

Şizofreni hastalarında antipsikotik kullanımına bağlı hiperprolaktinemi ve kemik metabolizma bozuklukları

Gonca KARAKUŞ,¹ Lut TAMAM,² Meliha ZENGİN³

ÖZET

Şizofreni dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen bir bozukluktur. Şizofreni spektrum bozuklukları (şizoid kişilik bozukluğu, şizotipal kişilik bozukluğu, şizoaffectif psikoz ve sanrısız bozukluk) da alındığında bu oran %5'e kadar yükselir. Şizofreni ve şizoaffectif bozukluk hastalarında kemik metabolizmasında hasarlanma ve düşük kemik mineral yoğunluğu için yatkınlaştırıcı etkenler bozukluğun kendisine, yetersiz egzersiz ve güneş ışığına, sigara içmeye ve polidipsiye bağlı olabilir. Antipsikotik ilaçların kemik metabolizması üzerine etkileri daha çok hiperprolaktinemi ve buna bağlı ortaya çıkan hipogonadal durumla ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda hiperprolaktinemi daha sık gözlenirken, kemik metabolizma bozuklukları sorgulanmadığı ve rutin incelemeler arasında olmadığı için genellikle gözden kaçmaktadır; kemik metabolizma bozukluklarına olan ilgi son yıllarda artmıştır. Kemik metabolizma bozukluğu olan hasta kalsiyum ve vitamin D'nin yeterli miktarları ve diyet hakkında; düzenli kilo verdirici egzersiz, sigara, kafein ve alkolden kaçınma; yeterli güneş ışığından faydalanmanın yararı konusunda bilgilendirilmelidir. Prolaktini artıran antipsikotik ilaçlardan prolaktini daha az artıran antipsikotik ilaçlara geçiş, hormon replasman tedavisi ve bifosfanatların kullanımı önerilmektedir. (Anadolu Psikiyatri Derg 2009; 10:336-342)

Anahtar sözcükler: Şizofreni, hiperprolaktinemi, kemik metabolizma bozukluğu

Hyperprolactinemia and bone metabolism disorders due to antipsychotics in patients with schizophrenia

ABSTRACT

Schizophrenia has influenced approximately 1% of the general population. If the schizophrenia spectrum disorders (schizoid personality disorder, schizotypal personality disorder, schizoaffective disorder and paranoid disorder) have been included, this rate would increase to 5%. Psychiatric disorders, sun light deficiency, inadequate exercise, smoking and polidipsia are predisposing factors for decreased bone mineral density and disruption in bone metabolism of patients with schizophrenia and schizoaffective disorders. The effects of antipsychotic drugs on bone metabolism are closely associated with hyperprolactinemia and hypogonadal states. Although in this group of patients hyperprolactinemia is seen commonly, bone metabolism disorders are not investigated and not included among routine procedures. That way they are usually missed out of sight. Recently, interest on bone metabolism disorders increase. Patients with bone metabolism disorder should be acknowledged that they must add calcium and vitamin D supplements to diet; regularly lose weight, do exercise, avoid cigarette, caffeine and alcohol; benefit good enough of sunshine. Using antipsychotics with no effect on prolactine levels, hormone replacement therapy and biophosphonate supplement is recommended for the treatment of this situation. (Anatolian Journal of Psychiatry 2009; 10:336-342)

Key words: schizophrenia, hyperprolactinemia, bone metabolism disorder

¹ Uzm.Dr., ² Doç.Dr., ³ Arş.Gör.Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Adana

Yazışma adresi/Address for correspondence:

Doç.Dr. Lut TAMAM, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, 01330 Balcalı/Adana

E-mail: ltamam@gmail.com

GİRİŞ

Şizofreni dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen bir bozukluktur. Şizofreni spektrum bozuklukları (şizoid kişilik bozukluğu, şizotipal kişilik bozukluğu, şizoaffektif psikoz ve sanrısız bozukluk) dahil edildiğinde bu oran %5'e kadar yükselir.¹ Bu hastalıkların tedavisinde kullanılan anti-psikotik (AP) ilaçların nörolojik, gastrointestinal, hemotopoetik, kardiyovasküler, ürogenital ve endokrin sistem üzerine yan etkileri vardır. Endokrin sistemle ilgili başlıca yan etkileri glikoz tolerans testinde bozulma, diyabetes mellitus ve prolaktin düzeyinde artıştır.² Sık görülmediği için veya yeterince araştırılmadığı için gözden kaçan yan etkilerden birisi de bu ilaçların kemik metabolizması üzerine olan yan etkileridir.

Şizofreni, şizoafektif bozukluk, majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk gibi bazı psikiyatrik bozuklukların düşük kemik mineral yoğunluğu ile ilişkilendirildiği bilinmektedir.^{3,4} Psikiyatrik bozukluklar ve tedaviler zaman zaman östrojen eksikliği veya testosteron eksikliğine yol açan üreme sisteminde anormalliklere neden olabilir. Ortaya çıkan bu hipogonadal durum kemik kaybı için risk etkenidir. Şizofreni ve şizoafektif bozukluğu olan hastalarda kemik metabolizmasında hasarlanma ve düşük kemik mineral yoğunluğu için yakınlaştırmacı etkenler bozuklukla da ilişkili olabilir. Yani sıra, AP kullanımına bağlı hiperprolaktinemiye, yetersiz egzersize, yetersiz güneş ışığına, sigara içmeye ve polidipsiye bağlı olabilir.⁴ Başta duygudurum düzenleyici ve AP'ler olmak üzere psikiyatride kullanılan ilaçların önemli bir kısmının kemik metabolizması üzerine yan etkisi vardır.⁴⁻¹⁰

Bu yazıda şizofreni hastalarında görülen kemik metabolizması bozukluklarının olası risk etkenleri arasında yer alan AP'ler ve AP'lerin neden olduğu hiperprolaktinemi ayrıntılı olarak ele alınarak tartışılmıştır.

AP'LERE BAĞLI HİPERPROLAKTİNEMİ

Prolaktin ön hipofizdeki laktotrop hücrelerden salgılır⁴ ve salgınımı dopaminin hipotalamustan salgınımıyla tonik olarak inhibe edilir.^{4,6} Dopamin, prolaktin salgınımını düzenleyen majör hipotalamik inhibitör faktördür.⁶ Tersine serotonin prolaktin salgınımını stimüle eder ve aktivitesini 5-HT_{1A} ve 5-HT₂ reseptörleri aracılığı ile gösterir.⁴

AP kullanan hastalarda kadın cinsiyet, postnatal dönem, çocuk ve ergenler hiperprolaktinemi için risk grubudur.¹¹

AP'lerin prolaktin üzerine etkileri

Prolaktin düzeyi tedavi edilmemiş şizofreni hastalarında normaldir, fakat AP ilaç kullananlarda sıklıkla artar.⁴ AP'lerin dopaminerjik iletiyi inhibe etmeleri prolaktin düzeyini artırır.^{4,6} Hiperprolaktinemi düzeyi D₂ reseptörünü işgal oranına bağlıdır.⁴ Şizofreni hastalarında AP'lerin neden olduğu hipotalamohipofizer ekseninde D₂ reseptör blokajı sonucu ortaya çıkan prolaktin düzeyindeki artış hem kadın, hem de erkekte hipogo-nadizm ile ilişkili olabilir.¹²

AP'lerin subterapötik dozları 1-2 saatte kanda maksimal prolaktin düzeyinde artış sağlar ve yaklaşık 6 saat sonra normale döner.^{4,6} Yineleyen dozlarla prolaktin düzeyi yüksek kalır ve tedaviye başladıktan 72 saat sonra erkek ve kadınlarda sırasıyla 3.2, 3.8 kat artış gösterir. Prolaktin salgınımında doza bağlı etki tipik AP ilaçlarda (TAP) 600 mg.a kadar klorpromazine eşdeğer dozlarda bildirilmiştir. %50'den fazla D₂ reseptör işgali prolaktinin başlangıç düzeyinin üzerine yükselmesine neden olur.⁴

AP kullanımına bağlı hiperprolaktineminin kliniği

Yüksek prolaktin düzeyi hipotalamustan pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormon (GNRH) salgınımını baskılar ve aynı zamanda lüteinizan hormon (LH) salgınımı üzerine östrojen düzeyinin pozitif geribildirim (feedback) etkisini baskılar.⁴ Kadınlarda prolaktin düzeylerinde kronik yükselme lüteinizan hormon salgılatıcı hormonun (LHRH) hipotalamik salgınımının baskılanmasına neden olur. Bu LH ve follikül stimüle edici hormon (FSH) düzeyini düşürür. Bu hormonlar gonadal steroid salgınım ve üretimini düzenler.¹²

AP'lerin neden olduğu hiperprolaktineminin en belirgin belirtileri göğüste duyarlılık, galaktore, menstruel döngü anormallikleri, amenore;⁶ azalmış libido, seyrek olarak hirsutizmdir.⁹

D₂ reseptörlerine bağlanma afinitesi ve prolaktin düzeyi üzerine yapılan çalışmalara göre prolaktin düzeyini sırasıyla sülpirid, risperidon, haloperidol, ketiyapin, olanzapin ve klorzapin artırır.⁴

Tipik AP'lere bağlı hiperprolaktinemi

Şizofreni hastalarına TAP başladıktan sonra dakikalar ya da saatler içinde prolaktin artışı gösterilmiştir.¹¹ TAP'ler prolaktin düzeyini ortalama 6 kat artırır.¹⁰ TAP'lere bağlı prolaktin artışı kadınlarda daha sık gözlenmiştir. Kinon ve arkadaşları, AP alan kadınlarda erkeklere göre 2.6 kat daha yüksek prolaktin düzeyi saptamış ve prolaktin artışının derecesinin doza bağımlı olduğunu belirlemiştir.⁴

Keks ve arkadaşları, ilaç kullanmayan erkek şizofreni hastalarında tek doz haloperidole kör prolaktin yanıtı göstermiş olmasına karşın, ilaç kullanmayan şizofreni hastalarında prolaktin düzeyi genellikle normal bulunmuştur.⁶ Son dönemde yapılan bir çalışmada TAP'lerle tedavi edilen kadınlarda hiperprolaktinemi %48 oranında, menstruel düzensizlik yaygınlığı %26-91 olarak bildirilmiştir.⁴ Windgassen ve arkadaşları, hastaların %19'unda galaktore saptamıştır.¹³ Elli beş erişkin şizofreni hastasıyla yapılan bir çalışmada TAP'lerle tedavi edilen erkeklerin %58'inde, kadınların %33'ünde cinsel işlev bozukluğu vardır. Erkeklerde cinsel işlev bozukluğu ile prolaktin düzeyi arasında yakın ilişki gözlenmiştir.¹⁴

Tipik depo AP ilaçlar ile hiperprolaktinemi %33-34 olarak belirlenmiştir.¹⁵ Depo antipsikotikler kesildikten sonra hiperprolaktinemisinin normale dönmesi 6 ay kadar uzun zaman alabilir.¹¹ TAP'lerin prolaktin artırıcı etkilerine bir grup hastada tolerans gelişebilir. Bu yüzden kronik olarak tedavi edilen hastalarda serum prolaktin düzeyi normale dönebilir.⁹ Bununla beraber farklı yazarlar sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıklarında yıllarca TAP kullanan hastalarda belirgin şekilde yüksek prolaktin düzeyi bildirmiştir.⁴

Oral antipsikotikler kesildikten sonra 48-96 saat içinde prolaktin düzeyi sıklıkla normale döner. Bu ilacın yarılanma ömrüne, yağ dokusunda ne kadarının depolandığına bağlı olarak 3 haftaya kadar sürebilir.¹¹

Atipik AP'lere bağlı hiperprolaktinemi

Belirgin şekilde atipik antipsikotikler (AAP) TAP'lere göre daha az düzeyde prolaktin salınımını kontrol eden dopamin tuberoinfundibuler yolağı etkiler ve daha az prolaktin salınır.⁹ AAP ilaçların 5-HT_{2A} serotonin reseptörlerine ayrıcalıklı olarak yüksek, D₂ reseptörlerine görece düşük afinitesi vardır.⁴

Risperidon ve amisülpirid dışındaki AAP'ler, TAP'lere göre daha az prolaktin artışı yapar. İki doğal kesitsel çalışmada risperidon, TAP'lardan daha fazla prolaktin artışı ile ilişkilendirilmiştir.^{6,16} Sık kullanılan bir AAP olan risperidon hem çocuklarda, hem de erişkinlerde hiperprolaktinemiyle ilişkilidir. Risperidonun hiperprolaktinemi yapıcı etkisi klozapin ve olanzapinden daha fazladır.^{4,17,18} ve bunun risperidonun D₂ reseptörlerini yüksek düzeyde işgal etmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Risperidona bağlı hiperprolaktinemi kadınlarda erkeklerden yüksektir.⁹ Kinon ve arkadaşları, risperidonla tedavi edilen hastaların %88'inde hiperprolaktinemi bildirmiştir.¹⁹ Kim ve arkadaşları, risperidondan

olanzapine geçildiğinde 8 haftalık izlem sonunda prolaktin düzeyinde anlamlı düşüş belirlenmiştir.²⁰

Amisülpirid D₂ ve D₃ reseptörlerine seçici yüksek afinitesi olan bir AAP'tir. Düşük dozlarda bile prolaktinin kan düzeyini artırır.²¹ Amisülpiridin oral flupentiksol ile karşılaştırıldığı bir çalışmada iki grupta da anlamlı prolaktin artışı saptanmış, bu artışın amisülpirid ile daha fazla olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde erkek hastalarda prolaktin düzeyinde amisülpirid ve flupentiksol kullanan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.²²

AAP'lerden olanzapin eşdeğer dozda risperidon ve haloperidole göre daha ılımlı prolaktin düzeyi artışına yol açar. Tedaviye bağlı hiperprolaktinemisi olan hastalarda olanzapin ve klozapinin prolaktin düzeylerinde azalmaya yol açtığı gözlenmiştir.⁴

Diğer AAP'lerden ketiyapin, aripiprazol ve ziprasidonun hiperprolaktinemiye yol açma riski daha düşüktür.²³⁻²⁵ Takahashi ve arkadaşları, risperidon veya haloperidole bağlı menstruel düzensizliği olan hastaların %72'sinde ketiyapine geçildiğinde düzelme olduğunu bildirmiştir.²⁶ Yeni bir AAP olan aripiprazol D₂ reseptörü parsiyel agonisti, 5-HT_{1A} parsiyel agonist, 5-HT_{2A} antagonistidir. Risperidon ve aripiprazolü karşılaştıran bir çalışmada 6 mg/gün risperidon ile prolaktinde 5 kat artış gözlenirken, 20-30 mg/gün aripiprazol ile prolaktin düzeyinde azalma olmuştur.²⁴ Diğer bir AAP, ziprasidonun 5-HT_{2A}/D₂ bağlanma oranları 8/1'dir. Aynı zamanda güçlü 5-HT_{1A} agonist, 5-HT_{1D} ve 5-HT_{2C} antagonist etkilidir. Hem norepinefrin, hem de serotonin gerilimini bloke eder. Ziprasidonun prolaktin düzeylerinde kalıcı artışa neden olma sıklığı düşüktür. TAP veya risperidondan ziprasidona geçiş prolaktin düzeyinde azalmaya neden olmaktadır.⁴

AP'LERE BAĞLI KEMİK METABOLİZMA BOZUKLUKLARI

Az sayıdaki yayın, psikiyatri hastalarında osteoporoz tanısının büyük ölçüde gözden kaçtığını göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından AP ilaçlar osteoporoz gelişimi için risk etkeni olarak tanımlanmamıştır ve küçük klinik çalışmalarda osteoporozun sıklığının arttığı bildirilmesine karşın şizofreni hastalarında azalmış kemik mineral yoğunluğu yaygınlığını araştıran yeterli epidemiyolojik çalışma yoktur.¹⁰

Kemik metabolizmasını etkileyen etkenler

Beslenme, kilo ve fiziksel etkinlik düzeyi kemik kitlesi ve yoğunluğunun belirleyicileri gibi görün-

se de, ana etken genetik yapıdır. Kemik metabolizması üzerinde etkili başlıca etkenler kalsiyum, fosfat, vit D, paratiroid hormon (PTH) ve gün ışığıdır. Kalsiyum ve fosfat kemik oluşumunda rol alırken, vit D PTH ve gün ışığı ara basamaklarda rol alır.

İnsülin benzeri büyüme hormonu, PTH benzeri peptid, interlökinler, prostoglandinler, tümör nekrozis faktör (TNF) ve osteoprotegrin ligandları, östrojen, androjenler, kemik şekillenmesini etkileyen diğer hormonlardır.⁶

Vit D, kalsiyumun gastrointestinal emiliminde ve kemik dokusunun oluşumunda rol alır. Başlıca vit D kaynakları diyet (vitamin D2) ve gün ışığıdır (vitamin D3). Vit D, karaciğerde 25-hidroksi-vitamin D'ye (25[OH]D), sonra da böbrekte en aktif metaboliti olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye (1,25[OH]D) dönüşür. Vit D karaciğer ve böbrekte metabolize edilir, başlangıçta aktif metabolitlerine sonra da inaktif metaboliti olan kalsitroik asite dönüşür. PTH, paratiroid bezinden salınır ve serum kalsiyumunu düzenler. Serum kalsiyumu düştüğünde, PTH kan kalsiyumunu yükseltmek için kemik yıkımını veya rezorbsiyonunu artırır.

Kemik rezorbsiyonu ve kemik oluşumunun belirleyicileri kanda ve idrarda ölçülebilir. Kemik rezorbsiyon işaretleyicileri kemik yıkımını ve osteoklast (kemik yıkımından sorumlu hücreler) etkinliğini gösterirken, kemik oluşum işaretleyicileri osteoblast (kemik yapımından sorumlu hücreler) etkinliğinin göstergesidir. Bazı kemik hastalıklarında, örneğin osteoporozda kemik rezorbsiyonu oluşumundan daha fazladır.²⁷

Kemik oluşum işaretleyicileri prokollajen, alkalen fosfataz ve osteokalsindir. En sık kullanılanı alkalen fosfatazdır. Kemik ve karaciğer, serum total alkalen fosfataz kaynaklarının başında yer alır. Osteokalsin ve prokollajen tip 1 molekülleri osteoblast hücrelerden salınır. Osteokalsin, küçük nonkollajenöz bir proteindir, kemik dokusu ve dentine özgüdür. Kemik rezorbsiyonu için kullanılan başlıca işaretleyiciler ise, kanda ve idrarda ölçülebilir. Tip 1 kollajenin çapraz bağlı karboksi-terminal telopeptidi serumda, hidroksiprolin ise idrarda ölçülebilir.

Kemik metabolizma bozukluklarının değerlendirilmesi

Çalışmalarda kemik mineral yoğunluğu ölçümleri genellikle Dual Enerji X-Ray Absorbsiometry (DEXA) veya Quantitative ultrason ile yapılmıştır. Kemik oluşumları serum alkalen fosfataz, osteokalsin ölçümleri; kemik rezorbsiyonu serum

hidroksiprolin, galaktozil hidroksilizin, tartarata dirençli asit fosfataz ölçümleri ile değerlendirilmektedir.¹⁰

Şizofreni Hastalarında Kemik Metabolizma Bozuklukları Risk Etkenleri

Hastalıkla ilişkili risk etkenleri

Psikopatolojinin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkileri, hastanın negatif, depresif veya pozitif belirtilerinin neden olduğu davranış ve eylemlerin sonucu ortaya çıkan etkilerdir. Negatif ve depresif belirtileri olan hastalar fiziksel olarak inaktiftir ve dışarı çıkma, aktivite eğilimleri daha azdır. Bu durum düşük 25-OH vit D3 düzeyine neden olur. Bu yüzden her iki tip davranışın kemik mineral yoğunluğu üzerine olumsuz etkisi vardır. Öte yandan pozitif belirtiler düzensiz beslenmeye ve beslenme sorunlarına neden olabilir.¹² Bu hastalarda görülen yetersiz beslenme, yetersiz egzersiz, sigara içme,⁶ güneş ışığına maruziyette azalma,¹² alkol bağımlılığı,²⁸ polidipsi⁶ kemik metabolizma bozukluklarına zemin hazırlamaktadır. Şizofreni hastalarının yaklaşık %85'i sigara içmektedir. Sigara osteoblastlara doğrudan toksik etki ederek kemik kitlesini etkiler.⁶ Ek olarak sigara içiciliği östrojenin kemik mineralizasyonu üzerine koruyucu etkisine engel olur.⁴ Şizofreni hastalarının yaklaşık %10'dan fazlasında görülen polidipsi, yoğun kalsiyum atılımı sonucunda kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olabilir.⁶ Bu hastalarda kemik yoğunluğunda azalmanın üriner kalsiyum atılımının artışına bağlı olduğu düşünülmektedir.⁴

İlaça bağlı risk etkenleri

Hipogonadizm ve kullanılan AP ilaçların neden olduğu hiperprolaktinemi.⁴ Hipogonadizm şizofreni hastalarında prolaktin artışından bağımsız olarak da tanımlanmıştır. Canuso ve arkadaşları, tedavi başlangıcında hiperprolaktinemi olmayan ve prolaktin düzeyini artırma potansiyeli olan AP'lerle tedavi edilen hastaların %50'sinde menstruel düzensizlik geliştiğini bildirmiştir. Hipogonadizm varlığı osteopeni ve osteoporoz derecesi ile de ilişkilendirilmiştir.²⁹

Obezitenin kemik yoğunluğunda azalma üzerine koruyucu etkileri olabilir.⁶ Özellikle AAP'lere bağlı kilo alımı ve artmış vücut kitle indeksi kemik metabolizma bozukluklarının daha az görülmesine neden olabilir.

Abraham ve arkadaşları, hiperprolaktineminin kemik metabolizmasında artışla ilişkili olduğunu gösterirken, gonadal hormonların etkisinin olma-

Hiperprolaktineminin kemik metabolizması üzerine etkisi

Şizofreni hastalarında osteoporoz riskini artıran birçok etken olsa da, hipofizer-ovaryan eksenini etkileyen AP ilaçların neden olduğu hiperprolaktineminin yeri farklıdır.⁹ Prolaktinin kemik metabolizmasına etkisi üzerine olan çalışmaların birçoğu prolaktin salgılayan hipofiz adenomu olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Hipofiz adenomundan kaynaklanan hiperprolaktinemi olan kadınlarda kortikal kemik dansitesinde %17; trabeküler kemik dansitesinde %15-30 azalma bulunmuştur.⁶

Prolaktin salınımının kemik üzerine olan etkisi iki etkenle değerlendirilebilir:⁴ 1. Hiperprolaktinemi geçici mi, kronik mi? 2. Gonadal hormon salınımında bozukluğa neden oluyor mu?

Prolaktinin osteoblastlar üzerine doğrudan baskılayıcı etkisinin olmasıyla birlikte hiperprolaktinemi ve osteoporoz arasındaki ilişkinin daha çok prolaktin artışına bağlı hipogonadizm (östrojen veya testosteron azalması) aracılığı ile olduğu düşünülmektedir.⁶

Östrojen kemik rezorbsiyonunu önler; osteoblastların kollajen sentezini ve kalsiyumun gastrointestinal sistemden emilimini artırır; dolayısıyla kemik üzerine koruyucu etkisi vardır. Östrojenin pik kemik kitlesine erişmedeki öneminin yanı sıra, var olan kemik kitlesinin sürdürülmesinde de önemi vardır. Kadınlarda yapılan çalışmalarda hiperprolaktinemi olan östrojen düzeyleri normal ve düzenli adet gören kadınlarda kemik dansiteleri normal bulunurken; adet düzensizlikleri olan hipoöstrojenik olanlarda kemik dansitesinde belirgin azalma bulunmuştur. Bu sonuçlar prolaktineminin kemik üzerine olan etkisinin hipogonadizm aracılığı ile olduğu fikrini desteklemektedir. Bu konu ile ilgili çalışmaların çoğu kadın hastalarda yapılmış olsa da, erkek ve adolesanlarla ilgili çalışmalar da vardır. Yapılan çalışmalarda osteoporoz ya da osteopeninin düzeyi hiperprolaktineminin düzeyinden çok, süresi ile ilişkili bulunmuştur.⁴ Kadınlarda prolaktin düzeylerinde kronik yükselme LHRH'nin hipotalamik salınımının inhibisyonuna neden olur. Bu gonadal steroid salınım ve üretimini düzenleyen LH ve FSH düzeylerini düşürür. Sonuç olarak oluşan östrojen eksikliği kadınlarda kemik yoğunluğunu azaltabilir. Erkeklerde de testosteron eksikliğinin osteopeni ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.⁶

AP'lerin kemik metabolizması üzerine etkisi

AP'lerin kemik mineral yoğunluğuna olan etkisi

yeni yeni dikkat çekmeye başlamıştır.⁶ AP'lerin kemik kitlesi üzerine etkileri hakkında veriler çalışmalarda hasta sayısının azlığı, sınırlı kontrol grupları, ileriye dönük çalışma azlığı, çoklu karıştırıcılar nedeniyle sınırlıdır.⁴

Çeşitli çalışmalarda AP kullanan hastalarda kemik mineral yoğunluğunun azalma sıklığı erkeklerde %31-57; kadınlarda %23-58 arasında bulunmuştur.^{8,30} Bazı çalışmalarda ise, AP kullanan hastalarda erkeklerin kadınlardan daha çok etkilendiği gösterilmiştir.^{8,12,30} Bu cinsiyet farklılığının bir açıklaması, erkek hastalarda kadınlara göre hastalığın daha erken (5 yıl kadar) başlaması olabilir. Bu yüzden olası hastalıkla ilişkili etkenler (kemik mineral yoğunluğu kaybına katkıda bulunan) erkek hastalarda daha uzun süren etkiye sahiptir. Diğer bir açıklama, şizofreni hastası kadınların daha iyi bakıldıkları, egzersiz yaptıkları ve bu yüzden osteoporozdan daha az yakındıklarıdır.¹² Bilici ve arkadaşları, kadın ve erkekler arasında anlamlı fark bulmamıştır. AP kullanan hastalarda hastalık süresi ile kemik mineral yoğunluğu arasında negatif ilişki bulunurken, vücut kitle indeksi ile arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır.⁷

Meaney ve arkadaşları, yüksek doz AP tedavisi ile kemik mineral yoğunluğunda azalma arasında ilişki bildirmiştir. Bu çalışmada verilen ilacın eşdeğer klorpromazin dozunun önemli bir öngörücü olduğu gösterilmiştir.³⁰ Aynı çalışmada prolaktin düzeyi ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.²⁸

Abraham ve arkadaşları, 12 aylık dönem boyunca 14 kadın hastadan serum prolaktin düzeyi, kemik mineral yoğunluk ölçümü ve kemik metabolizmasının periferik işaretleyicilerini toplayarak yaptıkları ilk ileriye dönük çalışmada, artmış serum prolaktin düzeyi ile vertebra veya femur kemik mineral yoğunluk değişimleri arasında ilişkili bulamamıştır. Bu durum kemik mineral yoğunluğunun daha yüksek prolaktin düzeyinden veya daha uzun süre kullanımdan sonra etkilenmeye başladığı şeklinde yorumlanmıştır.³¹ Hummer ve arkadaşları, hastalık süresi ile kemik mineral yoğunluğu arasında ilişki bulamamıştır.¹²

TAP'lerin kemik metabolizması üzerine etkisi

Çeşitli çalışmalarda TAP kullanan hastalarda kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğu belirlenmiştir.^{7,32} Daha çok haloperidolle çalışma yapılmıştır. Bastrup ve arkadaşları, aynı yaş ve cinsiyetteki hastalarla karşılaştırdıkları haloperidolle tedavi edilen hastalarda ön kol kemik mineral içeriğinde %14 azalma bildirmiştir.³²

yoğunluğu azalması saptamıştır.³³

Bilici ve arkadaşları ise, 40 TAP, 35 AAP kullanan ve 20 sağlıklı kişiyi karşılaştırdıkları çalışmada TAP kullanan hastaların diğerlerine göre düşük omurga kemik mineral yoğunluğuna sahip olduğunu belirlemiş ve bu hastaların Ca, P, ALP gibi biyokimyasal değerlerinin normal olması nedeni ile bu durumun hiperprolaktinemi ile ilişkili olabileceği yorumunu yapmıştır.⁷

AAP'lerin kemik metabolizması üzerine etkisi

TAP'lerin osteoporoz veya kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olduğu hakkında dikkate değer bilgi olmasına karşın, AAP'lerin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkileriyle ilgili araştırmalar yetersizdir.⁷

Raporların çoğu risperidon dışında AAP'lerin kemik üzerine daha az zararlı olduğunu desteklemektedir. Ancak son dönemlerde yapılan ve risperidon ile olanzapini karşılaştıran 2 çalışmada kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı fark bulunamamıştır.⁴

Bazı çalışmalarda AAP kullanan hastalarda kemik mineral yoğunluğunda azalma olmamasının vücut kitle indeksiindeki artışla ilişkisinin olabileceği düşünülmektedir. Vücut kitle indeksi artışının koruyucu etkisinin hem mekanik etkenlerle, hem de yağ dokusunda östrojen sentezi ile ilişkili olabileceği görülüyor.⁷

AAP'lerin kemik metabolizması üzerine olan etkisinin tipik-atipik ayrımından çok, hiperprolaktinemi ve D₂ antagonizması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.³⁴ Bu nedenle daha fazla hiperprolaktinemi yapan ilaçların kemik metabolizmasını daha fazla etkilemesi beklenmektedir.

AP kullanımına bağlı hiperprolaktinemi ve kemik metabolizma bozukluğu olan hastalarda tedavi yaklaşımları

Hiperprolaktinemi belirlenen hastada prolaktini daha az artıran başka bir AP ilaca geçilebilir,

kullanılan AP dozu azaltılabilir, östrojen ve progesteron içeren hormon replasman tedavileri uygulanabilir, bromokriptin veya kabergolin gibi dopamin agonistleri eklenebilir.^{11,21}

Kemik metabolizma bozukluğu olan hasta, kalsiyum ve vit D'nin yeterli miktarları ve diyet hakkında bilgilendirme; düzenli kilo verdirici egzersiz; sigara, kafein ve alkolden kaçınma; yeterli güneş ışığından faydalanmanın yararı konusunda bilgilendirilmelidir.¹² Prolaktini artıran AP'lerden prolaktini daha az artıran antipsikotik ilaçlara geçmek, hiperprolaktinemi ve amenorezi olan kemik kaybı bulunan kadınlarda daha fazla kaybı önlemek için ilk girişim olabilir.³⁵ Diğer tedavi yöntemleri hormon replasman tedavisi ve bifosfanatların kullanımıdır.³⁴

Menstruel sikluslar düzenli ve prolaktin düzeyi normale dönse de, kemik mineral yoğunluğu hemen normale dönmeyebilir.⁶

SONUÇ

Şizofreni hastalarının tedavisinde kullanılan AP'lerin prolaktin, gonadal hormonlar ve kemik metabolizması üzerine etkilerinin olduğu açıktır. TAP'ler ve AAP'lerden risperidon ve amisülpri-din hiperprolaktinemi yapıcı etkisi daha fazladır. Hiperprolaktinemi olan erkeklerde ve adet düzensizliği ortaya çıkan kadınlarda kemik metabolizması daha çok etkilenmektedir. AAP'lerden risperidon, olanzapin ve klozapin dışındaki ilaçların kemik metabolizması üzerine etkileri pek çalışılmamıştır; bilgiler daha çok bu ilaçların prolaktin üzerine etkileri ile ilgilidir.

Şizofreni hastalarında sigara içiciliği, yetersiz egzersiz yapma ve dengesiz beslenmeden dolayı zaten kemik mineral yoğunluğunda azalma riski vardır. Hiperprolaktinemi ve buna bağlı ortaya çıkan hipogonadizm bu riski artırmaktadır. Bu nedenle hastaların yılda bir kez bu açıdan araştırılması ve gerekirse ilaç değişimi yapılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. van Kammen DP, Marder SR. Serotonin-dopamine antagonists (Atypical or second-generation antipsychotics). BJ Sadock, VA Sadock (Eds.), Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, eighth ed., Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 2005, p.1329-1558.
2. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ruhsal Bozukluklarda İlaç Sağaltımı, 2. cilt, on birinci baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
3. Halbreich U, Rojansky N, Palter S, Hreshchysyn M, Kreeger J, Bakhai Y, et al. Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. Psychosom Med 1995; 57:485-491.
4. Misra M, Papakostas GI ve Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. J Clin Psychiatry 2004; 65:1607-1618.
5. Petty SJ, O'Brien TJ, Wark JD. Antiepileptic medication and bone health. Osteoporos Int 2007; 18:129-142.

6. Naidoo U, Goff DC, Klibanski A. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28:97-108.

7. Bilici M, Çakırbay H, Güler M, Tosun M, Ülgen M, Tan Ü. Classical and atypical neuroleptics, and bone mineral density, in patients with schizophrenia. *Int J Neurosci* 2002; 112:817-828.
8. Liu-Seifert H, Kinon BJ, Ahl J, Lamberson S. Osteopenia associated with increased prolactin and aging in psychiatric patients treated with prolactin elevating antipsychotics. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1032:297-298.
9. Becker D, Liver O, Mester R, Rapoport M, Weizman A, Weiss M. Risperidone, but not olanzapine, decreases bone mineral density in female premenopausal schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:761-766.
10. Meaney AM, O'Keane V. Reduced bone mineral density in patients with schizophrenia receiving prolactin raising antipsychotic medication. *J Psychopharmacol* 2003; 17:455-458.
11. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Drugs* 2004; 64:2291-2314.
12. Hummer M, Malik P, Gasser RW, Hofer A, Kemmler G, Naveda RCM, et al. Osteoporosis in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005; 162:162-167.
13. Windgassen K, Wesselman U, Schulze Monkling H. Galactorrhea and hyperprolactinemia in schizophrenic patients on neuroleptics: frequency and aetiology. *Neuropsychobiology* 1996; 33:142-146.
14. Ghadirian A, Chouinard G, Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *J Nerv Ment Dis* 1982; 170:463-467.
15. Bushe C, Shaw M. Prevalence of hyperprolactinemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with typical and atypical antipsychotics. *J Psycho-pharmacol* 2007; 21:768-773.
16. Kleinberg DL, Davis JM, De Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse effects in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 156:294-298.
17. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000; 22:1085-1096.
18. Breier AF, Malhotra AK, Su TP, Pinals DA, Elman I, Adler CM et al. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry* 1999; 156:294-298.
19. Kinon B, Gilmore J, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28(Suppl.2):55-68.
20. Kim KS, Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Jun TY, Kim DJ et al. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:408-413.
21. Bliesener N, Yokusoğlu H, Quednow BB, Kling-müller D, Kühn KU. Usefulness of bromocriptine in the treatment of amisulpride-induced hyperprolactinemia. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37:189-191.
22. Grunder G, Wetzel H, Schloesser R, Anghelescu I, Hillert A, Lange K, et al. Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender. *Biol Psychiatry* 1999; 45:89-97.
23. Turrone P, Kapur S, Seman M, Flint AJ. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002; 159:133-135.
24. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:681-690.
25. Goff DC, Posever T, Herz L, Simmons J, Kletti N, Lapierre K, et al. An exploratory haloperidol-controlled dose findings study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:296-304.
26. Takahashi H, Higuchi H, Kamata M, Naitoh S, Yoshida K, Shimizu T, et al. Effectiveness of switching to quetiapine for neuroleptic-induced amenorrhea. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15:375-377.
27. Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav* 2004; 5:24-29.
28. Kishimoto T, Watanabe K, Takeuchi H, Kikuchi T, Nakajima S, Shimada N, et al. Bone mineral density measurement in female inpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 77:113-115.
29. Canuso CM, Goldstein JM, Wojcik J, Dawson R, Brandman D, Klibanski A, et al. Antipsychotic medication, prolactin elevation, and ovarian function in women with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Res* 2002; 111:11-20.
30. Meaney AM, Smith S, Howes OD, O'Brien M, Murray RM, O'Keane V. Effects of long-term prolactin raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004; 184:503-508.
31. Abraham G, Paing WW, Kaminski J, Joseph A, Kohegyi E, Josiassen RC. Effects of serum prolactin on bone mineral density and bone metabolism in female patients with schizophrenia: a prospective study. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1618-1620.
32. Baastrup PC, Christiansen C, Transbøl I. Calcium metabolism in schizophrenic patients on long-term neuroleptic therapy. *Neuropsychobiology* 1980; 6:56-59.
33. Howes O. Bone mineral density and prolactin associations in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 66:77-78.
34. 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.
35. Meaney AM, O'Keane V. Bone mineral density changes over a year in young females with schizophrenia: Relationship to medication and endocrine variables. *Schizophr Res* 2007; 93:136-143.