinir sisteminde (MSS) çok sayıda prolaktin bağlayıcı alan bulunmuştur. Beynin en önemli kemosensitif alanlarından olan area postrema da çok sayıda prolaktin bağlayıcı alan bulunmaktadır. Hipofiz bezi, kalp, akciğer, dalak, karaciğer, pankreas bezi, böbrekler, adrenal bez, uterus, iskelet kası ve deri prolaktinin diğer bağlanma alanlarıdır.<sup>36</sup>

Prolaktin salınımı diüurnal bir ritim göstermektedir. Kan seviyesi uykunun başlangıcında kısa bir artış göstermekte, gece boyunca pik yapmakta, uyanınca kısa bir düşüş göstermekte ve öğle vaktine kadar giderek azalmaktadır.<sup>39</sup> Uyku başlangıcından yaklaşık 4 saat sonra azami etki düzeyinin %40'ına ulaşmaktadır.<sup>40</sup> Yiyecekler, özellikle öğle vakti beslenme prolaktin seviyesini artırmaktadır.<sup>41</sup> Prolaktin düzeyi dalgalanma göstermeye meyillidir. Bu durum özellikle de post menopozal kadınlarda belirgindir.<sup>42</sup> Kadınlarda erkeklere oranla daha geniş amplitüde salgılandığı gösterilmiştir. Serum prolaktin seviyeleri aynı zamanda mevsimsel değişiklikler de göstermektedir. Browne, ortalama prolaktin seviyelerinin kış mevsiminde %30 daha yüksek olduğunu saptamıştır.<sup>43</sup>

Prolaktinin ön hipofiz bezinden salınımının hipotalamusta oluşan prolaktin inhibe edici faktör (PIF) adı verilen dopamin tarafından düzenlenmektedir. Hipotalamik hipofiz portal sistem yoluyla ön hipofize ulaşan dopamin, laktotrop hücrelerdeki dopamin reseptörlerine bağlanarak hücre içine alınır ve sekretuar granüllerdeki lizozomal prolaktin yıkımının artmasında rol oynar. Böylelikle salınacak prolaktin seviyesi azalmış olur. Tipik AP'lerin ön hipofizdeki D<sub>2</sub> reseptörlerini bloke ederek birincil olarak prolaktin seviyelerini yükselttikleri düşünülür. AP'lerin D<sub>2</sub> reseptörlerine olan afiniteleri, AP'lerin indüklediği HP ile ilişkilidir.<sup>44</sup>

TRH'nın laktotroplarda doza bağımlı olarak prolaktin salınımını arttırdığı ve prolaktin salgılatıcı faktör (PRF) olarak rol oynadığı düşünülmektedir. TRH'nın bu etkileri laktotroplar üzerinde in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir.<sup>45,46</sup> TRH dışında serotonin, vasopressin, vazoaaktif intestinal peptid (VIP), oksitosin, prostoglandinler, kolesistokinin, opiatlar, östrojenler, histamin ve NA prolaktin salınımını uyarmaktadır.<sup>46</sup> Serotoninin, dopaminin etkisini azaltarak ve PRF aktivitesini artırarak prolaktin stimülasyonuna neden olduğu düşünülmektedir.<sup>40,47</sup>

Prolaktin ve östrojen arasındaki ilişki ve etkileşim oldukça karmaşıktır. Östrojenler laktotropların dopamine olan hassasiyetlerini azaltarak ve TRH reseptörlerinin sayısını artırarak HP'yi indükler. Buna ek olarak östrojenler, laktotropları doğrudan etkileyerek prolaktin gen transkripsiyon ve ekspresyonunu, mitotik aktivite ile DNA sentezini etkilemektedir.<sup>48,49</sup> Östrojen, prolaktin salınım ve depolanmasını da artırarak prolaktin seviyelerini yükseltmektedir.<sup>50</sup> Östrojenin ekzojen ya da endojen nedenlerle artması prolaktin seviyelerinde yükselmeye yol açar. Ancak bu yükselme hipoöstrojenizme yol açacak kadar olmamaktadır.<sup>51,52</sup>

Prolaktin salınımı ile sonuçlanan en iyi bilinen iki fiziksel stimulan emzirme ve koitus sırasında serviksin uyarılmasıdır. Bunlar nöroendokrin reflekslerdir. Hipotalamusun preoptik bölgesinin serviksten ve meme bezlerinden uyarı aldığı düşünülmektedir.<sup>53</sup> Emzirme, portal kan akımındaki dopamin miktarının azalmasına ve VIP miktarının artmasına neden olur.<sup>54</sup>

Serum prolaktin seviyesi, beslenme, koku, stres ve ışık gibi çeşitli fizyolojik değişkenlerden etkilenmektedir. Prolaktin psikolojik stresörlere oranla fizyolojik stresörlere daha çok yanıt vermektedir.<sup>53</sup>

## **2.6.b Prolaktinin fonksiyonları**

Prolaktinin birçok görevi olmasına rağmen özellikli görevleri, böbrek ve adrenokortikotropik aktivite ile ovaryen ve adrenal steroidlerle sinerjistik etkileridir.<sup>43</sup>

Prolaktinin en iyi tanımlanmış fonksiyonu, hamilelikte meme bezinin büyümesi ve gelişmesi, laktasyon için süt hazırlanması, süt sentezi ve süt sentezinin düzenlenmesidir. Salgılanan prolaktin miktarı emme miktarına bağlı olup üretilen süt miktarı da bununla ilişkilidir.<sup>36</sup>

Prolaktinin ovaryen fonksiyonlara etkileri türlere ve menstrüel siklusun dönemlerine göre değişiklik göstermektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda prolaktin salınımında menstrüel döngüsellik gösterilememiştir. Sadece bir çalışmada, geç foliküler fazda erken foliküler faza göre %50 daha fazla prolaktin sekresyonu olduğu gösterilmiştir.<sup>45</sup> Prolaktin hamilelikte lüteal hücrelerde hipertrofiye yol açar ve luteinizan hormonu (LH) yıkan enzimi inhibe eder.<sup>36,45</sup> LH aktivitesinin artışı korpus luteumdan progesteron salınımının artmasına neden olmaktadır.<sup>36</sup> Prolaktinin ovaryan LH reseptörlerinin sayısını arttırarak progesteron salınımını arttırdığı gözlenmiştir.<sup>55</sup> Progesteron fertilize ovumun implantasyonu için gereklidir. Aynı zamanda hamileliğin devamından ve gonadotropin salınımını inhibe ederek ovulasyonun engellenmesinden de sorumludur. Prolaktinin foliküler gelişimin erken evrelerinde progesteron salınımını inhibe ederken, luteal faz sırasında progesteron salınımını arttırdığı gözlenmiştir.<sup>55</sup>

Erkek sıçanlarda, prolaktinin LH reseptörlerinin sayısını ve Leydig hücrelerinde LH'nin steroidojenik etkilerini arttırdığı, dolayısıyla testosteron üretimini arttırdığı gözlenmiştir. Prolaktinin testosteronun seminal vezikül üzerine olan etkilerini arttırmada rolü olduğu ve androjen geri alımını arttırırken, prostatta 5-alfa redüktaz aktivitesini arttırdığı gözlemlenmiştir. Testosteron ise prostattaki prolaktin reseptör sayısını düzenlemektedir.<sup>45</sup> Erkeklerde prolaktinin fazla miktarda salınımı pulsatil GnRH salınımını azaltır ve azaltma derecesine göre steroidogenez ve spermatogenezde bozukluklara yol açar.<sup>56</sup>

Hayvanlarda prolaktinin en iyi tanımlanmış fonksiyonu emzirme, yuva inşası gibi ebeveyn davranışları üzerinedir. Hayvan çalışmaları, prolaktinin bu etkisini hipotalamusun median preoptik alan üzerine olan etkisi ile sağladığını göstermektedir.<sup>57</sup>

Prolaktin çeşitli interleokinlerin (IL-2 ve diğerleri) seviyelerini etkilemektedir. Prolaktin reseptörleri; B hücreleri, T hücreleri ve monositlerde tanımlanmıştır. Prolaktin normal lenfosit hücrelerinde de sentezlenmektedir. Prolaktinin mononükleer hücrelerden salındığı ve immün hücrelere otokrin ve parakrin etkiler yaptığı tahmin edilmektedir.<sup>58</sup> Hipofizden ve mononükleer hücrelerden salınan prolaktin immün sistemi düzenlemektedir. AP'lerin indüklediği prolaktin artışı immün sistemi güçlendirmektedir. Tedavisiz şizofreni hastalarında immün sistem yetmezlikleri ortaya çıkabilmektedir.<sup>59</sup>

Hayvan çalışmalarında prolaktinin böbreğin proksimal tübülüsüne etki ederek sodyum, potasyum ve su tutulumuna neden olduğu gösterilmiştir.<sup>60,61</sup> Prolaktin, hayvanlarda barsak epitel hücreleri arasındaki sıvı, sodyum klorid ve kalsiyum transportundan da sorumludur.<sup>62,63</sup> Tüm bu bulgular prolaktinin su dengesi üzerine rolü olduğunu göstermektedir. Ancak insanlarda bu konuda sistematik çalışmalar bulunmamaktadır.<sup>36</sup>

Yeterli çalışma olmamakla birlikte, insanlarda prolaktin ve büyüme hormonunun damar gelişimine öncülük ettiği bilinmektedir.<sup>64</sup>

## **2.7 Hiperprolaktinemi**

Klinik olarak HP, plazma prolaktin seviyesinin erkeklerde 18 ng/mL ve kadınlarda 30 ng/mL üzerinde olmasıdır.

HP'nin çok çeşitli sebepleri vardır. MSS'de hipotalamusu etkileyen ya da hipotalamusta lokalize yer kaplayan herhangi bir lezyon HP'ye yol açabilir. Ön hipofizdeki tümörler özellikle de prolaktinomalar en sık nedendir. Boş sella sendromu ve akromegali gibi diğer hipofiz hastalıkları da prolaktin seviyesini arttırabilir. Normal egzersiz, hipoglisemi gibi medikal durumlar ya da cerrahi operasyonlar fizyolojik strese yol açarak HP'ye neden olabilirler.<sup>65</sup> Prolaktin mekanizmasını bozan siroz ve kronik böbrek yetmezliği gibi sistemik hastalıklar da HP'ye yol açarlar. Gebelikte de östrojen etkisiyle prolaktin yükselmektedir.<sup>48-50</sup>

Antidepresan ve AP tedaviler de bu duruma neden olabilir. Hastalarda prolaktin artışına neden olan ilaç kullanım öyküsü olsa da HP'ye neden olan diğer durumlar da dikkate alınmalıdır.

### **2.7.a Antipsikotiklerin yol açtığı hiperprolaktinemi**

Hipotalamustan tuberoinfundibuler sisteme salınan dopamin tarafından ön hipofiz laktotrop hücrelerdeki D<sub>2</sub> reseptörleri aktive edilerek prolaktin salınımı tonik olarak inhibe edilmektedir. Tipik AP'ler dopaminerjik inhibisyonu bloke ederek prolaktin seviyesini arttırmaktadırlar.<sup>66</sup>

AP'lerle yapılan çalışmalarda kadınlarda %60-75, erkeklerde %34-43 oranlarında HP geliştiği bildirilmiştir.<sup>67,68</sup> Özellikle ergenler ve çocuklar, postnatal dönemdeki kadınlar, AP tedavi sonucu HP gelişiminde yüksek risk altındadırlar.<sup>3-6</sup>

402 hastalık çok merkezli bir çalışmada HP'nin kadınlarda erkeklere göre 2.6 kat ve üreme çağındaki kadınlarda postmenapozal kadınlara göre 2.3 kat fazla geliştiği bildirilmiştir.<sup>67</sup>

Şizofreni hastaları tipik AP'leri kullanmaya başladıktan kısa bir süre sonra prolaktin seviyelerinde yükselme oluşur.<sup>4,11,69-72</sup> Bu durum bazı hastalarda dakikalar, bazı hastalarda ise saatler içinde gelişir. Çalışmalarda AP'lerin terapötik dozlarında, tedavinin ortalarında (3-9 haftalar arasında) bazal prolaktin seviyelerinin ortalama 10 kat arttığı saptanmıştır.<sup>4,8,9,66,73</sup>

Günlük 200 mg klorpromazin ya da 0,5-1,5mg haloperidol gibi düşük doz AP uygulamalarında bile prolaktin yükselmesi olabilmekte, ilaç dozu arttırıldıkça prolaktin seviyeleri de orantılı olarak artmaktadır.<sup>66,74,75</sup>

Öte yandan bazı hastalarda tedavinin ilerleyen aylarında AP'lerin hipofizdeki etkilerine karşı nedeni tam olarak bilinmeyen kısmi tolerans gelişebildiği ifade edilmektedir.<sup>76,77</sup> Ancak karşı görüşü savunanlar prolaktin seviyelerinin tedavi başlangıcında ölçülmediğini bu nedenle tolerans gelişiminden söz edilemeyeceğini belirtmişlerdir.<sup>78</sup> Bazı hastalarda tolerans gelişiyor olarak kabul edilse de uzun süre tedavi alan hastaların prolaktin seviyelerinin tedavi almayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bilinmektedir.<sup>79,80</sup>

Oral antipsikotiklerin kullanımının sonlandırılması ile birlikte prolaktin seviyeleri 48-96 saat içerisinde normal seviyelere inmeye başlar. Öte yandan prolaktin seviyelerinin normal değerlere inmesi 3 haftayı bulabilir. Bu gecikme ilaçların ve yağ dokusunda depolanan metabolitlerinin yarılanma ömründen kaynaklanmaktadır. Yağ bazlı depo AP tedaviler genellikle prolaktin seviyelerinde dirençli bir yükselmeye yol açarlar ve bu ilaçların kullanımının sonlandırılmasına rağmen prolaktin seviyeleri 6 aya kadar yüksek seyredebilir.<sup>81,82</sup>

Atipik AP'ler minimal ekstrapiramidal semptomlara yol açan ajanlardır. Amisülpirid, aripiprazol, klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon, ziprasidon ve zotepin bilinen atipik antipsikotiklerdir. Atipik AP'ler HP geliştirme açısından farklılık gösterirler. Bu durumun etkinlik ve yan etki profillerinin farklılığından ve bilinmeyen daha pek çok mekanizmadan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.<sup>7</sup>

Klozapin ve ketiapinin plazma prolaktin seviyelerini yüksek dozlarda bile arttırmadıkları kabul edilmekte, bu durumun da D<sub>2</sub> reseptörlerinin daha az işgal edilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>8,11,13,83</sup> Kapur ve arkadaşları klozapin ve ketiapinin D<sub>2</sub> reseptörlerine daha gevşek bağlanması ve bağlandığı zaman da

endojen dopamin ile daha çabuk yer değiştirmesinin, HP'ye karşı koruyucu bir faktör olduğunu iddia etmiştir. Klozapine haloperidol eklenmesi ile D<sub>2</sub> reseptörlerinin %55'den %79'a çıkan işgali sonucunda prolaktin seviyeleri artar.<sup>84</sup>

Olanzapin prolaktin seviyeleri üzerine minimal etkilidir. Yüksek dozlarda prolaktinin seviyesini arttırabilir. Bu nedenle olanzapin "prolactin-sparing" (prolaktin üzerine etkileri az olan) grupta yer almaktadır.<sup>9,14,85</sup> Risperidon ve amisülpirid ise "prolactin-raising" (belirgin ve devamlı prolaktin seviyelerinde yükselmeye yol açan) gruptadır.<sup>8-14</sup>

Amisülpirid ve flupentiksölün karşılaştırıldığı çift kör, randomize bir çalışmada prolaktin seviyeleri 4 haftalık süre sonunda amisülpirid grubunda 10 kat, flupentiksöl grubunda 5 kat artmıştır.<sup>10</sup>

Kleinberg ve arkadaşlarının farklı doz uygulamalarının prolaktin seviyelerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, haloperidol ve risperidonu karşılaştırmışlardır. Her iki ajanın da doz bağımlı olarak kadın ve erkeklerde prolaktin seviyelerinde yükselmeye yol açtığı, günlük 16 mg risperidonun 10 mg haloperidolden, 20 mg haloperidolün ise 16 mg risperidondan daha fazla prolaktin artışına neden olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada 20 mg haloperidol ile 4-6mg risperidonun prolaktin seviyelerinde benzer artış yapmasına karşın, risperidonun amenore (%7) ve galaktoreye (%1) daha az sebep olduğu gösterilmiştir ki bu oranlar plasebodan farksızdır. Çalışmada risperidon tarafından oluşturulan prolaktin artışının klinik etkilerle korele olmadığı ifade edilmiştir.<sup>86</sup>

Prolaktin seviyeleri yüksek olan hastalarda klozapin ve risperidon tedavisine geçişin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, klozapin alan grupta prolaktin seviyeleri normal referans aralığa gerilerken, risperidon alan grupta değişiklik gözlenmemiştir.<sup>87</sup>

Olanzapin, risperidon ve haloperidolün karşılaştırıldığı çalışmada, risperidon ile tedavi edilen hastalarda olanzapin ve haloperidol grubuna göre plazma prolaktin seviyelerinde anlamlı yükselme saptanmıştır.<sup>85</sup>

Risperidon kullanımı sonucu HP'ye bağlı menstrüel ve cinsel fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda olanzapin tedavisine geçilmesi ile semptomların gerilediği ve prolaktin seviyelerinin anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir.<sup>88</sup>

Zotepinin kısa ve uzun dönem tedavi sonrasında prolaktin seviyesinde yükselmeye yol açabildiği, ziprasidon ve aripiprazolün ise prolaktin seviyesinde geçici ve hafif bir yükselmeye yol açtığına ilişkin çalışmalar mevcuttur.<sup>89-91</sup>

HP oligomenore, polimenore ve amenore gibi menstrual düzensizliklere ek olarak galaktore, jinekomasti, seksüel disfonksiyon (libidoda azalma, uyarılma ve orgazm bozuklukları), infertilite, kadınlarda akne ve hirsütizm, kilo alımı, obezite ve duygudurum değişikliklerine yol açmaktadır.<sup>15</sup> Uzun süreçte HP KMY’de azalma ve osteoporozla yol açabilir.<sup>16,17</sup> Tedavi edilmeyen kronik HP’nin otoimmün hastalıklar ve meme kanserinden de sorumlu olabileceği düşünülmektedir.<sup>92,93</sup>

## **2.8 Şizofreni hastalarında hiperprolaktinemi, kemik mineral yoğunluğunun azalması ve osteoporoz**

WHO’ya göre OP, kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisinde bozulma sonucu kemik kırılganlığına yatkınlık ve kırık riskinde artış ile karakterize sessiz, epidemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir.<sup>94</sup>

Kemiğin yoğunluğu kemiğin fizyolojik ve patofizyolojik durumunun önemli bir göstergesidir. Bu nedenle WHO OP tanımını radyasyon kaynağı olarak röntgen tüpünün kullanıldığı, ışının dual fotonlu olduğu, küçük çaplı ancak daha yüksek doğrulukta kısa çekim sürelerine olanak tanıyan ve tutarlı bir yöntem olan DEXA yöntemi kullanılarak elde edilen KMY ölçümlerine ve kırık varlığına dayandırmaktadır. Buna göre genç erişkinlere göre KMY’nin -1 SD’nin üstünde (t skoru  $\geq -1$ ) olmasını “normal”, -1 SD ile -2,5 SD arasında olmasını (t skorunun  $< -1$  ve  $> -2.5$  olması) “osteopeni”, -2,5 SD’nin altında olmasını (t skoru  $\leq -2.5$ ) “osteoporoz”, bir ya da daha fazla bölgede kırık olmasını “yerleşmiş osteoporoz” olarak kabul etmektedir.<sup>95,96</sup>

Kemik yapımı doğumda aktiftir, hayatın ilk birkaç yılında azalmaya başlar ve pubertede üreme hormonlarının pik yapmasıyla tekrar yapım hızlanır. Bu süreçlerin hepsi pozitif iskelet balansı (KMY’de artış) olarak bilinir. Yaşlanmayla özellikle menapozla birlikte iskelet dengesi hızla negatifleşir.<sup>16</sup>

Seks hormonları, iskeletin seksüel dimorfizmini sağlar, pubertede büyümenin ani hızlanmasını düzenler ve puberte sonrası epifizyal büyüme plaklarının kapanmasını sağlayarak uzun kemiklerin büyümesini sonlandırmada etkili olurlar. Sonraki yıllarda ise hem encondral, hem de intramembranöz kemik yapımını ve endokortikal kemik rezorpsiyonunu etkilerler. Adölesan dönemde, kemik kütlesi uzun kemiklerde, kemik çapında, kortikal kemik kalınlığında ve trabeküler kemik kütlesinde devamlı bir artış gösterir. Yetişkin kadında östrojenin, trabeküler kemiğin yeniden yapılanmasının baskılanmasını sağlayarak ve osteoblast ile osteoklast arasındaki

dengeyi koruyarak, kemik kitlesinin devamında önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Östrojen, periferik monositlerdeki IL-1'i ve osteoblastlardaki diğer sitokinleri, bir çekirdek transkripsiyon faktörü olan östrojen reseptörü aracılığıyla doğrudan inhibe eder.<sup>97,98</sup> Androjenler, D vitamini, Paratiroid hormon gibi dolaşım hormonları, insülin like growth faktör, transforming growth faktör, paratiroid hormonla ilişkili peptid, prostoglandinler, tümör nekrozite edici faktör (TNF) ve osteoprotegrin ligand gibi lokal faktörler kemik yapımını düzenlerler.<sup>96</sup> TNF-alfa, GM-CSF ve IL-6, kemik yapımı/ yıkımı (turnover) üzerine etkileri olan diğer sitokinlerdir. Östrojen eksikliği, bu sitokinlerin daha fazla yapılmasına yol açarak kemik dokusunu rezorbe eden osteoklastların oluşumunu teşvik eder ve kemik rezorpsiyonunun, kemik oluşumundan daha fazla olması ile sonuçlanır. Östrojen ayrıca idrarla atılan kalsiyum miktarını azaltarak, böbreklerdeki kalsiyum homeostazisini dolaylı yoldan da etkileyebilir.<sup>18</sup>

OP risk faktörleri arasında cinsiyet belkide en önemlisidir. Menopozdan dolayı kadınların kemik kaybı erkeklere göre daha fazladır. Asya kökenli kadınlardaki risk Afrika, Meksika ve Amerika kökenli kadınlara göre daha fazladır.<sup>97</sup>

Kalsiyum ve D vitamininin az, protein, fosfat, sodyum ve kafeinin fazla miktarda alınmasının, alkol ve sigara kullanımının, fiziksel aktivite yetersizliğinin ve tiroid hormonları, steroidler gibi ilaçların kullanımının da risk faktörleri içerisinde yer aldığı gösterilmiştir.<sup>99</sup>

Sigara içenlerde OP ve kalça kırığı riski fazladır. Kadınlarda sigara içiciliği ile beraber erken menopoz görülmektedir. Erkeklerde de sigara içiciliği ile beraber OP riski artar.<sup>97</sup>

Alkol kemik hücrelerine direk toksik etkilidir. Bu etki in vitro osteoblastik proliferasyon, in vivo matriks protein sentezinin azalması ile gösterilmiştir.<sup>97</sup>

Prospektif çalışmalarda düzenli egzersiz programı uygulayan bayanlarda kemik kaybının daha az olduğu saptanmıştır.<sup>97</sup>

Aşırı kahve kullanımıyla OP'nin ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Yüksek kafein alımında kortikal kemikte incelme ve kırık riskinde artış olduğu bildirilmiştir.<sup>97</sup>

OP'dan koruyucu faktörler ise şişmanlık, multiparite, kaslı yapı, siyah ırk ve uzun süreli oral kontraseptif kullanımıdır.<sup>97</sup>

OP sınıflandırmasında etiyojolojiye göre yapılan sınıflandırma yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>18</sup>

Buna göre;

### 1. Primer OP:

- a. İdiyopatik OP:
  - i. Juvenil tip
  - ii. Adult tip
- b. İnvolyonel OP:
  - i. Postmenopozal OP (Tip 1)
  - ii. Senil OP (Tip 2)

### 2. Sekonder OP:

- a. Endokrin nedenler: hipogonadizm, over agenezisi, hipertiroidi, hiperparatiroidi, Cushing Hastalığı, diabetes mellitus
- b. Malign nedenler: multipl myelom, lösemi, lenfoma, mastositozis
- c. İlaçlar: heparin, etanol, tiroid hormonu, antikonvülzanlar, kemoterapiler, glukokortikoidler, metotreksat, siklosporin, uzun süreli antiasit kullanımı
- d. Kollajen sentez bozuklukları: homosistinüri, Ehler-Danlos Sendromu, osteogenesis imperfecta, Marfan Sendromu
- e. Hepatik ve gastrointestinal nedenler: primer biliyer siroz, subtotal gastrektomi, hemokromatozis, kronik obstruktif sarılık, malabsorbsiyon sendromu, laktaz eksikliği, karaciğer sirozu
- f. Beslenme: kalsiyumdan fakir, proteinden zengin diyet

HP'nin neden olduğu düşük östrojen ve testosteron seviyeleri kadın ve erkeklerde kemik resorpsiyonu ve şekillenmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Kadınlarda artmış prolaktin seviyeleri GnRH'nin pulsatif salınımında değişikliklere yol açarak menstrual siklusta değişikliklere neden olmaktadır.<sup>20</sup> GnRH'daki uzamış yükselme hipoöstrojenik duruma sebep olur. Östrojen eksikliğinin osteoklastların yaşam süresini arttırırken, osteoblastların yaşam süresinde kısalmaya yol açarak KMY'de düşümlere yol açtığı varsayılmaktadır.<sup>17,21</sup> Prolaktinin de osteoblastlar üzerinde direkt inhibe edici etkisi bulunmaktadır.<sup>22</sup> Abraham ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, DEXA yöntemi ile OP teşhisi alan iki şizofreni hastasında prolaktin seviyelerinde artış görülürken gonadal hormon seviyeleri normal olarak

saptanmıştır. Bu da prolaktinin osteoblastlar üzerine olan etkisini destekler niteliktedir.<sup>100</sup>

KMY'deki azalma, prolaktin yüksekliğinin kalsiyum homeostazına etkisinden çok prolaktinin indüklediği hipogonadizm sonucu ortaya çıkıyor gibi görünmektedir.<sup>101</sup> Klibanski ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada KMY'de görülen azalma östradiolün düşük seviyeleri ile ilişkiliyken, yükselmiş prolaktinle direkt olarak ilişkili bulunmamıştır.<sup>102</sup>

Hipofiz adenomunun bir sonucu olarak HP gelişen kadınlarda, kortikal kemik yoğunluğunda %17 ve trabeküler kemik yoğunluğunda %15-30 arasında azalma saptanmıştır.<sup>102-105</sup> HP saptanan kadınlarda t skorlarına göre osteopenik KMY değerleri rapor edilmiş ve bu durumun kırık riskini yaklaşık iki kat arttırdığı belirtilmiştir.<sup>106</sup>

Baastrop ve arkadaşları, haloperidol ile tedavi edilen psikiyatrik hastaları yaş ve cinsiyet açısından benzer kontrol gruplarıyla kıyasladıklarında ön kol kemik mineral yoğunluğunda %14 oranında kayıp gözlemlemişlerdir.<sup>107</sup> Halbreich ve arkadaşları majör depresyon (MD), şizofreni, şizoaffektif bozukluk, mani ve uyum bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıkları olan 68 hastanın DEXA yöntemi ile lomber vertebra ve femur başı KMY'lerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada MD ve şizofreni tanısı alan erkek hastalarda KMY'de azalma saptanmış, KMY'deki düşüklük testosteron seviyesinde azalma ve kortizol seviyesinde artışla ilişkili bulunmuştur.<sup>17</sup>

AP kullanan hastalardaki patolojik kırıkların prevalansı %20-25 gibi kısmen yüksek olarak değerlendirilebilecek şekilde rapor edilmiştir<sup>17,108</sup>. Atipik AP'lerden olanzapin ve risperidonun klorpromazin eş değer dozlarına göre çeşitli tipik AP'lerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, yüksek doz ilaç tedavisi, yüksek prolaktin seviyeleri ve düşük KMY değerleriyle ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmaya katılan kadın hastalarda sadece tedavi dozu kemik kaybıyla ilişkili bulunurken, erkek hastalarda düşük serbest testosteron değerleri de düşük KMY değerleri ile ilişkili bulunmuştur. HP'nin indüklediği hipogonadizm, düşük serbest testosteron indeksi ve OP arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.<sup>109</sup>

Şizofreni hastaları hem AP kullanımına bağlı olarak hem de yetersiz egzersiz, kötü beslenme, güneş ışınlarına yetersiz maruziyet, sigara içimi ve polidipsinin daha sık görülmesi sebebiyle OP açısından artmış risk altındadırlar. Sigara içimi osteoblastlar üzerine direk toksik etkiyle kemik yoğunluğunu olumsuz yönde etkilemektedir. Şizofreni hastalarında %85'e varan oranlarda sigara kullanımı

saptandığı dikkate alınırsa sigara içimi şizofreni hastalarındaki KMY kaybı açısından önemli bir faktördür.<sup>110</sup> Bir diğer risk faktörü olan polidipsi şizofreni hastalarının yaklaşık %10'unda görülmektedir. Polidipsi saptanan 10 erkek şizofreni hastası ile yapılan bir çalışmada kemik değişiklikleri idrarda atılan kalsiyum miktarındaki artışa bağlanmıştır.<sup>111</sup>



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### Olguların çalışmaya kabul edilme ölçütleri

- 1- SCID- I ile DSM-IV ölçütlerine göre şizofreni tanısı alması,
- 2- En az 12 aydır aynı AP ajanı kullanıyor olması,
- 3- Ölçeklerin uygulanabilir düzeyde olması,
- 4- 18-55 yaş arasında olması,
- 5- Çalışmaya gönüllü katılan, kendisi ve bir yakınından aydınlatılmış onam alınmış olması.

#### Olguların çalışma dışı bırakılma ölçütleri

- 1- Mental retardasyonu olan olgular,
- 2- Başka bir birinci eksen tanısı alanlar,
- 3- Beslenme yetersizliği olanlar,
- 4- Biperiden dışında ilave bir psikotrop ya da KMY'yi etkilediği bilinen glukokortikoid, heparin, lityum, antikonvulsan ajanlar, oral kontraseptifler, antitiroid ajanlar, v.b. tedavi alanlar,
- 5- OP'ye yol açtığı bilinen metabolik kemik hastalığı tanısı olanlar,
- 6- Herhangi bir endokrinolojik hastalığın muayene bulgularını gösterenler ya da endokrinolojik bir hastalığa bağlı anormal menstruasyonu olanlar,
- 7- Menopozdaki olgular

#### 3.1 Olgular

Mayıs 2008 ile Ekim 2008 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (ANEAH) Psikiyatri Polikliniği'ne ayaktan başvuran, en az 12 aydır aynı AP tedavi alan, DSM-IV ölçütlerine göre şizofreni tanısı alan ardışık 131 olgudan çalışmaya alınma koşullarını karşılayan 80 olgu çalışmaya alınmıştır. 51 olgu ise çoklu AP ilaç kullanımı, komorbid Eksen-I tanısı olması, KMY üzerine etkili olabilecek psikiyatri dışı ilaç kullanımı, yaş v.b. nedenlerle çalışmaya alınmamıştır. Olgular çalışma ile ilgili olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır.

### 3.2 Veri toplama ve laboratuvar araçları

**Sosyodemografik bilgi formu:** Çalışmaya katılan olguların sosyodemografik özelliklerini saptamak için kullanılan yarı yapılandırılmış bir formdur. Psikiyatrik görüşmenin ardından sosyodemografik bilgi formu doldurulmuştur. Bu formda olguların yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, eğitim durumu, mesleği, hastalık süresi, kullandığı antipsikotik ilaç ve kullanım süresi, sigara, kahve tüketimi gibi sorular yer almaktadır.

**Eksen-I Tanıları İçin Yarı Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis-I Disorder) (SCID-I):** Spitzer ve arkadaşları tarafından DSM-IV Eksen-I tanılarının konması için geliştirilmiş görüşme formudur. Çalışmada ölçeğin Türkçe'ye uyarlanmış, geçerlik ve güvenilirliği yapılmış şekli kullanılmıştır.<sup>112</sup>

**Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) (SAPS):** Şizofreninin pozitif belirtilerinin dağılımını, düzeyini, şiddet değişimini ölçmek amacıyla kullanılır. Andreasen tarafından geliştirilmiş,<sup>113</sup> Erkoç ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır.<sup>114</sup> Görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Ölçeğin doldurulması görüşme sırasındaki gözlemlere ve hasta ile çevresindeki kişilerden (yakınları, tedavi ekibi vb.) alınan bilgilere dayanılarak yapılır. Ölçek altılı likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Her maddenin puanlaması 0-5 arasında değişmektedir. Toplam 4 alt ölçek ve 34 madde içermektedir. Bu alt ölçekler varsanılar, hezeyanlar, garip davranış ve formal düşünce bozukluğudur. 1-7 arası maddeler varsanılar, 8-20 arası maddeler hezeyanlar, 21-25 arası maddeler garip davranış ve 26-34 arası maddeler formal düşünce bozukluğu alt ölçeklerine aittir. Alt ölçek maddelerinin puanlarının toplanması ile de alt ölçek toplam puanları ve bunların toplanması ile ölçek toplam puanı elde edilir. Toplam puan 0-170 arasında değişmektedir. Ölçeğin Türkçe formu için yapılan geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında kesme puanı hesaplanmamıştır. Bu nedenle yalnızca karşılaştırmalı çalışmalarda anlam taşır.<sup>115</sup>

**Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) (SANS):** Şizofreninin negatif belirtilerinin dağılımını, düzeyini, şiddet değişimini ölçmek amacıyla kullanılır. Andreasen tarafından geliştirilmiş<sup>113</sup>, Erkoç ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır.<sup>116</sup> Görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Ölçeğin doldurulması görüşme sırasındaki gözlemlere ve hasta ile çevresindeki kişilerden (yakınları, tedavi ekibi vb.) alınan bilgilere dayanılarak yapılır. Ölçek altılı likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Her maddenin puanlaması 0-5 arasında değişmektedir. Toplam 5 alt ölçek ve 25 madde içermektedir. Bu alt ölçekler duygulanımda küntleşme, aloji, apati, anhedoni ve dikkat eksikliğidir. 1-8 arası maddeler duygulanımda küntleşme, 9-13 arası maddeler aloji, 14-17 arası maddeler apati, 18-22 arası maddeler anhedoni ve 23-25 arası maddeler dikkat eksikliği alt ölçeklerine aittir. Alt ölçek maddelerinin puanlarının toplanması ile alt ölçek toplam puanları ve bunların toplanması ile ölçek toplam puanı elde edilir. Toplam puan 0-125 arasında değişmektedir. Ölçeğin Türkçe formu için yapılan geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında kesme puanı hesaplanmamıştır. Bu nedenle yalnızca karşılaştırmalı çalışmalarda anlam taşır.<sup>115</sup>

**Biyokimyasal ölçümler:** Biyokimyasal ölçümler ANEAH Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Prolaktin seviyesi Architect kiti kullanılarak Luminesan Immun Assay (LIA) yöntemi ile ölçülmüştür.

**Kemik mineral yoğunluğu ölçümü:** KMY (g/cm<sup>2</sup>) DEXA ile ölçüldü. Her hastanın lomber (L1-L4), sağ kalçanın femoral boyun, trokanterik, intertrokanterik ve Ward's alanı bölgelerinden KMY ölçümü yapıldı. OP ve osteopeni tanısı için WHO'nun belirlediği kriterler esas alındı. Buna göre t skorunun < -1 ve > -2.5 olması osteopeni, t skorunun ≤ -2.5 olması ise OP olarak kabul edildi. KMY dışında kemik kaybı'nın (OP ya da osteopeni) tespit edilmesi için t skor ve z skor gibi istatistiksel kavramlar da göz önüne alınmıştır.

T skoru, kemik kütlelerinin, genç erişkin referans populasyonun ortalama doruk kemik kütlesi ile kıyaslanmasının standart sapma olarak tanımlanmasıdır. Z skoru, hastanın kemik kütlelerinin yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanarak standart sapma olarak tanımlanmasıdır.<sup>117</sup>

$$T \text{ skoru} = \frac{\text{Ölçülen KMY değeri-Genç erişkin referans populasyonun ortalama değeri}}{\text{Genç erişkin standart deviasyonu}}$$

$$Z \text{ skoru} = \frac{\text{Ölçülen KMY değeri- O yaş grubunun ortalama değeri}}{\text{Genç erişkin standart deviasyonu}}$$

### 3.3 Yöntem

ANEAH Psikiyatri Polikliniği'ne ayaktan başvuran en az 12 aydır aynı antipsikotik ajanı kullanan olgular, ilgili hekime (Dr.Süheyla DOĞAN BULUT) yönlendirildi. Olgularla yapılan psikiyatrik görüşmede SCID-I ile DSM-IV'e göre Eksen I'de şizofreni tanısının uygunluğu doğrulandı. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan olguların fizik muayenesi yapıldı. Boy ve kilo ölçümü yapılarak Vücut Kitle İndeksi (VKİ) hesaplandı. Sosyodemografik özellikleri içeren bilgi formu dolduruldu. Olguların klinik durumlarını değerlendirmek için SANS ve SAPS ölçekleri uygulandı.

Olgularla yapılan görüşmenin ardından ANEAH 1.Radyoloji Kliniği'ne bağlı KMY Ünitesinde L1-L4 vertebralar ve sağ kalçanın femoral boyun, trokanterik, intertrokanterik ve Ward's alanı bölgelerinden KMY ölçümü yapıldı.

Çalışmaya alınan olguların venöz kan örnekleri sabah 08.00-10.00 saatleri arasında antikoagülaz tüplere alındı ve ardından 3000 devir/dk ile 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar -70°C'de bekletildi. Planlanan olgu sayısı tamamlanınca ANEAH Hormon Laboratuvarında serumlar toplu olarak çalışıldı.

Çalışmada prolaktin üzerine etkileri incelenen atipik AP'lerden olanzapin ve ketiapin prolaktini az etkileyen (prolactin sparing), haloperidol ve risperidon ise prolaktini yükselten (prolactin-raising) antipsikotikler olarak kabul edildi ve KMY üzerine olan etkileri bu gruplar arasında karşılaştırıldı.

### 3.4. Verilerin analizi

Elde edilen tüm veriler sayısal şekilde kodlanıp SPSS 11.0 (Statistical Program for Social Sciences 11.0 for Windows) programı ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler için frekans dağılımları, sürekli değişkenler için aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. İkili grupların karşılaştırılmasında parametrik dağılım gösteren gruplarda Student T ve Ki-kare testi, non-parametrik dağılım gösteren gruplarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Yanılma düzeyi olarak  $\alpha=0.05$  seçildi ve bu değere eşit ya da küçük p değerleri için "istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu" yorumu yapıldı.



#### 4. BULGULAR

Toplam 80 şizofreni olgusu çalışmaya alınmış, olguların hiçbiri çalışma dışı kalmamıştır.

Olguların 38'i (%47.5) kadın, 42'si (%52.5) erkektir. 30 olgu (%37.5) evli, 39 olgu (%48.8) bekar, 11 olgu (%13.8) boşanmış olduklarını, 61'i (%76.2) çalışmadığını, 19'u (%23.8) halen çalıştığını bildirmiştir.

Olguların yaşları 18-55 arasında değişmekte ve ortalaması  $36,59 \pm 10,00$ 'dur.

Eğitim düzeylerine bakıldığında, 14 olgu (%17.5) üniversite mezunu ya da eğitimine devam etmekte, 20 olgu (%25.0) lise, 13 olgu (%16.3) ortaokul, 32 olgu (%40.0) ilkokul mezunu olduğunu ve 1 olgu da (%1.3) okur-yazar olmadığını bildirmiştir.

Olguların 6'sının (%7.5) dışlama ölçütlerinde yer almayan komorbid fiziksel hastalığı bulunmaktadır. 1 olguda (%1.3) hepatit B taşıyıcılığı (karaciğer fonksiyon testleri normal), 1 olguda (%1.3) mitral yetmezliği, 1 olguda (%1.3) bilateral işitme kaybı, 1 olguda (%1.3) demir eksikliği anemisi, 1 olguda (%1.3) venöz yetmezlik ve 1 olguda da (%1.3) Gilbert Sendromu bulunmaktadır.

Olguların 4'ünün (%5.2) dışlama ölçütlerinde yer almayan ilave psikiyatri dışı ilaç kullanımı bulunmaktadır. 1 olgu (%1.3) interferon, 1 olgu (%1.3) vitamin B12, 1 olgu (%1.3) asetil salisilik asit, 1 olgu da (%1.3) proton pompa inhibitörü kullanmaktadır.

Olguların ortalama hastalık süresi  $8.40 \pm 7.77$  yıldır. Bu süre kadınlarda  $7.53 \pm 7.14$ , erkeklerde  $9.19 \pm 8.31$  yıldır (Tablo 6.1).

Olguların 48'inin (%60.0) sigara kullanımı vardı. Sigara kullanan bütün olguların günlük tüketim adedi ortalaması  $26.10 \pm 15.29$ 'dur. Sigara kullanan kadınların günlük tüketim adedi ortalaması  $22.13 \pm 12.41$  iken, erkeklerin ki  $27.91 \pm 16.29$ 'dur (Tablo 6.1).

Tüm olguların ortalama SANS puanı  $36.14 \pm 20.19$ 'dur. Yine tüm olguların ortalama SAPS puanı  $18.75 \pm 13.92$ 'dir. Erkek olguların ortalama SANS puanı  $34.29 \pm 19.84$ , SAPS puanı  $19.37 \pm 13.57$ 'dir. Kadın olguların ortalama SANS puanı  $37.81 \pm 20.60$ , SAPS puanı  $18.19 \pm 14.37$ 'dir (Tablo 6.1).

Tüm olguların ortalama VKİ'si  $27.46 \pm 5.08$  kg/m<sup>2</sup>'dir. Kadın olguların ortalama VKİ'si  $28.75 \pm 5.83$ , erkek olguların VKİ'si ise  $26.29 \pm 4.01$  kg/m<sup>2</sup>'dir (Tablo 6.1).

Tablo 6.1 Kadın ve erkek olguların klinik özellikleri

<b>Klinik özellikler</b>	<b>Kadın (n=38)</b>	<b>Erkek (n=42)</b>	<b>Toplam (n=80)</b>
<b>Hastalık süresi (Yıl, Ort±SD)</b>	7.53±7.14	9.19±8.31	8.40±7.77
<b>Vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>, Ort±SD)</b>	28.75±5.83	26.29±4.01	27.46±5.08
<b>SANS puanı (Ort±SD)</b>	37.81±20.60	34.29±19.84	36.14±20.19
<b>SAPS puanı (Ort±SD)</b>	18.19±14.37	19.37±13.57	18.75±13.92
<b>Sigara tüketimi (adet/gün, Ort±SD)</b>	22.13±12.41	27.91±16.29	26.10±15.29

Olguların 20'si (%25.0) haloperidol, 20'si (%25.0) risperidon, 20'si (%25.0) olanzapin ve 20'si de (%25.0) ketiapin kullanmaktadır. Tüm AP'ler tedavi edici doz aralığındadır. Olguların 21'i (%26.2) AP'ye ek olarak biperiden kullanmaktadır. Olgulara verilen AP'lerin dağılımı tablo 6.2'de verilmiştir.

Haloperidol kullanan tüm olguların ortalama ilaç dozu 11.80±4.87 mg/gün, kadın olguların 14.17±5.85 mg/gün, erkek olguların 10.79±4.23 mg/gün'dür. Risperidon kullanan tüm olguların ortalama ilaç dozu 5.45±1.64 mg/gün, kadın olguların 4.91±1.04 mg/gün, erkek olguların 6.11±2.03 mg/gün'dür. Olanzapin kullanan tüm olguların ortalama ilaç dozu 13.00±4.97 mg/gün, kadın olguların 11.11±4.17 mg/gün, erkek olguların 14.55±5.22 mg/gün'dür. Ketiapin kullanan tüm olguların ortalama ilaç dozu ise 662.50± 248.62 mg/gün, kadın olguların 645.83±236.89 mg/gün, erkek olguların 687.50±279.99 mg/gün'dür (Tablo 6.2).

Klorpromazin eşdeğer dozları; haloperidol kullanan tüm olgularda 590±243.66 mg/gün, kadınlarda 708.33± 292.26 mg/gün, erkeklerde 539.29±211.39 mg/gün, risperidon kullanan tüm olgularda 272,50±81,88 mg/gün, kadınlarda 245,45±52,22 mg/gün, erkeklerde 305,56±101,38 mg/gün, olanzapin kullanan tüm olgularda

260±99,47 mg/gün, kadınlarda 222,22±83,33 mg/gün, erkeklerde 290,91±104,45 mg/gün, ketiapin kullanan tüm olgularda 883,33±331,49 mg/gün, kadınlarda 861,11±315,85 mg/gün, erkeklerde 916,67±373,32 mg/gün'dür (Tablo 6.2).

Tüm olguların ortalama prolaktin seviyesi 35.10±40 ng/ml'dir. Erkek olguların ortalama prolaktin seviyesi 21.15±19.24, kadın olguların ortalama prolaktin seviyesi ise 50.53±50.44 ng/mL'dir.

Prolaktin seviyesinin kadınlarda 18.00 ng/mL, erkeklerde 30.00 ng/mL'nin üzerinde olması hiperprolaktinemi olarak kabul edildi. Buna göre 38 kadın olgunun 18'i (%47.3) hiperprolaktinematik, 42 erkek olgunun ise 19'u (%45.2) hiperprolaktinematik (Tablo 6.2).

Olanzapin kullanan 20 olgunun 5'i (%25) hiperprolaktinematik (3 kadın ve 2 erkek). Ketiapin kullanan 20 olgunun 2'si (%10) hiperprolaktinematik (1 erkek ve 1 kadın). Haloperidol kullanan 20 olgunun 12'si (%60) hiperprolaktinematik (4 kadın ve 8 erkek). Risperidon kullanan 20 olgunun ise 18'i (%90) hiperprolaktinematik (10 kadın ve 8 erkek). Buna göre hiperprolaktinematik olgu sayısı en fazla risperidon grubunda, en az ketiapin grubundadır (Tablo 6.2).

AP ajanlar prolaktin üzerine olan etkilerine göre prolaktini yükselten (prolactin-raising) ve prolaktini az etkileyen (prolactin-sparing) olarak sınıflandırıldığında tüm olguların 40'ı (%50) prolaktini yükselten gruptan haloperidol ve risperidon, yine 40'ı (%50) prolaktini az etkileyen gruptan olanzapin ve ketiapin kullanan olgulardır. Prolaktini yükselten ve az etkileyen AP kullanan grupların prolaktin seviyeleri tablo 6.3'de verilmiştir.

Prolaktini yükselten AP kullanan grupta ortalama prolaktin seviyesi 54.26±48.45 ng/mL, prolaktini az etkileyen AP kullanan grupta 15.95±12.03 ng/mL'dir. Prolaktini yükselten AP kullanan gruptaki ortalama prolaktin seviyesinin prolaktini az etkileyen AP kullanan gruptan yüksek olduğu bulunmuştur (p<0.001) (Tablo 6.3).

Prolaktini yükselten AP kullanan olguların 30'unda (%75) prolaktin seviyesi yüksek, 10'unda (%25) prolaktin seviyesi normaldir. Prolaktini az etkileyen AP kullanan grupta ise olguların 7'sinde (%17.5) prolaktin seviyesi yüksek, 33'ünde (%82.5) prolaktin seviyesi normaldir. Prolaktini yükselten AP kullanan grupta, yüksek prolaktin seviyeli olguların sayısı prolaktini az etkileyen AP kullanan gruba göre daha fazladır (p<0.001) (Tablo 6.3).

Tablo 6.2. Kadın ve erkek olguların antipsikotik tedavi özellikleri

Antipsikotik	Kadın (n=38)	Erkek (n=42)	Toplam (n=80)
<b>Haloperidol</b>			
Sayı	6 (%15.8)	14 (%33.3)	20
Doz (Ort± SD, mg/gün)	14.17± 5.85	10.79± 4.23	11.80± 4.87
Klorpromazin eşdeğer dozu (Ort± SD mg/gün)	708.33± 292.26	539.29±211.39	590±243.66
İlaç kullanım süresi (Ort± SD, ay)	112.33± 100.91	121.29± 140.49	118.60± 127.28
Hiperprolaktinemili olgular (sayı, %)	4 (%66.67)	8 (%57.14)	<b>12 (%60)</b>
<b>Risperidon</b>			
Sayı	11 (%28.9)	9 (%21.4)	20
Doz (Ort± SD, mg/gün)	4.91± 1.04	6.11± 2.03	5.45± 1.64
Klorpromazin eşdeğer dozu (Ort± SD mg/gün)	245,45±52,22	305,56±101,38	272,50±81,88
İlaç kullanım süresi (Ort± SD, ay)	33.82± 13.46	55.78± 70.66	43.70± 48.20
Hiperprolaktinemili olgular (sayı, %)	10 (%90.91)	8 (%88.89)	<b>18 (%90.00)</b>
<b>Olanzapin</b>			
Sayı	9 (%23.7)	11 (%26.2)	20
Doz (Ort± SD, mg/gün)	11.11± 4.167	14.55± 5.222	13.0± 4.974
Klorpromazin eşdeğer dozu (Ort± SD mg/gün)	222,22±83,33	290,91±104,45	260±99,47
İlaç kullanım süresi (Ort± SD, ay)	37.22± 14.21	27.45± 21.17	31.85± 18.60
Hiperprolaktinemili olgular (sayı, %)	3 (%33.33)	2 (%18.18)	<b>5 (%25.00)</b>
<b>Ketiapin</b>			
Sayı	12 (%31.6)	8 (%19.0)	20
Doz (Ort± SD, mg/gün)	645.83± 236.89	687.50± 279.99	662.50± 248.62
Klorpromazin eşdeğer dozu (Ort± SD mg/gün)	861,11±315,85	916,67±373,32	883,33±331,49
İlaç kullanım süresi (Ort± SD, ay)	23.00± 10.80	20.88± 8.39	22.15± 9.73
Hiperprolaktinemili olgular (sayı, %)	1 (%8.33)	1 (%12.50)	<b>2 (%10)</b>

Tablo 6.3 Prolaktini yükselten ve az etkileyen antipsikotik kullanan grupların prolaktin seviyeleri

Hormon seviyeleri	Prolaktini yükselten grup (n=40)	Prolaktini az etkileyen grup (n=40)	p
<b>Yüksek prolaktin seviyesi (sayı,%)</b>			
Var	30 (%75)	7 (%17.5)	<b>p&lt;0.001*</b>
Yok	10 (%25)	33 (%82.5)	
<b>Prolaktin seviyesi (ng/mL, ort±SD)</b>	54.26±48.45	15.95±12.03	<b>p&lt;0.001**</b>

\* Ki-Kare Testi, \*\* Mann Whitney U testi

Prolaktini yükselten ve az etkileyen AP kullanan gruplarda klinik değişkenler tablo 6.4'de verilmiştir. Ortalama klorpromazin eşdeğer dozu prolaktini yükselten AP kullanan grupta 431.25±240.91 mg, prolaktini az etkileyen antipsikotik kullanan grupta 571.67±397.47 mg'dır. Ortalama klorpromazin eşdeğer dozu açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05) (Tablo 6.4).

AP kullanım süresi ortalaması prolaktini yükselten AP kullanan grupta 81.15±102.29 ay, prolaktini az etkileyen AP kullanan grupta ise 27.00±15.45 aydır. AP kullanım süresi prolaktini yükselten AP kullanan grupta prolaktini az etkileyen AP kullanan gruptan daha fazladır (p<0.001) (Tablo 6.4).

Hastalık süresi ortalaması prolaktini yükselten AP kullanan grupta 9.65±9.11 yıl, prolaktini az etkileyen AP kullanan grupta 7.15±6.02 yıldır. Hastalık süresi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05) (Tablo 6.4).

SAPS puanları ortalaması prolaktini yükselten AP kullanan grupta 18.78±12.39, prolaktini az etkileyen AP kullanan grupta 18.73±15.45'dir. SAPS puanları ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05) (Tablo 6.4).

SANS puanları ortalaması prolaktini yükselten AP kullanan grupta 33.65±18.13, prolaktini az etkileyen AP kullanan grupta 38.63±22.01'dir. SANS puanları

ortalamları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur ( $p>0.05$ ) (Tablo 6.4).

VKİ ortalaması prolaktini yükselten AP kullanan grupta  $28.34\pm 5.50$   $\text{kg/m}^2$ , prolaktini az etkileyen AP kullanan grupta  $26.58\pm 4.51$   $\text{kg/m}^2$  dir. VKİ açısından gruplar arasında farklılık yoktur ( $p>0.05$ ) (Tablo 6.4).

Sigara tüketimi ortalaması prolaktini yükselten AP kullanan grupta  $20.25\pm 19.01$  adet/gün, prolaktini az etkileyen AP kullanan grupta ise  $11.08\pm 14.58$  adet/gün'dür. Prolaktini yükselten AP kullanan grupta günlük sigara tüketimi prolaktini az etkileyen AP kullanan gruptan daha fazladır ( $p<0.05$ ) (Tablo 6.4).

Prolaktini yükselten ve az etkileyen AP kullanan gruplarda KMY değerleri tablo 6.5'de verilmiştir. Prolaktini yükselten ve az etkileyen AP kullanan gruplar arasında L1, L2, L3, L4, L1-L4 total, femur boynu, femur trokanteri, intertrokanterik alan, femur ward's alanı ve total kalça alanlarında KMY açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo 6.5).

Prolaktini yükselten ve az etkileyen AP kullanan gruplarda ölçülen kemik alanlarındaki t skorlarına göre, kemik kaybı ((KK) olan (t skoru  $\leq -1$  olan osteopeni ya da osteoporozlu olgular) ve olmayan olguların dağılımı tablo 6.6'da verilmiştir. Prolaktini yükselten AP kullanan grupta 29 olguda (%72.50), prolaktini az etkileyen AP kullanan grupta ise 26 olguda (%65.00) ölçüm yapılan herhangi bir alanda KK tespit edilmiştir (Tablo 6.6).

Prolaktini yükselten ve az etkileyen AP kullanan gruplarda t skorlarına göre L1, L2, L3, L4, total lomber (L1-L4 arası herhangi bir alanda kemik kaybı), femur boynu, femur trokanter, femur intertrokanterik alan, ward's alanı, total femur (ölçülen femur alanlarından herhangi birinde kemik kaybı) ve total kemik kaybı (ölçülen herhangi bir alanda kemik kaybı) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 6.6).

Tüm olguların VKİ ile L1 vertebra z ve t skorları arasında orta düzeyde ( $r=0.321$ ,  $p<0.05$  ve  $r=0.259$ ,  $p<0.05$ ), L2 vertebra z ve t skorları arasında orta düzeyde ( $r=0.318$ ,  $p<0.05$  ve  $r=0.269$ ,  $p<0.05$ ), L4 vertebra z skorları arasında orta ve t skorları arasında düşük düzeyde ( $r=0.282$ ,  $p<0.05$  ve  $r=0.230$ ,  $p<0.05$ ), lomber total z skorları arasında orta ve t skorları arasında düşük düzeyde ( $r=0.269$ ,  $p<0.05$  ve  $r=0.220$ ,  $p<0.05$ ), femur boynu KMY arasında düşük düzeyde, z ve t skorları arasında orta düzeyde ( $r=0.239$ ,  $p<0.05$ ,  $r=0.388$ ,  $p<0.05$  ve  $r=0.353$ ,  $p<0.05$ ),

femur( $r=0.233$ ,  $p<0.05$ ,  $r=0.329$ ,  $p<0.05$  ve  $r=0.291$ ,  $p<0.05$ ), femur intertrokanterik alan KMY, z ve t skorları arasında orta düzeyde ( $r=0.402$ ,  $p<0.05$ ,  $r=0.440$ ,  $p<0.05$  ve  $r=0.403$ ,  $p<0.05$ ), total femur KMY, z ve t skorları arasında orta düzeyde ( $r=0.334$ ,  $p<0.05$ ,  $r=0.413$ ,  $p<0.05$  ve  $r=0.334$ ,  $p<0.05$ ) ve femur ward's alanı z skoru arasında orta düzeyde ( $r=0.262$ ,  $p<0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardır.

Tablo 6.4 Prolaktini yükselten ve az etkileyen AP kullanan gruplarda klinik değişkenler

Klinik değişkenler	Prolaktini yükselten grup (n=40)	Prolaktini az etkileyen grup (n=40)	p
Hastalık süresi (Yıl $\pm$ SD)	9.65 $\pm$ 9.11	7.15 $\pm$ 6.02	$p>0.05^*$
Antipsikotik kullanım süresi (Ay, Ort $\pm$ SD)	81.15 $\pm$ 102.29	27.00 $\pm$ 15.45	$p<0.001^*$
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> , Ort $\pm$ SD)	28.34 $\pm$ 5.50	26.58 $\pm$ 4.51	$p>0.05^{**}$
Klorpromazin eşdeğer dozu (mg/gün, Ort $\pm$ SD)	431.25 $\pm$ 240.91	571.67 $\pm$ 397.47	$p>0.05^*$
SAPS puanı (Ort $\pm$ SD)	18.78 $\pm$ 12.39	18.73 $\pm$ 15.45	$p>0.05^*$
SANS puanı (Ort $\pm$ SD)	33.65 $\pm$ 18.13	38.63 $\pm$ 22.01	$p>0.05^{**}$
Sigara tüketimi (adet/gün, Ort $\pm$ SD)	20.25 $\pm$ 19.01	11.08 $\pm$ 14.58	$p<0.05^*$

\* Mann Whitney U testi, \*\* Student T testi

Tablo 6.5 Prolaktini yükselten ve az etkileyen AP kullanan gruplarda KMY değerleri

<b>Kemik mineral yoğunluğu (ortalama±SD, g/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>Prolaktini yükselten grup (n=40)</b>	<b>Prolaktini az etkileyen grup (n=42)</b>	<b>p</b>
<b>L1</b>	0.88±0.14	0.93±0.16	p>0.05*
<b>L2</b>	0.96±0.13	1.00±0.14	p>0.05*
<b>L3</b>	0.99±0.13	1.03±0.15	p>0.05*
<b>L4</b>	0.98±0.12	1.02±0.16	p>0.05*
<b>L1-L4 Total</b>	0.95±0.13	1.00±0.14	p>0.05*
<b>Femur boynu</b>	0.86±0.11	0.83±0.13	p>0.05*
<b>Femur trokanter</b>	0.70±0.09	0.68±0.10	p>0.05*
<b>Femur intertrokanterik</b>	1.08±0.13	1.05±0.13	p>0.05*
<b>Femur Ward's</b>	0.71±0.14	0.73±0.16	p>0.05*
<b>Total kalça</b>	0.94±0.11	0.91±0.13	p>0.05*

\* Student T testi

Tüm olgular incelendiğinde prolaktin seviyeleri ile ölçülen kemik alanlarındaki KMY, z ve t skorları arasında korelasyon yoktur (p>0.05). Kadın ve erkek olgular ayrı ayrı incelendiğinde de prolaktin seviyeleri ile ölçülen kemik alanlarındaki KMY, z ve t skorları arasında anlamlı bir korelasyon yoktur (p>0.05).

Prolaktin seviyesini yükselten AP kullanan olgularda prolaktin seviyesi ile KMY, z ve t skorları arasında korelasyon tespit edilmemiştir (p>0.05). Prolaktin seviyesini az etkileyen AP kullanan olgularda da prolaktin seviyesi ile ölçülen kemik alanlarındaki KMY, z ve t skorları arasında korelasyon yoktur (p>0.05).

Tablo 6.6 Prolaktini yükselten ve az etkileyen AP kullanan gruplarda kemik kaybı olan ve olmayan olguların dağılımı

<b>Kemik kaybı (KK)</b>	<b>Prolaktini yükselten grup (n=40)</b>	<b>Prolaktini az etkileyen grup (n=42)</b>	<b>p</b>
<b>L1 KK</b>			
Var	18 (%45.00)	14 (%35.00)	p>0.05*
Yok	22 (%55.00)	26 (%65.00)	
<b>L2 KK</b>			
Var	20 (%50.00)	13 (%32.50)	p>0.05*
Yok	20 (%50.00)	27 (%67.50)	
<b>L3 KK</b>			
Var	25 (%62.50)	17 (%42.50)	p>0.05*
Yok	15 (%37.50)	23 (%57.50)	
<b>L4 KK</b>			
Var	27 (%67.50)	23 (%57.50)	p>0.05*
Yok	13 (%32.50)	17 (%42.50)	
<b>Total lomber KK</b>			
Var	22 (%55.00)	18 (%45.00)	p>0.05*
Yok	18 (%45.00)	22 (%55.00)	
<b>Femur boynu KK</b>			
Var	7 (%17.50)	11 (%27.50)	p>0.05*
Yok	33 (%82.50)	29 (%72.50)	
<b>Femur trokanter KK</b>			
Var	11 (%27.50)	12 (%30.00)	p>0.05*
Yok	29 (%72.50)	28 (%70.00)	
<b>Femur intertrokanterik KK</b>			
Var	10 (%25.00)	10 (%25.00)	p>0.05*
Yok	30 (%75.00)	30 (%75.00)	
<b>Ward's KK</b>			
Var	11 (%27.50)	10 (%25.00)	p>0.05*
Yok	29 (%72.50)	30 (%75.00)	
<b>Total femur KK</b>			
Var	18 (%45.00)	17 (%42.50)	p>0.05*
Yok	22 (%55.00)	23 (%57.00)	
<b>Total KK</b>			
Var	29 (%72.50)	26 (%65.00)	p>0.05*
Yok	11 (%27.50)	14 (%35.00)	

\* Ki-Kare Testi

Prolaktin seviyesini yükselten AP kullanan olgularda tedavi süresi ile prolaktin seviyeleri arasında korelasyon yoktur ( $p>0.05$ ). Aynı şekilde prolaktin seviyesini az etkileyen AP kullanan olgularda da tedavi süresi ile prolaktin seviyeleri arasında korelasyon yoktur ( $p>0.05$ ).

Prolaktin seviyesini az etkileyen AP kullanan olgularda tedavi süresi ile ölçülen kemik alanlarındaki KMY, z ve t skorları arasında korelasyon yoktur ( $p>0.05$ ).

Prolaktin seviyesini yükselten AP kullanan olgularda ise tedavi süresi ile L1 vertebra t skoru arasında orta düzeyde ( $r= -0.317$ ,  $p<0.05$ ), L3 vertebra KMY ve t skoru arasında orta düzeyde ( $r= -0.337$ ,  $p<0.05$  ve  $r= -0.345$ ,  $p<0.05$ ), L4 vertebra KMY ve t skoru arasında orta düzeyde ( $r= -0.316$ ,  $p<0.05$  ve  $r= -0.336$ ,  $p<0.05$ ), L1-L4 total KMY, z ve t skorları arasında orta düzeyde ( $r= -0.434$ ,  $p<0.05$ ,  $r= -0.343$ ,  $p<0.05$  ve  $r= -0.400$ ,  $p<0.05$ ), femur boynu KMY ( $r= -0.452$ ,  $p<0.05$ ), femur trokanterik alan KMY ve z skoru arasında orta düzeyde ( $r= -0.386$ ,  $p<0.05$  ve  $r= -0.366$ ,  $p<0.05$ ), femur intertrokanterik alan KMY, z ve t skorları arasında orta düzeyde ( $r= -0.442$ ,  $p=0.004$ ,  $r= -0.368$ ,  $p<0.05$  ve  $r= -0.353$ ,  $p<0.05$ ), total femur KMY, z ve t skorları arasında orta düzeyde ( $r= -0.453$ ,  $p<0.05$ ,  $r= -0.468$ ,  $p<0.05$  ve  $r= -0.496$ ,  $p<0.05$ ) ve femur ward's alanı KMY ve t skoru arasında orta düzeyde ( $r= -0.356$ ,  $p<0.05$  ve  $r= -0.314$ ,  $p<0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon vardır.

Tüm olgular incelemeye alındığında klorpromazin eşdeğer dozları ile KMY, z, t skorları ve prolaktin seviyeleri arasında korelasyon yoktur ( $p>0.05$ ).

Prolaktin seviyesini yükselten AP kullanan olgularda klorpromazin eşdeğer dozları ile prolaktin seviyeleri arasında korelasyon bulunmazken ( $p>0.05$ ), bu grupta klorpromazin eşdeğer dozları ile L4 vertebra z skoru arasında orta düzeyde ( $r= -0.337$ ,  $p<0.05$ ), L1-L4 total KMY, z ve t skorları arasında orta düzeyde ( $r= -0.349$ ,  $p<0.05$ ,  $r= -0.384$ ,  $p<0.05$  ve  $r= -0.343$ ,  $p<0.05$ ), total femur z skoru arasında orta düzeyde ( $r= -0.334$ ,  $p<0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde korelasyon saptanmıştır.

Prolaktin seviyesini az etkileyen AP kullanan olgularda ise klorpromazin eşdeğer dozları ile incelenen kemik bölgelerindeki KMY, z ve t skorları ve prolaktin seviyeleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ).

Tüm olgular incelemeye alındığında SANS puanları ile KMY, z ve t skorları arasında yine SAPS puanları ile KMY, z ve t skorları arasında, günlük içilen sigara adeti ile KMY, z ve t skorları arasında, hastalık süresi ile incelenen kemik bölgelerindeki KMY, z ve t skorları arasında korelasyon yoktur ( $p>0.05$ ).



## 5. TARTIŞMA

OP bariz morbidite ve mortaliteye neden olan ciddi bir halk sağlığı problemidir. Şizofreni hastaları AP ilaç kullanımına ek olarak fakir diyet, egzersiz yetersizliği, alkol ve sigara kullanımı, güneş ışınlarına yetersiz maruziyet ve polidipsi sebebiyle OP ve buna bağlı kırıklar açısından artmış risk altındadırlar.<sup>16</sup> Buna rağmen HP'ye sekonder gelişen hipogonadizm OP gelişiminde ana faktör gibi durmaktadır.<sup>59</sup>

HP'nin neden olduğu düşük östrojen ve testosteron seviyeleri kadın ve erkeklerde kemik resorpsiyonu ve şekillenmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Kadınlarda artmış prolaktin seviyeleri GnRH'ın pulsatif salınımında değişikliklere yol açarak menstrual siklusta değişikliklere neden olmaktadır.<sup>20</sup> GnRH'daki uzamış yükselme hipoöstrojenik duruma sebep olur. Östrojen eksikliğinin osteoklastların yaşam süresini arttırırken osteoblastların yaşam süresinde kısaltmaya yol açarak KMY'de düşüşlere yol açtığı varsayılmaktadır.<sup>17,21</sup> Prolaktinin de osteoblastlar üzerinde direkt inhibe edici etkisi bulunmaktadır.<sup>22</sup>

AP'lerle tedavi sırasında kadınlarda %60-75, erkeklerde %34-43 oranlarında HP geliştiği bildirilmiştir.<sup>67,68</sup> AP'lerle tedavide ortaya çıkan HP'de özellikle ergenlerin ve çocukların, postnatal dönemdeki kadınların risk altında olduğu görülmüştür.<sup>3-6</sup> Tipik AP'ler genel olarak dopaminerjik inhibisyonu bloke ederek prolaktin seviyesini arttırırken,<sup>4,66,68,71,73,118,119</sup> atipik AP'lerin prolaktin seviyeleri üzerine olan etkileri ise farklılıklar göstermektedir.<sup>8-14,85,89-91,120,121</sup> Şizofreni hastaları tipik AP'leri kullanmaya başladıktan kısa bir süre sonra prolaktin seviyelerinde yükselme oluşmaktadır.<sup>4,11,69-72</sup>Uzun süreli kullanımda HP'nin yukarıda bahsedilen mekanizmalar ile KMY'de azalmaya ve OP'ye yol açabildiği ifade edilmektedir.<sup>16,17,109,122,123</sup>

Çalışmamızda bu hipotezden yola çıkarak tipik AP'lerden haloperidolün, atipik AP'lerden ketiapin, olanzapin ve risperidonun prolaktin seviyeleri üzerine etkisinin saptanması, uzun süre AP kullanan hastalarda HP'nin KMY üzerine etkilerinin saptanması ve şizofreni hastalarında hastalık süresi, kullanılan AP dozu ve kullanım süresi, yaşam koşullarının osteoporoz gelişme riski üzerine etkilerinin saptanması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, şizofreni tanısı konulan her gruptan ilacı en az 12 aydır kullanan ve dışlanma kriterlerine karşılık gelmeyen ilk 20 hasta çalışma kapsamına alınmış ve çalışmaya kabul edilen 80 olgu prolaktin düzeyleri ve KMY açısından incelenmiştir.

Sonucu etkileyebilecek sosyodemografik özellikler olabildiğince kontrol altında tutularak (18 yaş altı, 55 yaş üstündeki olgular, alkol-madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı olan, beslenme yetersizliği olan olgular v.b çalışmaya alınmamıştır) kısmi ya da tam remisyonunda olan olgular çalışmaya alınmıştır. Olguların tümü tek tip AP tedavi almaktaydı. AP'ler tedavi edici doz aralığında olmakla birlikte doz sınırlaması yapılmamıştır. Çalışmamız bu yönüyle bir doğal izlem çalışmasıdır.

Çalışmamıza alınan olguların yaşları 18-55 arasındadır ve yaş ortalaması  $36,59 \pm 10,00$ 'dur. Kadın olguların yaş ortalaması  $35,13 \pm 9,42$ , erkek olguların ise  $37,90 \pm 10,38$  olarak bulundu. Menopoz en az 1 yıldır adet görmeme olarak tanımlanmaktadır.<sup>18</sup> Etiyolojiye göre yapılan OP sınıflandırmasında senil OP'nin 75 yaş üzerinde, postmenopozal OP'nin ise 65 yaş altında başladığı kabul edilmektedir.<sup>18</sup> Bizim çalışmamızda kadın olguların yaş ortalaması  $35,13 \pm 9,42$  olarak bulundu ve çalışmaya alınan olgular içerisinde menopoz tanımlamasına uyan olgu bulunmamaktaydı. Çalışmaya alınan olguların yaş ortalamasının düşük olması menopoz sonrası ya da yaşlılığa bağlı OP'nin KMY azalması üzerindeki karıştırıcı etkisinin dışlanması açısından önemlidir.

Çalışmamızda olguların 20'si (%25.0) haloperidol, 20'si (%25.0) risperidon, 20'si (%25.0) olanzapin ve 20'si de (%25.0) ketiapin kullanmaktaydı. Ketiapin kullanan olguların %10'unda, olanzapin kullanan olguların %25'inde, haloperidol kullanan olguların %60'ında ve risperidon kullanan olguların ise %90'ında HP saptandı. Buna göre HP'li olgu sayısı en fazla risperidon grubunda, en az ketiapin grubundadır (Tablo 6.2).

Literatürdeki çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer sonuçlar mevcuttur.<sup>9,12,14,85,86,88,130</sup> Örneğin; klozapin ve ketiapin ile ilgili çalışmalarda, her iki AP'nin plazma prolaktin seviyelerini yüksek dozlarda bile arttırmadıkları bildirilmiştir.<sup>8,11,13</sup> Klozapin tedavi edici dozlarda düşük striatal D<sub>2</sub> reseptör işgali yapmaktadır. Tipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında reseptör işgali %16-67 arasında değişmektedir.<sup>127,128</sup> Benzer değerler ketiapin için de bildirilmiştir.<sup>129</sup>

Olanzapinin yüksek dozlarda prolaktin seviyesini arttırabildiği, risperidonun tipik AP'lere benzer tarzda prolaktin seviyelerini arttırdığı bilinmektedir.<sup>9,12,14</sup> Olanzapinin, risperidon ve diğer atipik AP'lerden daha az reseptör işgali yaptığı bildirilmiştir.<sup>131</sup>

Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada risperidon tedavisi alırken prolaktin yükselmesine bağlı semptomlar gösteren 20 kadın şizofreni hastasının

tedavisi olanzapin ile değiştirilmiş ve bu tedavi 8 haftaya kadar uzatılmıştır. Serum prolaktin seviyelerine 2 hafta aralıklarla bakılmış, takip süresince prolaktin seviyelerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir.<sup>88</sup>

David ve arkadaşlarının yaptığı 54 haftalık çift kör randomize klinik çalışmasında, olanzapin 5-20 mg/gün, risperidon 4-10 mg/gün ve haloperidol 5-20 mg/gün tedavileri karşılaştırılmış ve risperidon ile tedavi edilen grupta olanzapin ve haloperidol alan gruba göre plazma prolaktin seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>85,88</sup>

Haloperidol ve risperidonun prolaktin seviyeleri üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise her iki ajanın prolaktin seviyelerinde yükselmeye yol açtığı, günlük 16 mg risperidonun 10 mg haloperidolden, 20 mg haloperidolün ise 16 mg risperidondan daha fazla prolaktin artışına neden olduğu bildirilmiştir.<sup>86</sup>

Hipofiz adenomuna bağlı HP gelişen olgularda KMY'de azalma bildirilen çalışmalar, bize ve bizden önce yapılan çalışmalara ışık tutmuştur.<sup>103-105</sup>

Bu doğrultuda üçü atipik ve biri tipik olmak üzere dört farklı AP'nin prolaktin seviyesi ve KMY üzerine olan etkileri araştırıldı. AP'lerin prolaktin seviyeleri üzerine olan etkilerine göre "prolaktini yükselten" (prolactin-raising) ve "prolaktini az etkileyen" (prolactin sparing) olarak katagorize edilmesi günümüzde genel kabul gören bir görüştür.<sup>109,118,132,133</sup> Çalışmada prolaktin üzerine etkileri incelenen atipik AP'lerden olanzapin ve ketiapin prolaktini az etkileyen, haloperidol ve yine atipik bir AP olan risperidon ise prolaktini yükselten AP'ler olarak kabul edilmiş ve KMY üzerine olan etkileri bu gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Çalışmada tüm olguların 40'ı (%50) prolaktini yükselten gruptan haloperidol ve risperidon, yine 40'ı (%50) prolaktini az etkileyen gruptan olanzapin ve ketiapin kullanan olgulardır (Tablo 6.3).

Tedavi grupları ortalama prolaktin seviyeleri açasından karşılaştırıldığında, prolaktini yükselten AP kullanan gruptaki ortalama prolaktin seviyesinin prolaktini az etkileyen AP kullanan gruptan yüksek olduğu görölmektedir ( $p<0.05$ ), (Tablo 6.3). Aynı durum HP'li olgu sayısına göre incelendiğinde de; prolaktini yükselten AP kullanan grupta, yüksek prolaktin seviyeli olguların sayısı prolaktini az etkileyen AP kullanan gruba göre daha fazladır ( $p<0.05$ ), (Tablo 6.3). Çalışmamızda prolaktini yükselten ve az etkileyen AP grupları arasında ortalama prolaktin seviyeleri ve HP'li

olgu sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılığın bulunması bu tarzda bir sınıflamanın doğruluğunu güçlendirmektedir.<sup>109,118,132,133</sup>

Her ne kadar çalışmamızda prolaktini yükselten ve az etkileyen AP kullanan gruplar arasında prolaktin seviyelerine göre anlamlı bir farklılık bulunmuş olsa da ölçüm yapılan bölgelerde KMY açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo 6.5).

WHO'nun tanımlamasına göre t skorunun  $< -1$  ve  $> -2.5$  olması osteopeni, t skorunun  $\leq -2.5$  olması ise OP olarak kabul edilmektedir. T skorlarına göre osteopeni ya da OP saptanan olgular kemik kaybı olan olgular olarak tanımlanmaktadır.<sup>95,96</sup> Bu doğrultuda olgular t skorlarına göre kemik kaybı olan ve olmayan olarak ayrıldığında prolaktini yükselten ve az etkileyen AP kullanan gruplar arasında ölçüm yapılan alanlarda t skorlarına göre kemik kaybı açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 6.6).

Tüm olgular incelemeye alındığında prolaktin seviyeleri ile KMY, z ve t skorları arasındaki korelasyon saptanmamıştır. Prolaktini yükselten ve az etkileyen AP alan gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde de prolaktin seviyeleri ile KMY, z ve t skorları arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

Bizim çalışmamızda KMY açısından elde edilen sonuçlar, prolaktin seviyelerinin KMY değerlerini etkilemediğini bildiren çalışmalarla uyumludur.<sup>132,135,136</sup> Örneğin; Hummer ve arkadaşlarının yaptığı, en az bir yıldır AP tedavi alan, yaşları 19-50 arasında değişen 75 şizofreni hastasının alındığı bir çalışmada prolaktini yükselten AP'lere maruziyet düşük KMY değerleri ile ilişkili bulunmamıştır.<sup>132</sup>

Yine Abraham ve arkadaşları, yaşları 22 ila 53 arasında değişen premenopozal dönemdeki, en az 1 aydır risperidon ya da olanzapin monoterapisi alan 14 kadın şizofreni hastasını tedavileri değiştirmeden 12 ay süreyle izlemişlerdir. Çalışmanın başlangıcında risperidon kullanan hastaların tamamında ve olanzapin kullanan 1 hastada HP saptanmış, hastalar bazal prolaktin seviyelerine göre düşük ve yüksek prolaktin seviyeli gruplara ayrılmışlardır. Çalışmanın başlangıç, 6 ve 12. aylarında KMY ve prolaktin değerlerine bakılmıştır. 12 aylık tedavi süresinin sonunda yüksek ve düşük prolaktin grupları arasında ölçüm yapılan kemik alanlarındaki KMY değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>135</sup>

Keely ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da 19-62 yaşları arasında 1-30 yıl süreyle AP tedavi alan 16 erkek şizofreni hastasının prolaktin seviyeleri ve KMY arasında korelasyon saptanmamıştır.<sup>136</sup>

Bu bulgumuzun aksine; Baastrup ve arkadaşları haloperidol ile tedavi edilen psikiyatrik hastaları yaş ve cinsiyet açısından benzer kontrol gruplarıyla karşılaştırdıklarında ön kol KMY değerlerinde %14 oranında kayıp gözlemlenmişlerdir.<sup>107</sup>

Halbreich ve arkadaşları major depresyon, şizofreni, şizoaffektif bozukluk bipolar bozukluk tanılı hastalarda prolaktin, östrojen, kortizol ve testosteron düzeyleri ile lomber vertebra ve femoral kemik KMY ölçümleri yapmışlar, elde edilen sonuçları normal referans popülasyon değerleri ile karşılaştırmışlardır. Çalışmada erkek hastalarda daha belirgin olmak üzere KMY'de anlamlı bir azalma saptanmıştır.<sup>17</sup> Liu-Seifert ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları tipik ve atipik AP'lerden risperidon kullanan 402 hastalık çalışmada, erkek hastaların t skorları ile prolaktin seviyeleri arasında ters bir korelasyon saptamışlardır.<sup>133</sup> Her iki çalışmada da erkek hastalarda kadın hastalara göre KMY değerlerindeki azalmanın daha belirgin olması şizofreninin erkeklerde yaklaşık 5 yıl daha erken başlamasından ve AP tedaviye daha erken maruziyetten kaynaklanıyor olabilir.

Bu çalışmaların aksine haloperidol kullanan ve 195 yatan şizofreni hastasıyla yapılan çalışmada, çalışılan bütün kemik bölgelerinde normal kontrollere göre kadın hastalarda anlamlı derecede düşük KMY değerleri bulunmuşken, erkek hastaların KMY değerlerinde anlamlı bir azalma saptanmamıştır.<sup>123</sup>

Ülkemizde yapılan bir çalışmada haloperidol, flufenazin, zyklopentiksol, olanzapin, risperidon ve klozapin kullanan hastalarda KMY araştırılmış, L1-4 KMY değerlerinin atipik AP kullananlarda ve sağlıklı kontrol gruplarında tipik AP kullanan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunduğu bildirilmiştir.<sup>134</sup>

Benzer şekilde başka bir çalışmada da prolaktini yükselten AP kullanan şizofreni hastalarında prolaktini az yükselten AP kullananlara göre daha yüksek oranlarda ve daha kısa sürede KMY değerlerinde düşme saptanmıştır. Aynı çalışmada yüksek prolaktin seviyeleri hipogonadizm ve osteoporoz/osteopeni ile ilişkili bulunmuştur.<sup>118</sup>

AP kullanımı ve prolaktin seviyelerinin KMY üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi pek çok nedene bağlı olabilir. Öncelikle göz önünde bulundurulması gereken durum çalışmalar arasında yöntem farklılıklarının olmasıdır. Bazı çalışmalarda ölçülen KMY değerleri sağlıklı kontrol grupları ile, bazı çalışmalarda referans datalar ile, bazı çalışmalarda ise kontrol grubu olmadan farklı antipsikotik alan gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Bir diğer husus

istatistiksel olarak önemli kabul edilmese de çalışmaya alınan olgu sayılarındaki farklılıklardır. Kontrol edilmesi güç olan başka bir faktör de KMY'nin hormon seviyeleri dışında beslenme, fiziksel aktivite, sigara ve alkol kullanımından etkilenmesidir. Bu olası nedenlerin dışında belki de en önemlisi ise yapılan bütün çalışmalarda olguların ilk atak şizofreni olguları olmamaları ve tedavi geçmişlerinin bilinmiyor olmasıdır. Prolaktini yükselten AP kullanımının sona erdirilmesi ile prolaktin seviyelerinin 3 hafta içerisinde normale döndüğü, uzun süreli depo AP kullanımında bu sürenin 6 aya kadar uzayabildiği ifade edilmektedir.<sup>81,82</sup> Hal böyle olsa da prolaktin yüksekliğinin oluşturabileceği KMY azalmasının geriye dönüşünün bu kadar kısa bir sürede olmayacağı düşünülebilir. Çalışmanın başlangıcında prolaktin seviyelerinin ölçülmesi AP tedavi ile prolaktin seviyelerinin geleceği noktayı göstermesi açısından önemli bir hususken, başlangıç KMY ölçümünün tedavi sonrası KMY değerlerindeki değişikliği ne derecede ortaya koyacağı şüphelidir. Çünkü artık KMY'de ortaya çıkan azalmanın kısa bir zaman diliminden çok uzun bir süreci gerektirdiği düşünülmeğe başlanmıştır.<sup>135,136</sup>

Çalışmamızda tedavi süresinin prolaktin seviyeleri üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla aralarındaki korelasyona bakılmış, prolaktini yükselten ve az etileyen AP kullanan olgularda tedavi süresi ile prolaktin seviyeleri arasında ilişki bulunmamıştır.

Tedavi süresi ile KMY arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; prolaktini yükselten AP kullanan olgularda tedavi süresi ile L1 vertebra t skoru, L3 vertebra KMY ve t skoru, L4 vertebra KMY ve t skoru, L1-L4 total KMY, z ve t skorları, femur boynu KMY, femur trokanterik alan KMY ve z skoru, femur intertrokanterik alan KMY, z ve t skorları, total femur KMY, z ve t skorları ve femur ward's alanı KMY ve t skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Prolaktin seviyesini az etkileyen AP kullanan olgularda ise tedavi süresi ile ölçülen kemik alanlarındaki KMY, z ve t skorları arasında korelasyon yoktur.

AP tedavinin KMY üzerine olan etkisinin incelendiği ve prolaktin seviyeleri ile KMY arasında ilişki bulunamayan çalışmalarda tedavi süresinin kısalığının da bu durumdan sorumlu olabileceğine dikkat çekilmiştir.<sup>135,136</sup>

Bizim çalışmamızda prolaktini yükselten AP kullanan grupta tedavi süresi ile KMY arasında bir ilişkinin bulunmuş olması, prolaktin seviyeleri ile KMY arasında korelasyon saptanmasa da KMY'deki azalmanın uzun süreli tedavi ile beklenebilecek bir durum olmasına işeret etmesi açısından önemlidir. Literatürdeki çalışmalar

incelendiğinde AP tedavinin ne kadarlık bir sürede KMY azalmasına yol açtığına ilişkin kesin bir veri yoktur. Ancak bizim çalışmamız ve daha önceki çalışmalar ışığında araştırmaların daha uzun bir sürece yayılması gerektiği düşünülebilir.

Çalışmamızda hastalık süresi ile incelenen kemik bölgelerindeki KMY, z ve t skorları arasında da korelasyon yoktur. Çalışmalarda AP tedavi süresinde olduğu gibi hastalık süresinin KMY üzerindeki etkileri açısından da yeterli bir bulgu yoktur. Hiç tedavi almayan şizofreni hastalarında KMY’de değişiklik olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak hastalık süresi uzadıkça negatif ve pozitif belirtilerin varlığının yaşantılarında ve beslenmelerinde kısıtlılığa yol açabileceği, beraberinde alkol ve sigara kullanımında artış olabileceği ve osteoporoza yatkınlığın artabileceği düşünülebilir.

İlk defa 2004 yılında Meaney ve arkadaşları çeşitli gruptan prolaktini yükselten antipsikotiklerin klorpromazin eşdeğer dozlarının KMY ve prolaktin üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Çalışmada ilaç dozu arttıkça prolaktin seviyesinin yükseldiği ve lomber vertebralarda KMY’nin azaldığı gösterilmiş, bu durumun D<sub>2</sub> reseptör işgalinin derecesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.<sup>109</sup>

Bizim çalışmamızda prolaktin seviyesini yükselten AP kullanan olgularda klorpromazin eşdeğer dozları ile prolaktin seviyeleri arasında korelasyon bulunmamış ancak klorpromazin eşdeğer dozları ile L4 vertebra z skoru, L1-L4 total KMY, z ve t skorları, total femur z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Prolaktin seviyesini az etkileyen AP kullanan olgularda ise klorpromazin eşdeğer dozları ile incelenen kemik bölgelerindeki KMY, z ve t skorları arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda her ne kadar ilaç dozları ile prolaktin seviyeleri arasında bir ilişki saptanmamış olsa da özellikle prolaktini yükselten AP kullanan olgularda ilaç dozu artışı ile KMY’nin azalıyor olması, AP tedavilerdeki doz ayarlamasında dikkatli olunması gerektiğini işaret etmektedir.

VKİ’nin 25kg/m<sup>2</sup> üzerinde olması obezite olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda, VKİ ortalamalarının hem prolaktini yükselten AP kullanan grupta hem de prolaktini az etkileyen AP kullanan grupta 25kg/m<sup>2</sup>’nin üzerinde olduğu tespit edilmiştir. VKİ açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo 6.4).

OP’nin zayıf olanlara oranla obez kişilerde daha az sıklıkta geliştiği bilinmektedir. Bu durumun artmış adipozite ve obeziteye bağlı mekanik faktörlerle

ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>137</sup> Ayrıca obez kişilerdeki KMY'deki artışın hiperinsülinemiyle, serum östrojen ve diğer serbest seks hormon konsantrasyonlarındaki artışla ve serum SHBG'deki azalmayla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Plazma leptin konsantrasyonlarındaki artışın da obez kişilerde gözlenen kemik mineral yoğunluğu artışında kısmi bir role sahip olduğu düşünülmektedir.<sup>96,97</sup>

Literatürde KMY ve VKİ arasında pozitif bir korelasyon elde edilen çalışmalar mevcuttur.<sup>109,132,138-140</sup>

Bizim çalışmamızda da VKİ ve KMY değerleri arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Tüm olguların VKİ ile L1 vertebra z ve t skorları, L2 vertebra z ve t skorları, L4 vertebra z ve t skorları, lomber total z ve t skorları, femur boynu KMY, z ve t skorları, femur trokanterik alan KMY, z ve t skorları, femur intertrokanterik alan KMY, z ve t skorları, total femur KMY, z ve t skorları ve femur ward's alanı z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardır. Çalışmamızda tedavi grupları arasında prolaktin seviyeleri ile KMY arasında korelasyon bulunmamış olması obezitenin osteoporozdan koruyucu etkisinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda tüm olguların ortalama SANS puanlarının SAPS puanlarından yüksek olduğu, başka bir deyişle negatif belirtilerin pozitif belirtilerden şiddetli olduğu görülmektedir. Bu durumun çalışmaya alınan olguların hastalık tablolarının remisyona ya da kısmi remisyona seyretilmesi ve zaman içerisinde pozitif belirtilerdeki azalmaya bağlı olduğu düşünülmüştür (Tablo 6.1).

Literatürde SANS ve SAPS puanları ile KMY arasında negatif korelasyon tespit edilen çalışmalar mevcuttur.<sup>132</sup> Bu durumun negatif ve depresif semptomları olan hastaların daha hareketsiz olmalarından ve güneş ışığına daha az maruz kalmalarından ve yine pozitif semptomları olan bireylerde görülen beslenme yetersizliklerinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür.<sup>132</sup> Bizim çalışmamızda SANS ve SAPS puanları ile KMY, z ve t skorları arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

Literatürde şizofreni hastalarında sigara kullanımının yaygın olduğu ve bu oranın % 85'e kadar yükseldiği bildirilmektedir.<sup>110,141,142</sup> Bizim çalışmamızda olguların 48'inde (%60.0) sigara kullanımı vardı. Bu oran literatürle uyumlu bulunmuştur. Sigara içenlerde OP, kalça kırığı ve erken menapoz riskinin fazla olduğu ifade edilmektedir.<sup>97</sup> Ortego-Centeno ve arkadaşları 510 sağlıklı perimenapozal kadında sigara içiminin serum parathormon (PTH), serum D vitamini metabolitleri, serum iyonize kalsiyum, serum fosfat ve kemik turnoverındaki biyokimyasal belirteçlere olan

etkilerini araştırmış, sigara içiminin kalsiyum ve D vitamini metabolizmasında ve kemik kütlesinde azalma ile osteoporotik kemik kırıkları açısından anlamlı etkisinin olduğunu belirtmiştir.<sup>143</sup> Meaney ve arkadaşları prolaktini yükselten AP kullanımının KMY üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, lomber vertebralardaki KMY ve sigara içimi arasında korelasyon saptamışlar fakat multivaryant analiz uyguladıklarında bu ilişkiyi gözlemlememiş ve tedavi ile ilgili risk faktörlerinin bu konuda daha anlamlı olduğu yorumunda bulunmuşlardır<sup>109</sup>. Bizim alışmamızda da günlük içilen sigara adedi ile KMY, z ve t skorları arasında korelasyon saptanmamıştır.

Bu çalışmada kontrol grubunun bulunmaması, çalışmaya alınan hastaların daha önce kullanmış oldukları AP tedavilerin ve AP tedavi öncesindeki KMY değerlerinin bilinmiyor olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

Pek çok yaşam tarzına bağlı olarak KMY azalabilmektedir. Bu alışma beslenme, fiziksel aktivite seviyesi, kemik kaybının ailesel öyküsü, kalsiyum ve D vitamini eksikliği ve diğer hormonal parametreler araştırılmadan tasarlanmıştır. Bu nedenle prolaktin seviyelerinde yükselme gibi tek değişkenin önemini test etmek zordur. İdeal olan bu faktörlerin de araştırıldığı mümkünse daha önce tedavi almayan ilk atak şizofreni hastaları ile uzun süreli prospektif randomize, kontrollü çalışmaların yapılmasıdır.

Sonuç olarak KMY ölçümü ile kalça kırığı riskini öngörmek, en az kan basıncı ölçümü ile inme riskini öngörmek kadar değerlidir. Hatta bir çalışmada serum kolesterol düzeyini ölçerek koroner arter riskini öngörmekten daha anlamlı olabileceği ifade edilmiştir.<sup>144</sup> Kemik mineral densitometrisi, OP'nin tespitinde ve tedavinin izlenmesinde en iyi yol gibi durmaktadır.<sup>145</sup> Henüz görüntüleme yöntemlerinin rutinde kullanılamama gerçeğine rağmen, bu konuda yapılan çalışmalar şizofreni hastalarında kemik metabolizmasına önem verilmesi gerektiğini desteklemektedir.

şimdilik, Vit D3 ve kalsiyumu içeren dengeli beslenme, düzenli egzersizlere motivasyon, sigara, kahve ve alkolden kaçınma ve yeterli güneş işiği maruziyeti gibi koruyucu yöntemler konusunda hastalarımızı bilgilendirmeli; kilo alımı, sigara içimi, diyet, egzersiz ve hormon düzeylerini takip etmeli, takiplerde prolaktin yüksekliği saptanan bir hastada prolaktini az yükselten AP tedaviye geçmeli, bir kez OP tanısı konulduktan sonra tedavi endokrinoloji uzmanları ile birlikte planlanmalıdır. OP'den kaçınma ve tedavisinde koruyucu yöntemler ve tedavi stratejilerinin etkinliği gelecekteki çalışmalarda araştırılmalıdır.

## 6. ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmada şizofreni tanısı alan hastalarda AP'lerin prolaktin seviyeleri üzerine etkisinin ve uzun süre AP kullanan hastalarda HP'nin KMY üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

**YÖNTEM:** ANEAH'a ayaktan başvuran, SCID-I ile DSM-IV'e göre Eksen I'de şizofreni tanısı konulan, en az oniki aydır aynı AP ilacı kullanan ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan ardışık 80 olgu çalışmaya alındı. Olguların VKİ'si ölçüldü, sosyodemografik özellikleri içeren bilgi formu dolduruldu ve klinik durumlarını değerlendirmek için SANS ve SAPS ölçekleri uygulandı. Serum prolaktin düzeyi ile femoral ve lomber KMY ölçümleri yapıldı. Çalışmada atipik AP'lerden olanzapin (n=20) ve ketiapin (n=20) prolaktini az etkileyen (prolactin-sparing), haloperidol (n=20) ve risperidon (n=20) ise prolaktini yükselten (prolactin-raising) AP olarak kabul edildi ve AP'lerin KMY üzerine olan etkileri bu gruplar arasında karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** Ketiapin kullanan olguların %10'unda, olanzapin kullanan olguların %25'inde, haloperidol kullanan olguların %60'ında ve risperidon kullanan olguların ise %90'ında HP saptandı. Prolaktini yükselten AP kullanan gruptaki ortalama prolaktin seviyesi prolaktini az etkileyen AP kullanan gruptan yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Ölçüm yapılan bölgelerde KMY açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Tüm olguların prolaktin seviyeleri ile KMY, z ve t skorları arasında korelasyon saptanmadı. Prolaktini yükselten AP kullanan olgularda tedavi süresi ile lomber vertebra ve femurda incelenen bölgelerde KMY, t ve z skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulundu. Prolaktin seviyesini az etkileyen AP kullanan olgularda ise tedavi süresi ile ölçülen kemik alanlarındaki KMY, z ve t skorları arasında korelasyon bulunmadı.

Prolaktin seviyesini yükselten AP kullanan olgularda klorpromazin eşdeğer dozları ile prolaktin seviyeleri arasında korelasyon bulunmazken, klorpromazin eşdeğer dozları ile incelenen bölgelerde KMY, z ve t skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde korelasyon saptandı. Prolaktin seviyesini az etkileyen AP kullanan olgularda klorpromazin eşdeğer dozları ile incelenen kemik bölgelerindeki KMY, z ve t skorları arasında korelasyon tespit edilmedi.

Her iki grubun VKİ ve KMY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardır.

Hastalık süresi, SANS ve SAPS puanları, günlük içilen sigara adeti ile KMY, z ve t skorları arasında korelasyon saptanmadı.

**TARTIŞMA:** Çalışmamızda prolaktini yükselten ve az etkileyen AP grupları arasında ortalama prolaktin seviyeleri ve HP'li olgu sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılığın bulunması “prolaktin yükselten (prolactin-raising)” ve “prolaktini az etkileyen (prolactin-sparing)” antipsikotikler tarzında bir sınıflamanın doğruluğunu güçlendirmektedir.

Prolaktin seviyelerinin KMY değerleri üzerine etkisini araştıran çalışmalarda halen kesin bir görüş birliğine varılamamış olmasının, kemik yapımı ve yıkımının prolaktin ya da diğer hormon seviyeleriyle etkileşiminin yanısıra, şizofreni hastalarının beslenme yetersizlikleri, fiziksel aktivitelerinin farklı seviyelerde kısıtlanması, sigara ve alkol kullanımı ve belki de en önemlisi tedavi geçmişlerinde farklı AP tedavilerin denenmiş olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışma beslenme, fiziksel aktivite seviyesi, kemik kaybının ailesel öyküsü, kalsiyum ve D vitamini eksikliği ve diğer hormonal parametreler araştırılmadan tasarlanmıştır. İdeal olan bu faktörlerin de araştırıldığı mümkünse daha önce tedavi almayan ilk atak şizofreni hastaları ile uzun süreli prospektif randomize, kontrollü çalışmaların yapılmasıdır.

## 7. ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this study is to detect the effects of antipsychotics on prolactin and the effects of hyperprolactinemia on bone mass density in long term treatment with antipsychotics levels in schizophrenic patients.

**METHOD:** 80 outpatients diagnosed as schizophrenia patients according to SCID-I and DSM-IV criterias and on antipsychotic medication (olanzapin, quetiapine, haloperidole, risperidone) for 12 months were enrolled in the study. The patients clinical conditions were assessed by SANS and SAPS scales. Bone mass densities and serum prolaktin levels were measured. Olanzapin (n=20) and Quetiapine (n=20) were presupposed as prolactin-sparing; haloperidole (n=20) and risperidone (n=20) were presupposed as prolactin-raising. Effects of antipsychotics on BMD were compared between these two groups.

**RESULTS:** Hyperprolactenemia detected in 10% of patients on quetiapine, 25% of patients on olanzapine, 60% of patients on haloperidole, and 90% of patients on risperidone. The mean prolactin level in prolactin-raising group was greater ( $p < 0.05$ ) than prolactin-sparing group. BMD measures were not significantly difference between two groups. Regarding all cases there were no correlation between prolactin levels and BMD measures. Statistically significant negative correlation was detected between duration of treatment and BMI measures. On the other hand no correlation could be detected between treatment duration and other parameters.

In prolactin-raising group we found no correlation between prolactin levels and clorpromazine equivalent doses of antipsychotics. We found negative correlation between clorpromazine equivalent doses and BMD measures in prolactin-raising group. In prolactin sparing group there was no correlation between clorpromazine equivalent doses of antipsychotics and BMI.

While there is no statistically meaningful difference between BMI's of two groups, there was statistically meaningful positive correlation between BMI and BMD.

**DISCUSSION:** In our study we saw that mean prolactin levels and number of cases with hyperprolactenemia were statistically different between two groups. This result is supporting the grouping assumption as prolactin-sparing and prolactin-raising.

Also results about BMD in our study are coherent with studies that declares prolactin levels do not affect BMD. There is not a consensus in the results of studies on this subject. BMD can decrease according to many kinds of life styles such as;

feeding type, psychical activity level, familial history of bone mass loose, calcium and vitamin D defficiency and other hormonal parameters, however these were not pointed in the design of study. It's better to design long term prospective randomized controlled studies in schizophrenic patients did not used any antipsychotic treatment before. This may be the prospect of the future studies.



## 8. KAYNAKLAR

1. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry*. 1991 May;36(4):239-45.
2. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res*. 1999 Jan 4;35(1):51-68.
3. Goode DJ, Meltzer HY, Fang VS. Increased serum prolactin levels during phenothiazine and butyrophenone treatment of six postpartum women. *Psychoneuroendocrinology*. 1980 Dec;5(4):345-51.
4. Kuruvilla A, Peedicayil J, Srikrishna G, Kuruvilla K, Kanagasabapathy AS. A study of serum prolactin levels in schizophrenia: comparison of males and females. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1992 Sep;19(9):603-6.
5. Shaw JA, Lewis JE, Pascal S, et al. A study of quetiapine: efficacy and tolerability in psychotic adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001 Winter;11(4):415-24.
6. Wode-Helgodt B, Eneroth P, Fyro B, Gullberg B, Sedvall G. Effect of chlorpromazine treatment on prolactin levels in cerebrospinal fluid and plasma of psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1977 Oct;56(4):280-93.
7. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004;64(20):2291-314.
8. Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry*. 1997 Aug 15;42(4):233-46.
9. Crawford AM, Beasley CM, Jr., Tollefson GD. The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophr Res*. 1997 Jul 25;26(1):41-54.
10. Grunder G, Wetzel H, Schlosser R, et al. Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender. *Biol Psychiatry*. 1999 Jan 1;45(1):89-97.

11. Meltzer HY, Goode DJ, Schyve PM, Young M, Fang VS. Effect of clozapine on human serum prolactin levels. *Am J Psychiatry*. 1979 Dec;136(12):1550-5.
12. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group. *Br J Psychiatry*. 1995 Jun;166(6):712-26; discussion 27-33.
13. Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Jun;54(6):549-57.
14. Tollefson GD, Kuntz AJ. Review of recent clinical studies with olanzapine. *Br J Psychiatry Suppl*. 1999(37):30-5.
15. Compton MT, Miller AH. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull*. 2002 Winter;36(1):143-64.
16. Naidoo U, Goff DC, Klibanski A. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Apr;28 Suppl 2:97-108.
17. Halbreich U, Rojansky N, Palter S, et al. Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. *Psychosom Med*. 1995 Sep-Oct;57(5):485-91.
18. Eryavuz M. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması. Gökçe Kutsal Y (Ed). *Osteoporoz*. Roche, İstanbul,. 1998:1-7.
19. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet*. 2002 Jun 8;359(9322):2018-26.
20. Knegtering H, van der Moolen AE, Castelein S, Kluiters H, van den Bosch RJ. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Apr;28 Suppl 2:109-23.
21. Halbreich U, Palter S. Accelerated osteoporosis in psychiatric patients: possible pathophysiological processes. *Schizophr Bull*. 1996;22(3):447-54.
22. Coss D, Yang L, Kuo CB, Xu X, Luben RA, Walker AM. Effects of prolactin on osteoblast alkaline phosphatase and bone formation in the developing rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000 Dec;279(6):E1216-25.
23. Öztürk O. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. Ankara. 2001:217-55.
24. Kaplan&Sadock. *Klinik Psikiyatri*. Synopsis of Psychiatry Ninth edition.'den. Çeviri editörü: Hamdullah Aydın. 2 baskı Güneş Kitabevi, İstanbul. 2005:134-54.

25. Kaplan HI., Sadock BJ. Kaplan&Sadock's, Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences/ Clinical Psychiatry. Eighth edition.; 1998.
26. Current. Psikiyatri Tanı ve Tedavi. Current Diagnosis & Treatment In 'Psichiatri' den çeviri editörleri: Birsöz S, Karaman T. Güneş Kitabevi, Ankara. 2003:261-5.
27. Riechter A. Maurer K., Loffler W. Gender differences in age at onset and course of schizophrenic disorders Volume:2 1990.
28. Stahl SM. Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Application Second Edition. Cambridge University Pres Cambridge 2000.401-59.
29. Güney M. Şizofreniler, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. Sayıl, I (Ed.). Antıp A.Ş. yayınları. 2000:177-205.
30. Ceylan ME. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. Şizofreni 1.cilt, 2. baskı İstanbul. 2002:14-7, 31, 87.
31. Gottesman I. Schizophrenia Genesis: the Origines madness. Newyork WH Freeman and Company. 1991.
32. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı Dördüncü Baskı, DSM-IV, 1994 Amerikan Psikiyatri birliği DC, (çev. Köroğlu E) Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1995.
33. Yüksel N. Antipsikotik ilaçlar: Psikofarmakoloji Bilimsel tıp yayınevi, Ankara 1998:58-122.
34. Owerbach D, Rutter WJ, Cooke NE, Martial JA, Shows TB. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. Science. 1981 May 15;212(4496):815-6.
35. Shome B, Parlow AF. Human pituitary prolactin (hPRL): the entire linear amino acid sequence. J Clin Endocrinol Metab. 1977 Nov;45(5):1112-5.
36. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. Physiol Rev. 2000 Oct;80(4):1523-631.
37. Fuxe K, Hokfelt T, Eneroth P, Gustafsson JA, Skett P. Prolactin-like immunoreactivity: localization in nerve terminals of rat hypothalamus. Science. 1977 May 20;196(4292):899-900.
38. Harlan RE, Shivers BD, Fox SR, Kaplove KA, Schachter BS, Pfaff DW. Distribution and partial characterization of immunoreactive prolactin in the rat brain. Neuroendocrinology. 1989 Jan;49(1):7-22.

39. Yen S. , Jaffe R., Reproductive Endocrinology. Third ed. WB Saunders, Philadelphia. 1991.
40. Waldstreicher J, Duffy JF, Brown EN, Rogacz S, Allan JS, Czeisler CA. Gender differences in the temporal organization of prolactin (PRL) secretion: evidence for a sleep-independent circadian rhythm of circulating PRL levels- a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Apr;81(4):1483-7.
41. Ishizuka B, Quigley ME, Yen SS. Pituitary hormone release in response to food ingestion: evidence for neuroendocrine signals from gut to brain. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983 Dec;57(6):1111-6.
42. Hankinson SE, Manson JE, Spiegelman D, Willett WC, Longcope C, Speizer FE. Reproducibility of plasma hormone levels in postmenopausal women over a 2-3-year period. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995 Sep;4(6):649-54.
43. MacLeod RM, Login I. Control of prolactin secretion by the hypothalamic catecholamines. *Adv Sex Horm Res.* 1976;2:211-31.
44. Mai LM, Shieh KR, Pan JT. Circadian changes of serum prolactin levels and tuberoinfundibular dopaminergic neuron activities in ovariectomized rats treated with or without estrogen: the role of the suprachiasmatic nuclei. *Neuroendocrinology.* 1994 Nov;60(5):520-6.
45. Vekemans M, Delvoeye P, L'Hermite M, Robyn C. Serum prolactin levels during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977 May;44(5):989-93.
46. Richards JS, Williams JJ. Luteal cell receptor content for prolactin (PRL) and luteinizing hormone (LH): regulation by LH and PRL. *Endocrinology.* 1976 Dec;99(6):1571-81.
47. Marken PA, Haykal RF, Fisher JN. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. *Clin Pharm.* 1992 Oct;11(10):851-6.
48. Melmed, S., The Pituitary. Blackwell Science, Cambridge, Massachusetts. 1995.
49. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophr Res.* 1999 Mar 1;35 Suppl:S67-73.
50. Veldhuis JD, Evans WS, Stumpf PG. Mechanisms that subserve estradiol's induction of increased prolactin concentrations: evidence of amplitude modulation of spontaneous prolactin secretory bursts. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Nov;161(5):1149-58.

51. Halbreich U, Sachar EJ, Asnis GM, Nathan RS, Halpern FS. The prolactin response to intravenous dextroamphetamine in normal young men and postmenopausal women. *Life Sci.* 1981 May 21;28(21):2337-42.
52. McEwen BS, Alves SE, Bulloch K, Weiland NG. Ovarian steroids and the brain: implications for cognition and aging. *Neurology.* 1997 May;48(5 Suppl 7):S8-15.
53. Freeman ME, Banks JA. Hypothalamic sites which control the surges of prolactin secretion induced by cervical stimulation. *Endocrinology.* 1980 Mar;106(3):668-73.
54. Terkel J, Blake CA, Sawyer CH. Serum prolactin levels in lactating rats after suckling or exposure to ether. *Endocrinology.* 1972 Jul;91(1):49-53.
55. Freeman ME. The Neuroendocrine Control of Ovarian Cycle of the Rat. In: Knobil E., Neill J.D., Editors. *The Physiology of Reproduction.* Newyork: Raven 1994:613-58.
56. Winters SJ, Troen P. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in hypogonadal men with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1984 Sep;21(3):257-63.
57. Bridges RS, Numan M, Ronsheim PM, Mann PE, Lupini CE. Central prolactin infusions stimulate maternal behavior in steroid-treated, nulliparous female rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990 Oct;87(20):8003-7.
58. Pellegrini I, Lebrun JJ, Ali S, Kelly PA. Expression of prolactin and its receptor in human lymphoid cells. *Mol Endocrinol.* 1992 Jul;6(7):1023-31.
59. Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology.* 2003 Jan;28 Suppl 1:53-67.
60. Shennan DB. Regulation of water and solute transport across mammalian plasma cell membranes by prolactin. *J Dairy Res.* 1994 Feb;61(1):155-66.
61. Falconer IR, Langley JV, Vacek AT. Effect of prolactin on <sup>86</sup>Rb<sup>+</sup> uptake, potassium content and [G-3H]ouabain binding of lactating rabbit mammary tissue. *J Physiol.* 1983 Jan;334:1-17.
62. Mainoya JR. Analysis of the role of endogenous prolactin on fluid and sodium chloride absorption by the rat jejunum. *J Endocrinol.* 1975 Dec;67(3):343-9.

63. Pahuja DN, DeLuca HF. Stimulation of intestinal calcium transport and bone calcium mobilization by prolactin in vitamin D-deficient rats. *Science*. 1981 Nov 27;214(4524):1038-9.
64. Struman I, Bentzien F, Lee H, et al. Opposing actions of intact and N-terminal fragments of the human prolactin/growth hormone family members on angiogenesis: an efficient mechanism for the regulation of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Feb 16;96(4):1246-51.
65. Nathan RS, Asnis GM, Dyrenfurth I, et al. Plasma prolactin and testosterone during penfluridol treatment. *Lancet*. 1980 Jul 12;2(8185):94.
66. Gruen PG, Sachar EJ, Altman N, Langer G, Tabrizi MA, Halpern FS. Relation of plasma prolactin to clinical response in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1978 Oct;35(10):1222-7.
67. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Apr;28 Suppl 2:55-68.
68. Smith SM, O'Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry*. 2002 Jul;181:49-55.
69. Beck-Friis J, Ljunggren JG, Thoren M, von Rosen D, Kjellman BF, Wetterberg L. Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy humans with special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology*. 1985;10(2):173-86.
70. Goetze U, Tolle R. Circadian rhythm of free urinary cortisol, temperature and heart rate in endogenous depressives and under antidepressant therapy. *Neuropsychobiology*. 1987;18(4):175-84.
71. Keks NA, Copolov DL, Singh BS. Abnormal prolactin response to haloperidol challenge in men with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1987 Oct;144(10):1335-7.
72. Linkowski P, Van Cauter E, L'Hermite-Baleriaux M, et al. The 24-hour profile of plasma prolactin in men with major endogenous depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Sep;46(9):813-9.
73. Oseko F, Morikawa K, Motohashi T, Aso T. Effects of chronic sulpiride-induced hyperprolactinemia on menstrual cycles of normal women. *Obstet Gynecol*. 1988 Aug;72(2):267-71.

74. Green AI, Brown WA. Prolactin and neuroleptic drugs. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1988 Mar;17(1):213-23.
75. Meltzer HY, Kane J. M., Kolakowska T., Plasma Levels of Neuroleptics Prolactin Levels and Clinical Response. In: Coyle J. T., Enna S. J., Editors. *Neuroleptics: Neurochemical, Behavioural and Clinical Perspectives.* . New York: Raven Press. 1983:255-79.
76. Brown WA, Laughren TP. Tolerance to the prolactin-elevating effect of neuroleptics. *Psychiatry Res.* 1981 Dec;5(3):317-22.
77. Checkley S. Neuroendocrine effects of psychotropic drugs. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1991 Mar;5(1):15-33.
78. Meaney AM, O'Keane V. Prolactin and schizophrenia: clinical consequences of hyperprolactinaemia. *Life Sci.* 2002 Jul 19;71(9):979-92.
79. Rivera JL, Lal S, Ettigi P, Hontela S, Muller HF, Friesen HG. Effect of acute and chronic neuroleptic therapy on serum prolactin levels in men and women of different age groups. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1976 May;5(3):273-82.
80. Zelaschi NM, Delucchi GA, Rodriguez JL. High plasma prolactin levels after long-term neuroleptic treatment. *Biol Psychiatry.* 1996 May 15;39(10):900-1.
81. Langer G, Sachar EJ, Nathan RS, Tabrizi MA, Perel JM, Halpern FS. Dopaminergic factors in human prolactin regulation: a pituitary model for the study of a neuroendocrine system in man. *Psychopharmacology (Berl).* 1979 Oct;65(2):161-4.
82. Wistedt B, Wiles D, Kolakowska T. Slow decline of plasma drug and prolactin levels after discontinuation of chronic treatment with depot neuroleptics. *Lancet.* 1981 May 23;1(8230):1163.
83. Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG. ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. U.S. SEROQUEL Study Group. *J Clin Psychopharmacol.* 1996 Apr;16(2):158-69.
84. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry.* 2001 Mar;158(3):360-9.
85. 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 Sep;22(9):1085-96.

86. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol.* 1999 Feb;19(1):57-61.
87. Breier AF, Malhotra AK, Su TP, et al. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry.* 1999 Feb;156(2):294-8.
88. Kim KS, Pae CU, Chae JH, et al. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. *J Clin Psychiatry.* 2002 May;63(5):408-13.
89. Kondo T, Otani K, Ishida M, Tanaka O, Kaneko S, Fukushima Y. Adverse effects of zotepine and their relationship to serum concentrations of the drug and prolactin. *Ther Drug Monit.* 1994 Apr;16(2):120-4.
90. Otani K, Kondo T, Kaneko S, Ishida M, Fukushima Y. Correlation between prolactin response and therapeutic effects of zotepine in schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol.* 1994 Winter;9(4):287-9.
91. von Bardeleben U, Benkert O, Holsboer F. Clinical and neuroendocrine effects of zotepine--a new neuroleptic drug. *Pharmacopsychiatry.* 1987 Feb;20(1 Spec No):28-34.
92. Halbreich U, Kahn LS. Hormonal aspects of schizophrenias: an overview. *Psychoneuroendocrinology.* 2003 Apr;28 Suppl 2:1-16.
93. Halbreich U, Shen J, Panaro V. Are chronic psychiatric patients at increased risk for developing breast cancer? *Am J Psychiatry.* 1996 Apr;153(4):559-60.
94. Aydıngöz Ö. Sırt ve Göğüs Bölgeleri Biyomekaniği. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Mezuniyet Sonrası TıpEğitimi Etkinlikleri 1. Sırt ve Göğüs Ağrıları Sempozyumu Program ve Özet Kitabı. İstanbul. 2001:13-8.
95. Bayraktar M. Epidemiyoloji ve Klinik. Yılmaz C (Ed). Tüm Yönleriyle Osteoporoz. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara,. 1997:51-66.
96. Lindsey R., Cosman F., Osteoporozis. in :Braundwald E., Fauci A. S, Isselbacher K.J., (Eds.), *Harrisons's Principles of Internal Medicine*, 15Th. ed. McGraw-Hill. New York (Chapter 342). 2001.
97. Dawson-Hughes B. Prevention. Riggs BL, Melton III LI (Eds.). *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management.* Lippincott- Raven. 1995:335-50.

98. Ensrud KE, Black DM, Harris F, Ettinger B, Cummings SR. Correlates of kyphosis in older women. The Fracture Intervention Trial Research Group. *J Am Geriatr Soc.* 1997 Jun;45(6):682-7.
99. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet.* 2002:2018-26.
100. Abraham G, Friedman RH, Verghese C. Osteoporosis demonstrated by dual energy x-ray absorptiometry in chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 1996 Sep 1;40(5):430-1.
101. Adler RA, Evani R, Mansouri A, Krieg RJ, Jr. Relative effects of prolactin excess and estrogen deficiency on bone in rats. *Metabolism.* 1998 Apr;47(4):425-8.
102. Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, Ridgway EC, Zervas NT, McArthur JW. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med.* 1980 Dec 25;303(26):1511-4.
103. Cann CE, Martin MC, Genant HK, Jaffe RB. Decreased spinal mineral content in amenorrheic women. *JAMA.* 1984 Feb 3;251(5):626-9.
104. Koppelman MC, Kurtz DW, Morrish KA, et al. Vertebral body bone mineral content in hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984 Dec;59(6):1050-3.
105. Schlechte J, el-Khoury G, Kathol M, Walkner L. Forearm and vertebral bone mineral in treated and untreated hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987 May;64(5):1021-6.
106. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC, Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest.* 1988 Jun;81(6):1804-9.
107. Bastrup PC, Christiansen C, Transbol I. Calcium metabolism in schizophrenic patients on long-term neuroleptic therapy. *Neuropsychobiology.* 1980;6(1):56-9.
108. Abraham G, Friedman RH, Verghese C, de Leon J. Osteoporosis and schizophrenia: can we limit known risk factors? *Biol Psychiatry.* 1995 Jul 15;38(2):131-2.
109. 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.

110. Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry*. 1992 Sep;149(9):1189-94.
111. Delva NJ, Crammer JL, Jarzylo SV, et al. Osteopenia, pathological fractures, and increased urinary calcium excretion in schizophrenic patients with polydipsia. *Biol Psychiatry*. 1989 Dec;26(8):781-93.
112. Öztürkçigil A. Aydemir, Ö., Yıldız M., Danaca A. E., Köroğlu E., :DSM-IV Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Türkçeye Uyarlanması ve Güvenirlik Çalışması. *İlaç Tedavisi Dergisi* 1999;12:233-66.
113. Andreasen NC. Methods for assessing positive and negative symptoms. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1990;24:73-88.
114. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E: Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam*. 1991;4:20-4.
115. Aydemir Ö, Köroğlu E. *Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler*. 2001:46-7, 71-2.
116. Erkoç Ş. Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E: Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam*. 1991;4:16-9.
117. Kutsal Gökçe Y. *Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri ve Histomorfometre*. İstanbul, 1998, s. 81-103.
118. O'Keane V, Meaney AM. Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Feb;25(1):26-31.
119. Meltzer HY, Fang VS. The effect of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1976 Mar;33(3):279-86.
120. Goodnick PJ, Jerry JM. Aripiprazole: profile on efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother*. 2002 Dec;3(12):1773-81.
121. Miceli JJ, Wilner KD, Hansen RA, Johnson AC, Apseloff G, Gerber N. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of ziprasidone under non-fasting conditions in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49 Suppl 1:5S-13S.
122. Greenspan SL, Oppenheim DS, Klibanski A. Importance of gonadal steroids to bone mass in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Ann Intern Med*. 1989 Apr 1;110(7):526-31.

123. Jung DU, Conley RR, Kelly DL, et al. Prevalence of bone mineral density loss in Korean patients with schizophrenia: a cross-sectional study. *J Clin Psychiatry*. 2006 Sep;67(9):1391-6.
124. Baron JC, Martinot JL, Cambon H, et al. Striatal dopamine receptor occupancy during and following withdrawal from neuroleptic treatment: correlative evaluation by positron emission tomography and plasma prolactin levels. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989;99(4):463-72.
125. Nordstrom AL, Farde L. Plasma prolactin and central D2 receptor occupancy in antipsychotic drug-treated patients. *J Clin Psychopharmacol*. 1998 Aug;18(4):305-10.
126. 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.
127. 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.
128. Nordstrom AL, Farde L, Nyberg S, Karlsson P, Halldin C, Sedvall G. D1, D2, and 5-HT2 receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: a PET study of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1995 Oct;152(10):1444-9.
129. Gefvert O, Bergstrom M, Langstrom B, Lundberg T, Lindstrom L, Yates R. Time course of central nervous dopamine-D2 and 5-HT2 receptor blockade and plasma drug concentrations after discontinuation of quetiapine (Seroquel) in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998 Jan;135(2):119-26.
130. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999 Feb;156(2):286-93.
131. Pilowsky LS, Busatto GF, Taylor M, et al. Dopamine D2 receptor occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic olanzapine--a 123I IBZM single photon

- emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996 Mar;124(1-2):148-53.
132. Hummer M, Malik P, Gasser RW, et al. Osteoporosis in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2005 Jan;162(1):162-7.
  133. Liu-Seifert H, Kinon BJ, Ahl J, Lamberson S. Osteopenia associated with increased prolactin and aging in psychiatric patients treated with prolactin-elevating antipsychotics. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Dec;1032:297-8.
  134. Bilici M, Cakirbay H, Guler M, Tosun M, Ulgen M, Tan U. Classical and atypical neuroleptics, and bone mineral density, in patients with schizophrenia. *Int J Neurosci*. 2002 Jul;112(7):817-28.
  135. Abraham G, Paing WW, Kaminski J, Joseph A, Kohegyi E, Josiassen RC. Effects of elevated serum prolactin on bone mineral density and bone metabolism in female patients with schizophrenia: a prospective study. *Am J Psychiatry*. 2003 Sep;160(9):1618-20.
  136. Keely EJ, Reiss JP, Drinkwater DT, Faiman C. Bone mineral density, sex hormones, and long-term use of neuroleptic agents in men. *Endocr Pract*. 1997 Jul-Aug;3(4):209-13.
  137. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM. The effect of obesity on postmenopausal bone loss and the risk of osteoporosis. *Adv Nutr Res*. 1994;9:257-71.
  138. Kin K, Kushida K, Yamazaki K, Okamoto S, Inoue T. Bone mineral density of the spine in normal Japanese subjects using dual-energy X-ray absorptiometry: effect of obesity and menopausal status. *Calcif Tissue Int*. 1991 Aug;49(2):101-6.
  139. Hyldstrup L, Andersen T, McNair P, Breum L, Transbol I. Bone metabolism in obesity: changes related to severe overweight and dietary weight reduction. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993 Nov;129(5):393-8.
  140. Trovas G, Lyritis GP, Galanos A, Raptou P, Katsiri M. Influence of weight gain on spine mineral density in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*. 1999 May;64(5):380-3.
  141. Hymowitz N, Jaffe FE, Gupta A, Feuerman M. Cigarette smoking among patients with mental retardation and mental illness. *Psychiatr Serv*. 1997 Jan;48(1):100-2.

142. Diwan A, Castine M, Pomerleau CS, Meador-Woodruff JH, Dalack GW. Differential prevalence of cigarette smoking in patients with schizophrenic vs mood disorders. *Schizophr Res.* 1998 Sep 7;33(1-2):113-8.
143. Ortego-Centeno N, Munoz-Torres M, Jodar E, Hernandez-Quero J, Jurado-Duce A, de la Higuera Torres-Puchol J. Effect of tobacco consumption on bone mineral density in healthy young males. *Calcif Tissue Int.* 1997 Jun;60(6):496-500.
144. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Jonsson B, Dawson A. Ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone.* 2002 Jan;30(1):251-8.
145. Miller PD, Zapalowski C, Kulak CA, Bilezikian JP. Bone densitometry: the best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jun;84(6):1867-71.

## 9. EKLER

### Ek 1: Sosyodemografik bilgi formu

#### SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

.../.../2008

Hasta No

Adı, Soyadı

Adres/ tel

Doğum yeri, tarihi

Yaş

Cinsiyet  
1 ( ) Kadın  
2 ( ) Erkek

Eğitim durumu (yıl)

Mesleği

Çalışma durumu  
0 ( ) Çalışmıyor  
1 ( ) Çalışıyor

Aylık gelir miktarı (YTL)  
1 ( ) 0-500  
2 ( ) 500-1000  
3 ( ) 1000-1500  
4 ( ) 1500 üzeri

Medeni hali  
1 ( ) Evli  
2 ( ) Bekar  
3 ( ) Dul  
4 ( ) Boşanmış  
5 ( ) Ayrı yaşıyor

Sigara kullanımı  
0 ( ) Yok  
1 ( ) Var

Eşlik eden fiziksel hastalık  
0 ( ) Yok  
1 ( ) Var (.....)

Kullanılan Antipsikotik, Dozu  
(mg/gün) ve süresi (Ay)

Antipsikotik ilaç dışındaki  
psikiyatrik ilaç kullanımı  
0 ( ) Yok  
1 ( ) Var (.....)

Psikiyatri dışı ilaç kullanımı  
0 ( ) Yok  
1 ( ) Var (.....)

Adet düzeni  
0 ( ) Yok  
1 ( ) Düzensiz  
2 ( ) Düzenli

SANS Puanı

SAPS Puanı

## Ek 2: Pozitif belirtileri derecelendirme ölçeği (SAPS)

Hastanın Adı Soyadı:

### VARSANILAR

- |   |             |
|---|-------------|
| 1. İşitsel varsanılar                               | 0 1 2 3 4 5 |
| 2. Yorum yapan sesler                               | 0 1 2 3 4 5 |
| 3. Aralarında konuşan sesler                        | 0 1 2 3 4 5 |
| 4. Somatik ya da dokunma varsanıları                | 0 1 2 3 4 5 |
| 5. Koku varsanıları                                 | 0 1 2 3 4 5 |
| 6. Görsel varsanılar                                | 0 1 2 3 4 5 |
| 7. Varsanıların şiddetinin global değeriendirilmesi | 0 1 2 3 4 5 |

Alt ölçek toplam ( )

### HEZEYANLAR

- |  |             |
|--|-------------|
| 8. Kötülük görme hezeyanları                         | 0 1 2 3 4 5 |
| 9. Kıskançlık hezeyanları                            | 0 1 2 3 4 5 |
| 10. Suçluluk ya da günahkarlık hezeyanları           | 0 1 2 3 4 5 |
| 11. Büyüklük hezeyanları                             | 0 1 2 3 4 5 |
| 12. Dinsel hezeyanlar                                | 0 1 2 3 4 5 |
| 13. Somatik hezeyanlar                               | 0 1 2 3 4 5 |
| 14. Referans fikirleri ve hezeyanları                | 0 1 2 3 4 5 |
| 15. Kontrol edilme hezeyanları                       | 0 1 2 3 4 5 |
| 16. Düşünce okunması                                 | 0 1 2 3 4 5 |
| 17. Düşünce sokulması                                | 0 1 2 3 4 5 |
| 18. Düşünce yayınlanması                             | 0 1 2 3 4 5 |
| 19. Düşünce çekilmesi                                | 0 1 2 3 4 5 |
| 20. Hezeyanların şiddetinin global değeriendirilmesi | 0 1 2 3 4 5 |

Alt ölçek toplam ( )

### GARİP DAVRANIŞ

- |                                  |             |
|----------------------------------|-------------|
| 21. Giyim ve görünüm             | 0 1 2 3 4 5 |
| 22. Toplumsal ve cinsel davranış | 0 1 2 3 4 5 |

23. Saldırgan ve taşkın davranış	0 1 2 3 4 5
24. Yineleyici ya da stereotipik	0 1 2 3 4 5
25. Garip davranışın şiddetinin global derecelendirmesi	0 1 2 3 4 5

Alt ölçek toplam ( )

#### POZİTİF FORMAL DÜŞÜNCE BOZUKLUĞU

26. Raydan çıkma	0 1 2 3 4 5
27. Teğetsellik	0 1 2 3 4 5
28. Enkoherans	0 1 2 3 4 5
29. Mantık dışılık	0 1 2 3 4 5
30. Çevresel konuşma	0 1 2 3 4 5
31. Baskılı konuşma	0 1 2 3 4 5
32. Çelinebilir konuşma	0 1 2 3 4 5
33. Klang çağrışım	0 1 2 3 4 5
34. Pozitif formal düşünce bozukluğunun global derecelendirmesi	0 1 2 3 4 5

Alt ölçek toplam ( )

Ölçeğin toplam skoru ( )

### Ek 3: Negatif belirtileri derecelendirme ölçeği (SANS)

Hastanın Adı Soyadı:

#### DUYGULANIMDA DÜZLEŞME YA DA KÜNTLEŞME

- |  |             |
|--|-------------|
| 1. Değişmeyen yüz ifadesi                          | 0 1 2 3 4 5 |
| 2. Kendiliğinden hareketlerde azalma               | 0 1 2 3 4 5 |
| 3. Jestlerde azalma                                | 0 1 2 3 4 5 |
| 4. Zayıf göz ilişkisi                              | 0 1 2 3 4 5 |
| 5. Duygusal tepkisizlik                            | 0 1 2 3 4 5 |
| 6. uygun olmayan affekt                            | 0 1 2 3 4 5 |
| 7. Sesle vurgulamada yetersizlik                   | 0 1 2 3 4 5 |
| 8. Duygulanımda düzleşmenin global değerlendirmesi | 0 1 2 3 4 5 |

Alt ölçek toplam ( )

#### ALOJİ (fikir/düşünce yoksulluğu)

- |  |             |
|--|-------------|
| 1. Konuşmanın yoksulluğu                   | 0 1 2 3 4 5 |
| 2. Konuşma içeriğinin yoksulluğu           | 0 1 2 3 4 5 |
| 3. Bloklar                                 | 0 1 2 3 4 5 |
| 4. Yanıttan önce bekleme süresinin uzaması | 0 1 2 3 4 5 |
| 5. Alojinin global değerlendirmesi         | 0 1 2 3 4 5 |

Alt ölçek toplam ( )

#### ENERJİ VE İSTEĞİN AZALMASI

- |   |             |
|---|-------------|
| 1. Kendine bakım ve temizlik                            | 0 1 2 3 4 5 |
| 2. İş ya da okulda sebatsızlık                          | 0 1 2 3 4 5 |
| 3. Fiziksel enerjinin azalması                          | 0 1 2 3 4 5 |
| 4. Enerji ve isteğin azalmasının global değerlendirmesi | 0 1 2 3 4 5 |

Alt ölçek toplam ( )

#### ZEVK ALAMAMA VE TOPLUMSAL ÇEKİLME

- |  |             |
|--|-------------|
| 1. Eğlenceye yönelik ilgi ve etkinlikler | 0 1 2 3 4 5 |
| 2. Cinsel etkinlik                       | 0 1 2 3 4 5 |

3. Yakınlık duygusu ve yakınlıkta yetersizlik 0 1 2 3 4 5

4. Arkadaş ve akranlarla ilişkiler 0 1 2 3 4 5

5. Zevk alamama ve toplumsal çekilmenin  
global değerlendirmesi 0 1 2 3 4 5

Alt ölçek toplam ( )

## DİKKAT

1. Sosyal dikkatsizlik 0 1 2 3 4 5

2. Mental durum değerlendirmesi sırasında dikkatsizlik 0 1 2 3 4 5

3. Dikkatin global değerlendirmesi 0 1 2 3 4 5

Alt ölçek toplam ( )

Ölçeğin toplam skoru ( )