

SERTRALİN KULLANIMINA BAĞLI NÖTROPENİ: BİR OLGU SUNUMU

Tekin GÜNEY*, Cemil Işık SÖNMEZ**, Esra GÜNEY***,
Şule Mine BAKANAY ÖZTÜRK*, Zeynep GÖKER***,
Abdulkadir BAŞTÜRK*, Sema AKINCI*,
Tuba HACİBEKİROĞLU*, İmdat DİLEK****

ÖZET

Seçici serotonin geri alım inhibitör (SSGİ) grubu antidepresanlar düşük antikolinergik ve kardiyotoksik yan etkileri nedeniyle diğer antidepresan ilaçlara göre daha çok tercih edilen ilaçlardır. SSGİ'leri güvenli kabul edilmelerine karşın, bazen ciddi hematolojik yan etkilere neden olabilmektedirler. Nötropeni antidepresan kullanımının nadir ve geçici yan etkilerinden biridir. Bu yazıda sertralin kullanımına bağlı nötropeni gelişen bir olgunun sunulması amaçlanmıştır. Sertralin çocuk ve erişkinlerde yaygın olarak kullanılan bir antidepresan olmasına karşın, bu ilaca bağlı nötropeni nadirdir. Bu olguda elde edilen veriler değerlendirildiğinde nötropeniye yol açabilecek başka bir hastalık öyküsünün ve ilaç kullanımının olmaması nedeniyle nötropeni tablosu sertralin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Sertralin tedavisinin kesilmesinin ardından nötropeni tablosunun düzelmesi de bu kanaati destekler niteliktedir. Bu bulgu, başka bir hastalık varlığında yada çoklu ilaç kullanımında SSGİ kullanımının daha ciddi hematolojik yan etkilere yol açabilme riskinin göz önünde bulundurulması açısından değerlidir.

Anahtar Sözcükler: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü, Sertralin, Nötropeni, Hematolojik Yan Etki

SUMMARY: NEUTROPENIA ASSOCIATED WITH SERTRALINE USE: A CASE REPORT
Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are preferred over other antidepressant drugs due to their low anticholinergic and cardiotoxic side effects. Although SSRIs are regarded as safe drugs, they may have some severe hematologic side effects. Neutropenia is one of the rare and transient side effects of antidepressant drugs. In this report, a case of sertraline induced neutropenia was aimed to be described. Although sertraline is a widely used antidepressant in children and adults, neutropenia induced by this drug is very rare. When all data were evaluated, since the case had no history of any medical illness that might have caused neutropenia and any relevant drug use, neutropenia was associated with sertraline use in the case presented. Thus, improvement of neutropenia after cessation of sertraline treatment further supported this opinion. This case is worth reporting since it underlines the need for considering the increased risk of much more severe hematological side effects associated with SSRI use in the presence of comorbid diseases or use of multiple drug therapy.

Key Words: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, Sertraline, Neutropenia, Hematologic Side Effect

GİRİŞ

Sertralin depresyon, anksiyete bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk gibi bozuklukların tedavisinde kullanılan bir seçici serotonin geri alım inhibitörüdür (SSGİ). SSGİ grubu antidepresanlar düşük antikolinergik ve kardiyotoksik yan etkileri nedeniyle diğer antidepresan ilaçlara göre daha çok tercih edilen ilaçlardır (Grimsley ve Jann 1992, Song ve ark.1993). SSGİ'leri güvenli kabul edilmelerine karşın, bazen ciddi

hematolojik yan etkilere neden olabilmektedirler (Skop ve Brown 1996). Bu alanda yapılan çalışmalarda SSGİ kullanımına bağlı olduğu kabul edilen hematolojik yan etkiler arasında daha çok peteşi, purpura, ekimoz, burun kanaması gibi kanama eğiliminde artış olguları bildirilmiştir (Nelva ve ark. 2000, Mırsal ve ark. 2002). Nötropeni antidepresan kullanımının daha nadir ve geçici olan etkilerinden biridir (Albertini ve Penders 1978). Yazında SSGİ kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülen nötropeni tablosu az sayıda olgu bildirimleri ile sınırlıdır. Birçok hastada depresyon dışında birlikte görülen başka hastalıkların bulunması ve bu hastalıklarda SSGİ dışında farklı ilaç kullanımının olması sertraline bağlı nötropeni tanısının konulmasını güçleştirir.

* Uzm. Dr., Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

** Uzm. Dr., Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği, Ankara

***Uzm. Dr., Ankara Çocuk Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Psikiyatri Kliniği, Ankara

****Prof. Dr., Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

mektedir. Bu yazıda sertralin kullanımına bağlı olarak nötropeni gelişen genç erişkin bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

OLGU

19 yaşında kadın hasta rutin kontrol amacıyla dış merkezde bakılan tam kan sayımında lökosit sayısı (WBC:3.01x10⁹/L) (Normal değer aralığı: 4-11x10⁹/L) ve mutlak nötrofil sayısının (ANC:1.3X10⁹/L) (Normal değer aralığı: 1,8-7,7x10⁹/L) düşük olarak bulunması nedeniyle hematoloji polikliniğinde değerlendirildi. Hematoloji polikliniğine başvurusu anında aktif yakınması bulunmuyordu. 4 yıldır depresyon nedeniyle sertralin 50 mg/gün kullanmaktaydı. Bu 4 yıllık süre içinde herhangi bir laboratuvar tetkikinin yapılmamış olduğu bilgisi alındı. Nötropeni etyolojisinin araştırılmasına yönelik yapılan sorgulamada son zamanlarda geçirilen bir enfeksiyon öyküsünün olmadığı ve sertralin dışında herhangi bir ilaç kullanımının bulunmadığı belirlendi. Aile hikayesinde hematolojik bir hastalık yoktu.

Fiziksel incelemesi normal olan hastanın tekrarlanan tam kan sayımında lökosit sayısı ve mutlak nötrofil sayısının tekrar düşük olduğu (WBC=3.0x10⁹/L, ANC=1.2x10⁹/L); B12, folik asit düzeylerinin, Fe parametrelerinin ve hemoglobin değerinin ise normal düzeylerde olduğu belirlendi. Hastanın değerlendirilen periferik yaymasında atipik hücre görülmedi ve lökositlerin alt sınırdaki olduğu belirlendi. Hastanın Naranjo ilaç yan etki olasılığı skalası (Naranjo ve ark. 1981) ile yapılan değerlendirmesinde 7 puan (kuvvetle muhtemel) aldığı belirlendi. Biyokimyasal parametreleri normal olan hastanın nötropenisi sertralin kullanımına bağlandı. Sertralin tedavisi azaltılarak kesildi. Sertralin tedavisinin kesilmesinden 10 gün sonrasında kontrole çağrılan hastanın bakılan tam kan sayımında lökosit sayısı ve mutlak nötrofil sayısının normale döndüğü (WBC:4,06 x 10⁹/L, ANC:1,86 x 10⁹/L) ve nötropeni tablosunun tamamen ortadan kalktığı saptandı.

TARTIŞMA

Hematolojik yan etkiler, psikiyatrik ilaçlar da dahil olmak üzere yaygın olarak reçetelenen pek çok ilaçtan kaynaklanabilir. İlaçlar, ilk sırada enfeksiyonlar olmak üzere, edinilmiş nötropeninin en sık ikinci nedenidir. Tanım olarak ilaca bağlı nötropeni ilacın başlanmasından sonraki 4 hafta içinde başlar, ilacın kesilmesi sonrasında 30 gün içinde ortadan kaybolur (Reyes ve Cross 2007) İlaça bağlı iki ayrı nötropeni reaksiyonu tanımlanmıştır. Biri, doza bağımlı toksisite olup sorun dozun yüksekliği, yavaş metabolize olma, yavaş atılım ve benzeri nedenlerle gelişebilmektedir. Diğeri ise alerjik/immünolojik mekanizmalar nedeniyle ve nötropeni çoğunlukla kısa bir sürede gelişir (Başlar 2003). İlaça bağlı nötropeni, nötrofillerin immün aracılı yıkımı ile ya da kemik iliği granülosit öncülleri üzerine direkt toksik etki ile gelişebilir. Ancak immün aracılı başlangıç akut ve daha patlayıcı (explosive) iken, toksik etki daha sinsi (aylardan-yıllara) ve asemptomatiktir. (Holland ve Gallin 2005, Stubner ve ark. 2004) Hematolojik yan etkilerin bir kısmı klinik olarak da önem kazanırken diğeri bir kısmı ise yalnızca laboratuvar değişikliği olarak kalmaktadır. Yazında nötropeni/agranülositoz yapabilme riski en fazla olan antidepresanlar arasında amitriptilin, desipramin, imipramin ve doksepin gibi trisiklik antidepresanlar yer almaktadır (Başlar 2003). Mirtazapin ve mianserin gibi tetrasiklik antidepresanlar ile de nötropeninin bildirildiği olgu sunumları bulunmaktadır (Ozcanlı ve ark. 2005, O'Donnell ve ark. 1985).

SSGI grubu ilaçlar psikiyatrik bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar ve güvenli yan etki profilleri nedeniyle son yıllarda trisiklik ve tetrasiklik antidepresanların yerini almışlardır. Sertralin depresyon, panik bozukluğu, sosyal fobi ve obsesif kompulsif bozukluk başta olmak üzere antidepresanların kullanıldığı tüm alanlarda kullanılan ve düşük yan etki profili nedeniyle sık tercih edilen bir SSGİ grubu antidepresandır. Sertralin özgül olarak serotonin geri alım blokajı yaparak serotonerjik iletimi artırması yanında,

düşük düzeyde dopamin geri alım blokajı, ihmal edilebilir düzeyde noradrenalin geri alım blokajı yapar. Sertralinin merkezi muskarinik, histamin, gama aminobütirik asit (GABA) veya benzodiazepin reseptörlerine afinitesinin olmaması, yan etkileri de azaltmaktadır. Yan etkileri genellikle doza bağlıdır, hafif ve geçici özelliktedir ve tedaviye devam edildikçe hafifleme eğilimindedir. Görülme sıklığına göre başlıca yan etkiler; bulantı, ishal, yetersiz uyku, iştah azlığı, gün içi sedasyon, baş dönmesi, tremor, sinirlilik, cinsel işlev bozukluğu, ağız kuruluğu, yorgunluk, terleme, baş ağrısı ve sık idrara çıkmadır. Daha nadiren anormal trombosit işlevleri, kanama anomalisi ve purpura izlenebilir (Işık ve Uzbay 2008). Sertralin çocuk ve erişkinlerde yaygın olarak kullanılan bir antidepresan olmasına karşın, sertraline bağlı nötropeni nadirdir ve yazında sadece ileri yaş erişkin hastalarda olgu bildirimleri şeklinde yer almaktadır. Sertralin kullanan olgularda nötropeni gelişme oranının yaklaşık %1.02 olduğu bildirilmiştir (<http://www.ehealthme.com/ds/sertraline/neutropenia>).

Cohn ve arkadaşları (1990) tarafından sertraline-bağlı nötropeni, Trescoli-Serrano (1996) tarafından ise sertraline-bağlı agranülositoz gelişen 65 yaş üzeri olgular bildirilmiştir. Trescoli-Serrano, İngiltere’de İlaç Güvenliği Komitesi’ne (The Committee on Safety of Medicines) sertralin ile nötropeni gelişen 2, lökopeni gelişen 1 olgunun bildirildiğinden söz etmiştir. Benzer şekilde Reyes ve Cross (2007) tarafından epilepsi ve major depresyon nedeniyle takip edilen ve çoklu ilaç kullanımı olan 44 yaşında bir olguda sertralin ve nötropeni arasındaki ilişkiyi destekler bulguların elde edildiği bildirilmiştir.

Diğer SSGİ’ler ile de bildirilen hematolojik yan etkiler bulunmaktadır. İlaç Güvenliği Komitesi Mayıs 1995’e kadar diğer SSGİ (fluoksetine, paroxetine and fluvoxamine) ile 3 agranülositoz, 20 lökopeni ve 32 nötropeni olgusu bildirmiştir (Trescoli-Serrano 1996). Vilinsky ve Lubin (1997) fluoksetin ile ciddi bir nötropeni olgusu yayınlamışlardır.

Bu olguda elde edilen veriler yazın bulguları ışığında değerlendirildiğinde; nötropeniye yol açabilecek başka bir hastalık öyküsünün ve ilaç kullanımının olmaması nedeniyle nötropeni tablosu sertralin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Sertralin tedavisinin kesilmesinin ardından, 10 gün sonra nötropeni tablosunun düzelmesi bu bulguyu destekler niteliktedir.

Naranjo ilaç yan etki olasılığı skalası (Naranjo ve ark. 1981) yan etki değerlendirmesinde sık kullanılan bir skala olup, toplam 10 maddeden oluşur. Verilen cevaplara göre 9 ve üzeri puan kesin (definite), 5-8 puan arası kuvvetle muhtemel (probable), 1-4 puan arası olası (possible) ve 0 puan şüpheli (doubtfull) olarak yorumlanır. Bu değerlendirmede; “sertraline ile nötropeni oluştuğuna dair literatürde daha önceden yayınlar olması (1 puan), nötropenin şüpheli ilacın verilmesinden sonra ortaya çıkması (2 puan), ilaç kesildikten sonra nötropenin düzelmesi (1 puan), ilaç dışında nötropeniye neden olabilecek başka bir nedenin saptanmaması (2 puan), nötropenin objektif bir kanıtla doğrulanması (1puan) (laboratuvar düzeyinde hematolojik değerlendirme)” ile toplam 7 puan alan olgumuzun “nötropeni” tablosunun “kuvvetle muhtemel” sertraline ilişkili olduğu düşünüldü.

Bu olguda semptomatik bir seyirin olmaması ve anormal kan tetkik sonuçlarının genel tarama esnasında ortaya çıkmış olması, olgu üzerinden değerlendirildiğinde bu yan etkinin klinik öneminin olmadığı şeklinde yorumlanmasına yol açabilir. Ancak bu bulgu, başka bir hastalık varlığında ya da çoklu ilaç kullanımında SSGİ kullanımının daha ciddi hematolojik yan etkilere yol açabilme riskinin göz önünde bulundurulması açısından değerlidir. Bu nedenle klinisyenlerin kullandıkları tedavilerin potansiyel yan etkilerinin farkında olmaları, rutin laboratuvar testlerini tedavi öncesi ve sonrası dönemde takip etmeleri olası yan etkilerin önüne geçilmesi veya bu yan etkilerin erken dönemde fark edilmesini sağlamak yönünden önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Albertini RS, Penders TM (1978) Agranulocytosis associated with tricyclics. *J Clin Psychiatry* 39:483-485.
- Başlar Z. Sık kullanılan ilaçların hematolojik yan etkileri. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, 2003. (20 Temmuz 2012 tarihinde http://www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/ilaclar.pdf adresinden erişilmiştir).
- Cohn CK, Shrivastava R, Mendels J ve ark. (1990) Double-blind, multicenter comparison of sertraline and amitriptyline in elderly depressed patients. *J Clin Psychiatry* 51 Supply B:28-33.
- Grimsley SR, Jann MW (1992) Paroxetine, sertraline and fluvoxamine: new selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharm* 11: 930-57.
- Holland SM, Gallin J (2005) Disorders of granulocytes and monocytes. *Harrison's principles of internal medicine*, 16. baskı içinde, Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, ve ark. (eds), New York, McGraw-Hill. (26 Temmuz 2012 tarihinde <http://www.ehealthme.com/ds/sertraline/neutropenia> adresinden erişilmiştir).
- Işık E, Uzbay T (2008). *Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji*. Ankara, Asimetrik Paralel Yayıncılık.
- Mırsal H, Kalyoncu A, Pektaş Ö (2002) Fluoksetin kullanımı ile ilişkili ekimoz: Olgu sunumu. *Türk Psikiyatri Dergisi* 13 (4):320-324.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM ve ark. (1981) A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 30(2):239-45.
- Nelva A, Guy C, Tardy-Poncet B ve ark. (2000) Hemorrhagic syndromes related to selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants. Seven case reports and review of the literature. *Rev Med Interne* 21:152-160.
- O'Donnell JL, Sharman JR, Begg EJ ve ark. (1985) Possible mechanism for mianserin induced neutropenia associated with saturable elimination kinetics. *Br Med J (Clin Res Ed)* 291(6506):1375-1376.
- Ozcanli T, Unsalver B, Ozdemir S ve ark. (2005) Sertraline and mirtazapine-induced severe neutropenia. *Am J Psych* 162:1386.
- Reyes PN, Cross D (2007) Depression, medication, and 'bad blood'. (20 Temmuz 2012 tarihinde <http://www.nmsis.org/pages/depressionMedicationBadBlood.asp> adresinden erişilmiştir).
- Skop BP, Brown TM (1996) Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics* 37(1):12-16.
- Song F, Freemantle N, Sheldon TA ve ark. (1993) Selective serotonin re-uptake inhibitors: metaanalysis of efficacy and acceptability. *BMJ* 306: 683-687.
- Stubner S, Grohmann R, Engel R ve ark. (2004) Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 37:70-78.
- Trescoli-Serrano C (1996) Sertraline-induced agranulocytosis (letter to the editor) *Postgrad Med J* 72:446.
- Vilinsky FD, Lubin A (1997) Severe neutropenia associated with fluoxetine hydrochloride. *Ann Internal Med* 127:573-574.