

Dual Etkinin Yan Etkisi: Hiperprolaktinemi ve Galaktore Olgusu

Side Effect of Dual Effect: Hyperprolactinemia and Galactorrhea Case

Bilal TANRITANIR^{1*}, Meltem GÜNDOĞAN²

¹Psikiyatri Kliniği, Bucak Devlet Hastanesi, Bucak, Burdur, Türkiye
²Psikiyatri Kliniği, Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi, Eskişehir, Türkiye

Ö Z E T

Amaç: Venlafaksin doz bağımlı olarak serotonin, noradrenalin (NA) ve dopamin geri alım inhibitörü özellikleri gösteren bir antidepresandır. Venlafaksin kullanımı ile ortaya çıkabilen hiperprolaktinemi ve galaktore nadir görülen bir durum olup olgu sunumları ile bildirilmiştir. Bu olgu ile psikiyatrik tedavi yaklaşımlarında en sık kullanılan tedavi ajanlarından olan antidepresanların nadir görülen yan etkilerinden biri olan galaktore ve prolaktin artışının klinisyenler tarafından göz ardı edilmemesi ve bu yan etkilerin sadece antipsikotik kullanımına bağlı olarak ortaya çıkmadığının farkına varılması hedeflenmiştir. **Olgu:** Yaklaşık 6 yıldır depresif şikayetleri olan ve tam remisyona ulaşmayan 41 yaşındaki kadın hastanın tedavisinin düzenlenmesi sonrasında ortaya çıkan hiperprolaktinemi ve galaktore yan etkilerinin olduğu olgu sunulmuştur. **Sonuç:** Venlafaksin doz bağımlı olarak ortaya çıkardığı serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik etkilerin yanı sıra yan etkilerinin de doz bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle Hiperprolaktinemi ile galaktorenin etyolojisinde yer alan serotonerjik ve dopaminerjik faktörler dışında noradrenerjik faktörlerin de etkili olabileceği tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Venlafaksin, Hiperprolaktinemi, Galaktore

Alınış / Received: 02.10.2020 Kabul / Accepted: 24.11.2020 Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2021

ABSTRACT

Objective: Venlafaxine is an antidepressant with serotonin, noradrenaline (NE) and dopamine reuptake inhibitor properties. Hyperprolactinemia and galactorrhea, which can occur with venlafaxine use, are rare conditions and have been reported with case reports. With this case, it was aimed not to ignore galactorrhea and increased prolactin, which are one of the rare side effects of antidepressants, which are among the most frequently used treatment agents in psychiatric treatment approaches, and to realize that these side effects do not occur solely due to the use of antipsychotics. **Case:** A 41-year-old female patient, who had depressive complaints for about 6 years and did not reach complete remission, had hyperprolactinemia and galactorrhea side effects after treatment. **Conclusion:** In addition to the serotonergic, noradrenergic and dopaminergic effects of venlafaxine in a dose-dependent manner, its side effects are also dose-dependent. It has been argued that noradrenergic factors may also be effective in addition to serotonergic and dopaminergic factors in the etiology of galactorrhea with hyperprolactinemia.

Keywords: Venlafaxine, Hyperprolactinemia, Galactorrhea



1. Giriş

Venlafaksin doz bağımlı olarak serotonin, noradrenalin (NA) ve dopamin gerialım inhibitörü özellikleri gösteren bir antidepresandır. Venlafaksin ve aktif metaboliti olan desmetilvenlafaksin serotonin ve noradrenalin gerialım inhibitör (SNRI) özelliği dopamin gerialım inhibitörü özelliğine göre daha güçlüdür (1). Serotonin gerialım inhibitör özelliği en güçlü etkisi olup düşük dozlarda, noradrenalin gerialım inhibitör özelliği orta güçte etkisi olup yüksek dozlarda ve dopamin gerialım inhibitör özelliği en zayıf etkisi olup en yüksek dozlarda görülür. Venlafaksin majör depresyon tedavi doz aralığı 75 mg ile 375 mg arasındadır (2).

Galaktore psikotropalardan en sık antipsikotiklerin (özellikle amisülpirid, risperidon, sülpirid) yan etkisi olmakla beraber antidepresanların da (özellikle trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri, SSRI) nadir yan etkisi olarak görülebilmektedir (3). Venlafaksin sık görülen yan etkileri arasında baş ağrısı, bulantı ve uykusuzluk olup nadir yan etkileri arasında anjioödem, agranülozitoz ve senkop yer almaktadır. Hiperprolaktinemi ve galaktore venlafaksin bilinen yan etkileri arasında yer almamakla birlikte literatür araştırmasında venlafaksin neden olabileceği hiperprolaktinemi ve galaktorenin nadir görüldüğü tespit edilmiştir (4-7).

Bu olguda venlafaksin doz bağımlı olarak ortaya çıkabilen yan etkileri olan galaktore ve hiperprolaktinemiye dikkat çekilmek istenmiştir. Yazımızda 75 mg/gün venlafaksin dozunun 150 mg/güne artırılması sonrası ortaya çıkan hiperprolaktinemi ve galaktorenin venlafaksin dozunun 75 mg/güne düşürülmesi sonrası her iki durumunda ortadan kalktığı kadın hasta sunulmuştur.

2. Olgu

Kırk bir yaşında, evli kadın hastanın ilk psikiyatrik başvurusu 2014 yılında depresif yakınmalarla olmuş. Hastaya majör depresyon tanısı konularak sertralin tedavisi başlanmış. Poliklinik başvurusu yaptığında birçok farklı farmakoterapi ajanı kullandığı ancak tam iyilik halinin olmadığı öğrenildi. Bu dönemlerde kullanmış olduğu ajanları hatırlamamakla beraber tedavi dozları hakkında da yeterli bilgi alınamadı.

Hali hazırda isteksizlik, keyifsizlik ve halsizlik yakınmaları mevcut olup venlafaksin 75 mg/gün tedavisini yaklaşık 6 aydır kullanmaktaydı.

Ruhsal durum muayenesinde bilinç açık, yönelim tam, görünüm kendine bakımı azalmış ve bitkin, dikkat azalmış, konuşma miktarı ve hızı olağan tonu düşük, uyku olağan, iştah olağan, duygudurum depresif, duygulanım uygun, düşünce süreci olağan, düşünce içeriğinde değersizlik düşünceleri ve algısal patolojinin olmadığı saptandı. Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği puanı 14 olarak değerlendirildi.

Hastanın özgeçmişinde özellik olmayıp soy geçmişinde de psikiyatrik öykü saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde biyokimya parametreleri, hemogram parametreleri, tiroid fonksiyon testleri, B-HCG ve sabah kortizol değerleri normal aralıkta tespit edildi. Hastanın ruhsal durum muayenesi sonucunda majör depresif bozukluk tam remisyona sağlanmadığından kullanmakta olduğu venlafaksin dozu 150 mg/güne artırıldı. Hastanın sekiz hafta sonraki poliklinik kontrolündeki yakınmalarından halsizlik şikayetinin ortadan kalktığı ancak diğer şikayetlerinin halen devam ettiği saptandı. Ayrıca hasta memesinden sıkma ile süt geldiğini ifade etti. Bu durum üzerine hastanın prolaktin (PRL) düzeyinin 40,69 ng/ml (normal aralık 4,79-23,3 ng/ml) olduğu tespit edildi. Endokrinoloji bölümüne konsülte edilen hastanın ek bir patolojisinin olmadığı ve PRL düzeyinin 100 ng/ml üzerinde olmaması nedeniyle kranial MR görüntülemesine gerek görülmediği öğrenildi. Hastanın PRL artışının ve galaktoresinin venlafaksine bağlı olduğu düşünülerek venlafaksin dozu 75 mg/güne düşürüldü. Hastanın iki hafta sonraki poliklinik kontrolünde, PRL düzeyi 17,89 ng/ml olarak tespit edildi. Hastanın depresif şikayetlerinin devam etmesi nedeniyle farmakoterapisine aripirazol 5 mg/gün tedavisi eklenerek takibi planlandı.

3. Tartışma

Polaktin salınımını kolaylaştıran 3 farklı hipofizer laktotrop üzerinde ortak kanaat oluşmuştur. Bunlar tirotropin salgılatan hormon (TRH), serotonin ve serotonin prekürsörü olan 5-hidroksitriptamin (5-HT)'dir (7). Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) hiperprolaktinemiye, hipotalamustaki postsinaptik 5-HT reseptörleri üzerinden direkt veya tubuloinsübualler dopaminergic nöronlar üzerinden indirekt olarak neden olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (8-11). Bir başka teoriye göre de gonadotropin uyarıcı hormonu (GnRH) üzerine noradrenalinin uyarıcı bir etkisinin, dopaminin ise

baskılayıcı bir etkisinin olduğu ve bu yol üzerinden de prolaktin artışının ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (4). Bununla birlikte antidepresan kullanımına bağlı ortaya çıkan prolaktin artışı antipsikotik kullanımına ilişkin ortaya çıkan prolaktin artışına göre daha nadirdir (12). Venlafaksin kullanımına ilişkin ortaya çıkan prolaktin artışına bağlı galaktore ve jinekomasti olgu sunumlarında venlafaksin dozunun 75 mg/günden 150 mg/güne artırılması sonrasında prolaktin artışı, galaktore ve jinekomastinin ortaya çıktığı bildirilmektedir (4-7). Bu yan etkilerin ortaya çıkmasında rol alan mekanizma 5-HT reseptörleri üzerindeki inhibisyonudur (8-11). Bu olguda da venlafaksin dozunun günlük 75 mg'dan 150 mg'a artırılması sonrası prolaktin artışı ve galaktorenin görülmüş olması 150 mg venlafaksin dozunun eşik değer olduğunu düşündürmektedir. Abdelmawla ve ark.nın yapmış oldukları bir çalışmada elin dorsal venindeki NA bağımlı vazokonstriksiyon için kullanmış olduğu ajanlardan biri olan venlafaksin 75 mg'da bu etkiyi gösteremediğini 150 mg'da ise NA etkisine bağlı olarak vazokonstriksiyonu ortaya çıktığını yani 150 mg venlafaksin dozu ile SSRI etkisine NA etkisi eklendiğini ifade etmişlerdir (13). Bir başka çalışmada da 200 mg/gün civarındaki venlafaksin dozunun NA gerilim inhibitör özelliği gösterdiği ancak 100 mg/gün venlafaksin dozunun bu etkiyi ortaya çıkartmadığı belirtilmiştir (14). Bu bilgiler ışığında venlafaksin 150 mg/gün ve üstü dozlarda serotonin geri alım inhibisyonuna noradrenalin geri alım inhibisyonunun eklendiğini düşündürmektedir. Venlafaksin 150 mg ve üstü dozlarında galaktore yan etkisi ortaya çıkmaktadır (15-16).

4. Sonuç

Prolaktin artışı ve galaktore etyolojisinde noradrenalinin de serotonin gibi etkili olabileceği düşünülmekte olup bunun desteklenmesi için olgu sunumlardan öteye geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Kaynakça

- [1] Muth, E.A., et al., Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45,030, an ethyl cyclohexanol derivative. *Biochem Pharmacol*, 1986;35(24): 4493-7.
- [2] Guelfi, J.D., et al., Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *J Clin Psychiatry*, 1995;56(10):450-8.
- [3] Samperi, I., Lithgow, K., & Karavitaki, N. (2019). Hyperprolactinaemia. *Journal of clinical medicine*, 8(12), 2203. 3
- [4] Berilgen, M.S., Late-onset galactorrhea and menometrorrhagia with venlafaxine use in a migraine patient. *J Clin Psychopharmacol*, 2010;30(6): 753-4.
- [5] Demir, E.Y., Ö. Gözlükaya, and H.O. Yazar, Hyperprolactinemia connected with venlafaxine: a case report. *Anatolian Journal of Psychiatry*, 2014;(15): 10-4.
- [6] Karakurt, F., et al., Venlafaxine-induced gynecomastia in a young patient: a case report. *Clin Neuropharmacol*, 2009;32(1):51-2.
- [7] Wichman, C.L. and J.L. Cunningham, A case of venlafaxine-induced galactorrhea? *J Clin Psychopharmacol*, 2008;28(5):580-1.
- [8] Torre, D.L. and A. Falorni, Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag*, 2007. 3(5):929-51.
- [9] Kim, S.W. and M.W. Dysken, Potential antidopaminergic effects of serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*, 1991;52(1): 42.
- [10] Nicholas, L., K. Dawkins, and R.N. Golden, Psychoneuroendocrinology of depression. *Prolactin. Psychiatr Clin North Am*, 1998;21(2): 341-58.
- [11] Arya, D.K., Extrapyrmidal symptoms with selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*, 1994;165(6): 728-33.
- [12] Marken, P.A., R.F. Haykal, and J.N. Fisher, Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. *Clin Pharm*, 1992;11(10): 851-6.
- [13] Abdelmawla, A.H., et al., Comparison of the effects of venlafaxine, desipramine, and paroxetine on noradrenaline- and methoxamine-evoked constriction of the dorsal hand vein. *Br J Clin Pharmacol*, 1999;48(3): 345-54.
- [14] Preskorn, S.H., Two in one: The venlafaxine story. *J Pract Psychiatry Behav Health*, 1999;(5): 346-50.
- [15] Bhatia SC, Bhatia SK, Bencomo L. Effective treatment of venlafaxine-induced noncyclical mastalgia with bromocriptine. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(5):590-591.
- [16] Sternbach H. Venlafaxine-induced galactorrhea. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(1):109-110.