



Pitüiter Adenomu Olan Depresif Bir Hastada Fluoksetine Bağlı Galaktore: Olgu Sunumu

A. Betül Okat Girayalp

ÖZET:
Pitüiter adenomu olan depresif bir hastada fluoksetine bağlı galaktore: Olgu sunumu

Fluoksetin, depresyon ve anksiyete bozuklukları başta olmak üzere pek çok psikiyatrik bozukluğun tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olan selektif serotonin geri alım inhibitörlerinden (SSGI) birisidir. Galaktore, SSGI nin de içinde bulunduğu ilaçların yanısıra pek çok tıbbi duruma bağlı olarak ortaya çıkabilen bir klinik tablodur. Bu yazıda; otuz yedi yaşında, depresyon nedeniyle fluoksetin tedavisi almakta iken galaktore gelişen bir olgu sunulmuştur. Olguda serum prolaktin seviyesinde yükseklik, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme tetkiklerinde de pitüiter mikroadenoma ile uyumlu kitle lezyonunun varlığı tespit edilmiştir. Bu bağlamda, tıbbın tüm alanlarında olduğu gibi psikiyatride de ortaya çıkan klinik tabloların değerlendirilmesinde komorbid (eş zamanlı) tanılarının tespiti, tedavi ve prognoz açısından son derece önemlidir.

Anahtar sözcükler: Fluoksetin, depresyon, hiperprolaktinemi, galaktore, pitüiter adenoma, komorbidite

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:159-163

ABSTRACT:
Galactorrhea due to fluoxetine in a patient with depression and a pituitary adenoma: A case report

Fluoxetine is one of the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) used widely for the treatment of various psychiatric disorders, especially depression and anxiety. Galactorrhea is a clinical manifestation which may occur due to medications including SSRIs and also may be due to various medical conditions. In this context; a thirty-seven year old who received fluoxetine treatment for depression and developed galactorrhea is presented. An increase in serum prolactin level with a mass consistent with pituitary adenoma was determined by computer tomography and magnetic resonance imaging. As in all fields of medicine, comorbid diagnosis is extremely important in psychiatry in order to analyze the clinical conditions for treatment and prognosis.

Key words: Fluoxetine, depression, hyperprolactinemia, galactorrhea, pituitary adenoma, comorbidity

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:159-163

¹Uzm. Dr., Ankara Dr. Abdurrahman Yurtarslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara -Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. A. Betül Okat Girayalp, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtarslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara -Türkiye

Telefon / Phone: +90-312-336-0909/5201

Elektronik posta adresi / E-mail address: dr.aysenbetul@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 5 Şubat 2008 / February 5, 2008

Bağıntı beyanı:
A.B.O.G.: yok.

Declaration of interest:
A.B.O.G.: none.

GİRİŞ

Etkinliği, yüksek dozlardaki güvenilirliği, uygulanabilirliğinin ve doz titrasyonun kolaylığı, daha az ilaç etkileşimi ve yan etki profiline sahip olmaları günümüzde psikiyatrik bozuklukların (depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluk, posttravmatik stres bozukluğu vs) tedavisinde selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) nin diğer antidepresanlara oranla daha yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır (1).

Sık görülen yan etkilerinin (bulantı, cinsel disfonksiyon vs) aksine hiperprolaktinemi ve galaktore SSGI kullanımına bağlı nadir görülen yan etkilerdendir. Son yıllarda literatürde bu grupta yer alan paroksetin, sertraline, fluoksetin, fluvoksamin, sitalopram kullanımı ile ilişkili hiperprolaktinemi ve galaktore olguları bildirilmiştir (2-7). Prolaktin (PRL) salınımının hipotalamik stimülasyonunda SSGI'nin rolü; prolaktin seviyesini de arttıran d-fenfluramin gibi serotonerjik ajanların yanısıra, postpartum dönemde prolaktin seviyesini azaltarak laktasyonu durdur-

mada başarıyla kullanılan bir serotonerjik antagonist olan metergoline ait araştırmalar ile desteklenmektedir (8-10). D-fenfluraminin çok büyük bir olasılıkla prolaktin seviyelerini 5-HT_{2C} reseptörlerinin direk post sinaptik aktivasyonu ile arttırdığı bilinmektedir (11-13). Bu nedenle d-fenfluramin pek çok çalışmada santral serotonerjik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılmıştır (14-15).

Serotonerjik sistem yoluyla prolaktin salınımındaki artış iki mekanizmayla açıklanmaktadır: Birincisi; serotonerjik reseptörler aracılığı ile dopamin salınımının presinaptik inhibisyonu - Egberts ve arkadaşları bu mekanizmayı savunmaktadır (16) - . İkincisi ise; hipotalamik postsinaptik serotonerjik reseptörlerin direk stimülasyonudur (3). Sağlıklı bireylerde 5-HT_{2/5-HT1C} antagonisti olan ritanserin d-fenfluramine bağlı ortaya çıkan prolaktinemi artışını bloke ederken, 5-HT_{1A} antagonisti olan pindolol bazal prolaktinemiği azaltmaktadır. Rittenhouse ve arkadaşları 5-HT_{2/5-HT1C} reseptör alt tiplerinin aktivasyonunun prolaktinemiği arttırabileceğini ileri sürmüşlerdir (17-18). Serotonerjik reseptör alt tiplerinin, prolaktinin bazal salınımı

üzzerindeki etkisi tam olarak aydınlatılmamıştır (19).

Galaktore farmakolojik, patolojik ve idiyopatik pek çok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir (Tablo 1). Egberts ve ark. SSGİ'lerle ilişkili galaktore riskinin diğer antidepresanlarla karşılaştırıldığında 8 kat fazla olduğunu ileri sürmüşlerdir. Galaktore ve prolaktin seviyesi arasındaki ilişki ise halen net değildir (16).

Bu yazıda depresyonun fluoksetin ile tedavisi sırasında serum prolaktin artışı ile birlikte galaktore gelişen ve eş zamanlı olarak pitüiter adenomunun varlığının da tespit edildiği bir olgu sunulmuştur.

OLGU

37 yaşında, üniversite mezunu, evli ve bir çocuğu olan hasta psikiyatri polikliniğine yaklaşık birbuçuk ay önce

başlayan ancak son iki haftadır artan huzursuzluk, uykusuzluk, kilo kaybı, isteksizlik, halsizlik, başağrısı, dikkat dağınıklığı ve unutkanlık yakınmaları ile başvurmuştur.

Hastada geçirilmiş hastalık, ameliyat, alkol-madde ile ilaç kullanımı öyküsü mevcut değildi. Sistemik muayenede fizik muayene bulguları ve rutin tahlilleri normaldi.

Ruhsal durum muayenesinde: hastanın görünümünün sosyokültürel seviyesi ile uyumlu olmadığı- giyiminin özensiz ve saçının taranmamış olduğu-yavaş hareket ettiği, eğik postürde oturduğu ve göz temasından kaçındığı, konuşmasının yavaş ve alçak seste ve de düşünce içeriğinde ölümle ilgili düşüncelerin olduğu tespit edilmiştir. Hastaya DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Ölçeği (SCID-I) kullanılarak majör depresif bozukluk tanısı konulmuştur. Eksen II tanısı tespit edilmemiştir.

Tablo 1: Galaktore Nedenleri

Pitüiter tümörler	Farmakolojik nedenler
Makroprolaktinomalar Mikroprolaktinomalar Akromegali Cushing Hastalığı Hiperprolaktinemiye neden olan diğer pitüiter tümörler	Dopamin antagonistleri Klorpromazin Haloperidol Risperidon Metoklopramid
Diğer tümörler	Sülpirid Diğer fenotiazin ve butirofenonlar
Kraniyofarenjioma Menenjiomalar Gliomalar Metastatik tümörler(meme ve akciğer)	Tirotropin salıverici hormon(TRH)
Radyasyon	Antidepresanlar
Granülomlar	Selektif serotonin geri alım inhibitörleri(SSGI) Trisiklik antidepresanlar
Sarkoidozis Eozinofilik granülomla	Benzodiazepinler
Idiyopatik hiperprolaktinemi	Oral kontraseptif uygulaması Oral kontraseptif kesilmesi Simetidin
Polikistik over hastalığı	İzoniiazid
Regüler menstruasyonla birlikte idiyopatik galaktore Chiari-Frommel sendromu Hipotroidizm	Rezerpin
Hipertroidizm	
Boş sella sendromu	

Tablo, Keinberg DL.Endocrinology of Mammary Development, Lactation and Galactorrhea. De Groot Jameson Endocrinology (2003)'den alıntı yapılarak hazırlanmıştır (26)

Tedavi Süreci

Tedavide fluoksetin 10 mg/gün başlanarak takibeden vizitlerde doz arttırılarak 1.ayda 40 mg/güne kadar yükseltilmiştir. Tedavinin 40. gününde hasta her iki göğsünden süt geldiğini bildirmiştir. Hastanın geçmişinde galaktore ve fluoksetin dışında bir ilaç kullanımının olmadığı, 3 yaşında bir oğlu olduğu ve onu 6 ay kadar emzirdiği öğrenilmiştir.

Fizyolojik nedenlerin ekarte edilmesinin ardından hastaya Tablo 1’de gösterilen patolojik durumlarla ilişkili incelemelere başlanmıştır. Yapılan tahlillerde hastanın tiroid stimüle edici hormon (TSH), üre, kreatinin değerlerinin normal olduğu tespit edilmiştir. Ancak serum prolaktin seviyesi 79 ng/Lt (normal değeri 20-25 ng/Lt), büyüme hormonu seviyesi ise 30 ng/Lt (normal değeri yaklaşık 5 ng/Lt) olarak tespit edilmiştir. Hastadan cinsel ilişkiye girmemesi ve meme ucu uyarımına maruz kalmaması istenerek 1 hafta sonra testlerinin tekrarı yapılmıştır. Tekrarlanan testlerde de benzer değerler tespit edilmiş ve hasta endokrinoloji bölümüne konsulte edilmiştir. Büyüme hormonu değeri yüksekti ancak hasta Cushing hastalığında görülen “cushingoid görünüm”e sahip değildi. Yüksek büyüme hormonu değerlerini doğrulamak amacıyla glukoz yükleme testi yapılmıştır. Glukoz yükleme testi sonucu yüksek büyüme hormonu değerini doğrulamamıştır ve bu değer “ani strese karşı büyüme hormonu cevabı” olarak yorumlanmıştır. Genitoüriner sistem ile ilişki yapılan değerlendirmelerde patoloji tespit edilmemiştir. Yapılan araştırmalar her ne kadar galaktorenin ilaca bağlı ortaya çıkan bir yan etki olabileceğine işaret etse de, ayırıcı tanıda hastada vejetatif ve somatik belirtilerin olması tümoral patolojinin ekarte edilmesini gerektiriyordu. Bu nedenle yapılan sella bilgisayarlı tomografi (CT) ve kontrast pitüiter manyetik rezonans görüntüleme (MRI) incelemelerinde 3mm boyutunda adenoma ile uyumlu kitle lezyonu saptanmıştır.

Özetle, hastadaki belirti ve bulgulara neden olabilecek iki farklı durum tespit edilmiştir: Fluoksetin kullanımı ile ilişkili serum prolaktin seviyesi artışı ve galaktore ile birlikte pitüiter adenoma. Hastada fluoksetin dozu 15 gün içinde azaltılarak kesilmiştir. Dört hafta sonra yapılan kontrollerde serum prolaktin seviyesinin normale döndüğü ve galaktorenin kaybolduğu tespit edilmiştir.

Bu bulgular ışığında, galaktore fluoksetin kullanımı ile ilişkilendirilmiş ve hastaya aynı zamanda hormon salınımına yol açmayan – hormon aktif olmayan- pitüiter

mikroadenoma tanısı konulmuştur. Hastanın depresyonunun tedavisi için başka bir grup antidepresan olan venlafaxin 75 mg/gün başlanarak 3 hafta sonra yapılan kontrolde 150 mg/gün’e yükseltilmiştir. Ancak hastada klinik yönden belirgin düzelmenin olmaması üzerine doz , takip eden vizitlerde 300 mg/gün’e kadar çıkarılmıştır. Hastanın 8 aylık izleniminde 4. aydan itibaren depresif bulgularında belirgin düzelme olduğu gözlenmiştir. Venlafaxin tedavisine geçilmesinden sonraki 1. , 3. ve 6. aylarda yapılan kan kontrollerinde prolaktin seviyelerinde bir artış tespit edilmemiş olup galaktore saptanmamıştır. Hasta bu süre içerisinde endokrinoloji bölümü tarafından da takibe alınmıştır. Pitüiter mikroadenomanın ilaçsız 6 aylık aralıklarla manyetik rezonans görüntüleme yapılarak izlenmesine karar verilmiştir. 6. ayda yapılan manyetik rezonans görüntülemesinde tümörde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Literatürde, SSGİ ile ilişkili semptomatik hiperprolaktinemiye incelemiş olan az sayıda olgu bulunmaktadır: Bu çalışmalardan birinde, depresyonun fluoksetin ile tedavi sırasında galaktore gelişen ve serum prolaktin düzeyinin 37.5 µg/Lt saptandığı 71 yaşında bir hastada, fluoksetinin kesilmesiyle prolaktin seviyesinin 6.1µ/Lt indiği yanısıra galaktorenin de kaybolduğu bildirilmiştir (5). Majör depresif bozukluk tanısıyla ayaktan izlenen ve fluoksetin tedavisi almakta olan 36’sı kadın ve 44’ü erkek toplam 80 hasta ile yapılan bir çalışmada ise; başlangıçta normal prolaktin seviyeleri tespit edilen hastalardan 2’si erkek (%4.5) ve 8’i kadın (%22.2) olmak üzere 10 (%12.5) unda fluoksetin tedavisinden sonra hiperprolaktinemi geliştiği tespit edilmiştir (20). Başka bir çalışmada ise, 6 gün fluoksetin 60 mg/gün verilen 7 sağlıklı kadında prolaktin seviyelerinin %16 lık bir değişimle 9.6 dan 11.1 µ/Lt yükseldiği saptanmıştır (21). Antidepresan alan sağlıklı bireylerle depresif bireylerin serum prolaktin seviyeleri arasında da farklılık olduğu bildirilmiştir (22). Bu noktadan bakıldığında, beyinde depresyona neden olan biyokimyasal değişikliklerin prolaktin seviyelerini de etkiliyor olabileceği düşünülebilir.

Prolaktin gece yarısı ile sabah 8 saatleri arasında en yüksek seviyelerde olmak üzere gün içinde pulsatil bir salınım gösterir (23-24). Hamilelik ve laktasyonun yanısıra dehidratasyon, egzersiz, aşırı protein alımı, menstrual sik-

lus, cinsel ilişki, stres, uyku prolaktin salınımını uyararak fizyolojik nedenlerdendir. Normal prolaktin seviyeleri 20-25 mg/ml altındadır. 200 ng/ml üzerindeki değerler sıklıkla prolaktin sekrete eden tümörlerle ilişkilidir. Hormon salgılayan pitüiter tümörlerinde prolaktin seviyeleri 500 ng/ml üzerine yükselebilir. İlaçlara bağlı olarak ortaya çıkan galaktore olgularında prolaktin seviyeleri normal ya da 100 ng/ml altındaki değerlerdedir (23). Sunulan olguda hamilelik, stres, egzersiz ve fluoksetin dışında bir ilaç kullanımını tanımlanmamıştır. Serum prolaktin seviyesindeki artışın 79 ng/ml olarak saptanması, bu değer literatürde destekleyecek şekilde tümoral oluşumdan çok ilaca bağlı bir durum olduğunu düşündürmüştür.

Galaktore sıklıkla serum prolaktin seviyelerindeki yükselme ile ilişkilendirilir ancak %30 kadında normal prolaktin seviyelerine rağmen galaktore görülebilmektedir (25). Burada galaktoreye serum prolaktin seviyesi artışının da eşlik ediyor olması yine bu literatür bilgisini destekler niteliktedir.

Sunulan olguda, fluoksetin kullanımı sonrası galaktore gelişmesi ve galaktorenin etyolojisinin araştırılması sırasında depresyonun yanısıra pitüiter adenomanın da varlığının saptanması iki farklı açıdan ayırıcı tanı yapılması

nı gerektirmiştir. İlki; hiperprolaktinemi ve galaktore, pitüiter adenoma mı yoksa fluoksetin tedavisinin bir sonucu olarak mı ortaya çıkmıştır? Burada prolaktin seviyesindeki artışın çok yüksek değerlerde olmaması ve de ilacın kesilmesiyle birlikte belirtilerin kaybolması bize fluoksetine bağlı bir durumu düşündürmüştür. İkincisi; pitüiter adenomaya bağlı fizyolojik etkiler depresyon belirtileri olarak yanlış mı tanımlanmıştır yoksa hem depresyon hem de pitüiter adenoma eş zamanlı olarak birlikte mi bulunmaktadır? Bu sorunun yanıtı aslında bugün bile psikiyatrik bozuklukların ayırıcı tanı ve tedavisinde güçlükler doğurmaktadır. Hastada vejetatif belirtilerin yanında kognitif fonksiyonlarda da bozulmanın saptanmış olması ve anti-depresan tedaviye yanıt alınması depresyon ile pitüiter adenomanın eş zamanlı bulunan iki farklı antite olduğunu bize düşündürmektedir.

Burada, bir yada daha fazla organik patolojinin psikiyatrik bozuklukla eş zamanlı olarak görülebileceği ve ayırıcı tanıda mutlak surette bunun gözönünde bulundurulması gerektiğine dikkat çekilmiştir. Ayrıca, SSGİ tedavisinin bir sonucu olarak ortaya çıkan serum prolaktin seviyesi artışı ve galaktoreye ait daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç olduğu da açıkça görülmektedir.

Kaynaklar:

- Hirschfeld RMA: Antidepressants in the USA Current Status and Future Needs. In: Weissman MM(ed) Treatment of Depression Bridging the 21st Century. Washington.American Psychiatric Press; 2001: 123-128
- Ghosal M, Mukhopadhyay S, Sanyal D : A Case of Paroxetine-Induced Galactorrhoea. German Journal of Psychiatry 2005; 8: 23-24
- Bronzo MR, Stahl SM. Galactorrhea induced by sertraline (letter). Am J Psychiatry 1993; 150: 1269-1270
- Hall MJ, Breast tenderness and enlargement induced by sertraline. Am J Psychiatry 1994; 151-159
- Peterson MC. Reversible galactorrhea and prolactin elevation related to fluoxetine use. Mayo Clin Proc 2001; 76: 215-216
- Arya DK, Taylor WS. Lactation associated with fluoxetine treatment (letter). Aust N Z J Psychiatry 1995; 29: 67-85
- 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
- Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRI on sexual function: A Critical Review. J Clin Psychopharmacol 1999; 19: 67-85
- Barbieri C, Magnoni V, Rauhe WG. Effect of fenfluramine on prolactin secretion in obese patients: evidence for serotonergic regulation of prolactin in man. Clin Endocrinol(Oxf) 1983; 19: 705-710
- Schneider WH, Huber H, Spona J. Clinical experiences with the prolactin-inhibiting serotonin antagonist metergoline. Wien Klin Wochenschr 1983 ; 95: 452-455
- Weizman A, Mark M, Gil-Ad I, Tyano S, Laron Z. Plasma cortisol, prolactin, growth hormone, and immunoreactive beta-endorphin response to fenfluramine challenge in depressed patients. Clin Neuropharmacol 1988; 11: 250-256
- Siever LJ, Murphy DL, Slater S, de la Vega E, Lipper S . Plasma prolactin changes following fenfluramine in depressed patients compared to controls : an evaluation of central serotonergic responsivity in depression. Life Sci 1984; 34: 1029-1039
- Quattrone A, Tedeschi G, Aguglia U, Scopacasa F, Drenzo GF, Annunziato L . Prolactin secretion in man: a useful tool to evaluate the activity of drugs on central 5 - hydroxytryptaminergic neurons : studies with fenfluramine . Br J Clin Pharmacol 1983; 16: 471-475
- Ramasubbu R, Flint A, Brown G, Awad G, Kennedy S. Diminished serotonin-mediated prolactin responses in nondepressed stroke patients compared with healthy normal subjects. Stroke 1998; 29: 1293-1298
- Davis LL, Clark DM, Kramer GL, Moeller FG, Petty F. D-fenfluramine challenge in posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 1999; 57: 928-930

16. Egberts AC, Meyboom RH, De Koning FH, Bakker A, Leufkens HGM. Non puerperal lactation associated with antidepressant drug use. *Br J Pharmacol* 1997; 44: 277-281
17. Goodall EM, Cowen PJ, Franklin M, Silverstone T. Ritanserin attenuates anorectic, endocrine and thermic responses to d-fenfluramine in human volunteers. *Psychopharmacology(Berl)* 1993; 112: 461-466
18. Rittenhouse PA, Levy AD, Li Q, Bethea CL, Van de Kar LD. Neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus mediate the serotonergic stimulation of prolactin secretion via 5-HT_{1C/2} receptors. *Endocrinology* 1993; 133: 661-667
19. Cowen PJ, Sargent PA. Changes in plasma prolactin during SSRI treatment: evidence for a delayed increase in 5-HT neurotransmission. *J Psychopharmacol* 1997; 4: 345-348
20. Papakostas GI, Miller KK, Petersen T, Sklarsky KG, Hilliker BA, Klibanski A, Fava M. Serum prolactin levels among outpatients with major depressive disorder during the acute phase of treatment with fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 952-957
21. Urban RJ, Veldhuis JD. A selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine hydrochloride, modulates the pulsatile release of prolactin in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(1, pt 1): 147-152.
22. Golden RN, Ruegg R, Brown TW, Haggerty J, Garbutt JC, Pedersen CA, Evans DL. Abnormal neuroendocrine responsivity to clomipramine in depression. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 317-320
23. Edge DS, Segatore M. Assessment and management of galactorrhea. *Nurse Pract* 1993; 18: 3549
24. Davies PH. Drug related hyperprolactinemia. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1997; 16(2): 83-94
25. Kaye TB. Hyperprolactinemia. *Postgrad Med* 1996; 99: 265-268
26. Keinberg DL. *Endocrinology of Mammary Development, Lactation and Galactorrhea*. De Groot Jameson *Endocrinology* Fourth Edition 2003; 2470-2472