

Paroksetin'e Bağlı Trombosit İşlev Bozukluğu: Vak'a Sunumu

Gülfizar Sözeri-Varma* , Figen Çulha-Ateşci**, Ali Keskin***, Deniz Şimşek****

* Yrd. Doç. Dr.

** Doç. Dr.

**** Araş. Gör. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Denizli

*** Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji BD, Denizli

Yazışma adresi:

Yrd. Doç. Dr. Gülfizar Sözeri-Varma

PAÜTF Psikiyatri AD

Doktorlar Cad. 20100-Denizli

Tel: +902584440728 / 1106

E adres: gvarma@pau.edu.tr

ÖZET

Paroksetin seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSGI) bir antidepresan olup birçok psikiyatrik bozuklukta yaygın olarak kullanılmaktadır. Paroksetin serotonin geri alımını inhibe ederek trombositlerdeki serotonin miktarında azalmaya yol açmaktadır. Serotonin trombosit agregasyonunda rol almakta, dolayısıyla trombositlerdeki serotonin miktarının azalması kanama riskini arttırabilmektedir. Ayrıca deri ve muköz membranlarda serotonin miktarının artışı kapiller dilatasyon ve telenjektazi gibi lezyonlara yol açabilmekte, homeostatik bir defekt olmaksızın kanama meydana gelebilmektedir. Bu çalışmada, paroksetin ve lamotrijin kullanımı sırasında epistaksis, konjonktivada hemoraji ve menoraji görülen bir vak'anın sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: paroksetin, trombosit işlev bozukluğu (trombositopati), kanama

ABSTRACT

Paroxetine Induced Platelet Dysfunction: A Case Report

Paroxetine is a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) a widely prescribed for the treatment of many psychiatric disorders. Paroxetine inhibits uptake of blood serotonin by platelets and leads to depletion of intraplatelet serotonin. Since serotonin is involved in platelet aggregation, this depletion of serotonin can potentially lead to a higher risk of bleeding. Moreover, hyperserotonemia can cause skin and mucous membrane lesions, such as dilated capillaries or telangiectasia that may cause bleeding without any hemostatic defect. In the present, we report a patient with epistaxis, hyposphagma (hemorrhage into the conjunctiva), and massive vaginal hemorrhage intakes paroxetine.

Keywords: paroxetine, platelet dysfunction, hemorrhage

GİRİŞ

Paroksetin, antidepresan ve anksiyolitik özellikleri olan seçici serotonin geri-alım inhibitörü (SSGİ) grubundan bir antidepresandır. Sinaptik aralıktan serotonin geri alımını güçlü şekilde inhibe etmekte, majör depresif bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk, panik bozukluk, post-travmatik stres bozukluğu gibi bir çok psikiyatrik bozukluğun tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca uzun süreli kullanımda tekrarlayıcı depresyonun relaps ve rekürrenslerinin önlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir (Pae ve Patkar 2007).

SSGİler aktif membran transport mekanizmasını inhibe ederek serotonin geri alımını önlemekte, sonuç olarak sinaptik aralıktaki serotonin miktarı artmaktadır. SSGİler bu mekanizma ile santral sinir sisteminde serotonin miktarını arttırırken trombositlerde serotonin miktarı azalmaktadır. Tüm vücuttaki serotoninin %99'undan fazlası trombositlerde bulunmaktadır. Serotonin, trombosit agregasyonunu sağlamakta, vasküler tonusun regülasyonunda ve pıhtılaşma süreçlerinde rol oynamaktadır. SSRI kullanımı ile serotonin geri alımının inhibe olması trombositlerde depolanmış serotoninini azaltmakta, dolayısıyla trombosit agregasyonu azalmakta ve kanama riski artabilmektedir (Skop ve Brown 1996, Oyesanmi ve ark.1999).

Bu çalışmada, paroksetin kullanımı sırasında epistaksis, konjunktivada hemoraji ve şiddetli vajinal kanaması olan bir vak'anın sunulması amaçlanmıştır.

VAK'A SUNUMU

DA, 34 yaşında kadın hasta olup tekrarlayıcı depresif bozukluk tanısıyla psikiyatri polikliniğinden takip edilmekte, paroksetin 20mg/g, lamotrijin 200mg/g kullanmaktaydı. Hasta yaklaşık 1 yıldır bu tedaviyi almaktaydı ve remisyundaydı. Hastanın ek olarak Hashimoto Tiroiditi nedeniyle tiroksin sodyum kullanıyordu ve ötiroid durumdaydı. Hasta, kontrol muayenesinde bir kaç süren burun kanaması ve gözlerinde kanlanma, 3 haftadır devam eden vajinal kanama yakınmalarının olduğunu ifade etti. Sağlık personeli olan hasta, mevcut yakınmaları nedeniyle hematoloji polikliniğine başvurduğunu, gerekli tetkik ve incelemelerin yapıldığını, kanamaların kullandığı ilaçlara bağlandığını, tüm ilaçların kesilmesinin önerildiğini ifade etti. Hastanın paroksetin'i kestiği, lamotrijin ve tiroksini depresyon ve hipotiroidinin tekrarlaması endişesiyle kullanmaya devam ettiğini belirtti. Hastanın yakınmalarının paroksetin kesilmesi ve traneksamik asid (antifibrinolitik) tedavisi başlanmasını takiben geçtiği öğrenildi. Hastane kayıtlarından hematoloji polikliniğinde yapılan muayene ve tetkikler incelendi. Hematoloji konsültasyonu ile has-

tanın durumu yeniden değerlendirildi.

Hastanın karaciğer fonksiyon testleri, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, kanama zamanı ve trombosit sayıları normaldi. Epinefrinle pıhtılaşma oranı %19 olup azaldığı (normal aralık: %78-88), ristosetin'le pıhtılaşma amplitüdünün %75 olup minimal azalma olduğu (normal aralık: %87-102) test edildi. Kollajen ve ADP-bağlı trombosit pıhtılaşmasının normal olduğu belirlendi. Von Willebrand hastalığı ve faktör eksikliklerini belirlemeye yönelik tetkikler, Von Willebrand Faktör ve Faktör 8 seviyeleri normaldi. Hastanın oftalmolojik ve jinekolojik muayeneleri normaldi. Hastanın kanaması olduğu dönemde antikoagülan veya aspirin gibi hemorajik süreçleri etkileyebilecek bir ilaç kullanmadığı öğrenildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, paroksetin kullanımı sırasında trombosit işlev bozukluğu meydana gelen bir vakanın sunulması ve antidepresanların kanama süreçleri üzerindeki etkilerinin tartışılması amaçlanmıştır. Bu vak'ada, yaklaşık 3 hafta devam eden epistaksis, konjunktivada hemoraji ve menoraji öyküsü mevcuttu. Pıhtılaşma testlerinde trombosit işlev bozukluğunu destekler nitelikte bozulma tespit edildi. Hastanın diğer muayene ve tetkiklerinin normal olması, kanama ile ilişkili olabilecek von Willebrand hastalığı gibi fiziksel bir hastalığın saptanmaması, paroksetin kesilmesini takiben semptomların kaybolması, meydana gelen kanamaların ilaç kullanımına bağlı olduğunu düşündürmektedir.

SSGİ kullanımı nadiren de olsa kanamaya yol açabilmektedir. Ottervanger ve arkadaşları (1994) paroksetin kullanımına bağlı kanaması olan 2 vak'ayı bildirmiştir. Bu makalede, SSGİ kullanımı ile oluşan hiperserotoneminin deri ve müköz membranlarda kapiller dilatasyon ve telenjektaziye yol açtığı, hemostatik bir defekt olmaksızın kanama meydana geldiği öne sürülmüştür. Sugiyama ve arkadaşları (2007), paroksetin ve limaprost alfadeks (spesifik vazodilatör) kullanımı sırasında kanama meydana gelen bir vak'ayı sunmuştur. Bu hastada psikotik bulgulu majör depresif bozukluk ve periferik kan akımında düzensizlik olduğu, paroksetin ve limaprost alfadeks kullanırken şiddetli epistaksis ve konjunktiva kanaması ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu hastanın tüm kan sayımı ve koagülasyon faktörleri normal sınırlar içinde bulunmuş ve paroksetin ile limaprost alfadeks birlikte kullanılmasının kanamayı kolaylaştırdığı yorumu yapılmıştır.

Bir diğer vak'a sunumunda, depresyon nedeniyle paroksetin kullanan bir kadında pankreato-duede-

nektomi esnasında şiddetli kanama ortaya çıkmış ve yaşanan tabloya paroksetin'e bağlı trombositopati (trombosit işlev bozukluğu) adı verilmiştir. Serotonin miktarındaki azalmanın trombosit işlev bozukluğuna yol açtığı vurgulanmıştır. Yazarlar, ameliyat öncesi dönemde hemorajik diyatez öyküsünün dikkatli sorgulanmasını, kanama zamanını uzatabildiği için ameliyat öncesi dönemde paroksetin'in kesilmesi gerektiğini belirtmiştir (Sewnath ve ark. 2002). Dalton ve arkadaşları (2003) SSGİlerin üst gastrointestinal kanama riskini arttırdığını, bu etkinin nonsteroid antienflamatuvar veya düşük doz aspirin kullanımı ile potansiyalize olduğunu bildirmiştir. SSGİ ile birlikte asid suprese eden ilaç kullanımı halinde SSGİlere bağlı kanama riskinin azalabileceği ileri sürülmektedir (De Abajo ve ark. 2008, Targownik ve ark. 2009).

Serotonin gastrointestinal ve santral sinir sisteminde bulunan bir nörotransmitterdir. Duygudurum, iştah, uyku, öğrenme ve bellek gibi bilişsel işlevlerde rol oynadığı bilinmektedir. Trombositlerde depolanan serotonin gerektiğinde salgılanarak kan pıhtılaşma süreçlerine katkıda bulunmaktadır. Serotoninin sinaptik aralıktaki miktarı antidepresan ajanlar tarafından regüle edilmektedir. Serotonin, enterokromafin hücrelerden doku dışına salınmakta, aktif transport sistemi ile trombositlerde depolanmaktadır. Herhangi bir kanama gerçekleştiğinde serotoninler salınmakta, vazokontrüksiyonla birlikte trombosit agregasyonu meydana gelmekte, hemostaz oluşmaktadır (Schins ve ark. 2003, Cifariello ve ark. 2008). SSGİler trombositlere serotonin geri alımını önlemekte, trombositlerdeki serotonin miktarı azalmaktadır. Paroksetin gibi bir SSGİ kullanımı sırasında 6 hafta içinde intrasellüler serotonin miktarı azalmakta, belli koşullar altında trombosit işlev bozukluğu meydana gelebilmektedir (Nair ve ark. 1999, Maurer-Spurej 2005, Halperin ve Reber 2007).

Bizim vak'amızda, hasta paroksetin'e ek olarak lamotrijin kullanmaktaydı. Lamotrijin, presinaptik glutamat salımını inhibe ederek etki gösteren bir antikonvülsan olup depresyonun tedavisinde ve rekürrenslerin önlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir (Rocha ve Hara 2003). Lamotrijinin anemi, pansitopeni, pür kırmızı hücre aplazisi ve trombositopeni yapabileceği bildirilmektedir (Oyesanmi ve ark. 1999). Bizim vak'amızda trombositopeni bulunmamakla birlikte, lamotrijin hemostatik süreçleri etkilemiş olabilir. Ancak hastamızın lamotrijin kullanımını sürdürmesi ve bu ilacı kullanırken yakınmalarının ortadan kalkmış olması bizi bu vak'a bağlamında kanamaların lamotrijin'e bağlı olmadığını düşündürmektedir.

Ayrıca hastada Hashimoto Tiroiditi nedeniyle tiroksin kullanımı mevcuttu. Tiroid hastalıklarında ko-

agülasyon-fibrinolitik dengesinde değişiklikler olduğu, hipertiroide hiperkoagülasyon, hipotiroide kanama ve trombozis riskinde artış olabildiği bilinmektedir (Franchini 2006 Squizzato ve ark. 2007). Hastamızda tiroid fonksiyon testleri normaldi. Ancak, mevcut tiroid hastalığının muhtemel etkileri göz ardı edilmemelidir. Tiroid hastalığı bulunması ilaç kullanımı ile birlikte kanama ortaya çıkmasını kolaylaştırmış olabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarından elde edilen veriler, kanamanın paroksetin kesilmesini takiben düzelmesi, bu vak'ada paroksetin kullanımına bağlı trombosit işlev bozukluğu olduğuna işaret etmektedir. Paroksetin gibi SSGİler nadiren hemorajiye yol açabilmektedir. Bizim vak'amızda bu etki doz ve kullanım süresi ile ilişkili değildi. Hastada ek olarak lamotrijin kullanımı ve tiroid hastalığı mevcuttu. Kanamaya yatkın olan ya da antikoagülan ilaç kullanan hastalarda SSGİ kullanımında kanama riski açısından dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

- Cifariello A, Pompili A, Gasbarri A (2008) 5-HT (7) receptors in the modulation of cognitive processes. *Behav Brain Res*; 195(1):171-9.
- Dalton SO, Johansen C, Mellemkjaer L, Norgard B, Sorensen HT, Olsen JH (2003) Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding, a population-based cohort study. *Arch Intern Med*; 163: 59-64.
- De Abajo FJ, García-Rodríguez LA (2008) 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*; 65(7):795-803.
- Franchini M (2006) Hemostatic changes in thyroid diseases: haemostasis and thrombosis. *Hematology*; 11(3):203-8.
- Halperin D, Reber G (2007) Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci*; 9(1):47-59.
- Maurer-Spurej E (2005) Serotonin reuptake inhibitors and cardiovascular disease: a platelet connection. *Cell Mol Life Sci*; 62:159-70.
- Nair GV, Gurbel PA, O'Connor CM, Gattis WA, Murugesan SR, Serebruany VL (1999) Depression, coronary events, platelet inhibition, and serotonin reuptake inhibitors. *Am J Cardiol*; 84:321-3.
- Ottavanger JP, Stricker BH, Huls J, Weeda JN (1994) Bleeding attributed to the intake of paroxetine. *Am J Psychiatry*; 151: 781-2.
- Oyesanmi O, Kunkel EJ, Monti DA, Field HL (1999) Hematologic side effects of psychotropics. *Psychosomatics*; 40(5): 414-21.

-
- Pae CU, Patkar AA (2007) Paroxetine: current status in psychiatry. *Expert Review of Neurotherapeutics*; 7: 107-20.
- Rocha FL, Hara C (2003) Lamotrigine augmentation in unipolar depression. *Int Clin Psychopharmacol*; 18:97-9.
- Schins A, Honig A, Crijns H, Baur L, Hamulyák K (2003) Increased coronary events in depressed cardiovascular patients: 5-HT 2A receptor as missing link? *Psychosom Med*; 65: 729-37.
- Sewnath ME, Hillegersberg R, Koopman MM, Levi MM, Gouma DJ (2002) Increased perioperative blood loss during treatment with paroxetine. *Ned Tijdschr Geneesk*; 146:1800-2.
- Skop BP, Brown TM (1996) Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics*; 37(1): 12-6.
- Squizzato A, Romualdi E, Büller HR, Gerdes VE (2007) Clinical review: Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*; 92: 2415-20.
- Sugiyama N, Sasayama D, Amano N (2007) Massive epistaxis and subconjunctival hemorrhage due to combination of paroxetine and limaprost alfadex: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*; 9(3):240-1.
- Targownik LE, Bolton JM, Metge CJ, Leung S, Sareen J (2009) Selective serotonin reuptake inhibitors are associated with a modest increase in the risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*; 104: 1475-82.