

Valproatın Kadın Üreme Endokrinolojisi Üzerine Etkileri

Dr. Fisun AKDENİZ*

ÖZET

Son yıllarda nörolojik kaynaklardan uzun süreli valproat sağaltımının adet düzensizliği, hiperandrogenizm ve polikistik over sendromu gibi üreme işlev bozuklukları ve insülin direnci ve/veya obezite gibi metabolik bozuklukların riskini artırdığı ileri sürülmektedir. Özellikle de 20 yaşından önce valproat sağaltımı başlananlarda polikistik over ya da hiperandrogenizm görülme sıklığı %80'lere varmaktadır. Genel kadın popülasyonunda polikistik over sendromu görülme sıklığı %3-4 ile %18-19 arasındadır. Özellikle temporal lob kökenli kompleks parsiyel nöbetleri olan epilepsi tanılı kadın hastalarda üreme işlev bozuklukları sık görülmesine rağmen, valproata maruz kalan kadın hastalarda hiperandrogenizm ve polikistik overlere daha sık rastlanmaktadır. İki uçlu duygudurum bozukluğu ve diğer ruhsal bozuklukların sağaltımında valproat kullanımı yaygınlaşmasına rağmen psikiyatri kaynaklarında valproat kullanımı ile ilişkili üreme endokrinolojisi bozuklukları üzerinde durulmamaktadır. Klinik olarak hiperandrogenizm ve polikistik over sendromu infertilite, osteoporoz, diabetes mellitus, kardiyovasküler komplikasyonlar ve endometriyal kanser gibi ciddi sağlık sorunları ile ilişkilidir. İki uçlu duygudurum bozukluğu tanılı kadın hastalarda uzun süreli valproat kullanımı ile hiperandrogenizm ve polikistik over sendromu arasındaki olası ilişkinin aydınlatılması gerekir. Konu ile ilgili bilgiler artıncaya kadar olası yan etki riskleri nedeniyle valproat kullanan kadın hastalarda uygun önlemler alınmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Valproat, üreme endokrinolojisi bozuklukları, hiperandrogenizm, polikistik overler, obezite

SUMMARY: The effects of valproate on female reproductive endocrine function

Recently, the findings from the neurology literature suggest that long-term antiepileptic treatment with valproate increases the risk of reproductive endocrine disorders (such as menstrual disturbances, hyperandrogenism and polycystic ovaries) and metabolic disorders (such as insulin resistance and/or obesity). In particular, when the valproate treatment started before the age of 20 years, the rates of polycystic ovaries or hyperandrogenism were as high as 80 percent. In the general female population, the prevalence of polycystic ovaries ranges from as low as 3 to 4% to as high as 18 to 19%. Even though reproductive endocrine disorders are common among women with epilepsy, especially with complex partial epilepsy of temporal lobe origin, hyperandrogenism and polycystic ovaries are more common among women exposed to valproate. The use of valproate in the treatment of bipolar disorder and other psychiatric disorders appears to be increasing rapidly. Surprisingly, the relation between valproate treatment and reproductive endocrine disorders has been ignored in the psychiatric literature. Clinically, hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome are linked to serious health problems, including infertility, osteoporosis, cardiovascular complications, diabetes mellitus, and endometrial cancer. There is a need for further research to elucidate the possible relationships between long-term administration of valproate and the risk of hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in women with bipolar disorder. Until more data on the issue is collected clinicians need to be alert to the possibility of these side effects in female patients and take appropriate clinical precautions in the management of women taking valproate.

Key Words: Valproate, reproductive endocrine disorder, hyperandrogenism, polycystic ovaries, obesity

*Yrd. Doç., Ege Ü. Tıp Fak., Anabilim Dalı, Afektif Hastalıklar Birimi, Psikiyatri Bl., İzmir.

GİRİŞ

İki uçlu duygudurum bozukluğu süregelen ve ataklarla (epizotlarla) seyreden bir ruhsal bozukluktur. Hastalığın yineleyici doğası nedeniyle yaşam boyu koruyucu ilaç kullanımı gerekmektedir. Ancak uzun süreli ilaç kullanımı beraberinde yan etki risklerini de taşımaktadır. Son yıllarda lityumun yanı sıra valproatın iki uçlu duygudurum bozukluğunun akut atak (epizot) sağaltımı dışında koruyucu amaçlı kullanımı ile ilgili yayınlar artmaktadır. Valproatın duygudurum düzenleyici olarak ya tek başına ya da ek sağaltım seçeneği olarak kullanımı yaygınlaşmaktadır. Valproatın gastrointestinal, hematolojik ve hepatotoksik yan etkileri iyi bilinmektedir ve bu nedenle kullanımı sırasında önlemler alınmaktadır. Son zamanlarda valproat kullanan epilepsi tanılı üreme çağındaki kadın hastalarda üreme işlevi ve metabolizma bozuklukları dikkat çekmiştir. Üreme endokrinolojisi bozukluğu olarak hiperandrojenizm ve/veya polikistik over sendromu (PKOS) bildirilmiştir.

Valproat ve Hiperandrojenizm/Polikistik Over Sendromu İlişkisi

İlk kez Margraf ve Dreifus (1981) valproat ile sağaltılan sekiz epilepsi tanılı kadın hastada amenore gözlemişlerdir. Son 10 yıldır Finlandiya'dan bu konu ile ilgili çalışmalar arka arkaya yayınlanmaya başlamıştır. Isojarvi ve arkadaşları (1993) 238 epilepsi tanısı ile izlenen ve antiepileptik ilaç kullanan kadın hastada, özellikle 20 yaş altında valproat sağaltımı başlananlarda adet düzensizliği, hiperandrojenizm ve uzun yıllardır valproat kullanan hastalarda hiperandrojenizm ve kilo alımı gözlemişlerdir. Isojarvi ve arkadaşları (1996) valproata bağlı adet düzensizliği olan kadın hastalarda insülin direncine (android ya da erkeksi obesite, hiperinsülinemi, yüksek dansiteli lipoprotein düzeyinde azalma, serum trigliserit düzeylerinde artma tablosu) daha sık rastlandığını belirtmişlerdir. Adet düzensizliği ve insülin direncinin, valproatın yol açtığı kilo alımına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Valproat kullanan hastaların yarısından çoğunda kilo alımı gözlenmektedir (Breum ve ark. 1992). Valproata bağlı kilo alımı yavaş ancak ilerleyici gidiş gösterir (Rattya ve ark. 1999). Kilo alımı hiperinsülinemi ve serum insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1'de (IGFBP-1) azalmaya yol açar. Bu nedenle hiperandrojenizm ve polikistik

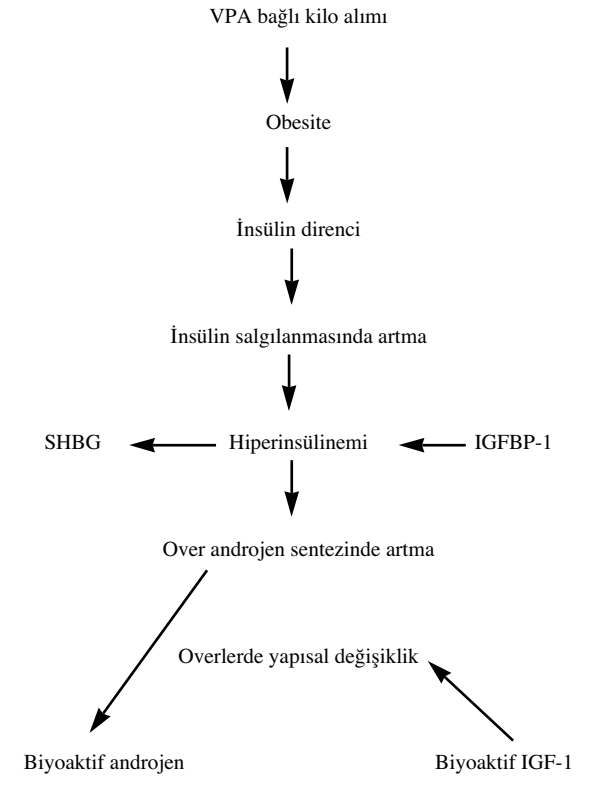
over sendromu gelişir (Şekil 1). Yine aynı grup (Isojarvi ve ark.1998, Isojarvi ve Tapanainen 2000) valproat sağaltımını sonlandırıp yerine lamotrijin başladıkları zaman, valproata bağlı endokrinolojik değişikliklerin (kilo alımı, overlerdeki kistlerin sayısı, serum testosteron düzeyleri ve hiperinsülinemi) düzeldiğini ve bozuklukların 6-12 ay içinde normale döndüğünü gözlemişlerdir. Finli ekibinin dışında, Murialdo ve arkadaşları (1997, 1998) da valproat sağaltımı alan epileptik kadın hastalarda ilaca bağlı olarak serum testosteron ve androstenodion düzeylerinde yükselme ve lüteal fazda progesteron düzeylerinde körleşme bildirmişlerdir. Bu iki grubun dışında konu ile ilgili olarak başka araştırmacılar olgu bildirileri yayınlamışlardır (Jones 1991, Sharma ve Jacobs 1997).

Valproatın üreme endokrinolojisi üzerine yaptığı yan etkilerin "gelişim" ile de bağlantısı üzerinde durulmuştur. Isojarvi ve arkadaşları (1993) 20 yaşın altında valproat kullanmaya başlayan genç kızlarda adet düzensizliği ve hiperandrojenizmin daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Vainionpaa ve arkadaşları (1999) 8 ile 18 yaş arası epileptik kızlarda sağlıklı kızlardan pubertal gelişim sırasında hiperandrojenizmin daha sık görüldüğünü ve pubertal gelişim ile birlikte hiperandrojenizm görülme sıklığının arttığını bildirmiştir. Sıçanlarda yapılan bir araştırmada valproatın üreme ve iskelet gelişimini geciktirdiği görülmüştür (Snyder ve Badura 1995). Sıçanlarda durum böyle iken valproat ya da diğer antiepileptik ilaçların kız çocuklarında ve ergenlerde büyüme ve cinsel gelişimini etkilemediği bildirilmiştir (Rattya ve ark. 1999).

Hiperandrojenizm ve Polikistik Over Sendromu

Valproatın yol açtığı ileri sürülen üreme endokrinolojisi ve metabolizma bozukluklarının varlığı ve patofizyolojisinin açıklanması günlük klinik açıdan önemlidir. Çünkü hiperandrojenizm ve/veya PKOS süregelen anovulasyon ve anovulator infertiliteğin %75'inden sorumludur. PKOS kadınlarda hiperandrojenizmin en sık rastlanan nedenidir. PKOS'nun belirtileri hirsutizm, adet döngüsü düzensizlikleri, obesite ve klasik polikistik over morfolojisidir. PKOS sırasında görülen hiperandrojenizmin klinik belirtileri hirsutizm, akne, erkeksi kellik ya da alopesi, kas kütlesinde artma, seste kalınlaşma ya da

ŞEKİL 1. Valproata Bağlı Hiperandrojenizm/PKOS'nun Olası Patogenetik Düzenegi (İsojarvi ve ark. 1996)



kliteromegali ve endokrinolojik belirtileri ise serum testosteron artışı ve luteinizan hormon (LH)-follikül uyarıcı hormon (FSH) oranında artıştır (Tablo 1). PKOS'u olan kadınlarda endometrium ve meme kanseri ve ayrıca osteoporoz riski artmıştır. PKOS olgularının yarısı obeştir. Obesite ile birlikte glikoz intoleransı ve Tip II diyabetes mellitus görülme sıklığı artar. Obesiteden bağımsız olarak da hiperinsülinemi ve periferik insülin direnci görülür. Ayrıca obesite ve insülin direnci kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (Franks ve White 1993, Rosenfield 1997, Dewailly 1997, Taylor 1998).

Valproatın Üreme Endokrinolojisi ve Metabolizma Üzerine Olan Yan Etkilerinin Olası Patogenezi

Valproat kısa zincirli bir yağ asididir. Valproat mitokondrial membrandan yağ asidi taşınmasında bir kofaktör olan karnitini azaltır. Karnitin yetersizliği yağ asitlerinin beta oksidasyonunu bozarak pek çok metabolik bozukluğa yol açabi-

lir. Bir afferent sinyal olan leptin, iştahın nöroendokrin yolla kontrolünde rol oynar. İlaça bağlı yağ hücre metabolizması bozukluklarında leptin salınımı azalır, ve sonucunda iştah ve kilo artar. Kilo alımı hiperinsülinemi ve dolayısıyla PKOS yapıyor olabilir. Ayrıca valproat glutamik asit dekarboksilaz etkinliğini uyarırken gamma-amino-bütirik asit transaminazı inhibe eder ve sonuçta beyinde GABA etkinliğini artırır, GABA agonisti gibi davranır. Nöropeptid Y sentezini ve hareketlerini etkileyerek besin alımı düzenlenmesinde efferent sinyal görevi yapan nöropeptid Y'yi etkileyebilir (Sharma ve Jacobs 1997). Ayrıca araştırmalarda GABA'nın eksitator GABA-A reseptörleri yoluyla direkt olarak gonadotropin hormon salıverici hormon (GnRH) nöronlarını uyardığı gösterilmiştir. LH ani salınımının GnRH nöronlarının senkronize olarak ateşlenmesi sonucu olduğu bilinmektedir. Deney hayvanlarında GABA'nın LH salınımı üzerine önleyici etki ettiği bildirilmiştir. Valproatın PKOS olan hastalarda ve pre ve postmenopozal kadınlarda gonadotropin salınım sıklığını ve/veya amplitüdünü etkileyip etkilemediği küçük bir örneklem üzerinde çalışıldığında bir değişiklik gözlenememiştir (Jones 1991, Popovic ve Spremovic 1995, Popovic ve ark. 1996).

Epilepsi ve Hiperandrojenizm İlişkisi

İsojarvi ve arkadaşlarının bildirdiği epileptik kadın hastalarda görülen hiperandrojenizm ve/veya PKOS'nun ilaca yani valproat sağaltımına mı yoksa epilepsi hastalığının yol açtığı endokrinolojik bozukluğa mı ait olduğu tartışma konusu olmuştur. İsojarvi ve arkadaşlarının çalışmalarında gözlenen üreme endokrinolojisi bozukluğunun epilepsi tipinden ve diğer antiepileptik ilaçlardan bağımsız olarak valproata bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Ancak epileptik kadınlarda özellikle temporal lob kökenli kompleks parsiyel epilepsisi olan kadın hastalarda üreme işlevi bozuklukları (anovulatuvar adet döngüleri, adet düzensizlikleri, infertilite, hipotalamik ve/veya hipofizer hormonlarda bozukluk ve gonadal steroidlerde değişiklikler) ve infertilite sık bildirilen durumlardır (Herzog ve ark. 1986, Nappi ve ark. 1994, Herzog 1996, Morrell 1998, Stoffel-Wagner ve ark. 1998). Örneğin, epilepsisi olan kadın hastalarda GnRH'a hipofizin yanıtı bozulmuştur, hipofizden LH pulsatif salınımı değişmiştir ve prolaktin salınımı artmıştır (Morell 1998).

TABLO 1. Polikistik Over Sendromunda Görülen Klinik ve Endokrinolojik Bozukluklar

Klinik Özellikler	Endokrinolojik Değişiklikler
● Hirsutizm/akne/alopesi ● Adet düzensizlikleri (oligomenore-amenore-anovulasyon) ● Obesite (BKİ>25) (Erkeksi şişmanlık, abdominal yağ oranı artışı)	● Serum testosteron düzeyi ↑ ● FSH ● LH ve LH/FSH (>2) ● Prolaktin ↑ ● Hiperinsülinemi ● Açlık kan şekeri ↑ ● Hiperlipidemi (HDL, HDL/kolesterol, trigliserit ↑)

Psikiyatri Kaynaklarında Valproat ve Hiperandrojenizm İlişkisi

Epilepsi literatüründe çok sayıda makale ve araştırma olmasına rağmen psikiyatri kaynakları ve araştırmacıları uzun süre bu konuya kayıtsız kalmışlardır. Konu ile ilgili çok sayıda editöre mektup (Garland ve Behr 1996, Irwin ve Masand 1998, Geller 1998, Eberle 1998, Johnston 1999) olmasına rağmen iki uçlu duygudurum bozukluğu olan kadın hastalarda valproatın üreme endokrinolojisi üzerine etkilerini araştıran tek çalışma vardır. Rasgon ve arkadaşları (2000) iki uçlu duygudurum bozukluğu tanısı olan 10 divalproeks ve 10 lityum kullanan kadın hastanın üreme işlevlerini incelemişlerdir. Lityum kullanan bir hastada polikistik over sendromu bildirilmiştir. Hiçbir hastada üreme hormonlarında normalden farklılık gözlenmemiştir. Araştırmacılar bu çalışmanın ön (pilot) çalışma olduğunu bildirmişlerdir. Valproata uzun süre maruz kalan genç kadınlarda hiperandrojenizm daha sık görülebileceği için ileriye dönük ve daha detaylı araştırma başlattıklarını bildirmişlerdir.

İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu ve Hiperandrojenizm İlişkisi

İki uçlu duygudurum bozukluğu olan kadın hastalarda valproatın üreme endokrinolojisini değiştirip değiştirmediğini araştırırken iki uçlu duygudurum bozukluğu ile ilişkili üreme endokrinolojisi bozukluğu olup olmadığını bilmek gerekmektedir. Günümüze kadar yayınlanan makaleleri incelediğimizde çok az sayıda olgu içeren açık çalışma ve bu konu ile ilgili olgu bildirilerinde hiperandrojenizm bildirilmiştir (Tablo 2). Bu çalışmaların ve olgu bildirilerinin içinde en çok olgu içeren yazı Matsunaga ve Sarai'nin (1993) çalışmasıdır. Bu çalışmada adet döngüsü ile duygudurum atakları arasında bağlantı görülen genç

kızlarda hiperandrojenizm gözlenmiştir ve bu çalışmanın sonuçları daha sonra tekrarlanamamıştır. Bu yayınlar iki uçlu duygudurum bozukluğu ile PKOS arasında bir ilişki olduğunu kanıtlamaktan uzaktır.

İki uçlu duygudurum bozukluğu olan kadın hastalarda valproatın endokrinolojik yan etkilerini araştırırken dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Sağaltımda kullanılan diğer psikotrop ilaçlar (lityum, antidepresan ve antipsikotik ilaçlar) üreme endokrinolojisi ya da metabolizma değişikliklerine yol açmaktadır. En sık kullanılan ve duygudurum düzenleyici olarak evrensel kabul gören lityumun üreme endokrinolojisi üzerine yan etkisi olmadığı bilinmektedir. Dişi sıçanlarda lityum uygulandığı zaman pro-östrojen lüteinizan hormon yükselişinin baskılandığını gözlemiştir (Banerji ve ark. 1982, Banerji 1988). Olasılıkla bunun sonucunda östrojen düzeyleri azalmaktadır. Ancak, sıçanlarla insanların östrojen döngüleri farklıdır ve insanlarda lityumun adet döngüsünü ve üreme hormonlarını etkilemediği görülmüştür (Baptista ve ark. 2000). Üreme hormonlarında değişiklik olmasa da lityum kullananların %11 ile 65'inde kilo alımı görülür. Kadınlarda daha fazla kilo artışı gözlenmiştir. Lityum kilo alımına yol açıyor olsa da glikoz metabolizmasında yaptığı değişiklikler ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Lityum sağaltımı sırasında hem hipohem de hiperglisemik yanıtlar görülmüştür (Baptista ve ark. 1995, Vestergaard ve ark. 1988). Genel olarak lityumun karbohidrat metabolizmasını etkilemediği kabul görmektedir.

İki uçlu duygudurum bozukluğunun sağaltımında antipsikotik ilaçlar da sık olarak kullanılmaktadır. Klasik antipsikotik ilaçlar ve risperidon hiperprolaktinemi ile birlikte kilo alımına yol açmaktadır.

TABLO 2. Ruhsal Bozukluklar ile Polikistik Over Sendromu/Hiperandrojenizm Arasındaki İlişki

Araştırmacı adı ve yılı	Hasta sayısı	Ruhsal bozukluk tanısı
Petho ve ark. (1982)	3	Şizofrenik bozukluk
Orenstein ve ark. (1986)	5	Somatoform bozukluk
Ghauziddin (1989)	1	İki uçlu duygudurum bozukluğu
Matsunaga ve Sarai (1993)	12	İki uçlu duygudurum bozukluğu
Bruce-Jones ve ark. (1993)	1	İki uçlu duygudurum bozukluğu
Jafantar ve ark. (1995)	5	Majör depresyon
	36	Bulimiya ile polikistik over sendromu arasında ilişki
Michael ve ark. (1996)	1	Biseksüel erotomani

Hiperprolaktinemi hipotalamustan GnRH pulsatif salınımını baskılar. Sonuç olarak, adet düzeni bozuklukları ve amenore görülür. Hiperprolaktinemi uzun sürer ise hipoöstrojenizm ortaya çıkar (Dickson ve Glazer 1999, Petty 1999, Dickson ve ark. 2000). Baptista ve arkadaşları (1997) sıçanlarda antipsikotik ilaç uygulanması sırasında ortaya çıkan hiperprolaktineminin yağ hücrelerinde insülin duyarlılığını bozduğunu (insülin direnci) ve glikoz intoleransına yol açtığını bildirmiştir. Ayrıca atipik antipsikotik ilaçlardan özellikle klozapin ve olanzapinin kilo alımı ile birlikte diyabetes mellitus görülme sıklığını artırdığı görülmüştür (Wirshing ve ark. 1998, Henderson ve ark. 2000, Melkersson ve ark. 2000). Antidepresan ilaçlar özellikle trisiklikler antidepresan ilaçlar (amitriptilin, imipramin ve klomipramin) norepinefrin, dopamin ve histamin reseptörleri üzerinden kilo alımına neden olur (Pijl ve Meinders 1996). Sıçanlarda akut trisiklik antidepresan ilaç uygulanmasının kan glikoz ve insülin düzeylerini etkilediği bildirilmiştir (El Dalhakhny ve ark. 1996). Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGİ) ise serotoninin karbohidrat alımını azaltıcı rol oynaması nedeniyle iştah azaltıcı etki göstermesi beklenmektedir. Ancak uzun süreli SSGİ kullanımı sonrası paradoksik olarak kilo alımı gözlenmiştir (Harvey ve Bouwer 2000). Valproatın kadın hastalarda üreme endokrinolojisi ve metabolizma üzerine yan etkilerini incelerken antipsikotik ve antidepresan ilaçların etkilerini dışlamak gerekir. Bu nedenle de iki uçlu duygudurum bozukluğu olan kadın hastalarda araştırmaların yapılması güçtür.

Valproat Kullanan Kadın Hastalarda Alınması Gereken Önlemler

Konu ile ilgili bilgilerimiz artıncaya kadar

ruhsal bozuklukların sağaltımında (sadece iki uçlu duygudurum bozukluğunda değil, davranışlarını kontrol edemeyenlerde, kişilik bozukluklarında ve sağaltımlara dirençli şizofrenik bozukluk sağaltımında) valproatı yaygın olarak kullanmayı sürdüreceğiz. Özellikle iki uçlu duygudurum bozukluğu olan kadın hastalar üreme çağlarının çoğunda bu ilaca maruz kalacaklardır. Valproatın üreme endokrinolojisi üzerine şüpheli yan etkileri nedeniyle kimi önlemler almak gerekmektedir.

1. Valproat kilo alımına yol açtığı için sağlıklı beslenme konusunda danışmanlık yapmak gerekir. Diyet ile birlikte fizik aktivitesini artırmak için önerilerde bulunmalıyız. Kilo alımı önlenilirse hiperandrojenizm riskini azaltmış olabiliriz.

2. Hasta izlemi sırasında kilo ve boyu ölçülerek beden kütlesi indeksi (BKİ) hesaplanmalıdır. Beden kütlesi indeksi (kg/m²) 19 ile 24.9 arasında normal, 25 ile 29.9 arasında olduğu zaman aşırı kilolu ve 30'un üstünde ise obezite olarak kabul edilir (Niewoehner 1998).

3. Valproat sağaltımı başlanırken hemogram ve karaciğer işlevleri ile birlikte kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri bakılmalıdır. Ayrıca bazal serum testosteron düzeyini bilmek gerekebilir. Üreme çağındaki kadınlarda serum total testosteron düzeyi 0.06 ile 0.82 ng/ml arasındadır, 1ng/ml'e kadar normal olarak kabul edilmektedir. İlaça başlarken ya da izlem sırasında serum testosteron düzeylerinde yükseklik saptanırsa doğum ve kadın hastalıkları uzmanlarından konsültasyon istenmesi uygundur. Hiperandrojenizm ve PKOS saptanırsa ve durum valproat ile bağlantılandırılırsa yarar-zarar hesapları yapılmalıdır.

4. Yine valproat sağaltımı başlanırken ve

izlem sırasında adet döngüsü öyküsü alınmalıdır. Menarş yaşı, adet kanaması süresi ve miktarı ve döngü uzunluğu belirlenmelidir. Hastalar adet düzenlerini izlemeleri ve değişiklik olduğu zaman izleyen hekime bildirmeleri için teşvik edilmelidir. Adet düzeni bozuklukları amenore (6 aydan uzun ya da üç döngüden daha fazla adet görme) ve düzenli adet (22-35 günde bir olup 2-7 gün sürmesi) görmeme olarak sınıflandırılır. Ardışık üç adet döngüsü adet düzensizliği görülürse doğum ve kadın hastalıkları uzmanlarından konsültasyon istenmelidir (Piontek ve Jisner 2000, Soares 2000).

KAYNAKLAR

- Banerji TK (1988) Luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin and testosterone. Lithium Therapy Monographs, Johnson FN (Ed), Basel, Karger AG, s. 51-62.
- Banerji TK, Parkening TA, Collins TW ve ark. (1982) Lithium: short-term and chronic effects on plasma testosterone and luteinizing hormone concentrations in mice. *Life Sci*, 30:1045-1050.
- Baptista T, Teneud L, Contreras Q ve ark. (1995) Lithium and body weight gain. *Pharmacopsychiat*, 28: 35-44.
- Baptista T, Molina MG, Martinez JL ve ark. (1997) Effects of the antipsychotic drug sulpiride on reproductive hormones in healthy premenopausal women: relationship with body weight regulation. *Pharmacopsychiat*, 30:256-262.
- Baptista T, Lacruz A, de Mendoza S ve ark. (2000) Endocrine effects of lithium carbonate in healthy premenopausal women: relationship with body weight regulation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 24: 1-16.
- Breum L, Astrup A, Gram L ve ark. (1992) Metabolic changes during treatment with valproate in humans: implication for untoward weight gain. *Metabolism*, 41:666-670.
- Bruce-Jones W, Zolose G, White P ve ark. (1993) Polycystic ovary syndrome and psychiatric morbidity. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 14:111-116.
- Dewailly D (1997) Definition and significance of polycystic ovaries. *Baill Clin Obstet Gynaecol*, 11:349-368.
- Dickson RA, Glazer WM (1999) Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizophr Res*, 35:S75-S86.
- Dickson RA, Seeman MV, Corenblum B ve ark. (2000) Hormonal side effects in women. Typical versus atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry*, 61 (Suppl. 3): 10-15.
- Eberle AJ (1998) Valproate and polycystic ovaries. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37: 1009.
- El-Dalhakhny M, Abdel el-Lay HA, Ammon HP (1996) Different effects of the antidepressant drugs imipramine, maprotiline and bupropion on insulin secretion from mouse pancreatic islets. *Arzneimittelforschung*, 46: 667-669.
- Franks S, White DM (1993) Prevalence of and etiological factors in polycystic ovarian syndrome. *Ann NY Acad Sci*, 687:112-114.
- Garland EJ, Behr R (1996) Hormonal effects of valproic acid? *J Am Acad Child Psychiatry*, 35: 1424-1425.
- Ghaziuddin M (1989) Polycystic ovary disease, manic depressive illness and mental retardation. *J Men Defic Res*, 33: 335-338.
- Geller B (1998) Dr. Geller replies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37:9-10.
- Harvey BH, Bouwer CD (2000) Neuropharmacology of paradoxical weight gain with selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Neuropharmacol*, 23:90-97.
- Henderson DC, Cagliero E, Gray C ve ark. (2000) Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry*, 157:975-983.
- Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL ve ark. (1986) Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal origin. *Arch Neurol*, 39:579-584.
- Herzog AG (1996) Polycystic ovarian syndrome in women with epilepsy: epileptic or iatrogenic? *Ann Neurol*, 39:559-560.
- Irwin M, Masand P (1998) Valproate and polycystic ovaries. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37:9.
- Isojarvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ ve ark. (1993) Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med*, 329:1383-1388.
- Isojarvi JIT, Laatikainen TJ, Knip M ve ark. (1996) Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol*, 39: 579-584.
- Isojarvi JIT, Rattya J, Myllylä VV ve ark. (1998) Valproate, lamotrigine and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol*, 43:446-451.
- Isojarvi JI, Tapanainen JS (2000) Valproate, hyperandrogenism, and polycystic ovaries. *Arch Neurol*, 57: 1064-1068.
- Jafantr S, Eden JA, Nguyent TV ve ark. (1995) Bulimia nervosa and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 9:113-117.
- Johnston HF (1999) More on valproate and polycystic ovaries. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38:354.
- Jones TH (1991) Sodium valproate-induced menstrual disturbance in young women. *Horm Res*, 35:82-85.
- Margraf JW, Dreifuss FE (1981) Amenorrhea following initiation of therapy with valproic acid. *Neurology*, 31:159.
- Matsunaga H, Sarai M (1993) Elevated serum LH and androgens in affective disorder related to the menstrual cycle: with reference to polycystic ovary syndrome. *Jpn J Psychiatry Neurol*, 47:825-842.

- Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE ve ark. (2000) Elevated levels of insulin, leptin and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry*, 61: 742-749.
- Michael A, Zolse G, Dinan TG ve ark. (1996) Bisexual erotomania with polycystic ovary disease. *Psychopathology*, 29:181-183.
- Morrell MJ (1998) Effects of epilepsy on women's reproductive health. *Epilepsia*, 39(Suppl. 8): 32-37.
- Murialdo G, Galimberti CA, Magri F ve ark. (1997) Menstrual cycle and ovary alternations in women with epilepsy on antiepileptic therapy. *J Endocrinol Invest*, 20:519-526.
- Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV ve ark. (1998) Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol*, 21: 52-58.
- Nappi C, Meo R, Di Carlo C ve ark. (1994) Reduced fertility and neuroendocrine dysfunction in women with epilepsy. *Gynecol Endocrinol*, 8:133-145.
- Niewoehner CB (1998) *Endocrine Pathophysiology*. Madison Connecticut, Fence Creek Publishing, s. 160-162.
- Orenstein H, Raskind MA, Wyllie D ve ark. (1986) Polysymptomatic complaints and Briquet's syndrome in polycystic ovary disease. *Am J Psychiatry*, 143:768-771.
- Petho B, Karczag I, Czeizel A ve ark. (1982) Familially accumulated schizophrenia in association with Stein-Leventhal syndrome. *Psychiatric Clin*, 15:206-211.
- Petty RG (1999) Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophr Res*, 35: S67-S73.
- Pijl H, Meinders AE (1996) Body weight change as an adverse effect of drug treatment. Mechanisms and management. *Drug Saf*, 14:329-42.
- Piontek CM, Wisner KL (2000) Appropriate clinical management of women taking valproate. *J Clin Psychiatry*, 61:161-163.
- Popovic V, Spremovic S (1995) The effect of sodium valproate on luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovary disease. *J Endocrinol Invest*, 18:104-108.
- Popovic V, Spremovic S, Eric-Marinkovic J ve ark. (1996) Effect of sodium valproate on luteinizing hormone secretion in pre and postmenopausal women and its modulation by naloxone infusion. *J Clin Endocrinol Metab*, 81:2520-2524.
- Rasgon NL, Altshuler LL, Gudeman D ve ark. (2000) Medication status and polycystic ovary syndrome in women with bipolar disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry*, 61:173-178.
- Rattya J, Vainionpaa L, Knip M ve ark. (1999) The effects of valproate, carbamazepine, oxcarbamazepine on growth and sexual maturation in girls with epilepsy. *Pediatrics*, 103:588-593.
- Rosenfield RL (1997) Current concepts of polycystic ovary syndrome. *Baill Clin Obstet Gynaecol*, 11:307-333.
- Sharma S, Jacobs HS (1997) Polycystic ovary syndrome associated with treatment with the anticonvulsant sodium valproate. *Current Opinion in Obstet Gynecol*, 9:391-392.
- Soares JC (2000) Valproate treatment and the risk of hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Bipolar Disord*, 2:37-41.
- Stoffel-Wagner B, Bauer J, Flügel D ve ark. (1998) Serum sex hormones are altered in patients with chronic temporal lobe epilepsy receiving anticonvulsant medication. *Epilepsia*, 39:1164-1173.
- Syndre PJ, Badura LL (1995) Chronic administration of sodium valproic acid slows pubertal maturation in inbred DBA/2J mice: skeletal, histological, and endocrinological evidence. *Epilepsy Res*, 20:203-211.
- Taylor AE (1998) Polycystic ovary syndrome. *Endoc Metabol Clin North Am*, 27:877-902.
- Vainionpaa LK, Rattya J, Knip M ve ark. (1999) Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol*, 45:444-450.
- Vestergaard P, Poulstrup I, Schou M ve ark. (1988) Prospective studies on a lithium cohort. *Acta Psychiatr Scand*, 78:434-441.
- Wirshing DA, Spellberg BI, Erhart SM ve ark. (1998) Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry*, 44:778-78.

RASİM ADASAL RUH SAĞLIĞI BİLİM ÖDÜLÜ

1. **Rasim Adasal Ruh Sağlığı Bilim Ödülü** kurucusu olduğu *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı* ve *Türkiye Sosyal Psikiyatri Derneği* işbirliğiyle düzenlemiştir. 1999 yılından beri verilmektedir.
2. Ödül, modern psikiyatriyi Türkiye’de yerleştiren ve kamuoyunda yaptığı çalışmalarla toplumla psikiyatriyi bütünleştiren **Prof. Dr. Rasim ADASAL**’ın adına konulmuştur. Onun hizmetlerinin gelecek kuşaklara aktarılması ve tanıtılması amacını taşımaktadır. Böylelikle ruh hekimi ve topluma mal olmuş bir kişilik olarak onun anısını canlı tutmak amaçlanmıştır.
3. Ödül, verildiği yıl esas olmak üzere, son beş yıl içinde ruh sağlığı ve hastalıkları alanında ülkemizde yapılmış ve yurt dışında yayınlanmış klinik çalışmalara verilmektedir.
4. Ödül jürisi her yıl Ankara Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı tarafından belirlenecek yedi kişiden oluşmaktadır. Ödül jürisi seçim sonucunu o yıl yapılan Ulusal Psikiyatri Kongresi’nde ilan edecektir.
5. Ödül için başvuru her yıl 01 Ocak-31 Temmuz tarihleri arasındadır.
6. Ödüle başvuran çalışmalar için daha önce ödül almamış olma koşulu vardır.
7. Ödül başvurusunda bulunan araştırmacının çalışmadaki ilk iki isimden biri olması ve özgeçmişi ile yayın listesini başvurusuna eklemesi gerekmektedir.
8. Başvuruların değerlendirilmesinden gözönüne alınacak temel ölçütler şunlardır:
 - i. Özgünlük
 - ii. Yöntemsel yetkinlik
 - iii. Ülkemiz bilim aktivitesini temsil niteliği
 - iv. Yayımlandığı dergi
9. Ödül jürisinde görev alanlar her çalışma için gerekçeli kişisel rapor hazırlayacak ve yapacakları sıralama değerlendirmede esas alınacaktır.
10. Ödül tutarı her yıl için ayrıca belirlenecek olup Türkiye Sosyal Psikiyatri Derneği tarafından karşılanacaktır.
11. **Ödül jürisi:** 38. Ulusal Psikiyatri Kongresinde 2002 yılı görevli jüri üyeleri
Jüri Başkanı: – Işık Sayıl – Coşkun Şarman
Jüri Üyeleri: – Saynur Canat
– Yıldırım B. Doğan
– Hakan Kumbasar
– İlkin İçelli
– Zeliha Tunca
– Şahika Yüksel