

Hiperprolaktinemisi Olan Hastalarda Bromokriptin Tedavisinin Depresyon ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

Volkan TOPÇUOĞLU*, Duygu BİÇER**, Dilek GOGAS YAVUZ***, Aylan GIMZAL**,
Oğuzhan DEYNELİ***, Sema AKALIN****

ÖZET

Hiperprolaktinemisi olan hastalarda ruhsal belirtilere sıklıkla rastlanmaktadır. Bu çalışmada bromokriptin tedavisinin, hiperprolaktinemisi olan hastalarda depresyon ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran ve hiperprolaktinemisi olan 16 kadın hasta, diğer sistemik hastalıklar dışlandıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Bromokriptin dozları hastaların kan prolaktin düzeyleri 20 ng/dl'nin altında olacak şekilde ayarlanmıştır. Tedavinin başlangıcında hastalara Beck Depresyon Ölçeği, SCL-90-R Belirti Tarama Ölçeği ve SF-36 Yaşam Kalitesi ölçeği verilmiştir ve serum prolaktin düzeyleri normal sınırlara indikten 2 ay sonra ölçekler tekrar uygulanmıştır.

Hastalara verilen ölçeklerin sonuçlarına göre, başlangıçta hafif-orta şiddette depresyonu gösteren Beck Depresyon Ölçeği puanlarında tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p=0.0006$). Ayrıca, bu azalma serum prolaktin düzeylerindeki azalma ile korele bulunmuştur ($r=0.43$, $p=0.04$). SCL-90-R Belirti Tarama Ölçeği ve SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği puanlarında ise tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmamıştır.

Hiperprolaktinemisi olan hastaların depresif belirtilerinin düzeyinde bromokriptin tedavisi ile anlamlı azalmalar olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer bir sonuç elde edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Hiperprolaktinemi, depresyon, yaşam kalitesi, bromokriptin.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2003;6:147-151

SUMMARY

Effect of Bromocriptine Treatment on Depression and Quality of Life in Hyperprolactinemic Patients

Mental symptoms are frequently seen in hyperprolactinemic patients. The aim of this study is to investigate the effects of bromocriptine treatment on depression and quality of life in patients with hyperprolactinemia.

Sixteen female hyperprolactinemic patients who applied to the endocrinology department of Marmara University Medical School has been included into the study after the other systemic diseases have been excluded. The bromocriptine doses of the patients have been adjusted in a way that the blood levels of prolactin was kept below 20 ng/dl. At the beginning of the study the patients were asked to complete Beck Depression Scale, SCL-90-R Symptom Check List and SF-36 Quality of Life Inventory. The scales have been re-applied two months after the blood prolactin levels decreased to normal levels.

A statistically significant decrease in the scores of the Beck Depression Scale has been determined with bromocriptine treatment which showed mild to moderate depression initially ($p=0.0006$). This decrease has also been found to be correlated with the reduction of serum prolactin levels ($r=0.43$, $p=0.04$). No statistically significant decrease has been found with treatment according to the scores of SCL-90-R Symptom Check List and SF-36 Quality of Life Inventory.

There are some studies notifying that bromocriptine treatment significantly decreases the severity of the depressive symptoms of

* Yrd. Doç. Dr., ** Dr., ** Uz. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, *** Yrd. Doç. Dr., *** Uz. Dr., **** Prof. Dr., Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İSTANBUL

hyperprolactinemic patients. The results of our study were in line with these studies.

Key Words: *Hyperprolactinemia, depression, quality of life, bromocriptine.*

GİRİŞ

Hiperprolaktinemi, genç kadınlarda galaktore, adet düzensizliği veya infertilite ile seyreden, kronik seyirli olabilen bir bozukluktur (Thorner ve ark. 1998). Hastaların çoğunda prolaktin salgılayan bir hipofiz tümörü tespit edilir. Tümör nadiren büyür ve cerrahi girişim gerektirir. Çoğunlukla klinik durum stabil seyreder. Tedavi, belirtilerin kontrol altına alınmasına yönelik olarak yapılır (Koppelman ve ark. 1984).

Hiperprolaktinemi, metabolik değişiklikler yanında psikolojik değişikliklere de neden olmaktadır. Hiperprolaktineminin depresif bozukluklarla ilişkili olabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Fava ve ark. 1983, Koppelman ve ark. 1987). Hiperprolaktinemi olan 18 kadın hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların 1/3'ünün DSM-III kriterlerine göre major depresyon tanısı aldığı saptanmıştır (Mastrogiacomo ve ark. 1983). Bu hastalarda disforiden çok hostilitate ve irritabilite gözlenmiştir. Depresyon, anksiyete, somatizasyon ve öfke-hostilitate alt ölçeklerinden oluşan bir öz bildirim ölçeği olan Kellner Belirti Listesi'nin (KBL) kullanıldığı bir araştırmada hiperprolaktinemi olan hastalar, aile hekimliği kliniğine başvuran hastalarla, psikiyatri polikliniğine başvuran psikotik olmayan hastalarla ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Hiperprolaktinemi olan hastaların öfke-hostilitate alt ölçeğinde diğer gruplara göre daha yüksek puan aldıkları saptanmıştır. Hiperprolaktinemi olan hastaların KBL puanları ile psikiyatrik hastaların puanları benzer düzeyde bulunmuştur (Kellner ve ark. 1984). Hiperprolaktinemiye bağlı amenore olan kadınlar, amenore olan ancak serum prolaktin düzeyi normal olan kadınlar ve adet düzeni normal olan sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında ilk grupta hostilitate, depresyon ve anksiyete düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (Fava ve ark. 1983).

Dopamin agonisti olan ve prolaktin düzeylerini düşüren bromokriptinin hiperprolaktinemiye eşlik eden depresyon, anksiyete ve hostilitate belirtilerini azalttığını ve iyilik halini arttırdığını gösteren çalışmalar yapılmıştır (Buckman ve Kellner 1985, Koppelman ve ark. 1987).

Bu çalışmada, bromokriptin tedavisinin hiperprolak-

tinemisi olan hastalarda depresif belirtilerin düzeyi üzerine etkisi incelenmiştir. Ayrıca bromokriptin tedavisinin bu hastaların genel ruhsal belirti düzeyleri ve yaşam kaliteleri üzerine olan etkisinin incelenmesi de amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar:

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran ve hiperprolaktinemi saptanan 16 premenopozal kadın hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır. Çalışmanın protokolü Marmara Üniversitesi Hastanesi yerel etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

Tüm hastalarda manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı aksiyal tomografi ile hipofizde mikroadenom olduğu ortaya konmuştur.

Yapılan değerlendirmeler sonunda hastaların prolaktin dışındaki hipotalamo-hipofizer fonksiyon testleri normal bulunmuştur. Hiperprolaktinemi dışında başka bir tıbbi hastalığı olan veya o sırada herhangi bir ilaç tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tüm hastalar, çalışmanın başlangıcında ve serum prolaktin düzeyleri normal sınırlara indiğinde olmak üzere 2 kez değerlendirilmiştir. Hastaların ikinci değerlendirmesi, hedeflenen serum prolaktin düzeylerine ulaşıldıktan 2 ay sonra yapılmıştır. Hastalar 2.5-20 mg/gün dozlarında bromokriptin ile tedavi edilmiş ve serum prolaktin düzeyleri 20 ng/dl'nin altına ininceye kadar ilaç dozu aylık kontrollerde artırılmıştır.

Veri toplama araçları:

Hastaların psikiyatrik değerlendirmeleri aşağıdaki ölçekler ile yapılmıştır:

Belirti Tarama Ölçeği (SCL-90-R): Hem klinik hem de araştırma durumlarında, deneklerin ruhsal belirtilerinin dağılımını ve şiddetini belirlemek için ilk kez 1974'te Derogatis tarafından geliştirilmiş ve 1977'de aynı kişi tarafından gözden geçirilmiştir. Ölçek 'hiç' ile 'çok fazla' arasında beşli likert tipinde cevaplanan 90 madde ve 10 alt birimden oluşan bir öz bildirim ölçeğidir. Sorular, bugün dahil son 1 hafta göz önünde bulundurularak yanıtlanır. Dokuz alt birim şu şekilde adlandırılmıştır: somatizasyon, obsesif-kompulsif, kişilerarası hassasiyet, depresyon, anksiyete, hos-

tilite, fobik anksiyete, paranoid düşünce ve psikotizm. Ayrıca bir ek belirtiler alt birimi de tanımlanmıştır. Üç ayrı genel puan hesaplaması yapılmaktadır. Bunlar 1- Genel Belirti Düzeyi (GBD), 2-Pozitif Belirti Düzeyi (PBD), 3-Pozitif Belirti Toplamı'dır (PBT). Ülkemizde üniversite öğrencileri için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Dağ (1991) tarafından yapılmıştır.

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ): Depresyonun duygusal, bilişsel, somatik ve motivasyonel bileşenlerini ölçmek amacıyla Beck tarafından 1961'de geliştirilmiş bir öz bildirim ölçeğidir. '0' ile '3' arasında derecelendirilen dördümlük Likert tipinde cevaplanan 21 maddeden oluşmaktadır. Testten en düşük 9, en yüksek 63 puan alınabilir. Depresyonun şiddeti 4 derecede değerlendirilir; 5-9 puanlar arası normal, 10-18 puanlar arası hafif-orta, 19-29 puanlar arası orta-şiddetli ve 30-63 puanlar arası şiddetli depresyonu belirlemektedir. Ülkemizde üniversite öğrencileri için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Hisli (1989) tarafından yapılmıştır.

SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği: Klinik pratikte, araştırmalarda ve genel popülasyonda deneklerin sağlık durumunu değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Sağlık durumunu 8 alanda değerlendirir. Bu alanlar: 1- Sağlık probleminden dolayı fiziksel aktiviteleri yapmakta güçlük, 2- Fiziksel ya da duygusal problemlerden dolayı sosyal aktiviteleri yapmakta güçlük, 3- Fiziksel sağlık problemlerinden dolayı günlük aktiviteleri yapmakta güçlük, 4- Bedensel ağrı, 5- Genel ruh sağlığı (psikolojik olarak 'iyi' ya da 'kötü' olmak), 6- Duygusal problemlerden dolayı günlük aktiviteleri yapmakta güçlük, 7- Canlılık (enerji ve yorgunluk), 8- Genel sağlık algılayışıdır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirliği Koçyiğit ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmıştır.

Laboratuvar değerlendirilmesi:

Hastaların serum prolaktin düzeyleri *electrochemoluminescence immunoassay* (Roche elecsys 2010, Roche Diagnostic GmbH, Mannheim) yöntemi ile ölçülmüştür.

İstatistiksel analiz:

Tüm istatistiksel analizler SPSS for IBM-PC (SPSS inc.) paket programında gerçekleştirilmiştir. Gruplararası karşılaştırmalar, eşleştirilmiş gruplar için Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Korelasyon analizi Pearson testi ile değerlendirilmiştir. P değeri 0.05'ten küçük bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrası BDÖ puanları.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların tümü çalışmayı tamamlamıştır. Hastaların yaş ortalaması 29 ± 9 'du (ortalama ± standart sapma). Hastaların tedavi öncesi ve sonrası BDÖ puanları sırasıyla 12.6 ± 4.3 ve 6.7 ± 3.8 olarak bulunmuştur. Hastaların tedavi öncesi BDÖ puanları hafif düzeyde depresyonları olduğunu göstermektedir. Hastaların tedavi öncesi BDÖ puanları, tedavi sonrası puanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0.0006$) (Şekil 1).

Hastaların tedavi öncesi serum prolaktin düzeyleri 202.7 ± 149 ng/dl bulunmuş; tedavi ile 4.6 ± 5 ng/dl'ye düşmüştür. Tedavi öncesi ve sonrası serum prolaktin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.0001$).

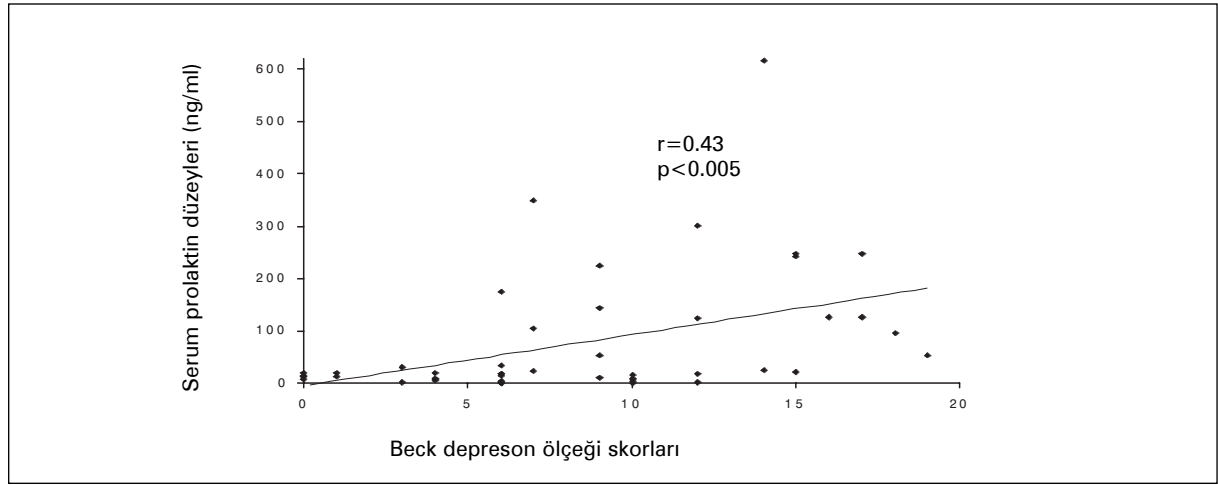
Tedavi sonrası, hastaların BDÖ puanları ile serum prolaktin düzeylerindeki düşme arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.43$, $p=0.04$) (Şekil 2).

SCL-90-R Belirti Tarama Ölçeği'nin genel belirti düzeyinde ve tüm alt ölçek puanlarında tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmamıştır; alt ölçeklerden sadece anksiyete alt ölçeğinin puanında tedavi sonrasında azalma olmasına karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye varmamıştır (Tablo 1).

SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği puanlarında da tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmemiştir (Tablo 2).

TARTIŞMA

Hiperprolaktinemisi olan hastalarda ruhsal belirtilerin



Şekil 2. BDÖ puanları ile serum prolaktin düzeyleri arasındaki korelasyon.

Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası SCL-90-R puanları

SCL-90-R	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Somatizasyon	1±0.8	1.2±0.8
Obsesif-kompulsif	1±0.5	1±0.8
Kişiler arası hassasiyet	0.81±0.4	0.69±0.5
Depresyon	0.88±0.4	0.80±0.6
Anksiyete	0.80±0.7	0.70±0.7
Hostilite	0.81±0.47	0.50±0.4
Fobik anksiyete	0.42±0.3	0.34±0.3
Paranoid düşünce	0.90±0.4	0.80±0.7
Psikotizm	0.38±0.2	0.38±0.2
GBD (Genel belirti düzeyi)	0.80±0.4	0.60±0.4

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası SF-36 puanları

SF-36	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Fiziksel aktivite güçlüğü	73.2±7	83.2±18
Sosyal aktivite güçlüğü	72±23	69±30
Günlük aktivite güçlüğü (fiziksel sağlık problemi)	73±37	79±37
Bedensel ağrı	68±19	62.7±26
Genel ruh sağlığı	61.9±13	63±11
Günlük aktivite güçlüğü (duygusal problemler)	64.2±40	81±31
Canlılık	61.6± 16	60± 14
Genel sağlık algılayışı	47.6± 17	54.9± 19

görüldüğünün bilinmesine rağmen bu iki durum arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır. Ancak üç olasılıktan bahsedilebilir. Bunlar 1- Hiperprolaktineminin merkezi sinir sistemi üzerine doğrudan etkisi vardır, 2- Hiperprolaktineminin diğer gonadal ya da adrenal hormonlar üzerinden disfori oluşturucu etkisi vardır, 3- Hiperprolaktinemi ve stres birbirinden bağımsız bir şekilde beyindeki dopamin düzeyinin azalmasına bağlı olarak ortaya çıkarlar (Buckman ve Kellner 1985).

Hasta grubumuzda BDÖ puanlarına göre hafif düzeyde depresyon olduğu ortaya konmuştur. Bu sonuç hiperprolaktinemi olan hastalardaki depresyonun genellikle hafif düzeyde olduğuna işaret eden çalışmalarla uyumludur (Fava ve ark. 1981, Kellner ve ark. 1984, Koppelman ve ark. 1987). Çalışmamızda bromokriptin tedavisi sonrası BDÖ puanları ile belir-

lenen depresyon belirtilerinin düzeylerinde azalma olmuştur. Ayrıca hastaların BDÖ puanlarındaki azalma, kan prolaktin düzeylerindeki azalma ile ilişkili bulunmuştur. Hiperprolaktinemi hastalarda bromokriptinin depresyon üzerindeki olumlu etkisi önceki çalışmalarda da bildirilmiştir. Hiperprolaktinemi olan 8 hastada bromokriptin tedavisinin serum prolaktin düzeylerini düşürerek depresyon, anksiyete ve hostiliteyi azalttığı gösterilmiştir (Buckman ve Kellner 1985). Koppelman ve arkadaşlarının (1987) çalışmasında 6 hastada, plasebo uygulanırken normal kontrollere göre yüksek olan Hamilton Depresyon Ölçeği puanlarında, bromokriptin tedavisine geçilince anlamlı bir azalma görülmüştür. Depresyonun oluşumunda dopaminerjik sistemin rolüne dair bulgular kesin olmamakla birlikte, depresyonda dopamin aktivitesinin azaldığı ve dopamin-1 reseptöründe işlev

bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Antidepresanlar sinaptik aralıkta dopamin iletimini artırırlar (Işık 2003). Bir dopamin agonisti olan pergolid tedaviye dirençli depresyonda antidepresan tedaviye eklendiğinde etkili bulunmuştur (Yazıcı 1999). Çalışmamızda bir dopamin agonisti olan bromokriptin tedavisi ile hastaların depresif belirtilerinde düzelmeleri, depresyonda dopaminergik hipoaktivitenin varlığını desteklemektedir. Theohar ve arkadaşları (1981) tarafından bromokriptinin imipramine benzer antidepresan etkisi olduğu da öne sürülmüştür.

Sonuç olarak bu çalışmada, hiperprolaktinemisi olan hastalarda görülen depresif belirtilerin bromokriptin tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir. Bromokriptinin serum prolaktin düzeylerini düşürmesi depresif belir-

tilerin düzelmesinde rol oynamış olabilir. Çalışmamızda SCL-90-R'nin anksiyete alt ölçeği dışında anksiyeteyi ölçen ayrı bir ölçeğin kullanılmaması bir eksiklik olabilir. Ayrıca hiperprolaktinemide libido azalması ve orgazm sıklığında azalma görülebildiğinden ve SF-36 cinsellik ile ilgili sorular içermediğinden, yaşam kalitesindeki değişiklikleri göstermede SF-36 yetersiz kalmış olabilir. Hiperprolaktinemisi olan hastalarda ruhsal belirtilerin tabloya eşlik edebileceği ve tedavi gerektirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bromokriptin tedavisinin hiperprolaktinemideki depresif belirtilere ve anksiyete ve hostilite gibi diğer ruhsal yakınmalara olan etkisi daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalarda gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

- Buckman M, Kellner R (1985) Reduction of distress in hyperprolactinemia with bromocriptine. *Am J Psychiatry*, 142:242-244.
- Dağ İ (1991) Üniversite öğrencilerinde belirti tarama ölçeğinin (SCL-90-R) geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2:5-12.
- Fava GA, Fava M, Kellner R ve ark. (1981) Depression, hostility and anxiety in hyperprolactinemic amenorrhea. *Psychother Psychosom*, 36:122-128.
- Fava M, Fava GA, Keller R ve ark. (1983) Psychosomatic aspects of hyperprolactinemia. *Psychother Psychosom*, 40:257-262.
- Hisli N (1989) Beck Depresyon Envanteri'nin üniversite öğrencileri için geçerliliği ve güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi*, 7:3-13.
- Işık E (2003) Depresyon etiolojisi. *Depresyon ve Bipolar Bozukluklar*, Ankara, Görsel Sanatlar Matbaacılık, s.114-117.
- Kellner R, Buckman MT, Fava GA ve ark. (1984) Hyperprolactinemia, distress and hostility. *Am J Psychiatry*, 141:759-763.
- Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N ve ark. (1999) SF-36 Yaşam kalitesi ölçeğinin Türk popülasyonunda geçerlik ve güvenilirliği. *Ege Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Dergisi*.
- Koppelman MCS, Jaffe MJ, Rieth KG ve ark. (1984) Hyperprolactinemia, galactorrhea and amenorrhea: retrospective assessment of 25 cases. *Ann Intern Med*, 100:115-121.
- Koppelman MCS, Parry BI, Hamilton JA ve ark. (1987) Effects of bromocriptine on affect and libido in hyperprolactinemia. *Am J Psychiatry*, 144:1037-1041.
- Mastrogiacomo I, Fava M, Fava GA ve ark. (1983) Postpartum hostility and prolactin. *Int J Psychiatry Med*, 12:289-294.
- Theohar C, Fischer-Cornelissen K, Akesson HO ve ark. (1981) Bromocriptine as antidepressant: double-blind comparative study with imipramine in psychogenic and endogenous depression. *Curr Ther Res*, 30:830-842.
- Thorner M, Vance M, Laws E ve ark. (1998) The anterior pituitary. *Williams Textbook of Endocrinology*, JD Wilson, DW Foster (Ed), 9. Baskı, Philadelphia, W.B. Saunders Company, s.249-340.
- Yazıcı O (1999) Tedaviye dirençli depresyon. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 9:68-77.