

# Yeni Nesil Antipsikotikler ve Cinsel İşlev Bozukluğu

Murat Kuloğlu<sup>1</sup>, Okan Ekinci<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Elazığ, <sup>2</sup>Dr., Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Ankara

## ÖZET

Son yıllarda yeni nesil antipsikotikler şizofreni tedavisinde geleneksel tedavilerin ilk sıradaki yerini almaktadır. Klinik çalışmalar genel olarak yeni nesil antipsikotiklerin klasik antipsikotiklere göre daha düşük cinsel yan etki göstermelerine rağmen, kendi aralarında bile önemli farklılıkları bulunduğuna işaret etmektedir. Antipsikotiklerin yol açtığı prolaktin artışının cinsel yan etkilerde önemli rol oynadığına inanılmasına rağmen, bu ilaçların kullanımını ile ortaya çıkan cinsel işlev bozukluğunun mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Cinsel işlev bozukluğu, sıklıkla bu ajanların yaptığı dopamin blokajı ve sonuçta ortaya çıkan prolaktin artışı ile ilişkili olsa da, serotonerjik, adrenerjik, kolinerjik veya farklı diğer mekanizmalar da bu duruma yol açabilir. Cinsel işlev bozukluğu, hasta tarafından da çoğu zaman ifade edilmesinden kaçınılan, sıkıntı yaratan, uyumu bozan klinisyenler tarafından da eksik sorgulanan ya da gözardı edilen, tedavide güçlük oluşturmasının yanı sıra psikososyal yönden de zorlayıcı bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer yandan antipsikotiklerin özellikle de yeni nesil antipsikotiklerin cinsel işlev bozukluğu üzerine olan etkileri üzerinde az durulan bir konudur. Bu nedenle klinisyenler antipsikotiklerle bağlantılı diğer yan etkiler yanında, cinsel işlev bozukluğu gelişimi yönünde de uyanık olmalıdırlar. Bu gözden geçirme yazısı şizofrenide yeni nesil antipsikotik ilaçların özellikle prolaktin düzeyi ve cinsel işlevler üzerine etkileri ile klinik kullanımda karşılaşılabileceğimiz yan etkileri yönünden güncel bilgileri özetlemeyi amaçlamaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Yeni nesil antipsikotikler, cinsel işlev bozukluğu, prolaktin, şizofreni.

(*Klinik Psikiyatri 2008;11:191-199*)

## SUMMARY

### New Generation Antipsychotics and Sexual Dysfunction

New generation antipsychotics are currently replacing traditional antipsychotics as first line therapy for the treatment of schizophrenia. Clinical reports indicate that newer antipsychotics are associated with a lower incidence of sexual side effects than classical antipsychotics and even that there may also be important differences between them in this regard. Although increased prolactin levels caused by antipsychotic agents are believed to play a major role with regard to sexual side effects, the underlying mechanism of antipsychotic agent-induced sexual dysfunction remains poorly understood. Although sexual dysfunction is frequently related to the hyperprolactinemia that can be induced by dopamine-blocking properties of these agents, but may also be related to the serotonergic, cholinergic, adrenergic and other different mechanisms. Sexual side effects are rarely reported by the patients and are underdiagnosed by attending clinicians. These side effects can be an important source of distress to patients, adversely affects treatment compliance and may also be a psychosocial distressing factor for the patients. On the other hand, the sexual function effects of antipsychotics, particularly new generation agents, has not been extensively examined in the past years. Clinicians should be aware of the development of sexual dysfunction associated with antipsychotic treatment as well as of other side effects in patients with schizophrenia. This review aims to examine the latest evidence regarding the sexual function effects of new generation antipsychotic medications, especially effects on prolactin levels, in patients with schizophrenia.

**Key Words:** New generation antipsychotics, sexual dysfunction, prolactin, schizophrenia.

## GİRİŞ

Cinsel işlev, çeşitli psikolojik ve fizyolojik faktörlerden etkilenen karmaşık bir insan davranışıdır. Cinsel davranışın herhangi bir alanda bozukluğu - libido veya uyarılma, ereksiyon, ejakülasyon, vajinal lubrikasyon ve orgazm- çeşitli patofizyolojik ve psikolojik mekanizmaların bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (Gitlin 1994).

Şizofreni de dahil olmak üzere çoğu ciddi ruhsal hastalıkta ortaya çıkan cinsel işlev bozukluğu (CİB), klinisyenler tarafından eksik sorgulanan ya da gözardı edilen, hasta tarafından da çoğu zaman ifade edilmesinden kaçınılan, tedavi yönünden güçlük yaratmasının yanı sıra psikososyal açıdan da zorlayıcı ve çok yönlü bir sorundur. Diğer yandan antipsikotiklerin özellikle de yeni nesil antipsikotiklerin cinsel işlev üzerine olan etkileri üzerinde az durulan bir konu olarak karşımızda durmaktadır.

Bu gözden geçirme yazısı şizofrenide farklı antipsikotik tedavilerin ve yeni nesil antipsikotik ilaçların özellikle prolaktin düzeyi ve cinsel işlev üzerine etkileri ile klinik kullanımda karşılaşılabileceğimiz yan etkileri yönünden pubmed/MEDLINE taramalarından elde ettiğimiz güncel bilgileri özetlemektedir. Yeni nesil antipsikotiklerin CİB ortaya çıkarıcı mekanizmaları açıklanırken özellikle literatürde üzerinde sıklıkla durulan mekanizmalardan da bahsedilecektir.

### 1. Yeni nesil antipsikotiklere bağlı cinsel işlev bozukluğunun olası mekanizmaları

Antipsikotik tedavisi doğrudan veya dolaylı mekanizmalarla CİB oluşturma potansiyeline sahiptir (Haddad ve Wieck 2004). Dopaminerjik, histaminerjik kolinerjik ve alfa adrenerjik reseptörlere bağlanma, periferik vazodilatasyonu azaltarak ve sedasyonu artırarak cinsel işlevi etkileyebilir (Knegtering ve ark. 2003, Haddad ve Wieck 2004). Tablo 1'de bu mekanizmalar kısaca özetlenmiştir.

#### 1.1. Hormonal mekanizmalar

İlaç almamış şizofrenik bozukluklu olgular genel olarak normal prolaktin seviyelerine sahiptir. Tuberoinfundibular yolakta D2 dopamin reseptörlerinin antipsikotiklerle blokajı, dolaylı yolla pro-

laktin seviyesini arttırarak cinsel işlevlerde değişikliğe yol açabilir (Haddad ve Wieck 2004). Hiperprolaktinemi; antipsikotik sağaltımın en sık görülen yan etkilerinden biri olup, FSH (Folikül uyarıcı hormon) ve LH (Luteinleştirici hormon) salınımını inhibe ederek cinsel işlevleri bozmaktadır (Smith ve ark. 2002).

Prolaktin salınımı dopamin ile inhibe edilir. Ön hipofiz laktotrop hücrelerdeki D2 uyarılması ile prolaktin gen transkripsiyonu etkilenir. Hayvan çalışmalarında serotoninin prolaktin salınımını uyardığı bilinmektedir. Bu uyarılma dorsal raphe çekirdeğinden hipotalamusa giden liflerle yapılır. Buradaki aracı reseptörler 5HT1A ve 5HT2 reseptörleridir. Östrojen de dopamin salınımını inhibe ederek prolaktin salınımını arttırır.

Bilinen tüm antipsikotik ilaçlar D2 reseptör bloğu yaparlar. Farklı beyin alanlarında bu etkinin klinik sonuçları farklıdır. Örneğin laktotrop hücrelerde D2 bloğu hiperprolaktinemiye neden olur. Şizofrenik bozukluklu olgularda ise dopaminerjik hiperaktivite ile bağlantılı olarak, ortalama prolaktin düzeyi daha düşük olmaktadır. Bunun yanında salınımında ise faz kayması olmaktadır. Prolaktin salınımı aralıktır. Günde 13-14 kez yüksek düzeylere ulaşır. Bu aralıklar arasındaki süre yaklaşık 1.5 saat kadardır. En yüksek düzeyine uykuya geçildikten 4 saat sonra ulaşır. En düşük düzeyi ise uyanıklıktan yaklaşık 6 saat sonrasına rastlar. Düzeyi ise 4 kata dek değişkenlik gösterir. Rao ve ark. (1994) sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında şizofrenik bozukluklu olgularda sirkadien prolaktin, triptofan ve melatonin konsantrasyonlarında faz ilerlemesi olduğunu göstermişlerdir. Prolaktin, şizofrenik bozukluklu olgularda plazmadaki en yüksek düzeyine normal kontrollere göre daha erken ulaşmaktadır. Antipsikotik tedavi günlük ortalama prolaktin düzeyini ve salınım amplitüdünü arttırmasına karşın, salınımı üzerinde herhangi bir faz değişikliğine yol açmamaktadır. Antipsikotik ilaçlara bağlı prolaktin artışına karşı tolerans gelişip gelişmediği de yeterince bilinmemektedir. Ancak birçok olguda prolaktin yüksekliğinin uzun yıllar devam ettiği bilinmektedir. İlacın kesilmesi ile prolaktin düzeyi yaklaşık 2-4 günde normale dönmektedir (Yüksel 2007).

Antipsikotiklerin birincil etkinliği mezolimbik yollarda dopamin reseptörlerinin bloke edilme-

**Tablo 1.** Cinsel disfonksiyonun olası mekanizmaları (Haddad ve Wieck 2004, Knegtering ve ark. 2003)

| İlaç etkisi   | Fizyolojik etki                  | Cinsel fonksiyon etkisi                                   |
|---|----------------------------------|---|
| Histamin reseptör antagonizması                                 | Sedasyon                         | Bozulmuş uyarılma   |
| Dopamin reseptör antagonizması                                  | Motivasyonun inhibisyonu         | Libido azalması   |
| Dopamin D2 reseptör antagonizması<br>(tuberoinfundibular yolak) | Hiperprolaktinemi                | Libido azalması,<br>bozulmuş uyarılma,<br>bozulmuş orgazm |
| Kolinerjik reseptör antagonizması                               | Azalmış periferel vazodilatasyon | Eretil işlev bozukluğu                                    |
| Alfa-Adrenergik reseptör antagonizması                          | Azalmış periferel vazodilatasyon | Azalmış ereksiyon/lubrikasyon,<br>anormal ejakülasyon     |

sidir. Bu yollar cinsel motivasyon, cinsel istek ve libido ile ilişkilidir. Şizofrenik bozukluklu olgularda yapılan bir çalışmada prolaktin artışına yol açan ve açmayan antipsikotikler libido, uyarılma ve orgazm açısından karşılaştırıldığında, erkek ve kadın hastalarda benzer sıklıkta CİB rapor edilmiştir. Ancak prolaktin arttırıcı etkisi olan antipsikotiklerin anlamlı olarak daha fazla cinsel işlev bozukluğuna neden olduğu saptanmıştır. Öte yandan prolaktin artışının doğrudan etkileri kadar (yaklaşık %40 olguda) testesteron, östrojen, LH, FSH düzeylerine etki ederek de cinsel işlevler üzerinde etkili olabileceği bildirilmiştir (Knegtering ve ark. 2008).

Farklı mekanizmalar olsa da, CİB ile antipsikotiklerin yol açtığı hiperprolaktinemi arasında güçlü pozitif yönde ilişki gösterilmiştir (Knegtering ve ark. 2003, Haddad ve Wieck 2004). Diğer yandan prolaktini arttıran ya da etkilemeyen ajanlarla CİB arasında ilişki bulunmadığı ve antipsikotiklerden daha çok hastalığın kendisi ile ilgili dopaminerjik mekanizmanın patolojisinden kaynaklanabileceği de öne sürülmüştür (Howes ve ark. 2007). Bu nedenle şizofrenik bozukluklu olgularda, cinsel işlev bozukluğunun hastalığa mı yoksa tedaviye mi bağlı olduğu henüz yeterince açık değildir.

Hipotalamusta dopaminerjik ve serotonerjik girdiler pitüiter hormonların düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Dopaminerjik ve serotonerjik reseptörleri merkezi olarak bloke eden ilaçların ise hipotalamo-pitüiter-gonadal (HPG) eksenini etkilemeleri beklenebilir (Seeman 1999). Antipsikotik

kullanımının neden olduğu HPG eksenindeki değişiklikler cinsiyetler arasında da bazı farklılıklar göstermektedir. HPG eksenini işlev bozukluğu erkeklerde daha az ortaya çıkıyor gibi görünmektedir. Bunun olası nedeni kadınların yan etkilere daha hassas oluşu ve hiperprolaktineminin daha kolay gelişimi olabilir (Smith ve ark. 2002, Seeman 1999). Bu durum antipsikotik tedavinin, şizofreni ve üreme işlevleri arasındaki olası ilişki yanında cinsel işlevlerle ilgili yan etkileri yönünden de önemini ortaya koymaktadır.

## 1.2. Serotonin mekanizması

Merkezi sinir sisteminde serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) bir nörotransmitter gibi davranmakla beraber periferde vazokonstriktör ve vazodilatör etkileri olan ve cinsel uyarılma yoluyla normal cinsel cevap döngüsüne de katkıda bulunan nörokimyasal bir maddedir. Hayvan çalışmalarına dayanarak serotoninin ereksiyonu inhibe ettiği saptanmıştır. Bunun yanı sıra 5-HT reseptörlerinden, özellikle 5-HT<sub>1a</sub> ve 5-HT<sub>1c</sub> reseptör grupları arasındaki dengenin ejakülasyon üzerinde önemli etkileri olduğu görülmüştür. Serotoninin cinsel davranışı reseptör stimülasyonuna bağlı olarak uyarabilmesi yanında, inhibe edebildiği de gösterilmiştir (Frohlich ve Meston 2000, Meston ve Gorzalka 1992).

Diğer yandan merkezi sinir sisteminde, serotonin ve dopamin dengesi arasındaki zıtlık nedeni ile 5-HT<sub>2a</sub> antagonizminin göreceli olarak dopamin

aktivitesindeki artışa bağlı olarak prolaktin artışını azaltması beklenir. Ancak güçlü 5-HT<sub>2a</sub> antagonizmasına karşın risperidonun prolaktini önemli ölçüde arttırdığının bilinmesi bu görüşü kuşkulu hale getirmektedir (Yüksel 2007).

### 1.3. Diğer mekanizmalar

Kolinerjik ve adrenerjik mekanizmalar da erektil ve/veya orgazm işlevlerinde rol oynamaktadır. Dolayısıyla bu mekanizmalar üzerinde etkileri olan ajanlar cinsel işlevleri etkileyebilir. Kolinerjik antagonizma ve alfa adrenerjik blokaj orgazm ve ejakülasyon bozukluğuna neden olabilmektedir (Meston ve Gorzalka 1992). Bu durum yeni nesil antipsikotiklerin CİB ortaya çıkarıcı etkilerini açıklayan diğer bir mekanizma olabilir.

Bitner ve ark. (2006) hipotalamik paraventricüler çekirdeğin D<sub>4</sub> reseptör tarafından düzenlenen proerektil aktivitenin merkezi olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu açıdan bakıldığında D<sub>4</sub> reseptörlerine güçlü afinitesi olan antipsikotikler (klozapin gibi) CİB için yüksek bir risk taşıyor olabilir.

## 2. Yeni nesil antipsikotiklerin CİB üzerine etkileri

### 2.1. Klozapin

Klozapin, D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub>antagonizma oranını arttıran, daha fazla D<sub>3</sub> ve D<sub>4</sub> blokajı yapan, 5HT<sub>2a</sub> ve 5HT<sub>2c</sub> antagonistik özellikleri yanında antiadrenerjik ve antikolinerjik özellikler de taşıyan artmış mezolimbik seçiciliğe sahip bir antipsikotiktir. Klozapin tuberoinfundibular bölgede düşük derecede blok yapan ve plazma prolaktin düzeylerinde ihmal edilebilecek düzeyde etki yapan bir ajandır (Turrone ve ark. 2002, Aizenberg ve ark. 2001). Klozapin, olanzapin ve risperidonun karşılaştırıldığı bir çalışmada; olanzapin ve klozapin kullanımı ile prolaktin seviyelerindeki azalma arasında ilişki bulunmuştur. Ancak olanzapin yönünden bulunan doz-prolaktin düzeyi ilişkisi, klozapin için gözlenmemiştir (Volavka ve ark. 2004).

Klozapin, risperidon ve haloperidol-flufenazin kombinasyonunun CİB yönünden karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada; cinsel istekte azalma risperidonla %64, haloperidol-flufenazinle %67 oranında tesbit edilirken, klozapin kullanan olgularda izlenmemiştir (Wirshing ve ark. 2002). Aynı çalışmada

ereksiyon frekansında azalma klozapinle %40, haloperidol-flufenazinle %50, risperidonla %93 ve orgazm-ejakülasyon sorunları klozapinle %20, haloperidol-flufenazinle %71, risperidonla %86 oranında bildirilmiştir.

Klozapin özellikle D<sub>2</sub> reseptör işgal oranının düşüklüğü ve D<sub>2</sub> reseptörüne gevşek bağlanması, diğer yandan ise D<sub>2</sub> reseptör bölgesinden hızlı ayrılma özelliği ile prolaktin artışı üzerinde ihmal edilebilecek etki oranına sahiptir (Kapur ve Seeman 2001). Prolaktin artışı üzerindeki bu ihmal edilebilir etkiler, ajanın düşük orandaki cinsel yan etkilerinin bir açıklayıcısı olabilir. Ancak klozapin tedavisi ile antiadrenerjik ve antikolinerjik (erektil disfonksiyon ve ejakülasyon problemleri) etkilerle bağlantılı cinsel yan etkiler de ortaya çıkabilir ve bu yan etkiler diğer yeni nesil antipsikotiklerle karşılaştırıldığında daha yüksek oranda görülebilir (Strous ve ark. 2006). Klozapinle ilişkili izole priapizm olgularının gözlenmesinde bu mekanizmayı destekler görünmektedir (Compton ve Miller 2001). Diğer yandan D<sub>4</sub> reseptörlerinin paraventricüler bölgede erektil aktivitenin düzenleyicisi olarak rol oynayabileceği düşünüldüğünde, ajanın bu reseptör üzerine olan etkilerinin de CİB yönünden dikkate alınmasının gerekliliğini düşündürmektedir (Bitner ve ark 2006).

### 2.2. Risperidon

Risperidon bir benzisoksazol derivesi ve klozapini takiben kullanıma girmiş ikinci kuşak antipsikotiktir. Bu ajan 5HT<sub>2a</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörlerine yüksek, alfa 1 ve alfa 2 reseptörlerine orta afinitede bağlanmakta ve kolinerjik reseptörlerde düşük oranda blokaj yapmaktadır (Schotte ve ark. 1996).

Risperidon yüksek oranda prolaktin artışına yol açan yeni nesil bir antipsikotiktir. Prolaktin yükseltici etkileri sıklıkla doza bağımlıdır ve tedavi edici dozlarda prolaktin düzeyleri 30-60 ng/ml'ye ulaşır (Knegtering ve ark. 2003). Geniş ölçekli çalışmalardan elde edilen kanıtlar da risperidon tedavisi alan hastaların %60-70'inde cinsel yan etki sıklığının haloperidol ile benzer olduğunu göstermiştir. Risperidon alan erkek hastalarda cinsel bozukluklar arasında sıklıkla azalmış libido, erektil disfonksiyon, ejakülasyon zorlukları ve bozulmuş orgazm yer almaktadır. Kadınlardaki CİB ise sık-

lıkla adet düzensizlikleri/amenore, azalmış libido, bozulmuş orgazm ve azalmış vajinal kayganlık ile ortaya çıkmaktadır (Knegtering ve ark. 2003, Kelly ve Conley 2006, Dossenbach ve ark. 2006). Diğer yandan risperidonun neden olduğu serum prolaktin düzeyi artışlarının, olası cinsel yan etkilerle anlamlı olarak ilişkili olmadığı da öne sürülmüştür (Kleinberg ve ark. 1999).

Nakonezy ve ark. (2007) risperidon ve ketiyapin ile tedavi edilmiş hastalarda risperidon ile prolaktin seviyesinin yükselmesi ve CİB arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Byerly ve ark. (2004) ise; risperidondan ketiyapine geçilmesi sonrası her ne kadar ketiyapin ile daha düşük CİB skorları ortaya çıksa da iki ajan arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır.

Risperidon düşük antikolinerjik özelliklere sahip olmasına karşın, priapizm ortaya çıkarabilmekte ve bunun çoğunlukla antiadrenerjik bir etkinin sonucu olabileceği üzerinde durulmaktadır. Düşük antikolinerjik özellikleri bu ajanın özellikle ereksiyon işlevi yönünden bir avantajı olsa da, santral dopamin blokajının ve bunun sonucu olarak hiperprolaktineminin ereksiyon üzerine olan etkileri gözardı edilemez (Compton ve Miller 2001). Risperidonun erektil işlev üzerine olan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada total risperidon düzeyleri ile prolaktin seviyeleri arasında yüksek oranda pozitif bir ilişki bulunmuştur. Ancak prolaktin düzeyinin hem serum testosteron düzeyini hem de serbest testosteron bağlanma oranını etkilemediği ortaya konmuştur. Umulanın aksine prolaktin düzeylerinin yüksekliği ile erektil işlev bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Spollen ve ark. 2004).

### 2.3. Olanzapin

Olanzapin 5HT<sub>2</sub> reseptörüne D<sub>2</sub> reseptöründen daha yüksek afinite ile bağlanır. Ayrıca D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, alfa 1 adrenerjik, muskarinik M<sub>1-5</sub> reseptörleri ve histamin<sub>1</sub> reseptörlerindeki bağlanma bölgelerine afinitesi olan bir ajandır (Bymaster ve ark. 1996).

Olanzapin prolaktin düzeylerinde geçici bir artışa neden olabilir. Costa ve ark. (2007) ortalama 17.5 mg/gün dozunda olanzapin tedavisi ile ortaya çıkan prolaktin yüksekliğinin tedavinin ilk 3 ayı sonrası

(tüm hastalarda olmasa bile) hızla azalma gösterdiğini bildirmişlerdir. Tipik antipsikotik kullanan hastalar ile karşılaştırıldığında olanzapin kullanan hastalarda cinsel işlevlerde daha az bozulma görülmüştür (Costa ve ark. 2007, Kinon ve ark. 2006). Fakat cinsel işlev bozukluğunun -özellikle azalmış libido ve impotans- olanzapin alan hastaların %50'den daha fazlasında ortaya çıktığı da bildirilmiştir. Ayaktan hastaların dahil edildiği diğer bir çalışmada risperidon (%67.8) ve haloperidol (%71.8) ile karşılaştırıldığında, olanzapin ve ketiyapin ile tedavi edilen grupta anlamlı olarak daha az oranda CİB (sırasıyla %55.7 ve %60.2) ortaya çıktığı rapor edilmiştir (Dossenbach ve ark. 2006).

Karşılaştırmalı ve açık uçlu çalışmalarda libido azalması erektil işlev bozukluğu ve ejakülasyon problemlerinin risperidona oranla olanzapinle daha az sıklıkla ortaya çıktığı bildirilmiştir (Bitter ve ark. 2005, Kinon ve ark. 2006, Knegtering ve ark. 2006). Bunun yanında cinsel işlev bozukluğunun çoğu olanzapin alan hastada uzun dönemde bakıldığında, orta düzeylerde devam ettiği de vurgulanmıştır (Kinon ve ark. 2006, Byerly ve ark. 2006).

Risperidon tedavisinden olanzapin tedavisine geçişin libido ve menstruasyon bozukluklarını düzelttiği yönünde çalışmalar mevcuttur. Kinon ve ark. (2006) risperidondan olanzapine geçiş sonrası prolaktin düzeylerinde hem erkeklerde hem kadınlarda anlamlı düzelmeye gözlemişler ve özellikle cinsel rahatlama alt skorlarında belirgin bir düzelmeye izlemişlerdir. Bazı çalışmalarda olanzapin ve risperidon için benzer oranlarda CİB bildirilirken (Byerly ve ark. 2006, Bobes ve ark. 2003), risperidonun anlamlı olarak olanzapinden daha yüksek oranda CİB ortaya çıkardığı da bildirilmiştir (Knegtering ve ark. 2003, Kim ve ark. 2002). Olanzapinin risperidona üstün bulunduğu çalışmalarda olanzapin dozunun düşük olması dikkat çekicidir.

Olanzapin antikolinerjik etkileri ön planda olan bir yeni nesil antipsikotiktir ve bu yönüyle risperidondan farklıdır (Chew ve ark. 2006). Bu yönden bakıldığında hiperprolaktinemiye bağlı cinsel yan etkiler açısından risperidona oranla daha masum görünmesine karşın, antikolinerjik etkiler açısından daha dezavantajlı görünmektedir. Olanzapin

tedavisi ile ilişkili adrenerjik ve muskarinik blokaja bağlı olduğu öne sürülen priapizm tanımlayan vaka raporları da bu dezavantajı ortaya koymaktadır. Olanzapinin bir diğer dezavantajlı yönü ise; atipikler arasında sedasyon özelliği ön planda olan bir ajan olmasıdır. Bu yönü ile özellikle cinsel ilgi ve libido açısından olumsuz etkileri olabileceği düşünülmektedir (Compton ve Miller 2001).

#### 2.4. Ketiypapin

Ketiypapin 5HT<sub>2a</sub>'ya yüksek, D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörlerine ise düşük afinite ile bağlanmaktadır. Ketiypapin alfa<sub>1</sub> alfa<sub>2</sub> ve H<sub>1</sub> reseptörleri üzerinde de afiniteye sahipken, muskarinik reseptörler üzerinde çok düşük afiniteye sahiptir. D<sub>2</sub> reseptörlerine gevşek biçimde bağlanır. Dopamin ile de kolaylıkla yer değiştirir ve pulsatil dopamin salınımına neden olur. Bu gözlem blokajın aralıklı olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle prolaktin salgısını arttırmaz (Kapur ve Seeman 2001).

Ketiypapin ile ilgili olarak literatürde çoğu küçük ölçekli, çok sayıda cinsel işlev çalışması bulunmaktadır. Monteja Gonza'lez ve ark. (2005) 6 aylık takip çalışmasında ortalama 525.4 mg/gün dozunda ketiypapinin düşük oranda CİB ile bağlantılı olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada ketiypapin ile ilişkili CİB özellikle libido azalması şeklinde ortaya çıkmıştır. Kelly ve Conley (2006) ise geleneksel antipsikotik tedavi sonrası ortalama 400 mg/gün dozunda ketiypapin tedavisine geçişin orgazm kalitesi ve uyarılma düzeylerinde anlamlı klinik iyileşme sağladığını bildirmişlerdir. Literatürde prolaktin yükseltici ajanlardan sonra ketiypapine geçiş ile prolaktin düzeyinin normal düzeye gerilediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (Nakonezny ve ark. 2007, Atmaca ve ark. 2002).

Tümden bakıldığında ketiypapin ile olan CİB sıklığının %50-60 ile risperidon ile benzer yada çoğunlukla daha düşük, olanzapin ile ise büyük oranda benzer olduğu görülmektedir (Knegtering ve ark. 2006, Dossenbach ve ark. 2006). Diğer yandan alfa adrenerjik antagonist etkiler olanzapin ve ketiypapin ile hafif orta düzeyde iken, risperidon ile daha yüksek oranda bildirilmiştir (Arnt ve Skarsfeldt 1998). Bu yönden bakıldığında da antiadrenerjik mekanizmalarla ilişkili cinsel yan etkilerin ketiypapin ile daha düşük oranda ortaya çıkması muhtemeldir.

Ketiypapin doza bağlı olarak antikolinergik etkilere sahiptir. Ancak klinik kullanım dozlarında düşük antikolinergik etkilere sahip olduğu varsayılır ve bu nedenle de düşük oranda priapizm yaptığı öne sürülmüştür (Compton ve Miller 2001, Chew ve ark. 2006). Hem etki mekanizması hem de literatür bilgilerinin ışığında ketiypapinin atipik antipsikotikler arasında CİB açısından daha avantajlı bir ajan olduğu düşünülebilir.

#### 2.5. Ziprasidon

Ziprasidon 5HT<sub>2a</sub> reseptörlerine yüksek oranda bağlanırken, D<sub>2</sub> reseptörlerine orta düzeylerde bağlanmaktadır (5HT<sub>2a</sub>/D<sub>2</sub>=11/1). Ziprasidon yine 5HT<sub>2c</sub>, 5HT<sub>1d</sub>, alfa<sub>1</sub> adrenerjik ve D<sub>1</sub> reseptörlerine de nisbi olarak yüksek bir afinite ile bağlanmaktadır (Seeger 1995).

Ziprasidon için erken çalışmalarda prolaktin artışına neden olmadığı (Weiden ve ark. 2003) öne sürülmüşse de hiperprolaktinemiye neden olduğunu gösteren ve priapizm yaptığına dair bazı vaka raporları da mevcuttur (Kelly ve Conley 2006, Lusskin ve ark. 2004). Ziprasidon ve risperidonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, ziprasidonun oldukça düşük oranda prolaktin yükselmesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada ziprasidon ortalama dozunun risperidona oranla görece düşük olması dikkat çekicidir (Addington ve ark. 2004). Diğer bir çalışmada da, ziprasidon ile CİB sıklığı (%15), risperidon (%29) ve olanzapine (%17) oranla daha düşük, ketiypapine oranla (%11) ise daha yüksek bulunmuştur (Stroup ve ark. 2006).

Ziprasidon olanzapine benzer şekilde orta düzeyde D<sub>2</sub> reseptör afinitesine sahiptir ve yalnızca orta düzeyde ve kısa süreli prolaktin yükselmesine neden olur (Stimmel ve ark. 2002). Bu özelliği yanında düşük antikolinergik etkileri de bulunan ajanın cinsel disfonksiyon açısından güvenli bir profil çizmesi olasıdır (Greenberg ve Citrome 2007). Sonuçta ziprasidonun klinik kullanımının yaygınlaşması sonrası bu ajanın diğer yan etkilerinin yanında özellikle cinsel yan etkiler açısından güvenilirliğini ortaya koyacak kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### 2.6. Aripiprazol

Aripiprazol yeni nesil antipsikotikler arasında ilk

potent D2 parsiyel agonistidir. Hiperdopaminerjik durumda antagonist, hipodopaminerjik durumda agonist etkileri nedeniyle dopamin düzenleyicisi olarak anılmaktadır. Aripiprazol D3 reseptörlerine de yüksek afinite ile bağlanmaktadır. 5HT1a reseptörlerinin parsiyel agonisti iken, 5HT2a reseptörlerinin antagonistidir. Bununla beraber alfa1 ve H1 reseptörlerine orta düzeyde afiniteye sahip olan ajanın muskarinik M1 üzerine ihmal edilebilir etkisi olduğu düşünülmektedir (Taylor 2003).

Çift kör kontrollü çalışmalardan elde edilen bilgiler aripiprazolün prolaktin artışına yol açmadığı şeklindedir ve hatta bazı çalışmalarda normalin üstünde prolaktine sahip hastalarda bu artışı normale döndürebileceği yönünde kanıtlar sunulmuştur. Diğer antipsikotiklerden aripiprazole geçilmiş bir çalışmada, hem prolaktin düzeylerinde anlamlı düzelme hem de erkeklerde erektil ve ejakülatuar işlev bozuklukları, kadınlarda menstruel düzensizlik ve her iki cinsten libidoda anlamlı düzelmeler gösterilmiştir (Mir ve ark. 2008). Lee ve ark. (2006) risperidon ve amisülpirid kullanımı sonrası gelişmiş hiperprolaktinemi ve ilgili cinsel işlev bozukluğunun tüm hastalarda aripiprazole geçiş sonrası düzeldiğini rapor etmişlerdir.

Aripiprazolün en düşük dozlarında bile %85'e ulaşan D2 reseptör işgal oranına sahip olduğu ancak ajanın parsiyel agonistik özellikleri sayesinde çok düşük oranda ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkileri ve hiperprolaktinemiye neden olduğu öne sürülmüştür (Mamo ve ark. 2007). Bu durum diğer atipiklerle karşılaştırıldığında hem yeterli etkinlik hem de daha az yan etki anlamına gelir. Ancak bu durum daha fazla çalışmayla desteklenmesi gerekli bir bulgu gibi görünmektedir. Diğer yandan aripiprazolün tedavi dozlarında neredeyse hiç antikolinergik etkisi olmadığı bildirilmiştir (Chew ve ark. 2006). Bu özelliği EPS yan etkileri açısından olumsuz olmakla beraber CİB açısından olumlu bir özellik olarak göze çarpmaktadır.

Sonuç olarak, aripiprazol ile ortaya çıkabilecek cinsel yan etkiler için daha fazla çalışmaya ihtiyaç var gibi görünmektedir. Bununla beraber şu anki güncel bilgiler doğrultusunda mevcut tedavileri sonucunda hiperprolaktinemi ya da CİB ortaya çıkmış hastalarda aripiprazol iyi bir alternatif tedavi seçeneği olarak göze çarpmaktadır.

## 2.7. Sertindol

Bir fenilindol türevi olan sertindol mezolimbik sistemde seçici olarak D2 bloğu yapar. 5HT2a, D2, D4, 5HT2c, 5HT6, 5HT7, alfa 1 afinitesi güçlüdür. 5HT2c reseptörü üzerinde ters agonist etkisi vardır. Alfa 2 ve H1 afinitesi düşüktür. Prolaktin düzeyini klinik açıdan önemli ölçüde etkilemez. Sertindolün cinsel işlevler üzerine olan etkilerine ilişkin literatürde sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Mevcut güncel bilgiler sertindolün klinik olarak anlamlı prolaktin artışı ortaya çıkarmadığı yönündedir (Spina ve Zoccali 2008). Diğer yandan ajanın azalmış ejakülasyon volümüne yol açabildiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (Lindström ve Levander 2006, Azorin ve ark. 2006).

## SONUÇ

Antipsikotiklerin yol açtığı prolaktin artışının cinsel yan etkilerde önemli rol oynadığına inanılmasına rağmen antipsikotiklere bağlı CİB mekanizması henüz tam olarak anlaşılammıştır. Bunun yanında şizofrenide hem hastalığın kendisi hem de antipsikotik tedavi CİB ile bağlantılı gibi görünmektedir (Bitter ve ark. 2005). CİB antipsikotik kullanan olgularda yaşam kalitesini kötüleştirdiği gibi tedavi uyumunu da bozan önemli bir etken olarak göze çarpmaktadır.

Son yıllarda geleneksel antipsikotik tedavi yavaş yavaş yerini yeni nesil antipsikotiklere bırakmaktadır. Bu birçok açıdan avantaj sağlasa da, yeni nesil antipsikotiklerin hastayı ve hekimi zorlayıcı olumsuz etkilerinin de bulunduğu bir gerçektir. Klinisyenler, hastalar ve ruh sağlığı çalışanları arasında şizofreni ve tedavisi ile bağlantılı CİB açısından farkındalık düzeyi artmalıdır. Bu alanda çalışma sayısı arttıkça, özellikle ilaç tedavilerinin CİB üzerine olan farklı etkileri ve altta yatan mekanizmalar daha iyi anlaşılacaktır. Bunun bir sonucu olarak da, klinisyenler CİB yönetiminde daha başarılı olacaklar ve hastaların tedavi uyumunu arttıran bu yaklaşım sonucunda uzun süreli ve daha olumlu tedavi sonuçları elde etmek mümkün olacaktır.

Yazışma adresi: Dr. Murat Kuloğlu, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Elazığ, kuloglum@yahoo.com

## KAYNAKLAR

- Addington DE, Pantelis C, Dineen M ve ark. (2004) Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder: an 8-week, double-blind, multicenter trial. *J Clin Psychiatry*, 65(Suppl 12): 1624-1633.
- Aizenberg D, Modai I, Landa A ve ark. (2001) Comparison of sexual dysfunction in male schizophrenic patients maintained on treatment with classical antipsychotics versus clozapine. *J Clin Psychiatry*, 62: 541-544.
- Arnt J, Skarsfeldt T (1998) Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacol*, 18(Suppl 2): 63-101.
- Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E ve ark. (2002) Quetiapine is not associated with increase in prolactin secretion in contrast to haloperidol. *Arch Med Res*, 33(Suppl 6): 562-565.
- Azarin JM, Strub N, Loft H (2006) A double-blind, controlled study of sertindole versus risperidone in the treatment of moderate-to-severe schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*, 21(1): 49-56.
- Bitner RS, Nikkel AL, Otte S ve ark. (2006) Dopamine D4 receptor signaling in the rat paraventricular hypothalamic nucleus: Evidence of natural coupling involving immediate early gene induction and mitogen activated protein kinase phosphorylation. *Neuropharmacology*, 50(Suppl 5): 521-531.
- Bitter I, Basson BR, Dossenbach MR (2005) Antipsychotic treatment and sexual functioning in first-time neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol*, 20: 19-21.
- Bobes J, Garc A-Portilla MP, Rojas J ve ark. (2003) Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther*, 29: 125-147.
- Byerly MJ, Lescouffair E, Weber MT ve ark. (2004) An open-label trial of quetiapine for antipsychotic-induced sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther*, 30: 325-332.
- Byerly MJ, Nakonezny PA, Fisher R ve ark. (2006) An empirical evaluation of the Arizona sexual experience scale and a simple one-item screening test for assessing antipsychotic related sexual dysfunction in outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res*, 81: 311-316.
- Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF ve ark. (1996) Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology*, 14(Suppl 2): 87-96.
- Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG ve ark. (2006) A model of anticholinergic activity of atypical antipsychotic medications. *Schizophr Res*, 88: 63-72.
- Compton MT, Miller AH (2001) Priapism associated with conventional and atypical antipsychotic medications: A review. *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 5): 362-366.
- Costa AM, de Lima MS, Faria M ve ark. (2007) A naturalistic, 9-month follow-up, comparing olanzapine and conventional antipsychotics on sexual function and hormonal profile for males with schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 21: 165-170.
- Dossenbach M, Dyachkova Y, Pirildar S ve ark. (2006) Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *Eur Psychiatry*, 21: 251-258.
- Frohlich PF, Meston CM (2000) Evidence that serotonin affects female sexual functioning via peripheral mechanisms. *Physiol Behav*, 71: 383-393.
- Gitlin MJ (1994) Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches. *J Clin Psychiatry*, 55: 406-413.
- Greenberg WM, Citrome L (2007) Ziprasidone for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the clinical trials. *CNS Drug Rev*, 13(Suppl 2): 137-177.
- Haddad PM, Wieck A (2004) Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*, 64: 2291-2314.
- Howes OD, Wheeler MJ, Pilowsky LS ve ark. (2007) Sexual function and gonadal hormones in patients taking antipsychotic treatment for schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*, 68(Suppl 3): 361-367.
- Kapur S, Seeman P (2001) Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry*, 158(Suppl 3): 360-369.
- Kelly DL, Conley RR (2006) A randomized double-blind 12-week study of quetiapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 31: 340-346.
- Kim KS, Pae CU, Chae JH ve ark. (2002) Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. *J Clin Psychiatry*, 63: 408-413.
- Kinon BJ, Ahl J, Liu-Seifert H ve ark. (2006) Improvement in hyperprolactinemia and reproductive comorbidities in patients with schizophrenia switched from conventional antipsychotics or risperidone to olanzapine. *Psychoneuroendocrinology*, 31: 577-588.
- Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R ve ark. (1999) Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*, 19(1): 57-61.
- Knegtering H, Boks M, Blijd C ve ark. (2006) A randomized open-label comparison of the impact of olanzapine versus risperidone on sexual functioning. *J Sex Marital Ther*, 32: 315-326.
- Knegtering H, van den Bosch R, Castelein S ve ark. (2008) Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? *Psychoneuroendocrinology*, 33(6): 711-717.
- Knegtering H, van der Moolen AE, Castelein S ve ark. (2003) What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology*, 28 (Suppl 2): 109-123.
- Lee BH, Kim YK, Park SH (2006) Using aripiprazole to resolve antipsychotic-induced symptomatic hyperprolactinemia: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30(Suppl 4): 714-717.



- Lindström E ve Levander S (2006) Sertindole: efficacy and safety in schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother*, 7(13): 1825-1834.
- Lusskin SI, Cancro R, Chuang L ve ark. (2004) Prolactin elevation with ziprasidone. *Am J Psychiatry*, 161(Suppl 10): 1925.
- Mamo, D, Graff, A, Mizrahi, R ve ark. (2007) Differential effects of aripiprazole on D2, 5-HT2, and 5-HT1A receptor occupancy in patients with schizophrenia: a triple tracer PET study. *Am J Psychiatry*, 164: 1411-1417.
- Meston CM, Gorzalka BB (1992) Psychoactive drugs and human sexual behavior: the role of serotonergic activity. *J Psychoactive Drugs*, 24: 1-40.
- Mir A, Shivakumar K, Williamson RJ ve ark. (2008) Change in sexual dysfunction with aripiprazole: a switching or add-on study. *J Psychopharmacol*, 22(Suppl 3): 244-253.
- Montejo Gonza'lez AL, Rico-Villademoros F, Tafalla M ve ark. (2005) A 6-month prospective observational study on the effects of quetiapine on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol*, 25: 533-538.
- Nakonezny PA, Byerly MJ, Rush AJ (2007) The relationship between serum prolactin level and sexual functioning among male outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized double-blind trial of risperidone vs. quetiapine. *J Sex Marital Ther*, 33(Suppl 3): 203-216.
- Rao ML, Gross G, Strebel B ve ark. (1994) Circadian rhythm of tryptophan, serotonin, melatonin, and pituitary hormones in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 35(3): 151-163.
- Schotte A, Janssen PFM, Gommeren W ve ark. (1996) Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: In vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacol*, 124: 57-73.
- Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW ve ark. (1995) Ziprasidone (CP-88,059): A new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther*, 275(Suppl 1): 101-113.
- Seeman MV (1999) Reproductive hormones and Psychosis. In: *Late Onset Schizophrenia*. Howard R, Rabins PV and Castle DJ (eds.) Wrightson Biomedical Publishing Ltd, Philadelphia. s. 165-181.
- Smith S, Wheeler MJ, Murray R ve ark. (2002) The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Psychopharmacol*, 22: 109-114.
- Spina E ve Zoccali R (2008) Sertindole: pharmacological and clinical profile and role in the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 4(5): 629-638.
- Spollen JJ, Wooten RG, Cargile C ve ark. (2004) Prolactin levels and erectile function in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*, 24(2): 161-166.
- Stimmel GL, Gutierrez MA, Lee V (2002) Ziprasidone: an atypical antipsychotic drug for the treatment of schizophrenia. *Clin. Ther*, 24: 21-37.
- Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP ve ark. (2006) Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry*, 163(Suppl 4): 611-622.
- Strous RD, Kupchik M, Roitman S ve ark. (2006) Comparison between risperidone, olanzapine, and clozapine in the management of chronic schizophrenia: a naturalistic prospective 12-week observational study. *Hum Psychopharmacol*, 21: 235-243.
- Taylor DM (2003) Aripiprazole: A review of its pharmacology and clinical use. *Int J Clin Pract*, 57:49-54.
- Turrone P, Kapur S, Seeman MV ve ark. (2002) Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*, 159:133-135.
- Volavka J, Czobor P, Cooper TB ve ark. (2004) Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychiatry*, 65(Suppl 1): 57-61.
- Weiden PJ, Daniel DG, Simpson G ve ark. (2003) Improvement in indices of health status in outpatients with schizophrenia switched to ziprasidone. *J Clin Psychopharmacol*, 23(Suppl 6): 595-600.
- Wirshing DA, Pierre JM, Marder SR ve ark. (2002) Sexual side effects of novel antipsychotic medications. *Schizophr Res*, 56: 25-30.
- Yüksel N (2007) *Psikofarmakoloji, Üçüncü Baskı*, Yüksel N (Ed), MN Medikal&Nobel, Ankara, s. 136-137.