

Antipsikotiklere Bağılı Hiperprolaktinemi ve Osteoporoz

Semiha Tufan Temiz¹, Atila Erol²

ÖZET:

Antipsikotiklere bağılı hiperprolaktinemi ve osteoporoz

Antipsikotik ilaçlar dopamin D2 reseptörlerini bloke ederek prolaktin salgılanması üzerindeki baskılayıcı etkiyi ortadan kaldırmaktadır. Hiperprolaktinemi antipsikotik tedavisinin önemli bir yan etkisidir. Tipik antipsikotiklerin hiperprolaktinemi semptomlarına neden olduğu bilinmesine rağmen bu yan etki metabolik sendrom ve ekstrapiramidal yan etkiler kadar klinisyen ve araştırmacıların dikkatini çekmemiştir. Tipik antipsikotiklerin hepsi ve atipik antipsikotiklerden risperidon ve amisülpridin serum prolaktin seviyesini yükselttiği bilinmektedir. Atipik antipsikotiklerden aripiprazol, ketiapin, olanzapin, klozapin ve ziprasidonun az veya hiç artırmadığı kabul edilmektedir. Hiperprolaktinemi belirtileri prolaktinin doğrudan hedef organdaki etkileri ve prolaktine sekonder cinsel hormonların azalmasına bağılı dolaylı etkileri sonucunda ortaya çıkar. Özellikle tipik antipsikotikler ve prolaktini yükselten atipik antipsikotiklerle tedavi edilen şizofreni hastaları kemik mineral yoğunluğu azalmasına ve osteoporozla hassastırlar. Toplum sağlığı açısından ciddi sorunlara yol açan bu komplikasyonlara dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu makalede antipsikotikler, hiperprolaktinemi, osteoporoz ve tedavi yaklaşımları tartışılacaktır.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, antipsikotik, hiperprolaktinemi, osteoporoz

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18(Suppl. 2):S62-S68

ABSTRACT:

Antipsychotics induced hyperprolactinaemia and osteoporosis

Antipsychotic drugs block dopamine D2 receptors and thus remove the inhibitory influence on prolactin secretion. Hyperprolactinemia is a common side effect of treatment with antipsychotics. Although it has been recognized that traditional antipsychotic drugs cause symptomatic hyperprolactinemia, this side effect has attracted little clinical and scientific interest, unlike the extrapyramidal and metabolic syndrome side effects. Typical antipsychotics and the atypical antipsychotics such as amisulpride and risperidone have been shown to cause marked elevation in serum prolactin levels, whereas most other atypical antipsychotics such as aripiprazole, ketiapine, olanzapine, clozapine, ziprasidone appear to have little or no effect on serum prolactin levels. Symptoms of hyperprolactinemia result from the direct effects of prolactin on target tissues or the indirect effects of reduced gonadal hormone concentrations secondary to increased prolactin. Patients with schizophrenia, especially those who are treated with typical antipsychotics and atypical antipsychotics with prolactin elevating effect appear particularly susceptible to decreases in bone mineral density, and hence osteoporosis. This potential complication of treatment with certain antipsychotic agents could represent a serious public health problem and requires careful scrutiny. This article discusses the antipsychotic induced hyperprolactinemia, osteoporosis, and treatment approaches.

Key words: Schizophrenia, antipsychotic, hyperprolactinemia, osteoporosis

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2008;18(Suppl. 2):S62-S68

GİRİŞ

Prolaktin salgılanmasını baskılayan en önemli hipotalamik faktör dopamindir (1). Beyindeki dopamin yollarından tuberoinfundubuler yoldaki dopamin blokajı prolaktin artışına neden olmaktadır (2). Laktasyon döneminde olmayan kişilerde normal prolaktin düzeyi 1 µg/L ve 25 µg/L arasındadır (3). Hiperprolaktinemisinin etkileri, genellikle hastaların prolaktin düzeyi 30-60 µg/L ve ya daha yüksek olduğunda oluşmaktadır (4).

Nöroleptikler nedeniyle oluşan hi-

perprolaktinemi beyinde tubuloinfundubuler yolakta D2 reseptör blokajının %50-70'den fazla olması sonucunda gelişmektedir (5-7). Tüm tipik antipsikotikler ve bazı atipik ajanlar (risperidon, amisülpirid) etkin şekilde DA2 inhibisyonu yapar ve böylece prolaktini yükseltirler; diğer yandan bazı atipik antipsikotik ilaçlar (aripiprazol, olanzapin, klozapin, ketiapin) DA2 reseptörlerine daha az afinite gösterirler ve prolaktin konsantrasyonu üzerine daha az etki ederler (8). Yüksek prolaktin düzeyi östrodiol ve testosteron gibi reproduktif hormonların düzeylerinde azalmaya se-

¹Uzm Dr., Yunus Emre Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği Tepebaşı, Eskişehir-Türkiye
²Doç. Dr., Doç. Dr. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Eskişehir-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Doç. Dr. Atila Erol, Doç. Dr. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Eskişehir-Türkiye

Telefon / Phone: +90-222-239-2979/3605

Elektronik posta adresi / E-mail address:
erol.atila@yahoo.com.tr

bep olmaktadır (9). Yüksek değerlerdeki prolaktin, Gonadotropik Releasing Hormonun (GNRH) hipotalamustan pulsatil sekresyonuna etki eder ve luteinize hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) salınımını inhibe ederek periferik etkilerini gonadlar üzerinde yapar (10, 11). Prolaktin konsantrasyonları ile reproduktif hormonlar arasında negatif korelasyon olduğu, hiperprolaktinemiye sekonder hipogonadizm geliştiği gözlemlenmiştir (12).

İlaçların hiperprolaktinemi yapıcı etkisine karşı tolerans gelişebileceğiyle ilgili bulgular da vardır (13). Kronik tedavi sırasında kısmi tolerans olabilmektedir (14). Buna rağmen birkaç yıl tedavi edilmiş hastalarda tedavi edilmemiş sağlıklı kontrollere göre bazal prolaktin düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (15,16).

Hiperprolaktineminin klinik sonuçları:

1. Cinsel işlevlerde bozulma: Yüksek prolaktin düzeyleri hipogonadizme neden olur ve cinsel faaliyetleri çeşitli yollarla baskılar (17). Libido azalması, uyarılmada azalma, orgazmik disfonksiyon ve impotans gelişebilir (9,17,18).
2. Üreme işlevlerinde bozulma: Tipik antipsikotiklerle tedavi edilen kadınların %90 kadarında menstrüel sikluslarda değişiklik, bunların %50'sinde de amenore rapor edilmiştir (19-21). Reproduktif yaştaki kadın hastalarda yükselmiş prolaktinle birlikte azalan östrodiol, menstrüel anormallik riskini artırır ve anovülasyon, adet düzensizliği, fertilitenin azalması gibi sonuçlara neden olur (9).
3. Meme patolojileri: Galaktore, memede dolgunluk hissi-büyüme, prolaktine duyarlı displazi oluşabilir (9). Yüksek doz antipsikotik alanların %26'sında galaktore saptanmıştır (6). Bu yan etki hiperprolaktineminin şiddeti ile korele bulunmamıştır (22,23).
4. Kronik hipogonadizm ile ilişkili diğer morbiditeler: Östrojen düzeyinin azalması kognitif fonksiyonları ve psikiyatrik semptomları etkileyebilir (24,25). Kemik demineralizasyonu, kardiyovasküler endotel yumda hasar, depresyon, hafıza kusurları ve psikozun kötüleşmesini de içeren belirtiler görülebilir (9,26-30). Birkaç çalışmada hiperprolaktinemi ile hostilite, anksiyete, kadınlarda depresyon arasında ilişki rapor edilmiştir (31,32).

Hormonlar ve Kemik Mineral Dansitesi (KMD):

Sağlıklı bireylerde kemiğin yeniden yapılanması sürekli, dinamik bir süreçtir. Kemiğin dinamik bir şekilde yeniden yapılanmasının üç temel fonksiyonu vardır: 1-) İskelet sistemi içindeki mikro hasarların onarımı; 2-) İskelet sistemi gücünün korunması; 3-) İskelet kalsiyumu yoluyla serum kalsiyum düzeyinin korunması (1).

Çeşitli dolaşım hormonları kemiğin yeniden yapılanmasını düzenler; östrojenler, androjenler, vitamin D ve paratiroid hormon bunlardan başlıcalarıdır (33). Östrojen kemik üzerinde koruyucudur ve kemik rezorpsiyonunu önlemektedir (34). Uygun reseptörlere bağlanarak östrojen osteoklastların kemik rezorpsiyonunu azaltır ve osteoblastların kollajen sentezini artırır. Östrojen ayrıca kemiği korumaya yönelik pek çok ekstra iskelet sistemi dışı mekanizmalar aracılığıyla da etki etmektedir: Kalsiyumun gastrointestinal absorpsiyonunu artırır, vitamin D'nin kalsitriole dönüşümüne yardım eder ve kemik gücünü sürdürmek için paratiroid, kalsitonin ve tiroit metabolizmasını düzenler (18).

Hiperprolaktineminin yol açtığı östrojen düzeyinde azalma ve hipogonadizmin, düşük kemik dansitesine neden olduğu düşünülmektedir (9,35). Antipsikotik ilaçların başlattığı bu sürecin psikotik bozuklukların erken yaşta başlaması ve erken yaşlardan itibaren uzun süre antipsikotik ilaçların kullanılmasından dolayı pik kemik kitlesine ulaşamaması açısından önemli olabileceği düşünülmektedir (36). Çünkü östrojen osteoprotegerin ve transforming growth faktör B (TGF- β) gibi sitokinlerin sekresyonu için gereklidir. Bunlar osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu inhibe eder ve bu hücrelerin apoptozisini stimule ederler, ayrıca osteoklastların aktivasyonunu ve farklılaşmasını stimüle eden, apoptozisini inhibe eden diğer sitokinlerin sekresyonunu inhibe ederler (34). Her ikisi de östrojene bağlı olan bu iki süreç pik kemik kitlesine erişmeden sorumludur ve pik kemik kitlesinin %90'ına yaşamın ikinci dekatının sonunda ulaşılmaktadır (1,37). Östrojen pik kemik kitlesine erişmede önemli olduğu kadar yetişkinlerde, varolan kemik kitlesinin sürdürülmesinde de önemlidir (35). Östrojenin etkisi azaldığında izafi olarak kemik rezorpsiyonu artmaktadır. Bu trabeküler kemiğin yapısında hassasiyete ve doku kaybına neden olmakta, kemik stresden daha fazla etkilenir hale gelmekte ve önemsiz travmalardan sonra bile kırık oluş-

bilmektedir (26).

Yüksek prolaktin değerleri testesteron, progesteron ve serbest testesteron düzeylerinde anlamlı düşmeye neden olmaktadır. Adet düzensizlikleri hem prolaktini yükselten ilaçlar hem de osteopeni/osteoporoz ile ilişkili bulunmuştur. Hiperprolaktinemi düşük KMD değerleriyle ilişkilidir ve hiperprolaktinemi olan kadınların %95'inde osteopeni veya osteoporoz saptanmıştır (12).

Osteoporoz:

Osteoporoz kırılma eğilimini arttıran bir hastalıktır ve büyük oranda gürültüsüz gelişen bir hastalıktır ve çoklu risk faktörleri hakkındaki bilgiler tetkiklerle tesbit edilebilmektedir (12,38). Osteopeni ve osteoporoz, en yaygın olarak Kemik Mineral Dansitometresi ölçümleriyle tespit edilmektedir. KMD birim alana veya hacme düşen minerali gram cinsinden gösterir, kemik kalitesi ve kemiğin gücünü yansıtır ve kalça kırıkları riskini belirlemede önemli bir veri olarak kabul edilmektedir (1,39,40).

Dünya Sağlık Örgütü kılavuzuna göre osteopeni KMD de genç yetişkinlerin ortalamasına göre 1- 2,5 standart sapma arasında azalma olması (T skoru < -1 ve > -2,5), osteoporoz KMD'de genç yetişkin ortalamasına göre 2,5 standart sapmadan daha fazla azalma olması olarak tanımlanmaktadır (T skoru ≤ -2,5) (41).

Osteoporoz için bilinen risk faktörleri ilerlemiş yaş, kadınlarda postmenapozal dönem, kiloyu korumaya yönelik egzersiz yokluğu, yetersiz diyet, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi ve hipogonadal durumla sonuçlanan hastalıklardır (42). Kemik kaybının primer formu post-menopozal osteoporoz ve yaşla ilişkili osteoporozdur (43). Sekonder osteoporozun başlıca nedenlerinden biri ilaçların sebep olduğu kemik kaybıdır (41). KMD kaybı olan kadın hastaların KMD si normal olan kadınlara göre prolaktin düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (44). Fakat KMD de azalmanın hiperprolaktinemiden çok prolaktin yüksekliğinin yol açtığı gonadal hormonlarda azalma nedeniyle olduğu düşünülmektedir (11,45). Hiperprolaktinemisinin neden olduğu hipogonadizm sonucu oluşan, östrojen eksikliği kemik yapımı ve yıkımı arasındaki ayarın bozulmasına neden olmaktadır (46). Testesteron azlığı da osteopeni ile yakın ilişkili görünmektedir (47).

Kemik kaybını önlemek önemlidir, çünkü prospektif çalışmalar, herhangi bir alanda herhangi bir ölçümle yapılan kemik kitlesinin azalmasının kadınlardaki fraktür riskini artırdığı gösterilmiştir (48). KMD de yaşa özgü ortalama popülasyon değerlerinden 1 standart sapma azalma, fraktür riskini 2-3 (1,5-2,5 kat) kat arttırmaktadır (19,49). Kalça bölgesindeki KMD de %10'luk bir azalma 10 yıllık periyotta kırık oranlarında %40'tan daha fazla artış ile ilişkili bulunmuştur. Ve bir kez kaybedildiğinde bu kaybı telafi etmek çok zor olabilmektedir (50).

Antipsikotiklere bağılı Hiperprolaktinemi ve Osteoporoz ilişkisi:

Prolaktin artışı yapan antipsikotik tedavisinin muhtemel sonucu olarak osteoporozun geliştiği düşünülmektedir. Şizofreni hastalarında kemik mineral dansitometresinde azalmanın derecesi ve prevalansı hakkında çok az şey bilinmektedir (11,51). Ancak antipsikotik tedavisi uygulanmamış şizofreni hastalarında prolaktin düzeylerinin genellikle normal seviyelerde olduğu bilinmektedir (52).

Risperidon ve amisülpirid kullanan hastalarda prolaktin artışı haloperidol alanlara göre anlamlı şekilde daha yüksekken, haloperidol kullanan hastaların prolaktin düzeyleri de olanzapin kullanan hastalarınkine göre yüksek bulunmuştur (53-55). Olanzapin tedavisi esnasında, geçici bir yükselme dışında prolaktin düzeylerinde anlamlı artış bulunmamıştır, ayrıca belirgin hiperprolaktinemi yapmadığından dolayı hipogonadizm oluşmadığı için olanzapin alırken oluşan gebelik ve sağlıklı doğum yapan vaka bildirilmiştir (2,53,56). Tipik antipsikotik ajanlar veya risperidonla tedavi edilen tüm kadın hastaların %60'ının, erkek hastaların %40'ından fazlasının hiperprolaktinemiden etkilendiği gösterilmiştir. Tipik antipsikotikler ve risperidon almakta olan üreme çağındaki kadınların prolaktin düzeylerindeki artış ve doz artışı arasında anlamlı lineer ilişki saptanmıştır (9). Yüksek dozların prolaktin düzeyini daha fazla etkilemesine rağmen, risperidonun nisbeten düşük dozlarında bile (2 mg/gün) hem kadınlarda (ortalama PRL: 76.14ng/ml) hem erkeklerde (ortalama PRL: 24.53 ng/ml) prolaktin düzeyleri normalin üst sınırının üzerinde saptanmıştır (9,53). Üreme çağındaki tipik antipsikotik alan hiperprolaktinemi olan kadınların

%41'inde anormal menstrüel siklus saptanmış ve %31.6'sının östrodiol düzeyleri düşük bulunmuştur. Tipik antipsikotik ilaçlarla tedavi edilip hiperprolaktinemi olan erkek hastaların total testosteron düzeyleri, normal prolaktin seviyeleri olanlara kıyasla belirgin şekilde düşük bulunmuştur (9).

Becker ve arkadaşları ardışık iki yıl için risperidon ve olanzapin alan iki grup kadının prolaktin ve KMD profillerini karşılaştırmış, risperidon alan grupta prolaktin düzeylerini daha yüksek, radius ve falanklarda kemik kaybının hızlı olduğunu bulmuşlardır (57). Tipik antipsikotiklerin atipiklere göre daha çok osteoporoz yaptığı gösterilmiştir (58). Ayrıca hiperprolaktinemi olan erkek hastalarla yapılan retrospektif bir çalışmada hastaların %47'si libido veya potens kaybından, %6'sı jinekomasti ve %2'si galaktoreden şikayetçi olmuştur (59).

Östrojen üretiminin düşmesi sonucunda sekonder amenore gelişen hiperprolaktinematik hipogonadal kadınlarla, mensi sürdürmek için yeterli östrojen düzeyi korunmuş hiperprolaktinematik kadınların KMD düzeyleri karşılaştırıldığında; amenore olan grubun KMD düzeyleri daha düşük bulunmuştur ve KMD kaybının şiddeti ile amenorenin süresi arasında güçlü korelasyon saptanmıştır (60).

Meaney ve arkadaşları, yüksek dozda ve uzun dönem prolaktini yükselten antipsikotik ilaç kullanan şizofreni hastalarında yaptıkları çalışmanın sonucunda, hiperprolaktineminin indüklediği hipogonadizm nedeniyle kemik mineral dansitesinde azalma riskinin arttığını ve erkeklerde kemik kaybının testosteron azalmasıyla ilişkili olduğunu saptamışlardır (10). Greenspan ve arkadaşları hiperprolaktinemi olan erkeklerin ön kol ve vertebralarında KMD de önemli düzeyde azalma tesbit etmişlerdir. Erkeklerde prolaktin düzeylerinin normale getirilmesi ile KMD nin arttığı gösterilmiştir (61). Meaney ve O'Keane tarafından yapılan başka bir çalışmada prolaktini yükselten antipsikotik alan kadınların %81'i, olanzapin alan gruptakilerin %33'ü hipogonadal (östrodiol seviyeleri <300mIU/L) bulunmuştur (12). Di Soma ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada lumbal vertebra ve femoral boyun KMD değerleri ile prolaktin düzeyi arasında önemli negatif korelasyon bulunmuştur. Hastaların yüksek prolaktin düzeyleri tedavi edildikten 18 ay sonra KMD düzeylerinin de artış gerçekleşmiştir (36).

Kemik kaybı yaptığı açıklanan glukokortikoidler, litium, antikonvülzanlar, tiroksin ve gonodotropin releasing hormon antagonistleri gibi ilaçlar Dünya Sağlık Örgütü ve Royal of College of Physician tarafından, osteoporoz gelişmesiyle ilişkili ilaçlar olarak bildirilmiştir. Antipsikotik ilaçlar bu listeye dahil edilmemiştir; çünkü bu etkileri dolaylı olarak ortaya çıkmaktadır (10,62).

Hipogonadizmin süresi uzadığında kemik kaybının arttığı bildirilmiştir (63). Kemik kitlesinin yeniden kazanılmasında hipogonadizmin düzeltilmesinin hiperprolaktineminin normal seviyeye getirilmesinden daha çok yararlı olduğu bildirilmiştir (61,64). Prolaktini yükselmiş ve östrojen azalması göstergesi olarak amenore olan kadınlarda azalmış KMD gözlemlenmiştir; fakat prolaktin yüksekliği olan ve normal menstrüel siklusa sahip kadınlarda KMD de azalma gözlenmemiştir (23,27). KMD de azalmanın çok daha fazla olduğu hastalarda hiperprolaktineminin diğerlerine göre daha erken yaşlarda başladığı düşünülmektedir (36). Osteopeni veya osteoporozun miktarı; ilaçların tipik veya atipik olarak sınıflanmalarından çok, antipsikotiklerin dopamin blokajı özellikleri ile ilişkilidir ve hiperprolaktineminin derecesinden ziyade süresiyle, başka bir çalışmaya göre de hiperprolaktineminin neden olduğu hipogonadizmin varlığı ve süresi ile koreledir (12,35,64). Mestrüel siklusları düzenli olan ve dolayısıyla hipogonadizmi olmayan hiperprolaktinematik kadınlarda kemik dansitesi normal bulunmuştur (27). Hiperprolaktinematik amenore ve/veya östrojen defisitinin kemik üzerine etkisi başlangıç yaşına bağlı olarak da değişmektedir (35).

Risperidonun güçlü bir şekilde (45-80 µg/L kadar), haloperidolün orta derecede prolaktini arttırdığı (17 µg/L kadar), ve olanzapinin ılımlı ve geçici prolaktin artışı yaptığı (1-4 µg/L kadar) tesbit edilmiştir (2). Tipik antipsikotikler ile risperidon ve prolaktin seviyesini artırdığı; aripiprazol, klozapin, ketiapin, olanzapin ve ziprasidonun prolaktin seviyesinde önemli bir artış yapmadıkları kabul edilmektedir (6,8,65-67).

Korunma ve Tedavi:

Antipsikotiklerin neden olduğu osteoporozun nasıl tesbit edileceği, nasıl önleneceği ve oluşmuşsa takip ve tedavisi için yol haritasının ne olması gerektiği konusunda görüş birliği yoktur. Ancak osteoporozun di-

ğer formlarını önleme tedavileri zaten yapılmaktadır; bunlar şizofreni hastalarında da uygulanabilecek önlemlerdir.

Sigaranın bırakılmasını kolaylaştırmak ve teşvik etmek, kilo düzenleyici aktiviteyi teşvik etmek, yeterli vitamin D (günlük 5-10 µg) ve kalsiyum (günlük 1000-1200 mg) alımını sağlamak (68). Ayakkabı, baston ve yürüyüşle ilgili öneriler, ev kazalarının önlenmesi (18). Hastanın düşmesine predispozisyon yaratan ilaçlara bağılı gelişen sedasyon, ortostatik hipotansiyon ve diskinjezi gibi yan etkileri minimuma indirmek (35). Bu genel önlemlerden sonra tercih edilen farklı yaklaşımlar söz konusudur.

En basit yaklaşım kullanılmakta olan antipsikotik ilacın dozunu düşürmektir ancak bu yaklaşımın belirtilerin artmasına veya nükse neden olma riski vardır. Diğer yaklaşımda prolaktin yükselten antipsikotik alan hastalarda prolaktin yükselmesine bağılı klinik belirtiler olduğu düşünülüyorsa hastanın prolaktini yükseltmeyen antipsikotik ilaçlara geçmek tercih edilmektedir (2). Hiperprolaktinemi yapan antipsikotik ilaç kesilip prolaktini artırmayan aripiprazol ve olanzapine geçilen çalışmalarda prolaktin seviyesinin düştüğü, adetlerin yeniden başladığı, cinsel işlevlerin düzeldiği bildirilmiştir (69,70). Osteoporoz riski olan, amenore gelişen hastalarda bu ilaçlar seçenek olarak düşünülebilir. Oral antipsikotik tedaviye devam edilmediğinde bazal prolaktin düzeyleri 3 haftada normal oranlara dönebilir (71). Depo antipsikotik kullanımlıysa normale dönüş altı aya kadar sürebilir (72).

Kontrendikasyon yoksa östrojen replasmanı yapmak, alendronat, raloksifen, intranasal kalsitonin kul-

lanmak göz önünde bulundurulmalıdır (18). Östrojen replasman tedavisi kemik turnover'ını azaltır, KMD'yi artırır (73). Menstrüel sikluslar düzenli ve prolaktin düzeyi normal olsa da birkaç yıla kadar KMD normal düzeye geri dönmeyebilir, ancak normal adet düzeninin yeniden başlaması çoğu kadının KMD sinde artış meydana getirir (1). Osteopenisi olan hiperprolaktinematik erkeklerde de, testosteron düzeyi normal seviyelere getirilmeden prolaktin düzeyinin normalleştirilmesinin ardından beklenen KMD düzelmesinin gerçekleşmediği gösterilmiştir (64). KMD deki artış testosteron düzeyindeki değişikliklerle pozitif koreledir (1).

Dopamin reseptör agonisti eklemek diğer seçenektir ve bu amaçla yardımcı ilaç olarak amantadin ve bromokriptin kullanımı önerilmektedir (74,75). Bu yaklaşımın psikoza kötüleştirme ihtimali olsa da prolaktini yükselten ilaçları sürdürmemek hiperprolaktinemini kendisinden daha büyük bir risk olabilir (76). Tollin risperidonun indüklediği hiperprolaktinemi hastalarda psikozun kötüleşmesine neden olmaksızın dopamin agonist kullanımı ile prolaktin düzeylerini normalize ettiğini bildirmiştir (77).

Klinisyen reproduktif yaştaki bir hastayı prolaktini yükselten antipsikotik ilaçlarla tedavi ederken, hiperprolaktinemi belirtileri, cinsel işlevler ve adet düzeni üzerine etkilerini göz önünde bulundurmalıdır. Bu hastalarda ilaçların risk-yarar oranı dikkatle değerlendirilmelidir. Yüksek riskli bireyleri tanımlamak için kabul edilmiş uluslararası bir izlem politikası olmadığı gerçeğine rağmen bu çalışmalar ve diğer raporlar antipsikotik alan hastalarda kemik metabolizmasına özen gösterilmesi gerektiği sonucunu desteklemektedir.

Kaynaklar:

1. Nadioo U, Goff DC, Klibanski A. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28:97-108
2. Maguire GA. Prolactin elevation with antipsychotic medications: Mechanisms of action and clinical consequences. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 4):56-62
3. Kuruvilla A, Skrishna G, Peedicayil J, Kuruvilla K, Kanagasabapathy AS. A study on serum prolactin levels in schizophrenia. Correlation with positive and negative symptoms. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8:177-179
4. Arana GW. An over overview of side effect caused by typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:1085-1096
5. Nordstrom AL, Farde L. Plasma prolactin and central D2 receptor occupancy in antipsychotic drug-treated patients. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:305-310
6. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophr Res* 1999; 35(suppl): S67-S73
7. Kapur S, Zipursky R, Jones C. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effect; a double blind PET study of first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157:514-520
8. Goodnick PJ, Rodriguez L, Santana O. Antipsychotics: impact on prolactin levels. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 10:1381-1391

9. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich U. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28(suppl 2): S55-S68
10. Meaney AM, Smith S, Howes OD, O'Brien M, Murray RM. Effect of long term prolactin raising antipsychotic medication on bone mineral density in patient with schizophrenia. *Br J psychiatry* 2004; 184:503-508
11. Halbreich U, Rojanski N, Palter S, Hreshchyshyn M, Kreeger J, Bakhai Y, Rosan R. Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients with schizophrenia: mechanism and related adverse effect. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28:53-67
12. O'Keane V, Meaney AM. Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25:26-31
13. Marken PA, Haykal RF, Fisher JN. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. *Clin Pharm* 1992 ;11:851-856
14. Brown WA, Laughren TP. Tolerance to the prolactin-elevating effect of neuroleptics. *Psychiatry Res* 1981; 5:317-322
15. Rivera JL, Lal S, Ettigi P, Hontela S, Muller HF, Friesen HG. Effect of acute and chronic neuroleptic therapy on serum prolactin levels in men and women of different age groups. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976; 5:273-282
16. Zelaschi NM, Delucchi GA, Rodriguez JL. High plasma prolactin levels after long-term neuroleptic treatment. *Biol Psychiatry* 1996; 39:900-901
17. Kotlin J, Wilbert DE, Verburg D, Solding SM. Thioridazine and sexual dysfunction. *Am J Psychiatry* 1976; 133:82-85
18. Zhang-Wong JH, Seman MV. Antipsychotic drugs, menstrual regularity and osteoporosis risk. *Arch Womens Ment Health* 2002; 5:93-98
19. Sandison RA, Whitelaw E, Currie JD. Clinical trials with melleril (TP21) in the treatment of schizophrenia. A two year study. *J Ment Sci.* 1960; 106:732-741
20. Ghadirian AM, Chouinard G, Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *J Nerv Ment Dis* 1982;170:463-467
21. Sullivan G, Lukoff D. Sexual side effects of antipsychotic medication: evaluation and interventions. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41:1238-1241
22. Crenshaw TL, Goldberg JP, editors. *Sexual pharmacology* Norton, London: 1996
23. Corenblum B. Galactorrhea and hyperprolactinaemia. *Med North Am* 1990; 13:1569-1579
24. Semen MV. Psychopathology in men and women: focus on female hormones. *Am J Psychiatry* 1997; 150:1641-1647
25. McEwen BS. Ovarian steroids and the brain: implications for cognition and aging. *Neurology* 1997; 48(suppl 7):S8-S15
26. Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. *Br J Psychiatry.* 2003; 182:199-204
27. Klibanski A, Biler BM, Rosenthal DI, Schoenfeld DA, Saxe V. Effect of prolactin and estrogen deficiency in amenorrheic bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:124-130
28. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Menopause and heart disease: a review. *Ann NY Acad Sci* 1990; 592:193-203
29. Caracci G, Ananthamoorthy R. Prolactin level in premenopausal women treated with risperidone compared with those of women treated with typical neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:194-196
30. Huang MI, Van Peer A, Woestenborghs R, De Coster R, Heycants J, Jansen AA, Zyllicz Z, Visscher HW, Jonkman JH. 1993 Pharmacokinetics of the novel atypical agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects. *Clin pharmacol Ther* 1993; 54:257-268
31. Sobrinho LG. The psychogenic effects of prolactin. *Acta Endocrinol (Copenh)*1993 Jul; 129(Suppl):S38-S40
32. Reavley A, Fisher AD, Owen D, Creed FH, Davis JR. Psychological distress in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1997; 47:343-348
33. Lindsay R, Comsan F. Osteoporosis. In: Harrison's Principles of Clinical Endocrinology and Metabolism, Braunwald E; Fauci AS, Isselbacher KJ (editors). 15th ed. 2001; McGraw-Hill, New York (Chapter 342)
34. Riggs BL. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest.* 2000 Nov; 106:1203-1204
35. Misra MD, Papakostas G, Klibanski A. Effect of psychiatric disorder and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin psychiatry* 2004; 65:1607-1618
36. Di Soma C, Colao AM, Di Sarno A, et al. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:807-813
37. Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12:22-28
38. Jhonston CC, Melton LJ, Lindsay R. Clinical indications for bone mass measurements: report of the scientific Advisory Committee of the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1989; 4(suppl 2):S1-S28
39. Kanish JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int* 1994; 4:368-381
40. Kanish JA, Johnell O, Oden A, DeLae C, Jonsson B, Dawson A. Ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone* 2002; 30:251-258
41. World Health Organization: Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. Geneva, WHO 1998; s. 5-6
42. Meaney AM, O'Keane V. Prolactin and schizophrenia: clinical consequences of hyperprolactinemia. *Life Sciences* 2002; 71:979-992
43. Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis: definition and clinical presentation. *Spine* 1997; 22(24 suppl): S12-S16

44. Jung D, Conley RR, Kelly DL, Kim DW, Yoon SH, Jang JH, Shin JG, Shim JC. Prevalence of bone mineral density loss in Korean Patients with schizophrenia: A cross-sectional study. *J Clin Psychiatry* 2006; 61:1391-1396
45. Dickson RA, Glazer WM. Neuroleptic induced hyperprolactinemia. *Schizophr Res* 1999; 35(suppl):S75-S86
46. Lindsay R. The effect of sex steroids on the skeleton in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1993-1996
47. Halbreich U, Palter S. Accelerated osteoporosis in psychiatric patients: possible pathophysiological processes. *Schizophr Bull* 1996; 22:447-454
48. Cummings SR, Black D. Bone mass measurements and risk of fracture in Caucasian women: a review of findings from prospective studies. *Am J Med* 1995; 98(2A):24-28
49. Charles P, Poser JW, Mosekilde L, Jensen FT. Estimation of bone turnover evaluated by ⁴⁷Ca-kinetics. Efficiency of serum bone gamma-carboxyglutamic acid-containing protein, serum alkaline phosphatase, and urinary hydroxyproline excretion. *J Clin Invest* 1985; 76:2254-2258
50. Mazess RB, Barden H, Ettinger M, Schultz E. Bone density of the radius, spine, and proximal femur in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1988;3:13-18
51. Abraham G, Halbreich U, Friedman RH, Josiassen RC. Bone mineral density and prolactin associations in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 59: 17-18
52. Nestoros JN, Lehmann HE, Ban TA. Neuroleptic drugs and sexual function in schizophrenia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1980; 15:111-130
53. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich U. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: Characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28(suppl 2): S9-S82
54. Eşel E, Baştürk M, Gönül AS, Kula M, Turan MT, Yabanoğlu İ, Sofuoğlu S. Şizofrenik hastalarda olanzapin ve haloperidolün serum prolaktin düzeyleri üzerine etkileri. *Klinik Psikiyatri* 2000; 3:246-249
55. Ebrinç S, Semiz ÜB, Başoğlu C, Çetin M, Baykız AF, Kandilcioğlu H, Balıbey H. Şizofrenik hastaların tedavisinde amisülpiridin etkililiği ve emniyeti: haloperidol ile bir karşılaştırma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004; 14:143-149
56. Altıntoprak AE, Erol A, Koturoğlu G, Gönül AS. Atipik antipsikotiklerin kadın fertilitesi ve gebelik üzerine etkileri: olgu sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2005;15:182-186
57. Becker D, Liver O, Mester R, et al. Risperidone, but not olanzapine, decreases bone mineral density in female premenopausal schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:761-767
58. Bilici M, Cakirbay H, Guler M, Tosun M, Ulgen M, Tan U. Classical and atypical neuroleptics, and bone mineral density in patients with schizophrenia. *Int J Neurosci* 2002; 12:817-828
59. Walsh JP, Pullen PT. Hyperprolactinemia in males: heterogenous disorder. *Aust N Z J Med* 1997; 27:385-390
60. Biller BM, Coughlin JF, Saxe V, Schoenfeld D, Spratt DI, Klibanski A. Osteopenia in women with hypothalamic amenorrhea: a prospective study. *Obstet Gynecol* 1991; 78:996-1001
61. Greenspan SL, Neer RM, Ridgway EC, Klibanski A. Osteoporosis in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Ann Intern Med* 1986; 104:777-782
62. World Health Organization Study Group. 1994
63. Kayath MJ, Lengyel AM, Vieira JG. Prevalence and magnitude of osteopenia in patients with prolactinoma. *Brazil J Med Biol Res* 1993; 26:933-941
64. Greenspan SL, Oppenheim DS, Klibanski A. Importance of gonadal steroids to bone mass in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Ann Intern Med* 1989; 110:526-531
65. Turrone P, Kapur S, Seman MV, Flint AJ. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002; 159:133-135
66. Monkul ES, Akdede BB. Yeni kuşak antipsikotiklerden aripiprazol: Bir gözden geçirme. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2005; 15:198-203
67. Deveci A, Danacı AE. Ziprasidon: yeni bir atipik antipsikotik ilaç. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001; 11:276-282
68. Atkinson SA, Ward WE. Clinical nutrition: The role of nutrition in the prevention and treatment of adult osteoporosis. *CMAJ* 2001; 165:1511-1514
69. Casey DE, Carson WH, Saha AR, Liebeskind A, Ali MW, Jody D, Ingentio GG. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 166: 391-399
70. Kinon BJ, Ahl J, Liu-Seifert H, Maguire GA. Improvement in hyperprolactinemia and reproductive comorbidities in patients with schizophrenia switched from conventional antipsychotics or risperidone to olanzapine. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 577-588
71. Turkington RW. Prolactin secretion in patients treated with various drugs: phenothiazines, tricyclic antidepressants, reserpine, and methyldopa. *Arch Intern Med* 1972; 130:349-354
72. Wistedt B, Wiles D, Kolakowska T. Slow decline of plasma drug and prolactin levels after discontinuation of chronic treatment with depot neuroleptics. *Lancet* 1981; 8230:1163
73. Seeman E. Osteoporosis: trials and tribulations. *Am J Med* 1997;103(2A): 74-87
74. Marken PA, Haykal RF, Fisher JN. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. *Clin Pharm* 1992; 11:851-856
75. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154(4 suppl):S1-S63
76. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R, Sanfilippo J, Webster J, Zacur H. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999 Dec; 44(12 Suppl):1075-1084
77. Tollin S. Use of the dopamine agonists bromocriptine and cabergoline in the management of risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders. *J Endocrinol Invest* 2000; 23:765-770