

Fluoksetin Kullanımı ile İlişkili Ekimoz: Olgu Sunumu

Dr. Hasan MIRSAL¹, Dr. Ayhan KALYONCU¹, Dr. Özkan PEKTAŞ¹

ÖZET

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) psikofarmakolojik tedavide önemli bir yer tutmaktadır. SSGİ'nin depresyon, bunaltı ve saplantı-zorlantı bozukluklarının tedavilerinde etkili olduğu; yan etkilerinin de az olduğu gösterilmiştir. SSGİ tedavilerine bağlı seyrek fakat şiddetli kanama komplikasyonları olabilir. Bu grup ilaçlardan fluoksetinin ekimoz, kanama ve diğer hematolojik sorunlara neden olduğu bildirilmiştir. Yazının amacı; ekimotik lezyonların fluoksetin kullanımına bağlı olduğu düşünülen bir olguyu sunmak ve bu yan etki ile ilgili literatürü gözden geçirmektir.

Olgu özeti: DSM-IV ölçütlerine göre depresyon tanısı konan 23 yaşındaki kadın hastaya 20 mg/gün fluoksetin verilmiştir. Hasta, tedavinin onuncu haftasından sonra incinme olmadan meydana gelen ekimotik lezyonlar bildirmiştir. Tam kan sayımı, protrombin zamanı, kısmi tromboplastin zamanı, kanama zamanı ve diğer kan incelemeleri normal bulunmuştur. Hastanın fizik muayenesi normal olarak değerlendirilmiştir. İlacın kesilmesinden dört hafta sonra lezyonlar kaybolmuş ve bir ay sonra ilaç bir hafta kullanıldığında tekrar ortaya çıkmıştır. Değerlendirmelerin sonucunda lezyonların fluoksetin kullanımına bağlı olduğu düşünülmüştür. SSGİ bu etkilerini trombositler içine serotonin alımını engelleme yolu ile trombosit kümelenmelerini bozarak oluşturmaktadır. Trombosit fonksiyon bozukluğu ve trombositopeni olan hastalarda fluoksetin ve diğer SSGİ kullanımında dikkatli olunması önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Fluoksetin, ekimoz, serotonin geri alım inhibitörleri

SUMMARY: Ecchymosis Associated with The Use of Fluoxetine: Case Report

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) are well established in psychopharmacological therapy. SSRIs have been shown to be very effective in the treatment of depressive, anxiety and obsessive-compulsive disorders and have a favorable side effect profile. Although bleeding events are rare, there may be potentially severe hematologic complications following treatment with SSRIs. Fluoxetine has been reported to cause ecchymosis, bleeding and other hematologic problems. The aim of this article is to report a case of suspected fluoxetine-induced ecchymosis and to review the literature about this adverse effect.

Case Summary: A 23-year-old woman was diagnosed with depressive disorder according to DSM-IV criteria and treated with fluoxetine 20 mg/day. After treatment for 10 weeks, the patient reported ecchymosis without any trauma. Her complete blood cell count, prothrombin time, partial thromboplastin time, bleeding time and other hematologic screening tests were within the normal limits. Her complete physical examination was also normal. After the medication was discontinued for 4 weeks, ecchymosis disappeared. A month later, the patient took fluoxetine for a week, and then the ecchymosis restarted. Fluoxetine was suspected to be the cause of these lesions. SSRIs cause these side effects by disrupting the normal platelet aggregation process through the blockade of serotonin uptake into platelets. For this reason, caution is recommended when using fluoxetine and other SSRIs in patients with thrombocytopenia or suspected platelet dysfunction.

Key Words: Fluoxetine, ecchymosis, serotonin reuptake inhibitors

¹Yrd. Doç., Maltepe Ü. Tıp Fak., Psikiyatri AD., İstanbul.

GİRİŞ

Seçici serotonin gerialım inhibitörleri (SSGİ) psikiyatrik bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Son on yıl içinde diğer klasik antidepresanların yerini SSGİ almıştır. SSGİ'nin güvenli yan etki profiline sahip olduğu bildirilmektedir (Bottlender ve ark. 1998). SSGİ güvenli kabul edilmelerine rağmen bazen ciddi hematolojik yan etkilere neden olabilmektedirler (Skop ve Brown 1996). Birçok çalışmada SSGİ'ne bağlı olduğu kabul edilen hematolojik yan etkiler bildirilmiştir. Bu hematolojik yan etkiler daha çok deri altı kanama ve ekimoz şeklindedir. Bunun yanında uzamış ve artmış menstruasyon kanamaları, burun kanamaları hatta bazı durumlarda kafa içi kanamalar bildirilmiştir. Hematolojik yan etkiler ile ilgili bilgiler daha çok olgu sunumları şeklindedir (Nelva ve ark. 2000, Berg ve ark. 2001).

İnsan vücudunda serotoninin büyük bölümü merkezi sinir sisteminin dışındadır. SSGİ'nin hematolojik yan etkilerinin periferik serotonin üzerindeki etkileri ile meydana geldiği ileri sürülmektedir. Periferik serotonin trombositlerin kümelenmelerinde ve damar tonusunun düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir. SSGİ trombositlerdeki serotonin gerialımını (reuptake) ve akciğer endotelindeki serotonin metabolizmasını engellemektedir. Bu nedenle bu ilaçların kullanımını çeşitli türde kanamalara ve damarlarla ilgili başka etkilere yol açabilmektedir (Alderman ve ark. 1992, Skop ve Brown 1996, Nelva ve ark. 2000, Berg ve ark. 2001).

Avusturalya'da 1998 yılına kadar SSGİ kullanımına bağlı bildirilen hematolojik yan etkilerin değerlendirilmesi sonucunda Tablo 1'de görülen dağılım elde edilmiştir (Mathew ve ark. 1998).

Tabloda belirtilen kanamaların 24'ü vajinal kanama, 19'u burun kanaması, 10'u hematüri, 8'i de rektal kanama olarak bildirilmiştir. Purpura ve ekimoz olguları en çok paroksetine bağlı olarak bildirilmiş, bu olguların yalnız sekizinde trombositopeni saptanmıştır.

Hematolojik yan etkiler tek başına SSGİ kullanımına bağlı olabileceği gibi diğer bazı ilaçlarla birlikte kullanım bu yan etki riskini artırıyor olabilir. Bu konuda riski arttırabileceği ileri sürülen diğer ilaçlar; aspirin, naproksen, ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, diklofenak, sulfasalazin,

zin, sulindak, oksaprozin, piroksikam, indometazin ve etodolak gibi steroid olmayan anti-inflamatuarlardır (Mathew ve ark. 1998).

Nelva ve arkadaşları (2000) tarafından yapılan bir çalışmada SSGİ kullanan, hematom, peteşi, ekimozu olan 30 olgu incelenmiş ve bu tip kanamaların SSGİ kullanımı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmada anneleri hamilelik döneminde SSGİ kullanmış olan, peteşi ve ekimozlu iki "yenidoğan" da bildirilmiştir. Olguların onbirinde kanamaların altta yatan bir hematolojik hastalık veya kanama riski oluşturan başka bir durumla ilişkili olabileceği belirtilmiştir.

SSGİ son yıllarda çocuk ve ergen hasta gruplarında sık kullanılmaktadır. Bu yaş gruplarında görülen yan etkiler erişkin yaş grubu ile benzer olarak bildirilmektedir. Bu konuda var olan çalışmalar olgu sunumu düzeyindedir. Lake ve arkadaşları (2000), SSGİ kullanımının 1-3. aylarında 8-15 yaşları arasında ekimoz ve burun kanamaları olan 5 çocuk olguyu incelemişlerdir. Bu olgularda bildirilen kanamalar, SSGİ'nin trombosit işlevleri üzerindeki etkileri ile açıklanmaya çalışılmıştır.

Fluoksetin özgül ve güçlü bir nöronal gerialım engelleyicisidir (Stark ve ark. 1985). Fluoksetinin noradrenalin ve dopamin gerialımını etkilememesi; muskarinik, histaminerjik, adrenerjik, serotonerjik reseptörleri trisiklik antidepresanlara göre görece olarak daha az etkilemesi yan etkileri de azaltmaktadır. Fluoksetinin bulantı, sinirlilik ve uyku bozukluğu dışında diğer yan etkileri az olarak bildirilmektedir (Wernicke 1985).

SSGİ kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülen hematolojik yan etkiler genellikle olgu sunumu ve/veya olgu serileri şeklinde bildirilmiştir. Bu konudaki klinik deneyim ve gözlemlerin aktarılması uygulamalar sırasında güvenli olduğu bildirilen bu ilaçların hematolojik yan etkileri hakkında hekimlerin dikkatinin artmasını sağlayacaktır.

OLGU

23 yaşında kadın hasta, son 6 aydan bu yana yaşadığı isteksizlik, huzursuzluk, enerji kaybı, yaşamanın anlamsız olduğunu düşünme gibi yakınmalarla polikliniğimize başvurdu. Yapılan psikiyatrik muayene ve değerlendirmeler sonucunda DSM-IV (APA 1994) ölçütlerine göre depresyon tanısı konularak 20mg/gün fluoksetin tedavisi başlandı. Tedavinin 3. haftasından sonra

TABLO 1. SSGİ Kullanımı ile İlişkili Hematolojik Yan Etkilerin Dağılımı.

	Fluoksetin (n)	Paroksetin (n)	Sertralin (n)	Toplam (n)
Purpura/ekimoz	20	38	16	74
Kanama	10	16	41	67
Trombositopeni	9	10	5	24
Trombosit işlev bozukluğu	5	5	4	14
Toplam	44	69	66	179

klirik yanıt gözlemlendi. Tedavinin 8. haftasında hasta derisinde “renk değişiklikleri” olduğunu ifade etti. Yapılan deri hastalıkları konsültasyonunda; sol bacak ön yüzünde iki adet, her iki ayak yan-arka kısımlarında yaklaşık 2’şer cm çapında birer adet ve sol diz arka kısmında “elips” şeklinde, geniş çapı yaklaşık 5 cm olan ekimotik lezyonların olduğu belirlendi. Hastanın aile öyküsünde ve özgeçmişinde kanama veya hematolojik hastalık yoktu. Son bir ay içinde herhangi bir ilaç kullanımı belirtilmedi. Hastanın herhangi bir incinme öyküsü yoktu.

Hastanın kan incelemeleri bir hematoloji uzmanı önerisiyle yapıldı ve yapılan testler normal sınırlarda bulundu. Yapılan kan incelemeleri: Tam kan sayımı, protrombin zamanı (PT), protrombin aktivitesi (PA), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, açlık kan şekeri (AKŞ), sedimentasyon, üre, kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleridir. Hastanın kan test sonuçları normal sınırlarda bulundu ve bir hematoloji uzmanı tarafından yakınmalarının kaynağının hematolojik bir hastalıkla ilişkili olmadığı sonucuna varıldı. Kan tetkiklerinin sonuçları; beyaz küre 5000 hücre/mm³ (normal 3200-10.000 hücre/mm³), kırmızı küre 4.200.000 hücre/mm³ (normal 3.8-5.000.000 hücre/mm³), trombosit 220.000 hücre/mm³ (normal 170.000-400.000), PT 12 saniye (normal 11-15 sn), PA %100 (normal %80-100) aPTT 29 saniye (normal 27-35 sn), kanama zamanı 3 dakika (normal 3-8 dakika), pıhtılaşma zamanı 4 dakika (normal 2-8 dakika), AKŞ 84mg/dl (normal 80-110 mg/dl), Üre 32 mg/dl (normal 20-40 mg/dl), kreatinin 0,9 mg/dl (normal 0,8-1,2 mg/dl), sedimentasyon 4-18-28 mm (normal 10-20-50/yarım-bir-iki saat), SGOT 24 u/l (n:<40 u/l), SGPT 27 u/l (n:<37 u/l), GGT 18 u/l (n:2-40 u/l) olarak bulunmuştur.

Hasta ekimoz yakınmaları başladıktan sonra yaklaşık 2 ay süre ile ilaç kullanmaya devam etmiştir ve yakınmaları artmamıştır. Bu süre sonunda hasta kendisini iyi hissettiğini söyleyerek ilacı kullanmayı bırakmış, yaklaşık dört hafta sonra ekimoz belirtilerinin tamamen kaybolduğunu belirtmiştir. Ancak depresyon belirtilerinin tekrar başlaması üzerine hasta ilacı tekrar kullanmak istediğini söylemiş, ilacı kullanmaya başlamasından bir hafta sonra ekimoz belirtileri daha hafif olmak üzere tekrar oluşmaya başlamıştır. Bu tarihten sonra hasta ile sağlıklı bağlantı kurulamadığı için tekrar kan incelemesi yapılamamıştır. Yapılan telefon görüşmesinde hasta ilaç kullanmayı bıraktığını ve deri belirtisinin olmadığını bildirmiştir.

Hastanın yakınmaları, klinik öykü, muayene ve ayrıntılı laboratuvar bulguları, klinik gidiş biraraya getirildiğinde bu durumun fluoksetin kullanımı ile ilgili olabileceği düşünülmüş ve bu olgu nedeniyle ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

TARTIŞMA

Hematolojik başka bir neden olmaksızın fluoksetin kullanımının yaklaşık 8. haftasında ekimoz görülmesi bu hastanın yakınmalarının bugün için kesin nedeni bilinemese de ilaç kullanımı ile ilişkili bir hematolojik yan etki olduğunu düşündürmektedir. Fluoksetin kullanımı ile ilişkili hematolojik yan etkilerin kanama-ekimoz şeklinde olabileceği bildirilmektedir. Bu yan etkiler bozulmuş laboratuvar bulguları ile birlikte olabilir. Bu bozukluklar, kanama zamanı uzaması, PT ve aPTT artışı ve trombosit azlığı şeklindedir (Pai ve Kelly 1996). Diğer hematolojik yan etkiler çok seyrek olarak bildirilmektedir. Bunlar; metroraji, beyin kanaması, hemoptizi, melena, hematemez, hematüri ve vajinal kanamalardır (Yaryura-Tobias ve ark. 1991).

Fluoksetin klinik kullanıma girmeden önce yapılan çalışmalarda; ekimoz olguları plasebo grubunda %0,6 (n=1405), fluoksetin grubunda ise %1 (n=2673) olarak bulunmuştur. Trisiklik antidepressanlarla yapılan karşılaştırmalarda ise sıklık fluoksetin grubunda %0,2 (n=144), trisiklik grubunda ise %0 (n=455) olarak bulunmuştur. Fluoksetin alan 6724 hastanın yalnızca birinde kanama zamanı uzaması saptanmış ancak kanama ile ilgili bir sorun olmamıştır (Berk ve ark. 1995).

SSGİ ile ilgili hematolojik yan etkiler oldukça seyrek görülmesine rağmen bu konuda bir çok olgu bildirimi yapılmıştır. Evans ve arkadaşları (1991) tarafından sunulan olguda iki taraflı subdural hematoma sonrası ölen bir hastanın trombosit işlevlerindeki bozukluğun ve kanama zamanındaki uzamanın fluoksetin kullanımı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.

Fluoksetin ile tedavi edilen 8 saplantı-zorlantı bozukluğu olgusunda rektal kanama, iki taraflı burun kanaması ve ekimoz bildirilmiştir. Bu olguların yaşları 16-75, ilacı kullanma süreleri 21 gün 1 yıl arası, dozları ise 1 hasta 20 mg/gün, 1 hasta 40 mg/gün 6 hasta ise 80 mg/gün şeklindedir. Bu yakınma ve/veya bulguların tamamının fluoksetinin kesilmesinden sonra ortadan kalktığı bildirilmiştir (Yaryura-Tobias ve ark. 1991).

Aranth ve Lindberg (1992) fluoksetin tedavisi sırasında kanamaları olan 40 yaşında bir kadın hasta bildirmişlerdir. Uykusuzluk, sıkıntı, özkiyim düşüncesi ve iştah azalması olan hastaya gitkiçe artan dozlarda 60 mg/gün fluoksetin verilmesi sırasında fazla miktarda "adet" kanaması olmuş, bu süreden iki ay sonra ise ekimoz belirtileri başlamıştır. Bu sırada yapılan bedensel incelemede dalak büyüklüğü saptanmış, ilacın kesilmesinden bir süre sonra ekimoz ve dalak büyüklüğü ortadan kalkmıştır. Bir ay sonra depresyon belirtilerinin başlaması üzerine 3 gün tekrar fluoksetin verilmiş ve hastada tekrar ekimoz oluşmuştur. İlacın kesilmesi ile bu belirtiler de kısa sürede ortadan kalkmıştır.

Fluoksetin kullanımı ile ilişkili peteşi bulunan bir başka olguda trombosit sayısı, PT, aPTT normal ancak kanama zamanı uzun bulunmuştur. Günde 20 mg fluoksetin alan bu olguda ilaç kesildikten sonra iki hafta içinde peteşiler ortadan kaybolmuş ve kanama zamanı normal sınırlara dönmüştür. Hasta tekrar fluoksetin almaya başla-

dığında peteşiler oluşmuş ve kanama zamanı 15 dakikaya kadar uzamıştır (Humphries ve ark. 1990).

Fluoksetin kullanımı ile ilişkili kanama ve ekimozlar, serotoninin trombosit işlevlerindeki rolünün anlaşılması ile aydınlatılabilir. Plazmada dolaşan serotonin trombositler tarafından alınır ve depolanır. Sonuç olarak periferik arteriyel damarlar serotonin içermez veya çok az içerir. Trombositler bir araya geldiğinde "trombosit granülleri" içeriklerini salar ve birikmiş serotonin kanda serbestleşir. Salınan serotoninin hedefi trombositlerdir. Bu monoamin, trombosit zarındaki 5-hidroksitriptamin (5HT₂) serotonerjik alıcılarını aktive eder. Bu etki protein kinaz C aktivasyonu ve sitozolik kalsiyum (Ca²⁺) yoğunluğunun artması ile sonuçlanan polifosfoinositid döngüsünü hızlandırır. Sonuç olarak trombosit kümeleşme sürecini güçlendirir. Gerçekte serotoninin trombositler üzerindeki doğrudan etkisi zayıftır. Fakat serotonin; adenozin disfosfat, kollajen veya tromboksan A₂ gibi aynı doğrultuda etki eden maddelerin güçlerini artırır (Yaryura-Tobias ve ark. 1991). Normalde serotoninin yol açtığı bu etki fluoksetin gibi SSGİ tarafından engellenir. Çünkü SSGİ yalnızca merkezi sinir sisteminde değil trombositlerde de serotonin geri alımını engeller ve serotonin depolarını azaltır (Vanhouette 1991). Sağlıklı gönüllülerde 20-30 mg/gün fluoksetin verilerek yapılan çalışmalarda trombositlerde serotonin azalması ile ilgili bu etki gösterilmiştir. Fluoksetin kesildikten sonra kan fluoksetin yoğunluğu azaldıkça endojen trombosit 5-HT yoğunluğu artmış olarak bulunmuştur (Lemberger ve ark. 1985).

Trombosit serotonin depolarının azalması veya tükenmesi trombositlerin biraraya gelme sürecini bozar. Bu da kanama ile sonuçlanır. SSGİ'nin kullanımı sırasında hematolojik sorun yaşayan kişilerde altta yatan hafif bir trombosit işlev bozukluğu veya trombositlerdeki serotonin depolarının tükenmesi ile açığa çıkan 5-HT'in gerilim sisteminde değişikliklerin olabileceği ileri sürülmektedir.

Literatür bulguları ile elde edilen veriler tekrar değerlendirildiğinde, tespit edilen ekimozun fluoksetin kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bizim olgumuzda ilaç kullanımının devam etmesine rağmen yan etki ilerlememiş, ancak ilacın kesilmesi ile ortadan kalkmıştır. Deri altı belirti-

ler ilacın tekrar kullanılması durumunda yeniden meydana gelmiştir. Hastayı daha uzun süreli ilaç kullanımı ile birlikte izlemek olanaklı olmadığından sonuç ile ilgili daha ileri yorum yapılmamıştır. Ancak genel klinik gidiş dikkate alındığında, bedensel bir hastalık ve anormal kan tetkik bulgusu olmadığı durumlarda bu yan etkinin önemsiz olduğu düşünülebilir.

Literatürdeki olgu sunularında ve/veya olgu serilerinde dikkati çeken diğer bir nokta HIV enfeksiyonu gibi başka bir hastalık varlığı durumunda SSGİ kullanımının daha ciddi hematolojik yan etkiler oluşturabileceği düşüncesidir. Başka bir hastalığın olduğu durumlarda diğer ilaç kullanımlarının etkisi konusunda elimizde yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bizim olgumuzda başka bir hastalığın olmaması ve yapılan hematolojik tetkiklerin normal sınırlarda bulunması söz konusu yan etkinin doğrudan fluoksetin kullanımı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu noktadan hareketle başka bir hastalığın olmadığı ve hematolojik tetkiklerin normal sınırlarda olduğu du-

rumlarda SSGİ kullanımı ile ilişkili hematolojik yan etkilerin sonuçlarının da tehlikeli olmadığı yorumu yapılabilir. Olgu ve/veya olgu serisi bil-dirimlerinden çıkartabileceğimiz diğer bir sonuç SSGİ kullanırken trombosit işlevlerini etkileyen başka bir ilacın kullanılmaması veya böyle bir durumun dikkate alınmasının gerektiğidir.

Sonuç olarak; fluoksetin ve diğer SSGİ trom-bositler içine serotonin gerilimini engelleyerek normal trombosit kümelenmesini etkiler ve bu durum kanama, purpura, peteşi, ekimoz ile sonuçlanabilir. Bu etkinin ilaç dozuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle yüksek doz kullanılması gereken durumlarda olası hematolojik yan etkileri gözönünde bulundurmak gerekir. SSGİ kullanımına bağlı olabileceği ileri sürülen hematolojik yan etkiler ile ilgili literatür gözden geçirildiğinde trombosit sayısı düşük ve/veya trombosit işlev bozukluğu düşünülen hastalarda bu grup ilaçların daha dikkatli kullanılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Alderman CP, Moritz CK, Ben-Tovim DI ve ark. (1992) Abnormal platelet aggregation associated with fluoxetine therapy. *Ann Pharmacother*, 26:1517-1519.
- APA (American Psychiatric Association) (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Baskı (DSM-IV), Washington DC. The American Psychiatric Press.
- Aranth J, Lindberg C (1992) Bleeding a side effect of fluoxetine (letter). *Am J Psychiatry*, 149:412.
- Berg C, Couturier F, Grass F ve ark. (2001) Bleeding from selective serotonin reuptake inhibitors: a case report. *Therapie*, 56:65-67.
- Berk M, Jacobson PF, Hurly E ve ark. (1995) Fluoxetine and hemostatic function: a pilot study. *J Clin Psychiatry*, 56:14-16.
- Bottlender R, Dobmeier P, Moller HJ ve ark. (1998) The effect of selective serotonin-reuptake inhibitors in blood coagulation. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 66:32-35.
- Evans TG, Buys SS, Rodgers GM ve ark. (1991) Acquired abnormalities of platelet function (letter). *N Engl J Med*, 324:1671.
- Humphries JE, Wheby MS, Vandenberg SR (1990) Fluoxetine and the bleeding time. *Arch Pathol Lab Med*, 114:727-728.
- Lake MB, Birmaher B, Wassick S ve ark. (2000) Bleeding and selective serotonin reuptake inhibitors in childhood and adolescence. *Psychopharmacol*, 10:35-38.

- Lemberger L, Bergstrom RF, Wolen RL ve ark. (1985) Fluoxetine: clinical pharmacology and physiologic disposition. *J Clin Psychiatry*, 46:14-19.
- Mathew T, Desmond P, Isaacs D ve ark. (1998) Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, 17(3).
- 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.
- Pai VB, Kelly MW (1996) Bruising associated with the use of fluoxetine. *Ann Pharmacother*, 30:786-788.
- Skop BP, Brown TM (1996) Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics*, 37:12-16.
- Stark P, Fuller RW, Wong DT ve ark. (1985) The pharmacologic profile of fluoxetine. *J Clin Psychiatry*, 46:7-13.
- Vanhoutte PM (1991) Serotonin, hypertension and vascular disease. *Neth J Med*, 38:35-42.
- Wernicke JF (1985) The side effect profile and safety of fluoxetine. *J Clin Psychiatry*, 46:59-67.
- Yaryura-Tobias JA, Kirschen H, Ninan P ve ark. (1991) Fluoxetine and bleeding in obsessive compulsive disorder (letter). *Am J Psychiatry*, 148:9-19.