

Venlafaksin Kaynaklı Hematüri ve Prostatizm: Bir olgu Sunumu

İbrahim Gündoğmuş¹,
Abdulkadir Karagöz¹, Ayhan Algül¹

¹Sultan Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Psikiyatri Kliniği, İstanbul - Türkiye

ÖZ

Venlafaksin kaynaklı hematüri ve prostatizm: Bir olgu sunumu

Hematüri ve prostatizm yaşam kalitesini etkileyen önemli bir tıbbi durumdur. En sık prostat hiperplazisi nedeni ile görülüyor olsa da bazı ilaçların yan etkisi olarak da görülebilmektedir. Literatürde antidepresanların ürogenital yan etkileri sık görülmesine rağmen hematüriye neden olduğuna dair raporlar nadir görülmektedir. Venlafaksin klinik pratikte majör depresif bozukluk başta olma üzere çok sayıda psikiyatrik bozuklukta kullanılan serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü bir antidepresandır. Güvenli ve etkili bir antidepresan olmasına rağmen bazı yan etkileri de bilinmektedir. Olgumuzda venlafaksin kullanımı sonrası hematüri ve prostatizm semptomları başlayan ve venlafaksin kesilmesi sonrası şikayetleri sonlanan 55 yaşında erkek hasta sunuyoruz. Literatürde venlafaksin, duloksetin, milnasipran ve reboksetin gibi noradrenalin mekanizması üzerinden etkili antidepresanlara bağlı prostatizm semptomları rapor edilmiş olsa da hematüri ile ilgili bir rapor bulunmamaktadır. Bildiğimiz kadıyla vakamız venlafaksin kaynaklı hematüri olgusunun sunulduğu ilk rapordur.

Anahtar kelimeler: Antidepresan, hematüri, prostatizm, venlafaksin

ABSTRACT

Venlafaxine-induced hematuria and prostatism: a case report

Hematuria and prostatism are important medical conditions affecting the quality of life. They are most often seen causally related to prostate hyperplasia but may also occur as a side effect of certain medications. Although the urogenital side effects of antidepressants are common in the literature, reports that indicate antidepressant induced hematuria are rare. Venlafaxine, an antidepressant that inhibits serotonin-noradrenaline reuptake, is used in clinical practice in a number of psychiatric disorders, especially in major depressive disorder. Although it is a safe and effective antidepressant, it can cause side effects. We present a 55-year-old man with hematuria and symptoms of prostatism starting after the use of venlafaxine that resolved after the withdrawal of venlafaxine. In the literature, symptoms of prostatism have been reported related to antidepressants that are effective through the noradrenaline mechanism, such as venlafaxine, duloxetine, milnacipran, and reboxetine, but there are no reports on hematuria. As far as we know, this is the first report to present a case of venlafaxine-induced hematuria.

Keywords: Antidepressants, hematuria, prostatism, venlafaxine



Bu makaleye atf yapmak için: Gundogmus I, Karagoz A, Algul A. Venlafaxine-induced hematuria and prostatism: a case report. Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences 2018;31:409-412.
<https://doi.org/10.5350/DAJPN2018310411>

Yazışma adresi / Address reprint requests to:

İbrahim Gündoğmuş,
Sultan Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Tıbbiye Caddesi,
Üsküdar/İstanbul, Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-542-2020/3760

Elektronik posta adresi / E-mail address:
dibrahim06@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
3 Nisan 2018 / April 3, 2018

İlk düzeltme öneri tarihi /
Date of the first revision letter:
23 Nisan 2018 / April 23, 2018

Kabul tarihi / Date of acceptance:
11 Mayıs 2018 / May 11, 2018

GİRİŞ

Prostatizm, yaşam kalitesini bozan, klinik ve sosyal sonuçları olan önemli bir tıbbi durumdur. En sık sebebi prostat hiperplazisi olmakla birlikte, üretrada tıkanıklık veya idrar yolundaki basınç artışına bağlı olarak ortaya çıkan bir durumdur. İdrar kalibrasyonunda azalma, zorlu idrara çıkma, idrar projeksiyonunda bozulma, idrara başlamadan önce bekleme gereksinimi, idrarın sonunda damlama, mesanede boşalma hissi olmaması ilk bulgulardır (1,2). Şiddetli olmadığı sürece tolere edilebilirken, şiddetli durumlarda idrarda mikroskobik veya makroskobik hematüri görülebilir (3).

Bu rahatsız edici durum hastalığa bağlı olabileceği gibi kullanılan opiatlar ve α -adrenerjik agonistler gibi bir ilacın yan etkisi olarak da görülebilir (4).

Klinik pratikte majör depresif bozukluk, anksiyete bozukluğu da dahil olmak üzere bir çok ruhsal bozukluğun tedavisinde sıklıkla kullanılmakta olan venlafaksin, güçlü serotonin ve noradrenalin reseptör antagonisti ve zayıf dopamin reseptör antagonisti olan bir antidepresandır (5). Doz bağımlı olarak en güçlü serotonerjik, sonra noradrenerjik etkiye sahip iken yüksek dozlarda dopaminerjik etkinlik göstermektedir. Etkili ve iyi tolere edilen bir antidepresan olan venlafaksin nispeten daha az yan etki profili bulunmaktadır. Yan

etki profili de etkinliği gibi doza bağımlı olarak değişmekle (6) birlikte en sık mide bulantısı, kusma, iştah azalması, ishal, ağız kuruluğu, kabızlık, uyuklama ve karaciğer enzimlerinin değişmesi görülmektedir (7). Üriner sistem yan etkileri ise çok daha azdır. Literatürde venlafaksinın üriner inkontinans yaptığına dair olgu sunumu şeklinde raporlar bulunmaktadır (8,9). Bununla birlikte, literatür incelenebildiği kadarıyla prostatizm yaptığına öne süren bir olgu sunumu bulunmasına (10) rağmen hematüri yaptığını gösteren bir rapor bulunamamıştır.

Bu olgu sunumunda venlafaksin kullanımı sonrası prostatizm semptomları ve hematüri gelişen 55 yaşında erkek hasta sunuyoruz.

OLGU

Elli beş yaşında, evli, işçi olarak çalışan, erkek hasta psikiyatri kliniğimize hayattan zevk alamama, iştahsızlık, mutsuzluk, halsizlik, enerji azlığı şikâyetleri ile başvurdu. Daha önce psikiyatrik öyküsü bulunmayan hastaya ayrıntılı anamnez ve ruhsal muayene sonrası DSM-5 tanı kriterlerine göre Major depresif bozukluk tanısı koyularak, venlafaksin 75mg/gün başlandı ve iki hafta içinde titre edilerek 150mg/gün'e artırıldı. Hastanın Hamilton Depresyon Ölçeği skoru 46 ve Hamilton Anksiyete Ölçeği skoru 29 idi. Hasta venlafaksin 150mg/gün kullanmaya başladıktan üç hafta sonra yapılan kontrol muayenesinde idrarında kan gelmesi, sık idrara çıkma ve idrar yaparken zorlanma şikâyetleri nedeni ile üroloji konsültasyonu istendi. Mevcut herhangi bir hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan hastanın etiyolojiye yönelik yapılan kan (tam kan, üre, kreatin, prostat spesifik antijen, sedimantasyon, CRP) ve idrar tahlillerinde (tam idrar tahlili), ürolojik muayenesinde (ayrıntılı anamnez, muayene, laboratuvar tetkikleri ve üroflometri eşliğinde değerlendirilerek), görüntüleme tetkiklerinde (ultrasonografi, tomografi) mevcut semptomları açıklayabilecek bir bulguya ulaşılamadı. Hastanın dâhiliye ve nefroloji konsültasyonlarında renal foksiyonların tabii olduğu görüldü. Semptomların ortaya çıkışı ile venlafaksin kullanmaya başlanması arasında ki zamansal ilişki nedeniyle venlafaksin alımının durdurulmasına karar verildi. Hastaya

sertraline 50mg/gün başlandı. Hastanın şikâyetleri tedricen iki hafta içinde azalarak, sonlandı. Hastanın kontrollerinde ürolojik şikâyetleri tekrarlamadı. Naranjo ilaç etkileşim skorlamasına göre venlafaksine bağlı prostatizm ve hematüri 'ilaca bağlı olası yan etki' olarak bulundu (Naranjo ilaç etkileşim puan=6) (11).

TARTIŞMA

Psikiyatrik bozukluklar çok sık görülen sık görülen hastalıklar arasındadır. Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) bu hastalıkların tedavisinde düşük yan etki profili nedeniyle klinik pratikte sıklıkla tercih edilmektedir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde venlafaksin kullanımı ile ilişkili hematüri raporu bulunmamaktadır. Fakat venlafaksin kullanımına bağlı prostatizm (10) ve milnasipran kullanımına bağlı prostatizm (12) rapor edilmiştir. Dahası duloksetin (13) ve reboksetin (14) de benzer semptomlar yaptığına dair raporlar bulunmaktadır. Bu ilaçların ortak özelliği noradrenalin geri alım inhibisyonu yapmalarıdır. Bizim vakamızda venlafaksin kullanımı sonrası başlayan hematüri ile birlikte prostatizm semptomları bulunmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla vakamız bu yönüyle sunulan ilk rapor olabilir.

Alt üriner sistemin fonksiyonlarının düzenlenmesinde serotonin ve noradrenalinin önemli rol aldığı bilinmektedir (15). Omuriliğin pudendal somatik motor çekirdeği, serotonin (5HT) ve noradrenalin terminalleri tarafından yoğun şekilde innerve edilir. Bu bilgiler ışığında, prostatizmin venlafaksin ve milnasipran gibi noradrenalin üzerinden etkili ajanlarla olması ve serotonin geri alım inhibisyonu yapan ajanlar ile olmaması, bu yan etkinin olası mekanizmasının adrenerjik reseptör alt tiplerinde venlafaksin aktivasyon mekanizması nedeniyle hücre dışı noradrenalin konsantrasyonunun da artışa neden olduğu düşünülebilir (16). Mevcut olgu da venlafaksin ile yan etki gelişmesi sonrası SSRI grubu olan bir antidepresan tercih edilmesinin sebebi bu hipotezdir. Hastanın şikâyetlerinin tekrarlamaması hipotezimizi desteklemektedir.

Normalde çok az sayıda eritrosit herhangi bir nedenle bağlı olmaksızın idrarda bulunabilir (17). Eritrosit sayısının beklenenin üzerinde olması durumunda

hematüriden bahsedilebilir. Makroskopik (gözle görülecek şekilde kırmızı veya kahverengi idrar) veya mikroskopik hematüri çok farklı sebeplere bağlı görülebilmektedir. Bunun yanında tek semptom olabileceği gibi farklı semptomlarla birlikte de görülebilmektedir. Sunulan olguda hastamız hematüri şikayeti ile başvurmuş olsa da hastanın tolere edebildiği prostatizm semptomlarında mevcuttur.

Antidepresanların serotonin alım inhibisyonu derecesine bağımlı olarak trombositlerin serotonin alım mekanizmasını etkilediği ve hemostazı bozduğu düşünülmektedir (18). Bu hipotezi destekleyen çalışmalar, antidepresanların intraplatelet serotonin konsantrasyonlarında azalma, trombosit agregasyonunu etkilediği ve pıhtılaşma süresinin uzattığını önermektedir (19). Bu perspektiften bakıldığında, vakamızda meydana gelen hematürinin venlafaksin serotonin geri alım inhibisyonu etkisiyle olduğu düşünülebilir. Bunun yanı sıra hematürinin sebebi prostatizm semptomlarının fiziksel etkisine sekonder kanamanın olması da olabileceği unutulmamalıdır.

İlaç yan etkilerini Naranjo ve arkadaşları (11) tarafından geliştirilen 10 maddeden oluşan yan etki olasılık ölçeği (Adverse drug reaction [ADR] probability scale) ile değerlendirilebilmektedir. Derecelendirmeye göre 0-13 arası puan alınabilen ölçeğe göre 9 puan ve üzeri 'kesin', 5-8 puan arası 'muhtemel', 1-4 puan arası 'olası' ve 0 puan 'şüpheli' değerlendirilir. Olgumuz bu skalaya göre ölçeklendirildiğinde; venlafaksin kullanımına bağlı hematüri ve prostatizm olduğuna dair daha önce yayın olması nedeniyle (1 puan), hematüri ve prostatizm şüpheli ilacın verilmesinden sonra ortaya çıkması nedeniyle (2 puan), yan etkinin ilacın kesilmesinden sonra düzelmesi nedeniyle (1 puan), ilaç dışında hematüri ve prostatizme neden olabilecek başka bir nedenin saptanmaması (2 puan), ile toplam 6 puan almaktadır. Bu bilgi yan etkinin muhtemel olasılıkla venlafaksine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Mevcut raporun bazı sınırlamaları mevcuttur.

Hastamızda venlafaksin plazma ölçümü ve sistoüretroskopi çalışmaları yapılamamıştır. Bununla birlikte bu tetkikler, hastanın şikayetlerinin antidepresanının değiştirilmesinden sonra dramatik düzelmesi nedeniyle pratik değildi.

Sonuç olarak, hematüri ve prostatizm semptomları hayat kalitesini ve sosyal ilişkileri bozan önemli bir durumdur. Venlafaksin kaynaklı prostatizm semptomları nispeten nadir olarak görülmektedir ve sıklıkla hastalar tarafından tolere edilebilmektedir. Bununla birlikte venlafaksin tarafından indüklenen hematüri ve prostatizm için risk faktörleri bilinmediğinden klinisyenlerin özellikle venlafaksin olmak üzere noradrenalin mekanizması üzerinden etkili olan antidepresanların reçete edilmesi sırasında dikkatli olmalıdırlar. Ayrıca mevcut literatürde venlafaksin kullanımının ürogenital sistem üzerine etkilerinin belirlenmesine dair çalışmalar sınırlıdır. Venlafaksin kullanımına bağlı hematüri ve prostatizm semptomlarının mekanizmasının aydınlatılabilmesi için daha çok, geniş örneklemli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Katkı kategorileri		Yazarın adı
Kategori 1	Çalışma konsepti/Tasarımı	İ.G.
	Literatür araştırması	İ.G., A.K.
	Veri analizi/Yorumlama	A.K., A.A.
	Olgunun takibi (mevcut ise)	İ.G., A.K., A.A.
Kategori 2	Yazı taslağı	İ.G.
	İçeriğin eleştirel incelemesi	A.A., A.K.
Kategori 3	Son onay ve sorumluluk	İ.G., A.K., A.A.
Diğerleri	Teknik veya malzeme desteği	A.K.
	Süpervizyon	İ.G., A.K., A.A.
	Fon sağlama (mevcut ise)	Yok

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for "prostatism". *BMJ* 1994; 308:929-930. **[CrossRef]**
2. McConnell JD. The pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. *J Androl* 1991; 12:356-363.
3. Atan A, Tuncel A. Treatment options in benign prostate hyperplasia associated with lower urinary tract symptoms. *Turk J Urol* 2012; 38:228-232. **[CrossRef]**
4. Cardozo L. Voiding difficulties and retention. *Urogynecology*. 1st ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1997: 305-320.
5. Holliday SM, Benfield P. Venlafaxine a review of its pharmacology and therapeutic potential in depression. *Drugs* 1995; 49:280-294. **[CrossRef]**
6. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, Novotny PJ, Dakhil SR, Rodger K, Rummans TA, Christensen BJ. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356:2059-2063. **[CrossRef]**
7. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, Mager U, Gaynes BN, Thieda P, Strobelberger M. Second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression: an update of the 2007 comparative effectiveness review [Internet] 2011.
8. Polimeni G, Salvo F, Cutroneo P, Nati G, Russo A, Giustini ES, Spina E. Venlafaxine-induced urinary incontinence resolved after switching to sertraline. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28:247-248. **[CrossRef]**
9. Erdinc A, Gurates B, Celik H, Polat A, Kumru S, Simsek M. The efficacy of venlafaxine in the treatment of women with stress urinary incontinence. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279:343-348. **[CrossRef]**
10. Gundogmus I, Ispir M, Bakkal O, Karagoz A, Maden O, Algul A, Ebrinc S. Venlafaxine-induced prostatism: a case report. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology* 2017; 27:197-198. **[CrossRef]**
11. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:239-245. **[CrossRef]**
12. Akpınar A. Acute prostatism associated with milnacipran therapy: a case report. *Turk Psikiyatri Derg* 2009; 20:403-405.
13. Thor KB, Katofiasc MA. Effects of duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract function in the chloralose-anesthetized female cat. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274:1014-1024.
14. Holm KJ, Spencer CM. Reboxetine. A review of its use in depression. *CNS drugs* 1999; 12:65-83. **[CrossRef]**
15. Katofiasc MA, Nissen J, Audia JE, Thor KB. Comparison of the effects of serotonin selective, norepinephrine selective, and dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors on lower urinary tract function in cats. *Life Sci* 2002; 71:1227-1236. **[CrossRef]**
16. Jost W, Marsalek P. Duloxetine: mechanism of action at the lower urinary tract and Onuf's nucleus. *Clin Auton Res* 2004; 14:220-227. **[CrossRef]**
17. Abuelo JG. The diagnosis of hematuria. *Arch Intern Med* 1983; 143:967-970. **[CrossRef]**
18. Narayan M, Anderson G, Cellar J, Mallison RT, Price LH, Nelson JC. Serotonin transporter-blocking properties of nefazodone assessed by measurement of platelet serotonin. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:67-71. **[CrossRef]**
19. 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; 68:435-442. **[CrossRef]**