



Fluoksetin ve Essitalopram Tedavisi Sonrası Gelişen Ekimotik Lezyonların Reboksetin Tedavisi ile Düzelməsi

Resolution of Ecchymotic Lesions due to Fluoxetine and Escitalopram after Introduction of Reboxetine

Sibel Koçbıyık¹, Sedat Batmaz^{2*}, Levent Turhan³, Özgür Ahmet Yüncü⁴, Ali Çayköylü⁵

¹Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, ANKARA

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, TOKAT

³Kartal Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İSTANBUL

⁴Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, ANKARA

⁵Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

Cukurova Medical Journal 2015;40 (Ek Sayı 1):90-93.

ABSTRACT

Antidepressants, frequently prescribed in depression and anxiety disorders, are known to be risk factors for an increase in bleeding. Yet, unfavourable effects of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) treatment on hemostasis have rarely been reported. The most frequently reported side effects of SSRIs on the hematologic system are prolonged bleeding time, impaired thrombocyte aggregation and activity. Here we present a case in whom ecchymotic lesions occurred with escitalopram and fluoxetine and resolved with reboxetine.

Key words: SSRI, ecchymotic lesion, bleeding

ÖZET

Depresyon ve anksiyete bozukluklarında sıklıkla reçete edilen antidepresanların kanama riskini artırdığı bilinmektedir. Yine de seçici serotonin geri alım engelleyicisi (SSGE) tedavisinin hemostaz üzerine olan istenmeyen etkileri nadiren araştırılmıştır. SSGE'lerin hematolojik sistem üzerindeki en sık yan etkileri kanama zamanında uzama, trombosit agregasyonu ve aktivitesinde bozulmadır. Bu yazıda essitalopram ve fluoksetin ile ekimotik lezyonlar ortaya çıkıp reboksetin ile gerileyen bir olgu sunulacaktır.

Anahtar kelimeler: SSGE, ekimotik lezyon, kanama

GİRİŞ

Antidepresanlar, özellikle depresyon ve anksiyete bozukluğu tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Tedavi sırasında kanama riskinin arttığı pek çok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen seçici serotonin geri alım engelleyicisi (SSGE) tedavisinin hemostaz üzerine direkt etkisine dair az sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Serotonin

geri alım blokajı üzerinden etki gösteren bu ilaçların hücre içi serotonin geri alımını, trombosit yapımı ve yıkımını ve etkileyerek trombosit fonksiyonlarını bozduğu düşünülmektedir¹. En sık gözlenen hematolojik yan etkiler uzamış kanama zamanı, azalmış trombosit agregasyonu ve aktivitesidir. Kanama bozukluğu öyküsü olan hastaların SSGE kullandığı durumda mutlaka kanama parametrelerinin takip edilmesi

önerilmektedir¹. Bu yazıda görece sık görülen bu istenmeyen klinik durumun yönetiminde klinisyenlere yardımcı olmak amacıyla bir olgu sunulacaktır.

OLGU

Son altı aydır mutsuzluk, enerjisizlik, hayattan zevk alamama, konsantrasyon güçlüğü şikayetleri ile ilk kez psikiyatri polikliniğine başvuran 40 yaşında kadın hasta polikliniğe başvurdu. Ruhsal durum muayenesinde bilinci açık, yönelimi tam olan hastanın konuşması spontan, düşünce süreci doğal, düşünce içeriğinde karamsarlık düşünceleri mevcut olup intihar düşüncesi yoktu. Genel tıbbi durumu ile ilgili herhangi bir bozukluk saptanmadı. Özgeçmiş ve soy geçmişi özelliği yoktu.

Hastaya DSM 5 tanı kriterlerine göre majör depresif bozukluk tanısı konularak fluoksetin 20 mg/gün tedavisi başlandı [Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D): 28/53]. Hastanın herhangi bir tıbbi hastalığı ve kanama öyküsü yoktu. Tedavinin ikinci ayında depresif belirtileri geriledi (HAM-D: 18/53). İlaç yan etkileri değerlendirilirken, son bir aydır başlayan ve giderek artan alt ekstremitelerde 5-10 cm yaygın ekimozlar olduğu gözlemlendi. Ekimotik lezyonların ortaya çıkış zamanı da alanyazın ile uyumludur². Fluoksetin 20 mg/gün tedavisi kademeli olarak azaltılarak kesilen hastanın tedavisine essitalopram 10 mg/gün dozunda devam edildi. Bilindiği üzere bir SSGE'ye yanıt alınmadığında bir başka SSGE'ye geçmek kanıta dayalı bir uygulama olup bir SSGE ile belirli bir yan etki görülmüş olması aynı sınıftan ikinci bir ilaç tercih edildiğinde onunla da aynı yan etkinin görüleceğini öngördürmez, hatta bunun aksine veriler mevcuttur³. Bu nedenle bu hastada da bir SSGE ile istenmeyen bu etki görüldüğünde başka sınıftan bir antidepresana geçilmesi yerine öncelikli olarak aynı sınıftan bir başka SSGE denenmiştir. Hematoloji konsültasyonu ile değerlendirilen hastanın kanama parametreleri ile ilgili tüm laboratuvar test sonuçları (tam kan sayımı, periferik yayma incelemesi, aPTT ve INR değerleri,

kanama zamanı) normal bulundu. Ayrıca kanamaya neden olabilecek diğer sistem incelemelerinde de (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri) herhangi bir soruna rastlanmadı. Essitalopram 10 mg/gün tedavisi devam ederken, hastanın ekimozlarında gerileme olmadığı ve yeni lezyonların belirdiği gözlemlendi. Essitalopram tedavisinin 5. haftasında essitalopram dozu kademeli olarak azaltılarak, reboksetin 8 mg/gün başlandı. Reboksetin başlandıktan 2 hafta sonra ekimotik lezyonlar kayboldu. Hastaya reboksetin başlanmasında alanyazında bu ilaç ile kanama bildirimlerine rastlanmamış olması etkindir ve nitekim hastada ekimotik lezyonların gerilemesi de alanyazın ile bu yönüyle tutarlılık göstermiştir. Hastanın reboksetin tedavisi altındaki izlemi süresince depresif belirtilerinde herhangi bir değişiklik olmayıp iyilik hali sürmüştür (HAM-D: 10/53).

TARTIŞMA

Olguda fluoksetin ve essitalopram ile lezyonların ortaya çıkması ancak noradrenalin geri alım inhibitörü reboksetin ile görülmemiş, hematoloji konsültasyonu ile kanamaya neden olabilecek diğer hastalıklar dışlanmıştır. Hastanın başka bir ilaç kullanım öyküsü olmaması diğer ilaçlara bağlı kanama eğilimi ihtimalini ortadan kaldırmıştır. SSGE'lere bağlı ekimoz düşündürmüştür. SSGE tedavisinin kanama eğilimine hangi mekanizma ile yol açtığına dair ortak görüş yoktur. SSGE'lerin trombosit fonksiyonlarını serotonin geri alımı üzerinden bloke etmesiyle ilgili teoriye göre, SSGE kullanımı ile uyarılan hücreler normal agregasyonu destekleyecek miktarda yeterli serotonin salgılamaktadır^{2,4}. İn vitro çalışmalarda, fluoksetin ile serotonin geri alımı kapasitesinin azalması bir günde gözlenirken, trombositlerdeki depleksiyon yedi günden önce görülmemiştir. Bu gözlem SSGE'lerin serotonin geri alımını megakaryositlerde ve trombosit havuzunda platelet yapımını ve yıkımını geciktirdiği bu yüzden

SSGE'lerin trombosit fonksiyonlarına etkisinin hemen gözlenmediğini düşündürmektedir².

SSGE'lerin in vitro ortamda platelet serotonin düzeyinde azalmaya yol açtıkları, trombosit agregasyonunu inhibe ettiği bir çok çalışmada gösterilmiştir⁴⁻⁸. Bununla birlikte serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörlerinin trombosit adezyonu ve koagülasyonu üzerine in vitro etkisinin araştırıldığı bir çalışmada sertralin, sitalopram ve reboksetinin trombosit adezyonunu azalttığı, venlafaksin ise etkilemediği gözlenmiştir⁹. Başka bir çalışmada venlafaksin ile platelet aktivasyonunda artış gözlenmiştir, ancak venlafaksin tedavisi sırasında kanama eğilimi olan olgular bildirilmiştir¹⁰⁻¹². Bir çalışmada bupropion ile trombosit fonksiyonunda bozulma saptanmıştır¹³. Bu durum kanama eğilimini sadece trombositlerdeki sadece serotonin geri alım inhibisyonuyla açıklanamayacağını, başka ve daha karışık mekanizmaların da etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak noradrenalin geri alım inhibitörü olan reboksetin ile kanama eğilimi olduğuna dair bildirilmiş vaka olmaması da göz önünde bulundurulmalıdır^{2,4,5,9}.

SSGE'lerin trombositler üzerinden gelişen bu etkisi klinikte farklı etkilerle karşımıza çıkar. Özellikle yaşlı hastalarda kanama riski artarken, tromboz riski azalabilir. Tromboz riskini azaltmaları nedeniyle de SSGE tedavisinin inme sonrası anksiyete ve depresyonun eşlik ettiği durumlarda iyileşme sürecinde engellilik, nörolojik bozukluk, tedavisinde etkili olabileceği, kardiyovasküler hastalıklarda morbidite ve mortalitesi azaltabilir⁴⁻⁶.

Klinik veriler göstermektedir ki SSGE ile kanama riski artabilir. SSGE ile tedavi edilen bir hastada anormal kanamalar gözleendiğinde ilaç kesilmeli ve serotonin geri alımına etkisi olmayan bir antidepresana geçilmelidir^{1,5}. Önceki üst gastrointestinal sistem kanaması, peptik ülser, trombositopeni, koagülasyon bozukluğu, hemofili öyküsü olan, uzun süreli steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, antikoagülan, antitrombosit ve kortikosteroid kullanan hastalarda serotonin geri alımını inhibe eden ilaçlar kullanılacaksa kanama

parametreleri takip edilmelidir^{4,6,8,9,12}. Trombosit agregasyon ölçümünün en sensitif laboratuvar testi olduğu düşünülmektedir. Yakın zamanda cerrahi müdahale planlanıyorsa serotonin geri alımını inhibe etmeyen antidepresanlar tercih edilmelidir¹²⁻¹³. SSGE tedavisi sırasında anormal kanamalar saptandığında trombosit disfonksiyonu, koagülasyon bozuklukları ve von Willebrand hastalığı mutlaka araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9:47-59.
2. Lemberger L, Bergstrom RF, Wolen RL, Farid NA, Enas GG, Aronoff GR. Fluoxetine: clinical pharmacology and physiologic disposition. *J Clin Psychiatry* 1985;46:14-9.
3. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord*. 2009;117:26-43.
4. Maurer-Spurej E, Pittendreigh C, Solomons K. The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin. *Thromb Haemost*. 2004;91:119-28.
5. Bakish D, Cavazzoni P, Chudzik J, Ravindran A, Hrdina PD. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet serotonin parameters in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 1997;41:184-90.
6. Maurer-Spurej E. Serotonin reuptake inhibitors and cardiovascular diseases: a platelet connection. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62:159-70.
7. Sarma A, Horne MK 3rd. Venlafaxine-induced ecchymoses and impaired platelet aggregation. *Eur J Haematol*. 2006;77:533-7.
8. Serebruany VL, Gurbel PA, O'Connor CM. Platelet inhibition by sertraline and N-desmethylsertraline: a possible missing link between depression, coronary events, and mortality benefits of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Res*. 2001;43:453-62.

9. Hallbäck I, Hägg S, Eriksson AC, Whiss PA. In vitro effects of serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors on human platelet adhesion and coagulation. *Pharmacol Rep.* 2012;64:979-83.
10. Tharmapathy P, Selheim F, Odegaard K, Lund A, Holmsen H. Venlafaxine treatment stimulates blood platelet activity. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20:589-90.
11. De Abajo FJ, Garcia-Rodriguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65:795-803.
12. Opatrny L, Delaney JA, Suissa S. Gastro-intestinal haemorrhage risks of selective serotonin receptor antagonist therapy: a new look. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66:76-81.
13. McCloskey DJ, Postolache TT, Vittone BJ, Nghiem KL, Monsale JL, Wesley RA, Rick ME. Selective serotonin reuptake inhibitors: measurement of effect on platelet function. *Transl Res.* 2008;151:168-72.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Sedat Batmaz
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TOKAT
E-mail: sedat.batmaz@gmail.com
sedat.batmaz@gop.edu.tr

Geliş tarihi/Received on : 03.04.2015

Kabul tarihi/Accepted on: 18.05.2015