

Sertralin Kullanımına Bağlı Gelişen Galaktore Sertraline Induced Galactorrhea

Eylem ÖZTEN, Gökben HIZLI SAYAR, Işıl GÖĞÇEGÖZ GÜL, Mehmet Emin CEYLAN

Üsküdar Üniversitesi, İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Literatürde seçici serotonin gerialım inhibitörleri ve diğer antidepresanların kullanımı ile gelişen galaktore bildirimlerinin sayısı kısıtlıdır. Bu olgu sunumunda, sertralin kullanımı ile galaktore gelişen, uyum bozukluğu tanısına sahip bir kadın hasta bildirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Galaktore, sertralin, seçici serotonin gerialım inhibitörleri

ABSTRACT

There is limited literature reporting galactorrhea with antidepressants, including selective serotonin reuptake inhibitors. In this case report, a patient with adjustment disorder who developed galactorrhea with sertraline was presented.

Keywords: Galactorrhea, sertraline, selective serotonin reuptake inhibitors

GİRİŞ

Hiperprolaktinemi birçok tıbbi hastalığa ve ilaç kullanımına ikincil ortaya çıkabilir. Psikiyatride ise başta antipsikotikler olmak üzere bazı psikotrop ilaçların kullanımı esnasında izlenebilen istenmeyen bir etkidir (1).

Antidepresan ilaçların kullanımı ile ortaya çıkan hiperprolaktinemi veya hiperprolaktinemiye sekonder olarak gelişen galaktore ve amenore gibi klinik bulguların ele alındığı kontrollü çalışmalar yapılmamış olmakla birlikte literatürde olgu sunumları bulunmaktadır. Bu olgu sunumlarında daha çok paroksetin ve essitalopram kullanımı ile ortaya çıkan hiperprolaktinemi bildirilmiştir (2,3).

Literatürde sertralin kullanımı ile galaktore gelişimi bildiren 3 olgu sunumu vardır. Bronzo ve Stahl, majör depresif bozukluk tanısı olan bir olguda, 100 mg/gün sertralin kullanımından 5 hafta sonra ortaya çıkan galaktore bildirmişlerdir. Bu olguda sertralin kesildikten 3 hafta sonra galaktore ortadan kalkmıştır (4). Leseca (5) ise, majör depresif bozukluk tanısı olan 40 yaşındaki bir kadın hastada, 150 mg/gün sertralin kullanımından 3 hafta sonra galaktore geliştiğini ve sertralin kesildikten yine 3 hafta sonra galaktorenin sonlandığını bildirmiştir. Nebhinani'nin (6) bildirdiği bir başka olguda distimik bozukluk tanısına sahip hastada sertralin 25 mg/gün doz ile başlanıp 50 mg/gün dozuna çıkarıldıktan 2 gün sonra (toplam 16 gün sertralin kullanımından sonra) ortaya çıkan galaktore saptanmıştır.

Antipsikotik ilaçların kullanımı ile gelişen galaktore sık karşılaşılan bir durum olmakla birlikte antidepresan ilaçların kullanımı ile nadiren görülür. Seçici serotonin gerialım inhibitörü (SSRI) kullanımı ile hiperprolaktinemi gelişmesi, hipotalamustaki postsinaptik serotonerjik reseptörlerin doğrudan uyarılması ve prolaktin inhibitör faktör olan dopaminin serotonerjik inhibisyonu ile açıklanmıştır (4). Prolaktin artmadan olan galaktorenin tuberoinfundibular dopaminerjik nöronlarda dolaylı inhibisyonun aracılığı ile olabileceği bildirilmiştir (7). SSRI'lar diğer antidepresanlara kıyasla laktasyon oluşturmaları konusunda 8 kat daha riskli bulunmuşlardır (8). SSRI kullanımı ile galaktore gelişen olguların bazılarında prolaktin düzeyi normal iken, bazılarında da yüksek saptanmıştır. Hiperprolaktinemi cinsel işlev bozukluğu, kemik dansitesinde azalma, infertilite, depresyon ve anksiyeteye yol açtığı bildirilmiştir (9). Bu olumsuz sonuçlar da sadece antipsikotik kullanan olgularda değil, antidepresan tedavi alanlarda da galaktore ve amenorenin titizlikle sorgulanmasını gerektirmektedir.

Bu yazıda uyum bozukluğu (karışık anksiyete-depresif duygudurumla giden) tanısı alan ve sertralin kullanımı ile tedavinin 13. gününde galaktore gelişen bir olgu sunulacak ve sertralinin dopaminerjik sistem üzerine etkileri ile ilgili tartışma yapılacaktır.

OLGU

Otuz dört yaşında üniversite mezunu, mühendis, 8 yıllık evli, bir çocuk sahibi kadın hasta, psikiyatri polikliniğine 1,5 aydır devam eden iç sıkıntısı, ağlama, mutsuzluk gibi yakınmalarla başvurdu. Hastanın 1,5 ay önce eşi ile yaşadığı aile içi stres yaratıcı bir olaydan sonra yakınmalarının başladığı öğrenildi. Hastanın başvurusundaki psikiyatrik muayenede yaşında gösteren, dış görünümü sosyokültürel özelliklere



Yazışma Adresi/Correspondence Address: Dr. Gökben Hızlı Sayar, Üsküdar Üniversitesi, İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye Tel: +90 530 244 13 16 E-posta: gokben.hizlisayar@uskudar.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 05.07.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.12.2013

©Copyright 2015 by Turkish Association of Neuropsychiatry - Available online at www.noropsikiyatriarsivi.com

©Telif Hakkı 2015 Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropsikiyatriarsivi.com web sayfasından ulaşılabilir.

uygun, özbakımı hafif azalmış kadın hastanın duygulanım ve duygudurumu anksiyeteli ve depresifti. Düşünce içeriğinde eş ile yaşanan sorunlar vardı. Algı ve bellek bozukluğu saptanmadı. Zekâsı klinik olarak normal izlenimi vermekteydi. İlgörüsü vardı. Psikofizyolojik özelliklerden iştahı ve libidosu azalmıştı, uyku bozukluğu tarif etmiyordu. Hastanın öz ve soygeçmişinde psikopatoloji yoktu. Sigara, psikoaktif madde kullanımı yoktu. Alkol kullanımı sosyal içicilik düzeyindeydi.

Biyokimya, hemogram, tiroid fonksiyon testleri, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri normaldi. Kranial MR incelemelerinde patoloji saptanmadı. Hamilton Depresyon Ölçeği (17 madde) (HDÖ) puanı 18, Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAÖ) puanı 12, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) puanı ise 24 olarak saptandı.

Hasta uyum bozukluğu (karışık anksiyete-depresif duygudurumla giden) olarak değerlendirildi. Tedavide eş ile ilişki problemlerinin ön planda olması nedeniyle çift terapisine yönlendirildi. Farmakolojik tedavi olarak sertralin başlandı. Sertralin dozu 25 mg/gün 6 gün kullanıldıktan sonra 50 mg/güne çıkarıldı. Hastanın sertralin başlandıktan sonraki 13. günde "her iki memeden sütü akıntı gelmesi" yakınması oldu. Tablo galaktore olarak değerlendirildi. Amenore yoktu. Hastada oral kontraseptif kullanımı yoktu. Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünden istenen konsültasyonda gebelik testi negatif, prolaktin düzeyi normal sınırlar içindeydi (16,4 ng/mL). Yapılan jinekolojik muayene ve hormon profilinde de patoloji saptanmadı. İstenen genel cerrahi konsültasyonunda da herhangi bir meme patolojisi saptanmadı. Bir hipofiz adenomu olabileceği düşünülerek nöroloji tarafından konsülte edildi. Hastanın kranial MR görüntülemesinde ve nöroloji konsültasyonunda da anormallik saptanmaması üzerine galaktorenin sertralin kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Gerek kadın doğum, gerekse nöroloji konsültasyonu sonucunda hiperprolaktinemi ve hipofizde adenom saptanmadığı için dopamin agonisti bir ajan başlanması öncelikle düşünülmüdü. Sertralin tedavisi kesildi ve hasta yakın takibe alındı. Sertralin kullanımı kesildikten 1 hafta sonra galaktore oldukça azaldı ve 16 gün sonra tamamen geçti. Hastanın depresif belirtileri devam ettiği için sertralin kesildikten 10 gün sonra fluoksetin 20 mg/gün dozunda başlandı. Fluoksetin kullanımından iki ay sonra yapılan muayenesinde galaktore gözlemlenmedi. Psikoterapi süreci de halen devam eden hastanın depresif yakınmalarında ve ilişki sorunlarında belirgin düzelme olduğu, HDÖ puanının 11, HAÖ puanının 6, BDÖ puanının ise 9 olduğu saptandı.

TARTIŞMA

Seçici serotonin gerilim inhibitörü grubunda yer alan antidepresanların her birisi farklı nörokimyasal özelliklere sahiptirler ve farklı SSRI'ların noradrenalin, dopamin ve muskarnik reseptörlere ve taşıyıcılarına bağlanmalarındaki farklılıklar çeşitli araştırmacılarca bildirilmiştir (10). Sertralin, ratlerde dopamin gerilimini inhibe ederken, paroksetin noradrenalin geri alımını azaltmıştır (11). Kitaichi ve ark. (12) ise ratlerde antidepresan uygulamasından sonra farklı beyin bölgelerinde monoaminler ve metabolitlerindeki değişimlerini inceledikleri çalışmalarında sertralin uygulanan ratlerde nükleus accumbens ve striatumda dopamin düzeyinin arttığını izlemişlerdir. Fluvoksamin ve paroksetin uygulanan ratlerde ise benzer dopamin artışı izlenmemiştir. Bir başka çalışmada ise sertralinin yanı sıra venlafaksin ve duloksetin uygulanan ratlerde de benzer dopamin artışı bildirilmiştir (13). *In vitro* deneylerde sertralin ile izlenen dopamin gerilim inhibisyonunun, *in vivo* deneylerde ratlere sertralin uygulanması sonrasında izlenen nükleus accumbens ve striatumdaki dopamin artışı ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Ancak antidepresan etkinlik ile bu farmakolojik özelliklerin bağlantısı henüz tam bilinmemektedir.

Günümüzde depresyonun biyolojik temelinde serotonin ve noradrenalin ön plana çıksa da yeni çalışmalar dopaminin gerek depresyonun ortaya çıkışındaki biyolojik mekanizmalarda gerekse antidepresan tedavilerin etkinliğinde önemli olduğunu düşündürmektedir (14). Örneğin dopamin agonistleri olan bromokriptin ve pergolidin tedaviye dirençli depresyon hastalarında, antidepresan tedavi ile birlikte uygulandığında başarılı sonuçlar alındığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (15,16). Sertralin ile artan

dopamin düzeyi, mezolimbik ödül şebekesini etkilerse, sertralin diğer SSRI'lar karşısında daha üstün bir antidepresan etkinlik gösterecektir. Bu görüşü doğrular biçimde Cipriani ve ark. (17) antidepresanların etkinliklerini karşılaştırdıkları bir metaanalizde sertralinin diğer SSRI'lara kıyasla daha yüksek antidepresan etkinliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu üstünlüğün nedeni sertralinde izlenen ve bizim olgumuzda galaktore oluşumundan sorumlu tuttuğumuz dopaminerjik etki olabilir.

Sonuç olarak, sertralin dopaminerjik sistem üzerine de etki gösteren bir SSRI'dır. Bu nörokimyasal özelliği, sertralinin galaktoreye yol açmasından sorumlu olabileceği gibi diğer SSRI'lara kıyasla daha üstün bir antidepresan etkinlik göstermesine de imkân tanıyabilir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Dickson RA, Glazer WM. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizophr Res* 1999; 35:75-86. [CrossRef]
2. Chakraborty S, Sanyal D, Bhattacharyya R, Dutta A. A case of paroxetine-induced galactorrhoea with normal serum prolactin level. *Indian J Pharmacol* 2010; 42:322-323. [CrossRef]
3. Belli H, Vardar MK, Yesilyurt S, Gul ES, Ural C. Citalopram related euprolactinaemic galactorrhoea: a case report. *West Indian Med J* 2010; 59:100-111.
4. Bronzo MR, Stahl SM. Galactorrhea induced by sertraline. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1269-1270. [CrossRef]
5. Lesaca TG. Sertraline and galactorrhea. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16:333-334. [CrossRef]
6. Nebhinani N. Sertraline-induced galactorrhea: case report and review of cases reported with other SSRIs. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012; pii: S0163-8343(12)00328-3.
7. Mahasuar R, Majhi P, Ravan JR. Euprolactinemic galactorrhea associated with use of imipramine and escitalopram in a postmenopausal woman. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32:11-13. [CrossRef]
8. Egberts AC, Meyboom RH, Koning FH, Bakker A, Leufkens HG. Non-puerperal lactation associated with antidepressant drug use. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44:277-281. [CrossRef]
9. Edge DS, Segatore M. Assessment and management of galactorrhea. *Nurse Pract* 1993; 18:35-49. [CrossRef]
10. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2001; 50:345-350. [CrossRef]
11. Goodnick PJ, Goldstein BJ. Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders-I. Basic pharmacology. *J Psychopharmacol* 1998; 12:5-20.
12. Kitaichi Y, Inoue T, Nakagawa S, Boku S, Kakuta A, Izumi T, Koyama T. Sertraline increases extracellular levels not only of serotonin, but also of dopamine in the nucleus accumbens and striatum of rats. *Eur J Pharmacol* 2010; 647:90-96. [CrossRef]
13. Muneoka K, Shirayama Y, Takigawa M, Shioda S. Brain region-specific effects of short-term treatment with duloxetine, venlafaxine, milnacipran and sertraline on monoamine metabolism in rats. *Neurochem Res* 2009; 34:542-555. [CrossRef]
14. Papakostas GI. Dopaminergic-based pharmacotherapies for depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16:391-402. [CrossRef]
15. Izumi T, Inoue T, Kitagawa N, Nishi N, Shimanaka S, Takahashi Y, Kusumi I, Odagaki Y, Denda K, Ohmori T, Koyama T. Open pergolide treatment of tricyclic and heterocyclic antidepressant-resistant depression. *J Affect Disord* 2000; 61:127-132. [CrossRef]
16. Inoue T, Tsuchiya K, Miura J, Sakakibara S, Denda K, Kasahara T, Koyama T. Bromocriptine treatment of tricyclic and heterocyclic antidepressant-resistant depression. *Biol Psychiatry* 1996; 40:151-153. [CrossRef]
17. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373:746-758. [CrossRef]