

# HALOPERİDOLÜN LABORATUVAR YAN ETKİLERİ

Dr. Servet EBRİNÇ\* , Dr. Cengiz ERDEN \*\*, Dr. İsmail AK\*\*, Dr. Duran Demirci \*\*\*

## ÖZET

Bu çalışmada, haloperidolün laboratuvar yan etkilerinin araştırılması amacıyla skizofreniform bozukluk tanısı alan 21 olguda, 47 hafta süreli haloperidol tedavisi öncesi ve sonrasında olmak üzere iki defa rutin biyokimyasal ve hematolojik tetkikler ile prolaktin, troid fonksiyon testleri, EKG ve EEG incelemesi yapılmıştır. Tedavi sonrası tetkikler değerlendirildiğinde, prolaktin ortalama değerlerinde anlamlı derecede yükselme ile olguların %57'sinde EKG de T ve R dalga değişiklikleri; %62'sinde EEG de hafif alfa yavaşlaması, beta oranında hafif artma, teta ve delta aktivitesi, epileptojenik potansiyel taşıyabilecek karakterde keskin yavaş dalga aktivitesi gibi değişiklikler saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler: Haloperidol, Skizofreniform bozukluk, Tedavi, Laboratuvar, Yan Etkiler.**

**Klinik Psikofarm. Bül. 3:1-2, (88-91), 1993.**

## SUMMARY

### Laboratory Side Effects of Haloperidol

In this study, 21 subjects with schizophreniform disorder were given routine biochemical and hemathological laboratory tests along with prolactine, thyroid funtion tests, ECG and EEG, before and after 4 weeks of haloperidol treatment.

Comprasion of tests revealed that after treatment average prolactine levels elevated and 57% of subjects showed T and R wave changes in EKG, while 62% of subjects showed alpha wave slowing. Ratio of beta wave activity increased alittle, while teta and delta wave activities and sharp slow wave activities with possible epileptogenic potential in EEG were observed.

**Key Words: Haloperidol, Schizophreniform disorder, Treatment, Side Effect.**

**Bull. Clin. Psychopharm. 3:1-2, (88-91), 1993.**

## GİRİŞ

Psikiyatrik ve fiziksel hastalıklar, bir takım mekanizmalar yoluyla bir arada bulunabilir. Her ikisi de tesadüfi olarak bir arada olabileceği gibi psikiyatrik hastalık; anormal diyet ya da psikoimmünolojik yollarla fiziksel hastalığa yol açabilir (1, 2). Fiziksel hastalığın tedavisi sonucunda psikiyatrik bozukluk gelişebilir ya da psikotrop ilaçların kullanımına bağlı fiziksel hastalıklar ortaya çıkabilir (3). Tüm bu mekanizmalar bir şekilde laboratuvar etkiler. Psikiyatri hastalarındaki fiziksel hastalıkları araştırmada laboratuvar, bazen hastadan anamnez alma ve fizik muayeneden daha güvenli ve daha pratik olarak görünür ve daha tatminkar sonuçlar verir (5).

İlacın farmakodinamik ve farmakokinetik özelliğine, kullanım süresine ve dozuna, kombinasyonlara ve hastaya ait metabolik özelliklere göre; antipsikotik ilaçların laboratuvar tetkiklerine etkileri değişik olabilir(6).

Bu çalışmada, psikiyatrik hasta popülasyonunda yaygın olarak kullanılan ve potent bir antipsikotik olan haloperidolün laboratuvar yan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

Eylül-Aralık 1991 tarihleri arasında GATA Psikiyatri ABD'na yatırılarak takibe alınan DSM-III-R ölçütlerine göre skizofreniform bozukluk tanısı alan 21 hasta çalışmaya alınmıştır (7). Etik nedenlerden dolayı sağlıklı deneklerden oluşan bir kontrol grubu kullanılmamıştır.

21 olgunun yaş aralığı 20-22; ortalaması 20-47 ± 0.61'dir.

Çalışmaya alınacak hastalar, DSM-III-R skizofreniform bozukluk tanı ölçütlerine uygun olarak düzenlenen bir görüşme formu ile iki psikiyatristin birbirinden

(\*) Psikiyatri Uzmanı, Balıkesir As. Hastanesi

(\*\*) Psikiyatri yard. Doç., GATA Psikiyatri ABD

(\*\*\*) Biyokimya Yard. Doç. GATA Biyokimya ABD.

bağımsız yaptıkları görüşmeler sonucunda tanı konulmuştur.

### Çalışmaya Alınma Koşulları

- \* Genç erişkin erkek hastalar
- \* En az son bir haftadan beri psikotrop ilaç kullanmayanlar
- \* Anamnez ve fizik muayenede organik patoloji saptanmayanlar.

Olgulara 1 hafta süreyle plasebo ve ardından 4 hafta süreyle sabah 5 mg, akşam 10 mg haloperidol tedavisi uygulanmıştır. Akut distonik reaksiyon geliştiğinde uygulanan biperiden ampul dışında, başka herhangi bir ilaç kullanılmamıştır. Olgulara, plasebo hafatasında ve haloperidol tedavisinden sonra olmak üzere iki defa aşağıdaki laboratuvar tetkikleri uygulanmıştır:

- \* Hemogloblin, beyüz küre, formül lökosit
- \* tam idrar
- \* Açlık kan şekeri, üre, ürik asit, kreatinin
- \* Total protein, albumin, direkt ve indirekt bilirubin, kolesterol, trigliserid, çinko bulanıklık testi
- \* Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>
- \* Prolaktin, troid fonksiyon testleri (T3 uptke, T4, TSH)
- \* EKG (Elektrokardiyografi)
- \* EEG (Elektroensefalografi).

Biyokimyasal ve hematolojik tetkiklerin değerlendirilmesinde, GATA Biyokimya; prolaktin ve troid fonksiyon testleri için GATA Nükleer Tıp Laboratuvarının normal değer aralıkları esas alınmıştır. EKG parametrik ve görsel olarak; EEG ise sadece görsel olarak değerlendirilmiştir. Tüm değerlendimelerde, tedavi sonrası tetkiklerde tedavi öncesine göre ortaya çıkan değişiklikler dikkate alınmıştır.

**İstatistiksel analiz:** Biyokimyasal, hematolojik, hormonal tetkikler ve parametrik EKG değişiklikleri için t testi kullanılmıştır.

### SONUÇLAR

Biyokimyasal, hemotolojik ve hormonal tetkikle-

rin tedavi sonrası ortalama değerlerinde hemogloblin ve prolaktin dışında anlamlı bir değişme saptanmadı. Deneklerin ortalama hemogloblin ve prolaktin kan değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**TABLO I**  
**Deneklerin Kan**  
**Hemogloblin ve Prolaktin Değerleri**

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		t
	X	SS	X	SS	
Hemogloblin	14.7	1.38	15.6	0.98	2.435 *
Prolaktin	5.48	3.15	11.46	6.12	3.982**

\* p < .02 \*\* p < .001

Prolaktin değerleri, tedavi öncesinde olguların tümünde normal değer aralığında iken; tedavi sonrasında 8 olguda normal aralığın üstünde, 9 olguda ise normal aralık içinde kalan yükselme saptanmıştır. 4 olguda ise tedavi öncesi değerlerden daha düşük prolaktin değerleri bulunmuştur.

Hem tedavi öncesi ve hem de sonrasındaki ölçümlerde, 1 olguda serum kreatinin fosfokinaz; 2 olguda çinko bulanıklık testinde yüksek değerler bulunmuştur. Tedavi öncesinde 5 olguda trigliserid; 4 olguda beyaz küre yüksekti. Tedavi sonrasında ise 4 olguda trigliserid; 3 olguda da beyaz küre yüksekliği tekrarlamıştır.

**TABLO II**  
**Parametrik EKG Değişiklikleri (n:21)**

Parametre	Tedaviden Önce		Tedaviden Sonra		t
	X	SS	X	SS	
Kalp hızı (vuru/dk)	74.9	14.9	72.7	18.5	0.408
PR aralığı (ms)*	137.5	20	148.2	20.4	1.644
QTc aralığı (ms)	393.2	19.4	396.4	20.3	0.527

\* ms:Milisaniye

Tablo II'de görüldüğü gibi görüldüğü gibi tedavi sonrasında kalp hızı, PR ve düzeltilmiş QT (QTc) aralığı ortalama değerlerinde; tedavi öncesine göre anlamlı bir değişme saptanmamıştır.

Olguların EKG leri görsel olarak değerlendirildiğinde, tedavi sonrası 12 (%57) olguda tedavi öncesine göre bazı değişiklikler saptanmıştır. 9 (%43) olguda T dalga değişiklikleri, 2 (%9) olguda R dalga amplitüdün-

de azalma, 1 (%5) olguda ise sinüzal bradikardi görülmüştür. T dalga değişikliklerinden T sivrilmesi 5; T amplitüd artışı 3; T amplitüd azalışı, T genişlemesi ve T negatifliği 2'şer; T silinmesi ise 1 olguda ortaya çıkmıştır. Bu değişikliklerden 3'ü esas; 12'si prekordiyal derivasyonlarda saptanmıştır.

EEG'ler görsel olarak değerlendirildiğinde, tedavi sonrasında 13 (%62) olguda tedavi öncesine göre bazı değişiklikler saptanmıştır. Alfa ritminde hafif yavaşlama 7; hızlı dalga oranında hafif artma 6; hiperventilasyonlu ya da hiperventilasyonsuz 1-3 kez yineleyen temporoparietal bilateral yerleşimli, senkron, keskin yavaş dalga aktivitesi 3 olguda görülmüştür.

### **TARTIŞMA**

Tedavi sonrası hemoglobin ortalama değerinde saptanan anlamlı düzeydeki yükselmenin; tedavi öncesi ve sonrası tüm değerlerin ve ortalama değerlerin normal aralık içinde olması nedeniyle klinik olarak bir anlamlılık ifade etmediği kabul edilmiştir. Bu yükselme, hastaların çalışma süresince daha sedanter bir yaşam içinde olmalarına ve yüksek kalorili diyetle bağlanabilir.

Tedavi sonrası prolaktin ortalama değerinde saptanan anlamlı yükselme ise tedavi öncesi olguların tümünde prolaktin değerlerinin normal aralık içinde iken; tedavi sonrasında 8 olguda normal aralık üstü prolaktin değerleri saptanması nedeniyle klinik olarak da anlamlı kabul edilmiştir. Bu bulgu, önceki yıllarda yapılan çalışma sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur. Antipsikotik ilaçların tuberoinfundibular yolda dopamin reseptör blokajı yaparak prolaktin artışına yol açtıkları, prolaktin cevabı ile klinik cevap arasında pozitif bir ilişkinin bulunduğu, skizofren hastalarda antipsikotiklere prolaktin cevabının daha zayıf olduğu bildirilmiştir (8, 9, 10, 11). İlaç uygulamasının akut fazında, prolaktin cevabının ortaya çıktığı; uygulamanın devamında ise tolerans gelişerek prolaktin düzeyinin, birkaç ay içinde normal sınırlara gerilediği ileri sürülmüştür (12).

4 olguda trigliserid, 3 olguda beyaz küre, 2 olguda çinko bulanıklık, 1 olguda da serum kreatinin fosfokinaz yüksekliği; hem tedavi öncesi ve hem de tedavi sonrası aynı olgularda görülmesi nedeniyle ilaç etkisi olarak kabul edilmemiştir. Tedavi sonrası EKG'lerde ST çökmesi, PQ ve QT aralık uzaması gibi ciddi kardiyak iletim değişiklikleri hiçbir olguda görülmemiştir. T ve R dalga değişiklikleri ise birkaç derivasyonda bulun-

ması ve klinik olarak eşlik eden bir bulgunun olmaması nedeniyle nonspesifik olarak kabul edilmiştir. Çalışmadaki EKG bulguları, haloperidol ile yapılmış diğer çalışma bulgularıyla uyumlu bulunmuştur. Haloperidolün alfa 1 adrenerjik reseptör blokaj etkisinin zayıf olduğu ve dolayısıyla kardiyovasküler sistem ve kalp iletimi üzerine çok az ve sınırlı etkisinin bulunduğu ileri sürülmüştür (13, 14). Bir çalışmada, haloperidolün EKG de nonspesifik T dalga değişiklikleri, sinüzal bradikardi ve ST çökmesi yaptığı; ilaç kesimini takiben 15 gün içinde ST çökmesi dışında diğer değişikliklerin normale döndüğü bildirilmiştir (15).

Tedavi sonrası EEG lerde saptanan alfa ritminde hafif yavaşlama, hızlı dalga oranında hafif artma, teta ve delta aktivitesi bulguları; haloperidol ve diğer antipsikotiklerle yapılan çalışma sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur (16,17). Carlson ve ark. (1988), haloperidol ile tedavi edilen 11 skizofren hastadan 8'inde alfa frekansında anlamlı düzeye erişmeyen düşme bildirilmiş ve ventrikül/beyin oranı normal olan hastalarda, antipsikotiklerin alfa frekansını daha çok düşürdüklerini ileri sürmüştür (18). Wieneke ve ark. (1981) ise haloperidolün, 8-12 Hz frekans bandında daha büyük sayıda düşme ve daha küçük sayıda artma yaptığını bildirmiştir (19). Evlice ve ark. (1991), çoğunluğunu skizofrenlerin oluşturduğu işlevsel psikozlu hastalarda, antipsikotik kullanımına bağlı olarak olguların %16'sında hızlanma, %5'inde lateralizasyon gösteren EEG anormalliği göstermiştir (20). 3 olguda saptadığımız temporoparietal bilateral yerleşimli, senkron, keskin yavaş dalga aktivitesi haloperidolün fenotiazinlere göre çok az ve sınırlı EEG değişikliği gösterdiğini bildiren çalışma sonuçlarıyla uyumlu değilken; haloperidolün epileptojenik potensiyeli ortaya çıkardığı ileri sürülen in vitro ve in vivo çalışma sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur (21, 22, 23). Ancak, epilepsi anamnezi ve klinik bir nöbetin olmaması nedeniyle bu bulgular nonspesifik olarak kabul edilmiştir.

Sonuç olarak, haloperidol ile yapılan bu çalışmada; prolaktin değerlerinde literatürle uyumlu olarak beklenen değişiklik dışında biyokimyasal, hematolojik ve hormonal tetkik değerleri normal aralıkları içinde bulunmuştur. Bunun yanı sıra EKG ve EEG'deki değişiklikler nonspesifik ve benign karakter taşımaktadır. Bu bulguların ışığında, haloperidolün laboratuvar yan etkileri yönünden güvenle kullanılabilecek potent bir antipsikotik olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Maguire GP, Granville Grossman KL: Physical Illness in Psychiatric Patients. *Br J Psychiatry*, 1968, 114:1365-1369.
2. Lancet: Depression, Stress and Immunity. *Lancet* ii, , 1987, 1467-1468.
3. Hall RCW, Gardner ER, Popkin MK et al.: Unrecognised Physical Illness Prompting Psychiatric Admission: A Prospective Study. *Am J Psychiatry*, 1981, 138: 629-635.
4. White AJ, Barraclough B: Benefits and Problems of Routine Laboratory Investigations in Adult Psychiatric Admissions. *Br J Psychiatry*, 1989, 155: 65-72.
5. Sox HC, Margulies I, Sox CH: Psychologically Mediated Effects of Diagnostic Tests. *Ann Intern Medicine*, 1981, 95:680-685.
6. Kalinowsky LB, Hippus H, Klein HE: The Antipsychotics. Biological Treatments in Psychiatry. Grune and Stratton Inc. 1982.
7. American Psychiatric Association: diagnostic and Statistical manual of Mental disorders. Third Edition, Revised. Washington DC APA. 1987.
8. Green AI, Brown WA: Prolactin and Neuroleptic Drugs. *Neurol Clinics*, 1988, 6:213-223.
9. Swigar ME, Jatlow PI, Gocoecha N et al.: Ratio of serum Prolactin to Haloperidol and Early Clinical Outcome in Acute Psychosis. *Am J Psychiatry*, 1984, 141: 1281-1283.
10. Copolov DL, Keks NA, Kulkarni J et al.: Prolactin Response to Low Dose Haloperidol Challenge in Schizophrenic, Non Schizophrenic Psychotic and Control subjects. *Psychoneuroendocrinology*, 1990, 15: 225-231.
11. Keks NA, Copolov DL, Singh BS: Abnormal Prolactin Response to Haloperidol Challenge in Men with Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1987, 144:1335-1337.
12. Tamminga CA: Antipsychotic Drug Treatment for Schizophrenia. XXIV. Ulusal Psikiyatri Kongresi Kitabı II. UDK Yayınları Ankara, 1988, 12-27.
13. Mehta D, Mehta S, Petit J at al.: Cardiac Arrhythmia and Haloperidol. *Am J Psychiatry*, 1979, 136: 1468-1469.
14. Risch SC, Groom GP, Janowsky DS: The Effects of Psychotropic Drugs on the Cardiovascular System. *J Clin Psychiatry*, 1982, 43: 16-31.
15. Ak MT, Akronaç O, Eradamlar N: Haloperidol Tedavisinde EKG Değişiklikleri. XXI. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongre Kitabı Mine ray Oiset, İstanbul, 1985, 266-270.
16. Law RW, Hurwitz TA, Wada JA: The Clinical Use of Haloperidol in a General Psychiatric Setting. *Hosp Comm Psychiatry*, 1988, 39: 533-536.
17. Niedermeyer E, Da Silva FL: Electroencephalography. Urban and Schwarzenberg Baltimore Munich, 19782, 482.
18. Karson CN, Coppole R, Daniel DG: Alpha Frequency in Schizophrenia: An Association with Enlarged Cerebral Ventricles. *Am J Psychiatry*, 1988, 145: 861-864.
19. Wieneke GH, Verhoven WMA, Westenberg HGM et al.: The Effects of Haloperidol on the EEG Spectrum. *Psychopharmacology*, 1981, 74: 33-34.
20. Evlice YE, Karataş M, Sarica Y ve ark.: Psikiyatrik Bozukluklarda EEG. XXVII. Ulusal Psikiyatri Kongresinde sunulmuştur. Antalya, 1991.
21. Bernstein JG: Handbook of Drug Therapy in Psychiatry. Second Edition. PSG Year Book Medical Publishers Chicago London Littleton, 1988.
22. Oliver AP, Luchins DJ, Wyatt RJ: Neuroleptic Induced Seizures: An In Vitro Technique for Assessing Relative Risk. *Arch Gen Psychiatry*, 1982, 39:206-209.
23. Aubree JC, Lader MH: High and Very High Dosage Antipsychotics: A Critical Review. *J Clin Psychiatry*, 1980, 41: 341-350.