

Duloksetin Tedavisi ile İlişkili Galaktore ve Hiperprolaktinemi: Bir Olgu Sunumu



Hüseyin Murat ÖZKAN

ÖZET

Duloksetin serotonin-nöradrenalin geri alım inhibitörü (SNGİ) grubu bir antidepresandır. Nöradrenerjik etkileri ağırlı fiziksel belirtilerin tedavisine katkı sağlar.

Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan psikotrop ilaçların hiperprolaktinemi ve galaktore yan etkileri vardır. Trisiklik antidepresanların hiperprolaktinemi yan etkisi bilinmesine karşın selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ve SNGİ'nin sebep olduğu hiperprolaktinemi ve galaktore konusunda bilgiler yetersizdir.

SSGİ ve SNGİ'lerle ilişkili hiperprolaktinemi çoğunlukla belirtisiz seyretmekte ve ancak, galaktore ortaya çıkması ile olgu detaylı incelendiğinde hiperprolaktinemi tespit edilmektedir.

Bu yazıda, majör depresyon tanısı ile izlenen olgunun duloksetin tedavisinin 5. ayında ortaya çıkan amenore, galaktore ve hiperprolaktinemi tartışılacaktır. Bu olgunun bir aylık ilaçsız takip dönemi ve kabergolin tedavisi sonrasında prolaktin düzeyleri normale dönmüştür.

Anahtar Sözcükler: Duloksetin, galaktore, prolaktin

SUMMARY

Duloxetine Associated Galactorrhea and Hyperprolactinemia: A Case Report

Duloxetine is a serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI). The noradrenergic effects contribute to the treatment of painful physical symptoms. Hyperprolactinaemia and galactorrhea are recognized side effects of psychotropic drugs used in the treatment of psychiatric diseases.

Although hyperprolactinaemia is a known side effect of the tricyclic antidepressants, evidence on hyperprolactinaemia and galactorrhea induced by the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and the SNRIs is limited. Hyperprolactinaemia due to SSRI or SNRI therapy is usually asymptomatic and is diagnosed after a detailed examination of the patient following the emergence of galactorrhea.

In this report, a case who developed amenorrhea, galactorrhea, and hyperprolactinaemia identified at the 5th month of duloxetine for major depression will be discussed. After a month of drug-free period and cabergoline treatment, the prolactin levels returned to normal.

Keywords: Duloxetine, galactorrhea, prolactin

GİRİŞ

Hiperprolaktinemi hipotalamo-hipofiz eksenin en sık rastlanan endokrin hastalıklarından biri olup fizyolojik, patolojik ve etiyolojik nedenler yanında bazı ilaçlar da hiperprolaktinemiye neden olmaktadır. Hiperprolaktinemi; fizyolojik olarak gebelik ve süt verme döneminde, patolojik olarak ise prolaktinomalarda izlenir (Ajmal ve ark. 2014, Molitch 2008, Voicuve ve ark. 2013, Wategama ve Siyambalapitiya 2017). Hiperprolaktinemi; kadınlarda galaktore, cinsel işlev bozukluğu, oligomenore, amenore, infertilite, osteoporoz gibi patolojik değişikliklere ve hostilite, depresyon, anksiyete

gibi davranış ve duygudurum değişikliklerine neden olabilir (Schlechte 2003, Molitch 2008). Erkeklerde ise, hiperprolaktinemi, azalmış libido, erektil ve ejakülatuar disfonksiyon, jinekomasti, galaktore, priapizm ve semen miktarında azalmaya yol açmaktadır (Voicu ve ark. 2013).

Fizyolojik olarak galaktore; gebelik, emzirme dönemi, meme ucunun uyarılması, uyku ve stres durumlarında görülebilir (Schlechte 2003). Gebelik ve emzirme dönemlerinde prolaktin düzeyi normalin 10 katı ve üstünde seyrederken fiziksel egzersiz yapılması ve psikolojik stres durumlarında 40 mg/l seviyelerine nadiren çıkabilmektedir (Wategama ve Siyambalapitiya 2017).

Geliş Tarihi: 20.03.2019, **Kabul Tarihi:** 29.02.2020, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 11.06.2020

Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Rumeli Üni. İktisadi İdari ve Sosyal Bilimler Fak. Psikoloji Bl. İstanbul.

HMÖ: <https://orcid.org/0000-0003-0713-1743>

Dr. Hüseyin Murat Özkan, e-posta: hmurat.ozkan@rumeli.edu.tr

Tablo 1. Antidepresan Kullanımı Olan-olmayan Dönemlerde Prolaktin Seviyeleri

Depresyon Epizodu	Antidepresan (AD)	Galaktore	MRI	Prolaktin düzeyi (ng/ml)	Prolaktin düzeyi(ng/ml) BİR AY İlaçsız +Kabergolin
İlk epizod	Fluoksetin	Negatif (-)	-	-	-
İkinci epizod	Duloksetin	Pozitif (+)	Normal	56,00	5,25

İlaçların sebep olduğu prolaktin artışı antipsikotiklerle de izlenmektedir. Bunun dışında antidepresanlar, antihipertansifler ve gastrointestinal motiliteyi arttıran ilaçlar, östrojen preparatları ve kokain ve opiatlar da prolaktin artışına neden olabilmektedir (Wattegama ve Siyambalapitiya 2017). Tipik antipsikotikler arasında fenotiazin, butirofenon ve tiyoksantenler grubundan ilaçlar yer alırken atipik antipsikotikler arasında risperidon ve molindon, olanzapin ve ketiapin yer almaktadır. Prolaktin artışı yapan antidepresanlar arasında trisiklik antidepresanlar, SSGİ ve SNGİ'ler anılmaktadır (Ashton ve Longdon 2007, Coker ve Taylor 2010, Voicu ve ark. 2013).

OLGU

Otuz yedi yaşında, ön lisans mezunu, evli, bir çocuklu, çalışan kadın hastanın 9 yıl öncesinde major depresyon öyküsü ve 6 ay süreli 20 mg/gün fluoksetin kullanım öyküsü mevcut.

Olgunun bize geliş öyküsünde mutsuzluk, hayattan keyif almama, unutkanlık, konsantrasyon kaybı, bıkkınlık, tahammülsüzlük yakınmaları mevcuttu. DSM IV-TR tanı kriterlerine göre majör depresyon tanısı kondu. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) skoru 27 tespit edildi. Yapılan laboratuvar testlerinde ALT, AST, üre, kreatin, tiroid testleri (serbest T3, T4 ve TSH), ferritin, tam kan sayımı ve D vitamini testleri normal sınırlar içerisinde; B12 vitamini düzeyi 103 pg/ml idi (Normal sınırları: 180-1200 pc/ml). Hastaya duloksetin 30 mg/gün ve siyanokobalamin 1000 mcg/ haftada bir intramusküler enjeksiyon başlandı. Bir ay sonra duloksetin 60 mg/gün'e çıkarıldı. Dört enjeksiyon sonrasında siyanokobalamin tedavisi kesildi. Beşinci ayın başlarında hasta adet görmeme, memeden süt gelmesi yakınmaları ile kadın doğum hastalıkları uzmanına müracaat ettiğinde prolaktin düzeyi 56 ng/ml (normal sınırları: 4,79-23,3 ng/ml) ölçülmüş, kranial manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde yer kaplayan kitle izlenmemiş ve MR normal sınırlarda değerlendirilerek ve kabergolin 0,5 mg/ haftada 2 tablet başlanarak antidepresan tedavinin tekrar düzenlenmesi için gönderilmişti. Duloksetin kullanımı durduruldu. Bir ay sonra yapılan serum prolaktin düzeyi 5,25 ng/ml tespit edildi. Hastanın ruhsal durum muayenesinde geliş yakınmalarının oldukça azaldığı gözlemlendi. BDÖ skoru 8 idi. Hastanın daha önce kullandığı fluoksetin 20 mg/gün'e geçilerek tedavisinin bir yıla tamamlanması ve kontrolü planlandı.

TARTIŞMA

Hiperprolaktinemi, psikotrop ilaç tedavisi ile ilişkili olabilen, istenmeyen, yaygın görülebilen bir etkidir (Alosami ve ark. 2018). Psikotrop ilaçların neden olduğu hiperprolaktinemiler en sık tipik antipsikotiklerle gözlenir (Madhusoodanan ve ark. 2010). Atipik antipsikotiklerin atipikliği sıklıkla D2 antagonizması ile birlikte 5 HT2A antagonizmasının eşleşmesine atfedilir (Stahl 2015). Atipik antipsikotiklerden özellikle risperidon, olanzapin ve ketiapin ile hiperprolaktinemi raporlanmıştır (Ajmal ve ark. 2014, Reeves ve ark. 2016). İlaçlara bağlı hiperprolaktinemilerde genellikle prolaktin düzeyi 100 ng/ml'nin altındadır. Ancak risperidon ve fenotiazin grubu ilaçlar gibi ilaçlarla prolaktin düzeyi 200 ng/ml üzerine çıkabilir (Wattegama ve Siyambalapitiya 2017). Tipik antipsikotiklere bağlı olan prolaktin düzeyleri genellikle 100 ng/ml'nin üzerinde bildirilmiştir (Molitch 2008, Voicu ve ark. 2013, Spina ve Leon 2014).

Trisiklik antidepresanlarla raporlanan hiperprolaktinemilerde, ılımlı bir prolaktin artışı görülür. Literatürde sertralin, fluvoksamin, fluoksetin, essitalopram ve paroksetin gibi SSGİ'ler ve bir SNGİ olan venlafaksin kullanımıyla ilişkili az sayıda hiperprolaktinemi ve galaktore olgu sunumları bildirilmiştir (Reeves ve ark. 2016, Wattegama ve Siyambalapitiya 2017, Coker ve Taylor 2010).

Antipsikotiklerle karşılaştırıldığında antidepresanların neden olduğu prolaktin artışının belirtisiz seyrettiği düşünülmektedir (Spinave Leon 2014, Coker ve Taylor 2010). Genellikle psikotrop ilaç kullanımına bağlı hiperprolaktinemilerde, ilaç tedavisinin bırakılması ile prolaktin düzeyleri 48-96 saat içinde normale döner (Wattegama ve Siyambalapitiya 2017).

SNGİ'ler, serotonin ve nöradrenalin üzerinden etki ederek antidepresan etkisi gösterirler. Duloksetin bir SNGİ grubu antidepresandır ve SNGİ'ler genel olarak yalnızca beynin her yerinde serotonin ve nöradrenalin artışı değil, özgül olarak prefrontal kortekste dopamin artışı da yapar (Stahl 2015). Serotoninin ne şekilde prolaktin düzeylerini artırdığı kesin olarak bilinmemekle birlikte, GABAerjik nöronların serotoninle uyarılması ve prolaktin salınımının dolaylı olarak serotoninle modülasyonu üzerinde durulmaktadır (Coker ve Taylor 2010). Antidepresanların, birincisi, tüberoinfinibüler dopaminerjik nöronların blokajı ile, ikincisi, hipotalamik postsinaptik serotonerjik reseptörlerin direk uyarılması yolu ile olmak üzere iki yolla galaktoreye neden olduğu

düşünülmektedir (Voicu ve ark. 2013, Belli ve ark. 2013, Korkmaz ve ark. 2011).

Bizim vakamızda, ikinci depresyon epizodunu izlediğimiz olgunun duloksetinle tedavisi sırasında, 5. ayda olgunun adet görmeme ve memeden süt gelmesi şikayetleri ile prolaktin düzeyleri ve kraniyal MR incelemesi yapılmıştır. Tespit edilen yüksek prolaktin seviyesi, kabergolin tedavisi başlanması ve duloksetin tedavisinin kesilmesi sonucu azalarak normale dönmüştür. Literatürde, benzer şekilde duloksetin tedavisi sırasında hiperprolaktinemi görülen sınırlı sayıda olgu sunumu raporlanmış olup bu olgu sunumları olgu sunumumuzla uyumludur (Luo ve ark 2019, Belli ve ark. 2013, Korkmaz ve ark. 2011, Ashton ve Longdon 2007).

Sonuç olarak, antidepresan tedavi sırasında hiperprolaktinemi asemptomatik seyredebilir ve genellikle klinik uygulamalarda prolaktin artışına bağlı galaktore ve amenore gibi belirtiler ortaya çıkmadığı sürece serum prolaktin düzeyi rutin olarak incelenmez. Amenore, galaktore görülmesi durumunda etiyolojik nedenlerin araştırılması; prolaktin düzeyi ve kraniyal MR tetkikleri yapılmalıdır. Tedavide, haftada 0,5 mg 1x2 tb kabergolin kullanılması, antidepresanın kesilmesi veya başka bir antidepresanla değiştirilmesi düşünülebilir.

Bu çalışma "Türkiye Psikiyatri Derneği 53. Ulusal Psikiyatri Kongresi, 3-7 Ekim 2017, Bursa, Türkiye"de poster olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

- Ajmal A, Joffe H, ve LB Nachtigall (2014) Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review. *Psychosomatics* 55 1: 29-36.
- Alosami F ve ark. (2018) Prevalence and risk factors of hyperprolactinemia among patients with various psychiatric diagnoses and medication. *Int J Psychiatry Clin Pract* 22 4:274-81.
- Ashton AK ve MCLongdon (2007) Hyperprolactinemia and galactorrhoea induced by serotonin and norepinephrine reuptake inhibiting antidepressants. *Am J Psychiatry* 164 7:1121-2.
- Belli H, Akbudak M, Ural C (2013) Duloxetine-related galactorrhoea and restless legs syndrome: a case Report. *Psychiatr Danub* 25 3:266-7.
- Coker F ve Taylor D (2010) Antidepressant-induced hyperprolactinaemia, incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 24 7:563-74.
- Korkmaz S, Kuloğlu M, Işık U (2011) Duloksetin tedavisi sırasında gelişen galaktore: olgu sunumu. *Türk Psikiyatri Derg* 22:1-2.
- Luo T, Liu QS, Yang YJ ve ark. (2019) Aripiprazole for the treatment of duloxetine-induced hyperprolactinemia: A case report. *J Affect Disord* 5-250 330-2.
- Madhusoodanan S, Parida S, ve Jimenez C (2010) Hyperprolactinemia associated with psychotropics-a review. *Hum Psychopharmacol* 25 4:281-97
- Molitch ME (2008) Drugs and Prolactin. *Pituitary* 11: 209-18.
- Pacchiarotti I, Murru A, Kotzalidis GD ve ark. (2015) Hyperprolactinemia and medications for bipolar disorder: systematic review of a neglected issue in clinical practice. *Eur Neuropsychopharmacol* 25 8:1045-59.
- Reeves KW, Okereke OI, Qian J ve ark. (2016) Antidepressant use and circulating prolactin levels. *Cancer Causes Control* 27 7:853-61.
- Schlechte JA (2003) Prolactinoma. *N Engl J Med* 349 21:2035-41.
- Spina E, Leon J (2014) Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 10 5:721-46.
- Stahl SM (2015) Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulamaları (Çev.: T Alkın). İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, s.308 .
- Voicu V, Medvedovicci A, Raanetti AE ve ark. (2013) Drug-induced hypo and hyperprolactinemia: mechanism, clinical and therapeutic consequences. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 9 8: 955-68.
- Wattegama MH, Siyambalapitiya S (2017) Drug induced hyperprolactinemia. *SJDEM* 7 2: 26-32.