

## Klinik Araştırma

# Şizofreni Hastalarında Serum Osteopontin Düzeylerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Zerrin KUTLU<sup>1,a</sup>, Zekai HALICI<sup>2</sup>, Halil ÖZCAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

<sup>2</sup>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

<sup>3</sup>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

## ÖZET

**Amaç:** Şizofreni hastalarının yaşam tarzlarından dolayı osteoporoz (OP) ve kırık riski altındadırlar. Bu çalışmada, kemik döngüsünde önemli rolü olan ve osteoporotik sürece katkı sağlayan osteopontin (OPN) belirtecinin, şizofreni hastaları ve kontrol grubundaki düzeylerini karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesine Haziran 2019-Eylül 2019 tarihleri arasında Psikiyatri polikliniğine başvuran ve/veya servisinde yatan 18-65 yaş arasındaki şizofreni tanısı alan hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden, en az 2 aydır travma ve deformite öyküsü bulunmayan hastalardan, kontrol grubu ise psikiyatrik, travma ve deformite öyküsü olmayan, 18-65 yaş arasında, hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından benzer kişilerden oluşturuldu. G\*Power3.1 programı kullanılarak yapılan Power analizi sonucunda tespit edilen örneklem sayısı toplam 110 kişi (kontrol: 55, hasta: 55) olarak belirlendi. Şizofreni tanısı konulan hastaların her birinden alınan serum örneklerinde osteopontin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

**Bulgular:** Kontrol ve hasta grubuna ait serum OPN düzeyleri incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi.

**Sonuç:** Araştırmamız da OPN düzeyleri şizofreni hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda benzer olarak bulundu. Şizofrenide OP sık görülmesinde OPN'den daha farklı mekanizmaların etkisi olabileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar Sözcükler:** Osteopontin, Osteoporoz, Şizofreni.

## ABSTRACT

### Comparison of Serum Osteopontin Levels with Healthy Controls in Schizophrenia Patients

**Objective:** Patients with schizophrenia are at risk of osteoporosis (OP) and fractures due to their lifestyle. In this study, it was aimed to compare the levels of osteopontin (OPN) marker, which has an important role in bone turnover and contributes to the osteoporotic process, in schizophrenia patients and the control group.

**Material and Method:** From this study, patients who applied to the psychiatry outpatient clinic of Atatürk University Research Hospital between June 2019 and September 2019 and / or who were diagnosed with schizophrenia between the ages of 18-65 years and who did not have a history of trauma and deformity for at least 2 months. The group consisted of 18-65 years old patients with no history of psychiatric, trauma and deformity, and similar people in terms of age, gender and educational background. The number of samples determined as a result of power analysis using the G \* Power 3.1 program as 110 (control: 55, patient: 55). In serum samples taken from each of the patients diagnosed with schizophrenia, OPN levels were measured by the ELISA method.

**Results:** When the serum OPN levels of the control and patient groups were examined, no statistically significant difference was detected between the two groups.

**Conclusion:** In our study, OPN levels were similar in schizophrenia patients and control groups. We think that different mechanisms other than OPN may have an effect on the frequent occurrence of osteoporosis in schizophrenia.

**Keywords:** Osteopontin, Osteoporosis, Schizophrenia.

**Bu makale atıfta nasıl kullanılır:** Kutlu Z, Halıcı Z, Özcan H. Şizofreni Hastalarında Serum Osteopontin Düzeylerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması. Fırat Tıp Dergisi 2021; 26(2): 74-78.

**How to cite this article:** Kutlu Z, Halici Z, Ozcan H. Comparison of Serum Osteopontin Levels with Healthy Controls in Schizophrenia Patients. Firat Med J 2021; 26(2): 74-78.

Psikiyatrinin önemli hastalıklarından olan şizofreni, kişinin duyu, düşünce, davranış ve algılamalarında önemli ölçüde bozukluklara yol açan, bireyin kendisinin ve etrafındakilerin yaşamını önemli ölçüde etkileyen ağır, kronik ruhsal bir hastalıktır (1).

Şizofreni hastalarında belirlenen birçok komorbidite bulunmaktadır. Son zamanlarda kemik kırıkları ve osteoporoz (OP) sık rastlanan bir komorbidite olarak dikkat çekmektedir. Bunun nedeni olarak şizofreni

hastalarında fiziksel aktivite eksikliği, kullanılan ilaçlar özellikle antipsikotikler, dengesiz diyet, ultraviyole maruziyeti ve/veya vitamin D eksikliği gibi çeşitli faktörlerin kemik mineral yoğunluğunu (KMY) etkilediği ve bu nedenlerden dolayı şizofreni hastalarının OP ve kırık riski altında olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca alkol, madde bağımlılığı ve aşırı sigara kullanımı gibi şizofreni hastalarında sıkça görülen durumlarda da OP riskinin arttığı bildirilmiştir (2). Yapılan bir çalışmada (3) şizofreni hastalarında OP

<sup>a</sup>Yazışma Adresi: Zerrin KUTLU, Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Tel: 0442 231 5233

Geliş Tarihi/Received: 17.06.2020

e-mail: kutluzerrin@atauni.edu.tr

Kabul Tarihi/Accepted: 13.10.2020

riski diğer bireylere göre 2.5 kat daha fazla (4) ve kırık riski ise sağlıklı genel popülasyon kontrolleri ile kıyaslandığında %70 oranında daha fazla olduğu bulunmuştur (5).

Şizofrenik bozuklukların semptomatik tedavisinde antipsikotikler kullanılmaktadır (6). Antipsikotiklerin kısa ve uzun dönem kullanılmasına bağlı olarak ortaya çıkan en önemli yan etkilerden biri de hiporprolaktinomidir. Hiperprolaktinemi ise kemik rezorpsiyonu ve şekillenmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda da şizofreni hastalarında antipsikotiklerin kullanımının OP ve/veya KMY'nun azalmasında önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (7-10).

Osteoporoz ve kırık riski, kemik kütlelerinin korunamaması ve mikromimarisinin bozulması sonucu meydana gelir (11). Kemik kütlelerinin korunması, kemik dokuda bulunan osteoblast hücreleri tarafından yeni kemik oluşumu ve osteoklast hücreleri tarafından kemik rezorpsiyonu gibi iki zıt aktivitenin eş zamanlı bir şekilde çalışması sonucu oluşur (11, 12).

Kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde kullanılan belirteçler kemik oluşumu ve rezorpsiyonu belirteçleri olarak sınıflandırılırlar. OPN, osteoklastların hem farklılaşmasını indükleyerek hem de aktivitesini artırıp kemik mineral birikimini inhibe ederek osteoporotik sürece katkı sağlar (13, 14).

OPN, yüksek oranda kemik dokuda sentezlenen edilen, epitelyal hücreler, endotelyal, immün hücreler ve kemik hücreleri gibi çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen yüksek oranda fosforile ve glikozile edilmiş bir sialoproteindir (15, 16). OPN, kemiğin mineralize edilmiş hücre dışı matriksinin belirgin bir bileşeni olup, kemik mineralizasyonu, immün hücre fonksiyonunun düzenlenmesi, anjiyogenez, inflamasyon, yara iyileşmesi, kalsifikasyon inhibisyonu, kemik döngüsü diyabet, kanser, inflamasyon, tümör hücresi fenotipinin kontrolü ve hücre aktivasyonu gibi görevleri olan multifonksiyonel bir protein olarak görev yapar (15, 17). Osteopontin, kalsiyum ve hidroksiapatitin bağlandığı kemik dokunun matriksinde yer alır ve hücre dışında birikir. Kemiğin inorganik kısmı olan hidroksiapatit ile OPN'nin bağlanması hem hidroksiapatit kristallerinin gelişimini engelleyerek kemik mineralizasyonunu inhibe eder (18) hem osteoblast (19) ve osteoklast hücrelerinin farklılaşmasını (20) hem de adhezyonunu teşvik eder (19, 20). Osteoklastların kemiğe yapışmasında anahtar rol oynayan OPN (21), integrin bağlayıcı bir protein olarak kemik iyileşmelerinde, kemiğin yeniden oluşum ve mineralizasyonun da önemli rol oynamaktadır (22-24). Yapılan bir çalışmaya göre, yüksek OPN düzeylerinin kemik turnover'ın da azalmaya ve buna paralel olarak kemik erimesine neden olduğu tespit edilmiştir (24). Bu bilgiden yola çıkarak, şizofreni hastalarının serumlarında mevcut ya da gelecekteki muhtemel osteoporozun erken tanısında kullanılacak OPN'in düzeylerini araştırmayı ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmayı planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Etik, Hasta Seçim Kriterleri ve Onay

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'unun B.30.2.ATA.0.01.00/309 sayılı ve 95 nolu kararıyla etik kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir. Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesine Haziran 2019-Eylül 2019 tarihleri arasında Psikiyatri polikliniğine başvuran ve/veya servisinde yatan 18-65 yaş arasındaki şizofreni tanısı alan hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden, en az 2 aydır travma ve deformite öyküsü ve kronik bir hastalığı bulunmayan hastalardan ardışık olarak 55 kişi çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu ise psikiyatrik, travma ve deformite öyküsü olmayan, 18-65 yaş arasında, hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından benzer 55 sağlıklı kişide oluşturuldu. Çalışmaya kaydolmadan önce hastalara (ve/veya yakınlarına) araştırmanın amacı hakkında ayrıntılı olarak bilgi verildi ve katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınarak çalışmaya dahil edildi. Hasta adları ve dosya numaraları gizli tutuldu ve benzersiz tanımlama kodları verildi.

### Örneklem Büyüklüğü

Çalışmanın istatistiksel olarak anlamlı olması için; G\*Power 3.1 programı kullanıldı. G\*Power programı kullanılarak yapılan Power analizi sonucunda serum OPN düzeyleri için effect size d (etki boyutu): 0.7 alındığında Power: 0.95 ve  $\alpha$ : 0.05 için tespit edilen örneklem sayısı kontrol (n :55) ve hasta grubu (n :55) olmak üzere toplam 110 kişi olarak belirlendi (Şekil 1).

**t tests** - Means: Difference between two independent means (two groups)

<b>Analysis:</b>	A priori: Compute required sample size
<b>Input:</b>	Tail(s) = Two
	Effect size d = 0.7
	$\alpha$ err prob = 0.05
	Power (1- $\beta$ err prob) = 0.95
	Allocation ratio N2/N1 = 1
<b>Output:</b>	Noncentrality parameter $\delta$ = 3.6708310
	Critical t = 1.9821735
	Df = 108
	Sample size group 1 = 55
	Sample size group 2 = 55
	Total sample size = 110
	Actual power = 0.9533297

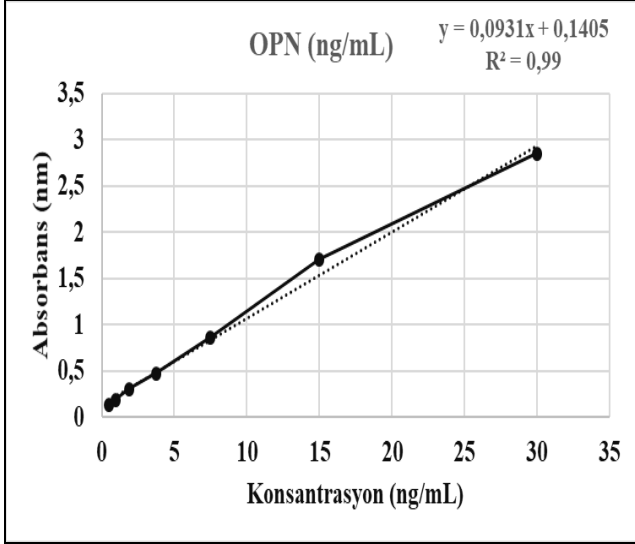
Şekil 1. Power analiz protokolü.

### Biyokimyasal Analizler

Şizofreni tanısı alan hastalardan her birinden 5 mL venöz kan örnekleri Jelli vakutainer tüplerine alındı. Alınan kan örnekleri 1800 g'de 5 dk santrifüj (Hettich UNIVERSAL 32R®, İngiltere) edildikten sonra serum örnekleri elde edildi.

Serum OPN düzeyleri eBioscience Human Osteopontin Platinum ELISA (BMS2066) kitiyle ölçüldü. Bütün reaktifler ve örnekler deneye başlamadan 30dk önce oda sıcaklığında (18-25°C) bekletilerek çözünmeye bırakıldı. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda

konsantrasyonları 0.47-30 ng/mL (0.47; 0.94; 1.88; 3.75; 7.5; 15; 30ng/mL) arasında değişen standartlar hazırlandı ve prosedür uygulandı. Serum OPN düzeyleri standart grafik (Şekil 2) üzerinden hesaplandı ve sonuçlar sağlıklı kontrollerden elde edilen değerlerle kıyaslandı.



Şekil 2. Osteopontin standart grafiği.

### İstatistiksel Analiz

Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA) for Windows 20 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, iki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığından Independent Samples t testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında ortalama±standart sapma olarak verilerek, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

### BULGULAR

#### Grupların Demografik Bilgilerine Ait Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 55 şizofreni tanılı hastaların (32 kadın, 23 erkek) yaş aralığı 18-65 arasında (37,34), 55 kontrol grubunun (30 kadın, 25 erkek) yaş aralığı ise 18-53 arasındaydı (35,41). Şizofreni tanısı alan hastaların ve kontrol grubu bireylerinin yaş ortalaması ( $p = 0.591$ ) ve cinsiyet ( $p = 0.058$ ) açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

#### Şizofreni Hastalarına ve Kontrol Grubuna Ait Serum OPN Düzeyleri

Şizofreni hastalarına ve kontrol grubuna ait serum OPN düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Kontrol ve hasta grubuna ait serum osteopontin seviyeleri.

	Ort ± SS	p değeri
Kontrol grubu	13.24±2.50	0.136
Şizofreni hastaları	12.22±3.72	

Şizofreni hastalarına ve kontrol grubuna ait serum OPN düzeyleri incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ( $p = 0.136$ ).

### TARTIŞMA

Yaptığımız bu çalışmada, şizofreni hastalarına ait serum OPN düzeyleri ile kontrol grubuna ait bireylerin serum OPN düzeyleri kıyaslandığında benzer sonuçlar elde edildi. Çalışmamızın sonuçları bir bütün olarak incelendiğinde, şizofreni hastalarının serum OPN düzeyleri ile ilgili hipotezimizle uyumlu sonuçlar elde edilmedi.

Yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarının yaşam tarzlarından dolayı KMY'lerinin düşük olduğu (7, 25), KMY'si düşük olan hastaların serum OPN düzeyleri incelendiğinde, kontrol grubu serum OPN düzeylerine oranla oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir (26). Ayrıca serum OPN düzeyi üzerine yapılan bir çalışmada (24), kemik kırığı olan hastalarda serum OPN düzeyleri, kemik kırığı olmayan hastalara oranla oldukça yüksek olduğu rapor edilmiştir. Yapılan bir diğer çalışmada (27), OPN düzeyi ile KMY'da azalma, kemik döngüsü belirteçleri ve osteoporotik fraktürler arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir. Yapılan bir diğer çalışmada (26), serum OPN düzeyleri ile şizofreni hastalarının yaşları arasında bir korelasyon olduğu belirlenmiştir. Yaptığımız çalışmada hem kontrol grubuna ait bireylerin hem de şizofreni hastalarının yaşlarının genel olarak genç olduğu ve bundan kemik rezorpsiyonunun çok artmamış olabileceği ve bunun da sonuçlarımızı etkilemiş olabileceği düşünülebilir (7, 28, 29).

Bizim çalışmamızda şizofreni tanısı almış ve antipsikotik ilaç kullanan hasta gruplarımızın serum OPN düzeyleri sağlıklı grup serum OPN düzeylerine benzer sonuçlar vermiştir. Bu sonuçlarımızı incelediğimizde şizofreni hastalarında oluşabilecek OP'da OPN'den daha farklı mekanizmalarında incelenmesi gerektiğini göstermiştir. Yukarıda da belirttiğimiz gibi osteoporozun birkaç farklı moleküler mekanizması bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi de OPN'dir. Farklı mekanizmaların incelenmesi ve şizofrenide oluşabilecek osteoporozun moleküler ayağının tespiti, şizofreni bağlı osteoporozun önlenmesi ve tespitinden önemli destekler sağlayacağını düşünmekteyiz. Çalışma ileri de çok daha geniş merkezlerde kullanılan ilaçlar, hastalık süresi ve serum OPN düzeylerini etkileyebilecek parametreleri de göz önünde bulundurarak diğer osteoporoz mekanizmaları da incelenerek genişletilmelidir.

**KAYNAKLAR**

1. Hu Y, Fang Z, Yang Y, Rohlsen-Neal D, Cheng F, Wang JJSr. Analyzing the genes related to nicotine addiction or schizophrenia via a pathway and network based approach. *Sci Rep* 2018; 8: 2894.
2. Döngel BD, Tamam L, Kir GY. Şizofrenide görülen tıbbi durumlar/Comorbid medical conditions in schizophrenia. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2017; 9: 363.
3. Lally J, Sahl AB, Murphy KC, Gaughran F, Stubbs BP. Serum prolactin and bone mineral density in schizophrenia: a systematic review. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2019; 17 3: 333.
4. Stubbs B, De Hert M, Sepehry A et al. A meta-analysis of prevalence estimates and moderators of low bone mass in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130: 470-86.
5. Stubbs B, Gaughran F, Mitchell AJ et al. Schizophrenia and the risk of fractures: a systematic review and comparative meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 37: 126-33.
6. Naidoo U, Goff D, Klibanski A. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 97-108.
7. Dogan BS, Bulut S, Görkem AD et al The effect of antipsychotics on bone mineral density and sex hormones in male patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2016; 28: 255-62.
8. Kingır ZB, Kumral ZNÖ, Çam ME et al Effects of dapagliflozin in experimental sepsis model in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2019; 25: 213-21.
9. Okita K, Kanahara N, Nishimura M et al Second-generation antipsychotics and bone turnover in schizophrenia. *Schizophr Res* 2014; 157: 137-41.
10. Naidoo U, Goff D, Klibanski AJP. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 97-108.
11. Szulc PP, Endocrinology RC, Metabolism. Bone turnover: Biology and assessment tools. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32: 725-38.
12. Pietrzyk B, Smertka M, Chudek JM. Sclerostin: Intracellular mechanisms of action and its role in the pathogenesis of skeletal and vascular disorders. *Adv Clin Exp Med* 2017; 26: 1283-91.
13. Akçay YŞ, Sarıfakıoğlu B, Şengül İ, Çetin N. Yeni tanı alan postmenopozal osteoporozda kemik döngüsü belirteçleri kırık riski ile ilişkili midir? Kesitsel, klinik çalışma. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2015; 21: 58-62.
14. Standal T, Borset M, Sundan AO. Role of osteopontin in adhesion, migration, cell survival and bone remodeling. *Exp Oncol* 2004; 26: 179-84.
15. Icer MA, Gezmen K. The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clin Biochem* 2018; 59: 17-24.
16. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Wesson J, Johnson R, Hughes JJQ. Osteopontin-a molecule for all seasons. *Qjm* 2002; 95: 3-13.
17. Sase SP, Ganu JV, Nagane NG. Osteopontin: A novel protein molecule. *Indian Medical Gazette* 2012: 62-6.
18. Addison WN, Masica DL, Gray JJ, McKee MD. Phosphorylation-dependent inhibition of mineralization by osteopontin ASARM peptides is regulated by PHEX cleavage. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res* 2010; 25: 695-705.
19. Suzuki K, Zhu B, Rittling SR et al. Colocalization of intracellular osteopontin with CD44 is associated with migration, cell fusion, and resorption in osteoclasts. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1486-97.
20. Luukkonen J, Hilli M, Nakamura M et al. Osteoclasts secrete osteopontin into resorption lacunae during bone resorption. *Histochem Cell Biol* 2019; 151: 475-87.
21. Singh A, Gill G, Kaur H, Amhmed M, Jakhu HJPio. Role of osteopontin in bone remodeling and orthodontic tooth movement: a review. *Prog Orthod* 2018; 19: 1-8.
22. Chatakun P, Núñez-Toldrà R, López ED et al. The effect of five proteins on stem cells used for osteoblast differentiation and proliferation: a current review of the literature. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71: 113-42.
23. Huan JL, Xing L, Qin XJ et al. Expression and clinical significance of osteopontin in calcified breast tissue. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 5219-23.
24. Filardi T, Carnevale V, Massoud R et al. High serum osteopontin levels are associated with prevalent fractures and worse lipid profile in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2019; 42: 295-301.
25. Özsoy S, Eşel E, Turan T ve ark. Depresyonlu hastalarda kemik mineral yoğunluğunda değişiklik var mı. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005; 16: 77-82.
26. Cho EH, Cho KH, Lee HA, Kim S. High serum osteopontin levels are associated with low bone mineral density in postmenopausal women. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 1496-9.
27. Ergan SA, Yiğitbaşı T, Yılmaz G, Sarıkaya NO, Arslan B. Romatoid Artritli Hastalarda Plazma Osteopontin Düzeyi ve Hastalık Aktivasyonu İlişkisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2014; 60 (Özel Sayı 1): 30-5.

28. Karakuş G, Kocal Y, Sert DD. Şizofreni: Etyoloji, klinik özellikler ve tedavi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2017; 26: 251-67.
29. Gupta AK, Kumar GK, Rani K et al. 2D-Dige as a strategy to identify serum protein biomarkers to monitor pharmacological efficacy in dopamine-dictated states of Parkinson's disease and schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat 2019; 15: 1031.

Zerrin KUTLU	0000-0002-6279-9810
Zekai HALICI	0000-0001-6854-6059
Halil ÖZCAN	0000-0001-7412-7774