

Haloperidol'ün Tevlid Ettiği Prolaktin Stimülasyonu Üzerine Lityum'un Etkisi (Köpeklerde)

Seher SOFUOGLU
Mehmet KARATOY
Melahat E. DÖNMEZ
Muzaffer ÜSTDAL

THE EFFECT OF LITHIUM ON HALOPERIDOL-INDUCED
PROLACTIN STIMULATION (IN DOGS)

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri-Fizyoloji-Kadın Doğum-Biyokimya Anabilim
Dalları, KAYSERİ

Geliş Tarihi: 28 Mart 1985

OZET

Haloperidol ve Lityum verilen erkek köpeklerde serum Prolaktin konsantrasyonları araştırıldı. Bu ilaçlar tarafından oluşturulan anlamlı prolaktin seviyesi artışları teyit edildi. Fakat Haloperidol ve Lityum, "8. gün" lityum uygulama periyodundan sonra, lityum ile birlikte meydana gelen prolaktin stimülasyonu evvel görülen kadar kuvvetli olmadığı gözlemlendi.

Bu sonuçlar Lityum'un, prolaktin sekresyonunu inhibisyon eden merkezi dopaminerjik sistem üzerinde, Haloperidol'ünkine benzer bir blokaj edici bir eyleme sahip olabileceği, ayrıca Lityum'un postsinaptik dopaminerjik reseptörlerde nöronal gelişmesine veya presinaptik nöronlardan dopamin salınmasında bir kotopansatuuar artışa sebep olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Binlik, Dopamin, Reseptör, Süpersensitivitesi.

T K I Tıp Bil Araş Dergisi CA, s. 1-2, M - 54-57

Primer affektif bozukluklarda terapötik ve profilaktik etkisi iyi bilinen lityumun, eylem mekanizmasının beyin biyojenik monoamin metabolizması ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (5, 12, 15). Bunlardan dopaminin aktivitesine ilişkin çalışmaların sonuçları ile bir fikir birliğine ulaşılmış değildir (5, 9, 12, 14, 15).

Ön hipofiz hormonlarından Prolaktin'in sekresyonunun başlıca inhibitör dopaminerjik kontrol altında olduğu bilinmekte ve serum prolaktin (PRL) seviyesi ölçümlerinin merkezi sinir sistemindeki dopaminerjik aktivitenin bir indirekt göstergesi olabileceği kabul edilmektedir (1, 3, 6, 7).

SUMMARY

Serum prolactin concentrations were studied in male dogs given Haloperidol or Lithium at different times. It was found that a significant increase in serum prolactin levels was induced by these two drugs. But when Haloperidol-and Lithium were given concurrently after administration period of Lithium for 8 days, it was observed prolactin stimulation was not strong as that seen previously.

These results suggest that Lithium might have an inhibiting action on central dopaminergic system which controls prolactin secretion by inhibition, similar to that of Haloperidol and, in addition to this, Lithium might cause a supersensitivity to develop in postsynaptic dopaminergic receptors or a compensatory increase of dopamine release from presynaptic neurons.

Key Words: Prolactin, Dopamine, Receptor supersensitivity.

T J Resi KCh Mod Sei V. 4. N. 1-2, 1986, 54-57

Bu bilgilere dayanarak çalışmamızda, lityumun merkezi dopaminerjik aktivite üzerine olan etkisi ile, antidopaminerjik aksiyonu dolayısıyla sekresyonu üzerindeki inhibisyonu ortadan kaldırmak suretiyle, PRL stimülasyonu yaptığı bilinen Haloperidol'ün bu etkisinin, lityum tarafından değiştirilip değiştirilmediğini, PRL ölçümleri aracılığı ile incelemeye çalıştık.

MATERYAL VE METOD

Çalışma için ağırlıkları 8-12 kg arasında olan altı erkek kongre köpek kullanıldı. Köpeklerden bazal serum prolaktin seviyesi tayini için sabah saatlerinde

Tablo - 1

Köpeklerde Bazal ve Haloperidol Sonrası PRL Seviyeleri

Köpek No,	Bazal Seviye		Haloperidol Sonrası			PRL
	Li ⁺ Kons.	PRL Kons.	Li ⁺ Kons.	PRL Kons.		Artış %
1	0.0	4.0	0.0	5.6		40.00
2	0.0	4.2	0.0	5.6		33.33
3	0.0	3.7	0.0	4.8		29.72
4	0.0	4.1	0.0	5.2		26.82
5	0.0	3.8	0.0	5.4		42.10
6	0.0	3.3	0.0	5.1		54.54

Li konsantrasyonu: mEq/L, PRL konsantrasyonu: ng/ml ile ifade edilmektedir.

%: PRL taban değerlerine göre artış yitidesidir.

Haloperidol sonrası PRL değerleri taban değerlerden anlamlı şekilde farklıdır. (T = 0 p < 0.05)

Tablo - II

Lityum Sonrası Ve Lityum+Haloperidol Sonrası PRL Seviyeleri

Köpek No.	Lityum Sonrası		PRL	Lityum + Haloperidol Sonrası		PRL
	Li Kons.	PRL Kons.	Artış %	Li Kons.	PRL Kons.	Artış %
1	7.8	4.2	5.0	- Öldü		
2	2.0	4.4	5.95	1.6	4.8	14.28
3	4.5	3.9	5.40	4.0	4.0	8.10
4	2.7	4.2	2.43	2.5	4.5	9.75
5	2.4	4.2	10.52	1.8	4.4	15.78
6	0.6	3.6	9.09	0.4	3.7	12.12

Lityum sonrası ile bazal PRL seviyesi anlamlı şekilde farklı (T = 0 p < 0.05)

Lityum + Haloperidol sonrası ile bazal PRL seviyeleri anlamlı şekilde farklı (T = 0 p < 0.05)

Lityum+ Haloperidol sonrası ile Haloperidol sonrası PRL seviyeleri anlamlı şekilde farklı (T = 0 p < 0.05)

i.v. kateterle kan örneği alındıktan sonra, tek doz Haloperidol 2.5 mg/kg i.m. olarak uygulandı. Bu doz PRL sümüasyonu için yeterli olduğu bildirilen bir dozdur (8, 13). 60 dakika sonra PRL seviyesi tayini için tekrar kan alındı. 60 dakika bu ilaçla PRL stimülasyonunda 'peak' değerlerinin elde edildiği zamandır (6, 10). Daha sonra ilacın dopaminerjik sistem üzerine olan etkisini, eğer varsa abartılmış şekilde görülebilen düşüncesi ile, insanlarda emniyetli kabul edilen sınırların ötesinde, yüksek kan konsantrasyonu sağlayacak şekilde lityum uygulamasına geçildi. Bu uygulama 8 gün süre ile köpeklere oral yolla "lityum

karbonat' kapsüllerinin verilmesi suretiyle gerçekleştirildi. Üç köpeğe 1800 mg/gün, üç köpeğe 3600 mg/gün lityum karbonat verildi.

Lityum uygulama süresinin sonunda serum PRL seviyesi tayini için tekrar kan örneği alındı. Lityum verilmesine devam edilerek ertesi gün, daha evvel bahsedilen şekilde ve dozda Haloperidol verildikten 60 dakika sonra tekrar kan örneği alındı. Bu son işlem, bir köpeğin lityum toksisitesi tablosu içinde olması sebebiyle beş köpekte yapılabildi.

İstatistikî analiz için Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi (T) kullanıldı.

BULGULAR

Deneyde kullanılan altı köpekten elde edilen PRL bazal seviyeleri ve akut Haloperidol uygulaması sonrası PRL seviyeleri Tablo-I'de, lityum uygulaması ile sağlanan PRL seviyeleri ve lityum+Haloperidol verilmesi sonucu bulunan PRL konsantrasyon değerleri (beş köpekte) Tablo-II'de sunulmaktadır.

Çalışmada kullanılan köpeklerin PRL taban değerleri 3.3 ng/ml - 4.2 ng/ml arasında olup, ortalama (\pm SX ile) 3.910.1 ng/ml idi.

Akut Haloperidol uygulaması ile bazal PRL seviyelerinde % 26.82 ile % 54.54 arasında değişen, ortalama % 37.75 \pm 4.12'lik anlamlı artışlar elde edildi (T = 0 p < 0.05).

8 günlük (akut) lityum uygulaması ile bazal seviyelere göre % 22.43 - % 10.52 arasında, ortalama % 6.40 \pm 1.20'lik anlamlı PRL konsantrasyon artışları tesbit edildi (T = 0 p < 0.05) (Lityum seviyesi 0.6-7.8, ort. 3.310.1 mEq/L)

Lityum verilmekte olan köpeklere akut Haloperidol uygulaması yapıldığında ise, bazal seviyelere göre % 8.10 - % 15.78 arasında, ortalama % 10 \pm 1.29' luk PRL konsantrasyon artışları elde edilmekle beraber (T = 0 p < 0.05). Bu nispetler Haloperidol'un tek başına sağladığı artışın nispetlerine ulaşamadı (Lityum seviyesi 0.4-4.0, ort. 2.6 \pm 0.6 mEq/L). Haloperidol'un tek başına husule getirdiği PRL konsantrasyon artışları ile, lityumun tek başına sağladıkları arasında anlamlı bir fark da bulundu (T = 0 p < 0.05)

TARTIŞMA

Bu çalışmada deney köpeklerinde akut Haloperidol uygulaması ile, beklendiği şekilde önemli PRL konsantrasyon artışları meydana geldiği gözlenmiştir. Haloperidol'un reseptör blokajı yapmak suretiyle dopaminerjik aktiviteyi azalttığı bilinmektedir, Tuberoinfundibular dopaminerjik (TIDA) traktusda husule gelen dopamin (DA) blokajının ise, PRL sekresyonunu kontrol eden hormonun (Prolactin Inhibiting Hormone - PIH) bastırılmasına sebep olmak suretiyle, PRL seviyesini artırması beklenmektedir (1, 6, 7, 8, 9).

Lityumun, terapötik seviyelerin üzerinde bir serum konsantrasyonu sağlayacak şekilde yüksek dozlarda uygulanması ile, deney köpeklerinde anlamlı PRL konsantrasyon artışları sağlanmış olması PIH'ı inhibe ettiğini, yani DA blokajı tevlid ettiğini göstermektedir. Literatürde lityumun dopaminerjik aktiviteyi artırdığına (5), azalttığına (4) ve değiştirmeye (11) dair çelişkili bildiriler mevcuttur.

Lityum etkisi altında olan köpeklerde akut Haloperidol uygulaması ise, taban değerlere göre yine anlamlı PRL konsantrasyon artışları sağlamış olmakla

beraber, bu artışlar tek başına Haloperidol ile sağlanmış olanlara nazaran anlamlı şekilde daha düşük nispetlerdedir. Bu durumda, lityum Haloperidol'un tevlid ettiği PRL stimülasyonunun şiddetini azaltıyor gibi görünmektedir. Gerçekte lityum ve Haloperidol ayrı ayrı uygulandıklarında PRL sekresyon artışı husule getirebildikleri halde, birlikte uygulandıkları zaman PRL stimülasyonunun zayıflaması 2 hipotetik fikirle izah edilebilir kanaatindeyiz (Şekil - 1).

1) Lityum ve Haloperidol, ayrı ayrı postsinaptik dopaminerjik reseptörleri bloke ediyorlarsa, birlikte tatbik edildikleri zaman meydana gelecek reseptör blokajı daha şiddetli olacak, ancak şiddetli blokaj reaktif salınım (reactive release) yol açacağı için, postsinaptik dopaminerjik nörondaki nihai aktivite ilkindekine göre daha fazla olmuş olacak, dolayısıyla PIH aktivitesi daha fazla olup, PRL sekresyon artışı nispeti ilkindekine erişemeyecektir.

2) Eğer lityum aynı zamanda reseptör sensitivitesini değiştiriyor ve bu etki sensitiviteyi artırıcı yönde ise, reseptörler Haloperidol'un bloke edici etkisine karşı çıkacak şekilde, evvelce lityum tarafından DA süpersensitif (aşırı duyarlı) hale getirilmiş olabilirler. Bu durumda nihai dopaminerjik aktivite ilkindekine göre daha fazla olacak, dolayısıyla PRL sekresyon artışı nispeti ilkindekine erişemeyecektir.

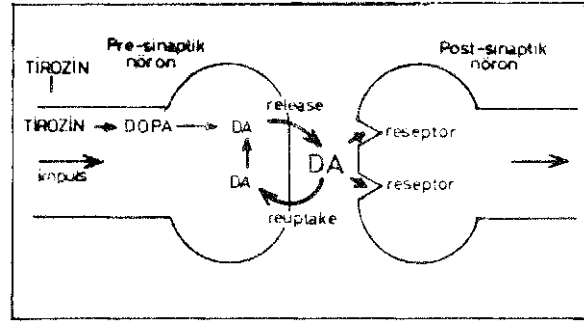
3 haftalık lityum klorid uygulaması ile yapılan bir ekspremental çalışmada salınım (release) hızını yansıtan intranöronal DA metaboliti Homovalinik asit (HVA) ile geri alınma (reuptake) hızını yansıtan DA metaboliti 3, 4-Dihidroksifenilasetik asit (DOPAC) ölçümleri ile, lityumun striatumda DA "release" ve "turnover"ını artırdığı bildirilmiştir (5). Bu sonuç, bizim lityumun DA salınımını artırıyor olması ile ilgili hipotezimizi destekler görünmektedir. Lityum+Chlorpromazine uygulaması sonunda hem striatumda hem frontal korteksde DA ve HVA seviyelerinin ölçüldüğü bir çalışmada DA seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (2). Bu çalışmanın sonucu da 1. hipotezimizi destekler niteliktedir.

2. hipotezimiz ise, lityumun dopaminerjik reseptör sensitivitesini azaltıcı etkiye sahip olduğunun bildirildiği çalışmaların sonuçları ile çatışmaktadır. Bunlardan birinde striatumda Haloperidol'un tevlid ettiği [H] Spiroperidol bağlama kapasitesindeki % 23'lük artışın (bu süpersensitiviteyi ifade etmektedir), 7 günlük lityum karbonat uygulaması ile % 2'ye düştüğü, yani duyarlılığın azaldığı bildirilmiş, lityumun bu yolla dopaminerjik reseptör sensitivitesini stabilize ettiği ileri sürülmüştür (12). Yine, akut (serum seviyeleri ortalaması 1.2-0.1 mEq/L) ve kronik serum seviyeleri ortalaması 0.6-0.1 mEq/L) lityum karbonat uygulaması ile striatumda dopaminerjik reseptörlerin affinitesinde değişiklik olmamakla beraber riansitesinde azalma olduğu tesbit edilmiş ve bu sonuç lityumun dopaminerjik reseptörler üzerinde inhi-

bitör etkiye sahip olması şeklinde yorumlanmış, lityumun bu özelliğinin affektif bozukluklardaki terapötik etkisiyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (15). 0.8-1.2 mEq/L'lik serum konsantrasyonları sağlanacak şekilde 3 haftalık lityum klorid uygulaması ile striatumda Haloperidol'un tevlid etmiş olduğu dopaminerjik reseptör süpersensitivitesinin azaltılmadığı, ancak Haloperidol verilmeye başlanırken birlikte lityuma da başlandığında reseptör süpersensitivitesinin gelişmesinin önlendiği bildirilmiştir (14).

Sonuçları 2. hipotezimizle çatışan çalışmalarda Nigro-striatal sistemdeki DA reseptör süpersensitivitesi değerlendirilmiş olup, bu bizim aktivitesini PRL aracılığı ile incelediğimiz dopaminerjik sistem olan TIDA'dan ayırır. Lityumun farklı dopaminerjik yollardaki etkilerinin paralelizm göstermiyor olabileceği fikri, sonuçlarımızın diğer çalışmalannki ile uyuşmaz görünen kısmını izah edebilir. Ayrıca bu çalışmalarda serum lityum seviyeleri (çalışmalar ratlarda yapılmış olmakla beraber) insanlar için terapötik kabul edilen sınırlarda tutulmuştur. Bizim çalışmamızda ise, lityum konsantrasyonu terapötik olanların epeyce üzerinde, toksik kabul edilen seviyelerde iken dopaminerjik aktivite değerlendirilmeye çalışılmıştır. Farklılıklar, sağlanan farklı lityum beyin seviyelerinden kaynaklanıyor da olabilir.

Sonuç olarak, lityum uygulaması tek başına PRL



Şekil - 1. Bir dopaminerjik sinapsın şematik görünümü (Frazer A. 1977'den değiştirilerek. 3)

sekresyonunu artırıyor yani dopaminerjik inhibisyona sebep oluyor gibi görünse de, haloperidol ile tevlid edilen stimülasyonu zayıflatıyor intibaini vermektedir. Bu sonuç presinaptik nörondan DA salımının fazlaşması veya postsinaptik reseptör sensitivitesi değişiklikleri ile ilişkili olabilirse de, 8 günlük akut lityum uygulamasının, bu türden değişiklikleri tam olarak değerlendirmede yetersiz kalabileceği ihtimali de aklımıza gelmektedir. Bu sebeple çalışmamız, daha uzun süreli ve daha değişik lityum konsantrasyonlarının husule getireceği etkilerin inceleneceği bir araştırmanın, ön çalışması niteliğinde kabul edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. De la Fuenle JR, All Rosenbaum: Prolactin in psychiatry. *Am. J. Psychiatry* 138: 1154-9, 1981.
2. Eroglu A, A Hizal, II Koyuncuoglu: The effect of long-term concurrent administration of chlorpromazine and lithium on the striatal and frontal cortical dopamine metabolism in rats. *Psychopharmacology* 73: 84-6, 1981.
3. Frazer A, A Winokur: *Biological Bases of Psychiatric Disorders*. Newyork Spectrum Publ. p: 209, 1977.
4. Friedman F., S Gerson: Effect of lithium on brain dopamine. *Nature* 243: 520-1, 1973.
5. Ilesketh JE, NM Nicolau, GW Arbuthnott, et al.: The effect of chronic lithium administration on dopamine metabolism in rat striatum. *Psychopharmacology* 56: 163-6, 1978.
6. Judd I.L, DS Janowsky, DS Segal, et al.: Behavioral effects of Methadon in schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 138: 243-5, 1981.
7. Fabric F, M Beaulieu, MG Caron, et al.: The adenyphyseal dopamine receptor: specificity and modulation of its activity by estradiol, in: Robyn M Harter (Eds) *Progress in Prolactin Physiology and Pathology*. Amsterdam Elsevier/Norlil Holland Iliomed Press, pp: 17 -36, 1978.
8. Lai II, W Brown, R Dnuvbaugh, et al.: Enhanced prolactin inhibition following chronic treatment with haloperidol and morphine. *Life Sci*. 20: 101-6, 1977.
9. Lozovsky I), CF Sailer, IJ Kopin: Lithium and prevention of dopamine receptor supersensitivity in diabetic rats: *Am. J. Psychiatry* 140: 613-4, 1980.
10. Mc Cann, I. Krulich, SR Ojeda, et al: Control of prolactin release by putative synaptic transmitters, in: Robyn C, M Harter (Eds) *Progress in Prolactin Physiology and Pathology*. Amsterdam Elsevier/North Holland Biouied Press pp: 137-64, 1978.
11. Perez, Cruet J, A Tagliamonte, P Tagliamonte, et al.: Stimulation of serotonin synthesis by lithium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 178: 325-30, 1971.
12. Pert A, JE Rosenblatt, C Sivit, et al.: Long-term treatment with lithium prevents the development of dopamine receptor supersensitivity. *Sci*. 201: 191-3, 1978.
13. Ravitz AJ, KE Moore: Lack of effect of chronic haloperidol administration on the prolactin-lowering actions of piribedil. *J. Pharm. Pharmac.* 29: 384-5, 1977.
14. Staunton DA, PJ Magistrelti, WJ Shoemaker, et al: Effects of chronic lithium treatment on dopamine receptors in the rat corpus striatum. 1 I. No. effect or, denervation or neuroleptic-induced supersensitivity. *Brain Res*. 232: 401-12, 1982.
15. Tanimoto K, K Maeda, T Terada: Inhibitory effect of lithium on neuroleptic and serotonin receptors in rat brain. *Bram Res*. 265: 148-51, 1983.