

Şizofrenide Üreme ve Cinsel İşlevler: Antipsikotik Sağaltımın Etkisi

Sermin Kesebir¹, Şebnem Pırıldar²

ÖZET:

Şizofrenide üreme ve cinsel işlevler: antipsikotik sağaltımın etkisi

Kronik şizofrenide luteinizan hormon ve follikül uyarıcı hormon serum düzeyleri azalmaktadır. Hipotalamusta dopaminerjik ve serotoninerjik girdiler (inputlar) pitüiter hormonların düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Dopaminerjik ve serotoninerjik reseptörleri merkezî olarak bloke eden ilaçların hipotalamo-pitüiter-gonadal eksenî ve hipotalamo-pitüiter-adrenal eksenî etkilemeleri beklenmektedir. Bu noktada antipsikotik sağaltım, şizofreninin ortaya çıkışındaki kritik patofizyolojiyi anlamaya yönelik önemli bilgiler aktarabilecek bir çalışma alanıdır. Şizofreni ve cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları çeşitli farklılıklar içermektedir. Şizofrenide görülen cinsel işlev bozukluğu hem hastalık süreci ve hem de antipsikotik sağaltımla ilişkilidir. Yeni kuşak antipsikotikler ekstrapiramidal sistem yan etkileri yönünden avantaj sağlamakla birlikte, cinsel yan etkiler konvansiyonel antipsikotiklerde olduğu gibi, yeni kuşak antipsikotiklerle de çıkmaktadır. Bu yazının konusu şizofrenili olgularda, hastalığın ve antipsikotik sağaltımının üreme ve cinsel işlevler üzerindeki etkisinin gözden geçirilmesidir.

Anahtar sözcükler: şizofreni, antipsikotik, üreme işlevi, cinsel işlev bozukluğu

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003;13:88-93

ABSTRACT:

Reproductive and sexual functions in schizophrenia: effects of antipsychotic treatment

Luteinising hormone and follicle stimulating hormone were reduced in patients with chronic schizophrenia. Hypothalamic dopaminergic and serotonergic inputs participate in the regulation of pituitary hormones and drugs that block central dopamine and serotonin receptors are expected to influence the hypothalamus-pituitary-gonadal and hypothalamus-pituitary-adrenal axes. The trials focus on antipsychotic medications serve us critical knowledges about the pathophysiological process of schizophrenia. Results of trials on relation between schizophrenia and sexual disfunction show significant differences. Sexual dysfunction in chronic schizophrenia was related to both illness and antipsychotic treatment. Compared to treatment in the conventional antipsychotic era, patients with schizophrenic disorder taking novel antipsychotic medications now suffer less from extrapyramidal side effects. However, sexual side effects have been described as a consequence of novel antipsychotic medication as seen in conventional agents. The aim of this article is to review the effect of both schizophrenia and antipsychotics on reproductive and sexual functions.

Key words: schizophrenia, antipsychotic, reproduction, sexual dysfunction

Bull Clin Psychopharmacol 2003;13:88-93

GİRİŞ

Şizofreni patogenezinde nörokimyasal ve yapısal olmak üzere olası iki bileşen söz konusudur. Nörokimyasal bileşen dopamin reseptör değişiklikleri ile ortaya çıkan, antipsikotik sağaltıma yanıt veren, geri dönüşümlü bozukluklardır. Yapısal bileşen ise lateral ventrikülün temporal boynuzu çevresindeki yapılarda geri dönüşümsüz olarak ortaya çıkan değişikliklerdir (1). Nöroendokrin değişiklikler ise nörokimyasal bileşen çerçevesinde düşünülebilir. Şizofrenik bozuklukta nöroendokrin değişiklikler sonucu üreme işlevlerinde de bazı değişiklikler olmaktadır (1,2). Şizofrenide pitüiter-gonadal eksen işlevlerinde gösterilen bozukluklara hipotalamo-pi-

tüiter eksen işlev bozukluğu eşlik etmektedir (1,2,3).

Günümüzde şizofreni etyopatogenezi ile üreme işlevleri arasındaki olası ilişki incelenirken birkaç nokta üzerinde durulmaktadır (2). Bunlardan ilki şizofrenin başlangıç yaşının üreme döneminin başlangıcına denk gelmesi nedeniyle, hastalığın ortaya çıkışının; hormonal dengede ortaya çıkan değişikliklerle ilişkilendirilmesidir. İkincisi, beyinde üreme işlevlerinden sorumlu merkezlerin aynı zamanda şizofrenik bozukluğun patofizyolojisi ile yakından ilgili olmasıdır. Sonuncusu ise dopaminerjik ve serotoninerjik girdilerin hipotalamus ve pitüiter bez endokrinolojisini moleküler ve biokimyasal düzeyde değiştirmesidir.

¹Uzm. Dr., ²Yrd. Doç. Dr, Ege Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Bornova - İzmir

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Sermin Kesebir, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Bornova 35100 İzmir - Turkey

Telefon / Phone: +90-232-339-8804
Faks / Fax: +90-232-339-8804

Elektronik posta adresi / E-mail address: serminkesebir@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 1 Nisan 2003 / April 1, 2003

Şizofrenide üreme işlevlerinde ortaya çıkan değişiklikler:

Şizofrenik bozukluklu olgularla sağlıklı bireyler arasında bazı nöroendokrinolojik farklılıklar bildirilmiştir (1,2). Yapılan çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre bu farklılıklar içinde en çok tekrar edilen bulgu luteinizan hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormon (FSH) konsantrasyonlarındaki azalmadır (1-7). Bu azalma yaş ve hastalık süresi ile doğrusal bir ilişki içinde bulunmuştur (3,8,9). Yine bu hormonların konsantrasyonlarındaki azalmanın şizofrenik bozukluğun negatif bulguları ile pozitif bir ilişki içinde olduğu da bildirilmiştir (5).

Şizofrenide Hipotalamo-Pitüiter-Gonadal Ekseninde işlev bozukluğu:

Dezorganize alttıpteki kronik şizofrenik bozukluklu olgularda endokrinolojik parametrelerin araştırıldığı bir çalışmada pitüiter-gonadal eksen işlevlerinde yetmezlik gösterilmiştir (3). Kronik şizofrenik bozukluklu olgular ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş şizofreniform bozukluk tanılı ve remisyonundaki olguların karşılaştırıldığı bir çalışmada LH ve FSH düzeyleri kronik şizofrenik olgularda daha düşük bulunmuştur (5). LH salınımının frekansındaki azalma remisyonundaki şizofreniform bozukluklu olgularda gösterilememiştir. Kronik şizofrenik bozukluklu olgulara antipsikotik tedavi başladıktan sonra alınan örneklerde hormon düzeylerinde bir değişiklik bulunmamıştır. Pitüiter bezin işlevleri monoaminler tarafından kontrol edilmektedir (6). Prolaktin (PRL) sekresyonundaki azalma şizofrenideki dopamin overaktivasyonu hipotezinin temel dayanağıdır. Semptomların değişimi ile PRL salınımındaki değişikliklerin ilişkili bulunması, semptomların şiddetinin artması ile tuberoinfundibuler sistemden dopamin salınımının artışı arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir.

Şizofrenik bozuklukta pitüiter-gonadal eksen işlevlerinde gösterilen bozukluklara hipotalamo-pitüiter eksen işlev bozukluğu eşlik etmektedir (1). Hormon salınımlarının bazal ve uyarılmış düzeyleri şizofrenik bozukluklu olgularda azalmıştır. Bu bireylerde gonadotropin salgılatıcı (releasing) hormona (GnRH), PRL ve FSH yanıtı azalmıştır, GH salınımında düzensizlikler vardır (3,4,10). Bir çalışmada kronik şizofrenik bozukluklu olgulara ve sağlıklı kontrol grubuna gonadorelin infüzyonu (sentetik GnRH ile uyarı testi) sonrası alınan kan örneklerinde, şizofrenik bozukluklu olgularda bazal LH ve FSH düzeylerinde ve LH salınımındaki olağan dalgalanmanın sıklığında ve şiddetinde de baskılanma saptanmıştır (3). Aynı çalışmada

GnRH'a PRL yanıtı da baskılanmıştır. Başka bir çalışmada pitüiter-gonadal ekseninde yetmezliğin gösterildiği şizofrenik bozukluklu olgularda GH yanıtının bozulmuş olması yanında, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH)'a PRL yanıtında da artış saptanmıştır (5).

Pitüiter-gonadal eksenindeki işlev bozukluğunun, hipotalamik noradrenerjik kontrolün yetersizliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (1-5). Katekolamin agonistleri ile tedavi edilen küçük bir grup olguda davranışsal ve duygu durumu alanında düzelme bildirilmiştir (1,2). Hipotalamo-pitüiter işlev bozukluğu diğer psikiyatrik ve endokrinolojik durumlarda görülen farklı olarak spontan bir yetmezlik durumudur ve hipotalamustan GnRH salınımındaki bozukluğun, şizofrenik bozukluğun patofizyolojisinde önemli olabileceği ileri sürülmektedir (2).

Şizofrenide üreme işlevlerinde bazı değişiklikler olmaktadır. HPG ekseninin işleyişinde bozulma vardır. Ancak bu bozulma hastalığın bir sonucu mudur, yoksa hastalık için kullanılan ilaçların bir yan etkisi midir? Bu derleme yazısında şizofrenik bozukluklu olgularda hastalığın başlangıç döneminde varolmayan hipogonadizmin nedeninin şizofreni mi, yoksa ilaç mı olduğu sorusunu yanıtlamak mümkün değildir. Bu soruyu yanıtlamak için kontrollü çalışmalar gereklidir. Ayrıca, antipsikotik sağaltım şizofreni ve üreme işlevleri arasındaki ilişki araştırılırken kontrol edilmesi gereken bir değişkendir. Ancak bunun bir takım yönetsel ve etik güçlükleri vardır. Diğer taraftan antipsikotikler ile üreme işlevleri arasındaki ilişkinin araştırılmasının da yararları vardır. Antipsikotik sağaltım ile üreme işlevi arasındaki ilişkinin araştırılması şizofreninin ortaya çıkışındaki kritik patofizyolojiyi anlamaya yönelik önemli bilgiler aktarabilir. Böyle bir girişim hem şizofrenik bozukluklu olguları ilk andan itibaren sağaltım altına almak yönünden daha etiktir ve hem de ilaç kullanmakta olan olguları da içine alacağından, daha çok sayıda olguyla çalışılması yönünden daha pratiktir.

Antipsikotik sağaltımın üreme işlevi üzerine etkisi:

Hipotalamusta dopaminerjik ve serotoninergik gir-diler pitüiter hormonların düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Dopaminerjik ve serotoninergik reseptörleri merkezi olarak bloke eden ilaçların hipotalamo-pitüiter-gonadal eksenini etkilemeleri beklenmektedir (2). Bu üç açıdan önemlidir. Birincisi antipsikotik sağaltım, şizofreni ve üreme işlevleri arasındaki olası etyopatogenetik ilişki araştırılırken kontrol edilmesi gereken bir değişkendir. İkinci olarak şizofreninin ortaya çıkışındaki patofizyolojiyi anlamaya yönelik önemli bilgiler aktarabilecek bir çalışma alanıdır. Diğer taraf-

tan ise antipsikotik sağaltımın cinsel işlevlerle ilgili etkileri yönünden klinik uygulama alanına yararlı bilgiler sağlamaktadır.

Literatüre bakıldığında da şizofreni ve üreme işlevleri arasındaki ilişkiye vurgu yapan çalışmalar, sıklıkla antipsikotikler ile üreme işlevleri arasındaki ilişki üzerine odaklanmıştır. Ancak farklı antipsikotikler, farklı yerlerde, farklı düzeylerde ve farklı mekanizmalarla etki göstermektedir (1). Üzerinde durulması gereken bir başka konu dopamin blokajına bağlı sıklıkla ortaya çıkan bir yan etki olan hiperprolaktinemi ile hipotalamo-pitüiter-gonadal eksen disfonksiyonu ilişkisi-dir. Hiperprolaktinemi antipsikotik sağaltımın en sık görülen yan etkilerinden biridir ve HPG eksenini üzerinden üreme işlevlerini olumsuz yönde etkilemektedir (4-7,11-14). Ancak hiperprolaktinemi her zaman HPG ekseninde bir düzensizlikle birlikte bulunmamaktadır (6,11,12). Bu konuyla ilgili çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Antipsikotik kullanımına bağlı hiperprolaktinemi en sık menstrüel düzensizliklere, galaktoreye ve cinsel işlev bozukluğuna neden olmaktadır (14).

Antipsikotik kullanımının neden olduğu HPG eksenindeki değişiklikler cinsiyetler arasında bazı farklılıklar göstermektedir (6,7,10). HPG eksenini işlev bozukluğu erkeklerde daha az ortaya çıkıyor gibi görünmektedir (2,6,7). Bunun olası nedeni kadınların yan etkilere daha hassas oluşu ve hiperprolaktineminin kadınlarda daha kolay gelişmesi olabilir (2). Ancak bu konuda da yeteri kadar kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

Hiperprolaktineminin hipotalamo-pitüiter-gonadal eksen üzerine etkisinin incelendiği Smith ve arkadaşlarının (6) çalışmasında, en az iki yıldır tipik antipsikotik kullanan şizofrenili 67 olgunun hormon düzeyleri sağlıklı populasyon için kabul edilen normal referans aralığı ile karşılaştırılmış, kadınlarda PRL düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve PRL ile FSH ve LH arasında negatif bir ilişki gösterilmiştir. Erkeklerde ise PRL, FSH, LH ve Testosteron (T) normal sınırlar içinde bulunmuştur. Antipsikotik sağaltıma bağlı PRL yüksekliğinin doza bağlı bir yan etki olduğu, kadında HPG aksını baskılayarak hipogonadizme neden olduğu, erkeklerin ise bu etkiden göreceli olarak korunduğu ileri sürülmüştür. Bundan önceki bir çalışmada ise hiperprolaktineminin kadın olgularda daha sık izlendiği ve daha düşük günlük dozlarda ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (7). Bir başka çalışmadaysa antipsikotiklere bağlı olarak ortaya çıkan hiperprolaktineminin her iki cinste de anlamlı olarak izlendiği ve düşük doz grubu ile yüksek doz grubu arasında PRL düzeyleri açısından fark saptanmadığı söylenmiştir (11).

Smith ve arkadaşlarının (6) çalışmasında vurgu yapılan bir başka nokta daha vardır. Bu çalışmaya katı-

lan 56 erkek olgunun tamamında FSH, LH ve T normal sınırlar içerisinde bulunmuştur. Buradan yola çıkarak kronik şizofrenili erkek olgularda HPG eksen işlevi bozukluğu, kronik antipsikotik ilaç kullanımının ise HPG eksen işlevi bozulmuş erkek olgularda HPG eksenini uyardığı söylenmektedir. Antipsikotik sağaltımın şizofrenide bozulmuş olan üreme işlevlerini düzelttiği fikrini destekleyen bir çalışma Baptista ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (12). Bu çalışmada üç ay boyunca tipik antipsikotik verilen 18 şizofrenili olgu, üç ay boyunca plasebo verilen 27 şizofrenili olgu ile karşılaştırılmıştır. PRL düzeyi, antipsikotik verilen hasta grubunda her iki cinsiyette de artış göstermiştir. Antipsikotik ve plasebo kullanan tüm olgular içinde kadınlarda östrojen (E) ve progesteron (P), erkeklerde ise T ve dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEA-S) düzeyleri azalmış olarak bulunmuştur. Antipsikotik verilen hasta grubunda kadınlarda FSH, erkeklerde ise LH yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar, antipsikotik sağaltım altında HPG ekseninin korunmaya çalışıldığı şeklinde yorumlanmıştır.

Tipik antipsikotiklerle atipik antipsikotiklerin HPG eksenini üzerine etkilerini ayrı ayrı karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Tipik antipsikotiklerden atipik antipsikotiklere geçildiğinde PRL ve kortizol düzeylerinin bu geçişten etkilendiği bilinmektedir (4,6). Bu geçişin HPG eksenini üzerine etkisini araştıran iki çalışmadan ilkinde, haloperidole yanıt vermemiş 31 olguda klozapine geçmeden önce ve klozapine geçildikten 6 hafta sonraki sonuçlar karşılaştırılmış olup; PRL ve kortizol düzeyleri anlamlı olarak düşerken, FSH ve LH düzeylerinde bir değişiklik saptanmamıştır (4). İkinci çalışma da benzer desenli olup haloperidolden risperidona geçişin etkisi incelenmiştir ve risperidona PRL düzeyleri daha da artarken; kortizol, FSH ve LH düzeylerinin değişmeden kaldığı bulunmuştur. Bu iki çalışmadan yola çıkarak araştırmacılar dopamin ve serotonin blokajının HPG eksenini üzerine bir etkisinin olmadığını ileri sürmüşlerdir (2,4,6).

Şizofrenik bozukluk ve üreme işlevi çift yönlü bir etkileşim içindedir. Üreme hormonları merkezi sinir sisteminde bir düzensizlik yaratabilir ya da yaratmayabilir. Ancak önemli rollerinin olduğuna dair yeterince kanıt vardır. Bunlar arasında psikotik semptomları ortaya çıkaracak olası etkiler de bulunmaktadır. Diğer taraftan şizofrenide üreme işlevlerinde bazı değişiklikler ortaya çıkmakta olup, bunun yanında tedavide kullanılan ilaçlar da üreme işlevlerini değiştirmektedir.

Şizofrenide cinsel işlevde ortaya çıkan değişiklikler ve antipsikotik sağaltımın etkisi:

Şizofreni ve cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları çeşitli farklılıklar

içermektedir. Watts ve Fink (15) sağlıklılar, tıbbi hastalığı olanlar ve şizofrenik bireyler arasında cinsel birleşme ve orgazm sıklığı yönünden fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise cinsel birleşme ve orgazm sıklığının şizofrenik bireylerde azaldığı ileri sürülmüştür ve cinsel işlevin istek ve uyarılma boyutunda etkilendiği söylenmiştir (16). Verhaulst bunun yapısal ya da işlevsel bir bozukluktan çok sosyal beceri eksikliği, negatif bulgulara bağlı yeti yitimi sonucu ortaya çıktığını ve şizofrenik bozuklukta cinsel işlev bozukluğu insidansının artmadığını belirtmiştir (17).

Antipsikotik ilaç sağaltımı altındaki olgularda cinsel işlev bozukluğu % 40 ile 70 arasında değişen yüksek oranlarda görülmektedir (18,19). Ne yazık ki bu konuda da çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (18-23). Ekstrapiramidal sistem yan etkileri gibi klinik uygulamada gözlenen yan etkilerden farklı olarak, cinsel işlev bozukluğuna yönelik yan etkiler olgular tarafından bildirilmediği sürece tanınmamaktadır. Cinsel işlevleri bozan yan etkilerin olguların yaşam kalitesini ve tedaviye uyumunu bozan en önemli etkenlerden olduğuna inanılmaktadır (24).

Antipsikotiklerin neden olduğu cinsel işlev bozuklukları bir çok yolla ortaya çıkmaktadır (21,25). Bu bozuklukların önemli bir kısmı birincil olarak dopamin antagonizmasına bağlıdır. Antipsikotik sağaltım altındaki şizofrenik olgularda dopamin reseptörlerinin blokajı ile prolaktin düzeyleri artmaktadır ve buna ikincil olarak jinekomasti, galaktore ve amenore gibi adet düzensizlikleri, ayrıca cinsel istekte azalma ortaya çıkmaktadır (13,20-22,25). Antipsikotiklerin cinsel işlevi bozucu etkileri aynı zamanda hedef organdaki nörotransmitterler üzerindeki etkilerine, alfa adrenerejik ve kolinerjik reseptör antagonizmasına da bağlıdır. Ayrıca EPS semptomları, sedasyon gibi diğer yan etkilerin sonucu da oluşabilir (19,21).

Kadın ve erkek olgularda cinsel işlev bozukluğunun farklı oranlarda ve erkeklerde daha sık olduğu bildirilmiştir (27). Bu oranlar erkek olgularda %47.5-62.9, kadın olgularda %30.8-50 arasında değişmektedir. En sık izlenen cinsel işlev bozukluğu her iki cinsiyette cinsel istekte azalma, erkekte ereksiyon ve ejakülasyon sorunları ile birlikte impotans, kadında anorgazmidir (27). Tedavi gören ve görmeyen şizofrenik bozukluklu erkek olguların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bu çalışmada her iki hasta grubunda yüksek oranda cinsel işlev bozukluğu bildirilmiştir. Tedavi gören hasta grubunda ereksiyon ve ejakülasyon sorunları gözlenirken, tedavi görmeyen grupta cinselliği düşünme sıklığının azaldığı, her iki grupta cinsel ilgi ve isteğin azaldığı bildirilmiştir (27). Aisenberg'in (22) antipsikotik tedavi alan 51 şizofrenik bozukluklu olguyu son 6 ay boyunca antipsikotik kullanmamış olan 20 şizofrenik bozukluklu olgu ile kar-

şılaştırdığı çalışmada ilaç alan grupta cinsel istekte azalma daha azken, ereksiyon ve orgazm sorunları daha fazla bulunmuştur. Şizofrenik bozukluklu olgularda cinsel işlev bozukluğunun hastalığa mı yoksa tedaviye mi bağlı olduğu yeterince açık değildir. Sonuç olarak tedavi görmeyen olguların cinsel istekte azalma gösterdikleri, antipsikotik tedavi ile cinsel istek normale dönerken uyarılma ve orgazm sorunlarının ortaya çıktığı belirtilmiştir (19,22,27). Antipsikotik sağaltıma bağlı olarak ortaya çıkan yan etkiler ilacın kesilmesi ile geri dönmektedir (27). İlaça bağlı yan etkiler ile hormon düzeylerinin ne kadar ilişkili olduğunu araştıran bir çalışmada antipsikotik kullanımına bağlı ereksiyon kusuru olan hastalarda PRL düzeyi yüksek, LH düzeyi ise düşük bulunmuştur, testosteron ve FSH düzeylerinde ise fark saptanmamıştır (11).

Atipik antipsikotikler olguların yaşam kalitesini artırması ve yan etki sıklığı ile oldukça yarar sağlamışsa da cinsel işlevlerle ilgili yan etkiler de sıklıkla bildirilmektedir (19,21,23,29-31). Eş zamanlı antikolinerjik ya da beta blokerlerin kullanımı cinsel işlev bozukluğunu daha da kötüleştirmektedir (29,31). Ancak yine de risperidonun neden olduğu cinsel işlev bozukluğunun doza bağlı olduğu, klozapin ve olanzapinle cinsel işlev bozukluğunun daha az ve geçici olarak ortaya çıktığı, ketiapin kullanan olgularda ise plasebodan farksız bulunduğu belirtilmektedir (25). Wirshing ve arkadaşları (19) tarafından şizofrenik bozukluklu 25 erkek olguda yapılan bir çalışmada klozapin, risperidon ve haloperidol-flufenazin kombinasyonu cinsel işlev bozukluğu yönünden karşılaştırılmıştır (19). Cinsel istekte azalma risperidonla % 64, haloperidol-flufenazinle %67 oranında bulunurken; klozapin kullanan olgularda izlenmemiştir. Ereksiyon frekansında azalma klozapinle %40, haloperidol-flufenazinle %50, risperidonla %93 oranında bulunmuştur. Orgazm ve ejakülasyon sorunları klozapinle %20, risperidonla %86, haloperidol-flufenazinle % 71 oranında gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarının da desteklediği gibi risperidonla yüksek oranlarda ortaya çıkan cinsel işlev bozukluğu, PRL düzeyini haloperidolden (32) ya da klozapinden (32,33) daha fazla artırıyor olması ile açıklanabilir. Başka bir çalışmada risperidonla tedavi edilen 20 şizofrenik bozukluklu kadın olguda risperidondan olanzapin tedavisine geçilmesinden sonra 8. haftada PRL düzeylerinde azalma ile birlikte menstrüel düzensizlik, galaktore ve cinsel işlev bozukluğunun düzeldiği gösterilmiştir (35).

Şizofrenide antipsikotik alan olgular arasında cinsel işlev yönünden sağlıklı olguların da bulunması nedeniyle, cinsel işlev bozuklukları ilaç yan etkisi olarak yorumlanmaktadır. Şizofrenik bozukluklu olgularda klinik uygulamada izlenen üreme ve cinsel işlev bozuklukları ile PRL düzeyi ve HPG eksenindeki düzen-

sizliğin ne kadar bağlantılı olduğuna ilişkin az sayıda ki çalışmada yan etkilerin laboratuvar bulguları ile uyumlu olduğu görülmektedir. Psikozun ve negatif bulguların ağırlığı ile kısmen bağlantılı bulunsa da cinsel işlev bozukluğu, psikopatolojik süreçlerle ilişkili olmakla birlikte, daha çok antipsikotik sağaltımla ilişkili görünmektedir.

Şizofrenik bozuklukta hem hastalığa hem de ilaca bağlı ortaya çıkan cinsel istekte azalma ve ereksiyon sorunlarına yönelik amantadin ve sildenafil sitrat ile tedavi deneyimleri bulunmaktadır (36-38). 100 mg/gün amantadin ile 6 hafta süre ile tedavi edilen 12 olguda cinsel istek ve ereksiyon sorunları düzelme gösterirken, ejakülasyon sorunlarının sürdüğü bildirilmiştir. Sildenafil sitrat kullanılan bir olguda da cinsel istek ve ereksiyon sorununun başarıyla tedavi edildi-

ği belirtilmiştir. Bu konuda da artan sayıda kontrollü çalışmaya gereksinim vardır.

Şizofrenik bozukluklu olgularda hastalık süreci ve/veya antipsikotik tedavi üreme ve cinsel işlevler üzerine etkilidir. Bu alanlarda eksik olan bilgilerimiz tamamlandıkça aralarında bağlantı kurmak ve yorum yapmak daha kolaylaşacağı gibi olgularımız da bundan yarar görecektir. Cinsel işlevleri bozan yan etkiler aynı zamanda, olguların yaşam kalitesini ve tedaviye uyumunu bozan en önemli etkenlerdendir. Atipik antipsikotiklerin kullanılmaya başlaması ile birçok yan etki daha az görülmeye başladıysa da dirençli klinik yan etkiler ilgi odağı olmaya devam etmektedir. Bu yan etkiler arasında cinsel işlev bozukluğunun yüksek oranlarda görülmesi klinisyenin dikkatli ve özenli izlemine gerekli kılmaktadır.

Kaynaklar:

1. Stevens JR. Schizophrenia: Reproductive hormones and the brain. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 713-719
2. Seeman MV. Reproductive hormones and Psychosis. In: Late Onset Schizophrenia. R. Howard, PV. Rabins and DJ. Castle (eds) Wrightson Biomedical Publishing Ltd, Philadelphia. 1999: 165-181
3. Ferrier IN, Cotes PM, Crow TJ, Johnstone EC. Gonadotropin secretion abnormalities in chronic schizophrenia. *Psychol Med* 1982; 12: 263-273
4. Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L. Switch from neuroleptics to clozapine does not influence pituitary-gonadal axis hormone levels in male schizophrenic patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 533-6
5. Brambilla F. Neuroendocrine function in schizophrenia. *Acta Psychiatr Belg* 1980; 80: 421-435
6. Smith S, Wheeler MJ, Murray R, O'Keane V. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 109-114
7. Melkersson KI, Hulting AL, Rane AJ. Dose requirement and prolactin elevation of antipsychotics in male and female patients with schizophrenia or related psychoses. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 317-324
8. Nimgaonkar VL. Reduced fertility in schizophrenia: here to stay? *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98: 348-353
9. McGrath JJ, Hearle J, Jenner L, Plant K, Drummand A, Barkla JM. The fertility and fecundity of patients with psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99: 441-446
10. Brown AS, Hembree WC, Friedman JH, Kaufmann CA, Gorman JM. The gonadal axis in men with schizophrenia. *Psychiatry Res* 1995; 57: 231-239
11. Kaneda Y, Fujii A. Effects of chronic neuroleptic administration on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis of male schizophrenics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000; 24: 251-258
12. Baptista T, Reyes D, Hernandez L. Antipsychotic drugs and reproductive hormones: relationship to body weight regulation. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 62: 409-417
13. Meaney AM, O'Keane V. Prolactin and schizophrenia: clinical consequences of hyperprolactinemia. *Life Sci* 2002; 71: 979-982
14. Dickson RA, Seeman MV, Corenblum B. Hormonal side effects in women: typical versus atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatr* 2000; 61 (Suppl 3): S10-S15
15. Watts G, Fink G. Effects of chronic neuroleptic administration on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis of schizophrenics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000; 24: 251-258
16. McCann E. The expression of sexuality in people with psychosis: breaking the taboos. *J Adv Nurs* 2000; 32: 132-138
17. Verhulst J. Schizophrenia and sexual functioning. *Hospital and Community Psychiatr* 1981; 32: 259-262
18. Kotin J, Wilbert DE, Verburg D, Soldinger SM. Thioridazine and sexual dysfunction. *Am J Psychiatry* 1976; 133: 82-85
19. Wirshing DA, Pierre JM, Marder SR, Saunders CS, Wirshing WC. Sexual side effects of novel antipsychotic medications. *Schizophrenia Res* 2002; 56: 25-30
20. Friedman S, Harrison G. Sexual histories, attitudes and behavior of schizophrenic and "normal" women. *Arch Sex Behavior* 1984; 13: 555-567
21. 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

22. Aizenberg P, Zemishlany Z, Dorfman-Etrog P, Weizman A. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 137-141
23. Hummer M, Kennler G, Kurz M, Kurtzhaler I, Oberbauer H, Fleishacker W.W. Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 631-633
24. Fleishacker WW, Meise U, Gunther V, Kurtz M. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 89 (Suppl 382): S11-S15
25. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (Suppl. 1): S69-S82
26. Waldinger MD, Wein AJ, Van Arsdalen KN. Drug induced sexual dysfunction. *CNS Drugs* 1996; 6: 204-216
27. Gitlin MJ. Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 406-413
28. Arato M, Erdos A, Polgar M. Endocrinological changes in patients with sexual dysfunction under long-term neuroleptic treatment. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1979; 12: 426-431
29. Wirshing DA, Erhart SM, Pierre J.M, Boyd JA. Non EPS related side effects of novel antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2000; 13: 45-50
30. Compton MT. Risperidone induced ejaculatory disturbances. *Psychiatry Serv* 2002; 53: 347
31. Abbasian C. Sexual dysfunction and antipsychotics. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 352
32. Kleinberg DI, Davis JM, de Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 57-61
33. Kane JM, Cooper TB, Sachar EJ, Halpern FS, Bailine S. Clozapine: plasma levels and prolactin response. *Psychopharmacology (Berl)* 1981; 73: 184-187
34. Breier AF, Malhotra AK, Su T, Pinals DA, Elman I, Adler CM, Lafarge RT, Clifton A, Pickar D. Clozapine and Risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 294-298
35. Kim KS, Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Jun TY, Kim DJ, Dickson RA. Effects of olanzapine on PRL levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 408-413
36. Valevski A, Modai I, Zbarski E, Zemishlany Z, Weisman A. Effect of amantadine on sexual dysfunction in neuroleptic-treated male schizophrenic patients. *Clin Neuropsychopharmacol* 1998; 21: 355-357
37. Benatov R, Reznik I, Zemishlany Z. Sildenafil citrate (Viagra) treatment of sexual dysfunction in a schizophrenic patient. *Eur Psychiatr* 1999; 14: 353-355
38. Atmaca M, Kuloğlu M. Geçici Ö, Tezcan AE Anti depresan ilaçlara bağlı erektil disfonksiyon da sildenafil kullanımı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001; 11: 106-110