

Olgu sunumu / Case report**Trazodon kullanımı ile ilişkili galaktore ve hiperprolaktinemi:
Olgu sunumu*****Hüseyin Murat ÖZKAN¹****ÖZ**

Trazodon, ikinci kuşak antidepresanların ilki olup zayıf serotonin geri alım inhibitörü ve serotonin tip 2A (5HT_{2A}) ve tip 2C (5HT_{2C}) reseptörlerinin güçlü bir antagonistidir. Literatürde antidepresanlarla ilişkili galaktore görülmesi nadir olarak bildirilmiş olup bu konudaki yayınlar olgu sunumları ile sınırlıdır. Bilgilerimize göre, şimdiye kadar bildirilmiş olan trazodonla ilişkili galaktore görülen ikinci olgu sunumudur. Depresyon tanısı ile izlediğimiz olgumuzda duloksetin ve ketiyapin ile tedavinin beşinci ayında, olgunun sabah uyanmakta zorluk ve sersemlik yakınmaları nedeniyle ketiyapin sonlandırılmış yerine trazodon başlanmıştır. Trazodon eklenmesinden dört hafta sonrasında olguda bu defa galaktore yakınması gelişmiştir. (*Anadolu Psikiyatri Derg* 2019; 20(3):333-335)

Anahtar sözcükler: Trazodon, galaktore, hiperprolaktinemi

***Galactorrhea and hyperprolactinemia associated with trazodone:
case report*****ABSTRACT**

Trazodone was the first second-generation antidepressant; it is a weak inhibitor of serotonin reuptake but a strong antagonist of serotonin type 2A (5HT_{2A}) and type 2C (5HT_{2C}) receptors. Galactorrhea associated with antidepressant use has rarely been reported in the literature and publications on this subject are limited to case reports. To our knowledge, this is the second case report of galactorrhea associated with trazodone use so far. Here, we report the case of a patient treated with duloxetine and quetiapine for five months; however, quetiapine was discontinued because of dizziness and drowsiness. Quetiapine was replaced with trazodone; however, we observed that the patient developed galactorrhea within four weeks of treatment initiation. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2019; 20(3):333-335)

Keywords: Trazodone, galactorrhea, hyperprolactinemia

GİRİŞ

Hiperprolaktinemi, hipofizdeki laktotrop hücrelerden normal fizyolojik düzeyinin üzerinde prolaktin hormonu salgılanmasıdır ve hipotalamo-hipofizer dopaminerjik yolların en sık görülen endok-

rin bozukluklarından biridir. Hastalığın fizyolojik ve patolojik nedenlerine ek olarak, bazı ilaçlar serum prolaktin düzeylerinde önemli artışlara neden olabilir.¹⁻³ Psikotrop ilaçlar hiperprolaktinemiye ve galaktoreye neden olabilir ve psikiyatri hastalarında prolaktin düzeyi rutin yapılan

* 26th European Congress of Psychiatry, 03-06.03.2018 Nice, France (European Psychiatry Journal, 48S (2018) S453-S764) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Rumeli Üniversitesi, İktisadi İdari ve Sosyal Bilimler Fakültesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul

Yazışma adresi / Correspondence address:

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Murat ÖZKAN, Rumeli Üniversitesi, İktisadi İdari ve Sosyal Bilimler Fakültesi Psikoloji Bölümü, Yeni Mahalle, Mehmet Silivri Cad. No.38, 34570 Silivri/İstanbul

E-posta: hmurat.ozkan@rumeli.edu.tr

Geliş tarihi: 26.03.2019, **Kabul tarihi:** 14.04.2019, **doi:** 10.5455/apd.38827

bir test değildir ve hastanın galaktore yakınması olduğunda ölçülür.

Antipsikotik ilaçların dopamin reseptörleri üzerindeki etkisi nedeniyle psikiyatrik hastalarda hiperprolaktinemi ve galaktore yan etkileri sık görülen durumlardır.^{3,4} Bu yan etkiler ayrıca antidepresan ilaç tedavilerinde de görülmektedir.⁴⁻⁷ Hiperprolaktinemi trisiklik antidepresanlar,⁹ seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRIs) ve seçici noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRIs) dahil olmak üzere farklı antidepresan ilaçların yan etkisi olarak bildirilmiştir.^{1,3,7,8} Hiperprolaktinemi düşmanlık, anksiyete ve depresyonun yanı sıra, galaktore, amenore, libido azalması ve erektil işlev bozukluğuna neden olabilir.⁴ Hiperprolaktinemi ile ilişkili en yaygın ilaçlar antipsikotik ilaçlardır; bu grupta fenotiyazinler, bütirofenonlar ve tiyoksantenler gibi tipik antipsikotikler ve risperidon, molindon, ketiypapın ve olanzapın gibi atipik antipsikotikler yer alır.^{1,3,7}

Hiperprolaktinemiye neden olabilecek diğer ilaçlar arasında antidepresanlar, antihipertansif ilaçlar ve bağırsak hareketliliğini artıran ilaçlar bulunur. Genellikle antipsikotiklere bağlı olarak gelişen hiperprolaktinemilerde prolaktin genellikle 100 ng/ml'den düşüktür. İlaça bağlı hiperprolaktinemiler, galaktore, adet düzensizliği veya erektil işlev bozukluğuna neden olduklarında semptomatik duruma gelirler.¹ SSRI'lar, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO-Is) ve bazı trisiklikler dahil olmak üzere serotoninergik aktiviteye sahip antidepresanlar, prolaktin düzeyini ılımlı-orta düzeyde artırır ve genel olarak asemptomatik hiperprolaktinemiye neden olabilirler.¹

OLGU SUNUMU

Olgumuz 40 yaşında, evli, üniversite mezunu bir kadın hastadır. Olgu kliniğimize 2016 Kasım ayında mutsuzluk, ağlama, yaşamdan zevk almama ve uykusuzluk, ilgi, konsantrasyon ve kilo kaybı nedeniyle başvurdu. Olgumuza yapılan psikiyatrik değerlendirme ile DSM IV-R tanı ölçütlerine göre depresif bozukluk tanısı kondu. Olgunun psikiyatrik öyküsünde beş yıl önce bir depresyon nöbeti vardı ve başka bir psikiyatri biriminde altı ay 50 mg sertraline ile tedavi edildiği öyküsü alındı. Olguya Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) uygulandı. BDÖ puanı 42, BAÖ puanı 22 idi. Öyküsünden, olgunun beş yıldır 50 mcg/gün levotiroksin, 50mg/gün metoprolol süksinat kullandığı öğrenildi.

TEDAVİ

Hastaya 30 mg/gün duloksetin ve 25 mg/gün ketiypapın verildi. Bir ayın sonunda duloksetin dozu 60 mg/güne çıkarıldı. İki aylık tedaviden sonra kendini daha iyi hissetti ve BDÖ puanı 26, BAÖ puanı 14 olarak değerlendirildi. Tedavi sürerken, Mart 2017'nin sonlarında hasta psikiyatri kliniğine tekrar sabah uyanamama, uyku hali ve sersemlik, öğlen saatlerine kadar açılama gibi yeni gelişen yakınmalarla başvurdu. Ketiyapın kesildi ve yerine 100 mg/gün trazodon verildi. Hastanın 15 gün sonraki kontrolünde sabahları olan uykuluk hali ve sersemlik hali geçmiş ve daha iyi hissediyordu. Nisan 2017'nin sonunda, halen antidepresan tedavi sürerken, hasta amenore, iki göğüste de ağrı ve dolgunluk hissi ve galaktore ile bir kadın hastalıkları ve doğum kliniğine başvurmuştu. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde serum prolaktin düzeyi 110.77 ng/ml (normal aralık: 4.79-23.3 ng/ml) olarak ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) bulguları normal sınırlarda değerlendirildi. Trazodon kesildi ve Mayıs 2017'den itibaren 0.5 mg 2 adet/haf-ta cabergoline reçete edildi. Cabergolin ile bir ay tedaviden sonra hastanın galaktore yakınması kayboldu, prolaktin düzeyi 16.56 ng/ml olarak ölçüldü. 2017 Ağustos ayının başlarında prolaktin düzeyi yeniden ölçüldü ve 14.27 ng/ml olarak saptandı. İkinci depresif nöbeti olması nedeniyle, en az bir yıllık duloksetin kullanması planlandı.

TARTIŞMA

Hiperprolaktinemi psikotropik ilaçların, özellikle tipik antipsikotiklerin bilinen bir yan etkisidir.⁴ Risperidon, molindon, olanzapın ve ketiypapın gibi bazı atipik antipsikotik ilaçlar hiperprolaktinemiye neden olabilir. Tipik antipsikotikler, güçlü şekilde D2 reseptörleri antagonize ederek prolaktin salgılanmasına neden olur. Genellikle, psikotropik ilaçlarla hiperprolaktinemide prolaktin düzeyi 100 ng/ml'den düşüktür ve antipsikotik tedavisinin kesilmesi ile genellikle 48-96 saatte normal düzeye düşer.⁷ Trisiklik antidepresanlar bazı hastalarda orta derecede-ılımlı hiperprolaktinemiye neden olur, ancak kanıtlar güçlü değildir. SSRI'larla oluşan az sayıda semptomatik hiperprolaktinemi olgusu bildirilmiştir.⁷⁻¹⁰ Halen majör depresif bozukluğun (MDB) tedavisinde en yaygın kullanılan farmakolojik bileşikler, 5-HT(SSRI'lar) veya 5-HT ve NA'nın (SNRI'lerin) presinaptik terminallerden geri alımını inhibe eder, böylece 5-HT veya 5-HT/NA nörotransmisyonunu etkin bir şekilde artırır.^{8,10}

Bazı çalışmalarda SSRI ve SNRI gruplarındaki antidepresanların hiperprolaktinemi ve galaktoreye neden oldukları bildirilmiştir, ancak bu çalışmalar olgu sunumlarıyla sınırlıdır.^{2,8} SSRI ve SNRI'larla ilişkili hiperprolaktinemi hakkında çok fazla şey bilinmemektedir ve genellikle hiperprolaktinemili hastalar asemptomatiktir.^{1,2,4,7} Duloksetin 60 mg/gün ve ketiyapin ile beş ay boyunca 25 mg/gün tedavi ederken depresif belirtiler kayboldu, bu defa da sabahları ancak uyku hali, sersemlik ve uyanmakta güçlük yakınmaları ortaya çıktı. Bu durumda ketiyapin kesilerek trazodon başlandı. Hastamızda tedaviye trazodon eklendikten sonra galaktore belirtileri ortaya çıktı. Yalnız 60 mg/gün duloksetin kullanılıp kabergolin verildiğinde altı haftada prolaktin düzeyi normale döndü ve Ağustos 2017'nin

başlarında 14.27 ng/ml gibi normal düzeyler saptandı. Bilgilerimize göre, çalışmamız, şimdiye kadar bildirilen trazodonla ilişkili ikinci galaktore olgu sunumudur.⁹ Trazodon zayıf bir serotonin geri alım inhibitörüdür, ancak serotonin tip 2A (5HT2A) ve tip 2C (5HT2C) reseptörlerinde güçlü bir antagonisttir.^{3,8,10} Trazodonun galaktore ve hiperprolaktinemi üzerindeki etki düzeyi çok net değildir. Trazodonun hiperprolaktinemiye indüklediğine ilişkin bir kanıt yoktur, ancak serotoninin bir şekilde doğrudan veya dolaylı olarak prolaktin salgısını artırdığı düşünülmektedir. Gözlemlerimiz trazodonun nadiren galaktore yan etkisine sahip olduğunu, ancak düzeneğinin net olmadığını ve bu konuda yeni çalışmalara gerek duyulduğuna göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. *Hyperprolactinemia associated with psychotropics--a review. Hum Psychopharmacol* 2010; 25(4):281-297.
2. Molitch ME. *Drugs and prolactin. Pituitary* 2008; 11(2):209-218.
3. Voicu V, Medvedovici A, Ranetti AE, Rădulescu FŞ. *Drug-induced hypo and hyper prolactinemia: mechanisms, clinical and therapeutic consequences. Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9(8):955-968.
4. Wattegama MH, Siyambalapitiya S. *Drug induced hyperprolactinemia. Sri Lanka Journal of Diabetes Endocrinology and Metabolism* 2017; 7(2):26-32.
5. Ajmal A, Joffe H, Nacthigall L. *Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review. Psychosomatics* 2014; 55(1):29-36.
6. Alosaimi FD, Fallata EO, Abalhassan M, Alhabbad A, Alzain N, Alhaddad B, et al. *Prevalence and risk factors of hyperprolactinemia among patients with various psychiatric diagnoses and medication. Int J Psychiatry Clin Pract* 2018; 22(4):274-281.
7. Coker F, Taylor D. *Antidepressant-induced hyperprolactinaemia, incidence, mechanisms and management. CNS Drugs* 2010; 24(7):563-574.
8. Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook Of Psychiatry. Seventh Ed., Lippincot Williams & Wilkins, 2000.*
9. Aslan F, Uysal E, Özkorumak E, Tiryaki A. *Trazodone induced galactorrhea: a case report. Gen Hosp Psychiatry* 2015; 37:373 e1-373e2.
10. Stahl S. *Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulamaları. T Alkın (Çev.), dördüncü baskı, İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi, 2015.*