

Antipsikotiklere Bağlı Hiperprolaktinemi

Antipsychotic-induced Hyperprolactinemia

Süheyla Doğan Bulut, Serdar Bulut, Esra Alataş

Özet

Sıklıkla hamilelikte meme bezinin büyümesi, laktasyon için süt sentezi ve hazırlanması gibi görevleri ile bilinen prolaktinin günümüzde, bu etkilerinin dışında da pek çok işleve sahip olduğu bilinmektedir. Psikiyatride sıklıkla kullanılan antipsikotikler ve antidepresanlar da hiperprolaktinemi yapabilmektedir. Özellikle tipik antipsikotiklerin ön hipofizdeki D2 reseptörlerini bloke ederek birincil olarak prolaktin seviyelerini yükselttikleri görüşü mevcuttur. Atipik antipsikotiklerin hiperprolaktinemi üzerine etkileri farklılık gösterir. Hiperprolaktinemi; oligomenore, polimenore ve amenore gibi menstrual düzensizliklere ek olarak galaktore, jinekomasti, cinsel işlev bozuklukları, infertilite, kadınlarda akne ve hirsütizm, kilo alımı, obezite ve duygudurum değişikliklerine yol açmaktadır. Uzun süreçte hiperprolaktinemi kemik yoğunluğunda azalma ve osteoporozu yol açabilir. Bu makalede antipsikotiklerin hiperprolaktinemi yan etkileri ve bu yan etkilere yönelik tedavi yaklaşımları gözden geçirilecektir.

Anahtar sözcükler: Antipsikotik ilaçlar, prolaktin, hiperprolaktinemi.

Abstract

Prolactin provides the growth of the mammary gland during pregnancy and synthesis and preparation of breast milk for lactation. Antipsychotics and antidepressants that are frequently used in psychiatry, cause hyperprolactinemia. The prevalent opinion is that especially typical antipsychotics increase prolactin levels primarily by blocking D2 receptors in the anterior pituitary. The effects of atypical antipsychotics on hyperprolactinemia vary. Hyperprolactinemia causes galactorrhea, gynecomastia, sexual dysfunction, infertility, acne, hirsutism in women, weight gain, obesity and mood changes in addition to menstrual irregularities such as oligomenorrhea, polymenorrhea and amenorrhea. In the long term, hyperprolactinemia may cause reduction in bone density and osteoporosis. Hyperprolactinemia as a side effect of antipsychotics drugs and its treatment will be reviewed in this article.

Key words: Antipsychotic drugs, prolactin, hyperprolactinemia.

ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR psikiyatride sıkça kullanılan psikotrop ilaçlardır. 1950'li yıllarda klorpromazinin keşfedilmesi ve antipsikotik etkinliğinin anlaşılmasından sonra dopamin reseptör blokajı yapan diğer tipik antipsikotikler de arka arkaya geliştirilmiş ve şizofreninin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmışlardır. Tipik antipsikotiklerin mezolimbik sistem blokajına ek olarak mezokortikal, nigrostriatal ve tuberoinfundibuler yolaktaki dopamin 2 (D2) reseptörlerini de bloke etmeleri ve nigrostriatal sistem blokajına bağlı ekstrapiramidal sendrom (EPS) ve tuberoinfundibuler sistem blokajına bağlı prolaktin yükselmesi gibi istenmeyen yan etkilere yol açmaları yeni ilaç arayışlarına sebep olmuştur (Leucht ve ark. 1999).

1970'li yılların başlarında EPS'ye yol açmayan ve prolaktini yükseltmeyen atipik antipsikotikler olarak adlandırılan grubun ilk örneği olan klozapin keşfedilmiştir. Daha sonraki yıllarda risperidon, olanzapin, ketiapin, amisülpirid, ziprasidon ve aripiprazol piyasaya çıkmıştır. Atipik antipsikotikler güçlü serotonin reseptör blokajına (5HT) oranla daha zayıf D2 reseptör blokajı yapmaktadır. Tipik antipsikotiklere göre tedaviye dirençli vakalarda etkinlikleri daha yüksektir. Mezolimbik sistem üzerine olan etkileri, nigrostriatal sistem ve tuberoinfundibuler sistem üzerine olan etkilerinden daha fazladır. Günümüzde atipik antipsikotiklerin, tipik antipsikotiklere göre ekstrapiramidal yan etki ve tardiv diskinezi oranlarının daha düşük olduğu, prolaktin seviyelerini daha az yükselttikleri, etkinliklerinin daha üstün ve etkinlik alanlarının daha geniş olduğu bilinmektedir (Leucht ve ark. 1999).

Antipsikotiklere bağlı kısa ve uzun dönemde pek çok yan etki tanımlanmıştır. Hiperprolaktinemi ve buna bağlı ortaya çıkan belirtiler bu yan etkilerdendir. Bu gözden geçirme yazısında prolaktin salınımının fizyolojisi, tipik ve atipik antipsikotiklerin serum prolaktin seviyeleri üzerine etkileri, kadın ve erkeklerde hiperprolaktineminin klinik belirtileri, antipsikotiklerin hangi sıklıkla hiperprolaktinemiye yol açtığı ve hiperprolaktinemiye yönelik yaklaşımlar ele alınacaktır.

Prolaktinin Salınımı ve Düzenlenmesi

Ön hipofiz hormonu olarak bilinen prolaktinin tanımlanmış en iyi fonksiyonu; hamilelikte meme bezinin büyümesi ve gelişmesi, laktasyon için süt hazırlanması, süt sentezi ve süt sentezinin düzenlenmesidir (Freeman ve ark. 2000). Hayvanlar çalışmalarında salınımın sadece ön hipofiz ile sınırlı olmadığı, hipotalamus, telensefelon, hipokampus, amigdala, kaudat septum, beyin kökü, omurilik, koroid pleksus ve dolaşım organlarında da prolaktinin üretilip salgılandığı gösterilmiştir (Harlan ve ark. 1989). İnsan çalışmalarında ise plasenta, lenfositler ve meme epitel hücrelerinden de prolaktin salınımı olduğu gösterilmiştir (Freeman ve ark. 2000). Meme bezi ve overler, prolaktinin başlıca etki ettiği organlardır. Hayvan çalışmaları merkezi sinir sisteminde özellikle area postrema-da, çok sayıda prolaktin bağlayıcı alan varlığını göstermiştir. Hipofiz bezi, kalp, akciğer, dalak, karaciğer, pankreas bezi, böbrekler, adrenal bez, uterus, iskelet kası ve deri prolaktinin diğer bağlanma alanlarıdır (Freeman ve ark. 2000).

Prolaktin günde yaklaşık olarak 13-14 atım ile ritmik olarak salınmakta ve anlamlı bir diüurnal ritim göstermektedir. Kan seviyesi uykunun başlangıcında kısa bir artış göstermekte, gece boyunca pik yapmakta, uyanınca kısa bir düşüş göstermekte ve öğle vaktine kadar giderek azalmaktadır (Yen ve ark. 1991). Uyku başlangıcından yaklaşık 4 saat sonra azami etki düzeyinin %40'ına ulaşmaktadır (Waldstreicher ve ark. 1996). Yiyecekler, özellikle öğle vakti beslenme prolaktin seviyesini artırmaktadır (Ishizuka ve ark. 1983). Bireylerde düzeyi dalgalanma göstermeye meyillidir. Bu durum özellikle post-menopozal kadınlarda belirgindir. Kadınlarda erkeklere oranla daha geniş amplitütderde salgılandığı gösterilmiştir (Hankinson 1995). Serum prolaktin seviyeleri aynı zamanda mevsimsel değişiklikler de göstermektedir. Ortalama prolaktin seviyelerinin kış mevsiminde %30 daha yüksek olduğu saptanmıştır (MacLeod ve ark. 1976).

Prolaktinin ön hipofiz bezinden salınımının hipotalamusta oluşan prolaktin inhibe edici faktör (PIF) adı verilen dopamin tarafından düzenlendiğine inanılmaktadır. Hipotalamik hipofiz portal sistem yoluyla ön hipofize ulaşan dopamin, laktotrop hücrelerdeki dopamin reseptörlerine bağlanarak hücre içine alınır ve sekretuar granüllerdeki lizo-

zomal prolaktin yıkımını artırarak salınacak prolaktin seviyesini azaltır. Tiroid düzenleyici hormonun (TRH) doza bağımlı olarak prolaktin salınımını arttırdığı ve prolaktin salgılatıcı faktör (PRF) olarak rol oynadığı düşünülmektedir (Richards ve ark.1976, Vekemans ve ark. 1977). TRH dışında serotonin, vasopressin, vazoaaktif intestinal peptit, oksitosin, prostoglandinler, kolesistokinin, opiatlar, östrojenler, histamin ve noradrenalin prolaktin salınımını uyarmaktadır (Richards ve ark. 1976). Serotoninin, dopaminin etkisini azaltarak ve PRF aktivitesini artırarak prolaktin stimülasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (Waldstreicher ve ark.1996). Prolaktin ve östrojen arasındaki ilişki ve etkileşim oldukça karmaşıktır. Östrojenler laktotropların dopamine olan hassasiyetlerini azaltarak ve TRH reseptörlerinin sayısını artırarak prolaktin salınımını indükler. Ek olarak laktotropları doğrudan etkileyerek prolaktin gen transkripsiyon ve ekspresyonunu, mitotik aktivite ile DNA sentezini etkilemekte, prolaktin salınım ve depolanmasını artırarak prolaktin seviyelerini yükseltmektedir (Veldhuis ve ark.1989, Petty ve ark.1999).

Prolaktin salınımı ile sonuçlanan en iyi bilinen iki fiziksel stimulan emzirme ve koitus sırasında serviksini uyarlmasıdır. Bunlar nöroendokrin reflekslerdir. Hipotalamusun preoptik bölgesinin serviksten ve meme bezlerinden uyarı aldığı düşünülmektedir (Freeman ve ark. 1980). Emzirme, portal kan akımındaki dopamin miktarının azalmasına ve vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP) miktarının artmasına neden olur (Terkel ve ark. 1972). Serum prolaktin seviyesi, beslenme, koku, stres ve ışık gibi çeşitli fizyolojik değişkenlerden etkilenmektedir. Prolaktin psikolojik stresörlere oranla fizyolojik stresörlere daha çok yanıt vermektedir (Freeman ve ark. 1980).

Prolaktinin Etkileri

Prolaktinin birçok görevi olmasına rağmen başlıca görevleri, böbrek ve adrenokortikotropik aktivite ile ovaryen ve adrenal steroidlerle sinerjistik etkileridir (MacLeod ve ark. 1976). Erkek sıçanlarda, prolaktinin luteinizan hormon (LH) reseptörlerinin sayısını ve leydig hücrelerinde LH'nin steroidojenik etkilerini ve testosteron üretimini arttırdığı gözlenmiştir. Prolaktinin testosteronun seminal vezikül üzerine olan etkilerini arttırmada rolü olduğu ve androjen geri alımını artırırken, prostatta 5-alfa redüktaz aktivitesini arttırdığı gözlemlenmiştir (Vekemans ve ark. 1977). Erkeklerde prolaktinin fazla miktarda salınımı pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımını azaltır ve azaltma derecesine göre steroidogenez ve spermatogenezde bozukluklara yol açar (Winters ve ark. 1984).

Prolaktin çeşitli interlökinlerin (IL-2 ve diğerleri) düzeylerini etkiler. Prolaktin reseptörleri; B hücreleri, T hücreleri ve monositlerde tanımlanmıştır. Prolaktin normal lenfosit hücrelerinde de sentezlenmektedir. Mononükleer hücrelerden salındığı ve immün hücrelere otokrin ve parakrin etkiler yaptığı tahmin edilmektedir (Pellegrini ve ark. 1992).

Hayvan çalışmaları, prolaktinin böbreğin proksimal tübülüsüne etki ederek sodyum, potasyum ve su tutulumuna neden olduğunu göstermiştir (Shennan ve ark. 1994). Prolaktin, hayvanlarda barsak epitel hücreleri arasındaki sıvı, sodyum klorid ve kalsiyum transportundan da sorumludur (Pahuja ve ark. 1981). Tüm bu bulgular prolaktinin su dengesi üzerinde de rolü olduğunu göstermektedir. Ancak insanlarda bu konuda sistemik çalışmalar bulunmamaktadır (Freeman ve ark. 2000). Yeterli çalışma olmamakla

birlikte, insanlarda prolaktin ve büyüme hormonunun damar gelişimine öncülük ettiği bilinmektedir (Struman ve ark. 1999).

Tablo.1. Hiperprolaktinemi Nedenleri (Haddad ve Wieck 2004)

- 1. Fizyolojik nedenler**
 - a. Laktasyon
 - b. Gebelik
 - c. Uyku
 - d. Stres
 - e. Cinsel aktivite
 - f. Meme uyarılması
- 2. Farmakolojik nedenler:**
 - a. Psikotropik ilaçlar; antidepresanlar (özellikle serotonerjik ajanlar), konvansiyonel antipsikotikler, bazı atipik antipsikotikler
 - b. Antihipertansifler; metildopa, rezepin, verapamil
 - c. Antidopaminerjik antiemetikler; metoklopramid
 - d. H2 reseptör antagonistleri; simetidin, ranitidin
 - e. Hormonlar; östrojenler(OKS), protirelin(TRH)
 - f. Diğerleri; amfetamin, opioidler
- 3. Patolojik nedenler:**
 - a. Hipofiz hastalıkları;
 - i. Boş sella sendromu
 - ii. Mikroprolaktinoma
 - iii. Makroprolaktinoma
 - iv. Hipofizer stalk lezyonlar
 - b. Hipotalamik hastalıklar
 - i. Hipotalamus tümörleri
 - ii. Hipotalamik sarkoidoz
 - iii. Postensefalit
 - c. Endokrin hastalıklar:
 - i. Akromegali
 - ii. Cushing hastalığı
 - iii. Polikistik over sendromu
 - iv. Primer hipotiroidizm
- 4. Diğer nedenler:**
 - a. Göğüs duvar lezyonları
 - b. Kronik böbrek yetmezliği
 - c. Kiroz
 - d. Ciddi karaciğer hastalıkları
 - e. Prolaktinin ektopik üretimi (örn. küçük hücreli akciğer karsinomu)

Hiperprolaktinemi

Klinik olarak hiperprolaktinemi, plazma prolaktin seviyesinin erkeklerde 18 ng/mL ve kadınlarda 30 ng/mL üzerinde olmasıdır. Hiperprolaktinemisinin en sık nedeni ön hipofiz tümörleri, özellikle de prolaktinomalardır. Boş sella (empty sella) sendromu ve akromegali gibi diğer hipofiz hastalıklarında da prolaktin seviyesi artabilir. Normal egzer-

siz, hipoglisemi ya da cerrahi operasyonlar fizyolojik strese yol açarak hiperprolaktinemiye neden olabilirler (Nathan ve ark. 1980). Prolaktin mekanizmasını bozan siroz ve kronik böbrek yetmezliği gibi sistemik hastalıklar da hiperprolaktinemiye yol açarlar. Gebelikte de östrojen etkisiyle prolaktin yükselmektedir (Veldhuis ve ark. 1989, Petty ve ark. 1999). Hiperprolaktinemi yapan diğer nedenler Tablo.1 de yer almaktadır.

Antipsikotiklerin Prolaktin Üzerindeki Etkileri

Tipik antipsikotiklerin ön hipofizdeki D2 reseptörlerini bloke ederek birincil olarak prolaktin seviyelerini yükselttikleri düşünülür. antipsikotiklerin D2 reseptörlerine olan afiniteleri, antipsikotiklerin indüklediği hiperprolaktinemi ile ilişkilidir (Mai ve ark. 1994). Antipsikotiklerle yapılan çalışmalarda kadınlarda %60-75, erkeklerde %34-43 oranlarında hiperprolaktinemi geliştiği bildirilmiştir (Smith ve ark. 2002, Kinon ve ark. 2003). Özellikle postnatal dönemdeki kadınlar, ergenler ve çocuklar antipsikotik tedavi sonucu hiperprolaktinemi gelişiminde yüksek risk altındadırlar (Kruvill ve ark. 1992, Shaw ve ark. 2001). Dörtüyük iki hasta ile yapılan bir çalışmada (Kinon ve ark. 2003) hiperprolaktinemisinin kadınlarda erkeklere göre 2.6 kat ve üreme çağındaki kadınlarda postmenapozal kadınlara göre 2.3 kat fazla geliştiği saptanmıştır.

Şizofreni hastaları tipik antipsikotikleri kullanmaya başladıktan sonra bazı hastalarda dakikalar, bazı hastalarda ise saatler içinde prolaktin seviyelerinde yükselme oluşur (Meltzer ve ark. 1979, Kruvill ve ark. 1992). Çalışmalarda antipsikotiklerin terapötik dozlarında, tedavinin ortalarında (3-9 haftalar arasında) bazal prolaktin seviyelerinin ortalama 10 kat arttığı gösterilmiştir (Kruvill ve ark. 1992, Arvanitis ve ark. 1997, Crawford ve ark. 1997). Günlük 200 mg klorpromazin ya da 0,5-1,5 mg haloperidol gibi düşük doz antipsikotik uygulamalarında bile prolaktin yükselebilmekte, ilaç dozu arttırıldıkça prolaktin seviyeleride orantılı olarak artmaktadır (Meltzer ve ark. 1983, Green ve ark. 1988).

Öte yandan bazı hastalarda tedavinin ilerleyen aylarında antipsikotiklerin hipofizdeki etkilerine karşı nedeni tam olarak bilinmeyen kısmi tolerans gelişebildiği ifade edilmekle birlikte uzun süre tedavi alan hastaların prolaktin seviyelerinin tedavi almayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bilinmektedir (Zelaschi ve ark. 1996). Oral antipsikotiklerin kullanımının sonlandırılması ile birlikte prolaktin seviyeleri 48-96 saat içerisinde normal seviyelere inmeye başlar. Yağ bazlı depo antipsikotik tedaviler genellikle prolaktin seviyelerinde dirençli bir yükselmeye yol açarlar ve bu ilaçların kullanımının sonlandırılmasına rağmen prolaktin seviyeleri 6 aya kadar yüksek seyredebilir (Wistedt ve ark. 1981). Atipik antipsikotikler güçlü serotonin reseptör blokajına (5HT) oranla daha zayıf D2 reseptör blokajı yapmaktadır. Mezolimbik sistem üzerine olan etkileri, nigrostriatal sistem ve tuberoinfundibuler sistem üzerine olan etkilerinden daha fazladır ve tipik ilaçlara göre prolaktin seviyelerini daha az yükselttikleri bilinmektedir (Leucht ve ark. 1999).

Atipik antipsikotikler hiperprolaktinemi geliştirme açısından farklılık gösterirler. Bu farklılıklardan dolayı ve elde edilen bilgiler ışığında atipik antipsikotikler "prolaktin yükselten" ve "prolaktin üzerine etkileri az olan" olarak iki gruba ayrılmaktadır. Atipik antipsikotikler arasındaki bu farklılığın, bağlandıkları reseptörlerle olan etkileşimlerinin, etkinlik ve yan etki profillerinin farklılığından ve bilinmeyen daha pek çok mekanizmadan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (Haddad ve Wieck 2004).

Klozapin ve ketiapinin plazma prolaktin seviyelerini yüksek dozlarda bile arttırmadıkları kabul edilmekte, bu durumunda D2 reseptörlerinin daha az işgal edilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Meltzer ve ark. 1979, Arvanitis ve ark. 1997, Small ve ark. 1997). Klozapine haloperidol eklenmesi ile D2 reseptörlerinin %55'den %79'a çıkan işgali sonucunda prolaktin seviyeleri artar (Kapur ve ark. 2001).

Olanzapin prolaktin seviyeleri üzerine minimal etkilidir. Yüksek dozlarda prolaktinin seviyesini arttırabilir. Bu nedenle olanzapin prolaktin üzerine etkileri az olan grupta yer almaktadır (Crawford ve ark. 1997, Tollefson ve ark. 1999, David ve ark. 2000). Risperidon ve amisülpirid ise prolaktin yükselten gruptadır (Meltzer ve ark. 1979, Arvanitis ve ark. 1997, Small ve ark. 1997, Grunder ve ark. 1999).

Amisülpirid ve flupentiksolin karşılaştırıldığı çift kör, randomize bir çalışmada (Grunder ve ark. 1999) prolaktin seviyeleri 4 haftalık süre sonunda amisülpirid grubunda 10 kat, flupentiksolin grubunda 5 kat artmıştır. Prolaktin seviyeleri yüksek olan hastalarda klozapin ve risperidon tedavisine geçişin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada (Breier ve ark. 1999), klozapin alan grupta prolaktin seviyeleri normal referans aralığa gerilerken, risperidon alan grupta değişiklik gözlenmemiştir.

Olanzapin, risperidon ve haloperidolün karşılaştırıldığı bir çalışmada (David ve ark. 2000), risperidon ile tedavi edilen hastalarda olanzapin ve haloperidol grubuna göre plazma prolaktin seviyelerinde anlamlı yükselme saptanmıştır. Zotepinin kısa ve uzun dönem tedavi sonrasında prolaktin seviyesinde yükselmeye yol açabildiği, ziprasidon ve aripiprazolün ise prolaktin seviyesinde geçici ve hafif bir yükselmeye yol açtığına ilişkin çalışmalar mevcuttur (Kondo ve ark. 1994). Öte yandan diğer antipsikotiklere bağlı prolaktin yükselmelerinin aripiprazol kullanımı ile gerilediğini gösteren olgu sunumları da mevcuttur (Saitis ve ark. 2008, Ayhan ve ark. 2011).

Hiperprolaktinemiye Bağlı Ortaya Çıkan Belirtiler

Hiperprolaktineminin belirtileri Tablo.2'de verilmiştir. Hiperprolaktinemi; oligomenore, polimenore ve amenore gibi menstrual düzensizliklere ek olarak galaktore, jinekoma, seksüel disfonksiyon (libidoda azalma, uyarılma ve orgazm bozuklukları), infertilite, kadınlarda akne ve hirsütizm, kilo alımı, obezite ve duygudurum değişikliklerine yol açmaktadır (Compton ve ark. 2002). Uzun süreçte hiperprolaktinemi kemik yoğunluğunda azalma ve osteoporozaya yol açabilir (Halbreich ve ark. 1995, Naidoo ve ark. 2003). Tedavi edilmeyen kronik hiperprolaktineminin otoimmün hastalıklar ve meme kanserinden de sorumlu olabileceği düşünülmektedir (Halbreich ve ark. 1996).

Hipogonadizm

Kadınlarda oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Bir çalışmada (Smith ve ark. 2002) tipik antipsikotik kullanan kadınlarda prolaktin seviyeleri ile seksüel hormon seviyeleri arasında negatif korelasyon varlığını gösterirken, %50 sinden fazlasında hipogonadizm saptanmıştır. Antipsikotik kullanan erkek hastalarda hipogonadizm prevalansının araştırıldığı çok az çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada (Smith ve ark. 2002) ortalama testosteron seviyeleri normal sınırlarda bulunmuştur. 56 erkek şizofreni hastasıyla yapılan başka bir çalışmada (Kaneda ve ark. 2000) ortalama serum prolaktin seviyelerinin yükseldiği ancak serum testosteron seviyelerinin normal aralıkta olduğu saptanmıştır. Risperidon ve tipik antipsikotikleri kullanan 255 erkek şizofreni hastasıyla

yapılan başka bir çalışmada (Kinson ve ark. 2003) da hiperprolaktineminin düşük testosteron seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur.

Tablo.2 Hiperprolaktinemi belirtileri (Haddad ve Wieck 2004, Meaney ve ark.2004)

Meme

Galaktore
Jinekomasti

Cinsel işlev

Libidoda azalma
Uyarılmada bozulma
Orgazmda gecikme

Menstruasyon

Oligomenore
Polimenore
Amenore

Başka belirtiler

Kadınlarda akne ve hirsutizm
Kilo alımı
Infertilite
Kemik mineral yoğunluğunda azalma
Meme ve endometrial kanser riskinde artış
Duygudurum değişiklikleri

Jinekomasti ve Galaktore

Erkeklerde nadiren görülen jinekomasti tek ya da iki taraflı olabilmektedir. Galaktore her iki cinsiyette görülse de kadınlarda daha sık görülmektedir ve sıklığının %10 ila %50 arasında değiştiği bildirilmiştir (Kaneda ve ark. 2002, Haddad ve ark. 2001). Haloperidol ve risperidonun karşılaştırıldığı bir çalışmada (Kleinberg ve ark.1999) haloperidol kullananların %2.4'ünde, risperidon kullananların %2.2'sinde galaktore görülmüştür.

Cinsel İşlev Bozuklukları

Şizofreni hastalarında cinsel işlev bozuklukları çok sık olmakta ve sıkıntıya yol açmaktadır. Hastalarda antipsikotiklerin yol açtığı kilo almından sonra en çok yakınılan ilaç yan etkilerinden birisidir ve hastaların ilaç uyumunu azaltmaktadır. Prolaktin seviyelerindeki yükselmeye ikincil gelişen testosteron seviyesinde azalma cinsel yan etkilerin gelişiminde önemli rol oynamasına rağmen, bu yan etki sadece yüksek doz antipsikotik kullanımı ile oluşmaktadır. Prolaktine ek olarak libido ve orgazmı arttıran dopamin nörotransmitterinin antipsikotikler ile blokajı da cinsel işlev bozuklukları gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bunlara ek olarak kadınlarda östrojen eksikliğine bağlı olarak cinsel ilişki sırasında vajinal kuruluk ve libidoda azalma görülebilmektedir (Petty ve ark. 1999). Hiperprolaktinemiye bağlı erkeklerde impotans, hipospermatogenezis ve libidoda azalma gelişmektedir. Kadınlarda olduğu gibi bunlar prolaktinin gonadotropinler üzerindeki merkezi etkileri ile olmakta ve hipogonadizm ile sonuçlanmaktadır.

Ayaktan antipsikotik verilerek takip edilen rastgele seçilmiş 26 erkek ve 29 kadın şizofreni hastasının cinsel işlevlerinin değerlendirildiği bir çalışmada (La Torre ve ark. 2013) erkeklerin %54'ünde, kadınların ise %30'unda cinsel işlev bozukluğu saptanmıştır.

Cinsel işlev bozukluğu açısından en çok suçlanan antipsikotikler haloperidol, risperidon, paliperidon ve amisülpirid iken aripiprazol, klozapin, olanzapin ve ziprasidonun cinsel işlev bozukluğuna daha az yol açtığı ya da etkilemediği bulunmuştur.

Haloperidol, olanzapin, klozapin veya risperidon kullanan 43 kadın, 63 erkek şizofreni hastasının cinsel işlev bozukluklarının araştırıldığı başka bir çalışmada (Montejo ve ark. 2010) kendiliğinden %15, doğrudan sorgulama ile %80 oranında cinsel işlev bozukluğu bildirilmiştir. Bu çalışmada en çok risperidon ile cinsel işlev bozukluğu görülürken (%81.8) risperidonu sırasıyla haloperidol ve olanzapin izlemekte, klozapin kullanan hastaların hiç birinde cinsel yan etki gözlenmemektedir. Çalışmada ilaç dozlarının azaltılması ile bildirilen yan etkilerde gerileme olduğu görülmüş ve 5 hastada haftada bir gün ilaç tatili verilmesi ile tamamında cinsel işlevlerinin düzeldiği görülmüştür. 10 mg/gün bromokriptin ya da 100 mg/gün amantadin gibi dopamin agonistleri kullanılarak prolaktin seviyesinin normale çekilmesinin, cinsel işlev bozukluğunu, amenoreyi ve galaktoreyi düzeltebildiği belirtilmiştir (Knegtering ve ark. 2008).

Menstrual Anormallikler

Hiperprolaktinemiye bağlı kadınlarda en fazla görülen menstrual düzensizlikler amenore ve normal döngüsel over fonksiyonun baskılanmasıdır. Kadınlarda sekonder amenorenin altta yatan nedeni %13-23 oranda hiperprolaktinemidir. Bazı hiperprolaktinemili kadınlarda amenore olmadan düzensiz menstrual döngü (çoğunlukla metroraji) görülebilmektedir. Daha az sıklıkla hiperprolaktinematik oldukları halde normal menstruel döngüye sahip olan ve infertilite gelişen kadınlar da bulunmaktadır. Bu bozukluklar çoğunlukla luteal fonksiyonlardaki defektten kaynaklanmaktadır (Petty ve ark. 1999).

Risperidon ile %1-10 oranında amenore gelişimi, %8-48 oranında anormal menstrual döngü geliştiği gösterilmiş (Fell ve ark. 2004), başka bir çalışmada (Lee ve ark. 2006) da 6 hafta süreyle risperidon kullanan 27 kadın hastadan sadece 7'sinde menstrual düzensizlik geliştiği ve bunlarda da irregüler belirtilerin geliştiği belirtilmiş ve risperidon kullanımı ile menstrual düzensizlik gelişimi arasında korelasyon saptanmamıştır. Nancs'ın (2000) 4 aydan uzun süre antipsikotik tedavisi alan 30 psikoz tanılı premenopozal kadın hastayla yapmış olduğu çalışmada, risperidon tedavisi kullananların %33'ünde, haloperidol kullananların %17'sinde menstrüel düzensizlikler gözlenmiş, olanzapin kullananlarda endokrinolojik belirti gözlenmemiştir. Klozapin ile ilgili çalışmalar gözden geçirildiğinde, kilo alımı ile menstrual düzensizlik arasında ilişki bulunamamış, tipik antipsikotiklerin yol açtığı menstrual düzensizliklerin klozapin tedavisine geçilmesi ile düzeldiği belirtilmiştir (Feldman ve ark. 2002)

Risperidonun aktif metaboliti olan paliperidon ile ilgili çok az çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda normal sınırların üzerinde prolaktin yüksekliği geliştiği belirtilmiştir (Skopek ve ark. 2010). Öncesinde amisülpirid ve ziprasidon ile tedavi edilen ve hiperprolaktinemi gelişen kadın şizofreni hastalarıyla yapılan çalışmada (Saitis ve ark. 2008) aripiprazol kullanımı ile prolaktin seviyelerinin normal sınırlara gerilediği, menstrual düzensizliklerin düzeldiği gösterilmiştir.

Amisülpirid risperidon gibi, kan-beyin bariyerine çok az oranda geçmekte, pitüiter reseptörlere daha fazla afinite göstermekte, düşük dozlarda hiperprolaktinemiye yol açabilmektedir. Amisülpirid kullanımına bağlı %4 oranda amenore geliştiği ve menstrual düzensizliklere yol açtığı belirtilmiştir (Rajnish ve ark. 2008). Goff ve arkadaşlarının (1998) ziprasidon ve haloperidol kullanımına bağlı yan etkileri karşılaştırdıkları bir

çalışmada ziprasidon ile geçici bir prolaktin yükselmesi olduğu, başka bir çalışmada (Sun ve ark. 2009) da risperidon kullanımı ile gelişen menstruel düzensizliklerin ziprasidon kullanımı sırasında gelişmediği belirtilmiştir.

İnfertilite

Eğer bir kadında amenore ya da oligomenore varsa infertil ya da subfertil (normalin altında üreme kapasitesi olan) olarak kabul edilir. Bazı hiperprolaktinemili kadınlarda menstruasyonun olduğu ancak yumurtlamanın olmadığı döngüler görülebilmekte ve bu da onların subfertil olarak kabul edilmesine neden olmaktadır. Antipsikotiklerin ve hiperprolaktineminin erkek fertilitesi üzerine etkileri ile ilgili henüz araştırma bulunmamaktadır.

Hareket Bozuklukları

Gebelik ve oral kontraseptif kullanımı sırasında ortaya çıkan kore olguları, tardif diskinezi ve menapoz arasındaki ilişkiyi araştıran prevalans çalışmaları hareket bozuklukları ile prolaktin arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, postmenapozal kadınlardaki prolaktin seviyeleri ile tardif diskinezi şiddetinin araştırıldığı çalışmalar ve östrojen replasman tedavisi ile erkek ve postmenapozal kadınlarda tardif diskinezi şiddetinde artışın görüldüğü çalışmalar da gonadal hormonlar ve prolaktinin hareket bozuklukları ile ilişkisini desteklemektedir (Glazer ve ark. 1985). Prolaktin üzerine etkileri az olan olanzapin ve klozapin kullanımının tardif diskineziye az oranda neden olduğu ve hatta tedavide kullanılabileceği belirtilmektedir (Bargiota 2013).

Duygudurum Değişiklikleri

Hiperprolaktinemi hostilete, anksiyete ve depresyona yol açabilmekte fakat bu belirtilerin hafif olma eğilimindedir. Östrojen hormonunun antipsikotik özelliklerinin olduğu ve östrojen seviyeleri azalması ile psikopatolojinin ağırlaştığı, östrojen seviyesinin artması ile psikopatolojinin düzeldiği belirtilmektedir (Seaman 1996). Antipsikotik kullanımı ile gelişen hiperprolaktinemi ve hipöstrojenemi ile psikotik belirtileri alevlenebilmekte, östrojen replasman tedavisi ile şizofreni belirtilerinde düzelmeye olabileceği belirtilmektedir (Lindamer ve ark. 2003).

Kemik Mineral Yoğunluğunda Azalma ve Osteoporoz

Hiperprolaktineminin neden olduğu düşük östrojen ve testosteron seviyeleri kadın ve erkeklerde kemik resorpsiyonu ve şekillenmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Kadınlarda artmış prolaktin seviyeleri GnRH'ın pulsatif salgılamasında değişikliklere yol açmaktadır (Knegtering ve ark. 2003). GnRH'daki uzamış yükselme hipöstrojenik duruma sebep olur. Östrojen eksikliğinin osteoklastların yaşam süresini arttırırken, osteoblastların yaşam süresinde kısalmasına yol açarak kemik mineral yoğunluğunda düşüşlere yol açtığı varsayılmaktadır (Halbreich ve ark. 1996b). Prolaktinin de osteoblastlar üzerinde direkt inhibe edici etkisi bulunmaktadır (Coss ve ark. 2000). Kemik mineral yoğunluğundaki azalma, prolaktin yüksekliğinin kalsiyum homeostazına etkisinden çok prolaktinin indüklediği hipogonadizm sonucu ortaya çıkıyor gibi görünmektedir (Adler ve ark. 1998).

Hipofiz adenomu sonucu hiperprolaktinemi gelişen kadınlarda, kortikal kemik yoğunluğunda %17 ve trabeküler kemik yoğunluğunda %15-30 arasında azalma saptan-

mıştır (Klibanski ve ark. 1980). Hiperprolaktinemi saptanan kadınlarda osteopenik kemik mineral yoğunluğu değerleri rapor edilmiş ve bu durumun kırık riskini yaklaşık iki kat arttırdığı belirtilmiştir (Hui 1988). Antipsikotik kullanan hastalardaki patolojik kırıkların prevalansı %20-25 gibi yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir (Abraham ve ark. 1995). Atipik antipsikotiklerden olanzapin ve risperidonun klorpromazin eş değer dozlarına göre çeşitli tipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığı bir çalışmada (Meaney ve ark. 2004), yüksek doz ilaç tedavisi, yüksek prolaktin seviyeleri ve düşük kemik mineral yoğunluğu değerleriyle ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmaya katılan kadın hastalarda sadece tedavi dozu kemik kaybıyla ilişkili bulunurken, erkek hastalarda düşük serbest testosteron değerleri de düşük kemik mineral yoğunluğu değerleri ile ilişkili bulunmuştur. Hiperprolaktineminin indüklediği hipogonadizm, düşük serbest testosteron indeksi ve osteoporoz arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Literatürde hiperprolaktineminin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkilerini inceleyen çalışmalarda kesin bir görüş birliğine varılamamıştır. Antipsikotik kullanımı ya da diğer nedenlere bağlı hiperprolaktineminin kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açtığını bildiren çalışmalar olduğu gibi (Arvanitis ve ark. 1997, Grunder ve ark. 1999, Knegeting ve ark. 2003, Altındağ ve ark. 2009) kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisinin bulunmadığı sonucuna varılan çalışmalar (Meltzer ve ark. 1979, Halbreich ve ark. 1996) da mevcuttur. Antipsikotik kullanımı ve prolaktin seviyelerinin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi pek çok nedene bağlı olabilir. Öncelikle göz önünde bulundurulması gereken durum çalışmalar arasında yöntem farklılıklarının olmasıdır. Bazı çalışmalarda ölçülen kemik mineral yoğunluğu değerleri sağlıklı kontrol grupları ile bazı çalışmalarda referans verilerle bazı çalışmalarda ise kontrol grubu olmadan farklı antipsikotik alan gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Bir diğer husus da çalışmaya alınan hasta sayılarındaki farklılıklardır. Kontrol edilmesi güç olan başka bir faktör de kemik mineral yoğunluğunun hormon seviyeleri dışında beslenme, fiziksel aktivite, sigara ve alkol kullanımından etkilenmesidir. Bu olası nedenlerin dışında belki de en önemlisi ise yapılan bütün çalışmalarda hastaların ilk atak şizofreni hastaları olmamaları ve tedavi geçmişlerinin bilinmiyor olmasıdır.

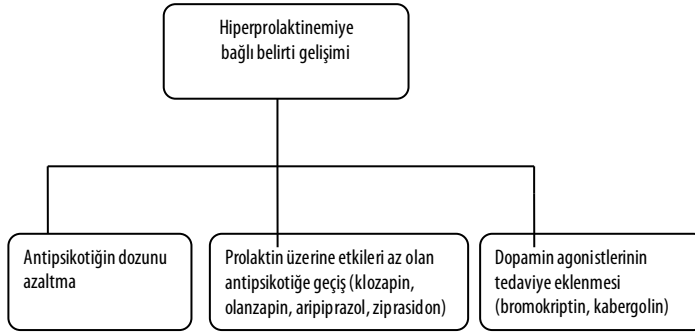
Prolaktin yükselten antipsikotiklerin uzun süreli yüksek dozlarda kullanımı ile kemik mineral yoğunluğunda azalma olabileceği belirtilmiş ancak literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, antipsikotik tedavinin ne sürede kemik mineral yoğunluğu azalmasına yol açtığına ilişkin kesin bir veri bulunamamıştır (Bulut ve ark. 2014). Tipik antipsikotikler ve atipik antipsikotiklerden risperidon ve amisülpiridin hiperprolaktinemi yapıcı etkisi daha fazladır. Hiperprolaktinemi olan erkeklerde ve adet düzensizliği ortaya çıkan kadınlarda kemik metabolizması daha çok etkilenmektedir (Karakuş ve ark. 2009)

Hiperprolaktinemide Ayırıcı Tanı ve Yaklaşım

Antipsikotik ilaç kullanan bir hastada hiperprolaktinemi belirtileri gözleendiğinde serum prolaktin seviyesine mutlaka bakılmalıdır. Hafif ve orta yükselmelerde prolaktin serum seviyesi için ikinci bir kan örneği alınmalıdır. Eğer hiperprolaktinemi kesinleşirse bu kullanılan antipsikotikten kaynaklanabileceği gibi diğer hiperprolaktinemi nedenlerinin de bu duruma yol açabileceği unutulmamalı ve bu nedenlere yönelik araştırmalar yapılmalıdır. Hastalık öyküsü, fizik muayene, gebelik testi, tiroid fonksiyon testleri, kan üre ve kreatin seviyeleri, karaciğer fonksiyon testleri diğer hiperprolaktinemi yapan nedenle-

rin ayırımında yardımcı olurlar. Öyküde başağrısı ve görme bozukluğu gibi şikayetlerin varlığı beyinde yer kaplayan bir lezyonu akla getirmelidir. Ancak öyküde bu tür şikayetlerin olmaması sanral sinir sistemi patolojilerini dışlamaz. Hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi ayırıcı tanıda kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. Görüntülemede patolojik bulgu saptanırsa hasta endokrinolog ve beyin cerrahına mutlaka yönlendirilmelidir (Windgassen ve ark. 1996).

Antipsikotiğin başlanma zamanı ya da kullanılan antipsikotik dozunun yükseltilmesi ile hiperprolaktinemi belirtilerinin başlaması arasında bağlantı genellikle bulunmaktadır. Kadın hastalarla yapılan bir çalışmada antipsikotik tedavinin başlanmasından ortalama 20 gün sonra (7-75 gün arası) galaktore geliştiği belirtilmiştir (Windgassen ve ark. 1996).



Şekil.1. Antipsikotik kullanımına bağlı gelişen hiperprolaktinemide yaklaşım seçenekleri (Haddad ve Wieck2004)

Prolaktin seviyesi de bize etiyojoloji hakkında yardımcı olur. Gebelik ya da emzirme yoksa serum prolaktin seviyesi 225 ng/mL üzerindeyse prolaktinoma, 125 ng/mL üzerindeki konsantrasyonlarda mikroprolaktinoma ya da nonfonksiyonal adenoma olasılığı yüksektir (Jeffcoate ve ark. 1986). Antipsikotik kullanımına bağlı prolaktin seviyeleri normal referans aralığının üst sınırının 6 katı kadar olur (örn. yaklaşık 150 ng/mL) (Checkley ve ark. 1991). Hipotalamo-hipofizer bölgede yer alan prolaktin salgılamayan tümörlerde de antipsikotiklere yakın prolaktin yükselmeleri gözlenmektedir. Öte yandan bazen antipsikotikler prolaktini 150 ng/mL'den daha yüksek değerlere çıkarabilmektedir. Pollock ve arkadaşları (1998) 18 ay süreyle takip ettikleri sekiz hastada 180-365 ng/mL aralığında prolaktin seviyeleri bildirmişler. Hastalar postnatal dönemdeyse ya da birden fazla prolaktin yükselten ilaç kullanıyorsa daha yüksek prolaktin seviyeleri izlenebilir. Eğer mümkünse antipsikotik tedaviye başlanmadan önce menstrual döngü (süresi, miktarı, interval aralığı) ve cinsel fonksiyonların öyküsü alınmalıdır.

Hastada tipik bir antipsikotik ya da amisülpirid, zotepin, risperidon gibi prolaktin yükselten atipik bir antipsikotik kullanılıyorsa, prolaktin seviyelerindeki yükselme ilacın başlandığı ya da dozunun yükseltildiği döneme denk geliyorsa, hastada beyinde yer kaplayan bir lezyona ait belirtiler ya da belirtiler yoksa prolaktin seviyesi 100 ng/mL altında ve diğer laboratuvar testleri normal ise hiperprolaktinemi nedeninin antipsikotik kullanımına bağlı olduğu söylenebilir. Bundan emin olmanın tek yolu kullanılan antipsikotiği kesmek ve prolaktin seviyelerini takip etmektir. Oral antipsikotiklerle tedavi

edilen hastalarda kısa süreli (72 saatlik süre) tedavi sonlandırmalarında prolaktin seviyelerinde normale dönme eğilimi oluyorsa bunun ilaçtan kaynaklandığı söylenebilir. Ancak intramuskuler yağ bazlı depo antipsikotik kullanan bireylerde prolaktin seviyesi antipsikotik kesildikten 6 ay sonrasına kadar yüksek kalmaya devam edebilir. Bazı hastalarda hiperprolaktinemi belirtileri ilacı kesmeyi zorunlu kılar. Bu gibi durumlarda prolaktin üzerine etkileri az olan antipsikotik kullanımına geçilmelidir (Wistedt ve ark. 1981).

Antipsikotik dozunun azaltılması basit bir tedavi stratejisi olmakla birlikte psikotik belirtilerin alevlenmesi ya da hastalığın relapsına neden olabilir. Kullanılan antipsikotikğin prolaktin üzerine etkileri az olan bir antipsikotik ile (olanzapin, klozapin, ketiapin ya da aripiprazol) değiştirilmesi genellikle etkili bir yöntem olmakla birlikte hastalığın relaps riskinde göz önüne alınmalıdır (Halbreich ve ark. 1996, Haddad ve ark. 2001).

Hiperprolaktinemili hastalarda antipsikotik değiştirilmeksizin D2 reseptör agonistlerinden bromokriptin ya da kabergolinin tedaviye eklenmesi ile prolaktin seviyeleri, amenore ve galaktorenin düzeltilebileceğini ifade eden çalışmalar olduğu gibi, bu tedavi stratejisinin ortaya çıkabilecek psikotik alevlenme nedeniyle kullanılmaması gerektiğini öneren çalışmalar da mevcuttur (Perovich ve ark. 1989, Tollin ve ark. 2000). Bazı çalışmalarda idame tedavisi alan stabil hastalarda riskin oldukça düşük olduğu, amenoreik olguların galaktore gelişenlere göre D2 reseptör agonistlerine daha iyi cevap verdiği bildirilmiştir (Matsuoka ve ark. 1986, Okyay ve Güleki 2012). Çalışmalarda D2 reseptör agonistlerinin kullanımı ile psikotik alevlenme dışında, postural hipotansiyon, gastrointestinal sistem belirtileri ve el ve ayak parmaklarında vasospazm en çok bildirilen yan etkilerdendir. Taşıdığı riskler nedeniyle D2 reseptör agonistlerinin kullanımında çok dikkatli olunması gerektiği ve bu konuda daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç duyulduğu unutulmamalıdır.

Bir yılı aşkın süre amenore gelişen ve hiperprolaktinemisi olan kadın hastaların kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin vücudun farklı bölgelerinden yapılması vekemik mineral yoğunluğu ölçümlerinde osteopeni ya da osteoporoz saptanırsa buna yönelik tedavilerin başlanması ve kar/zarar oranı değerlendirilerek antipsikotikğin değiştirilmesi önerilmektedir (Haddad ve Wieck 2004). Neer ve arkadaşlarının (2001) yayınladıkları bir çalışmada osteoporozu olan postmenapozal kadınlarda günlük paratiroid hormon enjeksiyonlarının kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı ve yeni vertebral kırık oluşum riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu tedavi, şizofreni hastalarına gelecekte uygulanabilecek bir tedavi seçeneği olarak gözükmekte birlikte, daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Prolaktin yükselten antipsikotik kullanan ve amenore gelişen premenopozal kadınlar jinekoloğa da yönlendirilmelidir. Bu durumda tedaviye oral kontraseptiflerin eklenmesi önerilmekle birlikte oral kontraseptifler tromboemboli ve meme kanseri gelişimine neden olabileceği için jinekolog kontrolünde verilmesi daha uygun olacaktır. Bu tedavi kemik kaybı da dahil östrojen eksikliğinden kaynaklanan belirtilerde etkili olmakla birlikte galaktore gibi hiperprolaktinemi kaynaklı belirtilerde etkisiz bulunmuştur. Antipsikotiklerin indüklediği hiperprolaktinemi gelişen hastalarda, hormon replasman tedavisinin ilk 6 ayında, her 2-3 ayda bir prolaktin seviyeleri izlenmesi önerilmektedir (Molitch ve ark. 2005).

Son olarak, kadın ve erkek hastalarda prolaktin yükselten bir antipsikotik başlanması durumunda, kontrol amaçlı ilk prolaktin ölçümü kararlı doza çıktıktan 3 ay sonra

yapılmalıdır. Kadın hastalarda hemen fark edilebilen belirtilerin erkek hastalarda daha seyrek gelişmesi nedeniyle, prolaktin yükselten antipsikotik kullanan erkeklerde düzenli aralıklarla serum prolaktin ve testosteron seviyelerine bakılması önerilmektedir (Besnard ve ark. 2012).

Sonuç

Hiperprolaktinemi, tipik ve atipik antipsikotiklerin kullanımı sırasında, hipotalamohipofiz-gonadal aksta dopaminerjik blokaj yapan pek çok ilaca bağlı olarak gelişebilen bir yan etkidir. Hiperprolaktinemi sonucu pek çok klinik tablo ortaya çıkabilmektedir. Bu yan etkiler çoğu zama göz ardı edilebilmekte ve ilacı kesmeye neden olacak bir sorun olarak görülmemektedir. Ancak klinik düzelme sağlanmasına rağmen hastalarda bu yan etkiler nedeni ile ilaç uyumu bozulabilmektedir. Bazen kadın hastalarda daha çok klinik belirti gözlenmesi ile prolaktin hormonuna yönelik araştırma yapılırken, erkek hastalarda bu yan etkiler göz ardı edilebilmektedir. Belirti çıksın ya da çıkmasın ilaç kararlı bir doza çıkıldıktan 3 ay sonra serum prolaktin seviyesine bakılması önerilmektedir. Hiperprolaktinemi saptandığında önce hiperprolaktinemiye neden olabilecek antipsikotik dışındaki diğer tüm nedenler dışlanmalıdır. Antipsikotik dozunu azaltmak, prolaktin üzerine etkileri az olan başka bir antipsikotiğe geçmek, parsiyel bir dopamin agonisti eklemek, hipöstrojenik kadın hastalarda östrojen yerine koyma tedavisi uygulamak bazı seçeneklerdir.

Kaynaklar

- Abraham G, Friedman RH, Verghese C, De Leon J (1995) Osteoporosis and schizophrenia: can we limit known risk factors? *Biol Psychiatry*, 38:131-132.
- Adler RA, Evani R, Mansouri A, Krieg RJ (1998) Relative effects of prolactin excess and estrogen deficiency on bone in rats. *Metabolism*, 47:425-428.
- Altındağ Ö, Altındağ A, Virit O, Savaş HA, Yılmaz M, Bozgeyik Ö et al. (2009) Antipsikotik ilaç kullanan şizofreni hastalarında kemik mineral yoğunluğu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 19:402-406.
- Ayhan MG, Uğuz F, Kaya N (2011) Risperidona bağlı gelişen hiperprolaktineminin tedaviye aripirazol eklenmesi ile düzelmesi. *Genel Tıp Dergisi*, 21:65-69.
- Bargiota SI, Bonotis KS, Messinis IE, Angelopoulos NV (2013) The effects of antipsychotics on prolactin levels and women's menstruation. *Schizophrenia Research and Treatment*, 2013:502697.
- Besnard I, Auclair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C, Roberge C (2014) Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia: pathophysiology, clinical features and guidance. *Encephale*, 40:86-94.
- Breier AF, Malhotra AK, Su TP, Pinals DA, Elman I, Adler CM et al. (1999) Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry*, 156:294-298.
- Bulut SD, Tüzer V, Ak M, Ak E, Kısa C, Aydemir Ç et al (2014) Şizofreni tanılı hastalarda prolaktini yükselten ve az etkileyen antipsikotiklerin prolaktin seviyesi ve kemik mineral yoğunluğu üzerine etkileri. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 51:205-210.
- Crawford AM, Beasley CM, Jr. Tollefson GD (1997) The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophr Res*, 26:41-54.
- Compton MT, Miller AH (2002) Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull*, 36:143-164.
- Coss D, Yang L, Kuo CB, Xu X, Luben RA, Walker AM (2000) Effects of prolactin on osteoblast alkaline phosphatase and bone formation in the developing rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 279:1216-1225.
- Checkley S (1991) Neuroendocrine effects of psychotropic drugs. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 5:15-33.
- David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A (2000) The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther*, 22:1085-1096.
- Feldman D, Goldberg JF (2002) A preliminary study of the relationship between clozapine-induced weight gain and menstrual irregularities in schizophrenic, schizoaffective, and bipolar women. *Ann Clin Psychiatry*, 14:17-21.

- Fell MJ, Neill JC, Marshall KM (2004) Effects of the classical antipsychotic haloperidol and atypical antipsychotic risperidone on weight gain, the oestrous cycle and uterine weight in female rats. *Eur Neuropsychopharmacol*, 14:385–392.
- Freeman ME, Banks JA (1980) Hypothalamic sites which control the surges of prolactin secretion induced by cervical stimulation. *Endocrinology*, 106:668-673.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G (2000) Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*, 80:1523-1631.
- Glazer WM, Naftolin F, Morgenstern H, Barnea ER, MacLusky NJ, Brenner LM (1985) Estrogen replacement and tardive dyskinesia. *Psychoneuroendocrinology*, 10:345-350.
- Goff DC, Posever T, Herz L, Simmons J, Kletti N, Lapierre K et al. (1998) An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 18:296–304.
- Green AI, Brown WA (1988) Prolactin and neuroleptic drugs. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 17:213-223.
- Grunder G, Wetzel H, Schlosser R, Anghelescu I, Hillert A, Lange K et al. (1999) Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender. *Biol Psychiatry*, 45:89-97.
- Haddad PM, Hellewell JS, Wieck A (2001) Antipsychotic induced hyperprolactinaemia: a series of illustrative case reports. *J Psychopharmacol*, 15:293-295.
- Haddad PM, Wieck A (2004) Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*, 64:2291-2314.
- Halbreich U, Rojansky N, Palter S, Hreshchynshyn M, Kreeger J, Bakhai Y et al. (1995) Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. *Psychosom Med* 57:485-491.
- Halbreich U, Shen J, Panaro V (1996) Are chronic psychiatric patients at increased risk for developing breast cancer?. *Am J Psychiatry*, 153:559-560.
- Halbreich U, Palter S (1996) Accelerated osteoporosis in psychiatric patients: possible pathophysiological processes. *Schizophr Bull*, 22:447-454.
- Hankinson SE, Manson JE, Spiegelman D, Willett WC, Longcope C, Speizer FE (1995) Reproducibility of plasma hormone levels in postmenopausal women over a 2-3-year period. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 4:649-654.
- Harlan RE, Shivers BD, Fox SR, Kaplowe KA, Schachter BS, Pfaff DW (1989) Distribution and partial characterization of immunoreactive prolactin in the rat brain. *Neuroendocrinology*, 49:7-22.
- Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC (1988) age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest*, 81:1804-1809.
- Ishizuka B, Quigley ME, Yen SS (1983) Pituitary hormone release in response to food ingestion: evidence for neuroendocrine signals from gut to brain. *J Clin Endocrinol Metab*, 57:1111-1116.
- Jeffcoate SL, Bacon RRA, Beastall GH, Diver MJ, Franks S, Seth J (1986) Assays for prolactin: guidelines for the provision of a clinical biochemistryservice. *Ann Clin Biochem*, 23:638-651.
- Kaneda Y, Fujii A (2000) Effects of chronic neuroleptic administration on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis of male schizophrenics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 24:251-258.
- Kaneda Y, Fujii A (2002) Gynecomastia with sulpiride. *J Clin Pharm Ther*, 27:75-77.
- Kapur S, Seeman P (2001) Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? a new hypothesis. *Am J Psychiatry*, 158:360-369.
- Karakuş G, Tamam L, Zengin M (2009) Şizofreni hastalarında antipsikotik kullanımına bağlı hiperprolaktinemi ve kemik metabolizma bozuklukları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 10 : 336-342.
- Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM (2003) Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology*, 28:55-68.
- Kleinberg DL, Davis JM, De Coster R, Van Baelen B, Brecher M (1999) Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Psychopharmacol*, 19:57-61.
- Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, Ridgway EC, Zervas NT, McArthur JW (1980) Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med*, 303:1511-1514.
- Knegtering H, Van Der Moolen AE, Castelein S, Kluiters H, Van Den Bosch RJ (2003) What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology*, 28:109-123.
- Knegtering H, van den Bosch R, Castelein S, Bruggeman R, Sytéma S, van Os J (2008) Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin?. *Psychoneuroendocrinology*, 33:711-717.
- Kondo T, Otani K, Ishida M, Tanaka O, Kaneko S, Fukushima Y (1994) Adverse effects of zotepine and their relationship to serum concentrations of the drug and prolactin. *Ther Drug Monit*, 16:120-124.

- Kuruville A, Peedicayil J, Srikrishna G, Kuruville K, Kanagasabapathy AS (1992) A study of serum prolactin levels in schizophrenia: comparison of males and females. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 19:603-606.
- La Torre A, Conca A, Duffy D, Giupponi G, Pompili M, Grözinger M (2013) Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review part II: antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*, 46:201-208.
- Lee BH, Kim YK (2006) The relationship between prolactin response and clinical efficacy of risperidone in acute psychotic inpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30:658-662.
- Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W (1999) Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res*, 35:51-68.
- Lindamer LA, Bailey A, Hawthorne W, Folsom DP, Gilmer TP, Garcia P et al. (2003) Gender differences in characteristics and service use of public mental health patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*, 54:1407-1409.
- MacLeod RM, Login I (1976) Control of prolactin secretion by the hypothalamic catecholamines. *Adv Sex Horm Res*, 2:211-231.
- Mai LM, Shieh KR, Pan JT (1994) Circadian changes of serum prolactin levels and tuberoinfundibular dopaminergic neuron activities in ovariectomized rats treated with or without estrogen: the role of the suprachiasmatic nuclei. *Neuroendocrinology*, 60:520-526.
- Matsuoka I, Nakai T, Miyake M, Hirai M, Ikawa G (1986) Effects of Bromocriptine on neuroleptic-induced amenorrhea, galactorrhea and impotence. *Psychiatry Clin Neurosci*, 40:639-646.
- Meaney AM, Smith S, Howes OD, O'Brien M, Murray RM, O'Keane V (2004) Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 184:503-508.
- Meltzer HY, Goode DJ, Schyve PM, Young M, Fang VS (1979) Effect of clozapine on human serum prolactin levels. *Am J Psychiatry*, 136:1550-1555.
- Coyte JT, Enna SJ (1983) Neuroleptics: Neurochemical, Behavioural and Clinical Perspectives. New York, Raven Press.
- Molitch ME (2005) Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc*, 80:1050-1057.
- Montejo Á L, Majadas S, Rico-Villademoros F, Lorca G, De La Gándara J, Franco M et al. (2010) Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics. *J Sex Med*, 7:3404-3413.
- Naidoo U, Goff DC, Klibanski A (2003) Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinology*, 28(Suppl 2):97-108.
- Nathan RS, Asnis GM, Dyrenfurth I, Halpern FS, Halbreich U, Ostrow LC (1980) Plasma prolactin and testosterone during penfluridol treatment. *Lancet*, 2:94.
- Neer RM, Amaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY et al. (2001) Effect of parathyroid hormone on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344:1434-1441.
- Nonacs RM (2000) Antipsychotic treatment and menstrual irregularity. 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 13-18 May 2000, USA.
- Okuyay E, Gülekli B (2012) Kadında hiperprolaktinemi ve medikal tedavi. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Özel Dergisi*, 5(3):66-80.
- Pahuja DN, DeLuca HF (1981) Stimulation of intestinal calcium transport and bone calcium mobilization by prolactin in vitamin D-deficient rats. *Science*, 214:1038-1039.
- Pellegrini I, Lebrun JJ, Ali S, Kelly PA (1992) Expression of prolactin and its receptor in human lymphoid cells. *Mol Endocrinol*, 6:1023-1031.
- Perovich RM, Lieberman JA, Fleischacker WW, Alvir J (1989) The behavioral toxicity of bromocriptine in patients with psychiatric illness. *J Clin Psychopharmacol*, 9:417-422.
- Petty RG (1999) Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophr Res*, 35:67-73.
- Pollock A, McLaren EH (1998) Serum prolactin concentration in patients taking neuroleptic drugs. *Clin Endocrinol*, 49:513-516.
- Rajnish R, Singh SB (2008) Hyperprolactinaemia with amisulpride. *Indian J Psychiatry*, 50:54-56.
- Richards JS, Williams JJ (1976) Luteal cell receptor content for prolactin (PRL) and luteinizing hormone (LH): regulation by LH and PRL. *Endocrinology*, 99:1571-1581.
- Saitis M, Papazisis G, Katsigiannopoulos K, Kouvelas D (2008) Aripiprazole resolves amisulpride and ziprasidone-induced hyperprolactinemia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 62:624.
- Seeman MV (1996) The role of estrogen in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*, 21:123.
- Shaw JA, Lewis JE, Pascal S, Sharma RK, Rodríguez RA, Guillen R et al. (2001) A study of quetiapine: efficacy and tolerability in psychotic adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 11:415-424.
- Shennan DB (1994) Regulation of water and solute transport across mammalian plasma cell membranes by prolactin. *J Dairy Res*, 61:155-166.

- Skopek M, Manoj P (2010) Hyperprolactinaemia during treatment with paliperidone. *Australas Psychiatry*, 18:261–263.
- Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG (1997) Quetiapine in patients with schizophrenia. A high-and low-dose double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry*, 54:549-557.
- Smith SM, O'Keane V, Murray R (2002) Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry*, 181:49-55.
- Struman I, Bentzien F, Lee H, Mainfroid V, D'Angelo G, Goffin V (1999) Opposing actions of intact and N-terminal fragments of the human prolactin/growth hormone family members on angiogenesis: an efficient mechanism for the regulation of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci*, 96:1246-1251.
- Sun FG, Dong RL, Zhao Z, Pan M (2009) Efficacy and adverse reactions of ziprasidone in 30 female patients with schizophrenia. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 5:103-107.
- Terkel J, Blake CA, Sawyer CH (1972) Serum prolactin levels in lactating rats after suckling or exposure to ether. *Endocrinology*, 91:49-53.
- Tollefson GD, Kuntz AJ (1999) Review of recent clinical studies with olanzapine. *Br J Psychiatry*, 37:30-35.
- Tollin SR (2000) Use of the dopamine agonists bromocriptine and cabergoline in the management of risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders. *J Endocrinol Invest*, 23:765-770.
- Vekemans M, Delvoye P, L'Hermitte M, Robyn C (1977) Serum prolactin levels during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 44:989-993.
- Veldhuis JD, Evans WS, Stumpf PG (1989) Mechanisms that subserve estradiol's induction of increased prolactin concentrations: evidence of amplitude modulation of spontaneous prolactin secretory bursts. *Am J Obstet Gynecol*, 161:1149-1158.
- Waldstreicher J, Duffy JF, Brown EN, Rogacz S, Allan JS, Czeisler CA (1996) Gender differences in the temporal organization of prolactin (PRL) secretion: evidence for a sleep-independent circadian rhythm of circulating PRL levels- a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*, 81:1483-1487.
- Windgassen KW, Wesselmann U, Mönking H (1996) Galactorrhea and hyperprolactinemia in schizophrenic patients on neuroleptics: frequency and etiology. *Neuropsychobiology*, 33:142-146.
- Winters SJ, Troen P (1984) Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in hypogonadal men with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol*, 21:257-63.
- Wistedt B, Wiles D, Kolakowska T (1981) Slow decline of plasma drug and prolactin levels after discontinuation of chronic treatment with depot neuroleptics. *Lancet*, 1(8230):1163.
- Yen S, Jaffe R (1991) *Reproductive Endocrinology*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders.
- Zelaschi NM, Delucchi GA, Rodriguez JL (1996) High plasma prolactin levels after long-term neuroleptic treatment. *Biol Psychiatry*, 39:900-901.

Süheyla Doğan Bulut, Uzm.Dr., Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara; **Serdar Bulut**, Uzm.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara; **Esra Alataş**, Uzm. Dr., Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara.

Yazışma Adresi/Correspondence: Süheyla Doğan Bulut, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Turkey. E-mail: dr_sdbulut@yahoo.com

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir - No conflict of interest is declared related to this article

Çevrimiçi adresi / Available online: www.cappsy.org/archives/vol17/no2/

Geliş tarihi/Submission date: 10 Mart/March 10, 2014 · **Çevrimiçi yayım/Published online** 9 Mayıs/May 9, 2014
