



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2018; 32 (3): 153 - 155
http://www.fusabil.org

Mehmet Gürkan GÜROK^{1, a}
Faruk KILIÇ^{2, b}
Osman MERMİ^{1, c}
Murad ATMACA^{1, d}

¹ Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Psikiyatri Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

² Süleyman Demirel
Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Psikiyatri Anabilim Dalı,
Isparta, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0001-8998-0743

^b ORCID: 0000-0002-2259-4028

^c ORCID: 0000-0003-1616-3341

^d ORCID: 0000-0003-2772-4124

Obsesif Kompulsif Bozuklukta Serum Prolaktin Düzeyleri *

Amaç: Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), serotonerjik sistem, dopaminerjik sistem ve prolaktin (PRL) arasında yakın ilişkiler bulunmasına rağmen, kısıtlı sayıda çalışma OKB'de PRL düzeylerini incelemiştir. Bu bağlamda bu çalışmada, OKB hastalarının PRL düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmış ve PRL düzeylerinin OKB hastalarında değişiklik gösterebileceği öngörülmüştür.

Gereç ve Yöntem: PRL düzeyleri ölçülüp gerekli kriterleri taşıyan 20 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. PRL düzeyleri kemo-immunoassay yöntem kullanılarak tespit edilmiştir.

Bulgular: Çalışma sonucunda, OKB'li hastaların ortalama PRL düzeylerinin kontrol grubundaki sağlıklı katılımcıların ortalama düzeylerinden farklılık göstermediği görülmüştür (OKB'li hastalar: 11.84±6.45 mg/dL, Kontrol grubu: 13.92±10.89 mg/dL).

Sonuç: Çalışma bulguları OKB'li hastaların PRL değerlerinin kontrol grubundaki sağlıklı katılımcıların değerlerinden farklı olmadığını göstermektedir. Daha büyük örneklemler yeni araştırmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obsesif kompulsif bozukluk, prolaktin, serum

Serum Prolactin Levels in Obsessive-Compulsive Disorder

Objective: Although there are close relationships among obsessive compulsive disorder (OCD), serotonergic system, dopaminergic system and prolactin (PRL), limited number of studies has examined the PRL values in the OCD. In the present study, we aimed to measure PRL values of the patients with OCD and hypothesized that the PRL levels would change in OCD patients.

Materials and Methods: The patients whose PRL levels were measured and who met the inclusion criteria were included into the study. In this context, twenty patients were included into the present study. PRL levels were detected by using chemiluminoassay method.

Results: We showed that the mean PRL values of the patients with OCD did not differ than those of healthy control subjects (11.84±6.45 mg/dL for the patients with OCD vs. 13.92±10.89 mg/dL for the healthy controls).

Conclusion: In summary, the present results suggest that the PRL values of the patients with OCD were not different than those of the healthy control subjects. It is required to perform novel investigations, with larger number of samples.

Key words: Obsessive compulsive disorder, prolactin, PRL, serum

Giriş

Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) kronik ve çoğunlukla yeti yitimine neden olan bir kaygı bozukluğudur. Obsesyonlar nedeniyle ortaya çıkan kaygılar ve bu kaygıları azaltmaya yönelik olarak gerçekleştirilen kompulsyonlar ile karakterizedir. Genel nüfus içerisinde %2 ve %3'lük bir yaşam-boyu prevalans ile klinik uygulamada oldukça sık karşılaşılan bir bozukluktur (1).

OKB'nin kesin etyopatogenezi tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. Ancak diğer kaygı bozukluklarıyla karşılaştırıldığında, OKB muhtemelen etyopatogenezi bakımından daha iyi açıklanmış bozukluklardan biridir. Genetik, nörobijolojik, nörokimyasal ve nörogörüntüleme alanlarından gelen ve giderek artan sayıda veriler, OKB'nin multifaktöriyel bir etyolojisinin olduğunu göstermektedir. Prolaktin (PRL) ön hipofiz bezinden salgılanan bir hormondur. PRL'nin salgısı, hipotalamusun medyan eminansından salınan dopamin tarafından kontrol edilir (2). Seçici serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRIs), OKB tedavisinde geniş çapta kullanılmaktadır. Bazı araştırmalarda baskılanmış prolaktin veya kortizolün D-fenfluramine, m-chlorophenylpiperazine (mCPP) ve MK-212 gibi 5-hydroxy tryptamine agonistlerine tepki verdiği görülmüştür. Bu bulgu, OKB'nin serotonerjik postsinaptik reseptör duyarlılığı ile ilişkili olabileceğine yönelik bir kanıt olarak değerlendirilebilir (3-6). Diğer yandan, Meltzer ve ark. (7), fluoksetinin serotonerjik sistem üzerinden etki ederek OKB ve major depresyonlu hastalarda kortizol ve PRL salımını presinaptik mekanizma aracılığıyla artırabileceğini belirtmişlerdir. Görüldüğü gibi PRL, OKB'nin patojenezinde önemli bir nörotransmitter olan serotonin ve

Geliş Tarihi : 08.01.2019

Kabul Tarihi : 11.02.2019

Yazışma Adresi Correspondence

Mehmet Gürkan GÜROK
Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Psikiyatri Anabilim Dalı,
Elazığ - TÜRKİYE

mggurok@firat.edu.tr

* 10. Ulusal Alkol ve Madde Bağımlılığı Kongresi, 14-17 Aralık 2016, Antalya/TÜRKİYE.

serotonerjik sistem ile ilişkilidir. OKB, serotonerjik sistem, dopaminerjik sistem ve PRL arasında yakın ilişkiler olmasına rağmen, daha önce OKB'de PRL düzeylerini inceleyen kısıtlı sayıda çalışma yapılmıştır (8-10). Bununla birlikte literatürde, anksiyete bozukluklarında hormonal faktörlerin önemli olabileceğini vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır (11, 12). Ayrıca, OKB'de etiyoloji ve tedavi açısından önemli rolü olan serotonerjik sistemin hormonal sistemle yakın ilişkisi olduğu görülmektedir. Bu ilişki OKB'nin etyolojisinde hormonal faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada, OKB'li hastalarda psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi olabileceği gösterilmiş bir hormon olan PRL düzeylerinin ölçülmesi amaçlanmış ve bu düzeylerin OKB'li hastalarda değişim göstermiş olabileceği öngörülmüştür.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmada, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri bölümüne başvurmuş ve OKB tanısı almış olan hastalar incelenmiştir. PRL düzeyleri ölçülen ve gerekli kriterleri taşıyan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu bağlamda, 20 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmanın başlangıcında, ilk örneklem grubunda 26 hasta varken 6 hasta çeşitli sebeplerden dolayı çalışma dışında tutulmuştur. Bu hastalardan 3'ü komorbid başka endokrinolojik hastalıklar dolayısıyla, 2'si hormon replasman tedavisi gördüğü için ve 1'i de tipik nöroleptik tedavide olduğu için araştırmaya dahil edilmemiştir. OKB teşhisi, kıdemli bir psikiyatrist tarafından DSM-IV yapılandırılmış klinik görüşme kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri şöyle belirlenmiştir: prolaktinom, feokromositom, karsinoid tümör ve diğer endokrinopatiler gibi endokrinolojik olanlar da dahil herhangi önemli bir tıbbi hastalığı olmak, alkol ve madde bağımlılığının olması, steroid ve oral kontraseptiflerin kullanılması, benzodiazepinler dışında herhangi bir psikotrop ilaç kullanımı ve aşırı obezitenin varlığı. Bu kriterlere uymayan hastalar hastane dosya sistemi ve psikiyatri kliniği hasta dosyalarından elde edilen bilgilerle tespit edilip çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubu ise, hastanemize başvuran ve herhangi bir tıbbi ve psikiyatrik hastalık teşhisi konulmayan aynı sayıda sağlıklı bireyler seçilerek oluşturulmuştur. Gebe olan kadın hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırmada Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOCS) ve Hamilton Depresyon Ölçeği (HDRS) bilgilerine hasta dosyalarından ulaşılmıştır.

PRL düzeyleri BIODPC kit (Immulyte 2000, Diagnostic Product Co., Los Angeles, CA, USA) kullanılarak kemo-immunoassay yöntem ile belirlenmiştir. Bu assayın duyarlılığı 0.60 ng/mL'dir; PRL üst-sınırları erkekler için 15 ng/mL, kadınlar için ise 20 ng/mL'dir (13).

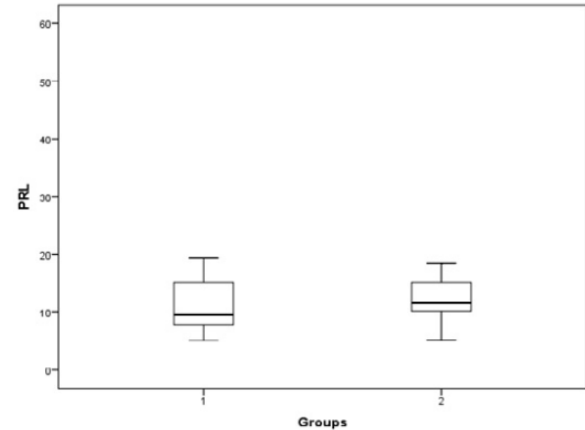
İstatistiksel analizler için, SPSS 22.0 kullanılmıştır. Biyokimyasal ve sosyo-demografik değişkenlerdeki farklılıkların tespiti için independent sample t-testi kullanılmıştır. Diğer yandan, bazı kategorik değişkenler için ise ki-kare testi yapılmıştır.

İlişkilerin belirlenmesi için Pearson korelasyon testi uygulanmıştır. Tüm testlerde farklılıklar $P < 0.05$ düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Hasta ve kontrol grupları, sosyoekonomik statü, cinsiyet ve yaş gibi sosyo-demografik özellikler açısından anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($P > 0.05$). Hasta grubunun ortalama yaşı 31.94 ± 10.89 iken kontrol grubunun ortalaması ise, anlamlı bir fark olmaksızın, 30.53 ± 6.62 'dir ($t = -0.68$; $P > 0.05$). Ancak, hasta grubun ortalama HDRS ve Y-BOCS puanları ise kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek çıkmıştır (Y-BOCS puanları: OKB'li hastalar için 15.56 ± 6.72 ve kontrol grubu için ise 5.74 ± 3.5 'dir, $P < 0.001$; HDRS puanları: OKB'li hastalar için 10.21 ± 5.44 ve kontrol grubu için ise 6.03 ± 2.20 'dir, $P < 0.001$).

Normal PRL değer aralığıyla karşılaştırıldığında, PRL düzeylerinin sadece OKB'li 2 hastada (%16.50) ve kontrol grubundan 1 kişide (%8.25) yüksek olduğu bulunmuştur. Independent sample t-testi, OKB'li hastaların ortalama PRL düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundakilerinden farklılık göstermediğini ortaya koymuştur (OKB'li hastaların ortalaması 11.84 ± 6.45 mg/dL iken kontrol grubunun ortalaması 13.92 ± 10.89 mg/dL'dir) ($P > 0.05$) (Şekil 1). Ayrıca, PRL düzeyleriyle bazı klinik ve demografik özellikler arasındaki ilişkiler incelendiğinde, hiçbir korelasyon bulunmamıştır ($P > 0.05$).



Şekil 1. Hasta (1) ve Kontrol (2) grubu PRL değerleri

Tartışma

Bu çalışmada, OKB'li hastalarda PRL düzeyleri belirlenip, değerlendirilmeye çalışılmıştır. Araştırma sonucunda OKB'li hastaların ortalama PRL düzeylerinin sağlıklı kontrol grubunun ortalamasından anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur (OKB'li hastalar için: 11.84 ± 6.45 mg/dL iken kontrol grubu için ise 13.92 ± 10.89 mg/dl) ($P > 0.05$). Sonuç olarak burada ortaya konan bulgular PRL düzeylerinin OKB'nin varlığından etkilenmediğini göstermiştir. Çalışmanın giriş bölümünde de belirtildiği gibi, bazı araştırmalarda

baskılanmış prolaktin veya kortizolun D-fenfluramine, m-chlorophenylpiperazine (mCPP) ve MK-212 gibi 5-hydroxy tryptamine agonistlerine tepki verdiği gösterilmiştir. Bu bulgu OKB'nin serotonerjik postsinaptik reseptör duyarlılığıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir (3-6). Ayrıca, fluoksetinin kortizol ve PRL salınımının 5-HT reseptör aracılı uyarılmasını artırabileceği ve fluoksetin ile tedavinin OKB'li hastalarda ve major depresyonlu hastalarda merkezi serotonerjik aktiviteyi presinaptik mekanizma aracılığıyla artırabileceği bildirilmiştir (7).

Literatürde OKB hastalarında PRL düzeylerini inceleyen kısıtlı sayıda çalışma olduğu görülmektedir (8-10). Bu çalışmalardan birinde 13 OKB hastasındaki PRL düzeylerinin sirkadyen profillerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (8). Diğer bir çalışmada Charney ve ark. (9), serotonin reseptör agonistleri ile indüklenen PRL yanıtını OKB hasta grubunda kontrollere göre düşük bulmuşlardır. OKB hasta grubunda PRL yanıtı ile ilgili bu sonuç yazıda, azalmış serotonin duyarlılığının OKB ile ilişkili olabileceğinin bir göstergesi olarak yorumlanmıştır. Diğer bir çalışmada ise fenfluramin ile indüklenen PRL düzeyleri OKB hasta grubunda kontrol grubuna göre oldukça düşük bulunmuş olup bu durumun klinik değişkenlerle ilişkisinin olmadığı vurgulanmıştır (10). Dolayısıyla, serotonerjik sistem, PRL ve dopamin arasında yakın bir ilişki olduğu görülmektedir. Serotonerjik sistemin OKB'nin patofiziolojisiyle ilişkili olabileceği bilgisinden hareketle, bu çalışmada PRL

düzeylerinde de değişimler olabileceği düşünülmüş ancak OKB'li hastaların PRL düzeylerinde anlamlı değişimler bulunmamıştır. Bu sonucun tam nedenini bilmemekle birlikte, dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerle PRL arasında sanıldığından daha karmaşık ilişkiler olabileceğini tahmin ediyoruz.

Bu araştırmanın bazı sınırlılıklarını bulunmaktadır. Bu araştırmanın sınırlılıkları sonuçların tüm OKB'li hastalara genellenmesini engellemektedir. Herhangi bir sonuç çıkarımı yapılmadan önce bu sınırlılıkların dikkate alınması gerekmektedir. Öncelikle, bu araştırmanın örnekleminin nispeten sınırlı olduğu düşünülebilir. İkincil olarak, her ne kadar katılımcılar çalışmaya dahil edilirken ve çalışma dışında bırakılırken oldukça titiz davranılmış olursa da, dikkatten kaçmış olan bazı faktörler de sonuçları etkilemiş olabilir. Örneğin retrospektif olarak dizayn edilen bu çalışmada, hastaların dosya bilgilerinden ulaşılamayan ve PRL düzeylerini etkileyebilecek sorunlarının olması çalışmanın sonuçlarını etkileyebilir. Bu sorunlar arasında karaciğer ve böbrek sorunları ile tanımlanmamış uyku problemleri sayılabilir. Son olarak, bu araştırma sadece PRL'nin ölçülmesiyle basit bir tasarımla gerçekleştirilmiştir.

Sonuç olarak, çalışma bulguları OKB'li hastaların PRL değerlerinin kontrol grubundaki sağlıklı katılımcıların değerlerinden farklı olmadığını göstermektedir. Daha büyük örneklemlili yeni araştırmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Robins LN, Hezler JE, Orvaschel C. The diagnostic interview schedule. In: Eaton WW, Kessler LG, (Editors). *Epidemiologic Field Methods in P: The NIMH Epidemiologic Catchment Area Program*. Orlando: Academic Press, 1985: 143-168.
2. Nemoda Z, Lyons-Ruth K, Szekely A, et al. Association between dopaminergic polymorphisms and borderline personality traits among at-risk young adults and psychiatric inpatients. *Behav Brain Funct* 2010; 6: 4.
3. Bastani B, Nash JF, Meltzer HY. Prolactin and cortisol responses to MK-212, a serotonin agonist, in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 833-839.
4. Zohar J, Mueller EA, Insel TR, Zohar-Kadouch RC, Murphy DL. Serotonergic activity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 946-951.
5. Hollander E, DeCaria C, Gully R, et al. Effects of chronic fluoxetine treatment on behavioral and neuroendocrine responses to meta-chloro-phenylpiperazine in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1991; 36: 1-17.
6. Lucey JV, O'Keane V, Butcher G, Clare AW, Dinan TG. Cortisol and prolactin responses to D-fenfluramine in non-depressed patients with obsessive-compulsive disorder: A comparison with depressed and healthy controls. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 517-521.
7. Meltzer H, Bastani B, Jayathilake K, Maes M. Fluoxetine, but not tricyclic antidepressants, potentiates the 5-hydroxytryptophan-mediated increase in plasma cortisol and prolactin secretion in subjects with major depression or with obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17: 1-11.
8. Monteleone P, Catapano F, Del Buono G, Maj M. Circadian rhythms of melatonin, cortisol and prolactin in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 411-415.
9. Charney DS, Goodman WK, Price LH, et al. Serotonin function in obsessive-compulsive disorder. A comparison of the effects of tryptophan and m-chlorophenylpiperazine in patients and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 177-185.
10. Hewlett WA1, Vinogradov S, Martin K, Berman S, Csernansky JG. Fenfluramine stimulation of prolactin in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1992; 42: 81-92.
11. van Honk J, Bos PA, Terburg T, Heany S, Stein DJ. Neuroendocrine models of social anxiety disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2015; 17: 287-293.
12. Fischer S, Ehlert U. Hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis functioning in anxiety disorders. A systematic review. *Depress Anxiety* 2018; 35: 98-110.
13. Kuruvilla A, Peedicayil J, Srikrishna G, Kuruvilla K, Kanagasabapathy AS. A study of serum prolactin levels in schizophrenia: comparison of males and females. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992; 19: 603-606.