

**T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**ANTİPSİKOTİKLERLE FARMAKOTERAPİDE CİNSEL
İŞLEV BOZUKLUKLARININ GEN VARYANSI PROLAKTİN
DÜZEYİ VE HASTALIKLA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. NEŞE ÖZTÜRK ATKAYA**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İ. OSMAN ÖZDEL**

DENİZLİ – 2016

**T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**ANTİPSİKOTİKLERLE FARMAKOTERAPİDE CİNSEL
İŞLEV BOZUKLUKLARININ GEN VARYANSI PROLAKTİN
DÜZEYİ VE HASTALIKLA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. NEŞE ÖZTÜRK ATKAYA**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İ. OSMAN ÖZDEL**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 30/12/2013 tarih ve 2013TPF028 numaralı kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2016

Prof. Dr. Osman ÖZDEL danışmanlığında Dr. Neşe ÖZTÜRK ATKAYA tarafından yapılan “Antipsikotiklerle Farmakoterapide Cinsel İşlev Bozukluklarının Gen Varyansı Prolaktin Düzeyi ve Hastalıkla İlişkisi” başlıklı tez çalışması jürimiz tarafından Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. İ. Osman ÖZDEL

Üye : Prof. Dr. Aysen Esen DANACI

Üye : Doç. Dr. Selim TÜMKAYA

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

17.02.2016

Prof. Dr. Hüseyin BAĞCI
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tez sürecindeki desteği, yardımları ve katkıları nedeniyle tez danışmanım Prof. Dr. İ. Osman ÖZDEL'e, asistanlık eğitimi süresince eğitimime olan destek ve katkıları için hocalarım Prof. Dr. İ. Osman ÖZDEL'e Prof. Dr. Hasan HERKEN'e, Prof. Dr. Nalân KALKAN OĞUZHANOĞLU'na, Prof. Dr. Figen ÇULHA ATEŞCİ'ye, Prof. Dr. Filiz KARADAĞ'a, Doç. Dr. Abdullah Cem ŞENGÜL'e, Doç. Dr. Gülfizar VARMA'ya, Doç. Dr. Selim TÜMKAYA'ya, Doç. Dr. Melike Ceyhan BALCI ŞENGÜL'e, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Nur İNCİ KENAR'a, her aşamada yanımda olan asistan arkadaşlarıma, bölüm hemşiremiz Nursel Orhan Karagöz'e, Psikiyatri Anabilim Dalı'nın tüm değerli çalışanlarına, tezimin genetik alanındaki yardımları için Doç. Dr. Emre TEPELİ'ye, Dr. Samet TÜREL'e, Dr. Levent ELMAS'a biyokimya alanındaki yardımları için Prof. Dr. Süleyman DEMİR'e, tezimin biyoistatistik değerlendirmesini yapan Hande ŞENOL'a, çalışmaya gönüllü olarak katılan değerli hastalarım, uzmanlık sürecine hazırlanmam ve asistanlık sürecinde sonsuz desteklerini hissettiğim değerli dostlarım Aydan KÖKEN'e, Onur KÖKCE'ye, her aşamada sevgilerini ve desteklerini hissettiğim, sevgili eşim, meslektaşım, H.Çağdaş ATKAYA'ya, çocuklarımı ve çocuklarının eğitimini her şeyden önde tutan sevgili anneme babama, varlıklarıyla güven duyduğum kardeşlerim Funda ve Mehmetcan Öztürk'e sonsuz teşekkür ediyorum.

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
TABLolar DİZİNİ	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
ÖZET	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XIII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	
CİNSEL YANIT DÖNGÜSÜ VE CİNSEL İŞLEV	3
BOZUKLUKLARI	
ŞİZOFRENİ	
EPİDEMİYOLOJİ	6
ETİYOLOJİ	6
ŞİZOFRENİDE KLİNİK ÖZELLİKLER	8
ŞİZOFRENİ TEDAVİSİ	
<i>ŞİZOFRENİDE İLAÇ TEDAVİSİ</i>	9
- <i>Antipsikotikler</i>	9
- <i>Duygudurum Düzenleyiciler</i>	11
- <i>Benzodiazepinler</i>	11
- <i>Antidepresanlar</i>	12
ŞİZOFRENİ VE ŞİZOFRENİ TEDAVİSİNDE CİNSEL	
İŞLEVLER	12
BİPOLAR BOZUKLUK	
EPİDEMİYOLOJİ	15
ETİYOLOJİ	15
BİPOLAR BOZUKLUKTA KLİNİK ÖZELLİKLER	16

BİPOLAR BOZUKLUKTA İLAÇ TEDAVİSİ	
<i>DUYGUDURUM DÜZENLEYİCİ İLAÇLAR</i>	17
<i>-Lityum</i>	17
<i>-Valproat</i>	17
<i>-Lamotrijin</i>	18
<i>-Karbamazepin Okskarbazepin</i>	18
<i>ANTİPSİKOTİKLER</i>	18
<i>ANTİDEPRESANLAR</i>	18
<i>BENZODİAZEPİNLER</i>	19
BİPOLAR BOZUKLUK VE BİPOLAR BOZUKLUKTA	
CİNSEL İŞLEVLER	19
ANTİPSİKOTİK KULLANIMINDA CİNSEL İŞLEV	
BOZUKLUĞU GEN VARYANSI	21
GEREÇ VE YÖNTEM	23
BULGULAR	38
TARTIŞMA	66
SONUÇLAR	83
KAYNAKLAR	87

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASEX	Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği
CİB+	Cinsel İşlev Bozukluğu Varlığı
CİB-	Cinsel İşlev Bozukluğu Yokluğu
CSFQ	Cinsel Fonksiyonda Değişim Anketi
DA	Dopamin
DRD2	Dopamin Reseptörü D2
DSM-IV-TR	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Yeniden Gözden Geçirilmiş 4. Sürümü
eNOS	Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
EPS	Ekstrapiramidal Sistem Bulguları
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
GRISS	Golombeck-Rust Cinsel Doyum Ölçeği
HPG	Hipotalamik-Pitüiter-Gonadal Eksen
ICD-10	Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması 10. Revizyon
IIEF-5	Uluslar Arası Cinsel İşlev İndeksi-5 Soruluk Formu
LH	Lüteinizan Hormon
NA	Noradrenalin
NO	Nitrik oksit
nNOS	Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
Non-SD	Cinsel İşlev Bozukluğu Yokluğu
NPY	Nöropeptit Y
SSRI	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
5HT2	Serotonin 5HT2 reseptörü
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RFLP	Sınırlayıcı Enzim Parça Uzunluğu Çeşitliliği
SD	Cinsel İşlev Bozukluğu Varlığı
UGT	Uridin Glukronil Transferaz

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1	Sosyodemografik Veriler	38
Tablo 2	Cinsel İşlev Bozukluklarının Sosyodemografik Veriler ve Hastalık Süresiyle İlişkisi-Tüm Bireyler	39
Tablo 3	Cinsel İşlev Bozukluklarının Sosyodemografik Veriler ve Hastalık Süresiyle İlişkisi-Şizofreni Hastaları	40
Tablo 4	Cinsel İşlev Bozukluklarının Sosyodemografik Veriler ve Hastalık Süresiyle İlişkisi -Bipolar Bozukluk Hastaları	41
Tablo 5	Cinsel İşlev Bozukluklarının Hasta Gruplarına Göre Dağılımı	42
Tablo 6	Şizofreni ve Bipolar Bozuklukta Cinsel İşlev Bozukluğu Olup Olmama Durumlarının Cinsiyetlere Göre Dağılımı	42
Tablo 7	Şizofreni Hastalarında Cinsel İşlev Bozukluklarının SAPS, SANS, Calgary, CGI Ölçeklerinin Ortalama Puanları İle İlişkisi	43
Tablo 8	Bipolar Bozuklukta Cinsel İşlev Bozukluklarının Hamilton, Young Mani, CGI Ölçeklerinin Ortalama Puanlarıyla İlişkisi	43
Tablo 9	Şizofreni ve Bipolar Bozuklukta Cinsiyetlere Göre Arizona Ölçek Puan Ortalamaları	44
Tablo 10	Şizofreni ve Bipolar Bozuklukta Cinsel İşlev Bozukluklarının İlaç Gruplarıyla İlişkisi	45
Tablo 11	Şizofreni ve Bipolar Bozuklukta Cinsel İşlev Bozukluklarının İlaç Alt Gruplarıyla İlişkisi	46
Tablo 12	İlaç Alt Gruplarının Hasta Gruplarına Göre Ortalama Eşdeğer Dozları	47
Tablo 13	Hastaların İlaç Alt Gruplarına Göre Arizona Ölçek Puan Ortalamaları, hastalık süresi, sigara kullanım miktarı, CGI puanları, yaş ve prolaktin düzeyi ortalamaları	48

Tablo 14	Şizofreni hastalarının ilaç alt gruplarına göre Arizona Ölçek puanları, hastalık süresi, sigara kullanımı, Calgary, SAPS, SANS, CGI, prolaktin ve yaş ortalamaları	50
Tablo 15	Şizofreni Hastaları İçin İlaç Gruplarına Göre ASEX, Klinik Ölçekler, Yaş, Sigara Kullanımı ve Hastalık süreleri	51
Tablo 16	Bipolar Bozukluk Hastalarının İlaç Alt Gruplarına Göre ASEX, klinik ölçekler, yaş hastalık süresi ve sigara kullanımı	52
Tablo 17	Hasta gruplarının ortalama prolaktin değerlerinin cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplara göre değerlendirilmesi	53
Tablo 18	Ortalama prolaktin değerlerinin hasta grupları ve cinsiyetlere göre değerlendirilmesi	54
Tablo 19	Hasta gruplarına göre sigara kullanımı varlığı veya yokluğunun cinsel işlev bozukluğuyla ilgisi	54
Tablo 20	Hastalık gruplarında sigara kullananların ortalama paket/yıl hesabıyla cinsel işlev bozukluğu arası ilişki	55
Tablo 21	DRD2 -141C Ins/Del polimorfizmlerinin hastalık gruplarına göre cinsel işlev bozukluğuyla ilişkisi	55
Tablo 22	Hasta gruplarına göre DRD2 -141C Ins ve Del allel frekanslarının cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplara göre dağılımı	56
Tablo 23	DRD2 141C Del alleleline sahip bireylerin hastalık grupları ve cinsiyetlere göre ortalama prolaktin değerleri	56
Tablo 24	DRD2 Taq 1A polimorfizmlerinin hastalık grupları ve cinsel işlev bozukluğuna göre değerlendirilmesi	57
Tablo 25	DRD2 Taq1A A1 ve A2 allel frekanslarının hastalık grupları ve cinsel işlev bozukluğuna göre değerlendirilmesi	58

Tablo 26	DRD2 Taq1 A1 alleleine sahip olan grupla(A1+) , olmayan gruplarda hastalıklara göre prolaktin ortalama değerleri	58
Tablo 27	DRD2 Taq1 A1 + olanların hasta grupları ve cinsiyetlere göre ortalama prolaktin değerleri	59
Tablo 28	eNOS 786C polimorfizmlerinin hasta gruplarına göre cinsel işlev bozukluğuyla ilişkisi	59
Tablo 29	eNOS786C- C ve T allel frekanslarının hastalık gruplarına göre cinsel işlev bozukluğuyla ilişkisi	60
Tablo 30	Referans kategori CC'ye göre, CT ve TT Genotipinin CİB açısından logistik regresyonu	60
Tablo 31	Referans kategori CC'ye göre, T allel varlığının logistik regresyonu	61
Tablo 32	Referans kategori CC'ye göre T allel varlığının yaş ve sigara kullanımıyla birleştirilmiş logistik regresyonu	61
Tablo 33	Referans kategori CC'ye göre CT ve TT Genotipinin yaş ve sigara kullanımıyla birleştirilmiş logistik regresyonu	61
Tablo 34	eNOS G894T polimorfizmlerinin hasta gruplarına göre cinsel işlev bozukluğuyla ilişkisi	62
Tablo 35	eNOSG894T allel frekanslarının hastalık gruplarına göre cinsel işlev bozukluğuyla ilişkisi	62
Tablo 36	Referans kategori GG'ye göre, GT ve TT Genotipinin CİB açısından logistik regresyonu	63
Tablo 37	Referans kategori GG'ye göre, T allel varlığının logistik regresyonu	63
Tablo 38	Referans kategori GG'ye göre T allel varlığının yaş ve sigara kullanımıyla birleştirilmiş logistik regresyonu	63
Tablo 39	Referans kategori GG'ye göre GT ve TT Genotipinin yaş ve sigara kullanımıyla birleştirilmiş logistik regresyonu	63

Tablo 40	UGT1A1 polimorfizmlerinin hasta gruplarına göre cinsel işlev bozukluğuyla ilişkisi	64
Tablo 41	UGT1A1 allel frekanslarının hastalık gruplarına göre cinsel işlev bozukluğuyla ilişkisi	64
Tablo 42	UGT1A1 (TA) ₆ alleli varlığında (TA) ₇ /(TA) ₇ 'ye göre ortalama prolaktin değerleri	65
Tablo 43	Amplifikasyonda kullanılan primerler	29
Tablo 44	Uygulanan PCR karışımı	29
Tablo 45	PCR amplifikasyonunda kullanılan sıcaklık süre ve döngü sayıları	30
Tablo 46	DRD2 Geni -141C Ins/Del polimorfizminin belirlenebilmesi için restriksiyon reaksiyon karışımı	31
Tablo 47	TaqI (TaqIA polimorfizminin belirlenebilmesi için restriksiyon reaksiyon karışımı	32
Tablo 48	eNOS Geni T-786C polimorfizminin belirlenebilmesi için restriksiyon reaksiyon karışımı	32
Tablo 49	G894T polimorfizminin belirlenebilmesi için restriksiyon reaksiyon karışımı	33
Tablo 50	nNOS Geni (29. Ekzon C/T SNP) polimorfizminin belirlenebilmesi için restriksiyon reaksiyon karışımı	33
Tablo 51	Sekans PCR amplifikasyon karışımı	36
Tablo 52	DTCS kiti için thermal cycler koşulları	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1	DRD2 Geni -141C Ins/Del polimorfizmi belirlenmesi	31
Şekil 2	TaqIA polimorfizminin belirlenebilmesi	32
Şekil 3	G894T polimorfizminin belirlenebilmesi	33
Şekil 4	UGT1A1 Geni(TA) _{6>7} (UGT1A1*28) Polimorfizm Bölgesinin Dizi Analizi Yöntemi İle Bölgenin İncelenmesi	35

Özet

Antipsikotiklerle Farmakoterapide Cinsel İşlev Bozukluklarının Gen Varyansı Prolaktin Düzeyi ve Hastalıkla İlişkisi

Dr. Neşe ÖZTÜRK ATKAYA

Şizofreni ve bipolar bozukluk toplumda %1 yaşam boyu yaygınlık oranları ile gidiş ve sonlanması hastadan hastaya ve süreç içinde değişen önemli derecede yeti yitimine yol açan psikiyatrik bozukluklardır. Şizofreninin temel tedavi aracı olan antipsikotikler bipolar bozuklukta da yaygın olarak kullanılmaktadır. Antipsikotiklere bağlı cinsel işlev bozukluğunun ise, yaşam kalitesinin bozulması, ilaç uyumunun bozulması, tedavi terklerine neden olması ve altta yatan psikiyatrik hastalığın kötüleşmesine yol açması nedeniyle önemli sonuçları olmaktadır. Bu çalışmada tedavi dozunda antipsikotik kullanımında cinsel işlev bozukluklarının prolaktin düzeyi, hastalık ve dopamin D2 reseptörü (DRD2), endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS), uridin glukronil transferaz 1A1 (UGT1A1) gen polimorfizmleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 18-65 yaş arası remisyon veya kısmi remisyonunda olan 74 şizofreni ve 37 bipolar bozukluk hastaları dâhil edilmiştir. Cinsel işlev bozukluğuna yol açabilecek diyabetes mellitus, hipertansiyon, nörolojik ve ürolojik bozukluğu olanlar, klinik olarak mental retardasyonu olanlar, klinik değerlendirmeyi yapamayacak düzeyde aktif bulguları veya yıkımı olanlar, sigara dışında, alkol ve madde kullanım bozukluğu olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm katılımcılar Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) ölçeği kullanılarak psikiyatrik bozukluklar için taranmıştır. Klinik değerlendirme amacıyla şizofreni hastalarında pozitif semptomları değerlendirme ölçeği (SAPS), negatif semptomları değerlendirme ölçeği (SANS), Calgary, bipolar bozukluk hastalarına Hamilton, Young Mani ve her iki grupta da klinik global değerlendirme ölçeği (CGI) ve cinsel işlev bozukluğu değerlendirme aracı olarak da ASEX kullanılmıştır. Şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluğu oranı %45,9, bipolar bozukluk hastalarında %59,5 şeklinde bulgulanmıştır. Cinsel işlev bozukluğu olan şizofreni ve bipolar hastalarında, cinsel işlev bozukluğu olmayan

gruba göre eğitim düzeyleri anlamlı oranda düşük, sigara kullanım miktarları ve yaş ortalamaları da anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Atipik antipsikotik alan şizofreni hastalarında pozitif semptom şiddeti anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Yalnızca tipik antipsikotik veya atipik ve tipik antipsikotik beraber kullanımı olan şizofreni hastalarında ise negatif semptom şiddetinin cinsel işlev bozukluğu olan grupta daha yüksek olduğu bulunmuştur. Cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar arası ortalama prolaktin değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Kadın ve erkek şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluğu açısından anlamlı farklılık saptanmamakla beraber, kadın şizofreni hastalarda ortalama prolaktin değerleri erkeklere göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Hastaların tümü ele alındığında UGT1A1, DRD2 Ins/Del ve Taq1 polimorfizmleri ve allel frekansları açısından cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır. eNOSG894T polimorfizmlerinde cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamış, ancak cinsel işlev bozukluğu olan grupta T allel frekansı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Cinsel işlev bozukluğu olan şizofreni hastalarında eNOS786C TT polimorfizmi ve eNOS786C T allel frekans oranı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak sigara kullanım miktarı, ileri yaş, düşük eğitim düzeyleri, pozitif ve negatif semptom şiddetleri, antipsikotik ve antidepresan beraber kullanımı, eNOS786C TT polimorfizmine veya eNOS786C T alleleline sahip olmak, daha fazla cinsel işlev bozukluğuna yol açıyor olabilir.

Anahtar kelimeler: Cinsel işlev bozuklukları, antipsikotik, şizofreni, bipolar bozukluk, DRD2, eNOS, nNOS, UGT1A1

SUMMARY

The Relationship of Sexual Dysfunction Gene Variance Prolactin Levels and The Disorders in Pharmacotherapy With Antipsychotics

Dr. Neşe ÖZTÜRK ATKAYA

Schizophrenia and bipolar disorders are psychiatric disorders in which lifetime prevalence rates are 1%. Clinical course and outcomes of them differentiate between patients and may cause significant disability. Antipsychotics, the basic treatment agent for schizophrenia, is widely used for bipolar disorder. The sexual dysfunction due to antipsychotic drugs have important outcomes that can lead to impaired quality of life, disruption of drug compliance, worsening of psychiatric disorders, and drop out. We aimed to investigate the association of sexual dysfunction in patients whose receiving antipsychotics with prolactin levels and clinical features of schizophrenia and bipolar disorders and genetic variances (genetic polymorphisms in the D2 dopamine receptor (DRD2), endothelial nitric oxide synthase (eNOS), neuronal nitric oxide synthase (nNOS) uridine glucuronyl transferases (UGT)1A1). 111 outpatients were enrolled in this study who are with remission or partial remission, diagnosed with schizophrenia and bipolar disorder according to the criteria of the DSM IV-TR. Patients were 18 to 65 years of age, had received at least 6 months of treatment with an antipsychotics. Exclusion criteria are diabetes mellitus, hypertension, mental retardation, neurological and urological diseases, substance abuse and alcoholics except smoking, mental retardation, inability to give informed consent or answer questions. While SAPS, SANS, Calgary administered to patients who are schizophrenia, Hamilton, Young Mani administered to bipolar patients, and CGI, ASEX administered to all of two patient groups. As a result, the prevalence of sexual dysfunction is %45,9 in patients with schizophrenia, and %59,5 in with bipolar disorder. There were no significant differences between male and female sexual dysfunction prevalence in schizophrenia and bipolar patients. In SD group, education levels were lower, ages and amount of smoking were higher than Non-SD group in overall patients. In the group of patients who were receiving atypical antipsychotics, severity of

positive symptoms was significantly higher in SD group than Non-SD group. On the other hand the group of patients who were receiving typical or concomitant typical and atypical antipsychotics, severity of negative symptoms were significantly higher in SD group than Non-SD group. In concomitant use of antipsychotics and antidepressant the prevalence of SD was higher in schizophrenia than single use antipsychotics. When we compare the SD group with the Non-SD group, there was no significant difference in their average prolactin levels. Prolactin levels were higher in female schizophrenia patients than in male but not for SD. The frequencies DRD2 Ins/Del, Taq1A polymorphisms and alleles were similar between SD and Non-SD group in overall patients. For schizophrenia patients the frequency rate of eNOS786C TT polymorphism and eNOS786C T allele were higher in SD group than Non-SD group. As a result of this study, amount of smoking, age, lower education levels, severity of positive and negative symptoms, concomitant use of antipsychotics and antidepressants, having eNOS786C TT polymorphisms and T allele and eNOSG894T T allele may lead to higher SD when receiving antipsychotics.

Key Words: sexual dysfunctions, antipsychotics, schizophrenia, bipolar disorder, DRD2, eNOS, nNOS, UGT1A1

GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni ve bipolar bozukluk toplumda %1 yaşam boyu yaygınlık oranları ile gidiş ve sonlanması hastadan hastaya ve süreç içinde değişen önemli derecede yeti yitimine yol açan psikiyatrik bozukluklardır (1,2).

Cinsel işlev bozuklukları genel bir tanımla, cinsel ilgi ve uyarılara verilen yanıtların inatçı ve tekrarlayıcı biçimde bozulmasıdır. Cinsel işlev bozukluklarının ortaya çıkmasına yol açan çok sayıda etmenin birlikte ve karşılıklı olarak birbirlerini etkiledikleri bilinmektedir. Özellikle ruhsal ve organik etmenlerin ayırımının yapılamaması tanı ve sağaltım güçlüklerine yol açmaktadır (3).

Şizofreni ve bipolar bozuklukta cinsel işlev bozukları yaşam kalitesinin bozulması ve tedavi uyumunu etkilemeleri bakımından üzerine durulması gereken bir konudur. Hastalığın kendisine ait biyolojik faktörler, ilaç yan etkileri veya diğer ruhsal etkenlere bağlı olarak gelişebilmektedir.

İlaça bağlı cinsel işlev bozukluğunu diğer etkenlerden ayırmak zor olmakla beraber, yaşam kalitesinin bozulması, ilaç uyumunun bozulması, tedavi terklerine neden olması ve altta yatan psikiyatrik hastalığın kötüleşmesine yol açması nedeniyle önemli sonuçları olmaktadır (4,5).

İlaça bağlı cinsel işlev bozukluğunun karakteristik özellikleri; ilaç tedavisi öncesinde işlev bozukluğunun olmaması, ilacın başlanması ve doz artırılması ile ortaya çıkması, bilinen başka bir fiziksel hastalıkla açıklanamaması, yaygın olarak tüm fiziksel aktivitelerde ortaya çıkması ve ilaç kesildikten sonra düzelmesidir (6). İlaça bağlı cinsel işlev bozukluklarını değerlendirmede literatürde, cinsel işlev bozukluğunun ayrı ayrı hastalıktaki sıklık ve yaygınlığı, nöroendokrin değişkenlerle ilişkisi ve yan etkiler üzerinde çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Son dönemde ise ilaca bağlı cinsel işlev bozukluklarını değerlendirmede bireysel farklar göz önüne alınarak bireysel genetik faktörler üzerinde durulmaya başlanmıştır.

Şizofreni hastalığının tedavisinde temel tedavi aracı olan antipsikotikler, aynı zamanda bipolar bozuklukta da sıklıkla kullanılmaktadır. Antipsikotiklerle farmakoterapide cinsel işlev bozukluklarını temel alan bu çalışmada, hastaların

genetik varyansları ile cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki (eNos, nNos, DRD2 -141C Ins/Del, Taq1A ve UGT1A polimorfizmleri), prolaktin düzeylerinin gen varyansları ile ilgisi, cinsel fonksiyon bozukluklarının antipsikotik kullanımından bağımsız olarak psikotik bozukluğun negatif belirtileri ile ilgisi ya da psikotik bozukluğu olan hastalarda cinsel fonksiyon bozukluklarının affektif paternle ilgisini araştırmak, böylece hastalarda antipsikotik kullanımına bağı olan, hayat kalitesini ve tedaviye uyumu etkileyen cinsel fonksiyon bozukluklarının genlerle olan olası ilişkisini değerlendirme ve antipsikotik kullanımına bağı cinsel yan etki oluşturmada genetik faktörlerin prediktör olarak kullanımına ışık tutmak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

CİNSEL YANIT DÖNGÜSÜ VE CİNSEL İŞLEV BOZUKLUKLARI

Cinsel yanıt döngüsü Masters ve Johnson tarafından uyarılma, plato, orgazm ve çözülme evresi olarak, cinsel işlev bozukları ise cinsel yanıt döngüsünde herhangi bir aksama olarak tanımlanmıştır (7). Cinsel ilgi ve istek bozukluklarının cinsel işlev bozukluğu olarak tanımlanması daha sonraları Kaplan tarafından yapılmıştır (8).

Kaplan, cinsel yanıtın bifazik niteliğiyle ilgili olarak cinsel yanıtın görece birbirinden bağımsız iki ayrı bölümden oluştuğunu ifade etmiştir. İlk bölüm uyarılma ve plato evrelerini içermekte ve erkekte ereksiyonu, kadında ise vajinal lubrikasyonu ve kabarmayı sağlamaktadır (8). Bu evrede parasempatik sistem, asetil kolin ve NO kilit rol oynamaktadır (9).

İkinci bölüm orgazm evresini oluşturmakta, orgazmı sağlayan refleks klonik kas kontraksiyonları ise sempatik sistem tarafından kontrol edilmektedir (8).

Cinselliğin merkezi beyindir. Cinsel işlevlerden sorumlu beyin bölgeleri esas olarak limbik sistem ve hipotalamustur. Anterior hipotalamik medyal preoptik çekirdeğin erkek cinsel davranışlarını, posterior hipotalamik ventromedyal çekirdeğin ise kadın cinsel davranışlarını yönlendirmede önemli beyin bölgeleri olduğu düşünülmektedir (10).

Hem kadınlarda hem erkeklerde ürogenital refleksin spinal kord ve nukleus paragigantosellülaris, hipotalamusun paraventriküler çekirdeği ve medial preoptik alanı içeren supraspinal bölgelerin inhibitör ve eksitator etkileriyle kontrol edildiğini göstermiştir (11, 12).

Üreme hormonları açısından bakıldığında her iki cinste de azalmış cinsel istek bozukluğunda androjenlerin üzerinde durulmaktadır. İstek fazındaki etkisine ek olarak androjenlerin Fosfodiesteraz tip 5 enzim sentezi üzerinde düzenleyici etkisi, endotelial nitrik oksit sentaz (e NOS), (n NOS) nöral nitrik oksit sentaz üzerine etkileri olması nedeniyle androjenlerin eksikliğinde ereksiyonda anatomik ve fizyolojik bozulma olmaktadır (12).

Dişi hayvanlarda üreme hormonlarıyla ilgili olarak cinsel uyarılmanın östrojen ve progesterona bağlı olduğu gösterilmiştir. Östrojen sinir uçlarının sayısını attırmakta, reseptörlere kan akımını sağlamakta, reseptörlerin duyarlılığını değiştirmekte, vajinal nöroplastisiteyi sağlamakta ve dokudaki mekanik özellikleri değiştirmektedir (12).

Biyojenik aminlerin cinsel işlev üzerine etkilerine bakıldığında; Serotoninin genel olarak cinsel fonksiyonlar üzerinde inhibitör etkisi olmakla beraber, farklı reseptör alt tipleri üzerinden farklı etkiler göstererek cinsel fonksiyonlar üzerinde çok yönlü bir etmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında 5HT2C reseptör aktivasyonunun ejakülasyonda gecikmeye, 5HT1A aktivasyonunun ejakülasyonda kısılmaya neden olduğu gösterilmiştir (13, 14).

Serotonin 5HT2 reseptör antagonizması, 5HT1B aktivasyonu ve 5HT1C inhibisyonu cinsel davranışların azalmasına neden olabilmektedir (15). Serotonin tuberoinfundibuler yolakta dopamin etkisini azaltarak prolaktin salınımını uyarmaktadır (16).

Dopamin esas olarak cinsel istek fazında mezolimbik dopaminerjik yolak üzerinden etki etmekle beraber cinsel uyarılma ve orgazm gibi işlevlerde de önemlidir (9,16). Dopamin ayrıca prolaktin düzeyine etkisi yoluyla indirekt olarak üreme hormon düzeyleri ve cinsel işlevleri etkileyebilmektedir (16).

Noradrenerjik aktivite artışı cinsel işlevleri uyarmakta, noradrenerjik aktivitede azalma ise cinsel işlevlerde azalmaya neden olmaktadır (17).

Noradrenalin ve NPY, penisteki sempatik liflerin uçları tarafından salgılanmakta olup noradrenalin penis ve arterlerinin düz kaslarının kasılmasına sebep olan ana maddedir. NPY ise bu etkiyi güçlendirmektedir (12).

Asetilkolin ve vasoaktif intestinal peptid penil ereksiyonla ilişkili bulunmuştur. Korpus kavernozumdaki düz kasların gevşemesi sonucu penil dokuya olan kan akımı artışıyla ereksiyon gerçekleşmektedir. Korpus kavernozum ise kolinerjik sinirlerle innerve edilmektedir (18).

Literatüre bakıldığında erkeklerle yapılan vaka çalışmaları sonucuna göre Histamin (H2) reseptör antagonisti cinsel istekte azalmaya ve erektil disfonksiyona neden olmaktadır (18).

Nitrik Oksit beyinde ve penis dokularında bulunmaktadır. L-Arjininden NO Sentaz aracılığıyla sentezlenmektedir (19). nNOS ve eNOS ereksiyonda rol alan iki yapısal izoformdur. eNOS damar endoteli ve sinüsoidal boşluklarda bulunur, nNOS ise kavernoza dokudaki sinir terminallerinde bulunur. Cinsel uyarı sonrasında ereksiyon nNOS ve eNOS etkisiyle oluşmaktadır. nNOS tümesansın başlamasında, eNOS ise devamında etkindir. NO, guanilat siklaz enziminin enzimi aktif hale getirir. Aktifleşen guanilat siklaz enzimi guanozin trifosfatı siklik guanozin monofosfata (cGMP) çevirir. cGMP ise kas gevşemesine yol açar. Penil dokuda fosfodiesteraz-V enzimi tarafından yıkılmaktadır (20). NO depolanamayan bir moleküldür. Beyinde oksitosinerjik nöron gövdeleri içeren paraventriküler çekirdekte yüksek oranda bulunmaktadır. Yapılan davranışsal ve biyokimyasal çalışmalar nNO'nun cinsel davranışın santral mekanizmasında kilit rol oynadığına işaret etmektedir (21). Dolaylı olarak oksitosinerjik nöronların aktifleşmesi ile ereksiyon meydana gelmektedir. NO'nun ereksiyondaki bir diğer rolünün ise cinsel uyarılma sırasında vas deferens, seminal veziküller ve prostat gibi yapıların sinir uçlarından salınarak ereksiyon başlaması ve sürdürülmesi olduğu ileri sürülmektedir (19).

ŞİZOFRENİ

Şizofreni, ruhsal durumun hemen tüm alanlarında belirti ve bulgular gösteren, başlangıcı genellikle gençlik yıllarında olan, gidiş ve sonlanması hastadan hastaya değişen, etiyojisi henüz tam olarak bilinmeyen, önemli ölçüde yeti yitimine yol açan bir hastalıktır (22).

Şizofrenin tanı, tedavi ve araştırma süreçlerine ilişkin girişimler on sekizinci yüzyılda başlamıştır. Şizofreni terimini ilk kez 1911 yılında Bleuler kullanmıştır. Çağrışımlardaki yarılmamanın bozukluğun en temel belirtisi olduğunu vurgulamak için hastalığa 'şizofreni' adını vermiştir. Çağrışımlardaki asosiasyon kaybını, otizm, affektde küntleşme ve ambivalansı birincil belirtiler olarak, varsanı, sanrı, katatoni ve motor bozuklukları ikincil belirtiler olarak tanımlamıştır (22).

EPİDEMİYOLOJİ

Şizofreni sıklığı ve yaygınlığı farklı kaynaklarda farklı oranlarda belirtilmiştir. Araştırma yöntemlerindeki farklılıklar, kullanılan farklı tanı ölçütleri, araştırmaların geniş nüfus taramaları veya hastane odaklı olarak yapılması gibi etkenler bu oranlardaki farklılıkların bazı nedenlerindedir (1).

Yapılan araştırmaların sonuçları şizofreni sıklığını %0,4-0,7 arasında değişik oranlarda belirtmektedir. Dünya sağlık örgütü verilerine göre Asya ve Avrupa'da şizofreni hastalığının sıklığı %0,85'dir (23). Genel olarak yaygınlık oranı %1 olarak kabul edilmektedir. Kadın ve erkek arasında hastalığın sıklığı ve yaygınlığı açısından fark görülmemekle beraber kadınlardaki başlangıç yaşı daha geç olmakta ve daha iyi gidiş göstermektedir (1).

ETİYOLOJİ

Şizofreni çok etkenli bir hastalık olarak kabul edilmektedir. En önemli risk faktörünün genetik yatkınlık olmakla beraber, bu yatkınlığın hastalıkla sonuçlanmasının diğer faktörlere bağlı olduğu belirtilmektedir (24).

Gebelik komplikasyonları, anormal fetal büyüme ve gelişme, annede influenza öyküsü, yoksulluk, düşük sosyoekonomik düzey, göç etmiş olma, stresli

yaşam olayları gibi faktörler şizofreni etyolojisinde yer alan çevresel faktörler olarak belirtilmektedir (24).

Şizofrenide sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında en sık bildirilen nöroanatomik bulgu, lateral ve üçüncü ventriküllerde genişlemedir (25).

İşlevsel görüntüleme çalışmalarında şizofren hastalarda beynin ön bölgelerine olan kan akımında azalma olduğu saptanmış ve bu durum hipofrontalite olarak tanımlanmış (26), temporal bölgede de kan akımı değişiklikleri ve temporal lobda kanlanma artışı ile pozitif psikotik belirtiler arasında ilişki olduğu saptanmıştır (27).

Şizofreni hastalarında dorsolateral prefrontal korteks ve hipokampüste nöronal bütünlüğün bozulması anlamına gelen, azalmış NAA düzeyi tespit edilmiştir. Bu bozulmanın limbik dopaminerjik hiperaktiviteye yol açarak psikotik belirtilere neden olabileceği belirtilmiştir (28, 29).

Hastalığın fizyopatolojisinde dopamin, serotonin, glutamat, GABA gibi nörotransmitterler rol almaktadır. Etiyolojide en çok üzerinde durulan dopamin varsayımdır. Subkortikal yapılarda dopamin hiperaktivitesi, prefrontal kortekste ise azalmış dopamin aktivitesi olduğu ifade edilmekte, subkortikal mezolimbik dopamin yollarındaki aşırı etkinliğin pozitif belirtilere, mezokortikal dopamin yollarının etkinliğindeki azalmanın ise negatif belirtilere ve bilişsel kayıplara yol açtığı belirtilmektedir (30,28).

Serotonin ve dopamin nörotransmitter sistemleri birbirleriyle anatomik ve işlevsel olarak bağlantılıdır. Serotonin beyin sapında substantia nigradan gelen dopaminerjik nöronların ateşlemesini, korteks ve striatumda ise dopaminin sinaps aralığına salınımını önleyerek etki gösterir (24).

Şizofreni hastalarında prefrontal korteks, talamik çekirdekler ve serebellum arasında bağlantı bozukluğu olduğu ve bu bozukluğun şizofrenide temel bilişsel kayıplardan sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Buna 'bilişsel dismetri' adı verilmiştir (31).

Şizofreni etyolojisini açıklamaya yönelik bir diğer yaklaşım hastalığın nörodejeneratif mi, nörogelişimsel mi olduğudur. Çalışmaların büyük kısmı, genetik ve erken gelişimsel etkenlerin bir araya gelmesiyle oluşan beyin hasarının, beynin normal olgunlaşma sürecini bozarak ilerleyen dönemlerde ortaya

çıkabilecek sinyal ileti bozuklukları ve nöral devre anormallikleri sonucu şizofreni belirtilerinin ortaya çıkışını sağlayan nörogelişimsel varsayımı destekleyen bulgular içermektedir (24).

ŞİZOFRENİDE KLİNİK ÖZELLİKLER

Şizofreni genellikle 15-40 yaşları arasında, çoğunlukta 18-25 yaşlarında başlamaktadır. Başlangıçta psikolojik stres faktörleri olabilir veya olmayabilir. Başlangıç ataklarının yarısında hiçbir tetikleyici faktör bulunmayabilir. Başlangıç yavaş biçimde olabilir. Tipik bir başlangıç biçimi yoktur. Belirtiler kısa bir zaman içinde sanrılar, varsanılar, garip davranışlar, taşkınlıkla gelişebildiği gibi, sinsi ve yavaş bir biçimde de gelişebilir. Sık görülen başlama biçimi ilgi azalması, dikkat dağınıklığı, kendi bedeni, kendi düşünceleri ile aşırı uğraş gibi belirtilerle olmaktadır.

Şizofreni için patognomonik tek bir belirti yoktur. Kişinin algı, düşünce, duygu, davranış, yargılama alanlarını etkileyen bir hastalıktır. Birçok işlevsel alanda yetersizliğe yol açarak toplumsal hayatta ve iş hayatında sorunlara neden olabilir. Ancak belirtiler ve işlevsellikte bozulma kişiden kişiye farklılıklar gösterebileceği gibi, aynı hastada da zaman içinde farklılıklar gösterebilir (32).

Şizofreni tanısı için son dönemde en yaygın kullanılan sınıflandırma sistemleri Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından hazırlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Sınıflandırması (DSM-IV-TR) ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından hazırlanan Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırmasıdır (ICD-10). DSM-IV-TR'de süre ve işlev bozukluğuna vurgu yapılmaktadır. ICD-10'da ise Kurt Scheneider'in birinci sıra belirtilerine (kendi düşüncelerinin yüksek sesle söylendiğini işitme, emir veren sesler biçiminde işitsel varsanılar, somatik varsanılar, düşünce çalınması ya da düşünce sokulması, düşüncelerin okunması ve yayılması, sanrısız algılama, duygu ve eylemlerin dış güçlerce etkilenip denetlendiği duygusu) ağırlık verilir.

ŞİZOFRENİ TEDAVİSİ

Şizofreni tedavisi psikotik belirtilerin alevlenmesi ile başlayan ve yatışması ile sonlanan akut dönem tedavisi, akut dönem ardından gelen klinik düzelmeye devam ettiği ancak stres veya ilaç değişikliği gibi faktörlerle kolayca alevlenebildiği düzelmeye dönemi tedavisi ve hastanın belirli bir denge içinde hayatını idame ettirdiği stabil dönem ise sürdürüm tedavisi olarak ele alınmaktadır (33).

Akut dönem ve sürdürüm tedavisi sırasında ilaç seçimini belirleyen temel ilkeler benzerlik göstermektedir. İlaç ve uygulama yolu seçiminde, daha önceki tedavilere verdiği yanıt, yan etkiler, hastanın tedaviye uyumu, kendisine veya çevresine zararlı olabilecek davranışların olması, bireysel farklılıklar, komorbid psikiyatrik hastalıklar, farmako-ekonomik faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi etkinliği hakkında karar verilebilmesi için 4-6 hafta süreyle beklenmelidir, akut evrede bu süre 2-3 hafta olmalıdır. Bu süre sonunda tedaviye kısmi yanıt oluşmuşsa aynı tedaviye 4-6 hafta daha devam edilmelidir. 6 hafta sonunda hiç yanıt alınamayan durumda diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir (34). Şizofreni tedavisinin en önemli sağaltım aracı antipsikotik ilaçlar olmakla birlikte, psikososyal tedavilerin antipsikotik tedaviyle kombine edildiği durumlarda daha olumlu sonuçlar gözlenmektedir.

ŞİZOFRENİDE İLAÇ TEDAVİSİ

Antipsikotikler

Şizofreni tedavisinin temel tedavi aracı olan antipsikotik ilaçların temel etki mekanizmaları dopamin, serotonin, asetilkolin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin düzenlenmesini içermektedir. Antipsikotikler, bu nörotransmitterlerin reseptörleri üzerine etkilerine göre 5 grupta incelenmektedir. Bunlardan ilki D2 reseptör antagonizması yapan birinci kuşak antipsikotiklerdir. İkinci grup D2 ve 5HT_{2A} reseptör antagonizması yapan olanzapin, risperidon, ketiapin, ziprasidon, sertindol gibi ikinci kuşak antipsikotiklerdir. Diğer üç grup ise D1 D2 5HT_{2,3} NA reseptör antagonizması ve asetilkolin salınımında artış yapan klozapin, kısmi DA reseptör agonizması yapan aripiprazol ve seçici DA, D2, D3 reseptör antagonizması yapan sülpirid amisülpiriddir (36).

Antipsikotikler için bir diğere ve aynı zamanda en yaygın kullanılan sınıflama ise tipik ve atipik antipsikotikler şeklinde yapılan sınıflamadır (36).

Tipik antipsikotikler dopamin reseptör antagonistleri, atipik antipsikotikler ise serotonin dopamin antagonistleri, benzamidler ve kısmi dopamin agonistleridir. Tüm tipik antipsikotiklerin ortak özelliği dopaminerjik D2 reseptörlerine yüksek afinite ve antagonizma göstermeleridir (37). Tipik antipsikotiklerin gücü D2 reseptörlerine bağlanma affiniteleriyle ilişkilendirilmektedir (36). Antipsikotik etkinin %65-70 striatal D2 reseptör blokajı ile gerçekleştiği ifade edilmektedir. %80'in üzerindeki D2 reseptör blokajının EPS yan etki riskini arttırdığı saptanmıştır (37). Antipsikotiklerin psikozun pozitif belirtilerine olan etkisinin, D2 reseptör antagonizması yoluyla mezolimbik yolaktaki dopaminerjik hiperaktivitenin azaltılması sonucu ortaya çıktığı düşünülmekle birlikte, mezolimbik bölgenin aynı zamanda ödül sistemiyle yakından ilişkisi olması nedeniyle mezolimbik bölgedeki D2 reseptör blokajı ödül düzeneğini bloke ederek apati, anhedoni motivasyon eksikliği, sosyal ilgi azlığı gibi psikozun negatif belirtilerine benzeyen, ikincil negatif belirtiler olarak adlandırılan bir tabloya yol açmaktadır (38).

Tipik antipsikotikler potenslerine göre düşük potensli grup olan klorpromazin, tiyordazin, mezoridazin, orta ve yüksek potensli grup olarak ise haloperidol, flufenazin, trifluoperazin olarak sınıflandırılmaktadır. Düşük potensli antipsikotikler daha güçlü muskarinik, alfa 1, H1 antagonistleridir. Bu nedenle düşük potensli atipik antipsikotikler daha fazla sedasyon, hipotansiyona yol açmaktadır. EPS bulguları ise yüksek potensli gruba göre daha az gözlenmektedir. (36).

Tipik antipsikotiklerin daha çok pozitif belirtiler üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Negatif belirtiler, duygudurum belirtileri ve bilişsel yıkım üzerine olan etkisi oldukça sınırlıdır (39, 36).

Serotonin dopamin antagonistlerinin hem pozitif belirtiler hem de negatif belirtiler üzerine etkinliği belirgindir. Atipik antipsikotik olarak adlandırılırlar (40). Atipikliği belirleyen ise antipsikotikğin dopamin ve serotonin sistemlerinin her ikisini de etkilemesi ve yüksek 5 HT2A/D2 reseptör antagonizması oranıdır.

Mezolimbiik seçicilik ve D2 reseptörlerinden hızlı ayrılmanın da atipik özellik sağladığı düşünölmektedir (37).

Serotonin, dopamin salınımını inhibisyonu yapmakla beraber her dört dopamin yolağında bu etki farklılıklar göstermektedir. Nigrostriatal, mezokortikal ve tuberoinfundubuler yolakta 5HT2A antagonizması dopamin salınımını artırmakta ve D2 reseptör antagonizma etkilerini azaltmaktadır. Bu nedenle atipik antipsikotiklerin EPS yan etkileri, bilişsel belirtilerde antipsikotiğe bağlı bozulma ve hiperprolaktinemi gibi yan etkileri daha az ortaya çıkmaktadır (41, 42).

Antipsikotik ilaçlara uyumsuzluk relapsların ve ilaç denemesinde başarısızlığın ana nedenidir. Diğer önemli faktör ise antipsikotik kullanma süresinin yetersizliğidir. Hasta iki hafta süreyle uygulanan antipsikotik tedaviden fayda görmüşse, aynı tedavi şeklinin sürdürölmesi, kalıcı iyileşme sağlayabilmektedir (35).

Duygudurum dengeleyiciler

Şizofrenide duygudurum dengeleyiciler tedaviyi güçlendirme, ajitasyon kontrolü, dürtü denetim sorunlarını tedavi amaçlı kullanılabilirler.

Şizofrenide tedaviye lityumun eklenmesiyle ilgili yapılmış çalışmaların sonuçları tartışmalı olmakla beraber (43) lityumun olumlu etkilerinin özellikle affektif belirtileri bulunan hastalarda gözlendiği belirtilmektedir (44, 45). Şizofrenide antipsikotik etkiyi güçlendirmek amacıyla tedaviye valproat eklenmesinin giderek arttığı, tedaviye vaproat eklenmesinin pozitif belirtilerde anlamlı iyileşmeye, düşmanlık ve saldırganlıkta azalmaya yolaçtığı bildirilmiştir (43). Lamotrijin ve çeşitli ikinci kuşak antipsikotiklerle yapılan kombinasyon tedavileri üzerine yapılan çalışmalarda etkinlik artışı saptayan ve saptamayanlar mevcuttur (46).

Benzodiazepinler

Benzodiazepinler özellikle ajitasyon kontrolünde antipsikotiklere ek olarak kullanılabilirler, ancak etkisi haftalar içinde azalabilirler. Yüksek doz kullanıma bağlı olarak sedasyon, disinhibisyon, öfori, ajitasyon, ataksi görölabilirler (43).

Antidepresanlar

Şizofrenide negatif semptomların tedavisinde antidepresan kullanımı etkili olabilmektedir, ancak kesin sonuçlara varmak için sınırlı sayıda bilgi mevcuttur (47).

Depresyonu inatçı ve şiddetli olup postpsikotik dönem sırasında ortaya çıkan ya da intihar düşünceleri bulunan hastalarda nöroleptik tedaviye antidepresan eklenebilmektedir (48).

ŞİZOFRENİ VE ŞİZOFRENİ TEDAVİSİNDE CİNSEL İŞLEVLER

Şizofreni hastalarında her iki cinsiyette de cinsel işlev bozuklukları sık rastlanan bir durum olmakla beraber, bu durum son döneme kadar ihmal edilen bir konu olmuştur. Şizofrenide cinsel işlev bozuklukları, klinisyenlerin şizofreni hastalarının cinsel hayatlarını yönetemediği düşüncesiyle bu konuyu göz ardı etmeleri, cinsel işlev bozukluklarının hastalar tarafından ifade edilmekten kaçınılması, cinsel işlev bozukluklarının tedavi uyumu, tedavi başarısı ve yaşam kalitesi üzerine etkileri nedeniyle çok yönlü ele alınması gereken bir durumdur (49, 50).

Şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluğu yaygınlığı çeşitli yayınlarda farklı oranlarda belirtilmiştir (51, 52, 53, 54).

Şizofrenide cinsel işlev bozukluğu, hastalığın nöroendokrin bileşenleri, hastalığa ait negatif belirtilere bağlı yeti yitimi, tekrarlayan psikoz epizodları, hastalığın tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlar, komorbid ruhsal hastalıklar, eşlik eden diğer tıbbi hastalıklar, obezite, düşük benlik saygısı, sosyal beceri eksikliği gibi faktörlere bağlı olarak gelişebilmektedir.

Şizofrenide cinsel işlevlere bakıldığında üzerinde durulması gereken konulardan biri şizofrenideki nöroendokrin değişikliklerdir. Şizofrenide çeşitli nöroendokrin değişiklikler olduğu saptanmakla beraber bu durumun nedeni henüz net olarak aydınlatılmış olmamakla beraber şizofreninin patofizyolojik özellikleri, şizofrenide oluşan beyin işlev bozukluklarının sekonder etkileri ve tedavide kullanılan ana ilaçlar olan antipsikotikler şizofrenideki nöroendokrin bozukluk sebepleri olarak ifade edilmektedir (55).

Şizofreni hastalarında hipotalamo-pitüiter-gonadal eksen işleyişinde bozulma olmaktadır. Şizofreni hastalarında FSL ve LH düzeylerinde azalma tekrarlayan bir bulgudur (56, 57, 58).

Ek olarak şizofreninin erkeklerde %40 daha fazla görülmesi, kadınlarda başlangıç yaşının daha geç olması, premenopozal dönemde daha iyi seyirli olması, östrojen düzeylerinde ani azalmanın olduğu postpartum dönemde ilk epizodların ve relapsların daha fazla olması sonucunda şizofrenide östrojen koruma hipotezi ortaya çıkmıştır (59).

Şizofreni hastalarında sirkadyen olarak prolaktin, triptofan ve melatonin düzeylerinde faz kayması olduğu gösterilmiştir. Şizofreni hastalarında kandaki prolaktin düzeyi en yüksek düzeyine kontrol grubuna göre daha erken ulaşmaktadır (60).

Şizofrenide cinsel işlevleri etkileyen bir diğer önemli faktör ise şizofrenin medikal tedavisinin ana ilacı olan antipsikotiklerdir. Antipsikotik tedavi doğrudan ve dolaylı olarak cinsel işlev bozuklarına yol açabilmektedir (61).

Antipsikotiklere bağlı cinsel işlev bozukluğunun olası mekanizmaları arasında dopamin reseptör antagonizması yoluyla motivasyon inhibisyonu ve hiperprolaktinemi yaparak libido azalması, bozulmuş uyarılma, bozulmuş orgazma neden olması, histamin reseptör antagonizması yoluyla sedasyon oluşturarak uyarılmayı bozması, kolinerjik reseptör antagonizması yoluyla azalmış periferal vazodilatasyona neden olarak erektil işlev bozukluğu oluşturması, alfa adrenerjik reseptör antagonizması ile azalmış periferal vazodilatasyon oluşturarak azalmış ereksiyon, lubrikasyon ve anormal ejakulasyon oluşturması yer almaktadır (61, 62).

Antipsikotik kullanımı sırasında ise dopamin blokajına bağlı olarak hiperprolaktinemi olabilmekte, hiperprolaktinemi ise HPG eksenini işleyişini etkileyebilmektedir. Bu durum da cinsel işlev bozukluğuyla sonuçlanmaktadır (61, 63).

Antipsikotik tedavi prolaktin düzeyini arttırabilmesinin yanı sıra, salınımında faz değişikliğine yol açmamaktadır (60).

Bu konuda yapılmış olan bir metaanalizde antipsikotikler prolaktin düzeylerini yükselten antipsikotikler olarak olanzapin, risperidon, haloperidol, klozapin, tioridazin ve prolaktin düzeyini koruyan antipsikotikler olarak ketiapin, ziprasidon, perfenazin, aripiprazol şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Prolaktin düzeyini arttırmayan veya minimal düzeyde arttıran ketiapin, ziprasidon, perfenazin ve aripiprazol ile daha düşük oranda, olanzapin, risperidon, haloperidol, klozapin, tioridazin ile daha yüksek oranda cinsel işlev bozukluğu olduğu ifade edilmektedir (64).

Tipik antipsikotiklerin uzun süreli kullanımında kadınlardaki prolaktin düzeylerinin erkeklere oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bulgulanmıştır (65).

Antipsikotiklere bağlı cinsel işlev bozukluğunda bir diğer önemli ve son dönemde üzerinde durulan nokta ise kronik antipsikotik uygulamasıyla MPOA ve PVN'de nNOS ve dopamin D2 reseptör ekspresyonunun değişikliği ve antipsikotik kullanımına bağlı cinsel yan etkilerdeki bireysel farklılığa işaret eden genetik çalışmalardır (66, 67).

Şizofreni hastalığının kendisine ait klinik özelliklerinin de şizofrenideki cinsel işlevler üzerine önemli etkileri bulunmaktadır. Şizofrenide sosyal beceri eksikliği ve negatif belirtilere bağlı yeti yitimi cinsel işlev bozukluğu insidansının artmasına yol açmaktadır (68).

Toplumda şizofreni hastalarının toplum tarafından önyargı, ayrımcılık ve damgalanmaya maruz kalmaları da kişisel özgüven ve yakın ilişki kurma olanaklarına zarar vererek cinsel davranışlarda olumsuz etkilenmeye neden olabilmektedir (69).

BİPOLAR BOZUKLUK

Bipolar bozukluk, düzenli veya düzensiz olarak tekrarlayan depresif, manik ya da karma dönemlerle karakterize, bu dönemler arasında bazen eşik altı depresif belirtilerin devam ettiği, bazen de hiçbir belirtinin olmadığı dönemlerle giden, sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulmaya yol açan kronik seyirli bir hastalıktır (70).

EPİDEMİYOLOJİ

İki uçlu bozukluğun yaşam boyu prevalans oranı yaklaşık olarak %1'dir. İki uçlu bozukluk prevalansı kadınlar ve erkeklerde eşittir (71). Son dönemde iki uçlu I ve II bozukluğu kapsayan çalışmalar yaşam boyu sıklığını %5'e kadar yükselen oranda vermektedir. İki uçlu II bozukluk, iki uçlu I bozuklukta karma dönemler, hızlı döngülülük, antidepresanla tetiklenen manik kayma kadınlarda daha sık görülmektedir (72). Ortalama başlangıç yaşı 20 yaş civarındadır (73). İki uçlu bozukluk boşanmış ve yalnız yaşayan insanlarda, evli olanlara göre daha sık görülmektedir.

ETİYOLOJİ

Yapılan aile çalışmalarında yineleyici bir biçimde iki uçlu bozukluklu probandların, birinci derece akrabalarında kontrol grubuna göre 8-18 kat daha fazla bipolar bozukluk I'e sahip oldukları bulgulanmıştır. Evlat edinme çalışmalarında etkilenmiş ebeveynlerin biyolojik çocuklarında, etkilenmemiş evlat edinen ailelerde yetişmiş olsalar bile bir duygu durum bozukluğu riskinin artmış olduğu gösterilmiştir. İkiz çalışmalarında monozigot ikizlerde iki uçlu I bozukluk için eş hastalanma oranını %33 -%90, dizigot ikizlerde ise %5-%25 arası değişen oranlarda bulgulanmıştır. İki uçlu I bozukluk ile genetik belirteçler arasında D2 reseptör geni taşıyan 5. kromozom katekolamin sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan tirozin hidroksilaz enzimi geni taşıyan 11. Kromozom, 18. kromozom ve X kromozomu için bağlantı bildirilmiştir (71). Hastalık geni bulunan ancak hastalık belirtileri olmayan kişiler de vardır. Bipolar bozukluk muhtemelen genetik etkenlerin çevresel faktörlerle etkileşmesi ile oluşmaktadır. Yapılan araştırmalar, bipolar bozukluğun poligenik, multifaktöryel, heterojen bir hastalık olduğunu

göstermektedir (74). İki uçlu bozukluğu olan hastaların beyin görüntüleme çalışmalarında, dorsolateral prefrontal korteks, ön singulat, amigdala, üst temporal girus ve korpus kallosum gibi beynin özellikle duygudurum ve bilişlerle ilgili bölgelerinde yapısal ve işlevsel anormallikler göstermektedir (72). Bipolar bozuklukta monoaminlerden öncelikle noradrenalin ve serotonin etkinliği düzeyinde bozukluk olduğu ileri sürülmüştür. Mani dönemlerinde noradrenalinin arttığı, sağaltım ve korumada etkili olan lityumun bu hastalarda noradrenalin salınımını düşürdüğü ve geri alımını arttırdığı ileri sürülmüştür (72). Yine veriler bipolar bozukluk mani döneminde dopamin aktivitesinin arttığını düşündürmektedir (71). Son yıllarda özellikle iki uçlu bozuklukla ilgili olarak nörotransmitterler ve hücre içi ileti süreçleri hücre plastisitesi açısından incelenmektedir (72).

BİPOLAR BOZUKLUKTA KLİNİK ÖZELLİKLER

Duygudurum bozuklukları ana hatlarıyla depresyon dönemi, mani dönemi ve karma dönem olarak ele alınmaktadır. Depresyon, çökkünlük ve bunaltılı bir duygudurumla birlikte, düşünce, konuşma, devinim ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama yanı sıra değersizlik, güçsüzlük, isteksizlik ve karamsarlık belirtilerinin en az iki hafta sürdüğü klinik tablodur. Belirtiler ağır ise bir haftalık süre tanı için yeterli olabilir (72). Mani dönemi çökkünlüğün tersi, aşırı neşeli, bazen öfkeli, coşkulu bir duygudurum ve düşünce, konuşma ve devinimde hızlanma, benlik kabarması, büyüklük duyguları ve sanrıları ile belirli klinik tablodur. Depresyon döneminde birçok bedensel belirtille beraber cinsel isteksizlik de görülmektedir. Mani dönemlerinde cinsel istekte artış olur ancak aşırı hareketlilik içinde uyumlu cinsel etkinlik zorlaşabilir. Bazı duygudurum dönemlerinde ise çökkünlük ve mani belirtileri eşzamanlı olabilir. Bu dönemlerde daha çok öfke, çabuk sinirlenme, hızlı ve basınçlı konuşma, büyüklük düşünceleri ajitasyon, uykusuzluk, cinsel istekte artma gibi belirtiler görülür (72).

BİPOLAR BOZUKLUKTA İLAÇ TEDAVİSİ

Süreğen ve yineleyici bir doğaya sahip iki uçlu bozukluğun sağaltımı, akut dönemlerin sağaltımı, depresmelerin ve yinelemelerin önlenmesi ve hastanın işlevselliğinin en üst düzeyde sürdürülmesinin sağlanması hedeflenerek yapılmalıdır. İlaçlar sağaltımın bel kemiğini oluşturmalarına rağmen tek başına ilaçla sağaltım yeterli görülmedikçe psikososyal girişimler giderek daha çok gündeme gelmektedir (75). Bipolar bozuklukta sağaltım akut manik, hipomanik, depresif ve koruyucu dönem olarak bazı farklılıklar içermektedir. Bipolar bozukluk depresif dönemin sağaltımını planlamadan önce belirti şiddeti, belirti örüntüsü, hastalık tipi, özkıyım riski, ek bedensel hastalık, ek psikiyatrik bozukluk, geçmiş hastalıkların özellikleri, hastanın psikolojik özellikleri, sosyal destek gücü ve hasta yakınlarının işbirliği potansiyeli gibi özelliklerin belirlenmesi gerekmektedir.

DUYGUDURUM DENGELİYİCİ İLAÇLAR

Lityum

Akut mani, hipomani ve karma dönemde ilk seçilecek ilaç duygudurum dengeleyici olmalıdır. Öforik mani ve hipomanide ilk tercih edilecek duygudurum düzenleyicisi lityumdur. Lityumun etkinliği 7-10 günde ortaya çıkacağı için bu sırada tedaviye antipsikotik eklenebilir (76). Lityum bipolar depresyon döneminde de ilk tercih edilecek duygudurum düzenleyicidir (77). Koruyucu sağaltım için hemen hemen tüm kılavuzlarda ilk seçenek olarak belirtilmekle beraber, manik yinelemeleri önleme açısından etkinliği daha yüksektir. Gidiş özelliği bakımından karma dönem, psikotik dönem baskınlığı, hızlı döngülülük örüntüsü gösteren vakalarda koruma gücünün daha düşük olduğu ileri sürülmüştür (77).

Valproat

Valproat birçok sağaltım kılavuzunda akut mani sağaltımı için birinci sırada önerilen bir duygudurum dengeleyicidir (78). Karma dönemde lityuma göre daha etkin olduğu bilinmektedir (76). Valproatın bipolar depresyonda depresif ve anksiyöz belirtilerde plasebo grubuna göre anlamlı düzeyde daha etkin olduğuna dair çalışmalar olmakla beraber (79, 80), akut antidepresan etkisini gösteren yeterli kanıt yoktur (77). Bipolar bozukluk koruma sağaltımında hala

plasebo kontrollü büyük çalışmalara ihtiyaç duyulduğu ifade edilmesiyle beraber, kılavuzlarda ilk sıra seçenek olarak belirtilmektedir (77).

Lamotrijin

Bipolar depresyonla ilgili yapılan bir meta-analizde, bipolar depresyonda tek başına kullanıldığında plaseboya göre orta derece etki gücüne sahip üstünlüğü olduğu, başlangıçta şiddeti daha yüksek olan bipolar depresyonu olanlarda sağaltıma daha iyi yanıt verdikleri sonucuna ulaşılmıştır (81). Koruyucu sağaltımda ise manik yinelemeleri engellemede güçlü değil, depresif yinelemeleri engellemek için ise etkili görünmektedir (77).

Karbamazepin ve Okskarbazepin

Karbamazepinin antimanik etkinliği açısından birinci derece kanıt düzeyi mevcut olmakla beraber yan etki ve güvenilirlik açısından kullanımını kısıtlanmasına bağlı olarak ikinci sırada tercih edilmektedir. Okskarbazepin ise antimanik etkinliği açısından ikinci derece kanıt düzeyi ve üçüncü sırada tercih edilecek ilaç grubudur (76). Karbamazepinin antidepresan etkinliği gösterilememiş olup, bipolar depresyon dönemi tedavisi sırasındaki kaymayı önlemedeki yeri unutulmamalıdır (77).

ANTİPSİKOTİKLER

İkinci kuşak antisikotiklerin, akut mani sağaltımında tek başlarına veya duygudurum dengeleyicilerle beraber kullanımlarında etkinlikleri kanıtlanmıştır. Birinci kuşak antipsikotiklerden haloperidol akut manide plaseboya göre üstünlüğü kanıtlanmış olmakla beraber, birinci kuşak antipsikotiklerin geç diskineziye yol açma, depresif belirtileri tetikleme gibi özellikleri nedeniyle, üçüncü sırada kullanılabilir bir seçenektir (76). Bipolar depresyon tedavisinde antipsikotikler arasında belirgin farklılıklar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda en fazla olumlu sonuç ketiapinle bulunmuştur. Ketiapin bipolar depresyonun bütün belirtilerinde belirgin düzelme sağlamıştır. Olanzapin bipolar depresyon tedavisinde tek başına kullanımında yetersiz, ancak fluoksetin-olanzapin kombinasyonunda ise etkili bulunmuştur (77).

ANTİDEPRESANLAR

Hipomani, mani ve karma dönemlerde kullanılmakta olan antidepresan ilaçlar azaltılarak kesilmelidir (76). Bipolar depresyonda antidepresan kullanımında değerlendirilmesi gereken iki önemli nokta ilacın etkinliği ve manik kayma oluşturma riskidir. Manik kayma açısından daha riskli olduklarına dair veri bulunanlar trisiklik antidepresanlar ve noradrenerjik özellik taşıyan diğer çoğul nörotransmitter üzerine etkili antidepresanlardır. Antidepresanların koruma sağaltımında kullanımları tartışmalı olmakla beraber ağır depresif yinelemelerle giden bazı bipolar I bozukluk hastalarında duygudurum dengeleyici veya antipsikotiklerle beraber kullanımı güvenli ve etkili olabilmektedir (77).

BENZODİAZEPİNLER

Manik dönemde motor etkinlik artışı ve ajitasyonu yatıştırmada lorazepam ve klonazepamın hızlı etkinlik sağladığı literatürde bildirilmiştir. Depresyon döneminde ise özellikle yoğun anksiyete ve uykusuzluğun bulunduğu hastalarda sağaltımın başlangıç döneminde bir iki hafta süreyle kullanımı hastada kısmi rahatlama sağlayabilmektedir (77).

BİPOLAR BOZUKLUK VE BİPOLAR BOZUKLUK TEDAVİSİNDE CİNSEL İŞLEVLER

Bipolar bozuklukta birçok farklı gruba ait ilaç kullanılabilen ve kullanılan ilaçlar farklı mekanizmalar üzerinden cinsel işlev bozukluklarına yol açabilmektedir. Antipsikotiklerin cinsel yan etkilerine şizofrenide cinsellik bölümünde genişçe yer verilmiştir. Bipolar bozuklukta yaygın olarak kullanılan duygudurum dengeleyicilerinden lityumun cinsel işlev üzerine etkilerini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. 104 bipolar bozukluk tanılı ayaktan hastanın kabul edildiği bir çalışmada lityum ve kombinasyon tedavileri karşılaştırılmıştır. Yalnızca lityum kullanan 36 hastanın %14 ünde cinsel işlev bozukluğu saptanmıştır ve bunların ılımlı değişiklikler olup lityum ve prolaktinin serum düzeylerinden bağımsız olduğu belirtilmiştir. Bahsedilen çalışmadan çıkan bir diğer önemli sonuç ise lityumun benzodiazepin veya diğer psikotrop ilaçlarla

yapılan kombinasyon tedavisinde tek başına kullanımına göre anlamlı oranda fazla cinsel işlev bozukluğu yaptığıdır (82).

Normal kontrollerle yapılan bazı çalışmalarda ise lityumun özellikle erkeklerde cinsel istekte azalmaya neden olduğu vurgulanmıştır (83, 84).

Yapılan bir başka çalışmada kronik lityum karbonat uygulamasında erkek ratlarda testesteron düzeyini ve spermatogenezi azalttığı, kadın ve erkek ratların her ikisinde de östrojen düzeyini arttırdığı bulgulanmıştır. Bu yol üzerinden cinsel işlev bozukluğu yapabileceği belirtilmektedir (85).

Diğer bir mekanizma ise lityumun kavernoza dokudaki NO aracılı relaksasyon mekanizmasını bozabileceği yönündedir (86).

Literatürde valproat kullanan hastalarda yapılmış bir çalışmada valproat kullanan grupta FSH ve LH nin kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğu bulgulanmıştır. Sperm morfolojisi anormallikleri de valproat kullanan grupta kontrollere göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (87).

Antikonvulzan olan duygudurum dengeleyicilerin cinsel işlevler üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır ve çoğu epilepsi hastaları ile yapılmıştır (88).

Enzim indüktörü entiepileptik ilaçlar hepatik sitokrom P450 enzimi ve aromataz enzimini stimule ederek biyolojik olarak aktif olan testesteron düzeyini düşürerek cinsel işlev bozukluğuna yol açabilmektedir (89).

Valproat yüksek serum testesteron, serbest androjen indeksi, andrestenedion, dihidroepiendrostenedion sulfat konsantrasyonuna, aynı zamanda overlerde polikistik değişikliklere ve menstrual düzensizliklere neden olabilen bir enzim inhibitörüdür. Valproatın hiperandrojenizm yapma durumunun iki farklı indirekt yolla olabileceği düşünülmektedir. Bunlardan ilki hipotalamusa olan etkisiyle iştah ve kilo artışı yapması yoluyla insülin direnci yaratarak androjen düzeyini arttırmasıdır. İkincisi hepatik P450 enzim inhibisyonu yaparak seks steroid metabolizma inhibisyonu şeklinde ifade edilmektedir. Aynı yolla E2 düzeyini arttırarak negatif feedback ile LH ve FSH düzeyini düşürebilmektedir (90).

Bipolar bozukluk hastalarında valproatın cinsel işlevler üzerine etkisini araştıran ender çalışmalardan olan bir çalışmanın sonucuna göre ise valproatın erkek üreme hormonları üzerine olumsuz etkisinin olmadığı bulgulanmıştır (91).

Kanıtlara göre antiepileptik ilaçlardan okskarbazepin ve lamotrijinin hormon düzeylerinde ve cinsel işlevlerde değişikliklere yol açmamaktadır (89).

Antidepresanlarla tedavi cinsel işlev bozukluğuna neden olabilmekle beraber depresif bireylerde libidoyu düzelterek cinsel işlev bozukluğuna olumlu etki de gösterebilmektedir. Antidepresanlara bağlı cinsel işlev bozukluğu doz bağımlıdır. Serotonerjik etkileri kuvvetli olanların cinsel işlev bozukluğuna yol açma ihtimali daha yüksektir. Bunun muhtemel nedeni mezolimbik 5HT2 reseptörlerindeki agonizmaya bağlı olarak dopaminerjik nöral iletimin inhibisyonuna neden olmalarıdır (92).

Antidepresanlarla ilişkili cinsel işlev bozukluğunun en fazla trisiklik antidepresanlar, SSRI ve venlafaksinle ortaya çıkmakta, daha az ise bupropion, mirtazapin, amineptin, moklobemid, agomelatin, duloksetin ile ortaya çıkmaktadır (93, 94, 95).

ANTİPSİKOTİK KULLANIMINDA CİNSEL İŞLEV BOZUKLUĞU VE GEN VARYANSI

DRD2, G protein bağımlı reseptör ailesindedir ve postsinaptik dopaminerjik nöronlarda yer almaktadır. Yoğunluklu olarak striatum, korteks ve limbik sistemde bulunmaktadır. Şizofreniye yatkınlık geni olduğunu düşünülmektedir. Antipsikotik etkinlik DRD2'ye olan affiniteleriyle ilişkilendirilmektedir. DRD2 geni 11q22-q23 kromozomunda bulunmakta ve 8 exon içermektedir. DRD2 genine ait 200'den fazla polimorfizm tanımlanmıştır (96). Yapılan bir in vitro çalışmada DRD2 -141C Ins/Del polimorfizminin promotor aktiviteyi azalttığı bulgulanmıştır (97). Bir başka çalışmada -141C Del allelinin sağlıklı kontrollerde yüksek striatal dopamin reseptörü yoğunluğuyla ilişkili olduğu saptanmıştır (98).

DRD2 geni Taq1A polimorfizmine ait Taq1 A1 allelinin düşük DRD2 yoğunluğuyla ilişkili olduğu bulgulanmıştır (98). Bu açıdan bakıldığında DRD2 gen polimorfizmlerinin DRD2 ekspresyonuna etkisi ve DRD2 polimorfizmlerinin

şizofreniye yatkınlığı, şizofreni kliniğine ve tedavide olabilecek yan etkileri üzerine olan etkisi son dönemde dikkat çeken konular arasında yer almaktadır. Çalışmamızda DRD2 polimorfizimlerinden -141C ve Taq1A gen polimorfizimleri ile şizofreni kliniği ve cinsel yan etki ilişkisi değerlendirilmiştir.

Nöronal ve endotelial nitrik oksit erektil disfonksiyondaki önemi bilinmektedir (21). Ayrıca nöronal nitrik oksit geni 12. Kromozomda bulunmakta ve genetik varyantlarının şizofreniyle ilişkili olduğu ifade edilmektedir (99).

eNOS enzimine ait gen 7. Kromozomda bulunmaktadır. eNOS T-786C polimorfizmi promotor bölgede bulunmaktadır. Promotor bölge polimorfizimleri mRNA kopyalanmasını etkileme, dolayısıyla enzim düzeyini değiştirebilmeleri nedeniyle önem arz etmektedir. eNOS G894T polimorfizmi ise ekzon bölgesi polimorfizmidir. Ekzon bölge polimorfizimleri ise kodlanan bölge olması ve protein yapısını etkileme yoluyla enzim aktivitesini değiştirebilmesi nedeniyle önemlidir (100).

UGT1A geni 2. Kromozomda yer almaktadır ve biri UGT1A1 olmak üzere, 10 adet fonksiyonel protein kodlamaktadır. UGT1A1 bilirubin metabolizmasında temel rol oynayan konjugasyon enzimidir. Bununla birlikte UGT1A1 östriol, 17 β östriol, etinil östriol ve katekol östrojenleri konjuge etmektedir. İn vitro şartlarda, UGT1A1 gen varyantında 6'lı TA tekrarı (TA)₆ yerine, 7'li TA tekrarı (TA)₇ olması halinde transkripsiyon azalmaktadır (101).

GEREÇ VE YÖNTEM

ÖRNEKLEM

Vaka grubu

Araştırmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabim Dalı'nda tedavi dozunda en az iki aydır antipsikotik ilaç tedavisi almakta olan 18-65 yaş arası, en az iki aydır aynı medikal tedaviyi almakta olan 74 şizofreni 37 bipolar bozukluk hastası dâhil edilmiştir.

Vaka Grubu İçin Dâhil Olma Kriterleri

- 1- DSM IV-TR tanı kriterlerine göre Şizofreni veya Bipolar Bozukluk tanısı almış hastalardan antipsikotik tedavi alıyor olması
- 2- Hastanın en az iki ay süreyle aynı medikal tedaviyi alıyor olması
- 3- Hasta yaşının 18-65 aralığında olması
- 4- Çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra katılmak için onay vermiş olması
- 5- Okur-yazar olması

Vaka Grubu İçin Dışlama Kriterleri

- 1- Hipertansiyon, Diyabetes Mellitus, Nörolojik bozukluklar, Ürolojik bozuklukları olması
- 2- Klinik olarak mental retardasyonu olması
- 3- Klinik değerlendirmeyi yapamayacak düzeyde aktif bulguları ya da yıkımı olması
- 4- Genel tıbbi duruma bağlı psikiyatrik hastalığın olması
- 5- Sigara hariç, alkol ve madde kullanım bozukluğu olması

Kontrol grubu

Sağlıklı kontrol grubu alınmamış olup, gruba dâhil edilen hastalar CİB+ ve CİB- olarak gruplandırılmıştır.

YÖNTEM

Araştırma, Ocak 2014 ve Ağustos 2015 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran hastalara araştırmacı tarafından DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre yarı yapılandırılmış görüşme yapılmış, tedavi dozunda antipsikotik tedavi alan hasta grubuna sosyodemografik özelliklerin detaylı olarak sorgulandığı yarı yapılandırılmış sosyodemografik soru formu uygulanmış ve yazılı onay alınmıştır. Tüm hastalara SCID, Arizona cinsel yaşantılar ölçeği, ve Klinik Global İzlenim ölçeği, hasta gruplarına göre Pozitif semptomları değerlendirme ölçeği, Negatif semptomları değerlendirme ölçeği, Calgary şizofrenide depresyon ölçeği, Young mani değerlendirme ölçeği, Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği uygulanmıştır.

Çalışmaya alınması planlanan hastaların gönüllülük esasına göre belirlenmiştir, bu kişilerin çalışma hakkında bilgilendirilmesi yapılmış ve yazılı onamları alınmıştır.

Bu aşamada kullanılan ölçekler;

- Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği - Kadın ve Erkek formu
- Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)
- Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SAPS)
- Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS)
- Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği
- Young Mani Derecelendirme Ölçeği
- Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)
- SCID I (Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version)

Hastalara ölçeklerin uygulanmasından sonra 5 ml venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınarak genetik açıdan incelenmiştir

Araştırmaya katılan tüm gönüllüler Helsinki Deklarasyonu'na uygun olacak şekilde çalışma hakkında bilgilendirilip, yazılı onam alınmıştır. Araştırma öncesi Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik

Kurulu'ndan 30/12/2013 tarih ve 2013TPF028 sayılı onam alınmış ve araştırma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

GEREÇLER

Sosyodemografik Veri Formu

Olguların sosyodemografik verilerinin toplanması amacıyla tarafımızca düzenlenmiş olan bilgi formudur.

DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)

SCID-I, DSM-IV' de yer alan eksen I psikiyatrik bozukluk tanılarını değerlendirmek üzere hazırlanan yarı yapılandırılmış görüşme formudur. Özkürkçügil ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye uyarlanmış ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (133).

Arizona cinsel yaşantılar ölçeği

Bireylerin cinsel alanda yaşadıkları sorunları kısa, kolay biçimde tarama ve saptama amacıyla McGahuey CA ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir öz bildirim ölçeğidir. Yönergede son bir haftanın değerlendirilmesi istenmektedir. Altılı Likert tipinde değerlendirme yapmayı sağlayan cinsel istek, uyarılma, ereksiyon/vajinal ıslanma, orgazma ulaşabilme ve orgazmdan doyum alma alanlarını sorgulayan 5 maddeden oluşmakta, kadın ve erkekler için ayrı formları bulunmaktadır. Alınan toplam puan 5 ve 30 arasında değişmektedir. Toplamda 19 puan ve üzeri veya herhangi bir maddeden 5 ve üzeri veya herhangi 3 maddeden 4 ve üzeri puan alan kişilerde klinik olarak anlamlı cinsel işlev bozukluğu olduğu kabul edilmektedir (134). Türkçe formun geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Soykan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (135).

Pozitif semptomları değerlendirme ölçeği (SAPS)

Bireyde şizofreninin pozitif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmekte ve görüşmeci tarafından değerlendirilmektedir. Varsanı, sanrı, garip davranış ve yapısal düşünce bozukluğunu içeren altılı Likert tipi değerlendirme sağlamakta, 4 alt ölçek ve 34 maddeden oluşmaktadır. Toplam puan 0-170 arasında değişmektedir (136). Ölçeğin Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Erkoç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Ölçeğin Türkçe formu için yapılan geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında kesme puanı hesaplanmamıştır (136).

Negatif semptomları değerlendirme ölçeği (SANS)

Bireyde şizofreninin negatif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmeyi amaçlamaktadır. Andersen ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Görüşmeci tarafından değerlendirilen, altılı Likert tipi ölçüm sağlayan, 5 alt ölçek ve 25 madde içermektedir. Alt ölçekler affektif küntleşme, aloji, apati, anhedoni, ve dikkat eksikliğidir. Toplam puan 0-125 arasında değişmektedir (137). Ölçeğin Türkçe formu için geçerlik ve güvenilirlik çalışması Erkoç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (138).

Calgary şizofrenide depresyon ölçeği

Şizofreni hastalarında depresif belirtilerin varlığını ve şiddetini ekstrapiramidal yan etkilerden ve psikotik belirtilerden ayrı olarak ölçmek üzere Addington ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir ölçektir. Görüşmeci tarafından değerlendirilen dördümlü Likert tipi ölçüm sağlayan 9 maddeden oluşmaktadır. Her madde 0-3 arasında değişen puanlar almakta ve toplam puan bunların toplanması ile elde edilmektedir. Toplam puan 0-27 arasında değişmektedir. Ölçeğin Türkçe formu için geçerlik ve güvenilirlik çalışması Oksay ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (139).

Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği

Hastada depresyon düzeyini, şiddet değişimi ve belirti örüntüsünü saptamak amacıyla uygulanmaktadır. Hamilton tarafından geliştirilmiştir. Tanı koydurucu değildir. Klinisyen tarafından uygulanmakta ve 17 maddeden oluşmaktadır (140).

Toplam puan 0-7 arası depresyon yok, 8-15 arası hafif depresyon, 16-28 puan arası orta dereceli depresyon, 29 puan ve üzeri ağır depresyon olarak değerlendirilmektedir (141).

Ölçeğin Türkçe formu için geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (142).

Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik Young ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Yedisi beşli Likert tipinde, dördü dokuzlu Likert tipinde olan toplam 11 maddeden oluşmaktadır (143). Ölçeğin Türkçe formu için geçerlik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Türkçe versiyonunun çalışmasında kesme puanı hesaplanmamıştır (144).

Klinik Global Değerlendirme Ölçeği (CGI)

Klinik global değerlendirme ölçeği Guy ve arkadaşları tarafından tüm psikiyatrik bozuklukların seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Üç boyutlu bir ölçek olup, kişilerin sağaltıma yanıtlarını değerlendirmek amacıyla hekim tarafından yürütölen yarı yapılandırılmış, görüşme sırasında doldurulur (145).

Klinik global izlenim hastalık şiddetinin değerlendirildiği alt ölçek 7 değerliklidir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişi ölçeğin doldurulduğu sıradaki rahatsızlığın şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir. 1 puan hasta değil, 2 puan ruhsal hastalık sınırında, 3 puan hafif derece hasta, 4 puan orta derece hasta, 5 puan belirgin derece hasta, 6 puan şiddetli derece hasta, 7 puan en ağır derece hasta olarak belirtilmektedir.

Klinik global iyileşme ölçeği toplam 7 değerlikli bir ölçektir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişinin çalışmaya girdiği zamanki durumuna göre ne kadar

değiştigi 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir. 1 puan çok fazla iyileşti, 2 puan oldukça iyileşti, 3 puan minimal iyileşti, 4 puan değişiklik yok, 5 puan minimal kötüleşme, 6 puan oldukça kötüleşti, 7 puan çok fazla kötüleşti olarak puanlanmaktadır.

CGI'da üçüncü alt ölçek ise yan etki şiddeti ile ilgili kısımdır. 1 puan yan etki yok, 4 puan ise terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor şeklinde derecelendirilmiştir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmamıştır (146).

MOLEKÜLER ANALİZ

Kan örneklerinden DNA izolasyonu

-20 C⁰ de saklanan hastalara ait kan örnekleri oda sıcaklığına getirildi ve çözümleri sağlandı. Çözünen kan örneklerinden DNA izolasyonu FUJİ Quick DNA izolasyon kiti kullanılarak kitin kullanma kılavuzunda belirtildiği şekilde gerçekleştirildi.

DNA izolasyonu için;

- 1- 200 µl kan örneği temiz bir 1,5 ml tüp içine alındı
- 2- Üzerine 30 µl proteinaz K ve 250 µl lizis tamponu eklendi
- 3- Vorteks ve spin yapılarak 2 dk. 56 C⁰ de inkübe edildi
- 4- İnkübasyonun ardından 250 µl %96'lık ethanol eklendi ve vorteks ve spin yapıldı
- 5- Hücre lizatı filtreli tüpe aktarılarak daha sonraki yıkama aşamaları Fuji Quick DNA izolasyon robotunda gerçekleştirildi
- 6- Elusyon tamponu tüm örnekleri için 200 µl olarak eklendi.
- 7- DNA kalitesi ve miktarı Thermo 2000c Nonodrop spektrofotometre cihazında ölçüldü.

PCR amplifikasyonu

Amplifikasyonda kullanılacak primerlerin seçimi

DRD2 Geni -141C Ins/Del ve Taq1A, eNOS Geni T-786C ve G894T ve nNOS Geni, UGT1A1 Geni(TA)₆₋₇(UGT1A1*28) polimorfizm Bölgelerinin PCR ile Amplifikasyonu için kullanılacak primerler, yapılan literatür taraması sonucuna

göre belirlendi. Kullanılan primerler tabloda gösterilmiştir (Tablo 43). Liyofilize halde gelen primerler 10 pmol/μl konsantrasyonda olacak şekilde ddH₂O ile çözüldü.

Tablo 43. Amplifikasyonda kullanılan primerler

141C Ins/Del	F 5'-GAACTGACTACATAGATTCCAAG-3' R 5'-GAGCTGTACCTCCTCGGCGATC-3'
Taq1	F 5'-CCGTCGACGGCTGGCCAAGTTGTCTA-3' R 5'-CCGTCGACCCTCCTGAGTGCATCA-3'
eNOS G894T	F 5'-TCCCTGAGGAGGGCATGAGGC-3' R 5'-TGAGGGTCACACAGGTTCT-3'
eNOS T-786C	F 5'-GCATGCACTCTGGCCTGAAGTG-3' R 5'-CAGGAAGCTGCCTTCCAGTGC-3'
nNOS	F 5'-TTGAGTTTTCTGCTGCGATGC-3' R 5'-GCTTGTGCCTAGTTCCTGCA-3'
UGT1A1	F 5'-AAAGTGAACCTCCTGCTACCT-3' R 5'-GCGTCAGGTGCTAGGACAACT-3'

Tablo 44. Uygulanan PCR karışımı

Kullanılan madde	Miktar
PCR master mix	25 μl
Primer F	3 μl
Primer R	3 μl
ddH₂O	15 μl
Kalıp DNA	4 μl
Toplam hacim	50 μl

Thermal Cycler ile PCR Protokolü

PCR amplifikasyonunda kullanılan sıcaklık süre ve döngü sayıları tabloda gösterilmiştir.

Tablo 45. PCR amplifikasyonunda kullanılan sıcaklık süre ve döngü sayıları

İlk denatürasyon	95 C	10 dk
Denatürasyon	95	30 sn
annealing	58 DRD2 Geni -141C Ins/Del	30 sn
	58 DRD2 Geni Taq1A	35 döngü
	56 eNOS Geni T-786C	
	58eNOS Geni G894T	
	60 nNOS Geni	
	60 UGT1A1 Geni	
Extension	72 C	40 sn
Son uzama	72 C	10 dk

PCR ürünlerinin EtBr Agaroz jel elektroforezinde değerlendirilmesi

Elektroforezde Kullanılan Solüsyonlar:

Etidyum Bromid Stok Solüsyonu : (Moleküler analiz için 20 mg / ml konsantrasyonda) 200 mg etidyum bromid çeker ocak içerisinde tartılarak 10 ml ddH₂O'da çözüldü.

10 x TBE (Agaroz Jel Elektroforezi için) :

108 gr Trizma baz (0.04 M)

55 gr Borik Asit

40 ml 0.5 M EDTA (pH:8.0)

ddH₂O ile 1 litreye tamamlandı.

0.5 M EDTA

186.1gr disodyum EDTA (2 sulu)

ddH₂O ile 1 litreye tamamlandı. PH'ı 10 M NaOH ile 8.0 ayarlandı.

Elde edilen PCR ürünleri %1'lik Agaroz jelde elektroforeze yürütüldü. 5gr Agarozdan tartılarak 50 ml 1XTBE tamponunda ve mikrodalga fırınında eritildi. Üzerine Etidyum Bromür solüsyonundan 10 lt ilave edilip karıştırıldı. Önceden hazırlanmış elektroforez tankına taraklar yerleştirildi ve bu agaroz solüsyonu

kamerasına döküldü, sertleşinceye kadar bekletildi. Üzerine 1XTBE tamponu eklendikten sonra taraklar çıkarıldı. PCR ürünü jele yüklendi. Elektroforez 100mV, 80 mA koşullarında kullanılarak 30-40 dakika arasında uygulandı. Jel elektroforez sonuçları Quantum ST4 jel görüntüleme sisteminde analiz edilerek PCR ürünlerinin varlığı teyit edildi.

RE Kesimi ile Polimorfizmlerin Saptanması:

DRD2 Geni -141C Ins/Del ve Taq1A polimorfizmlerinin RFLP ile Belirlenmesi

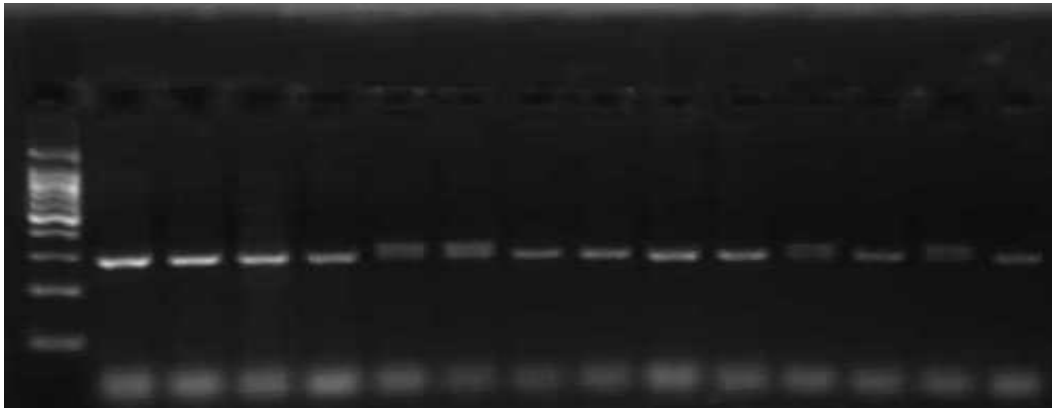
DRD2 Geni -141C Ins/Del polimorfizminin belirlenebilmesi için restriksiyon reaksiyon karışımı tablodaki şekilde gerçekleştirilmiştir.

Tablo 46. DRD2 Geni -141C Ins/Del polimorfizminin belirlenebilmesi için restriksiyon reaksiyon karışımı

PCR ürünü	10 µl
Enzim MvaI (BstNI)	1 µl
10x Buffer R	2 µl
ddH₂O	18 µl

MvaI (BstNI) enzimi için sıcaklık ve süre değerleri 37 °C 1 saat, 80 °C’de enzim inaktivasyonu için 20 dakika inkübe edildi.

Şekil 1. DRD2 Geni -141C Ins/Del polimorfizmi belirlenmesi



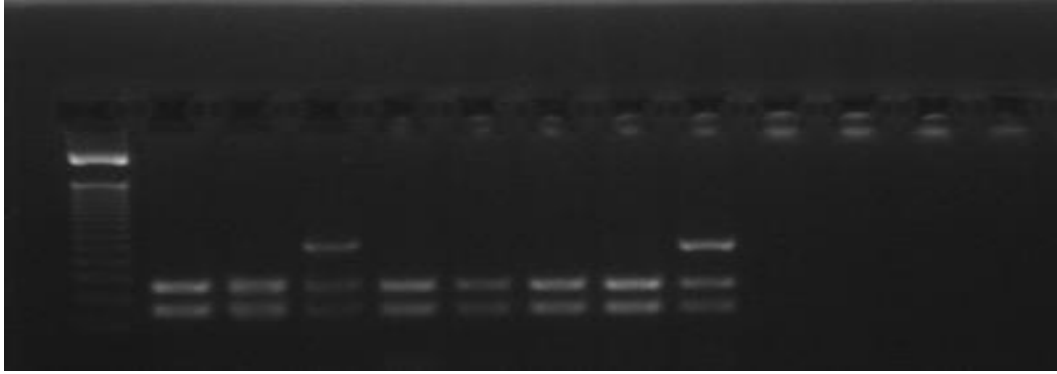
TaqIA polimorfizminin belirlenebilmesi için restriksiyon reaksiyon karışımı tablodaki şekilde gerçekleştirilmiştir.

Tablo 47. TaqIA polimorfizminin belirlenebilmesi için restriksiyon reaksiyon karışımı

PCR ürünü	10 µl
Enzim Taq1	1 µl
10x Buffer Taq1	2 µl
ddH2O	18 µl

Taq1 enzimi için sıcaklık ve süre değerleri 65°C 1 saat, 80 °C'de enzim inaktivasyonu için 20 dakika inkübe edildi.

Şekil 2. TaqIA polimorfizminin belirlenebilmesi



eNOS Geni T-786C polimorfizminin belirlenebilmesi için restriksiyon reaksiyon karışımı tablodaki şekilde gerçekleştirilmiştir.

Tablo 48. eNOS Geni T-786C polimorfizminin belirlenebilmesi için restriksiyon reaksiyon karışımı

PCR ürünü	10 µl
Enzim Msp I	1 µl
10x Buffer Tango	2 µl
ddH2O	18 µl

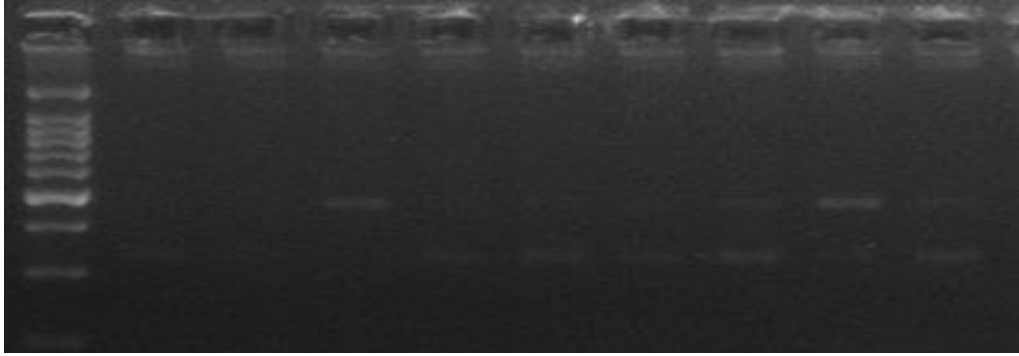
Msp I enzimi için sıcaklık ve süre değerleri 37°C 1 saat, 80°C'de enzim inaktivasyonu için 20 dakika inkübe edildi.

G894T polimorfizminin belirlenebilmesi için restriksiyon reaksiyon karışımı tablodaki şekilde gerçekleştirilmiştir.

Tablo 49. G894T polimorfizminin belirlenebilmesi için restriksiyon reaksiyon karışımı

PCR ürünü	10 µl
Enzim Mval (BstNI)	1 µl
10x Buffer Tango	2 µl
ddH2O	18 µl

Şekil 3. G894T polimorfizminin belirlenebilmesi



Msp I enzimi için sıcaklık ve süre değerleri 37°C 1 saat, 65°C'de enzim inaktivasyonu için 20 dakika inkübe edildi.

nNOS Geni (29. Ekzon C/T SNP) polimorfizminin belirlenebilmesi için restriksiyon reaksiyon karışımı tablodaki şekilde gerçekleştirilmiştir.

Tablo 50. nNOS Geni (29. Ekzon C/T SNP) polimorfizminin belirlenebilmesi için restriksiyon reaksiyon karışımı

PCR ürünü	10 µl
Enzim NlaIII	1 µl
10x Buffer G	2 µl
ddH2O	18 µl

NlaIII enzimi için sıcaklık ve süre değerleri 37°C 1 saat, 65°C'de enzim inaktivasyonu için 20 dakika inkübe edildi.

Kesim sonrası oluşan fragmentlerin analizlerinin yapılabilmesi için %3.5' luk EtBr ultra pure agoroz jelde 10 V/cm voltajda, 40-50 dk. koşturulmuştur.

Elektroforez sonrası, -141C Ins/Del polimorfizmi için
beklenen allel bant dizilimleri:

PCR ürünü: 320 bp

Ins/Ins: 280bp/ 40 bp

Ins/Del: 320 bp/ 280 bp/ 40 bp

Del/Del: 320 bp

TaqIA polimorfizmi için beklenen allel bant dizilimleri:

PCR ürünü: 310 bp

Homozigot wildtype: A2/A2: 130 bp/ 180 bp

Heterozigot: A1/A2: 310 bp /130 bp/ 180 bp

Homozigot mutant: A1/A1: 310 bp, şeklindedir.

T-786C polimorfizmi için beklenen allel bant dizilimleri:

PCR ürünü: 223 bp

T: 162bp/61bp

C: 116bp/61bp/46bp

T/C: 162/116/61

G894T polimorfizmi için beklenen allel bant dizilimleri:

PCR ürünü: 457 bp

GG: 137bp/320bp

GT: 137bp/320bp/457bp

TT:457bp,

nNOS C/T polimorfizmi için beklenen allel bant dizilimleri:

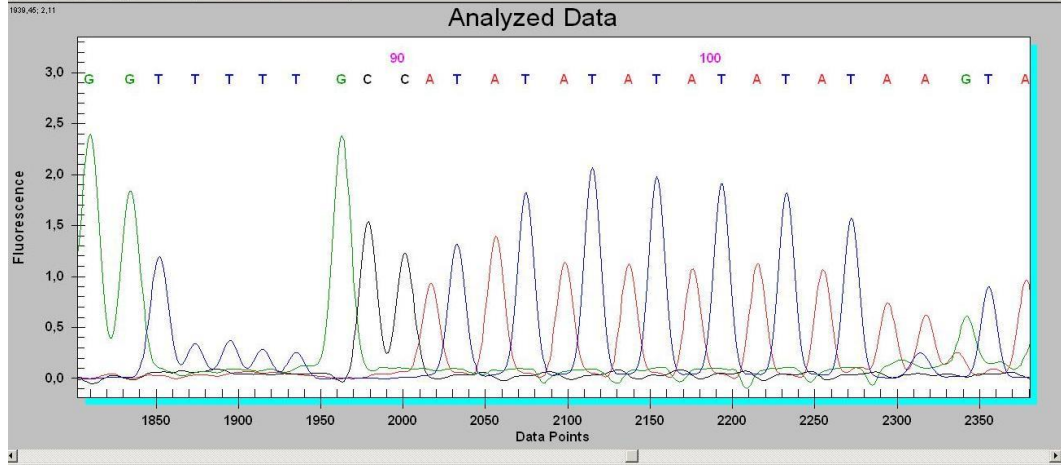
CC: 102bp, 69bp, 16bp

CT: 102, 94, 69, 16, 8

TT:94, 69, 16, 8, şeklindedir.

UGT1A1 Geni(TA)₆₋₇(UGT1A1*28) Polimorfizm Bölgesinin Dizi Analizi
Yöntemi İle Bölgenin İncelenmesi

Şekil 4. UGT1A1 Geni(TA)₆>7(UGT1A1*28) Polimorfizm Bölgesinin Dizi Analizi Yöntemi İle Bölgenin İncelenmesi



PCR amplifikasyonu ürünleri dizi analizi amplifikasyonuna alınmadan önce dNTP ve primer gibi dizi analizi kalitesini bozabilecek artıkların uzaklaştırılması amacıyla saflaştırılmıştır. Saflaştırma işlemi E.Z.N.A cycle pure (Omega, ABD) kiti kullanılarak kitin kullanma kılavuzunda belirtildiği şekilde yapılmıştır. İzlenen protokol:

- 1- PCR ürünlerinin üzerine 55 µl su eklenerek hacim 100 µl ye tamamlanmıştır
- 2- PCR ürünlerinin üzerine 500 µl bağlanma tamponu eklenilerek vorteks yapılmış ve filtreli kolona karışım yüklenmiştir.
- 3- 14.000 rpm hızda 1 dk. Santrifüj edilerek alt kısım atılmıştır.
- 4- 750 µl yıkama tamponu eklenerek kolonlar tekrar 14.000 rpm hızda 1 dk. Santrifüj edilerek alt kısım atılmıştır.
- 5- Filtreli kolon temiz bir tüpe alınarak üzerine 50 µl elüsyon tamponu ilave edilmiş ve 14.000 rpm hızda 1 dk. Santrifüj edilerek PCR ürününün saflaştırma işlemi tamamlanmıştır.

Dizi analizi PCR amplifikasyonu

Dizi analizinin gerçekleştirilmesi amacıyla işaretli fragmenlerin elde edilebilmesi için GenomeLab DTCS Quick start (Beckman Coulter) kiti kullanılarak PCR amplifikasyonu gerçekleştirilmiştir. Kullanım oranları tabloda verilmiştir.

Tablo 51. Sekans PCR amplifikasyon karışımı

DTCS	7 µl
F primer	1 µl
H2O	10 µl
PCR ürünü	2 µl
Toplam hacim	20 µl

Tablo 52. DTCS kiti için thermal cycler koşulları

İlk denatürasyon	94 °C	2 dk
Denatürasyon	96 °C	20 sn
Anneiling	50 °C	20 sn
Extension	60 °C	4 dk
son denaturasyon	94 °C	30 dk
bekleme	4 °C	Sonsuz

Dizi analizi PCR amplifikasyonu sonrasında kapiller elektroforez cihazına ürünler konmadan önce bağlanmayan primerler ddNTP dNTP gibi artıkların temizlenebilmesi amacıyla tekrar bir saflaştırma işlemi gerçekleştirilmiştir.

Saflaştırma alkol çöktürme işlemi ile gerçekleştirilmiştir.

- 1- 20 µl pcr ürünü üzerine 1,5 µl sodyum asetat, 1,5 µl sodyum EDTA ve 1 µl glikojen eklenerek karıştırıldı
- 2- Karışımın üzerine 70 µl soğuk %96'lık etanol eklenerek vorteks yapıldı ve -20 C de 30 dakika inkübe edildi
- 3- İnkübasyonun ardından örnekler soğutmalı santrifüjde +4 C de 14000 rpm hızda 15 dk santrifüj edildi
- 4- Tüplerin dibindeki pellete dokunulmadan sıvı faz uzaklaştırıldı
- 5- Peletlerin üzerine soğuk %70 lik etanol eklendi ve tekrar soğutmalı santrifüjde 14000 rpm hızda 7 dk santrifüj edildi

- 6- Sıvı faz uzaklaştırıldı ve pellet etanolün uzaklaştırılması amacıyla 40 C derecede 40 dakika bekletildi.

Kapiller elektroforez cihazına örneklerin yüklenmesi

Kurutulmuş örneklerin üzerine 35 µl formamid solüsyonu eklenerek pipetaj ve vorteks yapıldı

Örneklerin çözüldüklerinden emin olunduktan sonra örnek yükleme plakasına örnekler yüklendi ve plaka CEQ 8000(Beckman Coulter, ABD) kapiller elektroforez cihazına yerleştirildi.

Örneklerin analizleri GeXP(Beckman Coulter, ABD) yazılımında yapılmıştır.

Prolaktin ölçümü

Taze serumda prolaktin ölçümü günlük olarak Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri Merkez Laboratuvarı Biyokimya Biriminde Sandviç prensibi ve elektrokemilüminesans immünolojik testi “ECLIA” yöntemi ile çalışan orijinal Roche Diagnostics Prolactin II kitleri (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kullanılarak immün analizör cobas e602 (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) analizöründe çalışıldı. Kullanılan kit ile sağlıklı insanlarda beklenen değerler kadınlar için 4.79-23.3 ng/ml, erkekler için 4.04-15.2 ng/ml idi.

İstatistiksel analiz yöntemi.

Veriler SPSS paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve Varyans Analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare analizi kullanıldı. Cinsel işlev bozukluğu üzerinde etkisi olan risk faktörlerinin belirlenmesinde Lojistik Regresyon yöntemi kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniklerine başvuran, psikiyatrik muayene ile değerlendirilen, tedavi dozunda antipsikotik kullanmakta olan, cinsel işlev bozukluğuna yol açabilecek ek tıbbi hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan, kısmi veya tam remisyonda, 18-65 yaş arası, 74 şizofreni, 37 bipolar bozukluk hastası dâhil edilmiştir.

Tablo 1. Sosyodemografik Veriler

		Şizofreni n (%)	Bipolar bozukluk n (%)	P
Yaş Ortalaması±SS		40,22±9,7	37,92±9,9	0,247 δ
Cinsiyet	Kadın	27 (36,5)	15 (41,5)	0,678 £
	Erkek	47 (63,5)	22 (59,5)	
Medeni Durum	Evli	59 (79,7)	30 (81,1)	0,866 £
	Bekâr	15 (20,3)	7 (18,9)	
Eğitim Durumu	İlkokul	33 (44,6)	14 (37,8)	0,554 £
	Ortaokul	13 (17,6)	11 (29,7)	
	Lise	19 (25,7)	8 (21,6)	
	Üniversite	9 (12,2)	4 (10,8)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; δ iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; £ Ki-kare Analizi

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların %66,7 (n:74)'sı şizofreni, %33,3 (n:37)'si bipolar bozukluk hastasıydı. Şizofreni hastalarının %63,5 (n:47)'i erkek, %36,5 (n:27)'u kadın, %79,7 (59)'si evli, %20,3 (n:15)'ü bekârdı. Öğrenim durumlarına bakıldığında %44,6 (n:33)'sı ilkokul mezunu, %17,6 (n:13)'sı ortaokul mezunu, %25,7 (n:19)'si lise mezunu, %12,2 (n:9)'si üniversite mezunuydu.

Yaş ortalamaları 40,22±9,7 idi. Kadın şizofreni hastaların ortalama hastalık süresi 113,78 ±74,35 ay, erkek şizofreni hastalarının ortalama hastalık süresi 131,32±109,84 ay olarak bulgulandı. Bipolar bozukluk hastalarının %59,5 (n:22)'u erkek, %41,5 (n:15)'i kadın, %81,1 (n:30)'i evli, %18,9 (n:7)'u bekârdı. Bipolar bozukluk hastalarının öğrenim durumları ise %37,8 (n:14)'i ilkokul mezunu, %29,7 (n:11)'i ortaokul mezunu, %21,6 (n:8)'sı lise mezunu, %10,8

(n:4)'i üniversite mezunu şeklindeydi. Yaş ortalamaları 37,92±9,9 idi. Kadın bipolar bozukluk hastalarının ortalama hastalık süresi 132,07±134,99 ay, erkek bipolar bozukluk hastalarının ortalama hastalık süresi 149,36±110,10 ay olarak bulgulandı.

Tablo 2. Cinsel İşlev Bozukluklarının Sosyodemografik Veriler ve Hastalık Süresiyle İlişkisi-Tüm Bireyler

		Tüm bireyler		P
		CİB+ n (%)	CİB- n (%)	
Yaş Ortalaması±SS		42,84±8,6	36±9,87	0,0001* δ
Cinsiyet	Kadın	19 (33,9)	23 (41,8)	0,39 £
	Erkek	37 (66,1)	32 (58,2)	
Medeni Durum	Evli	48 (85,7)	41 (74,5)	0,14 £
	Bekâr	8 (14,3)	14 (25,5)	
Eğitim Durumu	İlkokul	33 (58,9)	14 (25,5)	0,0001*£
	Ortaokul	13 (23,2)	11 (20)	
	Lise	8 (14,3)	19 (34,5)	
	Üniversite	2 (3,6)	11 (20)	
Hastalık süresi (ay) Ortalaması±SS	Kadın	114,37±99,05	125,22±100,97	0,71 §
	Erkek	147,84±117,84	124,63±99,25	0,42 §
	Toplam	136,48±112,5	124,87±99,04	0,56 δ

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; δ İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; § Mann Whitney U testi; £ Ki-kare Analizi

Cinsel işlev bozukluğu değerlendirilmesi amacıyla ASEX kullanıldığından, cinsel işlev bozukluğu varlığı ASEX'e göre, toplam ASEX puanının 19 veya üstü olması, herhangi bir maddeden 5 puan alması veya herhangi üç maddeden 4 puan alması CİB+ olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların tümü ele alındığında; hastaların %50,45 (n:56)'de cinsel işlev bozukluğu olduğu saptanmıştır. Cinsel işlev bozukluğu saptanan ve saptanmayan her iki grupta cinsiyet, medeni durum ve hastalık süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Grupların yaş ortalamaları incelendiğinde yaş ortalaması yüksek grupta cinsel işlev bozukluğu anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (p:0,0001*). Her iki grubun eğitim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p:0,0001*).

Tablo 3. Cinsel İşlev Bozukluklarının Sosyodemografik Veriler ve Hastalık Süresiyle İlişkisi-Şizofreni Hastaları

		Şizofreni hastaları		P
		CİB+ n (%)	CİB- n (%)	
Yaş Ortalaması±SS		43,76±8,5	37,2±9,79	0,004*§
Cinsiyet	Kadın	9 (26,5)	18 (45)	0,099 £
	Erkek	25 (73,5)	22 (55)	
Medeni Durum	Evli	30 (88,2)	29 (72,5)	0,093 £
	Bekâr	4 (11,8)	11 (27,5)	
Eğitim Durumu	İlkokul	22 (64,7)	11 (27,5)	0,0001*£
	Ortaokul	8 (23,5)	5 (12,5)	
	Lise	4 (11,8)	15 (37,5)	
	Üniversite	0 (0)	9 (22,5)	
Hastalık süresi (ay) Ortalaması±SS	Kadın	106,67±87,8	117,3±69,19	0,631 §
	Erkek	132,4±113,47	130,09±108,23	0,983 §
	Toplam	125,59±106,61	124,35±91,84	0,761 §

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; § Mann Whitney U testi; £ Ki-kare Analizi

Yalnızca şizofreni hastalarına bakıldığında cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet, medeni durum, hastalık süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, yaş ortalamaları (p:0,004*) ve eğitim durumları (p:0,0001*) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 4. Cinsel işlev bozukluklarının sosyodemografik veriler ve hastalık süresiyle ilişkisi-Bipolar Bozukluk

		Bipolar Bozukluk		P
		CİB+ n (%)	CİB- n (%)	
Yaş Ortalaması±SS		41,41±8,8	32,8±9,68	0,004*§
Cinsiyet	Kadın	10 (45,5)	5 (33,3)	0,461 £
	Erkek	12 (54,5)	10 (66,7)	
Medeni Durum	Evli	18 (81,8)	12 (80)	0,89 £
	Bekar	4 (18,2)	3 (20)	
Eğitim Durumu	İlkokul	11 (50)	3 (20)	-
	Ortaokul	5 (22,7)	6 (40)	
	Lise	4 (18,2)	4 (26,7)	
	Üniversite	2 (9,1)	2 (13,3)	
Hastalık süresi (ay) Ortalaması±SS	Kadın	121,3±112,48	153,6±185,59	0,86 §
	Erkek	180±125,23	112,6±79,79	0,14 §
	Toplam	153,32±120,55	126,27±119,73	0,47 §

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; § Mann Whitney U testi; £ Ki-kare Analizi

Bipolar bozukluk hastalarında cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar arası farklar incelendiğinde de şizofreniye benzer biçimde cinsiyet, medeni durum ve hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, her iki grubun yaş ortalamaları birbirinden istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı olarak saptanmıştır (p:0,004*). Bipolar bozukluk hasta grubunda ilkökul mezunu olan grupta yığılma olması nedeniyle, p değeri hesaplanmamıştır.

Tablo 5. Cinsel işlev bozukluğunun hasta gruplarına göre dağılımı

	Şizofreni	Bipolar bozukluk	P
	n (%)	n (%)	
CiB+	34 (45,9)	22 (59,5)	0,179 £
CiB-	40 (54,1)	15 (40,5)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; £ Ki-kare Analizi

Şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluğu olan hasta oranı %45,9 bipolar bozuklukta ise %59,5 olarak bulgulanmış ve gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 6. Şizofreni ve Bipolar Bozuklukta Cinsel İşlev Bozukluğu Olup Olmama durumlarının cinsiyetlere göre ayrımı

		Şizofreni	Bipolar bozukluk	P
		n (%)	n (%)	
CiB+	Kadın	9 (26,5)	10 (45,5)	0,14 £
	Erkek	25 (73,5)	12 (54,5)	
CiB-	Kadın	18 (45,5)	5 (33,5)	0,44 £
	Erkek	22 (55,5)	10 (66,7)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; £ Ki-kare Analizi

Şizofrenide cinsel işlev bozukluğuna sahip bireylerin %73,5'u, bipolar bozuklukta ise %54,5'ünü erkekler oluşturmaktaydı. Her iki hastalık grubunda da cinsel işlev bozukluğunu oluşturanların çoğunu erkek cinsiyetin oluşturmasıyla beraber cinsiyetlere göre cinsel işlev oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (şizofreni için p:0,14 – bipolar bozukluk için p:0,44).

Tablo 7. Şizofreni Hastalarında Cinsel İşlev Bozukluğunun SAPS, SANS, Calgary, CGI ölçeklerinin ortalama puanlarıyla ilişkisi

Şizofreni hastaları			
	CİB+ (n:34)	CİB- (n:40)	P
SAPS	8,03±9,3	8,13±8,1	0,952 §
SANS	34,88±19,4	25,5±15,2	0,023* δ
Calgary	3,5±3,7	2,4±2,2	0,359 §
CGI	7,56±1,9	6,84±1,9	0,118 §

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; δ iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; § Mann Whitney U testi

Şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar arası SAPS, Calgary ve CGI ortalama puanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamışken, her iki grup arasında SANS ortalama puanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,023*).

Tablo 8. Bipolar Bozuklukta Cinsel İşlev Bozukluğunun Hamilton, Young Mani, CGI ölçeklerinin ortalama puanlarıyla ilişkisi

Bipolar Bozukluk			
	CİB+ (n:22)	CİB- (n:15)	P
Hamilton	6,18±4,84	5±3,12	0,91 §
Young mani	0,32±0,72	0,53±1,6	0,86 §
CGI	7,3±1,6	5,73±1,2	0,014* δ

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; δ iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; § Mann Whitney U testi

Bipolar bozuklukta Hamilton ve Young Mani ölçeklerinin ortalama puanlarında CIB+ ve CIB- gruplar arası anlamlı fark saptanmamışken, CGI ortalama puanları her iki grup arası istatistiksel olarak anlamlı farklı saptanmıştır (p:*0,014).

Tablo 9. Şizofreni ve Bipolar Bozuklukta Cinsiyetlere Göre Ortalama Arizona Ölçek Puanları

			Şizofreni	P	Bipolar bozukluk	P
ASEX Toplam puan ort. ±SS	Kadın		17,30±6,22 (n:27)	0,83	19,27±5,02 (n:15)	0,41 δ
	Erkek		16,96±5,19 (n:47)		17,73±5,86 (n:22)	
ASEX-1 ort.±SS	Kadın		3,85±1,35 (n:27)	0,82	4,07±1,28 (n:15)	0,51 §
	Erkek		3,79±1,35 (n:47)		3,68±1,70 (n:22)	
ASEX-2 ort.±SS	Kadın		3,41±1,44 (n:27)	0,49	3,93±1,28 (n:15)	0,65 §
	Erkek		3,57±1,40 (n:47)		3,82±1,37 (n:22)	
ASEX-3 ort.±SS	Kadın		3,33±1,46 (n:27)	0,16	3,53±1,12 (n:15)	0,55 §
	Erkek		3,66±1,22 (n:47)		3,77±1,56 (n:22)	
ASEX-4 ort.±SS	Kadın		3,52±1,45 (n:27)	0,11	3,87±0,99 (n:15)	0,18 §
	Erkek		2,94±1,34 (n:47)		3,09±1,69 (n:22)	
ASEX-5 ort.±SS	Kadın		3,19±1,64 (n:27)	0,72	3,87±1,06 (n:15)	0,56 §
	Erkek		3,02±1,46 (n:47)		3,59±1,60 (n:22)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; δ İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; § Mann Whitney U testi. ASEX-1: istek, ASEX-2: uyarılma, ASEX-3: sertlik-nemlenme, ASEX-4:orgazm, ASEX-5: tatmin

Şizofreni ve bipolar hasta gruplarında ASEX toplam puanı, istek, uyarılma, sertlik/nemlenme, orgazm ve tatmin maddelerinin ortalama puanlarını açısından erkek ve kadın cinsiyet arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 10. Şizofreni ve Bipolar Bozuklukta Cinsel İşlev Bozukluklarının İlaç Gruplarıyla İlişkisi

		AP	AP+AK	AP+AD	AP+DDD	Karışık	P
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Şizofreni Hastaları	CİB+	16 (43,2)	6 (31,6)	8 (66,7)	-	4 (66,7)	-
	CİB-	21 (56,8)	13 (68,4)	4 (33,3)		2 (33,3)	
Bipolar bozukluk	CİB+	4 (66,7)	-	-	14 (66,7)	4 (50,0)	-
	CİB-	2 (33,3)		2 (100)	7 (33,3)	4 (50,0)	

Şizofreni hastalarının %70'i atipik antipsikotik, %30'u da tipik veya tipik ve atipik antipsikotik kullanmaktaydı. Bipolar hastalarının %67,6'sı atipik antipsikotik, %32,4'ü de tipik veya tipik ve atipik antipsikotik kullanmaktaydı. Şizofreni hastalarında ilaç gruplarına göre cinsel işlev bozukluğu değerlendirilmesinde bazı ilaç gruplarında yığılma olması nedeniyle p değeri hesaplanamamıştır. Bununla birlikte CİB+ olan grupta ilaç gruplarından en yüksek oranda yalnızca antipsikotik kullanımı (%47,5) mevcuttu, takiben antipsikotik ve antidepresan (%23,75) birlikte kullanımı, antipsikotik ve biperiden (%17,64) kullanımı ve son olarak da ikiden fazla farklı ilaç grubu (%11,76) kullanan hastalar gelmekteydi. Bipolar hasta grubunda CİB+ olan grupta ise en yüksek oranda antipsikotik ve duygudurum düzenleyici kullanımı mevcuttu (%63,63). Takiben sadece antipsikotik kullanan grup (%18,18) ve ikiden fazla farklı gruptan ilaç kullanan grup gelmekteydi (%18,18). Bazı ilaç gruplarında yığılma olması nedeniyle p değeri hesaplanamamıştır.

Tablo 11. Şizofreni ve Bipolar Bozuklukta Cinsel İşlev Bozukluklarının İlaç Alt Gruplarıyla İlişkisi

		Atipik AP n (%)	Atipik AP+AK n (%)	Atipik AP+AD n (%)	AtipikAP+VPA n (%)	P
Şizofreni	CİB+	12 (40,0)	5 (35,7)	5 (62,5)	-	-
Hastaları	CİB-	18 (60,0)	9 (64,3)	3 (37,5)		
Bipolar	CİB+	4 (66,7)	-	-	11 (64,7)	-
bozukluk	CİB-	2 (33,3)		2 (100)	6 (35,3)	
Tüm	CİB+	16 (44,4)	5 (35,7)	5 (50,0)	11 (64,7)	0,395 £
hastalar	CİB-	20 (55,6)	9 (64,3)	5 (50,0)	6 (35,3)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; £ Ki-kare Analizi

Şizofreni hastalarında ilaç alt gruplarına bakıldığında CİB+ olan grupta en yüksek oranda sadece antipsikotik kullanan grup (54,54%), takiben atipik antipsikotik ve antidepresan beraber kullanımı (22,72%) ve atipik antipsikotik ve biperiden beraber kullanan (22,72%) grup geliyordu. Bipolar hasta grubunun CİB+ grubunun %73,33'ü atipik antipsikotik ve valproat kullanıyordu, %26,66'sı sadece antipsikotik kullanıyordu.

Çalışmamızda hem yalnızca atipik antipsikotik, hem de atipik ve tipik antipsikotik beraber kullanan hasta grupları olmakla beraber en yüksek oranda atipik antipsikotik kullanımı ve atipikler içinde de en yüksek oranda olanzapin kullanımı olması nedeniyle, atipik antipsikotiklerin eşdeğer dozları olanzapin eşdeğer dozları şeklinde hesaplanmıştır.

Tablo 12. İlaç Alt Gruplarının Hasta Gruplarına Göre Ortalama Eşdeğer Dozları

	Atipik AP	Atipik AP+AK	Atipik AP +AD	Atipik AP +VPA	P
Eşdeğer doz mg/gün±SS	21,98±12,58	25,11±20,09	15,5±7,82	-	0,335 ¥
Şizofreni (n)	n:30	n:14	n:8	-	
Eşdeğer doz mg/gün±SS	12,95±6,02	-	8,92±3,28	18,93±14,75	-
Bipolar bozukluk(n)	n:6		n:2	n:17	
Eşdeğer doz mg/gün±SS	20,48±12,16	25,11±20,09	14,18±7,5	18,93±14,75	0,284 ¥
Tüm hastalar (n)	n:36	n:14	n:10	n:17	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; ¥ Kruskal Wallis Varyans Analizi

Şizofreni hastalarında, ilaç alt gruplarında ortalama eşdeğer dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bipolar hasta grubunda atipik antipsikotik ve valproat beraber kullanımı olan grupta yığılma olduğundan p değeri hesaplanamamıştır. Ancak ilaç alt gruplarına bakıldığında antipsikotik ortalama eşdeğer dozları sırasıyla antipsikotik ve valproat beraber kullanan grupta 18,93 mg/gün, sadece atipik antipsikotik kullanan grupta 12,95 mg/gün, atipik antipsikotik ve antidepresan beraber kullanan grupta 8,92 mg/gün şeklinde bulgulanmıştır.

Tablo 13. Hastaların İlaç Alt Gruplarına Göre Arizona Ölçek Puan Ortalamaları, hastalık süresi, sigara kullanım miktarı, CGI puanları, yaş ve prolaktin düzeyi ortalamaları

Tüm hastalar için	Atipik AP n:36	Atipik AP +AK n:14	Atipik AP +AD n:10	Atipik AP +VPA n:17	P
ASEX Toplam ort.±SS	16,72±5,98	17,21 ±4,93	16,90 ±5,13	19,06±6,16	0,629 ¥
ASEX-1 ort.±SS	3,78±1,53	3,79±1,18	3,70±1,16	4,06±1,71	0,930 ¥
ASEX-2 ort.±SS	3,53±1,32	3,21±1,47	1,45±1,35	3,88±1,45	0,700 ¥
ASEX-3 ort.±SS	3,37±1,35	3,36±1,15	3,70±1,33	3,94±1,63	0,461 ¥
ASEX-4 ort.±SS	3,03±1,34	3,57±1,34	3,20±1,54	3,59±1,80	0,600 ¥
ASEX-5 ort.±SS	3,06±1,49	3,29±1,63	2,60±1,35	3,88±1,53	0,115 ¥
Hastalık süresi (ay) ort.±SS	124,53±102,25	91,71±64,25	86,80±57,51	189,88±149,35	0,15 ¥
Sigara kullanımı Paketyıl ort.±SS	24,02±13,04	11,14±10,48	12,67±10,35	20,00 ± 21,21	0,061 ¥
CGI ort.±SS	7,08±2,17	7,00±7,00	5,70±2,16	7,00±1,73	0,364 ¥
Prolaktin ort. ng/ml±SS	55,08±68,00	72,02±46,89	31,69±20,50	29,27±23,52	0,034*¥
Yaş ort.±SS	39,14±8,30	37,07±9,60	38,60±10,02	42,76±11,27	0,38 ¥

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; ¥ Tek yönlü varyans analizi; ¥ Kruskal Wallis Varyans Analizi. ASEX-1: istek, ASEX-2: uyarılma, ASEX-3: sertlik-nemlenme, ASEX-4:orgazm, ASEX-5: tatmin

Çalışmaya dâhil edilen hastaların tümü; sadece atipik antipsikotik kullanan, atipik antipsikotik ve biperiden kullanan, atipik antipsikotik ve antidepresan kullanan, atipik antipsikotik ve valproat kullanan gruplar olarak ele alındığında, ASEX istek, uyarılma, sertlik/nemlenme, orgazm, tatmin maddeleri ve toplam puan ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer biçimde hastalık süresi ortalamaları, CGI ortalama puanları ve sigara paket/yıl kullanım miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Belirtilen ilaç grupları arası prolaktin düzeylerine bakıldığında Atipik AP ve biperiden kullanan grubun, Atipik AP ve valproat kullanan gruba göre ortalama prolaktin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (p:0,034*).

Çalışmadaki şizofreni hastaları sadece Atipik AP, Atipik AP ve biperiden, Atipik AP ve antidepresan kullanan gruplar olarak ele alındığında, Arizona toplam puan ve alt grup puanlarının ortalamaları, SANS, Calgary, CGI puan ortalamaları, ortalama hastalık süreleri ve prolaktin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sadece Atipik AP kullanan şizofreni grubuyla, Atipik AP ve biperiden kullanan grup arasında sigara paket/yıl ortalamaları açısından (p:0,041*), sadece Atipik Antipsikotik kullanan grupla Atipik AP ve antidepresan kullanan grup arasında ise SAPS ortalama puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,036*).

Tablo 14. Şizofreni hastalarının ilaç alt gruplarına göre Arizona Ölçek puan ortalamaları, hastalık süresi, sigara kullanımı, Calgary, SAPS, SANS, CGI, prolaktin ve yaş ortalamaları

Şizofrenler için	Atipik AP n:30	Atipik AP+AK n:14	Atipik AP+AD n:8	P değeri
ASEX Toplam ort.±SS	16,60±6,14	17,21±4,93	17,25±5,75	0,747 ¥
ASEX-1 ort.±SS	3,80±1,54	3,79±1,18	3,88±1,24	0,988 ¥
ASEX-2 ort.±SS	3,47±1,43	3,21±1,47	3,75±1,48	0,722 ¥
ASEX-3 ort.±SS	3,37±1,35	3,36±1,15	3,75±1,48	0,805 ¥
ASEX-4 ort.±SS	2,97±1,37	3,57±1,34	3,13±1,72	0,523 ¥
ASEX-5 ort.±SS	3,00±1,53	3,29±1,63	2,63±1,50	0,474 ¥
Hastalık süresi ort. (ay) ±SS	130,00±106,19	91,71±64,25	80,00±52,38	0,439 ¥
Sigara kullanımı ort. (paket/yıl)±SS	24,82±12,89	11,14±10,48	14,5±12,82	0,041* ¥
Calgary ort.±SS	3,13±2,98	2,29±2,23	2,13±2,8	0,578 ¥
SAPS ort.±SS	9,20±7,07	7,50±9,82	2,63±3,96	0,036* ¥
SANS ort.±SS	30,93±15,61	28,79±14,21	22,88±21,99	0,323 ¥
CGI ort.±SS	7,40±2,11	7,00±1,68	5,50±2,00	0,11 ¥
Prolaktin ort.±SS	53,66±68,19	72,02±46,89	32,27±19,57	0,065 ¥
Yaş ort.±SS	40,03±8,49	37,07±9,63	39,88±10,94	0,76 ¥

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; ¥ Tek yönlü varyans analizi; ¥ Kruskal Wallis Varyans Analizi. ASEX-1: istek, ASEX-2: uyarılma, ASEX-3: sertlik-nemlenme, ASEX-4:orgazm, ASEX-5: tatmin

Tablo 15. Şizofreni hastaları için ilaç gruplarına göre ASEX, klinik ölçekler, yaş, sigara kullanımı ve hastalık süreleri

Şizofreni	Sadece AP n:37	AP+biperiden n:19	AP+Ad n:12	Karışık n:6	P
ASEX Toplam ort.±SS	16,89±5,98	16,42±4,73	17,42±4,75	19,67±7,20	0,629 ¥
ASEX-1 ort.±SS	3,84±1,50	3,47±1,21	3,92±1,08	4,50±1,04	0,375 ¥
ASEX-2 ort.±SS	3,54±1,44	3,11±1,32	3,83±1,26	4,00±1,78	0,35 ¥
ASEX-3 ort.±SS	3,41±1,32	3,37±1,11	3,83±1,26	4,33±1,86	0,291 ¥
ASEX-4 ort.±SS	3,05±1,39	3,42±1,21	3,00±1,53	3,17±1,94	0,872 ¥
ASEX-5 ort.±SS	3,05±1,49	3,11±1,52	2,75±1,48	3,83±1,94	0,555 ¥
Hastalık süresi ort. (ay)±SS	134,27±106,33	121,26±104,73	89,33±63,69	150,00±80,58	0,509 ¥
Sigara kullanımı paketyıl ort.±SS	27,02±13,82	13,33±12,96	20,08±13,75	36,75±25,86	0,036* ¥
Calgary ort.±SS	3,11±2,78	2,16±2,09	2,25±2,96	5,5±5,3	0,32 ¥
SAPS ort.±SS	9,78±9,52	7,16±8,66	4,25±5,34	8,17±5,77	0,15 ¥
SANS ort.±SS	32,05±19,17	28,47±13,74	23,42±19,81	33,17±16,04	0,409 ¥
CGI ort.±SS	7,38±2,03	7,29±1,61	6,00±1,80	8,00±1,89	0,149 ¥
Prolaktin ort. (ng/ml)±SS	47,96±62,55	61,76±47,75	27,90±17,07	30,60±20,02	0,234 ¥
Yaş ort.±SS	40,76±8,67	38,26±11,99	39,50±10,00	44,50±7,66	0,59 ¥

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; ¥ Kruskal Wallis Varyans Analizi. ASEX-1: istek, ASEX-2: uyarılma, ASEX-3: sertlik-nemlenme, ASEX-4:orgazm, ASEX-5: tatmin

Şizofreni hastalarında ilaç grupları arasında, ASEX maddelerinin ayrı ayrı ortalama puanları ve toplam puan ortalamaları, hastalık süreleri, yaş, prolaktin değerleri ve klinik ölçek puan ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. İlaç grupları arasında sigara kullanım miktarları açısından anlamlı farklılık bulgulanmıştır (p:0,036*).

Tablo 16. Bipolar Bozukluk Hastalarının İlaç Alt Gruplarına Göre ASEX, klinik ölçekler, yaş hastalık süresi ve sigara kullanımı

Bipolar için	Atipik AP n:6	Atipik AP+VPA n:17	p
ASEX Toplam puan ±SS	17,33±5,61	19,06±6,16	0,919 §
ASEX-1 ±SS	3,67±1,63	4,06±1,71	0,609 §
ASEX-2 ±SS	3,83±1,40	3,88±1,45	0,759 §
ASEX-3 ±SS	3,17±1,32	3,94±1,63	0,286 §
ASEX-4 ±SS	3,33±1,21	3,59±1,80	0,759 §
ASEX-5 ±SS	3,33±1,36	3,88±1,53	0,473 §
Hastalık süresi ort. (ay) ±SS	97,17±81,90	189,88±149,35	0,135 §
Sigara kullanımı paketyıl ort.±SS	-	20±21,2	-
Hamilton ort.±SS	6,33±2,42	4,71±2,91	0,319 §
Young mani ort.±SS	,67±1,03	,53±1,50	0,609 §
CGI ort.±SS	5,50±1,87	7,00±1,73	0,117 §
Prolaktin ort. (ng/ml)±SS	62,17±72,96	29,27±23,52	0,431 §
Yaş ort.±SS	34,67±6,02	42,76±11,27	0,10 §

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; § Mann Whitney U testi. ASEX-1: istek, ASEX-2: uyarılma, ASEX-3: sertlik-nemlenme, ASEX-4:orgazm, ASEX-5: tatmin

Çalışmaya dâhil edilen bipolar bozukluk hastalarının sadece Atipik AP, Atipik AP ve valproat kullanan gruplarda ASEX toplam puanı ve diğer maddelerinin ortalama puanları, hamilton, young mani, CGI ortalama puanları ve prolaktin değerlerinin ortalama değerleri ve hastalık süresi ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 17. Hasta gruplarının ortalama prolaktin değerlerinin cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplara göre değerlendirilmesi

	CİB+	CİB-	P
Ortalama prolaktin değerleri (ng/ml)±SS	41,85±44,72	50,38±58,32	0,479 §
Şizofreni (n)	32	38	
Ortalama prolaktin değerleri (ng/ml)±SS	38,22±43,49	26,79±22,0	0,593 §
Bipolar bozukluk (n)	22	15	
Ortalama prolaktin değerleri (ng/ml)±SS	40,37±43,84	43,7±51,6	0,618 §
Tüm hastalar (n)	54	53	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; § Mann Whitney U testi

Şizofreni ve bipolar bozukluk hasta gruplarına bakıldığında cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan grup arası ortalama prolaktin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Hiperprolaktinemi açısından değerlendirildiğinde; 74 şizofreni hastasından 4'ünün prolaktin düzeyi ölçülemediği olup, 70 hastanın %78,6'sında (n:55) hiperprolaktinemi saptanmıştır. 37 bipolar bozukluk hastasının %67,6'sında (n:25) hiperprolaktinemi saptanmıştır. Şizofreni ve bipolar hasta gruplarında cinsiyetlere göre hiperprolaktinemi görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hiperprolaktinemi olan şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında cinsiyetlere göre cinsel işlev bozukluğu olup olmama durumları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 18. Ortalama prolaktin değerlerinin hasta grupları ve cinsiyetlere göre değerlendirilmesi

		Ortalama prolaktin değerleri (ng/ml)± SS (medyan)	P
Şizofreni	Kadın n:26	76,47±73,5 (46,89)	0,005* §
	Erkek n:44	28,76±19,74 (24,79)	
Bipolar bozukluk	Kadın n:15	37,96±52,02 (15,5)	0,334 §
	Erkek n:22	30,6±21,02 (23,21)	
Tüm hastalar	Kadın n:41	62,38±68,4 (29,87)	0,087 §
	Erkek n:66	29,38±20,04 (24,7)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; § Mann Whitney U testi

Hasta gruplarında cinsiyetlere göre ortalama prolaktin değerleri incelendiğinde kadın şizofreni hastalarında ortalama prolaktin değerleri erkek şizofreni hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek (p:0,005*) bulgulanmıştır. Bipolar bozukluk hasta grubunda cinsiyetler arası ortalama prolaktin değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 19. Hasta gruplarına göre sigara kullanımı varlığı veya yokluğunun cinsel işlev bozukluğuyla ilgisi

			CİB+	CİB-	P
			n (%)	n (%)	
Şizofreni	Sigara kullanımı	Var	24 (70,6)	21 (52,5)	0,112 £
		Yok	10 (29,4)	19 (47,5)	
Bipolar bozukluk	Sigara kullanımı	Var	13 (59,1)	7 (46,7)	0,457 £
		Yok	7 (40,9)	8 (53,3)	
Tüm hastalar	Sigara kullanımı	Var	37(56,9)	28(43,1)	0,1 £
		Yok	19(41,3)	27(58,7)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; £ Ki-kare Analizi

Şizofreni hastalarında sigara kullanım oranı %60,81, bipolar hastalarda ise %57,14 şeklinde bulgulanmıştır. Cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar arasında hasta gruplarına göre sigara kullanım varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 20. Hastalık gruplarında sigara kullananların ortalama paket/yıl hesabıyla cinsel işlev bozukluğu arası ilişki

		CiB+	CiB-	P
Şizofreni	Paket/yıl	29,10±15,67	16,69±13,99	0,009* §
		n:24	n:21	
Bipolar bozukluk	Paket/yıl	19,58±17,25	8,57±4,79	0,02* §
		n:12	n:7	
Tüm hastalar	Paket/yıl	25,93±16,60	14,66±12,76	0,002* §
		n:36	n:28	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; § Mann Whitney U testi

Sigara kullanan şizofreni ve bipolar hastaların sigara kullanım miktarları paket/yıl olarak hesaplanmıştır. Her iki hasta grubunda da cinsel işlev bozukluğuna sahip bireylerde sigara kullanım miktarı ortalaması istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek saptanmıştır (şizofreni için p:0,009*, bipolar bozukluk için p:0,02*).

Tablo 21. DRD2 -141C Ins/Del polimorfizmlerinin hastalık gruplarına göre cinsel işlev bozukluğuyla ilişkisi

		DRD2 -141C Ins/Del		P
		Ins/Ins	Del/Ins+Del/Del	
Şizofreni	CiB+ (n,%)	29 (87,9)	4 (12,1)	-
	CiB- (n,%)	34 (87,2)	5 (12,8)	
Bipolar	CiB+ (n,%)	21 (95,5)	1 (4,5)	-
Bozukluk	CiB- (n,%)	14 (93,3)	1 (6,7)	
Tüm bireyler için	CiB+ (n,%)	50 (90,9)	5 (9,1)	0,929 £
	CiB- (n,%)	48 (88,9)	6 (11,1)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; £ Ki-kare Analizi

Çalışmaya dâhil edilen tüm bireyler ele alındığında, cinsel işlev bozukluğu olup olmama durumlarında, DRD2-141C Ins/Ins ve Ins/Del+Del/Del genotiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bipolar ve şizofreni hasta grubunda Ins/Ins genotipinde yığılma olduğu için p değeri

hesaplanamamıştır ancak CİB+ ve CİB- grupların her ikisinde de genotip oranları birbirine çok yakın bulunmuştur.

Tablo 22. Hasta gruplarına göre DRD2 -141C Ins ve Del allel frekanslarının cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplara göre dağılımı

		CİB+ (%)	CİB- (%)	P
Şizofreni	Ins allel frekansı	62 (%93,9)	73 (%93,6)	-
	Del allel frekansı	4 (%6,1)	5 (%6,4)	
Bipolar bozukluk	Ins allel frekansı	43 (97,7)	29 (96,7)	-
	Del allel frekansı	1 (2,3)	1(3,3)	
Tüm hastalar	Ins allel frekansı	105 (95,5)	102 (94,4)	0,733 £
	Del allel frekansı	5(4,5)	6 (5,6)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; £ Ki-kare Analizi

Şizofreni hastalarında Ins allel frekansı oranı %93,75, bipolar bozuklukta Ins allel frekansı oranı %97,29 şeklinde her iki grupta da Del allellere göre önemli oranda yüksekti ancak, Ins ve Del allel frekansı oranları arasındaki farktan dolayı p değeri hesaplanamamıştır. Her iki hasta grubunda da cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan grup arasında şizofreni hastalarında Ins alleli için sırasıyla %93,9, %93,6, bipolar bozukluk için sırasıyla %97,7, %96,7 olarak birbirine oldukça yakın bulunmuştur.

Tablo 23. DRD2 141C Del alleline sahip bireylerin hastalık grupları ve cinsiyetlere göre ortalama prolaktin değerleri

DRD2 -141C Del+			
Şizofreni	n:9	Prolaktin (ng/ml)	26,71±26,26
Bipolar Bozukluk	n:2	Prolaktin (ng/ml)	60,91±50,11
Tüm hastalar	n:11	Prolaktin (ng/ml)	32,93±31,53

DRD2 -141C Del alleleline sahip bireylerin (Del/Del+Del/Ins) hasta gruplarına göre ortalama prolaktin değerlerine bakıldığında, şizofreni hastalarının ortalama prolaktin değeri 26,71±26,26, bipolar bozukluk hastalarının ortalama prolaktin değerleri 60,91±50,11, hastaların tümü değerlendirildiğinde ise 32,93±31,53 bulgulanmıştır. Hastaların daha çok Ins allel taşıyıcısı olması ve şizofreni hastalarında Del allel taşıyıcı sayısı 9, bipolar bozuklukta Del allel taşıyıcısı 2 olduğundan iki hasta grubu arası ortalama prolaktin değeri karşılaştırması açısından istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Tablo 24. DRD2 Taq 1A polimorfizmlerinin hastalık grupları ve cinsel işlev bozukluğuna göre değerlendirilmesi

		DRD2 Taq 1A			
		(A2/A2)	(A1/A1)	(A1/A2)	p
Şizofreni	CİB+ (n,%)	21 (63,6)	1 (3)	11(33,3)	-
	CİB- (n,%)	27 (69,2)	2 (5,1)	10 (25,6)	
Bipolar	CİB+ (n,%)	15 (68,2)	-	7 (31,8)	0,481 £
Bozukluk	CİB- (n,%)	12 (80)		3 (20)	
Tüm bireyler için	CİB+ (n,%)	36 (65,5)	1(1,8)	18 (32,7)	0,532 £
	CİB- (n,%)	39 (72,2)	2 (3,7)	13 (24,1)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; £ Ki-kare Analizi

Çalışmaya dâhil edilen tüm bireyler ele alındığında, DRD2 Taq1A A2/A2, A1/A1 heterozigot genotiplerine göre cinsel işlev bozukluğu olup olmama durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Şizofreni hasta grubunda CİB+ ve CİB- olan her iki grupta da A2/A2 genotip oranları birbirine yakın bulgulanmıştır (%63,6-%69,2). Bipolar hasta grubunda ise CİB+ olan grup %68,2 oranında, CİB- olan grupta ise %80 oranında A2/A2 genotipi olduğu bulgulanmıştır.

Tablo 25. DRD2 Taq1A A1 ve A2allel frekanslarının hastalık grupları ve cinsel işlev bozukluğuna göre değerlendirilmesi

			DRD2 Taq1A		
			CİB+	CİB-	P
			n (%)	n (%)	
Şizofreni	DRD2 Taq1	A1 allel frekansı	13 (19,7)	14 (17,9)	0,789 £
		A2 allel frekansı	53 (80,3)	64 (82,1)	
Bipolar bozukluk	DRD2 Taq1	A1 allel frekansı	7 (15,9)	3 (10,0)	0,731 £
		A2 allel frekansı	37 (84,1)	27 (90)	
Tüm hastalar	DRD2 Taq1	A1 allel frekansı	20 (18,2)	17 (15,7)	0,631 £
		A2 allel frekansı	90 (81,8)	91 (84,3)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; £ Ki-kare Analizi

Şizofreni, bipolar bozukluk ve tüm hastaların dâhil olduğu her üç grupta da DRD2 Taq1A A1 ve A2 allel frekansları ile cinsel işlev bozukluğu olup olmama durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 26. DRD2 Taq1 A1 alleleline sahip olan grupla(A1+) , olmayan gruplarda hastalıklara göre prolaktin ortalama değerleri

	DRD2Taq1A+	DRD2 Taq1A-	P
Şizofreni	n:22	n:46	0,42 §
Prolaktin değeri ort. (ng/ml) ±SS	44,93±49,34	47,67±55,22	
Bipolar bozukluk	n:10	n:27	0,2 §
Prolaktin değeri ort. (ng/ml)±SS	48,69±57,46	27,99±23,86	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; § Mann Whitney U testi

DRD2 Taq1 A1 alleli taşıyan (A1/A1 ve A1/A2) grupla, A1 alleli taşımayan (A2/A2) grup arası hastalık gruplarına göre ortalama prolaktin değerleri bakıldığında gruplar arası prolaktin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 27. DRD2 Taq1 A1 + olanların hasta grupları ve cinsiyetlere göre ortalama prolaktin değerleri

DRD2 Taq1 A1 +				P
Şizofreni	Ortalama prolaktin	Kadın n:8	(78,41±63,95)	0,065 §
	değerleri(ng/ml)±SS	Erkek n:14	(25,79±25,42)	
Bipolar	Ortalama prolaktin	Kadın n:5	(68,62±79,70)	-
Bozukluk	değerleri(ng/ml)±SS	Erkek n:5	(28,76±9,12)	
Tüm hastalar	Ortalama prolaktin	Kadın n:13	(74,64±67,29)	0,06 §
	değerleri(ng/ml)±SS	Erkek n:19	(26,57±22,06)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; § Mann Whitney U testi

DRD2 Taq1 A1 alleleline sahip (A1/A1+A1+A2) şizofreni hastalarında ortalama prolaktin değerleri kadın hastalarda (78,41±63,95), erkeklere (25,79±25,42) göre yüksek bulgulanmakla beraber, her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,065). DRD2 Taq1 A1 alleleline sahip bipolar hasta sayısının az olması nedeniyle p değeri hesaplanmamış olmakla beraber kadın cinsiyetteki ortalama prolaktin değeri (68,62±79,70), erkek cinsiyete (28,76±9,12) göre yüksek bulgulanmıştır.

nNOS polimorfizmlerine bakıldığında çalışmaya katılan tüm hastaların yalnızca bir tanesinde TT polimorfizmi taşıdığı ve kalan hastaların da CC polimorfizmi olması nedeniyle istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamamıştır.

Tablo 28. eNOS 786C polimorfizmlerinin hasta gruplarına göre cinsel işlev bozukluğuyla ilişkisi

eNOS T-786C					
		CC	CT	TT	P değeri
Şizofreni	CiB+ (n,%)	0 (0)	9 (27,3)	24 (72,7)	0,019* £
	CiB- (n,%)	5 (12,8)	14 (35,9)	20 (51,3)	
Bipolar	CiB+ (n,%)	3 (13,6)	5 (22,7)	14 (63,6)	-
Bozukluk	CiB- (n,%)	1 (6,7)	5 (33,3)	9 (60,0)	
Tüm bireyler için	CiB+ (n,%)	3 (5,5)	14 (25,5)	38 (69,1)	0,225 £
	CiB- (n,%)	6 (11,1)	19 (34,2)	29 (53,7)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; £ Ki-kare Analizi

Tüm bireyler ve bipolar bozukluk hastalarında cinsel işlev bozukluğu olup olmama durumları açısından eNOS T-786C polimorfizimleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Şizofreni hastalarında ise eNOST-786C polimorfizimleri arasında cinsel işlev bozukluğu olup olmama durumu açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (p: 0,019*).

Tablo 29. eNOS786C- C ve T allel frekanslarının hastalık gruplarına göre cinsel işlev bozukluğuyla ilişkisi

eNOS T-786C					
			CİB+ n (%)	CİB- n (%)	P
Şizofreni	eNOS T-786C	C allel frekansı	9 (13,6)	24 (30,8)	0,015* £
		T allel frekansı	57 (86,4)	54 (69,2)	
Bipolar Bozukluk	eNOS T-786C	C allel frekansı	11 (22,4)	7 (23,3)	0,928 £
		T allel frekansı	38 (77,6)	23 (76,7)	
Tüm hastalar	eNOS T-786C	C allel frekansı	20 (17,4)	31 (28,7)	0,044* £
		T allel frekansı	95 (82,6)	77 (71,3)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; £ Ki-kare Analizi

Şizofreni hasta grubunda C ve T allel frekansları arasında cinsel işlev bozukluğu varlığı açısından anlamlı fark saptanmıştır (p:0,015*). Bipolar hastalarda cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplarda C ve T allel frekansları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların tümü ele alındığında şizofreniye benzer biçimde cinsel işlev bozukluğu varlığı açısından eNOS T-786C C ve T allel frekansları arasında anlamlı fark saptanmıştır (p:0,044*).

Tablo 30. Referans kategori CC'ye göre, CT ve TT Genotipinin CİB açısından logistik regresyonu

	p	OR	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
eNOS786C(CT)	0,624	1,474	0,313	6,932
eNOS786C(TT)	0,198	2,621	0,604	11,372

Tablo 31. Referans kategori CC'ye göre, T allel varlığının logistik regresyonu

	p	OR	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
eNOS786C_SON(T+)	0,293	2,167	0,513	9,148

Tablo 32. Referans kategori CC'ye göre T allel varlığının yaş ve sigara kullanımıyla birleştirilmiş logistik regresyonu

	p	OR	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
eNOS786C_SON (T+)	0,699	1,360	0,286	6,469
sigarakullanımı(Var)	0,257	1,622	0,703	3,743
yaş	0,001	1,078	1,031	1,128

Tablo 33. Referans kategori CC'ye göre GT ve TT Genotipinin yaş ve sigara kullanımıyla birleştirilmiş logistik regresyonu

	p	OR	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
eNOS786C(CT)	0,931	0,929	0,174	4,955
eNOS786C(TT)	0,529	1,668	0,339	8,201
sigarakullanımı(Var)	0,288	1,581	0,679	3,679
yaş	0,001	1,079	1,031	1,129

Logistik regresyon yapıldığında, eNOS786C TT genotipinde yığılma olduğundan istatistiksel olarak anlamlılıktan söz edilememektedir. Klinik olarak T allel varlığının C allel varlığına göre CİB olma riskini arttırdığı söylenebilir. Yine klinik olarak, TC ve TT varlığının CC varlığına göre CİB olma riskini arttırdığı, bunlar arasındaki risk farkının ise CC ve TT arasında daha fazla olduğu bulgulanmıştır.

Logistik regresyon modeline yaş ve sigara kullanımını da kattığımızda CİB olma riskini en çok arttıran faktörün yaş olduğu görülmektedir.

Tablo 34. eNOS G894T polimorfizmlerinin hasta gruplarına göre cinsel işlev bozukluğuyla ilişkisi

		eNOS G894T			
		GG	GT	TT	P değeri
Şizofreni	CİB+ (n,%)	10 (30,3)	17 (51,5)	6 (18,2)	0,869 £
	CİB- (n,%)	14 (35,9)	19 (48,7)	6 (15,4)	
Bipolar	CİB+ (n,%)	6 (27,3)	7 (31,8)	9 (40,9)	0,085 £
Bozukluk	CİB- (n,%)	9 (60,0)	4 (26,7)	2 (13,3)	
Tüm bireyler için	CİB+ (n,%)	16 (29,1)	24 (43,6)	15 (27,3)	0,183 £
	CİB- (n,%)	23 (42,6)	23 (42,6)	8 (14,8)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; £ Ki-kare Analizi

Çalışmadaki şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar arasında eNOSG894T polimorfizmleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 35. eNOSG894T allel frekanslarının hastalık gruplarına göre cinsel işlev bozukluğuyla ilişkisi

		eNOSG894T			
			CİB+	CİB-	P
Şizofreni	eNOSG894T	G allel frekansı	37 (56,1)	47 (53,4)	0,744 £
		T allel frekansı	29 (43,9)	41 (46,6)	
Bipolar	eNOSG894T	G allel frekansı	19 (43,2)	22 (73,3)	0,010* £
Bozukluk		T allel frekansı	25 (56,8)	8 (26,7)	
Tüm hastalar	eNOSG894T	G allel frekansı	56 (50,9)	69 (58,5)	0,251 £
		T allel frekansı	54 (49,1)	49 (1,5)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; £ Ki-kare Analizi

Hastaların tümü ve şizofreni hastaları ayrı olarak ele alındığında, cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar arasında eNOSG894T G ve T allel frekansları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bipolar bozukluk hastalarında cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan grup arasında eNOSG894T G ve T allel frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 36. Referans kategori GG'ye göre, GT ve TT Genotipinin CİB açısından logistik regresyonu

	p	OR	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
eNosG894T(GT)	0,354	1,500	0,637	3,534
eNosG894T(TT)	0,069	2,695	0,925	7,852

Tablo 37. Referans kategori GG'ye göre, T allel varlığının logistik regresyonu

	P	OR	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
eNosG894T_SON(T+)	0,143	1,808	0,818	3,998

Tablo 38. Referans kategori GG'ye göre T allel varlığının yaş ve sigara kullanımıyla birleştirilmiş logistik regresyonu

	P	OR	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
eNosG894T_SON(T+)	0,289	1,580	0,679	3,675
yaş	0,001	1,077	1,029	1,127
sigarakullanımı(Var)	0,201	1,708	0,752	3,879

Tablo 39. Referans kategori GG'ye göre GT ve TT Genotipinin yaş ve sigara kullanımıyla birleştirilmiş logistik regresyonu

	p	OR	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
yaş	0,001	1,077	1,029	1,127
sigarakullanımı(Var)	0,156	1,834	0,793	4,237
eNosG894T(GT)	0,658	1,232	0,490	3,100
eNosG894T(TT)	0,099	2,589	0,835	8,023

Logistik regresyon yapıldığında, TT genotipinde yığılma olduğundan istatistiksel olarak anlamlılıktan söz edilememektedir. Klinik olarak T allel varlığının G allel varlığına göre, yine klinik olarak, TG ve TT varlığının GG varlığına göre CİB olma riskini arttırdığı görülmektedir. Ayrıca TT genotipi ile GT ve TT genotipi karşılaştırıldığında risk farkının GG ve TT arasında daha fazla olduğu bulgulanmıştır.

Logistik regresyon modeline yaş ve sigara kullanımını da dâhil ettiğimizde cinsel işlev bozukluğu olma riskini en çok arttıran faktörün yaş olduğu görülmektedir.

Tablo 40. UGT1A1 polimorfizmlerinin hasta gruplarına göre cinsel işlev bozukluğuyla ilişkisi

		UGT1A1			
		(TA) ₆ / (TA) ₆	(TA) ₆ / (TA) ₇	(TA) ₇ / (TA) ₇	P değeri
Şizofreni	CİB+ (n,%)	22 (66,7)	6 (18,2)	5 (15,2)	0,343 £
	CİB- (n,%)	30 (76,9)	7 (17,9)	2 (5,1)	
Bipolar	CİB+ (n,%)	13 (59,1)	4 (18,2)	5 (22,7)	-
	CİB- (n,%)	11 (78,6)	2 (14,3)	1 (7,1)	
Tüm bireyler	CİB+ (n,%)	35 (63,6)	10 (18,2)	10 (18,2)	0,119 £
	CİB- (n,%)	41 (77,4)	9 (17,0)	3 (5,7)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; £ Ki-kare Analizi

Tüm bireyler ve şizofreni hastalarının UGT1A1 polimorfizmleri arasında cinsel işlev bozukluğu olup olmama durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 41. UGT1A1 allel frekanslarının hastalık gruplarına göre cinsel işlev bozukluğuyla ilişkisi

			UGT1A1		
			CİB+	CİB-	P
Şizofreni	UGT1A1	(TA) ₆ allel frekansı	48 (75,0)	67 (85,9)	0,1 £
		(TA) ₇ allel frekansı	16 (25,0)	11 (14,1)	
Bipolar bozukluk	UGT1A1	(TA) ₆ allel frekansı	30 (68,2)	24 (85,7)	0,094 £
		(TA) ₇ allel frekansı	14 (31,8)	4 (14,3)	
Tüm hastalar	UGT1A1	(TA) ₆ allel frekansı	80 (72,7)	91 (85,8)	0,018* £
		(TA) ₇ allel frekansı	30 (27,3)	15 (14,2)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; £ Ki-kare Analizi

Şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında CİB+ ve CİB- olan gruplar arası UGT1A1 (TA)₆, (TA)₇ allel frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların tümü ele alındığında (TA)₆, (TA)₇ allel frekansları

ile cinsel işlev bozukluğu olup olmama durumları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,018*).

Tablo 42. UGT1A1 (TA)₆ alleli varlığında (TA)₇/(TA)₇ 'ye göre ortalama prolaktin değerleri

		UGT1A1 (TA) ₆ /(TA) ₆ +(TA) ₆ /(TA) ₇	UGT1A1 (TA) ₇ /(TA) ₇	P
Şizofreni	Ortalama Prolaktin değerleri (ng/ml)±SS	48,26±55,00 n:62	31,57±21,94 n:6	0,77 §
Bipolar bozukluk	Ortalama Prolaktin değerleri (ng/ml)±SS	28,42±35,29 n:30	62,15±33,40 n:6	0,014*§
Tüm hastalar	Ortalama Prolaktin değerleri (ng/ml) ±SS	41,79±50,12	46,86 ±31,32	0,19 §

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; § Mann Whitney U testi

Bipolar bozukluk hasta grubunda (TA)₆ alleline sahip bireyler ile sahip olmayanların ortalama prolaktin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,014*).

TARTIŞMA

Psikiyatrik sorunlar ve bu sorunların tedavileri sırasında sıkça ortaya çıkan ancak hem hekimler hem de hastalar tarafından günümüze kadar ihmal edilen durumlardan biri cinsel işlev bozukluklarıdır. Tedavi uyumunu ve yaşam kalitesini bozması nedeniyle önemle üzerinde durulması gereken bir konudur.

Bu çalışmanın Türkiye’de şizofreni ve bipolar hastalarında cinsel işlev bozukluğunu değerlendirirken, ilaç, prolaktin, hastalık etkisi ve genetik yapının olası etkilerini beraber değerlendiren ilk çalışma olması ve tedavi düzenlenmesinde bireysel farklılıklara dikkat çekmesi yönüyle literatüre önemli katkısı olabileceği düşünülmektedir.

Türkiye’de genel populasyon üzerinde cinsel işlev bozukluklarını değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Balcı ve arkadaşlarının 1412 sağlıklı erkek bireyde cinsel işlev bozukluğunu değerlendirmek amacıyla yapmış olduğu, cinsel işlevleri değerlendirmek amacıyla IIEF-5 ölçeğinin kullanıldığı çalışmada, hastaların %8,6’sında cinsel istekte azalma, %25,7’sinde erken boşalma, %71,8’inde erektil disfonksiyon olduğu saptanmıştır (102). Türkiye’de yapılan başka bir çalışma ise sağlıklı kadın bireylerde cinsel işlevleri değerlendirmek üzere yapılmıştır. 15-49 yaş arası 188 kadın birey dâhil edilmiş, cinsel işlev değerlendirme ölçeği olarak Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi kullanılmış ve cinsel işlev bozukluğu oranı %45,6 olarak bulgulanmıştır (103).

Şizofrenide cinsel işlev bozukluk prevalansı ise farklı çalışmalarda farklı oranlarda belirtilmiştir. Çalışmaların çoğu şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçların cinsel işlevlere etkisini araştırmıştır. Hong Liu-Seifert ve arkadaşlarının 402 şizofreni, şizofreniform ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastaları dâhil ederek, cinsel işlevleri CSFQ ölçekleri kullanarak değerlendirdiği, hastaların konvansiyonel antipsikotik veya risperidon kullanmakta olduğu çalışmada erkek hastaların %60’ı, kadın hastaların %59’unda cinsel işlev bozukluğu saptanmıştır (51). Ghadirian ve arkadaşlarının klasik antipsikotik ilaç kullanan 26 erkek, 29 kadın toplam 55 şizofreni hastasıyla yapmış olduğu çalışmada, erkeklerin %54’i, kadınların %30’unda cinsel işlev bozukluğu saptandığı bildirilmiştir (104). Şizofrenide cinsel işlev bozukluğu ve uluslararası farklarını değerlendirmek

amacıyla Dossenbach ve arkadaşlarının, 7655 şizofreni hastası ile yapmış olduğu bir başka çalışmada ise hastaların yaklaşık olarak yarısının herhangi bir cinsel sorun belirttiği ifade edilmiştir (54).

Bu konuda Türkiye’de Üçok ve arkadaşlarının 827 şizofreni hastası ile yapmış olduğu çalışma sonucuna göre, hastaların %52,6’sında cinsel işlev bozukluğu saptanmıştır. Aynı çalışmada erkek cinsiyette cinsel işlev bozukluğu %57,5 kadınlarda ise %42,5 olarak bulgulanmıştır (105). Belirtilen çalışmalarda erkek şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluğu görülme oranları kadınlara göre daha yüksek bulgulanmakla beraber, Çakmak ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada kadınların toplam puan ortalamasının, erkeklere göre daha yüksek olduğu ve cinsel işlev alanında sorun boyutunun kadınlarda daha büyük olduğu belirtilmiştir (53). Hocoğlu ve arkadaşlarının 2014 yılında Türkiye’de 101 şizofreni ve 89 sağlıklı kontrol ile yapmış olduğu çalışmada cinsel işlev bozukluğu değerlendirme aracı olarak ASEX ölçeği kullanmıştır. Buna göre erkek şizofreni hastalarında %46 kadın şizofreni hastalarında %68 oranında cinsel işlev bozukluğu olduğu bulgulanmıştır (52).

Literatürde bipolar bozuklukta cinsel işlev bozukluğunu değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Türkiye’de Ceviz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bipolar bozukluk hastalarında ve eşlerinde cinsel işlev bozukluklarının değerlendirildiği çalışmada, cinsel işlev değerlendirme aracı olarak Golombok-Rust Cinsel Doyum Ölçeği kullanılmıştır. Çalışmada bipolar I bozukluğu olan erkek hastalarda cinsel işlev bozukluğu sıklığı (%70,4), kadın hastalardan (%51,6) daha yüksek oranda gözlenmiş ancak cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların geneline bakıldığında cinsel işlev bozukluğu %60,3 şeklinde, sağlıklı kontrol grubunda ise %23,4 olarak bulgulanmıştır (100). Türkiye’de yapılan bir diğer çalışma Keklik ve arkadaşlarının 75 kadın, 53 erkek bipolar bozukluk hastasıyla yapmış olduğu, bipolar bozukluğu olanlarda metabolik sendrom ve cinsel işlev bozukluğu ilişkisinin değerlendirildiği çalışmadır. Belirtilen çalışmada cinsel işlev bozukluğu değerlendirmek amacıyla ASEX kullanılmıştır. Kadın bipolar hastaların %60’ı, erkek bipolar hastaların ise %26,4’ü olmak üzere tüm hastalardaki cinsel işlev bozukluğu oranı %46 olarak bulgulanmıştır (101). Çalışmamızda şizofreni

hastalarında cinsel işlev bozukluğu görülme oranı %45,9 olarak bulgulanmıştır. Erkek şizofreni hastalarının %53,19'unda, kadın şizofreni hastalarının %33,3'ünde cinsel işlev bozukluğu saptanmıştır. Bipolar bozukluk hastalarında cinsel işlev bozukluğu görülme oranı %59,5 olarak bulgulanmıştır. Çalışmamızdaki kadın bipolar hastaların %66,6'sında, erkek hastaların ise 54,5' inde cinsel işlev bozukluğu saptanmıştır.

Şizofrenide ve bipolar bozuklukta cinsel işlev bozukluğu değerlendiren farklı çalışmalarda farklı oranların bulgulanmasının, çalışmalarda cinsel işlevleri değerlendirmede farklı ölçeklerin kullanılması, cinsel işlev bozukluğuna yol açabilecek ek tıbbi hastalıkların varlığı/yokluğu, hasta gruplarının yaş ortalamalarının farklı olması, farklı doz ve sınıftan ilaç kullanımları, ilaç kullanımlarının kombine veya monoterapi şeklinde olması, farklı etnik gruplardan hastalarla çalışılması, dışlama kriterlerinin farklılığı gibi nedenleri olabilir.

Yaş ile cinsel işlev bozukluğu ilişkisine bakıldığında literatürde yaşla beraber cinsel işlev bozukluğunun arttığını ifade eden yayınlar bulunmaktadır. Türkiye'de Özerdoğan ve arkadaşlarının sağlık ocağına başvuran hastalar arasından çalışmaya dâhil ederek yaptığı, 40-65 yaş grubu kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu prevalansı ve ilişkili faktörleri değerlendirdiği, cinsel işlevleri değerlendirmek amacıyla kadın cinsel fonksiyon sorgulama indeksinin kullanıldığı, 269 kadın bireyin bulunduğu çalışmada, kadınların %68,8'inde cinsel işlev bozukluğu saptanmıştır. 40-44 yaş kadınlarda cinsel işlev bozukluğu %53,9, 45-49 yaş arası kadınlarda %65,8, 50-65 yaş arası kadınlarda %88,6 olarak bulgulanmıştır. Yaşla beraber cinsel işlev bozukluğunun arttığı belirtilmiştir (108). Zhang ve arkadaşlarının 100 erkek şizofreni hastasıyla yapmış olduğu çalışmada, cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar arası yaş ortalamalarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamıza dâhil edilen hem şizofreni hem bipolar bozukluk hastalarında yaşla beraber cinsel işlev bozukluğunun arttığı bulgulanmıştır. Bu bulgu Özerdoğan ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumluyken, Zhang ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu değildir. Bunun nedeni Zhang ve arkadaşlarının çalışmasındaki hasta grubunun 25-45 yaş aralığında olması olabilir. Çalışmamızda hastalık süresi ile cinsel işlev bozukluğu

arasında ilişki saptanmamış olduğundan, yaşın hastalık süresinden bağımsız olarak cinsel işlev bozukluğu için risk faktörü olabileceği düşünülmüştür.

Eğitim düzeyi ve cinsel işlev bozukluğu ilişkine bakıldığında Laumann ve arkadaşlarının 1749 kadın, 1410 erkek bireyle yapmış olduğu, cinsel işlev bozukluğu prevalansının değerlendirildiği çalışmada, yüksek eğitim düzeyiyle cinsel işlev bozukluğu arasında negatif ilişki saptanmıştır (109). Ege ve arkadaşlarının yapmış olduğu, kadınlarda cinsel işlev bozukluğunun değerlendirildiği çalışmada kadınların ve eşlerinin eğitim düzeyleri düşük olanların daha fazla cinsel sorun yaşadığı ifade edilmiştir (97). Şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluğu ve eğitim düzeyine bakıldığında ise birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Türkiye’de 43 şizofreni hastası ile yapılan bir çalışmada şizofreni tanılı hastalarda eğitim seviyesi ile anorgazm arasında eğitim seviyesinde artışla anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır (110), ancak belirtilen çalışmada yüksekokul mezunu sadece bir kişi olduğundan dolayı genelleme yapılamadığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda belirtilen genel populasyonda yapılan literatürle uyumlu olarak, şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında eğitim düzeyi azaldıkça cinsel işlev bozukluğunun arttığı bulgulanmıştır. Genel popülasyona benzer biçimde eğitim düzeyiyle cinsel işlev bozukluğu arasında negatif ilişkinin bulunması, bir yandan kültürel yapının ve eğitim düzeyinin hastalıktan bağımsız biçimde cinsel işlevler üzerine olumsuz etkisinin olduğunu düşündürmekle beraber, diğer yandan da eğitilmiş bireylerde hastalığın cinsel işlev üzerine etkisinin ve kullanılan ilaçların yan etkilerinin bilinmesi, sorunun daha iyi ifade edilebilmesi ve eşler arası paylaşımı, profesyonel yardıma başvurma gibi faktörlerle sorunun daha iyi yönetilebilmesi nedeniyle eğitim düzeyi yüksek bireylerde cinsel işlev bozukluğu sıklığının daha düşük bulgalandığı düşünülmüştür.

Şizofreni kliniği ile cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişkiye bakıldığında Hocaoğlu ve arkadaşlarının 101 şizofreni ve 89 sağlıklı kontrol ile yapmış olduğu çalışmada kadın ve erkek hastaların SAPS, SANS puanlarıyla cinsel işlev bozukluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte negatif bulguları baskın olan kadın şizofreni hastalarda cinsel işlev bozukluğunun daha fazla olduğu bulgulanmıştır. Çakmak ve arkadaşlarının 43

şizofreni hastasıyla yapmış olduğu çalışmada, Golombok Rust Cinsel Doyum Ölçeği ve CGI ölçekleri kullanılarak, şizofreni klinik şiddeti ile cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, anlamlı ilişki saptanmamıştır (53). Üçok ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise ASEX puanları ile CGI puanları arasında ilişki bulunmuştur. Sonuçların farklı olmasının, Üçok ve arkadaşlarının, hastaların çalışmaya dâhil edilme kriterlerinde sınırlama yapmaması, Çakmak ve arkadaşlarının ise CGI puanları 4'ten az olan hastaları çalışmaya dâhil etmesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda cinsel işlev bozukluğu olan şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluğu olmayan gruba göre SANS ortalama puanlarının anlamlı biçimde yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu Hocoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ifade edilen negatif bulguları baskın olan kadın şizofreni hastalarının daha yüksek oranda cinsel işlev bozukluğuna sahip olmaları sonucuyla benzeşmektedir. Zhang ve arkadaşlarının 100 erkek şizofreni hastasıyla yapmış olduğu çalışmada ise klinik özelliklerle cinsel işlev bozukluğu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Belirtilen çalışmada bizden farklı biçimde çalışmalarına sadece erkek şizofreni hastaları almaları ve klinik değerlendirme aracı olarak PANSS ölçeğini kullanmış olmaları nedeniyle bulgularımızın farklı sonuçlanmış olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamıza remisyonda veya kısmi remisyonda olan hastaları almış olmamıza rağmen hastaların tümü ele alındığında, klinik global izlenim ölçeği toplam puanlarının artmasıyla cinsel işlev bozukluğunun arttığı bulunmuştur. Bu bulgu tedaviye verilen yanıt, yan etkiler ve genel hastalık düzeyiyle cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişkinin olası önemine işaret etmektedir.

İlaç gruplarına göre cinsel işlev bozukluğu varlığı değerlendirildiğinde, bazı ilaç gruplarında yığılma olması nedeniyle p değeri hesaplanamamıştır, ancak şizofreni hastalarından, antipsikotik ve antidepresan beraber kullanımı olan bireylerde CIB+ olanların oranı %66,7 şeklinde dikkat çekici görünmektedir. Antipsikotik ve antidepresan beraber kullanan grubunda, Calgary, SAPS, SANS, CGI ölçek puan ortalamaları, yaş ve hastalık süreleri, prolaktin düzeyleri, sigara kullanım ortalamalarının, sadece antipsikotik kullanan gruba göre anlamlı fark göstermemesi, bu durumun şizofrenide depresyon kliniği dışında, antidepresan kullanımının cinsel işlev bozukluğu üzerine olan olası etkisine işaret etmektedir.

İkiden fazla farklı grupta ilaç kullanımı olan hastalarda da CİB+ olanların oranı %66,7 şeklinde bulgulanmıştır. Bu grupta, tipik ve atipik antipsikotik, antidepresan, biperiden, duygudurum düzenleyici ilaçların beraber kullanılıyor olması, sigara kullanım miktarlarının diğer gruplara göre yüksek olması, bununla birlikte, bu ilaç grubundaki hasta sayısının azlığı nedeniyle, CİB+ oran yüksekliği nedeninin yorumlanmasını güçleştirmektedir. Atipik antipsikotik ve antidepresan beraber kullanımında cinsel işlev bozukluğu görülme oranının sadece atipik antipsikotik, atipik antipsikotik ve biperiden beraber kullanımı olan gruplara göre daha yüksek bulgulanmasının yanında, gruplar arasında Calgary, SANS, hastalık süresi, yaş, sigara kullanımı ortalamalarının anlamlı farklı olmaması, ancak SAPS puanlarının anlamlı biçimde yüksek olmasının, pozitif semptomların cinsel işlev bozukluğu üzerine olası etkilerine işaret ettiğini düşündürmüştür. Şizofreni hastalarında sadece antipsikotik kullanan gruptaki cinsel işlev bozukluğu oranı, antipsikotik ve biperiden kullanan gruptan daha düşük bulgulanmıştır. Benzer biçimde sadece atipik antipsikotik kullanımındaki cinsel işlev bozukluğu oranı da, atipik antipsikotik ve biperiden beraber kullanımındaki orandan daha düşük bulgulanmıştır. Gruplar arası antipsikotik eşdeğer dozları, hastalık süreleri, ortalama prolaktin değerleri, SANS, CGI, Calgary ortalama puanlarının açısından anlamlı fark olmaması, bu durumun yalnızca atipik antipsikotik kullanan grupta, sigara kullanım miktarlarının anlamlı biçimde daha yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Çalışmamıza dâhil edilen şizofreni hastaları sadece atipik antipsikotik, atipik antipsikotik ve antidepresan, atipik antipsikotik ve biperiden kullananlar şeklinde gruplandırıldığında ilaç gruplarına göre cinsel işlev bozukluğu değerlendirildiğinde de bazı ilaç gruplarındaki yığılma nedeniyle p değeri hesaplanamamıştır. Şizofreni hastalarında atipik antipsikotik ve antidepresan kullanımında cinsel işlev bozukluğu oranının %62,5 olarak bulgulanması, tipik, atipik antipsikotik ve antidepresan beraber kullanımındaki orandan daha düşük olması, cinsel işlev bozukluğu açısından tipik antipsikotik ve antidepresan kullanımının daha riskli olduğunu düşündürmektedir.

Zhang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada monoterapi şeklinde ortalama eşdeğer dozları arası anlamlı fark olmayan, tipik (klorpromazin, haloperidol) klozapin, ve risperidon almakta olan hastalarda çalışılmıştır.

Belirtilen çalışmada CİB+ ve CİB- olan gruplar arasında, ortalama eş değer dozlarında, PANSS skorlarında, ortalama prolaktin düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır (67). İlaç gruplarına göre ortalama prolaktin düzeylerine bakıldığında risperidon alan grupta diğer gruplara göre anlamlı oranda yükseklik olduğu belirtilmiştir. ASEX'e göre ilaç gruplarında cinsel işlev bozukluğuna bakıldığında tipik antipsikotik alan grupta diğerlerine göre anlamlı oranda yüksek cinsel işlev bozukluğu saptandığı belirtilmiştir.

Prolaktin düzeyi ve cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişkiye bakıldığında literatürde birçok çalışma olduğu görülmektedir. Dossenbach ve arkadaşlarının yapmış olduğu kadın ve erkek şizofreni hastalarının dâhil edildiği uluslararası çalışmada, hastaların cinsel işlevlerinde ortaya çıkan klinik farkların serum prolaktin düzeyleriyle direkt ilişkili olduğu bulgulanmıştır. Hong Liu-Seifert ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada özellikle postmenopozal kadın hastaların prolaktin düzeyleri arttıkça cinselliğe olan ilgilerinin azaldığı bulgulanmıştır. Konvansiyonel antipsikotik kullanan erkek hastalarda prolaktin düzeyleri ile cinsel işlev bozukluğu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Aynı çalışmada risperidon kullanan erkek hastaların prolaktin düzeyi yüksekliği ile orgazm bozukluğu arasında anlamlı ilişki olduğu belirtilmektedir. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada risperidonun tipik antipsikotiklerden daha yüksek oranda erektil disfonksiyon yapabileceği, bu durumun da yüksek prolaktin düzeyiyle anlamlı ilişkisinden kaynaklanabileceği belirtilmektedir. Belirtilen çalışmada ASEX ile cinsel disfonksiyon olup olmama durumları değerlendirildiğinde prolaktin düzeyleriyle cinsel işlev bozukluğu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (67). Çalışmalardaki bu farklılığın nedeninin, çalışmalara dâhil edilen hastaların cinsiyetlerinin, sayılarının ve tedavide kullanılan antipsikotik ajanın farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda şizofreni, bipolar bozukluk hastalarının ortalama prolaktin değerleri cinsel işlev bozukluğu olup olmama durumuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir. Çalışmamıza dâhil edilen hastaların tümü ele alındığında kadın ve erkek gruplar arası prolaktin düzeylerinde anlamlı fark saptanmamış olmakla beraber sadece şizofreni hastaları ele alındığında literatürle uyumlu olarak (111, 112) kadın şizofreni hastaların ortalama prolaktin düzeyleri erkek şizofreni

hastalarından anlamlı oranda yüksek bulgulanmıştır. Literatürde kadın hastaların hiperprolaktinemiye daha yatkın olduğu (65) bildirilmekle beraber çalışmamızda bipolar hastalarda da şizofreni hastalarında olduğu gibi ortalama prolaktin değerleri normal değerlerin üstünde çıkmasına rağmen, şizofrenideki cinsiyet farkı, bipolar bozukluk hastalarında gözlenmemiştir. Bu durumun nedeninin bipolar bozuklukta antipsikotik kullanımının daha az sayıda ve düşük dozda olması olabileceği düşünülmüştür. Kadın şizofreni hastalarında ortalama prolaktin düzeyleri yüksek olmasıyla birlikte, kadın ve erkek şizofreni hastalarının cinsel işlev bozukluğu oranları arasında anlamlı fark gözlenmemiş olması, erkek şizofreni hastalarında ortalama SAPS puanları ve sigara kullanımı, kadın şizofreni hastalarına göre anlamlı yüksek olmasına bağlı olabilir. Bu durum antipsikotik kullanımında cinsel işlev bozukluğu oluşmasında prolaktin düzeyleri dışındaki faktörlerin önemine işaret etmektedir. Cinsel işlev bozukluğu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen ortalama prolaktin düzeylerinin düşük olarak bulgulanması da bu durumu desteklemektedir.

Sigara kullanımının cinsel işlev bozukluğu üzerine etkisine bakıldığında; Genel toplum taraması amacıyla Ögel ve arkadaşlarının İstanbul'da yapmış olduğu çalışmada erkek bireylerin %63,6'sı, kadın bireylerin %55,6'sının genel olarak da %60,3 oranında düzenli tütün kullanımı olduğu bulgulanmış (113). Can G. ve arkadaşlarının Trabzon'da yapmış olduğu çalışmada ise erkeklerin %62,4, kadınların %32'sinin sigara kullandığı bulgulanmıştır (114). Ögel ve arkadaşları çalışmalarında, Avrupa ülkelerinde sigara kullanımının yaklaşık %30 civarında olması göz önüne alarak Türk toplumunda sigara kullanımının daha yüksek olduğu şeklinde yorumlamıştır (113).

Şizofreni hastalarında sigara kullanımına bakıldığında ise; Üçok ve arkadaşlarının 66 şizofreni, 78 bipolar bozukluk, 114 kontrol grubuyla şizofreni ve bipolar bozuklukta sigara kullanım sıklığı ve kullanım miktarının klinik özelliklerle ilişkisinin değerlendirdiği bir çalışması bulunmaktadır. Belirtilen çalışmada şizofreni hastalarının %57,5 u, bipolar bozukluk hastalarının %55,1'i, kontrol grubunun ise %47,3'ünün sigara kullandığı ve hasta ve kontrol grupları arasında sigara kullanıcı oranlarında anlamlı fark olmadığı bulgulanmıştır. Günlük

sigara kullanım miktarlarının ise şizofreni hastalarında, bipolar hastalar ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulgulanmıştır (p:0,01*).

Çalışmamıza dâhil edilen şizofreni hastalarının %60,81'i, bipolar hastaların ise %57,14'ü sigara kullanmaktaydı. Bu oranlar Türk toplumunda yapıldığı belirtilen hem genel toplum, hem de şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında sigara kullanım oranlarıyla birbirine yakındır. Bununla birlikte 40-65 yaş arası kadın bireylerde cinsel işlevlerin değerlendirildiği bir çalışmada kadınların %32,7'sinin sigara kullandığı bulgulanmıştır. Belirtilen çalışmada sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arası cinsel işlev bozukluğu olup olmama durumları arasında anlamlı bir fark bulgulanmamıştır (108). Fakat çalışmada sigara kullanan kişilerin sigara kullanım miktarlarıyla cinsel işlev bozukluğu arası ilişki belirtilmemiştir ve çalışmaya yalnızca 40-65 arası kadınlar alınmıştır. Tarafımızca, belirtilen çalışmada sigara ve cinsel işlev bozukluğu arasında ilişki bulunmamasının nedeninin bu faktörler olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda ise hasta gruplarına göre sigara kullanım varlığının cinsel işlev bozukluğu üzerine etkisine bakıldığında anlamlı bir ilişki saptanmamakla birlikte her iki hasta grubunda da cinsel işlev bozukluğu olan grupta sigara kullanım oranlarının yüksekliği dikkat çekmektedir (%70, %59,1). Bununla birlikte şizofreni ve bipolar bozukluk hasta gruplarının her ikisinde de cinsel işlev bozukluğu olan gruplarda sigara kullanım miktarı anlamlı oranda yüksek bulgulanmıştır (sırasıyla p:0,009*, p: 0,02*).

Bu çalışmanın üzerinde durduğu bir diğer konu cinsel işlev bozukluğundaki bireysel farklılıklara yönelik genetik inceleme yapılmasıdır. Şizofreni etyolojisinde dopamin hiperaktivasyonu olduğu, şizofreni tedavisinin temel aracı olan antipsikotiklerin ise dopamin antagonizması yaptığı bilinmektedir. Antipsikotikler dopamin reseptör blokajı %80'in üzerinde olması halinde yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. DRD2 geni 11q22-q23 kromozomunda bulunmaktadır ve şizofreniye yatkınlık geni olduğu düşünülmektedir (97). Bu açıdan bakıldığında DRD2 gen polimorfizmlerinin DRD2 ekspresyonuna etkisi ve DRD2 polimorfizmlerinin şizofreniye yatkınlığı, şizofreni kliniğine ve tedavide olabilecek yan etkileri üzerine olan etkisi son dönemde dikkat çeken konular arasında yer almaktadır. Çalışmamızda DRD2 polimorfizimlerinden -141C ve

Taq1A gen polimorfizmleri ile şizofreni kliniği ve cinsel yan etki ilişkisi değerlendirilmiştir.

Türk toplumunda şizofreni hastalarında DRD2 -141C polimorfizm dağılımının değerlendirildiği bir çalışma bulunmaktadır (116). Ancak şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluğu ve genetik varyanslar arası ilişkiyi değerlendiren ilk çalışma bizim çalışmamızdır.

Şizofreni hastalarında Ins allel frekansı oranı %97,3, Bipolar bozukluk hastalarında Ins allel frekansı % 95,0 şeklinde Del allel frekansı oranlarına göre yüksek bulgulanmıştır. Şizofreni hastalarında çoğunlukla Ins alleli taşıyor olmaları nedeniyle p değeri hesaplanamamış olmakla beraber, cinsel işlev bozukluğu olan grupların her ikisinde de Ins (%93,9-93,6) ve Del allel frekansları (%6,1-6,4) oranı birbirine yakındır. Kurt ve arkadaşlarının Türk şizofreni hastalarında DRD2 -141C polimorfizmlerini değerlendirmek amacıyla yaptığı, 73 şizofreni, 60 sağlıklı kontrol bireyin dahil ederek yaptığı çalışmada da benzer biçimde kontrol grubunda en düşük polimorfizm Del/Del polimorfizmi (% 1,7), sonrasında Ins/Del % 41,7 ve en yüksek oranda da %56,6 şeklinde Ins/Ins polimorfizmi olduğu bulgulanmıştır (116). Belirtilen çalışmada şizofreni hasta grubunda Del/Del % 2,7, Ins/Del %35,6, Ins/Ins %61,6 şeklinde bulgulanmış, şizofreni grubuyla kontrol grubu arasında DRD2 -141C Ins/Del polimorfizmleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (116). Arinami ve arkadaşları in vitro yaptıkları çalışmada DRD2-141C Del allelinin DRD2 ekspresyonunu azalttığı ve böylece şizofreniye karşı koruyucu faktör olabileceğini ifade etmiştir (97). Lafunte ve arkadaşları Arinamiye benzer biçimde -141C Del allelinin DRD2 ekspresyonunu azaltarak şizofrenideki dopamin hiperaktivasyonuna karşı koruyucu olabileceğini belirtmiştir (117). Jonsson ve arkadaşları ise in vivo sağlıklı bireylerde yapmış oldukları çalışmada ise diğer çalışmalardan farklı biçimde DRD2 yoğunluğunun daha fazla olduğu bireylerde Del allelinin de daha fazla olduğunu belirtmiştir (98). Himei ve arkadaşları da Del allelinin şizofreniye karşı koruyucu olmadığını, Del alleleline sahip bireylerde pozitif semptomların daha ciddi olduğunu belirtmiştir (118). Zahari ve arkadaşlarının DRD2 polimorfizmlerinin tedavi sonuçlarına etkisini araştırmak üzere yapmış olduğu çalışmaya Malezya'lı 156 şizofreni hastası dâhil edilmiştir. DRD2 -141C Ins

alleleline sahip bireylerin, -141C Del alleleline sahip bireylere göre PANNS skorları daha düşük bulgulanmıştır (96). Dolzan ve arkadaşlarının yaptığı uzun süreli antipsikotik tedavisi alan hastalarda DRD1 ve DRD2 polimorfizmlerinin psikopatoloji ve ekstrapiramidal semptomlarla olan ilişkisini değerlendirmek üzere 131 şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastasıyla yapmış olduğu çalışmada PANSS toplam puanı, pozitif ve negatif belirtiler alt ölçekleri puanlamasında DRD2 -141C Ins/Ins genotipi ve Ins/Del genotipi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamış ancak Del allel taşıyıcılarında negatif belirti alt ölçeğinde stereotipik düşüncenin daha şiddetli olduğu bulgulanmıştır. DRD2 -141C polimorfizmleri ile EPS bulguları ile ilişki saptanmamıştır (119). Zhang ve arkadaşlarının şizofreni hastalarıyla yaptığı çalışmada -141C Ins/Del+Del/Del ve Ins/Ins polimorfizmleri karşılaştırıldığında, Ins/Del+Del/Del polimorfizimlerinin CİB- grupta anlamlı olarak daha fazla bulunduğu, Del allel frekansının da yine CİB+ olan grupta anlamlı oranda daha düşük olduğu bulgulanmıştır. Aynı zamanda Ins/Del+Del/Del polimorfizmine sahip bireylerde ortalama prolaktin değerleri Ins/Ins polimorfizmine sahip bireylere göre anlamlı oranda düşük bulgulanmıştır. Ins/Del+Del/Del ve Ins/Ins polimorfizmleri karşılaştırıldığında PANSS skorları açısından fark saptanmamıştır (67).

Yukarıda belirtilen çalışmalarda DRD2-141C polimorfizmlerin ve allel frekanslarının şizofreniye yatkınlık veya şizofreni kliniği ve tedaviye cevabı açısından farklı sonuçlar bulunmasının, çalışmaların in vivo, in vitro yapılmış olması, çalışmaya dâhil edilen bireylerin hasta veya sağlıklı olması, hasta gruplarda var olan tedavi ajanlarının birbirlerinden farklı olması, ırksal farklılıklar, antipsikotiklerin gen ekspresyonu üzerine etkileri gibi faktörlerden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle daha anlamlı sonuçlar bulunabilmesi için, daha büyük ve homojen gruplarda fenotipe etki eden birçok faktörün beraber değerlendirilmesi uygun olabilir.

Çalışmamızda DRD2-141C Ins/Del, Ins/Ins, Del/Del polimorfizmleri cinsel işlev bozukluğuyla ilişkisine bakıldığında, hastaların tümü ele alınarak hesaplandığında, belirtilen polimorfizmler arasında cinsel işlev bozukluğu varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Şizofreni ve bipolar hasta gruplarında Ins/Del ve Del/Del polimorfizmlerinin ve Del allel frekanslarının düşük olması

nedeniyle Ins/Del ve Del/Del polimorfizmleri ve Ins, Del allelleri ve cinsel işlev bozukluğu ilişkisini değerlendirmek amacıyla istatistiksel hesaplama yapılamamıştır. Bununla beraber CİB+ ve CİB- gruplar arasında şizofreni hastalarında Ins/Ins polimorfizm oranı CİB+ grupta %87,9, CİB- grupta %87,2 olarak, bipolar bozukluk hastalarında Ins/Ins polimorfizm oranı CİB+ grupta %95,5 CİB- grupta %93,3 olarak birbirine oldukça yakın oranlar şeklinde bulgulanmıştır. Aynı zamanda çalışmamızda şizofreni hastalarında Ins/Ins ve Ins/Del polimorfizmleri arasında SAPS, SANS ve CGI açısından anlamlı fark saptanmamış, Calgary ortalama puanları ise Ins/Ins polimorfizm olan grupta anlamlı oranda yüksek bulgulanmıştır (p:0,046*).

Çalışmamızda genotip dağılımının Ins/Ins ve Ins/Del polimorfizmlerinde yoğunlaşması nedeniyle p değeri hesaplanamamış ancak oranların birbirine çok yakın olması CİB+ ve CİB- olan gruplar arası genotip farklılığı olmadığını düşündürmüştür. Aynı zamanda bu gruplar arası Calgary dışındaki klinik ölçekler de anlamlı farklı değildir. Bulgularımız Zhang ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumlu değildir. Her iki çalışmada da hastalığa ait klinik ölçeklerle polimorfizmler arası anlamlı ilişki saptanmamış olması, sadece klinik olarak remisyonda olan hastaların çalışmaya alınması nedeniyle olabilir. Hastaların remisyonda olmalarının muhtemelen kullanılan ilaçların ortalama eşdeğer dozları üzerine etkisi ilaç doz aralılığını da sınırlandırmış, yalnızca belli aralıkta ilaç dozlarının cinsel işlev üzerine etkisi değerlendirilmiş olmaktadır.

Şizofreni ve DRD2 Taq1A polimorfizmi ilişkisine bakıldığında Türkiye’de şizofrenide DRD2 Taq1A polimorfizminin değerlendirildiği bir çalışma bulunmaktadır. Belirtilen çalışmada 99 şizofreni hastası 109 sağlıklı birey karşılaştırılmıştır. Şizofrenide 97 kişi ve kontrol grubunda 106 kişi olmak üzere her iki grupta da en fazla oranda A1A2 alleleline sahip birey olduğu bulgulanmıştır. Şizofreni ve sağlıklı kontroller arası Taq1A polimorfizmleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (120). Şizofreni hastalarında DRD2 Taq1A polimorfizmi ile cinsel işlev bozukluğu arası ilişkinin değerlendirildiği Zhang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Taq1A polimorfizmleri ile A1 ve A2 allelleriyle cinsel işlev bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda şizofreni ve bipolar hasta grubunda CİB+ ve CİB- grupların her ikisinde de A2/A2

bulunma oranları diğerk Taq1A polimorfizmlerine göre önemli oranda yüksek bulgulanmıştır. Hastaların tümü ele alındığında Taq1A polimorfizmleri ile cinsel işlev bozukluğu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Şizofrenide A1/A1 homozigot sayılarında CİB+ olan 1 kişi, CİB- olan 2 kişi olması, bipolar bozukluk hastalarında da A1/A1 polimorfizminin hiç görülmemiş olması nedeniyle hesaplamaya alınmamıştır. A1/A2 ve A2/A2 polimorfizmleri ve A1 A2 allel frekanslarına bakıldığında, gruplar arası cinsel işlev bozukluğuyla anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. A1/A2 ve A2/A2 polimorfizm grupları arasında aynı zamanda ortalama prolaktin düzeyleri, hastalık süreleri, şizofreni hastaları için SAPS, SANS, Calgary, CGI ve bipolar bozukluk hastaları için de Hamilton, Young Mani ve CGI ölçek puanları açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Literatürde Taq1A polimorfizmlerinin DRD2 reseptör yoğunluğunu azalttığını ifade eden çalışmalar mevcuttur. Noble ve arkadaşları DRD2 Taq1A A1 allelinin anlamlı oranda düşük dopamin reseptör yoğunluğuyla ilişkili olduğunu bulgulamış (121), Tompson ve arkadaşları da benzer biçimde antipsikotik kullanan ve A1 allele sahip olan bireylerin nigrostriatal yolaktaki düşük reseptör yoğunluğu nedeniyle daha düşük dozlarda EPS çıkarabileceğini belirtmiştir (122). Çalışmamızda DRD2Taq1A polimorfizmlerinin ve allel frekanslarının cinsel işlevler, ortalama prolaktin üzerine etkilerinin birbirlerinden farklı olmayışı literatürde tersi sonuçların da olmasıyla beraber A1 allelinin DRD2 reseptör yoğunluğunu azaltıp, antipsikotik yan etkisine duyarlılığı arttırması ifadeleriyle uyumlu değildir ancak çalışmamızın bu sonucu Zhang ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumludur. Bu alanda in vivo ve in vitro daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

eNOS enzimine ait gen 7. Kromozomda bulunmaktadır. Çalışmamızda eNOS geninden iki polimorfizm ile şizofrenide cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki de incelenmiştir. eNOS T-786C polimorfizmi promotor bölgede bulunmaktadır. Promotor bölge polimorfizmleri mRNA kopyalanmasını etkileme, dolayısıyla enzim düzeyini değiştirebilmeleri nedeniyle önem arz etmektedir. eNOS G894T polimorfizmi ise ekzon bölgesi polimorfizmidir. Ekzon bölge polimorfizmleri ise kodlanan bölge olması ve protein yapısını etkileme yoluyla enzim aktivitesini değiştirebilmesi nedeniyle önemlidir (100). Türk toplumunda

yapılmış bir çalışma Sinici ve arkadaşlarının 72 erektil disfonksiyonlu, 71 sağlıklı kontrol ile yapmış olduğu çalışmadır. Belirtilen çalışmada kontrol grubunun eNOS T-786C polimorfizm oranları TC (%49,3), TT (%38), CC (%12,7), erektil disfonksiyonu olan grupta ise TC (%34,7) TT (%33,3) CC (%31,9) şeklinde bulgulanmıştır. Eretil disfonksiyonu olan grupta eNOS786C CC genotipinin anlamlı oranda daha yüksek olduğu bulgulanmış, CC genotipinin endotelyal disfonksiyon için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir (123). Zhang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan grupta eNOS T-786C polimorfizmi ve allel frekansları açısından anlamlı fark saptanmadığı belirtilmiştir (67). Çalışmamızda şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluğu olanlarda eNOS T-786C TT polimorfizmi anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır (p:0,019*). Bu bulgu Sinici ve arkadaşlarının ve yapmış olduğu çalışma sonuçlarıyla uyuşmamaktadır. Çalışmamızda şizofreni hastalarında cinsel işlevlerin istek, uyarılma, orgazm evrelerini tümüne göre cinsel disfonksiyon puanlaması yapılmıştır. Sinici ve arkadaşlarının çalışmasının şizofreni hastalarında yapılmamış olması, yalnızca erektil disfonksiyonun değerlendirilmiş olması, antipsikotiklerin eNOS gen ekspresyonu üzerine olası etkileri (120) gibi nedenlerden çalışmaların farklı sonuçlanmasına yol açabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda eNOS T-786C C ve T allellerinin cinsel işlev bozukluğu ilişkisi incelendiğinde, şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluğu olanlarda eNOS T-786C T allel frekans oranı, C allel frekans oranına göre anlamlı oranda daha yüksek bulgulanmasının T allellinin cinsel işlev bozukluğuna yatkınlık oluşturabileceğine işaret ettiği düşünülmüştür. Bu bulgular Zhang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma sonuçlarıyla uyuşmamaktadır. Bunun olası nedenlerinin arasında ilaç grupları ve cinsiyet farklılığı olabileceği düşünülmüştür.

eNOS G894T polimorfizmleri ile erektil disfonksiyon ilişkisini araştırmak amaçlı Yung Chin-Lee ve arkadaşları Tayvanlı 151 erektil disfonksiyonlu, 77 sağlıklı birey ile çalışma yapmıştır (124). Eretil disfonksiyonu değerlendirmek amacıyla IIEF-5 ölçeğinin kullanıldığı çalışmada ED olan grupta %78,8 ve olmayan grupta ise %89,6 olmak üzere her iki grupta da GG genotipi oranı diğer polimorfizmlere göre yüksek bulgulanmıştır. Eretil disfonksiyonu olan grupta

eNOS G894T T allel taşıyıcıları (TT/GT), G allel taşıyıcılarına göre anlamlı oranda yüksek bulgulanmıştır. eNOS G894T polimorfizmlerinin erektil disfonksiyonda yatkınlaştırıcı rolü olabileceği belirtilmiştir (124). eNOS G894T polimorfizmleri ile cinsel işlev bozukluğu olup olmama durumları arasında anlamlı fark saptanmamış olması, Yung-Chin Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumlu değildir ancak belirtilen çalışmaya dâhil edilen hastalar genel popülasyondan alınan hastalardır ve değerlendirme IIEF-5 ölçeği ile yapılmıştır. Demir ve arkadaşlarının endotel disfonksiyonunu yansıtan başka bir parametre olan koroner arter hastalığı ve eNOS G894T polimorfizmi ilişkisinin araştırdığı çalışmada, T alleli sıklığı koroner arter hastalığı grubunda (%29,8) kontrol grubundan (%21,3) daha yüksek olmakla birlikte, yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p>0,05$)

eNOS G894T polimorfizmleri oranları birbirleriyle aynı olmamakla beraber Sinici, Demir ve arkadaşlarının çalışmalarındaki tespit edilen genotip dağılımının her ikisinde de en yüksek oran GG polimorfizmi olmuştur. Bizim çalışmamızda ise Sinici ve arkadaşlarının Türk toplumunda yaptığı çalışmadaki oranlar farklı olmakla beraber belirtilen genotip sıralamasına benzer biçimde GG>GT>TT şeklinde bulgulanmıştır. Şizofreni hasta grubunda ise en yüksek genotip GT (%50) olarak bulgulanmıştır. Literatürde ırksal farklılıkların genotip dağılımını etkileyebileceği vurgulanmakla beraber (125), NO'in şizofreni etyolojisindeki yeri ve önemine istinaden son dönemde eNOS polimorfizmleri ve şizofreni ilişkisi dikkat çekmektedir (126). Şizofrenideki genotip dağılımının Türk toplumundaki dağılıma uymamasının hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak Türk toplumunda bizim çalışmamız dışında şizofreni hastalarında eNOSG894T polimorfizmleri çalışılmamış olduğundan karşılaştırma yapılamamaktadır. Çalışmamızda şizofreni ve bipolar hastalarda cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan grup arasında eNOSG894T polimorfizmleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bipolar hasta grubunda GG polimorfizmi, CİB-grupta %60 şeklinde GT ve TT polimorfizmine göre yüksek bulgulanmıştır. Bipolar hasta grubunda CİB- grupta G alleli anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Bipolar hasta grubunda GT ve TT taşıyan hasta sayısının az olması nedeniyle genotiplere göre cinsel işlev bozukluğu farkının gözlenmemiş olabileceği

düşünülmüştür. Her iki bulgu bipolar hasta grubunda G alleli taşıyor olmanın cinsel işlev bozukluğuna karşı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde bilirubin ve şizofreni ilişkisine yönelik yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır (127, 128, 129).

UGT (uridine glukronil transferaz) enzimi glukronik asitle bilirubini konguje etmesi ve aynı zamanda bilirubin metabolizmasının hız kısıtlayıcı enzimi olması yönüyle (130), şizofreni etyopatogenezindeki rolü açısından önem kazanmaktadır. Bilirubinün şizofreni etyopatogenezindeki rolüne bakıldığında, yapılan çalışmalarda bulunan sonuçlar çelişkilidir. Literatürde Müller ve arkadaşlarının, şizofreni, duygudurum bozuklukları, nevroz ve diğer psikiyatrik tanıli hastalarla yaptığı çalışmada şizofreni hastalarında hiperbilirubinemi insidansının diğer hasta gruplarına göre anlamlı oranda yüksek olduğu ve hiperbilirubinemisi olan şizofreni hastalarında antipsikotik tedaviyle serum bilirubin düzeylerinde anlamlı oranda azalma bulgularının ifade etmişlerdir (131). Bununla birlikte, tersi sonuçlar da mevcuttur. Vitek ve arkadaşları serum bilirubin düzeyleri ve UGT1A1 promotor gen varyasyonlarının şizofreniyle ilişkisini araştırmışlardır. Şizofreni hastalarında UGT1A1 promotor bölge genotiplerinin tümünde kontrol grubuna göre şizofreni hastalarında anlamlı oranda düşük bilirubin düzeyleri saptamışlardır. (TA)₇ allelinin kontrol grubunda yüksek serum bilirubin düzeyiyle ilgili olduğunu belirtmişlerdir (131).

UGT enzimleri ayrıca dopamin metabolizmasındaki yeri (132) nedeniyle şizofrenide önem arz etmektedir.

Çalışmamızda, UGT1A1 polimorfizmleri açısından hastaların tümü beraber değerlendirildiğinde cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların tümü ele alındığında CIB- olan grupta UGT1A1 geni (TA)₆ allel frekansı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (p:0,018).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamız şizofreni ve bipolar hasta gruplarında cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar şeklinde değerlendirilmiş, ancak sağlıklı kontrol grubu alınmamıştır. ASEX'in şizofreni hastalarında cinsel fonksiyonları değerlendirme açısından kolay uygulanabilir bir ölçek olması avantaj olup, cinsel işlevler açısından çok yönlü değerlendirme

yapamaması da diğer bir kısıtlılık faktörüdür. Hasta gruplarında toplamda hasta sayısı yeterli iken, hastalar çalışmaya randomize biçimde alındığından, bazı ilaç gruplarında yığılma olması nedeniyle, bazı hesaplamalarda istatistiksel anlamlılıktan söz edilememiştir. Bu nedenle daha geniş çaplı ancak ilaç gruplarındaki hasta sayıları birbirine yakın tutularak yapılacak çalışma sonuçlarıyla bulgularımızın desteklenmesi gerekmektedir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada antipsikotik tedavi almakta olan şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında cinsel işlev bozukluğunun, hastalığa ait klinik özellikler, prolaktin ve genetik varyanslarla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın sonucunda;

Şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluğu oranı %45,9, bipolar bozukluk hastalarında %59,5 şeklinde bulgulanmıştır.

Erkek şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluğu oranı %53,19, kadın şizofreni hastalarında ise %33,3 olarak bulgulanmıştır.

Erkek bipolar hastalarda cinsel işlev bozukluğu oranı %54,5, kadın bipolar bozukluk hastalarında ise %66,6 şeklinde bulgulanmıştır.

Şizofreni ve bipolar bozukluk hasta gruplarının her ikisinde cinsel işlev bozukluğu olan grupta, yaş ortalamaları anlamlı biçimde yüksek bulgulanmıştır.

Şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında eğitim düzeyi azaldıkça cinsel işlev bozukluğunun arttığı bulgulanmıştır.

Çalışmadaki hastaların tümü ele alındığında cinsel işlev bozukluğu olan grupta klinik global izlenim ölçeği toplam puanları anlamlı biçimde yüksek saptanmıştır.

Cinsel işlev bozukluğu olan şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluğu olmayan gruba göre SANS ortalama puanlarının anlamlı biçimde yüksek olduğu bulgulanmıştır.

Şizofreni hastalarının %60,81'i, bipolar bozukluk hastalarının ise %57,14'ünün sigara kullandığı bulgulanmıştır.

Şizofreni ve bipolar bozukluk hasta gruplarının her ikisinde de, cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar arasında sigara kullanımının varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır, ancak cinsel işlev bozukluğu olan gruplarda sigara kullanım miktarı anlamlı oranda yüksek bulgulanmıştır.

Atipik antipsikotik ve tipik antipsikotik beraber kullanımı veya yalnızca tipik antipsikotik kullanan şizofreni hastalarından cinsel işlev bozukluğuna sahip

olan grupta negatif semptom şiddetinin anlamlı oranda daha fazla olduğu bulgulanmıştır.

Atipik antipsikotik kullanan şizofreni hastalarından cinsel işlev bozukluğuna sahip olan grupta pozitif semptom şiddetinin anlamlı oranda daha fazla olduğu bulgulanmıştır.

Antipsikotik ve antidepresan beraber kullanımında, sadece antipsikotik kullanımına göre, cinsel işlev bozukluğu görülme oranı daha yüksek saptanmıştır.

Şizofreni ve bipolar hasta gruplarında cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar arası, ortalama prolaktin düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Şizofreni hastalarının %78,6'sında, bipolar bozukluk hastalarının %67,6'sında hiperprolaktinemi saptanmıştır.

Şizofreni ve bipolar hasta gruplarında cinsiyetlere göre hiperprolaktinemi görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Hiperprolaktinemisi olan şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında cinsiyetlere göre cinsel işlev bozukluğu olup olmama durumları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Kadın şizofreni hastalarında ortalama prolaktin düzeyleri, erkek şizofreni hastalarına göre anlamlı biçimde yüksek bulgulanmıştır. Bununla birlikte kadın ve erkek şizofreni hastaları arasında cinsel işlev bozukluğu açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulguların, cinsel işlev bozukluğu oluşmasında prolaktin dışı faktörlerin önemine işaret ettiği düşünülmüştür.

Şizofreni ve bipolar bozukluk hasta gruplarında DRD2-141C polimorfizmleri açısından cinsel işlev bozukluğu varlığı değerlendirildiğinde, oranların birbirine oldukça yakın olduğu bulgulanmıştır.

Benzer biçimde DRD2-141C Ins/Del allel frekansları açısından cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır.

Şizofreni ve bipolar bozukluk hasta gruplarında allel frekansları ayrıca değerlendirildiğinde Ins, Del allel frekansları açısından cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar arası oranların birbirine oldukça yakın olduğu bulgulanmıştır.

Şizofreni hastalarında DRD2 Taq1A polimorfizmleri açısından cinsel işlev bozukluğu varlığı değerlendirildiğinde, oranların birbirine oldukça yakın olduğu bulgulanmıştır.

Bipolar hasta grubunda DRD2 Taq1A polimorfizmleri açısından cinsel işlev bozukluğu varlığı değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastaların tümü, şizofreni hastaları ve bipolar bozukluk hastaları cinsel işlev bozukluğu varlığı açısından ayrı ayrı değerlendirildiğinde DRD2 Taq1A A1 A2 allel frekanslarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Şizofreni ve bipolar hasta gruplarında DRD2 Taq1 A1 alleleline sahip bireylerle, A1 alleleline sahip olmayanlar arası ortalama prolaktin düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Şizofreni hastalarında DRD2 Taq1 A1 alleleline sahip olan kadın hastalarda ortalama prolaktin düzeyleri erkeklere göre daha yüksek bulgulanmakla beraber, cinsiyetler arası ortalama prolaktin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Bipolar bozukluk hastalarında DRD2 Taq1 A1 alleleline sahip birey sayısının az olması nedeniyle p değeri verilememiştir, ancak kadın hastalarda ortalama prolaktin düzeyleri daha yüksek bulgulanmıştır.

eNOS786C polimorfizmleri hastaların tümü beraber değerlendirildiğinde cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır.

Şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluğu olanlarda eNOS T786C TT polimorfizmi anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır.

Şizofreni hastalarında cinsel işlev bozukluğu olanlarda eNOS T786C T allel frekans oranının, C allel frekansına göre anlamlı oranda daha yüksek bulgulanmıştır.

Klinik olarak eNOS T786C T allel varlığının C'ye göre, yine klinik olarak, TC ve TT varlığının CC'ye göre CIB olma riskini arttırdığı bulgulanmıştır. Ayrıca TT genotipi ile CT ve TT genotipi karşılaştırıldığında risk farkının CC ve TT arasında daha fazla olduğu bulgulanmıştır.

eNOSG894T polimorfizmleri açısından hastaların tümü beraber değerlendirildiğinde cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır.

Klinik olarak eNOSG894T T allel varlığının G'ye göre, yine klinik olarak, TG ve TT varlığının GG'ye göre CİB olma riskini arttırdığı bulgulanmıştır. Ayrıca TT genotipi ile GT ve TT genotipi karşılaştırıldığında risk farkının GG ve TT arasında daha fazla olduğu bulgulanmıştır.

Hastaların tümü ve şizofreni hastaları ayrı olarak ele alındığında, cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar arasında eNOS G894T G ve T allel frekansları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Bipolar bozukluk hastalarında cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan grup arasında eNOS G894T G ve T allel frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

UGT1A1 polimorfizmleri açısından hastaların tümü beraber değerlendirildiğinde cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır.

Benzer biçimde şizofreni hastalarında da UGT1A1 polimorfizmleri açısından cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastaların tümü ele alındığında CİB- olan grupta UGT1A1 geni (TA)₆ allel frekansı anlamlı oranda yüksek bulgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 1. Cilt Yenilenmiş 11. Baskı-2008 Sayfa 242-247
2. Virgıma A. Sadock, Aydın H. Bozkurt A. (çeviri editörleri) Kaplan&Sadock Klinik Psikiyatri Benjamin J. Sadock, İkinci Baskı Sayfa 174
3. Özdel O. Cinsel İşlev Bozukluklarının Anksiyete ve Depresyonla İlişkisi ile Organisite Ayrımında Nörofizyolojik İnceleme Yöntemlerinin Rolü. Uzmanlık tezi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Denizli 2001
4. Montejo-Gonzales AL, Llorca G, Izquierdo JA et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroksetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. J Sex & Marital Therapy 1997; 23: 176-94
5. Gitlin M. Sexual dysfunction with psychotropic drugs. Expert Opin Pharmacother 2003; 4(Suppl 12):2259-69
6. Yılmaz E., Güler J, İncesu C. Psikiyatrik İlaç Tedavilerine Bağlı Cinsel İşlev Bozuklukları Nöropsikiyatri arşivi Nöropsikiyatri Arşivi 2011; 48 Özel Sayı 1: 7-15
7. Masters WB, Johnson VE (1994) Human Sexual Behavior. İnsanda Cinsel Davranış, Sayın Ü (Çev. Ed.), İstanbul, Bilimsel ve Teknik Çeviri Yayınları Vakfı.

8. Kaplan HS (1974) The anatomy and physiology of the sexual response, Kaplan HS (Ed), The New Sex Therapy. New York, Brunner/Mazel, 27-56.
9. Stahl SM (2003) Temel Psikofarmakoloji. Taneli B, Taneli Y (Çev. Ed), İstanbul, Yelkovan Yayınevi.
10. Crenshaw TL, Goldberg JP (1996) Sexual aspects of neurochemistry. Crenshaw TL, Goldberg JP (Ed) Sexual Pharmacology. New York, W.W.Norton & Company.
11. Heaton JPW, Adams MA 2003. Update on central function relevant to sex: Remodelling the basis of Holstege G.(2005) Central nervous system control of ejaculation. World Journal of Urology, 23:109-114
12. Yüksel N. (editör) Temel Psikofarmakoloji Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. Bilimsel çalışma Birimleri Dizisi No:11 Sayfa 416-436)
13. Ahlenius S, Svensson L ve ark.(1981) Effects of a new type of 5HT reseptör agonist on male sexual behaviour. Pharmacol Biochem Behav 15: 785-792
14. Waldinger MD, Zwinderman AH, Oliver B. Antidepressants and ejaculation: A double blind, randomized, placebo-controlled, fixed dose study with paroxetine, sertraline, and nefazodone. Journal of clinical psychopharmacology

15. Bitran D, Hull EM. Pharmacological analysis of male rat sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 1987;11:365-389
16. Knegtering H, van der Moolen AE, Castelein S ve ark. (2003) What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology*, 28 (Suppl 2): 109-123.
17. Andersson KE.(2001) neuropsychology/pharmacology of erection. *International Journal of Impotence Research* 13:3;8-17
18. Cindy M. Meston ,PhD; Penny Frolich, The neurobiology of sexual function *MA Arch Psychiatry.*2000;57:1012-1030
19. Kriegsfeld LJ, Demas GE, Huang PL ve ark (1999) Ejaculatory abnormalities in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase (eNOS-1).*Physiol behav.* 67:561-6
20. AL Burnett. Novel nitric oxide signaling mechanisms regulate the erectile response. *International Journal of Impotence Research* (2004) 16, S15–S19
21. Sasaki M, Gonzalez-Zulueta M, Huang H, Herring WJ, Ahn S, et al. (2000) Dynamic regulation of neuronal NO synthase transcription by calcium influx through a CREB family transcription factor-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 8617–22
22. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu E.Cem, Herken H (editörler) Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi No:6 sayfa 1-13

23. Jablensky A (1993) The Epidemiology of Schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 6:43-52 World Health Organization (1979) Schizophrenia. An international follow-up study. New York: John Wiley
24. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu E.Cem, Herken H (editörler) Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi No:6 sayfa 28-53
25. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Metaanalysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:16-25.
26. Ingvar DH, Franzen G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974; 50: 425-462
27. Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootoong S ve ark. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995;378:176-179.
28. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 660-669.
29. Bertolino A, Knable MB, Saunders RC, Callicott JH, Kolachana B, Mattay VS ve ark. The relationship between dorsolateral prefrontal N-acetylaspartate measures and striatal dopamine activity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45(6):660-7.

30. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1474-1486.
31. Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry*. 1999;46(7):908-20
32. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Yenilenmiş 11. Baskı-2008 Sayfa 245-246
33. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161:3-57.
34. Üçok A., Soygür H. (editörler) Şizofreni Tedavi Kılavuzu Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi No:12 Sayfa 5-13
35. Vırgın A. Sadock MD, Hamdullah Aydın, Ali Bozkurt (çeviri editörleri) Kaplan&Sadock Klinik Psikiyatri Benjamin J. Sadock M.D., İkinci Baskı Sayfa 150-151
36. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu E.Cem, Herken H (editörler) Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi No:6 sayfa 352-385
37. Yüksel N. (editör) Temel Psikofarmakoloji Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. Bilimsel çalışma Birimleri Dizisi No:11 Sayfa 767-789

38. Yüksel N. (editör) Temel Psikofarmakoloji Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. Bilimsel çalışma Birimleri Dizisi No:11 Sayfa 789-804
39. Vırgıma A. Sadock MD, Hamdullah Aydın, Ali Bozkurt (çeviri editörleri) Kaplan&Sadock Klinik Psikiyatri Benjamin J. Sadock M.D., İkinci Baskı Sayfa 455
40. Vırgıma A. Sadock MD, Hamdullah Aydın, Ali Bozkurt (çeviri editörleri) Kaplan&Sadock Klinik Psikiyatri Benjamin J. Sadock M.D., İkinci Baskı Sayfa 483.
41. Stahl SM (2000) Psychosis and schizophrenia. Essential psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 2. Baskı, Cambridge. Cambridge University Pres, s.365-458
42. Stahl SM (2004) Symptoms and circuits part 3: Schizophrenia. J Clin Psychiatry
43. Üçok A., Soygür H. (editörler) Şizofreni Tedavi Kılavuzu Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi No:12 Sayfa 23-35
44. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Psychiatry 2004; 65(2): 177-86.
45. Citrome L. Adding lithium or anticonvulsants to antipsychotics for the treatment of schizophrenia: useful strategy or exercise in futility? J Clin Psychiatry 2009; 70(6): 932-3.

46. Glick ID, Bosch J, Casey DE. A double-blind randomized trial of mood stabilizer augmentation using lamotrigine and valproate for patients with schizophrenia who are stabilized and partially responsive. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29(3): 267-71.
47. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD005581.
48. Siris SG (1991) Diagnosis of secondary depression in schizophrenia: implications for DSM-IV. *Schizophr Bull*, 17:75-98.
49. Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 63(12), 1121–1128 (2002).
50. Kar N, Kar GC, editors Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence Vijaysagar KJ. Evaluation of sexual problems.. *Comprehensive Textbook of Sexual Medicine*. New Delhi: Jaypee Brothers Publishers; 2005. pp. 247–63.
51. Hong Liu-Seifert, Bruce J Kinon, Christopher J Tennant, Jennifer Sniadecki, Jan Volavka. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia treated with conventional antipsychotics or risperidone *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009; 5: 47–54.
52. Hocaoglu Ç., Celik F. H., Kandemir G., Guvelı H., Bahceci B. Sexual dysfunction in outpatients with schizophrenia in Turkey: a cross-sectional study *Shanghai Archives of Psychiatry*, 2014, Vol. 26, No. 6.

53. akmak S, Karakuş G, Evlice Y. E. Klinik Psikiyatri 2010;13:55-64
Şizofrenide Cinsel işlev Bozuklukları: Kesitsel Bir Değerlendirme Sexual
Dysfunction in Schizophrenia: A Cross-Sectional Evaluation.
54. Dossenbach M., Hodge A., Anders M., Be'la Molna'r, Peciukaitiene D.,
Krupka-Matuszczyk I., ve ark. Prevalence of sexual dysfunction in
patients with schizophrenia: international variation and underestimation.
International Journal of Neuropsychopharmacology (2005), 8, 195–201.
Copyright f 2005 CINP doi: 10.1017/S1461145704005012
55. Kesebir S., Pırıldar Ş. Şizofrenide Üreme ve Cinsel İşlevler, Antipsikotik
Sağaltımın Etkisi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003;13:88-93)
56. Stevens JR. Scizophrenia: reproductive hormones and the brain. Am J
Psychiatry 2002; 159: 713-719
57. Seeman MV.Reproductive hormones and psychosis. In: Late onset
schizophrenia. R. Howard, PV Rabins and DJ. Castle (eds) Wrightson
Biomedical Publishing Ltd, Philadephia. 1999: 165-181
58. Brambilla F. Neuroendocrine fuction in schizophrenia. Acta Psychiatr
Belg 1980; 80: 421-435
59. Kulkarni J, Hayes E, Gavrilidis E. Hormones and schizophrenia . Curr
opin Psychiatry 2012;25(2):89-95
60. Yüksel N (2007) Psikofarmakoloji, üçüncü baskı, Yüksel N (Ed), MN
Medikal ve Nobel, Ankara, s. 136-137

61. Haddad PM, Wieck A (2004) Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*, 64: 2291-2314
62. Knegtering H, van den Bosch R, Castelein S ve ark. (2008) Are sexual side effects of prolaktin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? *Psychoneuroendocrinology*, 33(6): 711-717
63. Smith S, Wheeler MJ, Murray R ve ark. (2002) The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamiz-pituitary-gonadal axis. *J Clin Psychopharmacol*, 22:109-114
64. Serretti, Alessandro; Chiesa, Alberto A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics May 2011 – Volume 26-issue 3- p 130-140
65. Wieck A, Haddad M. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review . *Br J Psychiatry* 2003; 182: 199 – 204
66. Zhang XR, Wang YX, Zhang ZJ, Li L, Reynolds GP (2012) The Effect of Chronic Antipsychotic Drug on Hypothalamic Expression of Neural Nitric Oxide Synthase and Dopamine D2 Receptor in the Male Rat. *PLoS ONE* 7(4): e33247. doi:10.1371/journal.pone.0033247
67. Zhang X. R., Zhang Z. J., Zhu R. X., Yuan Y.G. Jenkins T. A. Reynold G. P. Sexual dysfunction in male schizophrenia: influence of antipsychotic drugs, prolactin and polymorphisms of the dopamine D2 receptor genes *Pharmacogenomics* (2011) 12(8) 1127–1136

68. Verhulst J. Schizophrenia and sexual functioning. Hospital and Community Psychiatry 1981; 32: 259-262
69. Rowlands P. Schizophrenia and sexuality. Sexual and Marital Therapy 1995; 10, 47-61.
70. Sachs GS, Thase ME, Otto MW, Bauer M, Miklowitz D, Wisniewski SR et al. Rationale, design, and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). Biol Psychiatry, 2003; 53(11):1028-42.
71. Virginia A. Sadock MD, Hamdullah Aydın, Ali Bozkurt (çeviri editörleri) Kaplan&Sadock Klinik Psikiyatri Benjamin J. Sadock M.D., İkinci Baskı Sayfa 174-177
72. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 1. Cilt Yenilenmiş 11. Baskı-2008 Sayfa 337-420
73. Işık E. Duygu Durumu Bozuklukları, Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. İstanbul: Görsel Sanatlar Matbaası, 2003: 467-509.
74. Özcan S, Abay E. Bipolar bozukluğun genetiği. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2004; 5: 163-178
75. Aydemir Ö, Uluşahin A., Akdeniz F. (editörler) İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Kılavuzu Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi No:10 Sayfa 7

76. Aydemir Ö, Uluşahin A., Akdeniz F. (editörler) İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Kılavuzu Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi No:10 Sayfa 23-43
77. Aydemir Ö, Uluşahin A., Akdeniz F. (editörler). İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Kılavuzu Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi No:10 Sayfa 53-75
78. Yüksel N (editör) Temel Psikofarmakoloji Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. Bilimsel çalışma Birimleri Dizisi No:11 Sayfa 726)
79. Davis LL, Bartolucci A, Petty F (2005) Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo controlled study J.Affect disord, 85: 259-266
80. Ghaemi NS, Gilmer WS, Goldberg JF ve ark. (2007) Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study J Clin Psychiatry 68: 1839-1840
81. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM (2009) Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. The British J Psychiatry, 194:4-9
82. Ghadirian AM , Annable L, Bélanger MC. Am J Psychiatry. Lithium benzodiazepines and sexual function in bipolar patients 1992 Jun;149(6):801-5.

83. Judd LL, Hubbard B, Janowsky DS, Huey LY, Attewell PA. Arch Gen Psychiatry. The effect of lithium carbonate on affect, mood, and personality of normal subjects. 1977 Mar;34(3):346-51
84. Kolomazník M, Svejnová D, Janousek I, Šůva J Cas Lek Cesk. Lithium and male sexuality 1980;119(17-18):521-6.
85. Allagui MS, Hfaiedh N, Croute F, Guerhazi F, Vincent C, Soleilhavoup JP, El Feki A. C R Biol. Side effects of low serum lithium concentrations on renal, thyroid, and sexual functions in male and female rats 2005 Oct-Nov;328(10-11):900-11. Epub 2005 Sep 26
86. Sadeghipour H, Dehghani M, Ghasemi M, Riazi K, Asadi S, Ebrahimi F, Honar H, Hajrasouliha AR, Tavakoli S, Sianati S, Dehpour AR. Eur J Pharmacol. The nonadrenergic noncholinergic-mediated relaxation of corpus cavernosum was impaired in chronic lithium-treated rats: improvement with l-arginine. 2008 May 31;586(1-3):300-5. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.02.054. Epub 2008 Feb 29.
87. Xiaotian X, Hengzhong Z, Yao X, Zhipan Z, Daoliang X, Yumei W. J Clin Neurosci. Effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function, sexual function and sperm parameters in Chinese Han men with epilepsy 2013 Nov;20(11):1492-7. doi: 10.1016/j.jocn.2012.11.028. Epub 2013 Aug 9.
88. Aldemir E, Akdeniz F (2009) Valproatın erkek üreme işlevleri üzerine etkisi. Turk Psikiyatri Derg; 20(4): 376-84

89. Szupera Z. Ideggyogy Sz. The role of the antiepileptic drugs at the development of the sexual dysfunctions in male epileptic patients]. 2007 Jan 20;60(1-2):4-13
90. Verrotti A., D'Egidio C., Mohn A., Coppola G., Parisi P, and Chiarelli F. Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS *Epilepsia*, 52(2):199–211, 2011 doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02897.
91. Aldemir E., Akdeniz F., Altay A. B., Arıcı Ş., Umul M., Aydın H.H, Çelebisoy M., Vahip S Valproatla İlişkili Üreme Hormon Bozuklukları: Bipolar Erkekler Epilepsili Erkekler Kadar Risk Altında mı?. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2012;23
92. Yüksel N. (editör) Temel Psikofarmakoloji Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. Bilimsel çalışma Birimleri Dizisi No:11 Sayfa 1051.
93. Werneke U, Northey S, Bhugra D. *Acta Psychiatr Scand*. Antidepressants and sexual dysfunction 2006 Dec;114(6):384-97
94. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 3:10-21
95. Schweitzer I, Maguire K, Ng C Aust N Z Sexual side-effects of contemporary antidepressants *J Psychiatry*. 2009 Sep;43(9):795-808. doi: 10.1080/00048670903107575)

96. Zalina Zahari, Lay Kek Teh, Rusli Ismail and Salleh Mohd Razali. Influence of DRD2 polymorphisms on the clinical outcomes of patients with schizophrenia *Psychiatric Genetics* 2011, 21:183–189
97. Arinami T, Gao M, Hamaguchi H, Toru M. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. *Hum. Mol. Genet.* 1997; 6: 577–582
98. Jonsson EG, Nöthen MM, Grünhage F et al. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationship to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol. Psychiatry.* 1999; 4: 290– 296
99. Cui,H., Nishiguchi,N.,Yanagi,M.,Fukutake,M.,Mouri,K.,Kitamura,N.,et al. (2010).A putative cis-acting polymorphism in the NOS1 gene is associated with schizophrenia and NOS1 immunoreactivity in the postmortem brain. *Schizophr.Res.* 121,172 178. doi:10.1016/j.schres.2010.05.003
100. Akbay R. Koroner Arter Hastalığı Olan Bireylerde Endotelial Nitrik Oksit Sentaz Gen Polimorfizmi ve Nitrik Oksit Düzeylerinin Araştırılması (uzmanlık tezi) Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı 2008
101. Rachel Sparks, Cornelia M Ulrich, Jeannette Bigler, Shelley S Tworoger, Yutaka Yasui, Kumar B Rajan et all. UDP-glucuronosyltransferase and sulfotransferase polymorphisms, sex hormone concentrations, and tumor receptor status in breast cancer patients *Breast Cancer Res* 2004, 6:R488-R498 (DOI 10.1186/bcr818)

102. Balcı, M., Aslan Y., Aydın, A. Ö., Kayalı M., Tuncel A., Atan A. Türk Erkeklerinde Cinsel Fonksiyon Bozukluğu Taraması A nket Çalışması. Ortadoğu Medical Journal / Ortadoğu Tıp Dergisi. 2012, Vol. 4 Issue 3, p108-113. 6p
103. Ege E, Akın B, Yaralı S, Arslan N. B. Sağlıklı Kadınlarda Cinsel Fonksiyon Bozukluğu Sıklığı ve Risk Faktörleri. TUBAV bilim dergisi Yıl: 2010, Cilt:3, Sayı:1, Sayfa:137-144
104. Ghadirian AM, Chouinard G, Annable L J Nerv Ment Dis. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. 1982 Aug;170(8):463-7
105. Üçok A, İncesu C, Aker T ve ark. (2007) Sexual dysfunction in patients with schizophrenia on antipsychotic medication. Eur Psychiatry, 22:328-333
106. Ceviz H. Bipolar I Bozukluğu Olan Hastalarda ve Eşlerinde Cinsel İşlev Bozukluğu ve Etkileyen Faktörler (tıpta uzmanlık tezi) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 2013. Tez No: 339691
107. Keklik AC. Bipolar Bozukluğu Olan Hastalarda Metabolik Sendrom ve Cinsel İşlev Bozukluğu İlişkisinin Değerlendirilmesi (tıpta uzmanlık tezi) İstanbul Bakırköy Prof Dr Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2010
108. Özerdoğan N., Saymer F. D., Köşgeroğlu N., Ünsal A 40–65 Yaş Grubu Kadınlarda Cinsel Fonksiyon Bozukluğu Prevalansı, Depresyon Ve Diğer İlişkili Faktörler

109. Edward O. Laumann, PhD; Anthony Paik, MA; Raymond C. Rosen. Sexual Dysfunction in the United States Prevalence and Predictors PhD JAMA. 1999;281(6):537-544. doi:10.1001/jama.281.6.537
110. Çakmak S. Şizofrenik bozuklukta cinsel işlev bozuklukları-kesitsel bir değerlendirme. Çakmak. Uzmanlık Tezi Çukurova üniversitesi tıp fakültesi psikiyatri anabilim dalı 2010
111. Kuruvilla A, Peedicayil J, Srikrishna G, et al. A study of serum prolactin levels in schizophrenia: comparison of males and females. Clin Exp Pharmacol Physiol 1992; 19: 603-6
112. Wode-Helgodt B, Eneroth P, Fryo B, et al. Effect of chlorpromazine treatment on prolactin levels in cerebrospinal fluid and plasma of psychotic patients. Acta Psychiatr Scand 1977; 56 280-93
113. Ögel K, Tamar D, Özmen E, Aker T, Sağduyu A, Boratav C, Liman O. İstanbul Örnekleminde tütün (sigara) kullanım yaygınlığı. Psikiyatrik Araştırmalar ve Eğitim Merkezi
114. Can G., Özlü T. (1999) Trabzon il merkezinde sigara içme sıklığı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp dergisi, 16 (3): 200-203
115. Alp Üçok, , Aslıhan Polat, , Oya Bozkurt, and Handan Meteris, Cigarette smoking among patients with schizophrenia and bipolar disorders Psychiatry and Clinical Neurosciences (2004), 58, 434–437
116. Kurt H, Dikmen M • Başaran A. Yenilmez C, Ozdemir F, Degirmenci İ, Gunes H. V. Kucuk M. U. Mutlu F. Dopamine D2 receptor

gene -141C Insertion/Deletion polymorphism in Turkish schizophrenic patients *Mol Biol Rep* (2011) 38:1407–1411 DOI 10.1007/s11033-010-0244-6

117. Lafuente A, Bernardo M, Mas S, et al. -141C Ins/Del polymorphism of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia in a Spanish population. *Psychiatr Genet* 2008; 18: 122–127
118. Akio Hime1, Jun Koh, Jun Sakai, Yasushi Inada, Kazuyo Akabame, Hiroshi Yoneda. The influence on the schizophrenic symptoms by the DRD2Ser/Cys311 and -141C Ins/Del polymorphisms *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (2002), 56, 97–102
119. Vita Dolz'an, Blanka Kores Plesnic'ar, Alessandro Serretti, Laura Mandelli, Bojan Zalar, Jure Koprivs'ek, and Katja Breskvar. Polymorphisms in Dopamine Receptor DRD1 and DRD2 Genes and Psychopathological and Extrapyrarnidal Symptoms in Patients on Long-Term Antipsychotic Treatment *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 144B:809–815 (2007).
120. Aslan S, Yirmibes Karaoguz M., Yapıcı Eser H., Kan Karaer D., Taner E. Comparison of DRD2 rs1800497 (TaqIA) polymorphism between schizophrenic patients and healthy controls: Lack of association in a Turkish sample. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2010; 14: 257–261
121. Noble, E. P., Blum, K., Ritchie,T., et al (1991) Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, 48, 648^654

122. Thompson, J., Thomas, N., Singleton, A., et al (1997) D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1A polymorphism: reduced dopamine receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics*, 7, 479-484
123. Sinici İ., Güven E. O., Serefoğlu E., and Hayran M. T-786C Polymorphism in Promoter of eNOS Gene as Genetic Risk Factor in Patients With Erectile Dysfunction in Turkish Population
124. Yung-Chin Lee, Chun-Hsiung Huang, Chii-Jye Wang, Chia-Chu Liu, Wen-Jeng Wu, Lin-Li Chang and Hui-Hui Lin. The associations among eNOS G894T gene polymorphism, erectile dysfunction and related risk factors
125. N.S. Nishevitha, T. Angeline & Nirmala Jeyaraj Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) Glu298→Asp polymorphism (G894T) among south Indians *Indian J Med Res* 129, January 2009, pp 68-71
126. Mousa Mayali A. R., Ebrahimi A., Tajemiri A., Sadeghi Fard V., Abdan Z. Association of the G894T polymorphism of NOS3 gene with catatonic schizophrenia: an Iranian case-control study *International Journal of Basic- Biosciences* 2013, volume 1, issue 1, pages: 26-33 issn 2311-370
127. Rei Yasukawa, Tsuyoshi Miyaoka, Hideaki Yasuda, Maiko Hayashida, Takuji Inagaki, Jun Horiguchi Increased urinary excretion of biopyrrins, oxidative metabolites of bilirubin, in patients with schizophrenia *Psychiatry Research* 153 (2007) 203-207

128. Rajiv Radhakrishnan, Milanduth Kanigere, Jayakumar Menon, Sam Calvin, Annuncia Janish, Krishnamachari Srinivasan Association between unconjugated bilirubin and schizophrenia. *Psychiatry Research* 189 (2011) 480–482)
129. N. Müller, P. Schiller, M. Ackenheil Coincidence of Schizophrenia and Hyperbilirubinemia *Pharmacopsychiat.* 24 (1991) 225-228
130. Burchell B, Hume R. Molecular genetic basis of Gilbert's syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 960 – 966
131. Vítek, L., Novotná, M., Leníček, M., Novotný, L., Eberová, J., Petrásek, J., Jirsa, M., 2010. Serum bilirubin levels and UGT1A1 promoter variations in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 178, 449–450
132. Paivi Uutela, Laura Karhu, Petteri Piepponen, Mikko Kaanenmäki, Raimo A. Ketola,§ and Risto Kostiainen Discovery of Dopamine Glucuronide in Rat and Mouse Brain Microdialysis Samples Using Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry *Anal. Chem.* 2009, 81, 427–434
133. Ozkurkçugil A, Aydemir O, Yildiz M, Danaci AE, Koroglu E. [Validity and reliability of Turkish version for Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)]. *İlaç ve Tedavi Dergisi.* 1999; 12: 233–236. Turkish

134. McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J. Sex. Marital Ther.* 26(1), 25–40 (2000)
135. The reliability and validity of Arizona sexual experiences scale in Turkish ESRD patients undergoing hemodialysis. *Int J Impot Res* 2004 Dec;16(6):531-4
136. Aydemir Ö, Köroğlu E. *Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler* .2012 sayfa 46-47
137. Aydemir Ö, Köroğlu E. *Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler* 6. Baskı, 2012 sayfa 71-72
138. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin Güvenilirliği ve Geçerliliği Düşünen Adam 4 (2) 1991 :14-15
139. Erol Oksay S., Aksaray G., Kaptanoğlu C., Bal C. Calgary Depresyon Ölçeği'nin Şizofreni Hastalarında Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2000; 11(4): 278-284
140. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6: 278-296
141. Williams BW. A Structered interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Archais General Psychiatry*; 1978; 45:742-7.

142. A. Akdemir, M.H. Türkçapar, S.D. Örsel, N. Demirergi, I. Dag, and M.H. Özbay. Reliability and Validity of the Turkish Version of the Hamilton Depression Rating Scale Comprehensive Psychiatry Volume 42, Issue 2, March 2001, Pages 161–165
143. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity, and sensitivity. Br J Psychiatry 1978; 133: 429-435
144. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F. Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2001; 13: 107-114
145. Guy W (1976) Clinical Global Impressions. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised. National Institute of Mental Health, Rockville, MD
146. Aydın H, Tamam L, Ünal M. Anksiyöz depresyonun klinik özellikleri Anadolu Psikiyatri Dergisi 2009 10:11-17