



İki Uçlu Bozuklukta Duygudurum Düzenleyici Tedavi Modaliteleri Arasında Cinsel İşlev ve Hormonal Değişkenlerin Karşılaştırılması

Comparison of Sexual Function and Hormonal Parameters Between Mood Stabilizer Treatment Modalities in Bipolar Disorder

Sermin KESEBİR¹, Burak TOPRAK¹, Burak BAYKARAN¹, Aytül HARİRİ², Mustafa BİLİCİ³

¹Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Maltepe Üniversitesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Medipol Üniversitesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Giriş: Bu çalışmanın amacı, İUB tanılı olgularda, atipik antipsikotiklerin (ketiyapin ve olanzapin) cinsel işlev ve hormonal değişkenler üzerine etkisinin lityumdan farklı olup olmadığını ve bu etkinin cinsiyetler arasında farklılaşıp farklılaşmadığını incelemektir.

Yöntem: DSM-IV'e göre İki uçlu bozukluk tanılı, lityum, ketiyapin ya da lityum+ketiyapin, olanzapin ya da lityum+olanzapin kullanan, 28 kadın, 29 erkek olgu, ardışık olarak değerlendirildi. Bu olgularda iyilik döneminde olma ve bilgilendirilmiş onam şartı arandı. Hasta görüşmeleri SCID-I ve SKIP-TURK ile yapıldı. Cinsel işlev ve doyum Arizona Cinsel Deneyim Envanteri (ASEX) ve Golombok-Rust Cinsel Doyum Envanteri (GRISS) ile değerlendirildi. Prolaktin (PRL), folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), östradiol (E2) ve testosteron (T) düzeyleri bakılmak üzere hastalardan kan örnekleri alındı.

Bulgular: Erkek iki uçlu olguların GRISS puanları kadın iki uçlu olgulardan yüksekti ($p=0,001$). Hem kadın hem erkek olgularda epizod sayısı ve işlevsellik düzeyi her üç tedavi grubunda benzerdir. Hormonal değişimler yönünden hem kadın hem erkek olgularda tedavi tipleri arasında bir fark saptanmadı. Sadece lityum alan kadınlarda ASEX puanları, ketiyapin ve olanzapin alan kadınlardan daha düşük bulunurken, ketiyapin alan erkeklerin GRISS puanları, ketiyapin alan kadınlardan daha yüksek bulundu.

Sonuç: Atipik antipsikotik ilaçların yan etkilerinde cinsiyet farklılıkları olabileceğine ilişkin bazı kanıtlar vardır. Cinsiyet farklılıkları ile ilgili temel mekanizmaların daha iyi anlaşılması için, bu konunun üzerine bir odak noktası ile gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır, daha özgül veriler bu farklılıkların klinik etkilerini anlamaya yardımcı olacaktır. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2014; 51: 242-247*)

Anahtar kelimeler: Cinsiyet, cinsel yan etki, psikotropolar, iki uçlu bozukluk

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to determine the differences between lithium and atypical antipsychotics (quetiapine and olanzapine) with regard to their effects on sexual functions and hormonal variables and to assess the findings in term of gender differences, in patients with bipolar disorder.

Method: 28 female and 29 male patients diagnosed as having bipolar disorder type I according to the DSM-IV, using lithium or quetiapine and quetiapine+lithium or olanzapine and olanzapine+lithium were evaluated consecutively. Being in remission period and given informed consent were set as inclusion criteria in these cases. Interviews with the patients were carried out using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) and SKIP-TURK. Sexual functions and satisfaction were evaluated with the Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX) and the Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS). Blood samples of the patients were taken in order to determine prolactin (PRL), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), and free testosterone (T) levels.

Results: GRISS scores in male patients were higher than in female patients ($p=0.001$). The number of manic, depressive and total episodes, and functionality levels were similar between the treatment groups, both in female and male patients. No differences were found between treatment modalities in terms of hormone levels both in female and male patients. Among females, ASEX scores of the patients treated with lithium monotherapy were less than the ones treated with quetiapine and olanzapine. Among patients with quetiapine monotherapy, GRISS scores in male patients were higher than in female patients.

Conclusion: There are some evidences showing gender-based differences in the side effects of atypical antipsychotic drugs. Future studies with a specific focus on this topic are needed in order to have a better understanding of the basic mechanisms of gender differences. (*Archives of Neuropsychiatry 2014; 51: 242-247*)

Key words: Gender, sexual side effect, psychotropics, bipolar disorder

Conflict of interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Dr. Sermin Kesebir, Üsküdar Üniversitesi, NP İstanbul Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Gsm: +90 532 592 20 80 E-posta: serminkesebir@hotmail.com **Geliş tarihi/Received:** 12.09.2012 **Kabul tarihi/Accepted:** 15.02.2013

© Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Archives of Neuropsychiatry, published by Galenos Publishing.

Giriş

Tedavi uyumunu bozan cinsel işlev bozukluğu (CİB) şeklindeki yan etkiler, atipik antipsikotiklerle de %18 ile 96 arasındaki oranlarda bildirilmektedir (1). Yazın incelendiğinde, pek çok çalışmada cinsel işlev bozukluğunun en sık risperidon ve en az ketiyapın ile ortaya çıktığı belirtilmektedir (2,3,4,5,6,7,8,9,10). Ketiyapının yer almadığı bir çalışmada risperidon, olanzapin, haloperidol ve aripiprazol monoterapisi alan hastalarda CİB yönünden anlamlı fark bulunamamıştır (11). Bir hayvan çalışmasında sağlıklı atlara risperidon ile kronik uygulamada, doz bağımlı olarak cinsel işlev baskılanırken, ketiyapın ile cinsel davranışın etkilenmediği gösterilmiştir (12). Yakın tarihli bir metanalizde ketiyapın, ziprasidon ve aripiprazol görece düşük oranda CİB ile birlikte (%16-%27) iken, risperidon, olanzapin ve klozapin daha yüksek oranda CİB ile birlikte (%40-60), (13). Bu metanalizde CİB, istek, uyarılma ve orgazm bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Dopaminerjik blokaj istek ve orgazm bozuklukları ile doğrudan ilişkili iken, serotonin, adrenalın, histamin ve asetilkolinin bloke edici ya da düzenleyici mekanizmalar da ikincil cinsel sorunlara yol açabilir. İkincil hiperprolaktinemi sıklıkla doz bağımlı olup, CİB ile arasındaki ilişkinin, kadınlarda erkeklere göre daha belirgin olduğu düşünülmektedir (14). CİB erkeklerde daha sık bildirilmekte ve daha sık tedavi uyumsuzluğu ile birlikte izlenmektedir (15). Duygudurum düzenleyici tedavi tiplerinin cinsel yan etkilerinde de cinsiyet farklılıkları olabilir.

Bu noktada atipik antipsikotiklerin yol açtığı CİB ile ilgili, yukarıdaki çalışmaların tümünün şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanılı olgularla yapılmış olduğunu belirtmeliyiz. Bu konuda İUB tanılı olgular ile yapılan çalışmalar lityum ile sınırlıdır. Ghadirian ve ark. 1992'de İUB tanılı olgularda lityumun tek başına kullanımının CİB'e neden olmadığını bildirmişler (16), Aisenberg ve ark. 1996'da CİB olan ve olmayan iki uçlu olgular arasında lityum düzeylerinin benzer olduğunu göstermişlerdir (17). Aynı çalışmada sıklıkla istek ve uyarılma bozukluğu şeklinde izlenen CİB'in, daha çok erkek olgularda ortaya çıktığı belirtilmiştir.

Önemsediğimiz bir diğer nokta hastalığın kendisinin CİB üzerine etkisinin bu çalışmalarda göz önünde bulundurulmadığıdır. Nitekim uzun süreli lityum tedavisi alan iki uçlu olguların sadece %30'u mevcut CİB'i lityuma bağlamışlardır (18). İlk epizot psikoz olgularının izleyen yıllık dönemde değerlendirildiği bir çalışmada ise, CİB %45 oranında saptanmıştır (19). Bunun da ötesinde CİB olan ve olmayan olgular arasında medikasyon, Prolaktin (PRL) ve E düzeyi yönünden fark bulunmamıştır.

Amaç

Bu çalışmanın amacı, İUB tanılı olgularda, atipik antipsikotiklerin (ketiyapın ve olanzapin) cinsel işlev ve hormonal değişkenler

üzerine etkisinin lityumla karşılaştırılmasıdır. İkinci olarak bu etkinin cinsiyetler arasında farklılaşp farklılaşmadığının incelenmesidir.

Yöntem

Örneklem ve Uygulama

Çalışmamız doğal ve kesitsel bir çalışmadır. Bu amaçla, ayaktan tedavi merkezine başvuran, DSM-IV'e göre İUB tanılı ve en az 4 haftadır iyilik dönemindeki, lityum, ketiyapın, olanzapin, lityum ile ketiyapın ve lityum ile olanzapin kullanan olgular arasından, bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayarak, çalışmaya katılmayı kabul edenler ardışık olarak değerlendirilmiştir (Tablo 1). Ketiyapın+Lityum ve Olanzapin+Lityum kullanan olguların ketiyapın ve olanzapin kullanan olgulara dahil edilmesi, olgu sayısını arttırmak amacıyla tercih edilmiştir. Ek olarak lityum kullanımının, tek başına lityumla olan karşılaştırmalarda, varsa eğer, cinsel işlev üzerindeki farkı etkilemeyeceği düşünülmüştür. Alkol ve madde kullanım bozukluğu ektanlı ve tedavi gerektirecek düzeyde tıbbi hastalığı olan olgular bu çalışmadan dışlanmıştır.

Atipik antipsikotiklerden ketiyapın ve olanzapinin seçilme nedeni, iki uçlu bozuklukta en sık kullanılan ve duygudurum dengeleyici özellikleri net olarak gösterilmiş atipik antipsikotikler olmaları nedeniyledir (20). Bu ilaçlar aynı zamanda prolaktin düzeyini görece daha az etkilediğinden, cinsel işlevle ilgili bulguların prolaktin düzeyinden bağımsız yorumlanmasını mümkün kılacakları düşünülmüştür. Lityumun ise cinsel işlev bozukluğu şeklindeki yan etkisi bugüne dek net olarak gösterilmemiştir (20). Buna ek olarak gonadal hormonlarda değişiklik oluşturmadığı bilinmektedir. Bu nedenle kontrol grubu olarak lityum kullanan iki uçlu olgular seçilmiştir.

İki uçlu olgularla SCID-I ile yapılan (21) tanı görüşmesinin ardından SKIP-TURK Duygudurum Bozuklukları Tanı ve İzlem Formu doldurulmuştur. Bunun ardından tüm hastalardan PRL, FSH, LH, E2 ve T düzeyleri bakılmak üzere kan alınmıştır. Bu çalışmanın yapılabilmesi için gerekli izin Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Eğitim Planlama Komisyonundan alınmış, kan tetkiklerinin yapılmasından doğan ücret, Hastane Araştırma Bütçe Fonundan karşılanmıştır.

Araçlar

SKIP-TURK Duygudurum Bozuklukları Tanı ve İzlem Formu

Hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, tedaviye başlama yaşı, öyküde fiziksel ve cinsel kötüye kullanım, fiziksel hastalık öyküsü, akademik ve sosyal işlevsellik, premenstrüel sendrom, sigara, alkol ve madde kullanım öyküsünü; ilk epizot tipi, epizot öncesi stresör, epizot şiddeti, doğum sonrası başlangıç, depresyon alt tipi, psikotik bulgulu dönem, özkıyım girişimi,

Tablo 1. Örneklem

	Lityum kullanan İUB tanılı olgular (s=18)	Ketiyapın ya da Ketiyapın+Li kullanan İUB tanılı olgular (s=18)	Olanzapin ya da olanzapin+Li kullanan İUB tanılı olgular (s=21)
Kadın (s=28)	6	12	10
Erkek (s=29)	12	6	11

hastaneye yatış, epizot süresi, ne ile düzeldiği; koruyucu sağaltım öncesi ve sonrası toplamda ve her bir dönem için epizot sayıları, epizot öncesi stresör, epizot şiddeti, epizot süresi, psikotik bulgulu dönem, özkıyım girişimi, hastaneye yatış, egemen gidiş örüntüsü, mevsimsellik, ani başlangıç ve bitiş, süregenlik ve hızlı döngülülük, kayma, tam düzelleme olup olmadığını sorgulamaktadır (22).

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

Depresyonun şiddetini ölçen ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Akdemir ve ark. (23) tarafından yapılmıştır.

Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ)

Manik belirtilerin şiddetinin belirlenmesi için kullanılan bu ölçek 1979 yılında Young ve ark. tarafından geliştirilmiş, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve ark. (24) tarafından yapılmıştır.

Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ASEX)

Toplam 5 maddeden oluşmuş bir ölçek olup, cinsel dürtü, zevk alma, vaginal lubrikasyon/peniste sertleşme, orgazm olma yetisi ve orgazmdan doyum sağlayabilme durumunu belirlemeyi amaçlar. Olası toplam puan 5 ile 30 arasındadır ve puan yükseldikçe cinsel işlev bozukluğunun derecesi artar (25). Bu ölçek şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanılı olgularda sınanmış ve özgüllük ve duyarlılığı yüksek bir ölçüm aracı olarak kabul edilmiştir (4). Ölçeğin ülkemizdeki geçerlik ve güvenilirliği Soykan tarafından 2004 yılında yapılmıştır (26).

Golombok Rust Cinsel Doyum Ölçeği (GRISS)

Cinsel istek, doyum ve işlev bozukluğunun belirlenmesi amacıyla da ülkemizdeki geçerlik ve güvenilirliği Tuğrul ve ark. tarafından 1993'de yapılmıştır (27,28). Ölçek 28 maddeden oluşur. Kadın formunda anorgazmi, vaginismus, iletişim, sıklık, kaçınma ve doyum şeklinde alt ölçeklerin puanları yanı sıra toplam puan hesaplanırken, erkek formundaki toplam puana ek alt ölçek sırasıyla impotans, prematür ejakülasyon, iletişimsizlik, sıklık, kaçınma ve doyumсузлук puanları hesaplanır. Bu ölçek genellikle farmakolojinin cinsel işlevler üzerine etkilerini araştırmak için yapılmış çalışmalarda kullanılmaktadır. Burada da puan yükseldikçe cinsel işlev bozukluğunun derecesi artmaktadır.

İstatistiksel Analiz

İkili karşılaştırmalarda t test (SS/ortalama<0,3 olduğundan), grupların karşılaştırılmasında varyans analizi kullanılmıştır. Posthoc analizlerde Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olup tüm testler iki uçludur.

Bulgular

Örneklemin Tanıtımı

İki uçlu kadın ve erkek olguların yaş ortalaması, İUB başlangıç yaşı ortalaması, manik ve depresif ve toplam epizot sayıları ve işlevsellik düzeyleri benzerdir. Lityum, ketiyapın ve olanzapın grupları arasında da iki uçlu kadın olguların yaş ortalaması, İUB başlangıç yaşı ortalaması, manik ve depresif ve toplam epizot sayıları ve işlevsellik düzeyleri farklı bulunmazken (Tablo 2), erkek olgularda, olanzapın kullanan grupta yaş ortalaması ve İUB başlangıç yaşı daha küçük olarak hesaplanmıştır (Tablo 3).

İki Uçlu Kadın ve Erkek Olguların Cinsel İşlev Yönünden Karşılaştırılması

Tedavi tipine bakılmaksızın tüm iki uçlu kadınlar, tüm iki uçlu erkeklerle karşılaştırıldığında, ASEX puanları benzer iken, GRISS

puanları erkek olgularda kadınlardan yüksek bulunmuştur ($t=2,4$, $p=0,001$).

Her bir tedavi tipindeki kadınlar, aynı tedavi tipindeki erkeklerle karşılaştırıldığında, ketiyapın ya da ketiyapın+lityum kullanan erkeklerin GRISS puanları, ketiyapın ya da ketiyapın+lityum kullanan kadınlardan yüksek bulunmuştur ($t=1,8$, $p=0,046$).

Kadın Olgularda Tedavi Tiplerinin Cinsel İşlev ve Hormonal Değişkenler Yönünden Karşılaştırılması

PRL, FSH, LH, E2 ve serbest T düzeyleri, tüm tedavi tiplerinde benzer ve olağan sınırlar içerisinde (Tablo 4). ASEX puanları sadece lityum kullanan kadınlarda, ketiyapın ve olanzapın kullanan kadınlardan düşük bulunmuştur ($F=2,456$, $p=0,056$), (Tablo 4). İki uçlu kadın olguların GRISS puanları üç tedavi tipi için farklı bulunmamıştır.

Erkek Olgularda Tedavi Tiplerinin Cinsel İşlev ve Hormonal Değişkenler Yönünden Karşılaştırılması

PRL, FSH, LH, E2 ve serbest T düzeyleri, tüm tedavi tiplerinde benzer ve olağan sınırlar içerisinde (Tablo 5). İki uçlu erkek olguların ASEX ve GRISS puanları üç tedavi tipi için farklı bulunmamıştır.

Tartışma

Çalışmamız değişik tedavi tiplerinin cinsel işlev üzerine etkisini, İUB tanılı olgularda ve hormonal değişkenler eşliğinde inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızın önemsedığımız bir diğer özelliği, her üç tedavi tipinde, olguların klinik gidiş özelliklerinin benzer oluşudur. Bunun anlamı her üç grupta hastalığın kendisinin CİB üzerine etkisi benzer olarak düşünülebilir, bu sayede ilaca bağlı ortaya çıkan CİB'in daha kıyaslanabilir olduğu varsayılabilir.

Çalışmamızda, İUB tanılı kadın ve erkek olguların ASEX puanları benzer iken, erkek olguların GRISS puanları daha yüksek hesaplanmıştır. Duygudurum düzenleyici tedavi tipleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise ketiyapın kullanan erkeklerin GRISS puanları, ketiyapın kullanan kadınlardan daha yüksektir. Bu bulgularımız, yazında şizofreni ve şizoafektif bozukluk olgularına ait bulgularla uyumlu olarak, erkek iki uçlu olguların da psikofarmakolojik tedavinin cinsel işlevle ilişkili yan etkilerinden daha çok etkilendiği şeklinde yorumlanabilir. Nitekim, kadınların psikofarmakolojik tedavinin cinsel işlevle ilişkili yan etkilerinden daha çok etkilendiği bilgisi, sıklıkla hiperprolaktineminin kontrol edilmediği çalışmalardan gelmektedir (14). Bizim olgularımız arasında ise PRL düzeyleri yönünden bir fark bulunmadığı gibi, PRL düzeyleri olağan sınırlar içerisinde (Tablo 4). Bunun nedenlerine, erkek ve kadın arasındaki cinsellikten beklenti farklılıklarının, öğrenilmiş davranışı da içeren kültürel özellikler gibi psikososyal etkenlerin de katkısı olabileceği düşünülebilir. Buna ek olarak, ilaç etkileri ile ortaya çıkan erektil disfonksiyonun, dolaylı olarak istek kaybına neden olması ve orgazm güçlüğünü beraberinde getirmesiyle erkek hastalarda cinsel işlev bozukluğu yakınmalarının daha fazla ifade edilebileceği olasılığını da göz ardı etmemek gerekir. Hariri ve ark.'nın 2009 yılındaki çalışmalarında da iki uçlu erkekler CİB yönünde daha yüksek puanlar almanın yanı sıra, CİB şeklindeki yan etki ile ilgili olarak, kadınlara göre, daha çok bilgi sahibi ve yardım arayışında olmuşlardır (29).

Psikotropların yan etkileri ile ilgili klinik görünüm cinsiyetler arasında farklı olabilir (30). Lityumla ilgili olarak, Aisenberg ve ark.'nın iki uçlu olgularla yaptıkları çalışmalarında sıklıkla istek ve uyarılma bozukluğu şeklinde izlenen CİB'in, daha çok erkek olgularda ortaya çıktığı belirtilmiştir (17). Cinsiyetler arasındaki

farklılıklar antipsikotik ilaca bağlı kilo alımı ve metabolik sendrom ile ilişkili yan etkiler, kardiyak aritmi ve cinsel işlev bozukluğu olarak bildirilmiştir (14). Pek çok durumda ise cinsiyete bağlı gibi görünen farklılıklar, yaş, hastalık ve vücut ağırlığı gibi yan etkileri etkileyen diğer etkenler ile ilişkili bulunmuştur (30).

Tablo 2. Kadın İU olgularda klinik özellikler

	Lityum	Ketiypapın ya da Ketiypapın+Lityum	Olanzapin ya da Olanzapin+Lityum	Analiz	
	s=6	s=12	s=10	f	p
Yaş	31,4±2,1	36,2±4,1	34,3±8,5	0,130	0,780
İUB başlangıç yaşı	23,7±2,6	25,5±3,4	24,3±3,2	0,148	0,766
Toplam epizot sayısı	4,9±1,3	3,5±0,7	4,3±1,5	0,242	0,790
Manik epizot sayısı	0,8±0,5	3,1±1,7	2,3±1,1	0,765	0,491
Depresif epizot sayısı	4,2±0,7	1,3±0,6	2,2±0,5	0,398	0,682
İGD (işlevselliğin genel değerlendirilmesi)	70	77,5±3,5	75±5	0,510	0,609

Tablo 3. Erkek İU olgularda klinik özellikler

	Lityum	Ketiypapın ya da Ketiypapın+Lityum	Olanzapin ya da Olanzapin+Lityum	Analiz	
	s=12	s=6	s=11	f	p
Yaş	42,4±8,2	42,8±13,2	32,4±6,9	4,213	0,024
İUB başlangıç yaşı	32,6±13,1	38,5±12,1	22,5±5,9	8,692	0,001
Toplam epizot sayısı	4,2±2,1	2,5±1,1	5,4±1,4	0,463	0,634
Manik epizot sayısı	3,2±1,5	1,2±0,5	4,6±1,6	0,258	0,775
Depresif epizot sayısı	0,8±0,5	1,5±0,8	0,7±0,2	2,927	0,072
İGD (işlevselliğin genel değerlendirilmesi)	94,6±8,7	68,1±13,8	78,2±18,2	0,874	0,113

Tablo 4. Kadın İU olgularda cinsel işlev puanları ve hormonal değişkenler

	Lityum	Ketiypapın ya da Ketiypapın+Lityum	Olanzapin ya da Olanzapin+Lityum	Analiz	
	s=6	s=12	s=10	f	p
ASEX	9,2±1,7	18,5±4,9	15,3±6,5	2,456	0,056
GRISS	43,8±3,6	32,2±12,7	35,7±11,1	1,997	0,175
PRL	14,5±3,3	19,5±9,6	20,6±5,2	2,234	0,102
FSH	9,3±1,2	6,4±1,1	7,3±1,8	2,245	0,109
LH	8,1±1,3	6,7±0,5	7,1±0,8	2,234	0,107
E2	42,8±12,2	78,5±27,5	59,9±26,4	1,279	0,345
FT	0,9±0,2	1,7±0,8	1,4±0,7	0,681	0,526

Tablo 5. Erkek İU olgularda cinsel işlev puanları ve hormonal değişkenler

	Lityum	Ketiypapın ya da Ketiypapın+Lityum	Olanzapin ya da Olanzapin+Lityum	Analiz	
	s=12	s=6	s=11	f	p
ASEX	11,2±2,8	15,3±6,1	11,6±5,8	1,844	0,176
GRISS	72,6±13,6	87,3±26,2	84,2±18,3	0,831	0,448
PRL	15,8±4,7	19,2±8,3	21,6±3,2	1,234	0,122
FSH	5,1±1,4	3,1±1,3	2,1±1	3,987	0,112
LH	7,2±0,9	8,2±1,3	5,3±0,7	4,448	0,318
E2	61,1±18,2	56,8±9,1	41,9±16,7	0,202	0,844
FT	4,3±2,1	4,9±2,2	8,1±6,1	0,611	0,567

Kadın ve erkeklerde antipsikotik ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamiği farklıdır ve vücut yapısı, diyet, sigara, eş zamanlı ilaç, egzersiz, madde kullanımı, hormonal durum gibi başkaca etkenlerden etkilenir. Farmakokinetik açıdan sadece olanzapin ve klozapin için plazma kan düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha yüksek saptanmıştır. Diğer taraftan prolaktin düzeylerindeki değişiklikler ve plazma homovalinik asit düzeyleri, antipsikotik ilaç tedavisi alan kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur.

Antipsikotiklerle ortaya çıkan cinsel işlev bozukluklarında prolaktin temel bir öneme sahiptir (31). Hiperprolaktineminin cinsel işlev bozukluklarından sorumlu düzeneklerden biri olabileceği, gonadal hormonların azalmasının her iki cinste libidoyu azaltabileceğinden söz edilmektedir. Atipik antipsikotiklerden sertindol, ketiapin, ziprasidon, aripiprazol, olanzapin ve klozapinin prolaktin düzeyleri üzerinde önemli bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Olanzapin kullananlarda prolaktin seviyeleri geçici ve doz bağımlı olarak artmakta, ketiapinle ise başlangıç dozlarından sonra artış olmamaktadır (32).

Çalışmamızda pitüiter ve gonadal hormonlar hem kadın hem erkek İUB tanılı olgularda her üç tedavi tipinde farklılık göstermemiş ve olağan sınırlar içerisinde saptanmıştır. PRL düzeyleri de benzer şekilde, her iki cinsiyet ve her üç tedavi tipinde farklılık göstermemiştir. Bu durumun, CİB'i PRL düzeylerinden bağımsız olarak yorumlamak yönünden önemli bir avantaj olduğunu düşünmekteyiz. Nitekim benzer PRL düzeyleri eşliğinde erkek olgularda, ASEX ve GRISS ile değerlendirilen cinsel işlev ve doyum her üç tedavi modelitesinde farklılık göstermemiştir. Buna karşılık kadın İUB tanılı olgularda ASEX ile değerlendirilen cinsel işlev tek başına lityum kullanan olgularda, ketiapin ve olanzapin kullanan olgulardan daha iyi görünmektedir. Benzer durum erkek olgularda izlenmemektedir. Bununla ilgili olarak, Aisenberg ve ark. 1996 yılına ait çalışmalarında, lityum kullanan İUB tanılı olgularda sıklıkla istek ve uyarılma bozukluğu şeklinde izlenen CİB'in, daha çok erkek olgularda ortaya çıktığını belirtmişlerdir (17).

Erkek iki uçlu olgularda GRISS puanlarının kadınlardan farklılaştığı olgular ketiapin ya da ketiapin ve lityumu birlikte kullanan olgulardır, lityum ve olanzapin ya da olanzapin ve lityumu birlikte kullanan olgular arasında cinsiyete özgü bir fark bulunmamaktadır. Oysa yazın incelendiğinde cinsel işlev bozukluğunun en sık risperidon ve en az ketiapin ile ortaya çıktığı belirtilmektedir (2,3,4,5,6,7,8,9,10). İlacın yol açtığı CİB yönünden ketiapini ya da olanzapini üstün bulan çalışmalar ise, yazında bir aradadır (7,32). Bizim bulgularımıza benzer şekilde Kelly ve Conley flufenazin, risperidon ve ketiapini 12 haftalık çift kör randömize bir çalışmada karşılaştırmışlar ve ketiapinin (%50), flufenazine (%78) göre daha düşük, ama risperidona (%42) göre daha yüksek oranda cinsel işlev bozukluğuna neden olduğunu bulmuşlardır (4). Aynı çalışmanın diğer bir ilginç sonucu da risperidonun hiperprolaktinemiye neden olmasına karşın, PRL artışına neden olmadığı saptanan ketiapin tedavisine oranla daha az cinsel yetersizliğe neden olduğunun gösterilmesiydi. Bu durum cinsel işlev bozukluğunda PRL artışının tek başına sorumlu olmadığını göstergesi olarak açıklanmıştır. Yakın tarihli bir metanalizde olanzapinin de yüksek oranda CİB ile birlikteliği vurgulanmaktadır (%40-60) (13). Bizim çalışmamızda CİB'in, olanzapin kullanan hastalarda daha kötü bulunmayışının bir nedeni kadın ve erkek

olguların ayrı ayrı değerlendirilmesi olabileceği gibi, bir nedeni de, hastalık süreleri diğer tedavi grupları ile benzer olsa da, olanzapin ya da olanzapin ve lityum kullanan erkek olgularımızın yaş ortalamasının daha küçük oluşu olabilir. Benzer şekilde, GRISS puanlarının kadınlardan farklılaştığı olguların ketiapin ya da ketiapin ve lityumu birlikte kullanan olgular olmasının nedeni, bu bireylerin yaşça daha büyük ve anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek depresif epizot sayısı ve daha düşük işlevsellik puanları olan olgular olması olabilir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı, her bir tedavi tipinde yer alan olgu sayısının azlığıdır. Bu noktada monoterapi ile izlenmekte olan hasta sayısının azlığından söz edebiliriz. İkinci ve daha önemli bir kısıtlılık ise sağlıklı kontrol grubunun olmamasıdır. Diğer taraftan, literatürde sağlıklı kontrol grubu bulduran tek çalışmada, CİB sağlıklı bireylerde oldukça yüksek oranlarda bulunmuştur (19). Dolayısıyla, sağlıklı bireylerdekinden farklılık göstermemesi dahi, bu hastalarda CİB'in bir sorun olmadığı anlamına gelmeyecektir.

Atipik antipsikotik ilaçların yan etkilerinde cinsiyet farklılıkları olabileceğine ilişkin bazı kanıtlar vardır. Cinsiyet farklılıkları ile ilgili temel mekanizmaların daha iyi anlaşılması için, bu konunun üzerine bir odak noktası ile gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Konuyla ilgili özgül veriler cinsiyet farkının klinik etkilerini anlamaya yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Haefliger T, Bönassac C. Atypical antipsychotics and sexual dysfunction: five case-reports associated with risperidone. *Encephale* 2006; 32:97-105.
2. Bobes J, Garc Portilla MP, Rejas J, Hern Ndez G, Garcia M, Villademoros F, Porras A. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side effects in patients with schizophrenia: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther* 2003; 29:125-147.
3. Montejó AL, Majadas S, Rico-Villademoros F, Llorca G, De La Gándara J, Franco M, Martín-Carrasco M, Agüera L, Prieto N; Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics. *J Sex Med* 2010; 7:3404-3413.
4. Kelly DL, Conley RR. A randomized double-blind 12 week study of quetiapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31:340-346.
5. Dossenbach M, Dyachkova Y, Pirildar S, Anders M, Khalil A, Araszkiwicz A, Shakhnovich T, Akram A, Pecenek J, McBride M, Treuer T. Effects of atypical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12 month results from the IC-SOHO study. *Eur Psychiatry* 2006; 21:251-258.
6. Westheide J, Cvetanovska G, Albrecht C, Bliesener N, Cooper-Mahkorn D, Creutz C, Hornung WP, Klingmüller D, Lemke MR, Maier W, Schubert M, Sträter B, Kühn KU. Prolactin, subjective well-being and sexual dysfunction: an open label study comparing quetiapine and risperidone. *J Sex Med* 2008; 12:2816-2826
7. Byerly MJ, Nakonezny PA, Bettcher BM, Carmody T, Fisher R, Rush AJ. Sexual dysfunction associated with second-generation antipsychotics in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an empirical evaluation of olanzapine, risperidone, and quetiapine. *Schizophr Res* 2006; 86:244-250.
8. Nakonezny PA, Byerly MJ, Rush AJ. The relationship between serum PRL 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* 2007; 33:203-216.
9. Nagaraj AK, Pai NB, Rao S. A comparative study of sexual dysfunction involving risperidone, quetiapine and olanzapine. *Indian J Psychiatry* 2009; 51:265-271.
10. Iagubov MI, Shtark LN. Sexual disturbances during the treatment with antipsychotics in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2011; 111:57-60.

11. Fujii A, Yasui-Furukori N, Sugawara N, Sato Y, Nakagami T, Saito M, Kaneko S. Sexual dysfunction in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34:288-293.
12. Zhang XR, Zhang ZJ, Jenkins TA, Cheng WR, Reynolds GP. The dose dependent effect of chronic administration of halperidol, risperidone and quetiapine on sexual behaviour in the male rat. *J Sex Med* 2011; 12:3345-3353.
13. Serreti A, Chiesa A. A metaanalysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26:130-140.
14. Seeman MV. Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than men. *Schizophr Bull* 2009; 35:937-948.
15. Majatas S, Rico-Villademoros F, Llorca G, De La Gandara J, Franco M, Martin-Carrasco M, Aguera L, Prieto N, Montejo AL. Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics. *J Sex Med* 2010; 7:3404-3413.
16. Ghadirian AM, Annable L, Belanger MC. Lithium, benzodiazepines and sexual function in bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1992; 149:801-805.
17. Aizenberg D, Sigler M, Zemishlany Z, Weizman A. Lithium and male sexual function in affective patients. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19:515-519.
18. Zuncheddu C, Carpiniello B. Sexual dysfunctions and bipolar disorder: longterm lithium treatment. *Clin Ter* 2006; 157:419-424.
19. vanBruggen M, vanAmelswoort T, Wouters L, Dingemans P, deHaan L, Linzsen D. Sexual dysfunction and hormonal changes in first episode psychosis patients on olanzapine and risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34:989-995.
20. Fountoulakis KN, Vieta I. Treatment of bipolar disorder: A systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11:999-1029.
21. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinik Versiyon. Ankara, Hekimler Yayın Birliği.
22. Özerdem A, Yazıcı O, Tunca Z et al. Mood Disorders Study Group, Psychiatric Association of Turkey and K Tırpan. Establishment of Computerized Registry Program for Bipolar Illness in Turkey: SKIP-TÜRK. *J Affect Disord* 2004; 73:112-124.
23. Akdemir A, Örsel S, Dağ I, Türkçapar H, Işcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4:251-259.
24. Karadağ F, Oral ET, Yalçın F. Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 13:107-114.
25. McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, Moreno FA, Delgado PL, McKnight KM, Manber R. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther* 2000; 26:25-40.
26. Soykan A. The reliability and validity of Arizona sexual experiences scale in Turkish ESRD patients undergoing hemodialysis. *Int J Impot Res* 2004; 16:531-534.
27. Rust J, Golombok S. The Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS). *Br J Clin Psychol* 1985; 24:63-64.
28. Tuğrul C, Öztan N, Kabakçı E. Golombok-Rust cinsel doyum ölçeğinin standizasyon çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 1993; 2:83-88.
29. Hariri A, Karadağ F, Gürol DT, Aksuy UM, Tezcan AE. Sexual problems in a sample of the Turkish psychiatric population. *Compr Psychiatry* 2009; 50:353-360.
30. Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss EM, Marksteiner J. Second generation antipsychotics: is there evidence for sex differences in pharmacokinetic and adverse effect profiles? *Drug Saf* 2006; 29:587-98.
31. Staller J. The effect of long-term antipsychotic treatment on prolactin. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16:317-326.
32. Knegeting H, Boks M, Blijd C, Castelein S, van den Bosch RJ, Wiersma D. A randomized open-label comparison of the impact of olanzapine versus risperidone on sexual functioning. *J Sex Marital Ther* 2006; 32:315-326.