

ANTİPSİKOTİK CEVAP İLE PROLAKTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI*

Dr. HASAN MIRSAL**, Dr. MERT SAVRUN**, Dr. MUSTAFA SOYDAN**, Dr. ALAADDİN DURAN**, Dr. SONGÜL ÖZERTÜRK**

ÖZET

Bu çalışmada, haloperidolun prolaktin düzeyi üzerindeki etkisi ile antipsikotik etkinliği arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu amaçla, şizofreni veya şizoafektif bozukluk tanısı alan 15 hasta, 1., 2. ve 15. gün prolaktin değerleri ve KPDÖ skorlarındaki değişme açısından karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak prolaktin değerlerinin ilk 24 saat içinde anlamlı düzeyde artma eğilimi gösterdikleri, KPDÖ skorlarının ise 15 gün sonra anlamlı düzeyde düşme eğilimi gösterdiği gözlenmiştir. Elde edilen bulgulara göre akut dönemde prolaktin değerleri ile "antipsikotik etkinlik" arasında nasıl bir ilişki olduğunu yorumlamak mümkün olmamıştır.

SUMMARY

In this study, the relation between the antipsychotic efficacy of haloperidol and the effect of haloperidol on prolactin levels has been investigated. 15 patients diagnosed as schizoaffective disorder and schizophrenia compared by means of prolactin levels and changes in BPRS scores for the 1th, 2nd, and 15th days. As a results, it has been observed that prolactin levels tended to increase within the first 24 hours whereas BPRS scores had a tendency to decrease significantly after the fifteen days of treatment. With regard to these findings, it was not possible to determine the nature of the relation between the antipsychotic efficacy and prolactin levels during the acute period.

GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni hastalarında endokrin fonksiyonlarla ilişkili olarak yapılan çalışmalarda prolaktin sekresyonu önemli bir yer tutmaktadır. Uzun zamandan beri ön hipofizden prolaktin salınmasının dopamin tarafından inhibe edildiği bilinmektedir. Bu olay aynı zamanda, Santral Sinir Sistemi'nin dopaminerjik fonksiyonunun indirekt bir göstergesidir. Nöroleptiklerle tedavi sırasında prolaktin seviyesinin yükselmesi de oluşan dopaminerjik blokajla ilişkilidir. Bugüne kadar yapılan bazı çalışmalarda prolaktin seviyesi ve psikotik semptomlar arasında ters ilişki olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında prolaktin seviyesi ile psikotik alevlenme arasında pozitif ilişki olduğunu bildiren çalışmalarda vardır. Çelişkili sonuçlar varolmasına rağmen şimdilik şizofreni hastalarında bazal prolaktin seviyesinin normal sınırlarda olduğu kabul edilmektedir. Normal birey ve şizofreni hastalarında antipsikotiklere (nöroleptiklere) verilen prolaktin ce-

vapları benzer bulunmuştur (*Kayaalp 1986, Wyatt ve ark. 1989*).

Prolaktin, hipofiz ön lobundan salgılanan ve yapıca büyüme hormonuna benzeyen peptid yapılı bir hormondur. Molekül ağırlığı 23.000 olup, 198 amino asitten meydana gelen lineer bir peptittir. Prolaktinle ilgili deneysel çalışmalar koyun prolaktinini kullanılarak yapılmaktadır. Prolaktinin en önemli fonksiyonu gebelik sırasında meme bezlerinin laktasyon için hazırlanması ve doğum sonunda laktasyonun sürdürülmesidir. Prolaktinin aşırı salgılanması durumlarında, ön hipofizdeki gonadotrop hücrelerde Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) ve Luteinizan Hormon (LH) yapımı ve salgılanması inhibe olur. Bunun sonucunda kadınlarda amenore, erkeklerde libido azalması, impotens, oligospermi ve kısırlık gelişebilir. Prolaktin meme bezlerindeki epitel hücrelerinde mRNA sentezini artırır, buna bağlı olarak süt proteinlerinin yapımı hızlanır. Hücrede cAMP düzeyini artırmaz ancak var olan nükleoditin etkinliğini artırır. Prolaktinin hipofonksiyonunda, büyüme hormonu eksikliğinde olduğu gibi azot itrahi azalır ve azot retansiyonu oluşur.

* 30. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde Poster bildiri olarak sunulmuştur (27-30 Eylül 1995, İSTANBUL)

** İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

İnsanda prolaktin plazmada devamlı olarak vardır. Plazma düzeyi gün içi ritim gösterir. Gebelik sırasında plazma prolaktin düzeyi artar ve doğum sonunda pik yapar. Emzirme prolaktin salgısı için en güçlü doğal uyaranlardan birisidir. Doğum sonu, emzirme olmasa da prolaktin plazma seviyesi yüksektir. Orgazm, uyku, fizik egzersiz ve stresli durumlar prolaktin salgılanmasının diğer uyaranlarıdır. Ön hipofizden prolaktin salgılanması hipotalamus tarafından kontrol edilir. Hipotalamusun prolaktin salgılanması üzerindeki egemen etkisinin inhibisyon olduğu sanılmaktadır. Kontrolü sağlayan madde, Prolaktin İnhibe Edici Faktör (PİF) adı verilen bir maddedir. Bu maddenin dopamin olduğu kabul edilmektedir. Diğer PİF türevlerinin GAP (GnRH-Gonadotropin Releasing Hormon-'a eşlik eden faktör) ve GABA (Gamaaminobütirik asit) olması muhtemeldir. Hipotalamustan salgılanan Prolaktin Releasing Faktör (PRF)'ün ön hipofizde prolaktin salgılanmasının kontrolüne katkıda bulunduğu sanılmaktadır. Bu maddenin VIP (Vasoaktif İntestinal Polipeptid) olduğu ileriye sürülmüştür (*Kayaalp 1986*).

Prolaktinin ilaç amacıyla çıkarılmış bir müstahzarı yoktur. Farelerde uzun süre prolaktin enjeksiyonu meme kanseri sıklığını artırmıştır. İnsanda su ve tuz tutulmasına neden olur. Dopamin ve dopamin agonisti ilaçlar prolaktin salgısını azalmaktadır: Bromokriptin mezilat, Lisurid, Pribedil, Nisergolin, Pergolit gibi. Dopamin reseptörlerini bloke eden veya sinir uçlarından dopamini boşaltan ilaçlar prolaktin salgılanmasını artırır: Nöroleptikler, Metaklopramid, Klonidin, Reserpin, Metildopa, Domperidol gibi. Prolaktin salgılanması ile östrojenler, tiroid fonksiyonları, serotonerjik sistem ve diğer birçok endokrin sistemle ilgili olarak çeşitli görüşler ileriye sürülmüştür. Örneğin serotonerjik stimülasyon prolaktin salgılanmasını artırmaktadır (*Kayaalp 1986, Wyatt ve ark. 1989*).

Nöroleptik ilaçlar esas olarak beyinde, tüberoinfundibular, ekstrapiramidal ve mezolimbik-mezokortikal dopaminerjik yollar üzerinde etkilidir. Prolaktin, salgılanması üzerindeki etkilerinin tüberoinfundibular dopaminerjik yolda D2 reseptörlerinin blokajına bağlı olduğu ileri sürülmektedir (Rao ve ark. 1980). Nöroleptik ilaçların antipsikotik etkinliklerini ölçmek için değişik nörokimyasal, nörofizyolojik ve davranışsal metodlar kullanılmıştır. Ancak bu metodları insan üzerinde uygulamak zordur. Antipsikotik etkinliğin insanda nörokimyasal olarak değerlendirilmesi için kullanılan yöntemlerden biri prolaktin seviyesinin ölçülmesidir. Rao ve ark. (1980) tarafından yapılan bir çalışmada plazma haloperidol düzeyi ve prolaktin düzeyi arasında lineer

bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki belirli bir haloperidol pencere aralığında araştırılmıştır. Ancak plazma prolaktin düzeyi ile hastanın servis içindeki davranışlarını değerlendiren skala ve yan etki skalası skorları arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bu çalışmada, plazma prolaktin seviyesindeki yükselmenin hastanın ilaca olan uyumunun değerlendirilmesinde kullanılabileceği yorumu yapılmıştır. Ravichandran ve ark. (1984) tarafından yapılan bir çalışmada haloperidol dozu ile prolaktinin akut dönemdeki yükselmesi arasında ilişki bulunamamıştır. Bunun yanında RDC (Research Diagnostic Criteria)'ya göre şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı alan bu hastalarda, bazal prolaktin seviyeleri kadınlarda daha yüksek bulunmuş ve haloperidol verildikten sonra plazma prolaktin seviyesinin kadın hastalarda daha fazla artma eğilimi olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmanın amacı, şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı alan hastalarda plazma prolaktin değerleri ile "antipsikotik etkinlik" arasındaki ilişkiyi tedavinin akut döneminde araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Kliniği'ne Ocak 1994-Eylül 1994 tarihleri arasında yatan 15-45 yaşları arasında, ICD (International Classification of Diseases) 10 kriterlerine göre şizofreni veya şizoaffektif bozukluk tanısı alan, son bir ay içinde prolaktin seviyesi üzerine etkili olabilecek herhangi bir ilaç alma anamnezi ve ilaç tedavisi gerektirecek fiziksel bir hastalığı olmayan 9 kadın 6 erkek hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların yakınlarından, kliniğe yatış formu dışında, çalışmanın mahiyeti anlatılarak sözlü kabul alınmıştır. Yaş ve cinsiyet olarak denkleştirilmiş, fiziksel bir hastalığı olmayan ICD 10 kriterlerine göre Depresif nöbet veya Tekrarlayıcı depresif bozukluk tanısı alan, son bir aydan beri ilaç kullanmayan 10 poliklinik hastası kontrol grubunu oluşturmuştur. Kadın hastalarda, prolaktin salgılanmasının doğal artışlarını en az düzeye indirmek için bazal prolaktin değerleri menstrüel siklusun birinci döneminde ölçülmüştür.

Bu kriterleri karşılayan hastalar ilaç verilmeden yapılandırılmış klinik görüşme ölçeği ve beş dereceli Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) kullanılarak değerlendirilmiş ve sabah 8:00-9:00 arasında bazal prolaktin değeri için kan alınmıştır. Aynı gün prolaktin için kan alımından sonra paranteral yoldan iki eşit dozda 20 mg/gün haloperidol ve 10 mg/gün biperiden başlanmıştır. 24 saat sonunda KPDÖ ve prolaktin ölçümü tekrarlanarak, bundan

sonraki ilaç dozu ayarlamaları klinik duruma göre yapılmış ve 15 gün sonunda dosya üzerinden retrospektif olarak değerlendirilmiştir. KPDÖ ve prolaktin ölçümü 15 gün sonra tekrarlanmıştır. Hastaların prolaktin değerleri ACS:180 sistemi kimyasal ışımaya yöntemi ile ng/ml olarak hesaplanmıştır. Birinci günden sonraki tedavi modalitesinin ayarlanması hastayı klinik olarak takip eden hekim tarafından yapılmış, herhangi bir nedenle ilaç değişimi veya tedavi modalitesinde değişim yapılan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu nedenle çalışma boyunca izlenen hasta sayısı 30 olmasına rağmen değerlendirmeye alınan hasta sayısı 15'tir. Kontrol grubu olarak seçilen hastaların sadece bazal prolaktin değerleri ölçülmüş ve araştırma grubunun bazal prolaktin değerleri ile karşılaştırılmıştır.

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Çalışmaya 9 kadın, 6 erkek hasta alınmıştır. ICD 10 kriterlerine göre hastaların 10'u şizofreni, 5'i şizoaffektif bozukluk tanısı almıştır (Tablo 1). Hastaların yaş ortalaması 33.80 (sd=9.26), ortalama hastalık süresi 6.87 yıl (sd=7.56), çalışma boyunca kullanılan ortalama haloperidol dozu 201.67 mg/15 gün (sd=68.55), beş dereceli KPDÖ skorları ortalamaları sırasıyla (1., 2., 15. gün); 27.87 (sd=6.62), 24.47 (sd=7.15), 10.67 (sd=7.35), sırasıyla (1., 2., 15. gün) plazma prolaktin ortalama değerleri; 9.48 ng/ml (6.66), 25.96 ng/ml (sd=13.41), 64.11 ng/ml (sd=51.91) olarak saptanmıştır. Hastaların KPDÖ skorları ve prolaktin değerleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

TABLO 1 - HASTALARIN ICD 10 TANILARI (WHO 1992)

| Tanı | n |
|-----------------------|---|
| Paranoid şizofreni | 3 |
| Ayrışmamış şizofreni | 5 |
| Rezidüel şizofreni | 2 |
| Şizoaffektif bozukluk | 5 |

Şekil 1. KPDÖ skorlarındaki ortalama düşmeyi ve Prolaktin değerlerindeki ortalama artışı göstermektedir (KPDÖ: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği, P:Prolaktin).

Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet olarak denkleştirilmiş depresif hastaların bazal prolaktin değeri ortalaması 10.18 ng/ml (sd=6.79) olup, araştırma grubunun bazal prolaktin değeri ortalaması ile istatistiksel fark yoktur ($t=0.41$, $df=23$, $p>0.05$). Kontrol

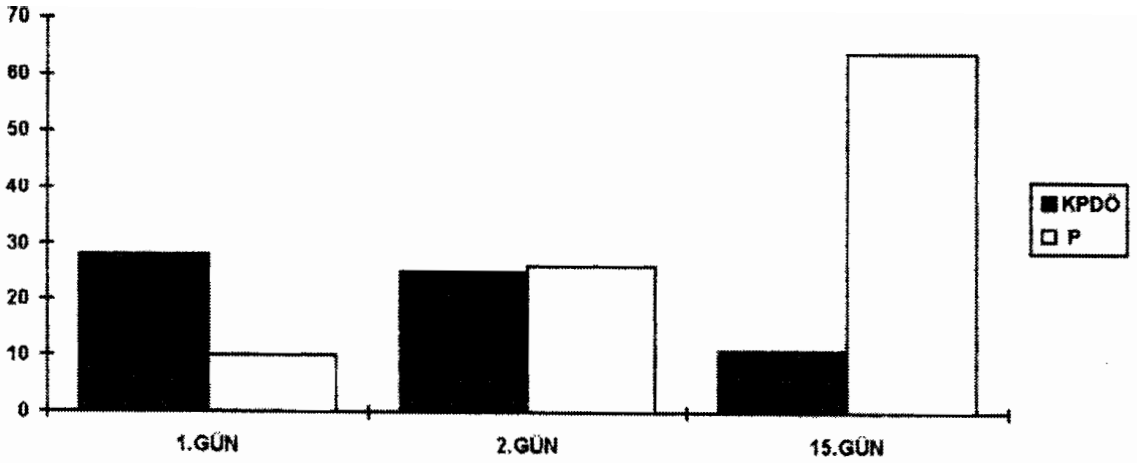
grubu olarak seçilen populasyonun depresif bozukluk olması yorum yapmayı güçleştirmesine rağmen, bu sonuçlar şizofrenide prolaktin değerlerinin normal olduğu şeklindeki literatür bulguları ile uyumludur (Hitzeman ve ark. 1984, Meltzer ve ark. 1974, Ravichandran ve ark. 1984, Wyatt ve ark. 1989). Ayrıca bu hastaların daha önce nöroleptik kullanmış olmaları yorum yapmayı zorlaştıran diğer bir faktör olmaktadır.

Hastaların birinci ve ikinci gün değerlendirilen KPDÖ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken, 1. ve 2. gün ölçülen prolaktin değerleri arasında ileri derecede anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($t=4.36$, $df=28$, $p<0.001$). İkinci ve 15. gün arasında KPDÖ skorları ileri derecede anlamlı istatistiksel bir farklılık gösterirken ($t=5.21$, $df=28$, $p<0.001$), 2. ve 15. gün arasındaki prolaktin değerlerindeki istatistiksel farklılık orta düzeye düşmüştür ($t=2.76$, $df=28$, $p<0.05$).

Bu çalışmada, prolaktin yükselmesi ile haloperidol dozu arasındaki ilişki vaka sayısı azlığı nedeniyle ve çalışmanın planı gereği değerlendirilememiştir. Ancak kaba bir gözlem olarak birinci gün verilen haloperidol dozu eşit olmasına rağmen, hastalardaki 24 saat sonra alınan kan örneklerinde prolaktin yükselmelerinde bireysel değişkenlikler olduğu söylenebilir. Bunun yanında yine istatistiksel bir değerlendirme yapılmamasına rağmen, 15 gün sonunda ortalama olarak yüksek doz haloperidol kullanan hastalarda prolaktin değerleri daha fazla artma eğilimi göstermiştir. Bu sonuç, belli bir doz aralığında yapılan çalışmalarda haloperidol dozu ile prolaktin yükselmesi arasında pozitif bir ilişki bildiren literatür bulguları ile uyum göstermektedir (Gruen ve ark. 1978, Swigar ve ark. 1984).

Vaka sayısı az olduğu için tanı alt gruplarındaki plazma prolaktin seviyeleri arasında detaylı istatistiksel değerlendirme yapılamamasına rağmen, psikiyatrik tabloya daha çok negatif şizofrenik semptom ve bulguların eşlik ettiği iki rezidüel şizofreni vakasında bazal prolaktin değerlerinin çok düşük olması dikkati çekmiştir. Bu gözlem bir anlamda klasik bilgilerle çelişmektedir (Meltzer ve ark. 1974, Rao ve ark. 1980, Ravichandran ve ark. 1984). Çünkü dopaminerjik hipoaktivitede prolaktin seviyesinin artması beklenir. Ancak daha önce nöroleptik kullanılmış olmasının reseptör sensitivitesinde yaptığı değişiklikler bu sonucu etkiliyor olabilir (Kayaalp 1986, Wyatt ve ark. 1989).

Araştırma grubundaki kadın ve erkek hastalar arasındaki bazal prolaktin değerleri farklılık göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Kadınlarda; 10.01 ng/ml, erkeklerde; 7.52



Şekil 1: KPDÖ skorlarındaki ortalama düşmeyi ve Prolaktin değerlerindeki ortalama artışı göstermektedir. (KPDÖ: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği, P: Prolaktin).

ng/ml). Bu farklılık ikinci ve 15. gün alınan prolaktin değerleri için de geçerlidir ancak onbeşinci gün ölçülen değerler istatistiki olarak farklılık göstermektedir. Kadın hastalarda daha fazla yükselme gözlenmiştir ($t=2.02$, $df=13$, $p=0.05$). Bu bulgular literatür ile uyumlu bulunmuştur (Rao ve ark. 1980, Ravichandran ve ark. 1984). Ancak onbeşinci gün alınan kan örneklerinde, kadın hastalarda kan prolaktin seviyesinin daha yüksek bulunması menstrüel siklusla ilişkili olabilir.

Rutin uygulama çerçevesinde tüm hastalara yan etki için biperiden verildiğinden prolaktin yükselmesi ve ekstrapiramidal yan etkiler arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Ancak bir gözlem olarak 15 gün sonunda prolaktin yükselmesi fazla olan hastalarda daha fazla biperiden kullanıma eğilimi olduğu ve bu hastalarda genellikle bu süre sonunda tedavi modalitesinde değişme (Elektrokonvulsif tedavi veya diğer bir ilaç) yapıldığı söylenebilir.

Sonuç olarak vaka sayısının azlığı nedeniyle kesin yargılara varılamamakla birlikte, elde edilen bulgulara göre; haloperidolun prolaktin yükselmesi üzerindeki etkisinin oldukça akut olduğu, bir süre sonra sabitleşme eğilimi içine girdiği, buna karşılık "antipsikotik etkinliğin" daha uzun sürede ortaya çıktığı söylenebilir. Ayrıca prolaktin seviyesi üzerinde birçok faktörün etkili olması (Kayaalp 1986, Rao ve ark. 1980, Ravichandran ve ark. 1984, Wyatt ve ark. 1989), prolaktin yükselmesi ile "antipsikotik etkinliği" değerlendirme arasındaki ilişkiyi karmaşık hale getiriyor olabilir ve bu durum, bu konuda yapılacak araştırmaların çok ayrıntılı planlanması

gerektiğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- Gruen PH, Sachar EJ, Langer G, et al: Prolactin Responses to Neuroleptics in Normal and Schizophrenic Subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 35:18-116, 1978.
- Hitzeman R, Hirschowitz J, Hitzeman B, Garver D: The Prolactin Response in Schizophrenic, Schizophreniform, and Manic Disorders. *Biological Psychiatry*, 19 (6):913-918, 1984.
- Kayaalp O: *Tıbbi Farmakoloji*, Cilt:3, s.2455-2477, Ulucan Matbaası, Ankara, 1986.
- Meltzer HY, Sachar EJ, Frantz AG: Serum Prolactin Levels in Unmedicated Schizophrenic Patients. *Arch Gen Psychiatry*, 31:546-569, 1974.
- Rao VAR, Bishop M, Coppen A: Clinical State, Plasma Levels of Haloperidol and Prolaktin: A Correlation Study in Chronic Schizophrenia. *B J Psychiatry*, 137:518-521, 1980.
- Ravichandran GK, Ru R-B, Shvartsburd A, Misra CH, Ho BT, Smith RC: Prolactin Response to Single and multiple Doses of Haloperidol in Schizophrenic Patients. *Psychiatry Research*, 11:61-69, 1984.
- Swigar ME, Jaltow PI, Goicoechea N, Opsahl C, Bowers MB: Ratio of Prolactin to Haloperidol and Early Clinical outcome in Acute Psychosis. *Am J Psychiatry*, 141: (10) 1281-1283, 1984.
- WHO: *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders, clinical descriptions and diagnostic guidelines*, Oxford University Press, Geneva, 1992.
- Wyatt RJ, Kirsh DG, Delisi LE: Schizophrenia: biochemical, endocrine and immunological studies. In *Comprehensive Textbook of Psychiatry V* (eds. Harold I. Kaplan, Benjamin J. Sadock). Williams and Wilkins, pp.717-732, 1989.