



Şizofreni Tanılı Hastalarda Prolaktini Yükselten ve Az Etkileyen Antipsikotiklerin Prolaktin Seviyesi ve Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerine Etkileri

The Effects of Prolactin-Raising and Prolactin-Sparing Antipsychotics on Prolactin Levels and Bone Mineral Density in Schizophrenic Patients

Süheyla DOĞAN BULUT¹, Serdar BULUT², Verda TÜZER³, Mehmet AK⁴, Emine AK⁵, CebraİL KISA³,
Çiğdem AYDEMİR³, Erol GÖKA⁶

¹Gazi Mustafa Kemal Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara, Türkiye

²Etimesgut Asker Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara, Türkiye

³Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Psikiyatri Kliniği, Ankara, Türkiye

⁵Kilis Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Kilis, Türkiye

⁶Konya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada şizofreni tanısı alan hastalarda antipsikotiklerin prolaktin seviyeleri üzerine etkisinin ve uzun süre antipsikotik kullanan hastalarda hiperprolaktinemiyin kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya DSM-IV'e göre şizofreni tanısı konulan, en az on iki aydır aynı antipsikotik kullanan ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan ardışık 80 hasta alındı. Hastaların sosyodemografik özelliklerini içeren bilgi formu dolduruldu. Klinik durumlarını değerlendirmek için pozitif ve negatif semptomları değerlendirme ölçekleri (SAPS ve SANS) uygulandı, beden kitle indeksleri (BKİ) belirlendi. Prolaktin düzeyleri Luminesan İmmün Assay (LIA) ile ölçüldü. KMY ölçümleri ise Dual Enerji Xray Absorbsiyometri (DEXA) yöntemi ile femoral ve lomber bölgeden yapıldı. Çalışmada haloperidol (n=20) ve risperidon (n=20) prolaktini yükselten, olanzapin (n=20) ve ketiapin (n=20) ise prolaktini az etkileyen antipsikotik olarak kabul edildi. Antipsikotiklerin KMY üzerine olan etkileri bu gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Haloperidol kullanan hastaların %60'ında, risperidon kullanan hastaların %90'ında, olanzapin kullanan hastaların %25'inde ve ketiapin kullanan hastaların %10'unda hiperprolaktinemi saptandı. Ortalama prolaktin seviyesi prolaktini yükselten antipsikotik kullanan grupta anlamlı ölçüde yüksek bulundu (p<0,001). Ölçüm yapılan bölgelerde KMY açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Prolaktini yükselten grupta, tedavi süresi ve klorpromazin eşdeğer dozları ile lomber vertebra ve femur KMY, t ve z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon vardı (p<0,05). Her iki grubun BKİ ve KMY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu (p<0,05).

ABSTRACT

Introduction: We aimed to investigate the effects of antipsychotics on prolactin levels in patients diagnosed with schizophrenia and the effects of hyperprolactinemia on bone mineral density (BMD) in patients on long-term antipsychotics.

Method: In this study, we included eighty consecutive patients who were diagnosed with schizophrenia according to DSM-IV, had been using the same antipsychotic for the last ten months, and fulfilled the inclusion criteria. Data on sociodemographic characteristics of the patients were collected through an information sheet. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) were used to rate positive and negative symptoms of the patients. In addition, their body mass indices (BMI) were calculated. Prolactin levels were measured through luminescence immune assay and BMD measurements were made at lumbar and femoral sites using dual-energy x-ray absorptiometry. Haloperidol (n=20) and risperidone (n=20) were assigned to prolactin-raising antipsychotic group, and olanzapine (n=20) and quetiapine (n=20) were assigned to prolactin-sparing antipsychotic group for this study. The effects of antipsychotics on BMD were compared among these groups.

Results: Hyperprolactinemia was determined in 60% of haloperidol using patients, 90% of risperidone using patients, 25% of olanzapine using patients and 10% of quetiapine using patients. Mean prolactin levels were found to be significantly higher in prolactin-raising antipsychotic using group (p<0.001). There were no statistically significant differences in BMD values between the two groups, for the sites where the measurement was done. Lumbar spine and femoral neck T-scores and Z-scores in the prolactin-raising group significantly negatively correlated with the treatment durations and chlorpromazine-

Yazışma Adresi/ Correspondence Address

Dr. Süheyla Doğan Bulut, Gazi Mustafa Kemal Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara, Türkiye

Gsm: +90 505 442 21 52 E-posta: dr_sdbulut@yahoo.com **Geliş tarihi/Received:** 27.04.2012 **Kabul tarihi/Accepted:** 04.12.2012

© Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Archives of Neuropsychiatry, published by Galenos Publishing.

Sonuç: Çalışmamızda gruplar arasında ortalama prolaktin seviyeleri ve hiperprolaktinemili hasta sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılığın bulunması "prolaktin yükselten" ve "prolaktini az etkileyen" antipsikotikler tarzında bir sınıflamanın doğruluğunu güçlendirmektedir. Prolaktini yükselten antipsikotik kullanan grupta tedavi süresi ve tedavi dozları ile KMY arasında bir ilişkinin bulunmuş olması, KMY'deki azalmanın uzun süreli tedavi ile beklenebilecek bir durum olmasına işaret etmesi açısından önemli olduğu değerlendirilmiştir. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2014; 51: 205-210*)

Anahtar kelimeler: Şizofreni, antipsikotik, prolaktin, kemik mineral yoğunluğu

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

equivalent doses ($p<0.05$). BMI and BMD values of both groups also displayed statistically significant positive correlations ($p<0.05$).

Conclusion: The statistically significant differences in mean prolactin levels and numbers of patients with hyperprolactinemia between the treatment groups support the validity of classifying the antipsychotics as "prolactin-raising" and prolactin-sparing". The relationship of BMD with the treatment duration and doses in the prolactin-raising antipsychotic using group was deemed to be important, since it indicated that a decrease in BMD was to be expected in long-term antipsychotic treatment. (*Archives of Neuropsychiatry 2014; 51: 205-210*)

Key words: Schizophrenia, antipsychotic, prolactin, bone mineral density

Conflict of interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Giriş

Hiperprolaktinemi antipsikotikler ile tedavinin sık karşılan, önemli yan etkileri arasındadır. Bir ön hipofiz hormonu olan prolaktinin salınımı, hipotalamustan tuberoinfundibular sisteme salınan dopamin tarafından tonik olarak inhibe edilmektedir. Antipsikotikler tuberoinfundibuler sistemdeki dopamin D2 reseptörlerini inhibe ederek dopaminin prolaktin üzerindeki inhibisyon etkisini ortadan kaldırır ve hiperprolaktinemiye yol açarlar (1,2).

Klinik olarak hiperprolaktinemi, plazma prolaktin seviyesinin erkeklerde 18,00 ng/mL ve kadınlarda 30,00 ng/mL üzerinde olmasıdır. Özellikle postnatal dönemde kadınlar, ergenler ve çocuklar, erkek hastalara göre antipsikotik tedavi sonucu hiperprolaktinemi gelişiminde yüksek risk altındadırlar (3).

Antipsikotikler ile yapılan çalışmalarda kadınlarda %60-75, erkeklerde %34-43 oranlarında hiperprolaktinemi geliştiği bildirilmiştir (1,2). Günlük 200 mg klorpromazin ya da 0,5-1,5 mg haloperidol gibi düşük doz antipsikotik uygulamalarında bile prolaktin yükselmesi olabilmekte, ilaç dozu arttırdıkça prolaktin seviyeleri de orantılı olarak artmaktadır (4,5).

Antipsikotiklerin prolaktin seviyeleri üzerine etkileri farklılıklar gösterir. Risperidon, paliperidon, amisülpirid ve sülpirid atipikler içinde en fazla yükselmeye yol açanlardır. Klasik antipsikotikler ve zotepin belirgin bir yükselmeye yol açarken klozapin, olanzapin, ketiapin, ziprasidon, sertindol ve asenapin ise çok az ya da geçici yükselmeler oluştururlar (6).

Antipsikotiklerin prolaktin seviyeleri üzerine olan etkilerine göre "prolaktini yükselten" (prolactin-raising) ve "prolaktini az etkileyen" (prolactin sparing) olarak kategorize edilmesi günümüzde genel kabul gören bir görüştür (7,8).

Yüksek prolaktin düzeyi, hipotalamustan pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormon salınımını baskılayarak hipogonadizme neden olur. Hipogonadizmin kadın ve erkeklerde kemik rezorpsiyonu ve şekillenmesini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda antipsikotiklerin uzun süreli kullanımda hiperprolaktinemi ile ilişkili olarak KMY'de azalma ve osteoporozu yol açabildiği bildirilmiştir (9,10,11).

Dünya Sağlık Örgütü'nce (WHO) osteoporoz, kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro yapısında bozulma sonucu kemik kırılma riskine artış ile karakterize

sessiz, epidemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (12). WHO, osteoporoz tanımını Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) yöntemi kullanılarak elde edilen KMY ölçümlerine ve kırık varlığına dayandırmaktadır (12).

Bu çalışmada; 1) Şizofreni hastalarında prolaktini yükselten tipik antipsikotik ilaçlardan haloperidol ve risperidon ile az yükselten ketiapin ve olanzapinin prolaktin seviyeleri üzerine olan etkileri, 2) Hiperprolaktineminin KMY üzerine etkileri, 3) Kullanılan antipsikotik dozu ve ilaç kullanım süresinin osteoporoz gelişme riski ile ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (ANEAH) Psikiyatri Polikliniğine ayaktan başvuran, DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı konulan ve en az on iki aydır aynı antipsikotik ilacı kullanan ardışık 80 hasta prolaktin düzeyleri ve KMY açısından incelendi.

On sekiz yaş altı, 55 yaş üstündeki hastalar, osteoporozu yol açtığı bilinen metabolik kemik hastalığı tanısı alanlar, herhangi bir endokrinolojik hastalığın muayene bulgularını gösteren ya da endokrinolojik bir hastalığa bağlı anormal menstruasyonu olanlar, menopoza, mental retardasyon, başka bir birinci eksen tanısı alanlar, beslenme yetersizliği olanlar, biperiden dışında ilave bir psikotrop ya da KMY'yi etkilediği bilinen glukokortikoid, heparin, lityum, antikonvulsan ajanlar, oral kontraseptifler, anti-tiroit ajanlar, vb. tedavi kullanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların tümü tek tip antipsikotik tedavi alan, kısmi ya da tam remisyonda olan hastalardır. Antipsikotik ilaçlar tedavi edici doz aralığında olmakla birlikte doz sınırlaması yapılmamıştır.

Çalışma hastanemiz etik kurulu tarafından onaylanmış ve çalışmaya katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Çalışmada haloperidol (n=20) ve risperidon (n=20) prolaktini yükselten, olanzapin (n=20) ve ketiapin (n=20) ise prolaktini az etkileyen antipsikotik olarak kabul edildi ve antipsikotiklerin KMY üzerine olan etkileri bu gruplar arasında karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastaların fizik muayenesi yapıp boy ve kilo ölçümü yapılarak BKİ'si hesaplandı. Sosyodemografik özellikleri içeren bilgi formu dolduruldu.

Hastaların klinik durumlarını değerlendirmek için SANS ve SAPS ölçekleri uygulandı. Hastaların kullandığı antipsikotik dozları kaydedilerek klorpromazin eşdeğer dozları hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların KMY değerleri DEXA yöntemi ile L1-L4 vertebra ve sağ kalçanın femoral boyun, trokanterik, intertrokanterik ve Ward's alanı (içerisindeki trabeküllerin normalde ince ve seyrek olarak yapılandığı femoral boyun içindeki üçgenel alan) bölgelerinden ölçüldü.

Çalışmamızda KMY ölçümünün yanısıra osteoporoz ya da osteopenisi olan hastalar kemik kaybı olan, diğerleri ise kemik kaybı olmayan (normal) hastalar olarak tanımlanmıştır. Osteoporoz değerlendirmeleri t ve z skorlarına göre yapılmaktadır. T skoru, ölçülen KMY'nin genç erişkin referans popülasyonun ortalama KMY'si ile kıyaslanmasının standart sapma olarak tanımlanmasıdır. Z skoru ise, ölçülen BKİ'nin yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanarak standart sapma olarak tanımlanmasıdır (13). WHO ölçütlerine göre t-skoru -1 SD'nin altında olanlar normal, -1 SD ile -2,5 SD arasında olanlar osteopenik, -2,5 SD ve daha üzerinde olanlar ise osteoporotik olarak sınıflandırılmaktadır. Bu çalışmada da Dünya Sağlık Örgütü ölçütleri esas alındı.

Çalışmaya alınan hastaların 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 hasta sayısı tamamlandı ANEAH Hormon Laboratuvarı'nda serumlar toplu olarak çalışıldı. Prolaktin seviyesi Architect kiti kullanılarak Luminesan Immün Assay (LIA) yöntemi ile ölçüldü. Prolaktin seviyesinin kadınlarda 18,00 ng/mL, erkeklerde 30,00 ng/mL'nin üzerinde olması hiperprolaktinemi olarak kabul edildi.

Bu çalışmada istatistiksel değerlendirmeler için SPSS 11.0 (Statistical Program for Social Sciences 11.0 for Windows) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler için frekans dağılımları, sürekli değişkenler için aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. İkili grupların karşılaştırılmasında parametrik dağılım gösteren gruplarda Student t, non-parametrik dağılım gösteren gruplarda Mann Whitney U testi ve Ki-kare testi, değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Kemik mineral yoğunluğu ölçümleriyle ilişkili bulunan değişkenlerin yordayıcılığı aşamalı çoklu regresyon analiziyle sinandı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya 38 kadın, 42 erkek hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 36,59±10,00'dür. Kadın hastaların yaş ortalaması 35,13±9,42, erkek hastaların ise 37,90±10,38'dir. Hastalık süresi ortalama 8,40±7,77 yıldır. Hastaların ortalama BKİ'si 27,46±5,08 kg/m²'dir. Tüm hastaların ortalama SANS puanı 36,14±20,19'dür. Yine tüm hastaların ortalama SAPS puanı 18,75±13,92'dir. Hastaların 48'i (%60,0) sigara kullanmaktaydı ve günlük sigara tüketim adedi ortalaması 26,10±15,29'dür.

Endokrin Özellikler

Tüm hastaların ortalama prolaktin seviyesi 35,10±40 ng/ml'dir. Haloperidol kullanan hastaların 12'sinde (%60), Risperidon kullananların 18'inde (%90), olanzapin kullananların 5'inde (%25) ve ketiapin kullananların 2'sinde (%10) hiperprolaktinemi saptanmıştır.

Antipsikotik ajanlar prolaktin üzerine olan etkilerine göre prolaktini yükselten (prolactin raising) ve prolaktini az etkileyen (prolactin sparing) olarak sınıflandırıldığında prolaktini yükselten ve az etkileyen antipsikotik kullanan grupların prolaktin seviyeleri Tablo 1'de verilmiştir.

Prolaktini yükselten antipsikotik kullanan gruptaki ortalama prolaktin seviyesinin prolaktini az etkileyen antipsikotik kullanan gruptan yüksek olduğu bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 1). Prolaktini yükselten antipsikotik kullanan grupta, yüksek prolaktin seviyeli hastaların sayısı prolaktini az etkileyen antipsikotik kullanan gruba göre daha fazladır (p<0,001) (Tablo 1).

Klinik Özellikler

Prolaktini yükselten ve az etkileyen antipsikotik kullanan gruplarda klinik değişkenler Tablo 2'de verilmiştir.

Antipsikotik kullanım süresi prolaktini yükselten antipsikotik kullanan grupta prolaktini az etkileyen antipsikotik kullanan gruptan daha fazladır (<0,001). Hastalık süresi, ortalama klorpromazin eşdeğer dozu, SAPS ve SANS puanları ve BKİ ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Prolaktini yükselten antipsikotik kullanan grupta günlük sigara tüketimi prolaktini az etkileyen antipsikotik kullanan gruptan daha fazladır (p<0,05) (Tablo 2).

Kemik Mineral Yoğunluğu Verileri

Prolaktini yükselten ve az etkileyen antipsikotik 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.

Prolaktini yükselten ve az etkileyen antipsikotik kullanan gruplar t skorlarına göre kemik kaybı (Osteoporoz ya da osteopenili hastalar) açısından değerlendirildiğinde; 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.

Tüm hastaların BKİ ile L1, L2, L4, total lomber, femur boynu, femur intertrokanterik alan, total femur, femur ward's alanından ölçülen t ve z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardır (p<0,05).

Prolaktin seviyesini yükselten antipsikotik kullanan hastalarda 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

Tablo 1. Prolaktini yükselten ve az etkileyen antipsikotik kullanan grupların prolaktin seviyeleri

Hormon seviyeleri	Prolaktini yükselten grup (s=40)	Prolaktini az etkileyen grup (s=40)	p
Yüksek prolaktin seviyesi (sayı,%)	30 (%75)	7 (%17,5)	<0,001*
Prolaktin seviyesi (ng/mL, ort±SD)	54,26±48,45	15,95±12,03	<0,001**

*Ki-Kare Testi, ** Student's t testi

Tablo 2. Prolaktini yükselten ve az etkileyen antipsikotik kullanan gruplarda klinik değişkenler

Klinik değişkenler	Prolaktini yükselten grup (s=40)	Prolaktini az etkileyen grup (s=40)	p
Hastalık süresi (Yıl±SD)	9,65±9,11	7,15±6,02	>0,05**
Antipsikotik kullanım süresi (Ay, Ort±SD)	81,15±102,29	27,00±15,45	<0,001*
Vücut kitle indeksi (kg/m ² , Ort±SD)	28,34±5,50	26,58±4,51	>0,05**
Klorpromazin eşdeğer dozu (mg/gün, Ort±SD)	431,25±240,91	571,67±397,47	>0,05**
SAPS puanı (Ort±SD)	18,78±12,39	18,73±15,45	>0,05**
SANS puanı (Ort±SD)	33,65±18,13	38,63±22,01	>0,05**
Sigara tüketimi (adet/gün, Ort±SD)	20,25±19,01	11,08±14,58	<0,05*

* Mann Whitney U testi, ** Student T testi

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 (Tablo 3).

Prolaktin seviyesini yükselten antipsikotik kullanan hastalarda 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 (Tablo 3).

Tüm hastalar incelemeye alındığında hastalık süresi ile incelenen kemik bölgelerindeki KMY, z ve t skorları arasında korelasyon yoktur ($p>0,05$).

Total kemik kaybını yordayan faktörleri belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizinde, total kemik kaybı bağımlı değişken; yaş, cinsiyet, hastalık süresi, antipsikotik kullanma süresi, klorpromazin eşdeğer dozları, prolaktin düzeyi, egzersiz, sigara kullanımı ve vücut kitle indeksi ise bağımsız değişkenler olarak alındı. Ortaya çıkan modele yalnızca vücut kitle indeksi girdi ($p=0,004$, $r^2=0,154$). Buna göre BKİ yükselmesi kemik kaybı olasılığını azaltmaktaydı.

Tartışma

Çalışmamızda, şizofreni tanısı konulan, en az 12 aydır ilaç kullanan ve dahil edilme kriterlerine karşılıyan ilk 80 hasta çalışma kapsamına alınmış, hastalar prolaktin düzeyleri ve KMY açısından incelenmiştir. Sonucu etkileyebilecek sosyodemografik özellikler olabildiğince kontrol altında tutularak (18 yaş altı, 55 yaş üstündeki hastalar, alkol-madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı olan, beslenme yetersizliği olan hastalar vb. çalışmaya alınmamıştır) kısmi ya da tam remisyonunda olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların

tümü tek tip antipsikotik tedavi almaktaydı. Antipsikotikler tedavi edici doz aralığında olmakla birlikte doz sınırlaması yapılmamıştır. Çalışmamız bu yönüyle bir doğal izlem çalışmasıdır.

Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalaması $36,59±10,00$ 'dur. Kadın hastaların yaş ortalaması $35,13±9,42$, erkek hastaların ise $37,90±10,38$ olarak saptanmıştır. Menopoz en az 1 yıldır adet görmeme olarak tanımlanmaktadır (12). Etiyolojiye göre yapılan osteoporoz sınıflandırmasında senil osteoporozun 75 yaş üzerinde, postmenopozal osteoporozun ise 65 yaş altında başladığı kabul edilmektedir (12). Bizim çalışmamızda ise kadın hastalar içerisinde menopoz tanımlamasına uyan hasta bulunmamaktadır. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamasının düşük olması menopoz sonrası ya da yaşlılığa bağlı osteoporozun KMY azalması üzerindeki karıştııcı etkisinin dışlanması açısından önemlidir.

Çalışmamızda, ketiapin kullanan hastaların %10'unda, olanzapin kullanan hastaların %25'inde, haloperidol kullanan hastaların %60'ında ve risperidon kullanan hastaların ise %90'ında hiperprolaktinemi saptanmıştır. Antipsikotiklerin prolaktin seviyeleri üzerine olan etkileriyle ilgili bu sonuçlar literatürle uyumlu bulunmuştur (14,15,16,17).

Tedavi grupları ortalama prolaktin seviyeleri açısından karşılaştırıldığında, prolaktini yükselten antipsikotik kullanan gruptaki ortalama prolaktin seviyesinin, prolaktini az etkileyen antipsikotik kullanan gruptan yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 1). Aynı durum hiperprolaktinemili hasta sayısına göre incelendiğinde de; prolaktini yükselten antipsikotik kullanan grupta, yüksek prolaktin seviyeli hastaların sayısı prolaktini az etkileyen antipsikotik kullanan gruba göre daha fazladır (Tablo 1). Çalışmamızda prolaktini yükselten ve az etkileyen antipsikotik grupları arasında ortalama prolaktin seviyeleri ve hiperprolaktinemili hasta sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılığın bulunması bu tarzda bir sınıflamanın doğruluğunu güçlendirmektedir.

Çalışmamızda prolaktini yükselten ve az etkileyen antipsikotik 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.

Hastalar t skorlarına göre kemik kaybı olan ve olmayan olarak gruplandırıldığında da, prolaktini yükselten ve az etkileyen antipsikotik kullanan gruplar arasında ölçüm yapılan alanlarda

Tablo 3. Prolaktini yükselten antipsikotik kullanan grupta tedavi süresi ve klorpromazin eşdeğer dozları ile KMY, t ve z skorları arasındaki korelasyonlar

Prolaktini yükselten grupta eşdeğer ölçüm yapılan alanlar		Tedavi süresi	Klorpromazin dozu
L1	KMY		
	t	-0,317	
	z		
L2	KMY		
	t		
	z		
L3	KMY		
	t	-0,337	
	z	-0,345	
L4	KMY		
	t	-0,316	
	z	-0,336	-0,337
L1-L4 Toplam	KMY	-0,434	-0,349
	t	-0,4	-0,343
	z	-0,343	-0,384
Femur boynu	KMY	-0,452	
	t		
	z		
Femur trokanterik alan	KMY	-0,386	
	t		
	z	-0,366	
Femur intertrokanterik alan	KMY	-0,442	
	t	-0,353	
	z	-0,368	
Total femur	KMY	-0,453	
	t	-0,496	
	z	-0,468	-0,334
Femur ward's alan	KMY		
	t	-0,356	
	z	-0,314	

t skorlarına göre kemik kaybı açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Literatürde hiperprolaktineminin KMY üzerine etkilerini inceleyen çalışmalarda kesin bir görüş birliğine varılmamıştır. Antipsikotik kullanımı ya da diğer nedenlere bağlı hiperprolaktineminin KMY'de azalmaya yol açtığını bildiren çalışmalar olduğu gibi (8,10,18,19,20) KMY üzerine etkisinin

bulunmadığı sonucuna varılan çalışmalar da mevcuttur (11,21,22,23,24). Bizim çalışmamızda KMY açısından elde edilen sonuçlar, prolaktin seviyelerinin KMY değerlerini etkilemediğini bildiren çalışmalarla uyumludur (11,21,22,23,24). Antipsikotik 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 da çalışmaya alınan hasta 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 hastaların ilk atak şizofreni hastaları olmamaları ve tedavi geçmişlerinin bilinmiyor olmasıdır.

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 (22,25). Bizim çalışmamızda prolaktini yükselten antipsikotik 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 işaret etmesi açısından önemli bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde antipsikotik tedavinin ne 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. Bununla ilgili olarak yeni çalışmalara gerek vardır.

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

İlk defa 2004 yılında Meaney ve ark. 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 D2 reseptör işgalinin derecesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (7).

Bizim çalışmamızda prolaktin seviyesini yükselten antipsikotik kullanan hastalarda 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. İlaç dozları ile prolaktin seviyeleri arasında bir ilişki saptanmamış olsa da özellikle prolaktini yükselten antipsikotik kullanan grupta ilaç dozu artışı ile KMY'nin azalıyor olması, antipsikotik tedavilerdeki doz ayarlamasında dikkatli olunması gerektiğini işaret etmektedir.

Osteoporozun obez kişilerde daha az sıklıkta geliştiği bilinmektedir. Çalışmamızda BKİ ortalamalarının her iki grupta da 25 kg/m²'nin üzerinde olduğu tespit edilmiştir ve BKİ ve KMY değerleri arasında saptanan pozitif korelasyon literatürde yer alan diğer çalışmalarla uyumludur (7,21,26). Çalışmamızda tedavi grupları arasında prolaktin seviyeleri ile KMY arasında korelasyon bulunmamış olması kilo fazlalığının osteoporozdan koruyucu etkisinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar; kontrol grubunun bulunmaması, çalışmaya alınan hastaların daha önce kullanmış oldukları antipsikotik tedavilerin ve tedavi öncesindeki KMY değerlerinin bilinmiyor olması ve grupların ilaç kullanım sürelerinin farklı olmasıdır.

Pek çok yaşam tarzına bağlı olarak KMY azalabilmektedir. Bu çalışma beslenme, fiziksel aktivite seviyesi, kemik kaybının ailesel hikayesi, kalsiyum ve D vitamini eksikliği ve diğer hormonal parametreler araştırılmadan tasarlanmıştır. Bu nedenle prolaktin seviyelerinde yükselme gibi tek değişkenlerin 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.

Kaynaklar

- Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (Suppl 2):55-68.
- Smith SM, O'Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2002; 181:49-55.
- 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; 19:603-606.
- Green AI, Brown WA. Prolactin and neuroleptic drugs. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17:213-223.
- Meltzer HY, Kane JM, Kolakowska T. Plasma levels of neuroleptics, prolactin levels and clinical response. Coyle JT, Enna SJ, editörler. *Neuroleptics: Neurochemical, behavioral and clinical perspectives*. New York, Raven Press, 1983: 255-279.
- Cookson J, Hodgson R, Wildgust HJ. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. *J Psychopharmacol* 2012; 26:42-51.
- 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; 184:503-508.
- 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; 1032:297-298.
- Naidoo U, Goff DC, Klibanski A. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (Suppl 2):97-108.
- Altındağ Ö, Altındağ A, Vırt O, Savaş HA, Yılmaz M, Bozgeyik Ö, Aydeniz A, Gürsoy S. Antipsikotik ilaç kullanan şizofreni hastalarında kemik mineral yoğunluğu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009; 19:402-406.
- Jung DU, Conley RR, Kelly DL, Kim DW, Yoon SH, Jang JH, Shin JG, Shim JC. Prevalence of bone mineral density loss in Korean patients with schizophrenia: a cross-sectional study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1391-1396.
- Eryavuz M. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması. Gökçe Kutsal Y, editör. *Osteoporoz*. Roche, İstanbul. 1998:1-7.
- Gökçe Kutsal Y. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri ve Histomorfometre. İstanbul, 1998: 81-103.
- David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000; 22:1085-1096.
- 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; 19:57-61.
- Kim KS, Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Jun TY, Kim DJ, Dickson RA. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:408-413.
- 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; 156:286-293.
- O'Keane V, Meaney AM. Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia?. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25:26-31.
- Halbreich U, Rojansky N, Palter S, Hreshchshyn M, Kreeger J, Bakhai Y, Rosan R. Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. *Psychosom Med* 1995; 57:485-491.
- Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, Ridgway EC, Zervas NT, McArthur JW. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med* 1980; 303:1511-1514.
- Hummer M, Malik P, Gasser RW, Hofer A, Kemmler G, Moncayo Naveda RC, Rettenbacher MA, Fleischhacker WW. Osteoporosis in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005; 162:162-167.
- 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; 160:1618-1620.
- Lee TY, Chung MY, Chung HK, Choi JH, Kim TY, So HS. Bone density in chronic schizophrenia with long-term antipsychotic treatment: preliminary study. *Psychiatry Investig* 2010; 7:278-284.
- Koçer E, Yazıcı S, Canan F. Genç-erişkin şizofreni hastalarında kemik mineral yoğunluğu düzeyinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2011; 24:314-320.
- 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; 3:209-213.
- Trovass G, Lyritis GP, Galanos A, Raptou P, Katsiri M. Influence of weight gain on spine mineral density in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1999; 64:380-383.