



## EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR

### Paroksetin ile ilişkili ekimozla farklı bir yaklaşım

A different approach to ecchymosis due to paroxetine

Necla Keskin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Diyarbakır, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2022;47(3):1378-1380*

Sayın Editör,

Seçici serotonin gerialım inhibitörleri (SSGİ) anksiyete bozuklukları ve depresif bozukluklar başta olmak üzere pek çok ruhsal bozukluğun tedavisinde sıklıkla kullanılan, güvenilir ve etkili olduğu gösterilen ilaçlardır. SSGİ'lerin sık görülen yan etkileri arasında; bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal sistem yan etkileri, iştah değişiklikleri, cinsel işlev bozuklukları, anksiyete, insomnia ve sedasyon sayılabilir<sup>1</sup>. SSGİ ile tedavi sonrası nadiren hematolojik komplikasyonlar gelişebilir. Serotonin; vasküler hasara yanıt olarak trombositlerden salınır, vazokonstriksiyon ve agregasyonda rol oynar<sup>2</sup>. SSGİ ilaçlar merkezi sinir sisteminde 5-HT düzeyini arttırırken, serotonin trombosit içine alan serotonin taşıyıcısını inhibe ederek trombosit içindeki 5-HT düzeyini düşürür ve trombosit agregasyonunu bozarak kanamaya yol açarlar<sup>2-3</sup>. SSGİ'lerle ilişkili en sık hemostatik bozukluklar azalmış trombosit aktivitesi ve agregasyon ile uzamış kanama zamanıdır. Serotonin geri alımını en güçlü inhibe eden SSGİ'ler olan paroksetin, fluoksetin ve sertralin daha sıklıkla anormal kanamalarla ilişkilendirilmiştir<sup>4-5</sup>. Paroksetin, sertralin, fluoksetin ve fluvoksamin gibi SSGİ ilaç kullanan hastalarda trombosit işlevlerinin değişmesine bağlı olarak ekimoz, menoraji, peteşi, internal hemoroidde kanama, epistaksis, kanamalı ülser ve melena görüldüğü ve bu ilaçların tek başına ya da non-steroid antiinflamatuar ilaçlarla kullanıldığında üst ve alt GİS kanama sıklığını arttırdıkları bildirilmiştir<sup>1-4</sup>. Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında SSGİ kullanımı artmış intraserebral kanama riski ile ilişkilendirilmemiş olsa da, bazı olgu

bildirilerinde intrauterin paroksetin maruziyeti yenidoğanda konvülsiyon, subaraknoid kanama ve intraventriküler kanama ile ilişkilendirilmiştir<sup>6</sup>. Bu yazıda bilinen ek tıbbi hastalığı olmayan ve paroksetin kullanımı sonrası ekimoz gelişen genç sağlıklı bir kadın hastanın klinik izlem ve tedavisi tartışılmıştır.

24 yaşında kadın hasta polikliniğimize “uykusuzluk, huzursuzluk, gerginlik, iştahsızlık” yakınmaları ile başvurdu. Alınan öyküden; öncesinde yakınması ile başvurdan yaklaşık 9 ay önce, işe başlamak üzere ailesinden ayrıldıktan sonra, korku, çarpıntı, titreme, gerginlik, boğulacakmış gibi hissetme, mide bulantısı, uykusuzluk, iştahsızlık ve zaman zaman ağlama gibi yakınmalarının başladığı, yakınmaları başladıktan yaklaşık iki hafta sonra psikiyatrik başvurusunun olduğu, dış merkezde klomipramin 50 mg/gün ve alprazolam 0.5 mg/gün başlandığı, iki aylık düzenli tedaviye rağmen yakınmalarının sürdüğü, çalışmakta ve işe odaklanmakta güçlük çektiği, bu nedenle bir süre işe devam edemediği ve istirahat ettiği öğrenildi. Ruhsal muayenesinde duygulanımının irritabl, algı, bellek ve yöneliminin doğal olduğu, düşünce içeriğinde iş ve ailesinden ayrılmak ile ilgili anksiyete belirtileri tanımladığı, dışa vuran davranışlarında psikomotor huzursuzluğunun olduğu gözlemlendi. “Yaygın Anksiyete Bozukluğu” olarak değerlendirilen hastanın tedavisi paroksetin 20 mg/gün ve alprazolam 1.5 mg/gün olarak düzenlenip, takiplerinde anksiyete belirti ve bulgularının gerilediğinin gözlenmesi üzerine kullanmakta olduğu alprazolam tedavinin birinci ayında tedricen azaltılarak kesildi. Hasta tedavinin ikinci ayında, tedaviyle tam iyileşmenin yanı sıra

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Necla Keskin, SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Diyarbakır, Turkey, E-mail: neclakeskin@yahoo.com.tr  
Geliş tarihi/Received: 03.06.2022 Kabul tarihi/Accepted: 27.06.2022

paroksetin kullanmaya başladıktan iki hafta sonra başlayan, kol ve bacaklarda daha belirgin ve travma olmaksızın ortaya çıkabilen morarmaları olduğunu bildirdi. Bilinen tıbbi hastalığı, sigara, alkol ya da madde kullanımı olmayan hastanın yapılan fizik muayenesinde bacaklarında daha belirgin ve çok sayıda, büyüklükleri değişken ekimotik lezyonlar saptandı. Kanama bozukluğu açısından bakılan koagülasyon testleri (PT, PT INR, APTT, tam kan sayımı) normal sınırlarda gelen hasta ileri inceleme açısından hematoloji polikliniğine yönlendirildi. Hasta organik incelemeler açısından normal olarak değerlendirildi ve ekimotik lezyonlar kullanmakta olduğu tek ilaç olan paroksetinle ilişkilendirildi. Paroksetinin 10 mg/gün'e düşürülerek kesilmesi ve mirtazapın 30 mg/gün başlanması önerilerek, takiplerinde tedavisine mirtazapınla devam edilmesi planlandı. 2 ay sonra kontrol muayenesi için başvuran hastanın, mirtazapın ile sedasyon gelişmesi üzerine ve yakınmalarında yineleme olur kaygısıyla paroksetine devam ettiği, sözü edilen lezyonların tedavinin 2.5 ayından itibaren tamamen geçmemekle birlikte azaldığı öğrenildi. Yaklaşık 1 yıldır tarafımızca izlenmekte olan ve takiplerinde dönem dönem uyku sorunu ve çevresel stresörlerle ilişkili yakınmalar dile getiren hastanın tedavisine paroksetin 20 mg/gün ve mirtazapın 15 mg/uyku sorunu olursa (lüzum halinde) ile devam edilmekte olup, ekimotik lezyonların azalarak geçtiği gözlemlendi.

Paroksetin kullanımı sonrası ekimoz gelişen ve tedavisine paroksetinle devam edilen genç, sağlıklı ve yapılan hematolojik incelemeleri normal gelen hastada ekimoz "Naranjo Advers İlaç Reaksiyon Ölçeği"ne göre paroksetinle olası ilişkili (ölçek puanı: 6) bulunmuştur. Literatürde bildirilen olgulardan farklı olarak hastamızda tedaviye paroksetinle devam edilmiş, ekimotik lezyonların tedavinin ikinci ayından itibaren azalarak geçtiği gözlenmiştir. Yaş, cinsiyet ve diğer ilaçların etkileri dışlandığında SSGİ ilaçlar kanama bozukluklarıyla ilişkili bulunmuştur. Serotonin gerilim düzeyi ile serotonin taşıyıcısına afinite arttıkça kanama riskinin arttığı gösterilmiştir<sup>7</sup>. Serotonin geri alımını en güçlü inhibe eden SSGİ'lerden olan paroksetin anormal kanamalarla sıklıkla ilişkilendirilmiştir. İki hafta süreyle paroksetin (20 mg/gün) alan sağlıklı erkek gönüllülerde yapılan çift kör randomize kontrollü bir çalışmada; paroksetinin intraplatelet serotonin konsantrasyonlarında azalma, pıhtı oluşumunda inhibisyon, pıhtılaşma zamanında uzama ve trombosit aktivasyonuna yanıtta azalmaya yol açtığı belirlenmiştir<sup>8</sup>.

De Abojo ve ark. üst GIS kanama riskinin SSGİ ilaç dozu ve kullanım süresinden bağımsız olduğunu, Layton ve ark. da benzer şekilde SSGİ kullanan hastalarda anormal kanama görülme oranlarının tedavinin birinci ayı ile 2-6. ayları arasında önemli fark göstermediğini bildirmiştir<sup>9-10</sup>. İlaç kullanmayan 19 hastanın alındığı ve hastaların paroksetin tedavisinden önce ve 6 hafta sonra değerlendirildiği bir başka çalışmada paroksetin 20 mg/gün'ün trombosit işlevlerini bozduğu, paroksetin dozunun artırılmasının hemostaz parametrelerini daha fazla etkilemediği saptanmıştır<sup>11</sup>. Öte yandan Wgner ve arkadaşları depresyon tanısıyla yatırılarak izlenen ve tedavide fluoksetin verilen 14 hastada yapılan 6 haftalık izlem çalışmasında trombosit serotonininde azalmanın 3. haftadan sonra maksimum düzeyde (yaklaşık % 90) olduğunu ve bu azalmanın tedavinin ilerleyen zamanlarında ( $V_{max}$  tedavi öncesi düzeylere inene dek) devam ettiğini göstermiştir<sup>12</sup>. Hastamızda ekimotik lezyonlar tedavinin 4. haftasında ortaya çıkmış, ekimotik lezyonların takiplerde azalarak geçtiği gözlenmiştir. Bu durum SSGİ tedavisinde ilk ayların kanama açısından daha riskli olduğunu düşündürse de; bu konuda geniş ölçekli izlem çalışmalarına ihtiyaç duyulduğu açıktır.

Essitalopram ve fluoksetinin hematolojik parametreler üzerine etkisinin karşılaştırıldığı bir izlem çalışmasında 3. ayın sonunda fluoksetin kullanan hastalarda kanama zamanının başlangıç dönemine göre uzadığı ancak normal sınırlarda kaldığı belirlenmiş, bu durum koagülopatilerin SSGİ kullanımı için kontrendikasyon teşkil etmediği ve hematolojik hastalığı olan ile major cerrahi uygulanacak hastalarda güvenle kullanılabilceği şeklinde yorumlanmıştır<sup>13</sup>. Literatürde paroksetin ile ilişkilendirilen kanama bozukluğu gelişen olguların çoğunda paroksetinin kesilmiş ve nefazodon, essitalopram ve bupropion gibi ilaçlarla tedaviye devam edilmiştir<sup>14</sup>. Fontecilla ve Leon paroksetin kullanımı sonrası alt gastrointestinal kanama gelişen iki olguda bir yıllık izlem sonrası kanamanın ilaç kullanımına rağmen tekrar etmediğini bildirmiştir<sup>15</sup>. Hastamızda da yapılan hematolojik incelemeler normal gelmiş, hastanın tedavisine paroksetinle devam edilmiş ve takiplerinde bir sorun yaşanmamıştır.

Sonuç olarak; oldukça sık kullanılan ve güvenilirliği ve etkililiği iyi bilinen ilaçlar olan SSGİ'ler, özellikle paroksetin gibi serotonin gerilimini güçlü bloke edenler, kanama bozukluklarına yol açabilir. Tedavinin ilk dönemlerinde hastalar anormal

kanamalar açısından yakından izlenmeli, ileri yaş, ek tıbbi hastalığı ve / veya ilaç (NSAİİ gibi) kullanımı olan hastalar riskler konusunda bilgilendirilmelidir. İlaçla ilişkili kanama gelişmesi durumunda; belirtiler hafif ve koagülasyon testleri normalse, tedaviye aynı ilaçla devam etmenin de bir seçenek olabileceği akıld tutulmalıdır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma konsepti/Tasarımı: NK; Veri toplama: NK; Veri analizi ve yorumlama: NK; Yazı taslağı: NK; İçeriğin eleştirel incelenmesi: NK; Son onay ve sorumluluk: NK; Teknik ve malzeme desteği: NK; Süpervizyon: NK; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

**Etik Onay:** Bu çalışma için hastadan yazılı onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editoryal değerlendirme.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Author Contributions:** Concept/Design : NK; Data acquisition: NK; Data analysis and interpretation: NK; Drafting manuscript: NK; Critical revision of manuscript: NK; Final approval and accountability: NK; Technical or material support: NK; Supervision: NK; Securing funding (if available): n/a.

**Ethical Approval:** Written consent was obtained from the patient for this study..

**Peer-review:** Editorial review.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support

## KAYNAKLAR

1. Yüksel N (ed). Temel Psikofarmakoloji. Türkiye Psikiyatri Derneği, Ankara, 2010.
2. Skop B, Brown T. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics*. 1996;37:12-6.
3. Oyesanmi O, Kunkel EJ, Monti DA, Field HL. Hematologic side effects of psychotropics. *Psychosomatics*. 1999;40:414-21.
4. Ay R. Paroksetin Kullanımı ile İlişkili Ekimoz: Bir Olgu Sunumu. *Klinik Psikiyatri*. 2017;20:243-6.
5. Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9:47-59.
6. Salvia-Roiges MD, Garcia L, Gonce-Mellgren A, Esque-Ruiz MT, Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X. Neonatal convulsions and subarachnoid hemorrhage after in utero exposure to paroxetine. *Rev Neurol*. 2003;36:724-6.
7. Meijer WE, Heerdink ER, Nolen WA, Herings RM, Leufkens HG, Egberts AC. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Arch Intern Med*. 2004;164:2367-70.
8. Hergovich N, Aigner M, Eichler HG, Entlicher J, Drucker C, Jilma B. Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68:435-42.
9. de Abajo FJ, Montero D, Rodriguez LA, Madurga M. Antidepressants and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98:304-10.
10. Layton D, Clark DW, Pearce GL, Shakir SA. Is there an association between selective serotonin reuptake inhibitors and risk of abnormal bleeding? Results from a cohort study based on prescription event monitoring in England. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57:167-76.
11. Abdelmalik N, Ruhe HG, Barwari K, van den Dool EJ, Meijers JC, Middeldorp, S et al. Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine on platelet function is modified by a SLC6A4 serotonin transporter polymorphism. *J Thromb Haemost*. 2008;6:2168-74.
12. Wgner A, Montero D, Martensson B, Siwers B, Asberg M. Effects of fluoxetine treatment of platelet 3H-imipramine binding, 5-HT uptake and 5-HT content in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 1990;20:101-13.
13. Siddiqui R, Gawande S, Shende T, Tadke R, Bhave S, Kirpekar V. SSRI-induced coagulopathy: is it reality? *Ther Adv Psychopharmacol*. 2011;1:169-74.
14. Şaylan M, Tükel R. Bleeding attributed to the use of paroxetine. *Klinik Psikiyatri Bult*. 2005;15:79-83.
15. Blasco-Fontecilla H, de Leon J. Lower gastrointestinal bleeding and paroxetine use: two case reports. *Psychosomatics*. 2012;53:184-7.