

Kısa Süreli Haloperidol Uygulamasının Tavşan Striatumu Üzerine Histopatolojik Etkileri

Dr. Nazan Aydın¹, Dr. Mehmet Dumlu Aydın², Dr. Ali Çayköylü¹,
Dr. Cemal Gündoğdu³, Dr. Fazlı Erdoğan⁴

ÖZET:

KISA SÜRELİ HALOPERİDOL UYGULAMASININ TAVŞAN STRIATUMU ÜZERİNE HISTOPATOLOJİK ETKİLERİ

Amaç: Antipsikotik ilaçların etki mekanizmasıyla ilgili çalışmalar sürmekte ve bu ilaçların beyinde yapısal değişiklik yapıp yapmadığı ve bunun ekstrapiramidal belirtilerle ilişkisinin olup olmadığı tartışmalı bir konu olarak gündeme gelmektedir. Bu maksatla haloperidol verilen tavşanların corpus striatumunun histolojisi incelendi. **Yöntem:** Çalışma 30 tavşan üzerinde gerçekleştirildi. Onbeş tavşana 1 ay süreyle 3mg/kg/gün dozunda haloperidol, geri kalanlara sadece laktat intramusküler olarak verildi. Bir ay sonunda her bir beynin striatal bölgesi ışık mikroskobu ile incelendi. **Sonuçlar:** Kontrol grubuna kıyasla haloperidol uygulanan grupta striatumdaki iskemik hücre sayısında önemli düzeyde ($p<0.05$) artış gözlemlendi. **Tartışma:** Haloperidol benzeri klasik nöroleptiklerin striatal dopaminerjik aktiviteyi azaltmaları, corpus striatumdaki dopaminerjik nöronlarda iskemik değişiklikler oluşurması ile ilişkili olabilir. Bu bulguların ışığında klinikte nöroleptik uygulama esnasında beyinde yapısal değişiklikler olabildiğini ve bu durumun akılda tutulması gerektiğini düşündük.

Anahtar sözcükler: haloperidol, striatum, histopatoloji

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1999; 9: 181-184.

SUMMARY:

THE HISTOPATHOLOGIC EFFECT OF SHORT-TERM ADMINISTRATION OF HALOPERIDOL ON RABBIT STRIATUM.

Objective: Studies related to mechanism of action of antipsychotic drugs are being gone on and still some studies are carried out whether these drugs might lead to structural changes in brain and whether these changes might be associated with extrapyramidal symptoms. For this purpose, histologic examination of corpus striatum of rabbits being administered haloperidol was aimed. **Method:** Thirty rabbits are included in this study. Haloperidol at a dose of 3mg/kg/day was given intramuscularly to 15 of the animals and only lactate at a some dose was given intramuscularly to the remaining animals for 1 month. At the end of one month, striatal region of each animal was evaluated on light microscopy. **Results:** There was a significant increase in the number of ischemic cells in the haloperidol group when compared the control group ($p<0.05$). **Discussions:** That haloperidol-like antipsychotic decrease dopaminergic activity might be related to via ischemic changes they produced in dopaminergic neurons of corpus striatum. In the light of these data, we think that there may be structural changes during neuroleptic use in clinics. This condition must be kept in mind.

Key words: haloperidol, striatum, histopathology

Bull Clin Psychopharmacol 1999; 9: 181-184.

GİRİŞ

Şizofrenide dopamin hipotezi haloperidol gibi dopamin reseptörlerini bloke eden ilaçların antipsikotik aktivitesinin olması ve amfetamin gibi dopamin aktivitesini stimüle eden ilaçların yeterli dozda verildiklerinde şizofrenik olmayan bireylerde psikotik semptomları ortaya çıkarması şeklindeki gözlemlerin temelinde ortaya atılmıştır (1). Dopaminerjik aktivasyon ve dopaminerjik nöronların yaygın olarak bulunduğu bölgeler, nigrostriatum, sensorimotor korteks ve serebellar alanlar olarak gösterilmiştir. Bu yapılardan bazal ganglionlar derin beyin yapılarıdır ve beyindeki en

yüksek dopamin² reseptörü konsantrasyonunu içerirler. Nöroleptiklerin ekstrapiramidal ve motor etkileri daha çok striatal dopamin sistemi üzerinden olmaktadır (2). Nöroleptiklerin antipsikotik etkilerini postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke ederek gösterdikleri bilinmektedir. Antipsikotik etki daha çok mezokortikal ve mezolimbik sistemler üzerinden gelişirken, ekstrapiramidal ve motor etkiler striatal dopamin sistemi üzerinden olmaktadır. Klasik nöroleptiklerin ekstrapiramidal etkilerini oluşturmasında dopamin reseptör blokajı yanı sıra direk nöronal toksisite olabildiği ileri sürülmüştür. Özellikle nöroleptiklerin uzun süre kullanımı son-

¹ Psikiyatri Yardımcı Doçenti, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı. ² Nöroşirürji Uzmanı, Erzurum Sosyal Sigortalar Kurumu Hastanesi, Nöroşirürji Bölümü. ³ Patoloji Doçenti, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı. ⁴ Patoloji Yardımcı Doçenti, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı.

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. Nazan Aydın Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı 25240 Erzurum
Tel: (0442) 233 11 22 - (0542) 727 94 08 Fax: (0442) 235 02 93 e-mail: nazana@orion.net.tr

rası ortaya çıkan geç diskinezinin, striatumda GA-BA içeren nöronlarda ilaca bağlı destrüksiyon sonucu olduğu hipotez edilmiştir (3). Uzun süre nöroleptik verilen ratlarda striatal nöron kaybı olduğu gösterilmiş ve bunun geç diskinezinin sebebi olduğu ileri sürülmüştür (4,5,6,7). Ancak bu bulguları desteklemeyen yayınlar da mevcuttur (8,9,10).

Bu araştırmalar daha çok geç diskineziyi incelemek üzere ve uzun süreli nöroleptik etkiyi araştırmak üzere yapılmış olup kısa dönem yapısal değişiklikler pek incelenmemiştir.

Biz bu çalışmada nöroleptiklerin kısa dönem etkilerini incelemek ve bunun ekstrapiramidal belirtilerle bağlantısını araştırmak istedik.

YÖNTEM

Çalışmada 32 melez, genç, ağırlıkları 3-3.5 kg olan tavşan denek olarak kullanıldı. Denekler çalışmaya (n=16) ve kontrol gurubu (n=16) olmak üzere 2 guruba ayrıldı. 12 saat aydınlık-12 saat karanlık, 21-23°C ısı, uygun yiyecek ve su bulunan, serbestçe gezinebilecekleri ortamda tutuldular. Çalışma gurubuna 3mg/kg/gün haloperidol (Norodol Ampul, Ali Raif İlaç San A.Ş.) 0.02 mM laktik asit içinde günlük olarak intramusküler injeksiyon şeklinde verildi. Kontrol gurubuna ise sadece laktik asit verildi. 30 gün sonra denekler ketamin anestezisi ile uyutularak hemen dekapite edildi. Çıkarılan beyinler tesbit için 7 günlük sürelerle %10 1N fosfat ile tamponlanmış formalin solusyonunda bekletildi. Fiksasyondan sonra striatal bölgeden kesitler alınarak parafin blokajına konuldu. Bloklardan alınan 1m.lik kesitler gerekli işlemlerden geçtikten sonra hematoksilin-eosin ile boyandı (11) ve ışık mikroskobu (IM) ile (x100) incelendi. Mikroskopik değerlendirme, corpus striatumun dorsolateral kısmının rastgele seçilen 10 farklı mikroskop sahasındaki nöronların asidofilik dejenerasyonu olup olmadığına göre ayırıldı. Piknotik yada büyük hiperkromatik nükleus, belirgin asidofilik sitoplazma yada belirgin sitoplazmik daralma asidofilik dejenerasyon olarak kabul edildi. Dejenere olanlar ile olmayanların sayısı tesbit edildi ve kontrol gurubu ile haloperidol verilen gruptaki hücre sayıları

student t testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

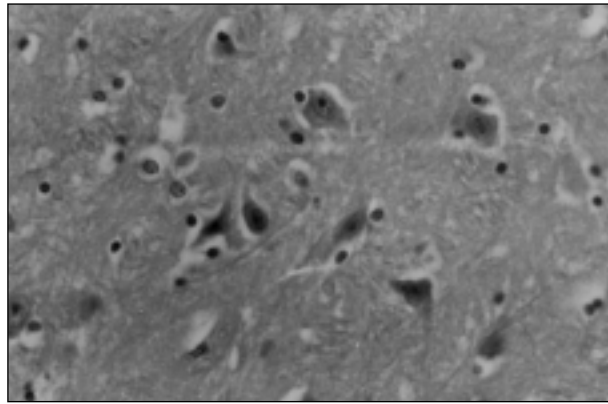
Haloperidol verilen gruptaki tavşanların dokuz tanesinde ilk hafta içinde geri kalanlarda ise üçüncü haftadan sonra değişik derecelerde immobilité ve rijidite gözlemlendi. Hiç birinde boyunda ve dilde kasılma şeklinde bir akut distonik reaksiyon gelişmedi.

Histopatolojik inceleme sonucunda haloperidol verilen gurubun striatal bölgesinde kontrol gurubuna kıyasla anlamlı seviyede ($t=2.22$, $df=16$, $p=0.041$) asidofilik dejenerasyona uğramış hücre gözlemlendi. Striatumun makroskopik görünümü ve haloperidol verilen ve verilmeyen guruba ait histopatolojik görünüm sırasıyla şekil 1, 2 ve 3'te gösterilmiştir.

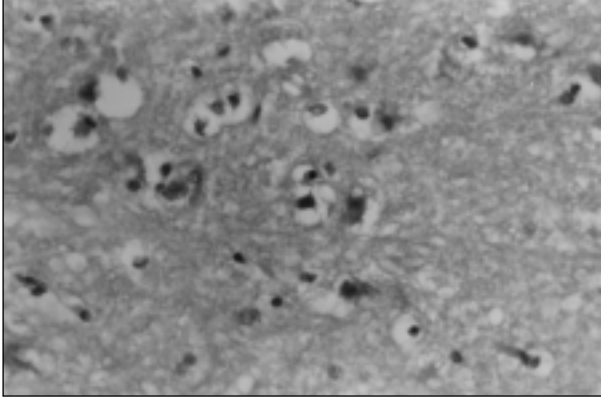
Şekil 1. Normal bir tavşanda striatal bölgenin makroskopik görünümü.



Şekil 2. Normal bir tavşanda striatal bölgenin mikroskopik görünümü



Şekil 3. Haloperidol verilen grupta striatal bölgenin mikroskopik görünümü



TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları haloperidolün sinir sisteminde yapısal bozukluk yaptığı şeklindeki görüşü desteklemektedir. Pakkenberg ve ark. bir nöroleptik olan perphenazine'in uzun dönem verildiği ratlarda striatal nöronlarda önemli kayıp olduğunu ilk kez ortaya koymuşlardır. Daha sonraları Nielsen ve Lyon (10) bu bulguyu flupenthixol ile teyid etmiş ve striatumun ventrolateral bölgesinde nöronal kaybın olduğunu bildirmişlerdir. Waddington ve ark. 6 aylık nöroleptik tedavisi sonrası ratların substantia nigrasında nöron dansitesi ilaç verilen ve verilmeyen grupta değişmezken; nöron volümünün ilaç verilen grupta arttığı ve bu artışa sinaptik veziküllerin sayısında da artış eşlik ettiği ve sonuç olarak nöroleptiklerin yapısal bir bozukluk ortaya çıkarabileceğini bildir-

mişlerdir (7). Işık mikroskobu seviyesinde yapılan bu çalışmalardan başka elektron mikroskobu ile striatumun aksodendritik sinaps düzeyinde yapılan çalışmalarda ise; 16 hafta süreyle 3mg/kg/gün haloperidolle tedavi edilen ratlarda santral sinir sistemi hücre sayısında farklılık olmadığını ancak nöron ve dendrit çapı ile akson terminallerinin büyüklüğü ve onların veziküllerinin sayısında artma eğiliminin haloperidolle tedavi edilen grupta daha fazla olduğu bildirilmiştir (7). Ancak bu bulgular uzun süreli kullanımı sonunda elde edilmiş olup akut dönem hakkında bilgi vermemektedir. Akut dönemde gözlenen biokimyasal değişiklikler ise striatumda asetilkolin turnoverinde artış şeklindedir (12). Bu bulgu dopaminerjik nöron sayısında azalmaya sekonder olarak asetilkolin nöronlarında rölatif artışa bağlı olabilir. Çalışmamız sadece ışık mikroskobu seviyesinde olduğundan sinaptik seviyedeki değişiklikleri inceleyemedik. Akut dönemde tavşanlarda ortaya çıkan imobilite ve rijidite dopaminerjik nöron kaybıyla ilişkili olabilir. Ancak bu veriler elektron mikroskobu seviyesinde olan daha hassas yöntemlerle teyid edilmeli ve bu nöronal toksisitenin doza bağlı bir durum olup olmadığı incelenmelidir. Işık mikroskobu seviyesindeki bulgularımız, klinisyenleri antipsikotiklerin iskemik değişiklikler oluşturabilirliği belki de direkt nöronal toksisitesinin oluşabilirliği konusu gözönüne alınarak dikkatli omaları ve mutlak endikasyon olmadıkça kullanmamalarını akla getirmektedir.

Kaynaklar

1. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Synopsis of Psychiatry. Eight Edition. Williams and Wilkins Co. Baltimore-Maryland, 1998.
2. Holcomb HH, Cascela NG, Thaker GK, Medoff DR, Danals RF, Tamminga CA. Functional sites of neuroleptic drug action in the human brain: PET/FDG studies with and without haloperidol. Am J Psych. 1996; 153:41-49.
3. Gerlach İ, Jellinger K. Psychopharmacologia. In: Rozin L, Shiraki H, Gorevic H, editors. Neurotoxicology, New York: Raven Press, 1977:425-42.
4. Pakkenberg H, Nielsen EB, Lyon M. Evidence for cell loss in corpus striatum after long term treatment with a neuroleptic drug (flupenthixol) in rats. Psychopharmacology 1978; 59:85-89.
5. Pakkenberg H, Fog R, Nilakantan B. The long Term effect of perphenazine enanthate on the rat brain, some metabolic and anatomical observations. Psychopharmacology 1973; 29:329-336.
6. Waddington JL, Cross S, Gamble S, Bourne R. Spontaneous orofacial dyskinesia and dopaminergic functions in rats after 6 months of neuroleptic treatment. Science 1983; 220:530-532.
7. Benes FM, Paskevich PA, Davidson J, Valerie DV. The Effects of haloperidol on synaptic patterns in the rat striatum. Brain Research 1985; 329:265-274.
8. Gariano RF, Young SJ, Groves PM. Changes in spontane-

- ous firing rate of nigral neurons after chronic haloperidol. Soc Neurosci Abst 1985; 11:628.
9. Fog R, Pakkenberg H, Juul P, Jorgenson OS, Anderson J. High dose treatment of rats with perphenazine enanthate. Psychopharmacology 1977; 50:305-307.
 10. Nielsen B, Lyon M. Evidence for cell loss in corpus striatum after long-term treatment with a neuroleptic drug (flupenthixol) in rats. Pharmacology 1978; 59:85-89.
 11. Gilbert JJ. Central Nervous System Pathology. In Practical Surgical Pathology (Eds: Karcioğlu ZA and Someron A.) The Collamore Press. D. C. Health Company. Lexington Massachusetts Toronto. 1985, P; 994-1043.
 12. Costa E, Cheney DI, Mao CC, Moroni F. Action of antischizophrenic drugs on the metabolism of gamma-aminobutyric acid and acetylcholine in globus pallidus, striatum and nucleus accumbens. Fed Proc 1978; 37:2408-2414.