

Şizofrenik Hastalarda Olanzapin ve Haloperidolün Serum Prolaktin Düzeyleri Üzerine Etkileri

Ertuğrul EŞEL*, Mustafa BAŞTÜRK**, A. Saffet GÖNÜL***, Mustafa KULA****, M. Tayfun TURAN*, İhsan YABANOĞLU***, Seher SOFUOĞLU****

ÖZET

Yeni antipsikotiklerin tuberoinfundibuler yolakta dopamin blokajı yapmadıkları için klasik antipsikotiklere göre daha az prolaktin yükselmesine neden oldukları ileri sürülmektedir. Bu çalışmada erkek şizofrenik hastalarda olanzapin ve haloperidolün serum prolaktin düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 29 erkek şizofrenik hasta alındı. 2 haftalık ilaçtan arındırma döneminin sonunda, hastalardan 15'ine 6 hafta süreyle 10 mg/gün sabit dozda olanzapin, 14'üne ise yine 6 hafta süreyle 10 mg/gün sabit dozda haloperidol verildi. On beş sağlıklı denek kontrol grubu olarak alındı. Hasta gruplarında tedavi öncesi ve sonrası prolaktin düzeyleri ölçüldü ve gruplar arası değerler karşılaştırıldı. Altıncı haftanın sonunda, olanzapin grubundaki prolaktin değerleri haloperidol grubunun değerlerinden anlamlı derecede düşük ve kontrol grubununkinden farksız bulundu. Prolaktin değerleri ile herhangi bir klinik değişken arasında ilişki bulunamadı. Sonuçlarımız kısa süreli olanzapin tedavisinin serum prolaktin değerleri üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını gösterdi. Bu bulgu önceki çalışmalarla uyumludur ve olanzapinin dopamin nörotransmisyonu üzerindeki farklı etkisine bağlanabilir.

Anahtar Sözcükler: Prolaktin, olanzapin, haloperidol, atipik antipsikotikler, şizofreni, dopamin.

KLİNİK PSİKIYATRİ 2000;3:246-249

SUMMARY

Effects of Olanzapine and Haloperidol on Prolactin Levels in Schizophrenic Patients

It has been proposed that new atypical antipsychotics causes

* Yrd. Doç. Dr., ** Doç. Dr., ***Uz. Dr., **Dr., ****Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, *****Uz. Dr., Nükleer Tıp Anabilim Dalı, KAYSERİ

minimal prolactin elevation compared to traditional antipsychotic agents because they spare dopamine blockade within the tuberoinfundibular tract. The aim of this study was to compare the effects of olanzapine and haloperidol on prolactin secretion in male schizophrenic patients. Twenty-nine male schizophrenic inpatients were included in the study. Fifteen of them were given olanzapine in a fixed dose of 10 mg/day and 14 of them were given haloperidol in a fixed dose of 10 mg/day for 6 weeks after a 2-week drug washout. Fifteen age-matched healthy control subjects were used as control group. Prolactin levels were measured both before and after 6-week treatment period in patients. At the end of the 6th week, prolactin values observed with olanzapine treatment were significantly less than those observed with haloperidol, but not different from those of controls. No significant correlation was found between prolactin values and any clinical correlates. Our data indicate that short-term olanzapine treatment causes minimal elevations in prolactin secretion in male schizophrenic patients in contrast to haloperidol. This finding is consistent with the previous reports and may be attributed to olanzapine's differential effects on dopamine neurotransmission.

Key Words: Prolactin, olanzapine, haloperidol, schizophrenia, atypical antipsychotics, dopamine.

GİRİŞ

Prolaktin (PRL) tuberoinfundibuler dopaminerjik yolağın baskılayıcı kontrolü altında ön hipofizden salgılanan bir hormondur. Plazma PRL seviyesinin yükselmesi klasik nöroleptik ilaçlarla ve risperidon kullanımını sırasında sıkça ortaya çıkabilen bir yan etkidir (Conley 2000). Hiperprolaktinemi kadınlarda amenore, normal ovaryen siklusun durması, libido

kaybı, osteoporoz riskinin artması; erkeklerde ise impotans, libido kaybı, ve hipospermatogenezis gibi etkilere yol açabilir (Dickson ve Glazer 1999).

Yeni antipsikotikler PRL sekresyonunda başlıca kontrolü sağlayan tuberoinfundibuler yolakta dopamin blokajı yapmıyor gibi görünmektedir. Bu nedenle, "kalıcı hiperprolaktinemiye neden olmamak" atipik antipsikotiklerin tanımlanma kriterlerinden birisi olarak kabul edilmektedir. İkinci nesil antipsikotiklerden biri olan olanzapinin düşük D₂ reseptör affinitesine bağlı olarak klasik antipsikotik ajanlara kıyasla çok daha az PRL yükselmesine neden olduğu bildirilmiştir (Beasley ve ark. 1997, Callaghan ve ark. 1999, Kapur ve ark. 1999). Biz bu çalışmada, PRL'in fizyolojik dalgalanmalarının daha az olduğu bilinen erkek şizofrenik hastalarda olanzapin ve haloperidolün PRL sekresyonu üzerine etkilerini karşılaştırmak ve PRL düzeyleri ile klinik değişkenler arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Denekler

Çalışmaya DSM-IV şizofreni kriterlerini karşılayan 29 erkek yatan hasta alındı. İki haftalık ilaçtan arınma döneminden sonra hastaların 15'ine (yaş ortalaması±SD: 28.4±8.34; yaş aralığı: 19-39, ortalama hastalık başlangıç yaşı±SD: 21.22±4.40, ortalama hastalık süresi±SD: 60.82±40.44 ay) 6 hafta süreyle sabit dozda 10 mg/gün olanzapin verildi. Ondört hastaya ise (ortalama yaş±SD: 30.1±6.25; yaş aralığı: 20-38, ortalama hastalık başlangıç yaşı±SD: 19.25±6.45, ortalama hastalık süresi±SD: 78.62±28.54 ay) 6 hafta süreyle yine sabit dozda 10 mg/gün haloperidol verildi. İki hasta grubu arasında hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi bakımından anlamlı bir istatistiksel fark bulunmuyordu (sırasıyla t=0.70 p>0.05, ve t=0.87 p>0.05). Yaşları çaprazlanmış 15 sağlıklı denek hastane personeli içinden seçildi ve kontrol grubu olarak alındı (ortalama yaş±SD: 26.4±6.34; yaş aralığı: 20-34). Bütün deneklerin komputerize tomografileri (CT) çekilerek tam endokrinolojik değerlendirmeleri yapıldı. Bütün hastalara 6 haftalık tedavinin öncesinde ve sonrasında klinik semptomların şiddetini tayin etmek için Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS), Klinik Global İzlem Ölçeği (Clinical Global Impression Scale, CGI) ve ekstrapiramidal yan etkileri değerlendirmek için Ekstrapiramidal Yan Etkileri Değerlendirme Ölçeği

(Extrapyramidal Side Effects Rating Scale, ESRS) uygulandı. BPRS puanlarındaki %30'luk bir düşme ilaca cevap göstergesi olarak kabul edildi. Bu çalışma hastanemiz etik komitesi tarafından kabul edilmiş ve tüm hastaların onayı alınmıştır.

PRL Tayini

Hastalardan ilaçtan arındırma döneminin sonunda ve 6 haftalık tedavi süreci tamamlandıktan sonra sabah 07.00-08.00 arasında açlık kan örnekleri alındı. Bu işlem kontrol grubu için bir kez yapıldı. Venöz kan örnekleri heparinize tüplere kondu ve 4°C'de santrifüje edildi. Elde edilen serum örnekleri PRL değerlendirme zamanına kadar -70°C'de dondurularak saklandı. Serum bazal PRL değerleri standart RIA kiti kullanılarak tayin edildi (Diagnostic Systems Laboratories, Inc. US. PRL kits). En düşük duyarlılık sınırı 0.1 ng/ml, erkekler için normal aralık 2.9-17.1 ng/ml olarak alındı.

İstatistik İşlemleri

İstatistiksel analiz tek yönlü ANOVA (post-hoc Bonferroni's test) kullanılarak yapıldı. Hastaların demografik özellikleri independent T test kullanılarak karşılaştırıldı. Olanzapin düzeyleri ile klinik özellikler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon testi ile araştırıldı.

BULGULAR

6 haftalık tedavinin sonunda, olanzapin grubunda BPRS total, negatif ve pozitif alt puanları ve CGI puanı anlamlı ölçüde düşüş gösterdi. Haloperidol grubunda ise BPRS total, BPRS pozitif ve CGI puanları anlamlı derecede düştü. ESRS puanı yalnızca haloperidol grubunda anlamlı artış gösterdi (Tablo 1).

Tedavi öncesinde bazal PRL değerleri bakımından gruplar arasında fark yoktu. 6 haftalık tedavinin sonunda, olanzapin grubundaki PRL değerleri haloperidol grubundaki değerlerden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olarak bulundu (F=64.07, df=4, 73, p<0.001) (Tablo 2, Grafik 1). PRL değerleri ile klinik değişkenlerin hiç biri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi.

TARTIŞMA

Bulgularımız erkek şizofrenik hastalarda kısa süreli olanzapin tedavisinin haloperidolün aksine belirgin bir PRL artışına sebep olmadığını ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, bu endokrinolojik yan etki bakımından olanzapin haloperidolden üstün gibi görünmektedir.

Tablo 1. Olanzapin (n=15) ve haloperidol (n=14) alan hastaların klinik ölçek puanları

Değişkenler	Tedavi öncesi				Tedavi sonrası				İstatistiksel F (df=3, 56)	Analiz p
	Olanzapin		Haloperidol		Olanzapin		Haloperidol			
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS		
BPRS total	44.2a	5.79	44.8b	6.08	24.2a'	4.50	24.5b'	4.52	69.07	<0.001
BPRS pozitif	13.86a	2.29	14.00b	2.54	7.93a'	2.63	8.38b'	2.81	24.18	<0.001
BPRS negatif	11.13a	2.13	10.50	1.45	6.46a'	1.59	8.2	5.6	25.58	<0.001
CGI	4.4a	0.63	4.50b	0.51	3.33a'	0.48	3.46b'	0.66	16.08	<0.001
ESRS	11.8	1.50	12.07b	1.43	11.73	1.33	20.2b'	3.2	18.92	<0.001

a-a', b-b': Anlamli olarak farklı

Tablo 2. Kontrol (n=16), olanzapin (n=15) ve haloperidol (n=14) gruplarının plazma PRL değerleri

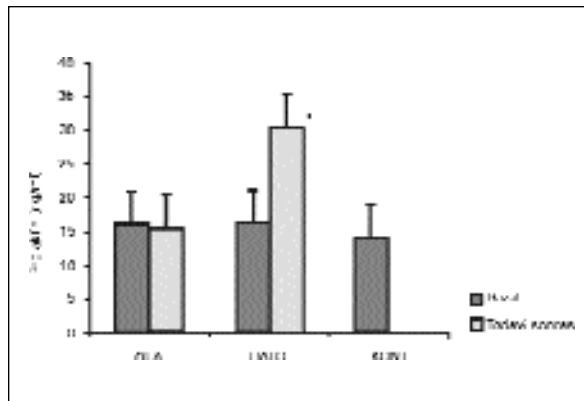
Prolaktin (ng/ml)	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		İstatistiksel analiz	
	Ort	SS	Ort	SS	F (df=4,73)	p
Olanzapin grubu	15.98	2.33	15.33	1.70		
Haloperidol grubu	15.95	2.89	30.34*	5.34	64.07	< 0.001
Kontrol grubu	13.98	2.47	-----	-----		

*: Anlamli olarak farklı

Bu bulgu daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur (Beasley ve ark. 1997, Callaghan ve ark. 1999, Crawford ve ark. 1997) ve olanzapinin dopamin nörotransmisyonu üzerindeki farklı etkisine atfedilebilir. PRL salgılanışı hipotalamus tarafından tonik olarak baskılandığı ve dopamin burada PRL salgılanmasını baskılayıcı bir faktör olarak rol oynadığı için, hipotalamus ve hipofiz bezi arasındaki bağlantıda oluşacak herhangi bir bozukluk hiperprolaktinemiye yol açacaktır. Atipik antipsikotiklerin PRL üzerine etkilerinin

olmamasının onların spesifitelerinin fazla oluşuna, yani tuberoinfundibuler yolaktaki dopamin reseptörlerini daha az bloke etmelerine bağlı olduğuna inanılmaktadır (Petty 1999).

Olanzapin kimyasal olarak klozapine benzemekte ve in vitro olarak klozapinin bazı farmakolojik özelliklerini paylaşmaktadır (5-HT₂, muskarinik ve histaminik reseptörlere D₂ reseptörlerine göre daha güçlü yatkınlık) (Bymaster ve ark. 1996). Antipsikotiklerin D₂ reseptörlerine bağlanma oranı yükseldikçe, özellikle %80'i aştığında, hem ekstrapiramidal sistem, hem de PRL artışı yan etkileri insidanslarının arttığı ileri sürülmüştür (Kapur ve ark. 1998, 1999, Schlegel ve ark. 1996). Pilowsky ve arkadaşları (1996) olanzapinin D₂ reseptörlerine bağlanma oranının klozapine benzer olduğunu bildirmişlerse de, Kapur ve arkadaşları (1998, 1999) daha sonra yaptıkları çalışmalarda olanzapinin risperidon ve düşük doz klasik antipsikotiklerle aynı düzeyde D₂ reseptör bağlama oranına sahip olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar günlük 20 mg'dan daha yüksek olanzapin dozlarının %80'in üzerinde D₂ reseptörünü işgal ettiğini ve bu dozların PRL yükselmesine neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Kapur ve ark. 1998). Biz hastalara 10 mg/gün'den daha yüksek dozlarda olan-

**Grafik 1.** Kontrol, haloperidol ve olanzapin gruplarının tedavi öncesi ve sonrası prolaktin değerleri

*: Anlamli olarak farklı

zapın vermediğimiz ve düşük ve yüksek olanzapin dozlarını karşılaştırmadığımız için, bu ilacın yüksek dozlarda da PRL yükselmesi yapmadığını iddia edemeyiz. Ancak, normal tedavi dozlarındaki olanzapinin haloperidole kıyasla PRL sekresyonu üzerinde önemsiz bir etkisinin olduğunu söyleyebiliriz.

Antipsikotiklerin hem ekstrapiramidal, hem de hiperprolaktinemi yan etkileri onların D₂'ye bağlanma oranları ile ilişkili olduğu için (Kapur ve ark. 1999, Farde ve ark. 1992), ekstrapiramidal yan etki skorları ile PRL düzeyleri arasındaki korelasyonu da araştırdık. Fakat her iki tedavi grubunda da bu iki

değişken arasında anlamlı bir ilişki tespit etmedik. Bu, olanzapinin tuberoinfundibuler ve nigrostriatal D₂ reseptörleri üzerine farklı yatınlığının olması ile açıklanabilir.

Bizim 6 haftalık sabit doz uygulamamız, uzun dönem veya daha yüksek dozdaki tedavilerde PRL'in normal düzeylerde kalıp kalmadığını test etmek için yeterli bir yöntem olmayabilir. Bu yüzden, hormonal incelemenin daha sık ve daha uzun süreli yapıldığı, daha geniş örneklem grubuna sahip ve farklı dozlarda ilaç verilen grupların karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Beasley CM, Hamilton SH, Crawford AM ve ark. (1997) Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of international double-blind olanzapine trial. *Psychopharmacology*, 124: 159-167.
- Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF ve ark. (1996) Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology*, 14: 87-96.
- Callaghan JT, Bergstrom RT, Ptak LR ve ark. (1999) Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet*, 37: 177-193.
- Conley RR (2000) Risperidone side effects. *J Clin Psychiatry*, 61 (Suppl 8): 52-61.
- Crawford AM, Beasley CM, Tollefson GD (1997) The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophr Res*, 26: 41-54.
- Dickson RA, Glazer WM (1999) Hyperprolactinemia and male sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*, 60:125.
- Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA ve ark. (1992) Positron emission tomographic analysis of central D₁ and D₂ dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 538-544.
- Kapur S, Zipursky RB, Remigton G ve ark. (1998) 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry*, 155: 921-928.
- Kapur S, Zipursky RB, Remigton G (1999) Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 156: 286-293.
- Petty RG (1999) Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophr Res*, 1(Suppl 35): 67-73.
- Pilowsky LS, Busatto GF, Taylo M (1996) Dopamine D₂ receptor occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic olanzapine-a I-123 IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology*, 124: 148-153.
- Schlegel S, Schlosser R, Hiemke C ve ark. (1996) Prolactin plasma levels and D-2-dopamine receptor occupancy measured with IBZM-SPECT. *Psychopharmacology*, 124: 285-287.

