

Olgu sunumu / Case report

**Venlafaksinin doz artışına bağlı gelişen
hiperprolaktinemi: Bir olgu sunumu**

Esra YANCAR DEMİR,¹ Özgül GÖZLÜKAYA,² Hülya OLGUN YAZAR³

ÖZET

Venlafaksin, çift etkili bir serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Noradrenalin, serotonin ve daha düşük düzeyde dopamin geri alım inhibitörü özellikleri taşımaktadır. Doza bağlı olarak farklı derecelerde gerilimi engeller. Venlafaksin gibi serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörlerinin endokrin ve üremeye ilgili yan etkileri çok nadirdir. Literatürde venlafaksinin galaktoreyi indüklediğine ilişkin bir, dozla ilişkili olarak prolaktin yüksekliğine neden olduğuna ilişkin sadece iki olgu bildirimi vardır. Biz bu olgu sunumunda vasküler demans tanılı 70 yaşında bir kadın hastayı sunduk. Hastaya başka bir merkezde depresif duygudurumu nedeniyle essitalopram başlanmış, ancak 20 mg/güne çıkılmasına rağmen yakınmalarında bir değişiklik olmamıştı. Bunun üzerine tarafımızdan tıbbi tedavisi 75 mg/gün venlafaksinle değiştirilmiş ve yetersiz yanıt nedeniyle ilaç dozu 150 mg/güne kadar çıkılmıştır. Venlafaksinin 150 mg/güne çıkılmasının hemen ardından hastada her geçen gün artan şekilde bulantı, kusma, kilo kaybı ve aşırı uyku hali belirtileri gelişmiştir. Bunun üzerine istenen tahlillerde hiperprolaktinemi saptanmış ve hiperprolaktinemisinin nedeni araştırılmaya başlanmıştır. Hastada hipofiz adenomunu ekarte etmek için istenen hipofiz manyetik rezonans görüntülemesinde bir patoloji saptanmayınca, kullandığı ilaçlar hiperprolaktinemi açısından gözden geçirilmiştir. Hastanın vejetatif yakınmalarının venlafaksin dozunun artışının ardından ortaya çıkması nedeniyle önce venlafaksinden şüphelenilip dozu düşürülmüştür. Hastanın ilaç dozunun 75 mg/güne inilmesinin ardından ölçülen prolaktin değerinin normal sınırlara gerilediği görülmüştür. Bu da daha önce bildirilmiş yayınları destekler niteliktedir ve venlafaksinin prolaktini yükseltici etkisinin dozla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu olgu sunumuyla venlafaksinin çok nadir de olsa görülebilecek ve daha çok doza bağlı olduğuna inanılan hiperprolaktinemi yan etkisine dikkat çekilerek bu olgu ışığında bu yan etkinin olası düzenekleri tartışılmıştır. (Anadolu Psikiyatri Derg 2014; 15:S10-S13)

Anahtar sözcükler: Venlafaksin, serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü, hiperprolaktinemi, yan etki

Hyperprolactinemia connected with venlafaxine: a case report

ABSTRACT

Venlafaxine is a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) agent. Besides serotonin and noradrenaline reuptake inhibition effect it has also little effect on dopamine reuptake inhibition. The power of reuptake inhibition is dose dependent. The serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors like venlafaxine have very rare side effects on reproductive and endocrine systems. The literature reveals only one case about venlafaxine causing galactore and two cases of dose related rise in prolactin levels. In this paper, we report a 70 years old female patient with vascular dementia. She had received 20 mg/day escitalopram treatment because of depressive mood but had no benefit. We changed the medical treatment to 75 mg/day venlafaxine and not having proper answer, we raised the dose to 150 mg/day. As soon as the dose was titrated up, the patient started to have symptoms like nausea, vomiting, weight loss and sleepiness that were progressive day by day. Upon inves-

¹ Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD; ² Biyokimya ABD; ³ Nöroloji ABD, Ordu

Yazışma adresi / Address for correspondence:

Dr. Esra YANCAR DEMİR, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Ordu

E-mail: edyancar@yahoo.com

Geliş tarihi: 11.01.2014, Kabul tarihi: 26.02.2014 doi: 10.5455/apd.46121

Anatolian Journal of Psychiatry 2014; 15(Suppl.1):S10-S13

tigation of the possible cause of the symptoms, hyperprolactinemia was identified and the mechanisms leading to hyperprolactinemia were further investigated. Magnetic resonance imagings for adenomas were free of proof. Then the drugs used by the patient were evaluated. Venlafaxine was the only possible suspect as the symptoms started after its administration and the dose of the drug was reduced to 75 mg/day and the laboratory showed a decrease in prolactin levels to normal. Data presented in this report is consistent with the previous case reportings about dose related elevations of prolactin levels. With this case report, we wanted to attract the attention to a very rare adverse effect of venlafaxine that is believed to be dose related and try to find answers about the possible mechanisms. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2014; 15(Suppl.1):S10-S13)

Key words: venlafaxine, serotonin-noradrenaline re-uptake inhibitors, hyperprolactinemia, side effect

GİRİŞ

Venlafaksin, çift etkili bir serotonin ve noradrenalin gerilim inhibitörüdür (SNRI). Noradrenalin (NA), serotonin (5HT) ve daha düşük ölçüde dopamin (DA) gerilim inhibitörü özellikleri taşımakla birlikte, $\alpha 1$ kolinerjik veya histamin reseptör bloke edici özellikleri yoktur. Venlafaksin bir seçici serotonin gerilim inhibitörü (SSRI) ile seçici bir norepinefrin geri alım inhibitörünün (NRI) özelliklerini birlikte, aynı molekül içinde taşır. Doza bağlı olarak farklı derecelerde gerilim inhibisyonları gösterir: 5HT gerilimi (en kuvvetlisidir ve bu nedenle düşük dozlarda bulunur), NA gerilimi (orta kuvvettedir ve bu nedenle yüksek dozlarda bulunur) ve DA gerilimi (en az kuvvetli olanıdır ve bu nedenle en yüksek dozlarda bulunur).

Kuramsal olarak, 5HT gerilim blokajına NA ve daha düşük ölçüde DA gerilim blokajı eklenmesi bu nörotransmitter sistemler arasında farmakolojik bir sinerji yaratarak etkiyi artırabilir.¹ Genel olarak güvenli olan ilacın baş ağrısı, gastrointestinal sorunlar, somnolans ve hafif düzeyde kan basıncı yüksekliği gibi yan etkileri vardır.² Venlafaksin gibi SNRI'ların endokrin ve üremeye ilgili yan etkileri çok nadirdir. Bildiğimiz kadarıyla venlafaksin galaktoreyi indüklediğine ilişkin literatürde bir yayın vardır.³ Venlafaksin dozla ilişkili olarak prolaktin yüksekliğine neden olabileceğine ilişkin 2007 ve 2009'da yapılmış iki olgu bildirimi dışında yayın yoktur.^{4,5}

Bu yazıda venlafaksin dozu 75 mg/günden 150 mg/güne çıkıldıktan sonra hiperprolaktinemi gelişen ve doz 75 mg/güne inildikten sonra hiperprolaktinemisi düzelen bir kadın hasta sunulmuştur.

OLGU

Yetmiş yaşında, evli, üç çocuklu kadın hastanın ilk yakınmaları 2010 yılında yakınlarının fark edeceği ölçüde unutkanlık ve basit bazı şeyleri karıştırmasıyla başlamış. Bunun üzerine yaşadığı il olan Tokat'ta nöroloji hekiminin isteği ile tomografisi çekilen hastada talamusta enfarkt

saptanmış. Ardından ileri tetkik için hekim olan kızının yanına Ordu'ya getirilen hastaya, talamus embolisinin kaynağını araştırmak için çekilen karotis dopplerinde sol karotis arterde %70'lik darlık oluşturan mobil trombus saptanınca tromboendartektomi yapılmış. On beş yıldır diyabetes mellitus tanısı olan hasta, tromboendartektomi sonrası kullanmakta olduğu metformin HCl 2000 mg/gün ve gliklazid 30 mg/günün yanına klopidoğrele 75 mg/gün eklenerek taburcu edilmiş. Taburculuktan kısa bir süre sonra depresif duygudurum, ağlama ve asteni nedeni ile psikiyatri polikliniğine getirilen hastaya 10 mg/gün essitalopram başlanmış ve ilaç dozu kademeli olarak 20 mg/güne kadar çıkılmıştır.

2012 yılında yapılan rutin nörolojik kontrolünde plavix direnç saptanması üzerine aspirin 100 mg/güne geçilmiştir. Bu arada bilişsel yetilerde de belirgin kayıp olduğu gözlenen hastaya çekilen kraniyal MR'da solda lateral ventrikül korpus komşuluğunda periventriküler alan çevresinde gliosis alanının eşlik ettiği tüm sekanslarda BOS'ta benzer sinyal özelliğinde kronik iskemik süreci işaret ettiği düşünülen ensefalomalazik değişiklik dikkat çekmiştir. Supratentorial düzeyde perivasküler alanlarda belirginleşme vardır. Pons düzeyinde, bilateral sentrum semiovale düzeyinde periventriküler ve subkortikal beyaz cevher alanlarında solda kaudotalamik oluk düzeyinde iskemik gliotik değişiklikler ile uyumlu olarak değerlendirilen milimetrik boyutlu nodüler lezyon alanı dikkat çekmiştir. Vasküler demans tanısı konan hastaya rivastigmin 3 mg/gün başlanıp ilaç dozu kademeli olarak 12 mg/güne kadar çıkılmıştır. Essitalopram 20 mg/güne rağmen depresif duygudurum, bilişsel kayıplarının farkındalığına bağlı zaman zaman yaşadığı uyum sorunları, ağlama nöbetleri ve retarded hali nedeniyle psikiyatriye yönlendirilen hastada essitalopram kesilerek 75 mg/gün venlafaksin başlanmıştır. İki ay sonraki psikiyatri kontrolünde yeterli iyilik halinin sağlanmadığının gözlemlenmesi üzerine venlafaksin dozu 150 mg/güne çıkılmıştır. Venlafaksin dozunun artırılmasından yaklaşık bir ay sonra hastada bulantı, kusma ve uykuya aşırı eğilim

yakınmaları başlamıştır. Bunun üzerine yapılan tetkiklerde prolaktin düzeyi 4887 μ U/ml (referans aralığı kadın için 102-496 μ U/ml) bulunmuş, ertesi gün doğrulamak amacıyla çalışılan ikinci değer 5046 μ U/ml olarak saptanmıştır. Yanlış yüksekliği ekarte etmek için makroprolaktinemi çalışılmış ve ekarte edilmiştir. Hipofiz MR'ında hiperprolaktinemiye yol açacak bir hipofiz nodülü de saptanmayınca, neden olarak ilaca bağlı hiperprolaktinemi üzerinde durulmuş ve kullandığı ilaçlar bu açıdan gözden geçirilmiştir.

Hastanın bulantı, kusma, aşırı sedasyon yakınmalarının başlaması venlafaksin dozunun yükseltilmesinin hemen ardından geliştiğinden öncelikle ona bağlı olabileceği düşünüldü. İlaç dozu 75 mg/güne düşürüldü. İlaç dozunun düşürülmesinden dört gün sonra ölçülen prolaktin değeri 113.3 μ U/ml'ye gerilemiş ve yaklaşık bir hafta sonrada bulantı, kusma gibi klinik belirtiler tamamen düzelmiştir.

TARTIŞMA

Beyinde serotonin ve dopamin reseptörleri arasında karmaşık bir etkileşim vardır. SSRI'ların hipotalamustaki postsinaptik serotonerjik (5HT) reseptörler aracılığıyla veya tuberoinfundibuler dopaminerjik nöronlar aracılığıyla prolaktin salınımında artışa neden olduğu saptanmıştır.⁶ Bazı çalışmalarda ise serotonin ve gamma amino bütirik asit (GABA) arasındaki etkileşim prolaktin salınımı ile ilişkilendirilmiştir.⁷

Literatür antidepresanların yol açtığı hiperprolaktinemi olgu bildirimleri açısından incelendiğinde, son yıllarda içinde essitalopram, paroksetin, sertralin, fluoksetin, fluvoksamin ve sita-lopam gibi SSRI'larla ilgili birçok yayına rastlanmıştır.⁸⁻¹² Bizim olgumuz da venlafaksinden önce bir SSRI olan essitalopram kullanıyordu. O döneme ait bir prolaktin değeri olmadığından essitaloprama bağlı bir prolaktin yüksekliği olup olmadığını ekarte edemedik. Hasta yakınlarından alınan öyküde, venlafaksin dozunun artışından sonra başlayan ve doz azaltılınca prolaktin düzeylerinin normale inmesiyle düzelen bulantı, kusma, kilo kaybı ve aşırı sedasyon gibi yakınmaların o dönemde olmadığı belirtilmiştir.

Venlafaksin güçlü bir serotonin/noradrenalin gerialım inhibitörü olmakla birlikte, zayıf bir DA gerialım transportudur. Venlafaksinin hiperprolaktinemiye indükleyici etkisi temelde serotonerjik düzenekler üzerindeki etkisi ile gerçekleşir. Serotoninin prolaktin salınımını indüklemesiyle

ilgili olarak öne sürülen iki önemli varsayım vardır. İlkinde serotonin agonistik etkisinin hipotalamusun paraventriküler çekirdeğindeki postsinaptik 5-HT reseptörlerini aktive edebileceği, bunun da vazoaktif intestinal peptid (VIP) ve oksitosin salınımını tetiklediği şeklindedir. Bu yolla prolaktin salıcı faktörler olarak da bilinen VIP ve oksitosinin prolaktinin yükselmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Serotoninin indüklediği prolaktin artışıyla ilgili olarak öne sürülen alternatif diğer bir varsayım, serotoninin tuberoinfundibüler yolaktaki DA'yı inhibe ederek prolaktin salınımını dolaylı yoldan artırdığı biçimindedir.⁴ Serotonin agonizminin meydana getirdiği dolaylı DA antagonizminin mezokortikal/mezolimik yolakta 5-HT_{2c} inhibisyonu ile gerçekleşiyor olabileceği düşünülmektedir.⁵ Yüksek doz venlafaksin iki düzeneği de devreye sokarak serotonin düzeyini yükselttiği ve böylece prolaktin düzeyinde artışa neden olduğu düşünülmektedir. Venlafaksin bu etkisinin doza bağlı olduğu vurgulanmıştır. Bizim olgumuzda da venlafaksin dozunun 150 mg/güne çıkılmasının ardından hiperprolaktinemiye bağlı bulantı, kusma, aşırı halsizlik yakınmalarının başlaması ve dozun 75 mg/güne indirilmesiyle hem kan prolaktin düzeyinin normal sınırlara gerilemesi, hem de hastanın kliniğindeki düzelme doza bağlı etkiyi göstermektedir.

Ayırıcı tanıda akla gelebilecek bir diğer patoloji serotonin sendromudur. Serotonin sendromu serotonin sentezini artıran, metabolizmasını azaltan, salınımını artıran, gerialımını baskılayan, serotonin reseptörlerine agonist etki gösteren ilaçların tek başlarına veya beraber kullanımları sırasında gelişebilmektedir ki, venlafaksin de bu grup bir ajandır.¹³ Serotonin sendromunun belirtileri üç alanda kümelenmektedir. Bunlar bilişsel ve davranışsal alanda değişiklikler (konfüzyon, hipomani, ajitasyon), otonomik sinir sisteminde aşırı etkinlik (ishal, ateş, terleme, kan basıncı değişiklikleri, bulantı, kusma) ve nöromusküler anormallikler (myoklonus, hiperrefleksi, koordinasyon bozukluğu, tremor) olarak özetlenebilir.¹⁴ Serotonin sendromu tanısı serotonerjik bir ilacın alınmasının ardından ajitasyon, mental durum değişiklikleri, myoklonus, ishal, ateş, hiperrefleksi, tremor, koordinasyon bozukluğu gibi belirtilerden en az üçünün bulunması ile konulmaktadır.¹⁵ Sternbach tanı ölçütleri olarak bilinen bu belirtilerin serotonin sendromu için özgül olmadığı, nörolojik belirti ve bulgulara vurgu yapan Hunter ölçütlerinin duyarlılığının ve özgüllüğünün daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır. Hunter ölçütlerine göre bu tanının konabilmesi için spontan

klonus, indüklenmiş klonus ve ajitasyon/diafores, oküler klonus, ek olarak ajitasyon/diafores, tremor ve hiperrefleksi, hipertoni, 38°C üzerinde ateş ve oküler klonus veya tetiklenmiş klonus bulunması gerekmektedir.¹⁶ Hastamızda bulantı-kusma dışında serotonerjik sendromun diğer klinik belirtilerinin bulunmaması ve özellikle nörolojik tablosunda ve muayenesinde venlafaksin doz artışı sonrası gelişen bir bozukluk olmaması bizi bu tanıdan uzaklaştırmıştır.

Hastada hipofiz adenomunu ekarte etmek için çekilen kontrastlı hipofiz MR'ında da adenom veya hipofize bası yapan başka bir tümoral oluşum saptanmamış ve doz artışına ikincil gelişen klinik belirtiler nedeniyle hiperprolaktinemiye yol açabilecek ajan olarak öncelikle venlafaksinden şüphelenilmiştir. 2007 ve 2009 yıllarında venlafaksine bağlı hiperprolaktinemi geliştiğiyle ilgili iki olgu sunumunda da ilaç dozları sırasıyla 225 mg/gün ve 150 mg/gün olarak bildirilmiştir; iki bildirimde de venlafaksin dozunun azaltılmasıyla prolaktin değerlerinde çok anlamlı gerileme olduğu vurgulanmıştır. Oysa fluoksetine bağlı galaktore gelişen bir olguda venlafaksine geçilmiş ve ilaç dozu 300 mg/güne

kadar çıkılmasına rağmen tedavinin 1., 3., 6. aylarında ölçülen prolaktin değerleri normal olarak saptanmıştır.¹¹ Bu da aynı grup ilaçların aynı bireyde benzer etki düzeneği, tedavi etkinliği ve yan etki profiline sahip olsalar da, çok farklı yanıtlar verebileceği düşünüldüğünde, aynı ilacın farklı bireylerdeki etkinliğinin ve yan etkilerinin bireysel farklılıklar gösterebileceğine ilişkin iyi bir örnektir.¹³

Bu olgu sunumunda uygulamada sık kullanılan ve zaman zaman yüksek dozlara çıkılmasına gerek duyulan, SNRI grubundan bir antidepresan olan venlafaksin, doz artışıyla ilişkilendirilen ve nadir de olsa görülebilecek olan prolaktin düzeylerini yükseltici etkisine vurgu yapmak istenmiştir. Ayrıca hiperprolaktinemiye bağlı olarak hastada ortaya çıkabilecek olan bulantı, kusma ve iştahsızlık gibi belirtiler, hastayı izleyen hekimce venlafaksin sık görülebilen vejetatif yan etkilerine kolayca bağlanabilir. Klinisyenlerin bu konuda dikkatli olması, galaktore gibi hiperprolaktinemi için patognomik bir bulgu olmasa da, hiperprolaktinemiye bağlı görülebilecek öznel belirtilerin iyi sorgulanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Stahl MS. *Essential Psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University, 2000, p.245-297.
2. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook*. Eleventh ed., Hudson, OH: Lexi-Comp, 2003.
3. Sternbach H. Venlafaxine-induced galactorrhea. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23:109-110.
4. Yang MS, Cheng WJ, Huang MC. Dose-related hyperprolactinemia induced by venlafaxine. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33:733-734.
5. Ashton AK, Longdon, MC. Hyperprolactinemia and galactorrhea induced by serotonin and norepinephrine reuptake inhibiting antidepressants. *Am J Psychiatry* 2007; 164:7.
6. Kim SW, Dysken MW. Potential antidopaminergic effects of serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:42.
7. Mirkes SJ, Bethea CL. Oestrogen, progesterone and serotonin converge on GABAergic neurones in the monkey hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 2001; 13:182-192.
8. Ghosal M, Mukhopadhyay S, Sanyal D. A case of paroxetine-induced galactorrhoea. *German Journal of Psychiatry* 2005; 8:23-24.
9. Spigset O, Mjorndal T. The effect of fluvoxamine on serum prolactin and serum sodium concentrations: relation to platelet 5-HT_{2A} receptor status. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17:292-297.
10. Balıbey H, Günay H. Citalopram ve fluvoksamin tedavisi sırasında gelişen galaktore: Bir olgu sunumu. *Anatol J Clin Investig* 2012; 6:60-62.
11. Girayalp ABO. Pituiter adenomu olan depresif bir hastada fluoksetine bağlı galaktore: Olgu sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009; 19:159-163.
12. Gülsün M, Evrensel A, Verim S. Essitalopram tedavisi sırasında gelişen galaktore: Olgu sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006; 16:39-41.
13. Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry* 2006; 59:1046-1051.
14. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148:705-713.
15. Yüksel N. *Antidepresan ilaçlar*. Psikofarmakoloji, İkinci baskı, Ankara: Çizgi Yayınevi, 2003.
16. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003; 96:635-642.
17. Özcan S, Tamam L, Soydan A. Seçici serotonin gerilim inhibitörleri ve galaktore: Aynı olgu üzerinden sertralin ve sitalopramın karşılaştırılması. *Klinik Psikiyatri* 2012; 15:252-254.