

Antidepresan Tedaviye Risperidon Eklenmesi ile İlişkili Anjiyoödem: Olgu Sunumu

Angioedema Associated with Addition of Risperidone to Antidepressant Treatment: A Case Report

Nalan Kara¹

¹Uz.Dr., Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Anjiyoödem, derin cilt ve cilt altı dokuların ödemidir. İlaçlara bağlı anjiyoödem mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Pro-enflamatuar modülatörlerin, özellikle immünglobülin E (IgE) ile ilişkili tip 1 hipersensitivite reaksiyonunun anjiyoödeme yol açtığı düşünülmektedir. İlaça bağlı anjiyoödem, ürtiker eşlik eden ya da etmeyen, alerjik/ non-alerjik şeklinde sınıflandırılabilir. Alerjik anjiyoödem immünglobülin-E ile ilişkilidir. Non-alerjik anjiyoödem, herediter, kazanılmış, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) blokörleriyle ilişkili, psödoalerjik veya idyopatik olabilir. Literatürde, venlafaksin, mirtazapin ve risperidonun tek başına ya da birlikte kullanımı ile ilişkili anjiyoödem olguları bildirilmiştir. Olgumuz, 41 yaşında, evli, kadın hasta psikiyatri polikliniğine depresyon yakınmaları ile başvurdu. Hasta 2 aydır fluoksetin 20 mg /gün ve mirtazapin 30 mg /gün kullanmaktaydı. Almakta olduğu fluoksetinin etkisiz olduğu düşünülerek fluoksetin kesildi, mirtazapine ek olarak venlafaksin 75 mg /gün ve ajitasyonuna yönelik olarak risperidon 0.5 mg /gün başlandı. Hastada anjiyoödem gelişmesi üzerine risperidon kesildi. Risperidonun kesilmesinin ardından hastanın anjiyoödem yakınmalarında gerileme oldu. Anjiyoödem antidepresan tedaviye risperidon eklenmesi ile ilişkili olduğu düşünüldü. Hipotansiyon gibi sistemik bir bulgunun olmaması, normal serum IgE düzeyi ve anjiyoödeme ürtikerin eşlik etmemesi, non-alerjik anjiyoödeme düşündürdü. Anjiyoödem psikotrop ilaçların yan etkisi olarak hekimlerin karşısına çıkabilmekte ve bazen yaşamı tehdit eden sonuçlara yol açabilmektedir. Bundan dolayı alerjik reaksiyon öyküsü olan hastalarda özellikle birden fazla ilaç kullanılacaksa çok dikkatli olunması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Anjiyoödem, venlafaksin, mirtazapin, risperidon.

(*Klinik Psikiyatri* 2013;16:185-190)

SUMMARY

Angioedema is an edema of the skin and subcutaneous tissues. The exact mechanism of medication induced angioedema is not known well. Pro-inflammatory modulators, especially IgE-related type-1 hypersensitivity reactions are thought to cause angioedema. Medication-induced angioedema can be classified as angioedema with / without urticaria or allergic / non-allergic angioedema. Allergic angioedema is related with immunglobulin E. Non-allergic angioedema can be seen as hereditary, acquired, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers related, pseudoallergic or idiopathic. Cases of angioedema induced by venlafaxine, mirtazapine and risperidon were reported in the literature. In our case, a 41 years old, married female patient with depressive symptoms was brought to psychiatry outpatient unit. The patient had been on 20 mg/day fluoxetine and 30 mg/day mirtazapine for 2 months. Fluoxetine had been stopped for it was thought to be ineffective. Venlafaxine 75 mg/day was added to mirtazapine as combination treatment and risperidone was given 0.5 mg /day for agitation. We stopped risperidone immediately after the occurrence of angioedema and angioedema disappeared consequently. Angioedema was thought to be related with addition of risperidone to antidepressant treatment. Angioedema was not shown to be associated with any systemic signs such as hypotension, serum IgE level was normal and no urticaria was detected at the time of angioedema. As a result it was considered to be a non-allergic angioedema. Clinicians may encounter with angioedema due to psychotropic drugs and it may have fatal results. Due to these findings clinicians should prescribe multiple medications with caution, especially in cases with history of allergy.

Key Words: Angioedema, venlafaxine, mirtazapine, risperidone.

GİRİŞ

Anjiyoödem, derin cilt ve cilt altı dokuların ödemidir. Bazı antihipertansifler, insülin, aspirin, non-steroid antienflamatuar ilaçlar ve antibiyotikler anjiyoödeme yol açabilmektedir. Bu ilaçların yanında psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlarla da nadiren anjiyoödem ortaya çıkabilmektedir (Cooney ve Nagy 1995, Plesnicar ve ark. 2001, Mishra ve ark. 2007, Akkaya ve ark. 2007, Soumya ve ark. 2010).

İlaçlara bağlı anjiyoödem mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Pro-enflamatuar modülatörlerin, özellikle immünglobülin E (IgE) ile ilişkili tip 1 hipersensitivite reaksiyonunun anjiyoödeme yol açtığı düşünülmektedir. İlacın kendisi ya da metaboliti ciltteki mast hücrelerinin yüzeyindeki IgE ile birleşerek histamin, prostaglandin gibi vazoaaktif maddelerin salınmasına yol açarak damarlarda genişleme ve damar geçirgenliğinde artma sonucu ödeme yol açmaktadır (Warnock ve Knesevich 1988).

Venlafaksin, mirtazapin ve risperidon ile ilişkili anjiyoödem bu ilaçların nadir yan etkilerindedir. Literatürde bu ilaçların tek başına ya da diğer psikotrop ilaçlarla birlikte kullanım sonucu ortaya çıkan anjiyoödem olguları bildirilmiştir (Erken ve ark. 2007, Cumurcu ve ark. 2009, Sarısoy ve Yazıcı 2011).

Bu olguda depresif bozukluk tanısıyla izlenen bir hastada 30 mg mirtazapin tedavisine eklenen 75 mg venlafaksin ve 0.5 mg risperidon kullanımı ile ortaya çıkan anjiyoödem olgusu sunulmuş ve olası oluş mekanizmaları tartışılmıştır. Anjiyoödem risperidonun kesilmesinden sonra azalarak kaybolmuştur. Anjiyoödem risperidon ilişkili olduğu, iyi seyirli ve kendini sınırlayıcı özellikte olduğu düşünülmüş, hekimlerin bu ilaçlarla ilişkili yan etkiye dikkati çekmek amaçlanmıştır.

Bilgilerimize göre bu olgu mirtazapin, venlafaksin ve risperidonun birlikte kullanımıyla ilişkili ilk anjiyoödem olgusudur.

OLGU

41 yaşında, ilkokul mezunu, evli, ev hanımı, 2 çocuklu kadın hasta psikiyatri polikliniğine mutsuzluk, isteksizlik, sinirlilik, uykusuzluk yakınmalarıyla başvurdu. Öyküsünden 7-8 aydır eşiyle sorun

yaşamamasının ardından eşine karşı öfkesinde artış, öfke kontrolünde güçlük, mutsuzluk, her zaman yaptığı işlere karşı isteksizlik, uykusuzluk, iştahsızlık, hiçbir şeyden zevk alamama ve unutkanlık yakınmalarının başladığı öğrenildi. Hasta bu yakınmalarla ilk kez 2 ay önce dış bir merkezde psikiyatri polikliniğine başvurmuş ve kendisine fluoksetin 20 mg/gün ve mirtazapin 30 mg/gün başlanmış, düzenli tedaviye rağmen uykusuzluk ve iştahsızlık dışında diğer belirtilerinde değişme olmamıştı. Özgeçmişinde hastanın 7-8 ay önce miyom nedeniyle histerektomi operasyonu geçirdiği, 1 aydır guatr nedeniyle levotiroksin 50 mg/gün kullandığı, zaman zaman stresle tetiklenen ve kendiliğinden 1-2 saatte düzelen ürtiker belirtileri yaşadığı öğrenildi.

Ruhsal durum muayenesinde, yaşında gösteren, öz bakımı iyi, işbirliği içinde olan kadın hastanın belirgin fiziksel kusuru yoktu. Anlık, yakın ve uzak bellek olağan, kendiliğinden ve istemli dikkat olağan, algı olağan, okuma-yazma kapasitesi, genel bilgi ve zeka düzeyi olağandı. Duygudurumu çökkün, öfkeli, duygulanımı duygudurum ve düşünce içeriğiyle uyumlu idi. Düşünce akışı olağan, düşünce içeriğinde geçmişle ve yakın ilişkileriyle aşırı uğraş, kendisine ve çevresine karşı olumsuz temalar vardı. Konuşma kendiliğindendi, hasta sorulara yeterli yanıt veriyordu. İlgörüsü tamdı. Psikomotor ajitasyonu vardı.

Hastada DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre major depresyon tanısı konuldu. Almakta olduğu antidepresan tedavinin uykusuzluk ve iştahsızlık yakınmalarındaki düzelme dışında etkisiz olduğu düşünüldükten fluoksetin kesildi, mirtazapine ek olarak venlafaksin 75 mg/gün ve ajitasyonuna yönelik güçlendirme tedavisi olarak risperidon 0.5 mg/gün başlandı. Hasta ertesi gün risperidon aldıktan yaklaşık yarım saat sonra yüzünün sol tarafında, dilinde, sol kol ve elinde uyuşma, şişlik, nefes alma da güçlük yakınmalarıyla geldi. Belirtilerin risperidon almasından yaklaşık yarım saat sonra ortaya çıktığını, saatler içinde azaldığını belirtti. Kaşıntı ve kızarıklık belirtmedi. İnspeksiyonda sol kolda ve elde gode bırakmayan ödem, yüzün sol tarafındaki şişliğe bağlı olarak minimal fasiyal asimetri mevcuttu. Ciltte renk değişikliği ve lezyon yoktu. Hastanın kan basıncı normal sınırlardaydı. Başka bir sistemik bulgu saptanmadı. Eşlik eden ürtiker bulgusu yoktu. Öyküde kullanmakta olduğu psikotrop

ilaçlarla levotiroksin dışında başka ilaca, kimyasal maddeye, böcek sokmasına maruziyeti yoktu.

Hastanın hemogram, biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, total IgE ve total eozinofil sayısında anormallik yoktu. Periferik ödemin ilaca bağlı yan etki olduğu düşünülerek risperidon kesildi. Dermatoloji tarafından değerlendirilen hastada anjiyonöritik ödem düşünüldü. 2 gün sonra hasta değerlendirildiğinde ödeminde azalma olduğu gözlemlendi.

TARTIŞMA

Hastanın mirtazapin tedavisine ek olarak başlanan venlafaksin ve risperidon kullanımının birinci gününde ortaya çıkan kaşıntısız, gode bırakmayan, ciltte renk değişikliğine yol açmayan yüz ve kol ödemi anjiyoödem tanısı ile uyumlu idi. Hastanın öyküsünde stresle ilişkili kısa süreli ve kendiliğinden düzelen ürtiker belirtileri dışında herhangi bir alerjik reaksiyon öyküsü yoktu. Yakın zamanda kimyasal maddelerle temas ve böcek sokması öyküsü yoktu. Başvuru esnasında 2 aydır fluoksetin ve mirtazapin, 1 aydır levotiroksin kullanıyor olması ve bu ilaçları kullandığı sürede herhangi bir cilt reaksiyonu yaşamamış olması, risperidon kesildiğinde ödemin gerilemesi, belirtinin risperidonla ilişkili olduğunu düşündürmekteydi.

Anjiyoödem, damar geçirgenliğinde artma ve damarlarda genişlemeye bağlı olarak cildin derin tabakalarında ortaya çıkan ağrısız, kaşıntısız, gode bırakmayan ödemdir. Genellikle yüz, dil, ekstremiteler ve genital bölgeler etkilenir. Ağır olgularda larinks ödemeine bağlı olarak hava yolu tıkanıklığı ve ölüme yol açabilir (Mishra ve ark. 2007, Akkaya ve ark. 2007).

Anjiyoödem sınıflandırılmasında literatürde farklı görüşler vardır. İlaçla ilişkili anjiyoödem kabaca ürtiker eşlik eden ve etmeyen şeklinde sınıflandırılmakta ve olguların yaklaşık %50'sine ürtiker eşlik etmektedir (Lerch 2012). Klasik olarak anjiyoödem, mast hücre yıkımına bağlı, bradikininle ilişkili ya da bilinmeyen mekanizmalarla oluşan anjiyoödem şeklinde sınıflandırılmaktadır (Kaplan ve Greaves 2005). Bas ve ark. (2007) anjiyoödemi alerjik ve non-alerjik şeklinde ikiye ayırır. Alerjik anjiyoödem immünglobülin-E ile ilişkilidir. Alerjik anjiyoödemde mast hücre-

lerinin yıkılması sonucu ürtiker meydana gelir. Antijenle aktive olan mast hücreleri ya da bazofillerden histamin ve sitokinler gibi reaktif maddeler salınarak bronşlarda daralma ve inflamasyon gibi alerji belirtileri ortaya çıkar. Anjiyoödeme hipotansiyon gibi sistemik bulgular eşlik eder. Non-alerjik anjiyoödem, herediter, kazanılmış, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) blokörleriyle ilişkili, psödoallerjik ve idyopatik olmak üzere beş farklı şekilde görülebilmektedir (Bas ve ark. 2007). Herediter anjiyoödem, kompleman 1 (C1) inhibitörü eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan bir bozukluktur. C1 eksikliği ya da işlev bozukluğu kompleman sisteminin aktivasyonuna, bradikininlerde artışa ve sonuçta ödeme yol açmaktadır. Kazanılmış anjiyoödem otoimmün bir bozukluktur ve genellikle lenfoproliferatif ve otoimmün hastalıklarla ilişkilidir (Banerji ve Sheffer 2009). Östrojen, C1 inhibitör eksikliği olan kadınlarda anjiyoödemi tetikleyebilir (Bork ve ark. 2003). İdyopatik anjiyoödem, ortaya çıkaran açık bir etkenin olmadığı durumları tanımlar, ürtiker eşlik edebilir. Ciltteki mast hücrelerinin yıkımı ile sonuçlanan otoimmün bir sürecin yol açtığı düşünülmektedir. Psödoallerjik anjiyoödem non-immünolojik mekanizmalarla ortaya çıkar. Siklooksijenaz-1 (COX-1) inhibisyonuna yol açan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) bu tip anjiyoödeme yol açarlar. NSAİİ ilişkili anjiyoödemde ürtiker eşlik eder. RAAS blokerleri, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini inhibe ederek etki gösterirler. Bu gruptan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) sık kullanılmaktadır. ACE inhibitörleri, bradikininin parçalanmasını inhibe ederek damar geçirgenliğinde artış ve dokularda ödeme yol açar. ACE inhibitörleriyle ilişkili anjiyoödemde ürtiker eşlik edebilir (Kaeslin ve Huber 2012). Greaves ve Lawlor, ilaca bağlı anjiyoödemi immünolojik ve non-immünolojik (farmakolojik) olarak ikiye ayırır. İmmünolojik anjiyoödem IgE ile ilişkilidir. Non-immünolojik anjiyoödem, NSAİ ilaçlara bağlı, kinin ile ilişkili ve doğrudan mast hücre yıkımına bağlı olmak üzere üç farklı şekilde ortaya çıkar (Greaves ve Lawlor 1991).

Literatürde atipik antipsikotiklerle ortaya çıkan anjiyoödem olguları bildirilmiştir (Cooney ve Nagy 1995, Plesnicar ve ark. 2001, Mishra ve ark. 2007, Akkaya ve ark. 2007, Soumya ve ark. 2010). Bunun

mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu ilaçlar, serotonin 2A/dopamin 2 antagonisti olarak etki gösterirler. Bu etkinin yanında santral ve periferdeki noradrenerjik sistemdeki α_1 ve α_2 reseptörleri üzerinde de etkilidirler. Feroz-Nainar ve ark. (2007) periferik damarlardaki α -reseptörleri üzerindeki antagonist etkinin vazodilatasyon ve kılcal damarlarda hidrostatik basıncın artmasına, artan hidrostatik basıncın damar içinden dokulara sıvı geçişine ve sonuçta ödeme yol açtığını öne sürmüşlerdir.

Coonley ve Nagy (1995) 30 yaşındaki kadın hastada 6 mg risperidon ile ortaya çıkan ve doz yarıya indirildiğinde gerileyen anjiyoödem olgusu bildirmişlerdir. C1 esteraz inhibitörü konsantrasyonlarında orta düzeyde bir düşüklük saptanmış ve risperidonun olasılıkla düşük C1 esteraz inhibitör aktivitesini daha da baskılayarak C4-C2 aktivasyonuna ve anjiyoödem yol açtığı sonucuna varmışlardır (Coonley ve Nagy 1995). Plesnicar ve ark. (2001) 63 yaşındaki kadın hastada flufenazin, biperiden ve bromazepam ile tedaviye ek olarak risperidon kullanımı ile başlayan ve risperidonun kesilmesi ile gerileyen anjiyoödem olgusu tanımlamışlardır. Laboratuvar incelemesinde düşük C4 ve kompleman aktivitesi ile normal IgE düzeyleri, anjiyoödem için IgE tarafından tetiklenen tip 1 alerjik reaksiyondan çok hücreli immün yanıt olan tip 4 alerjik reaksiyon olduğunu düşündürmüştür (Plesnicar ve ark. 2001). Soumya ve ark. (2010) da 15 yaşında erkek hastada 2 mg risperidon ile ortaya çıkan ve haloperidole geçilmesi ile gerileyen anjiyoödem olgusu bildirmişlerdir. Yazarlar, yan etkinin dozla ilişkili olabileceğini, eğer alternatif bir çözüm yoksa dozun azaltılabileceğini belirtmişler, ancak yan etki ortaya çıktığında ölümcül olabilecek sonuçları da göz önüne alarak ilacın hemen kesilmesini ve yan etkinin şiddetine göre destekleyici tedavi, antihistaminik ya da steroid tedavisi önermişlerdir (Soumya ve ark. 2010). Erken ve ark. (2007) 34 yaşında kadın hastada 1000 mg Valproik asit ile birlikte 8 mg risperidon kullanımı ile ortaya çıkan ve risperidonun kesilmesi ile kaybolan anjiyoödem bildirmişlerdir. Hastanın daha önce tek başına valproik asit kullandığı 2 yıl boyunca herhangi bir alerjik reaksiyon yaşamaması ve risperidonun kesilmesi ile reaksiyonun yinelememesi nedeniyle anjiyoödem için valproik asitten çok risperidon ile

ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır (Erken ve ark. 2007).

Veriler risperidon ile ilişkili anjiyoödem doza bağlı olduğunu göstermektedir. Tamam ve ark. (2002) 4 mg risperidon ile ortaya çıkan ve dozun 3 mg'a düşürülmesi ile gerileyen anjiyoödem olgusu bildirmişlerdir (Tamam ve ark. 2002). Yine Sanders ve Lehrer Valproik asit tedavisine eklenen 6 mg risperidon ile ortaya çıkan anjiyoödem, risperidon dozunun 2 mg'a düşürülmesi ile gerilediğini gözlemlemişlerdir (Sanders ve Lehrer 1998). Bu nedenle anjiyoödem gelişmesi durumunda ilaç dozunun azaltılması bir çözüm olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bu olgularda risperidonla ilişkili anjiyoödem dozun artırılması ile ortaya çıkmış, doz azaltılması ya da ilacın kesilmesi ile gerilemiştir. Bizim olgumuzda ise diğer olgulara göre düşük doz (0.5 mg) risperidonun ilk kez alınması ile anjiyoödem tablosu ortaya çıkmıştır. Bunun olası bir açıklaması, hastanın kullanmakta olduğu diğer psikotrop ilaçlarla (venlafaksin ve mirtazapin) risperidonun farmakolojik etkileşimidir. Risperidon, karaciğerde büyük ölçüde CYP2D6 ile, kısmen de CYP 3A4 ile metabolize olmaktadır. Venlafaksin ise CYP2D6'nın zayıf inhibitörüdür. Bu nedenle risperidon ile venlafaksin birlikte kullanıldığında enzim inhibisyonuna bağlı risperidon düzeyinde yükselme ve düşük dozlarda bile yan etki olasılığında artış olabilmektedir. Mirtazapinin ise P450 enzimleri üzerinde klinik açıdan önemli bir etkisi yoktur (Yüksel 2007). Bu nedenle olgumuzda anjiyoödem olasılıkla venlafaksin ile risperidon düzeyinde yükselme yapması sonucu ortaya çıkmış gibi görünmektedir.

Anjiyoödem ilaç alındıktan sonra dakikalar içinde başlar ve sıklıkla tip 1 alerjik reaksiyon şeklinde ortaya çıkar (Khan ve Solensky 2010). Risperidonla ilişkili anjiyoödem ise herediter anjiyoödem gibi C1 esteraz inhibitör eksikliği ve buna bağlı C4-C2 aktivasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Risperidonun bir takım mekanizmalarla bu enzimin inhibitörünü baskıladığı ve anjiyoödem kliniğine yol açacağı öngörülmektedir (Cooney ve Nagy 1995). Bu enzimin eksikliğinde kinin sisteminin aktive olduğu ve bradikinin konsantrasyonlarında artış olduğu bilinmektedir. Bradikinin artışı da damarlarda genişleme ve nötrofil kemotaksisi

gibi anjiyoödeme yol açan mekanizmalara zemin hazırlamaktadır (Kerr ve Yeung-Laiwah 1979).

Olgumuzda anjiyoödeme yol açan mekanizmalar, IgE düzeyinin normal olması, hipotansiyon gibi sistemik bir bulgunun eşlik etmemesi ve anjiyoödem geliştiği sırada ürtiker saptanmamış olması nedeni ile ilaca bağlı non-allerjik (non-immünolojik) anjiyoödemi düşündürmektedir. Burada akla gelen soru anjiyoödem bradikinin aracılığı ile mi yoksa C1 esteraz inhibitör eksikliği nedeni ile mi oluştuğudur. Hastanın C1 esteraz inhibitörü düzeyine bakılmadığı için bilinmemektedir. Fakat olası bir C1 esteraz eksikliği, östrojen içeren bazı ilaçların bu mekanizma ile anjiyoödeme yol açıyor olması nedeni ile önemlidir. Olgumuzda ileriye yönelik C1 esteraz düzeylerine bakılması ve gerekli önlemlerin alınması düşünülebilir.

Hastamızın risperidon yanında venlafaksin ve mirtazapin de kullanıyor olması, anjiyoödem bu ilaçlarla ilişkili olma olasılığını akla getirmektedir. Literatürde venlafaksin ve mirtazapinle ilişkili anjiyoödem olguları da bildirilmiştir. Cumurcu ve ark. (2009) 37.5 mg hızlı salıverilen venlafaksin ile tedavinin üçüncü gününde ortaya dilde ödem ve parestezi bildirmiş ve bunun daha önce duyulanmayı gerektirmeyen psödoallerjik reaksiyon olduğunu belirtmişlerdir (Cumurcu ve ark. 2009). Yine venlafaksin ile bir olguda blefaroödem, bir olguda da anazarka bildirilmiştir (Reif ve Pfuhlmann 2002, Ballon ve Schulman 2006). Sarısoy ve Yazıcı (2011), olanzapin ve mirtazapinin eş zamanlı kullanımı ile ortaya çıkan her iki alt ekstremitede ödem bildirmiştir (Sarısoy ve Yazıcı 2011). Yine Lahdelma ve Bruin (1998), Kutscher ve ark. (2001) mirtazapin ile ilişkili periferik ödem bildirmişlerdir. (Lahdelma ve Bruin 1998, Kutscher ve ark. 2001). Mirtazapin ile ilişkili ödem H₁ ve 5-HT₂ reseptör blokajına bağlı olarak ortaya çıktığı öne sürülmüştür (Sarısoy ve Yazıcı 2011). Olgumuzda hastanın 2 aydır mirtazapin kullanıyor olmasına rağmen allerjik reaksiyon yaşamamış olması, ayrıca venlafaksin ve mirtazapin ile tedaviye devam edilmesi ile anjiyoödem tekrarlamaması, reaksiyonun bu iki ilaçtan kaynaklanmadığını düşündürmektedir.

Olgumuzda tekrarlayan ürtiker öyküsü ve guatr tanısı ile yakın zamanda levotiron başlanmış olması, bu durumlarla anjiyoödem ilişkisini akla

getirmektedir. Bazı kronik ürtiker ya da anjiyoödem olgularının tiroid otoimmünitesiyle ilişkili olduğunu düşündüren veriler vardır. Leznoff ve ark. (1983) kronik ürtiker ve anjiyoödem ile tiroid otoimmünitesi arasındaki ilişkiyi ilk kez ortaya koymuşlardır. Sonraki çalışmalarda da bu ilişkiyi destekleyen bulgular ortaya çıkmıştır (Lanigan ve ark 1987, Türkteş ve ark. 1997). Tiroid otoimmünitesi ile ürtiker arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Rumblyrt ve ark. (1995), enflamatuar hücrelerden salınan proenflamatuar sitokinler, histamin-salgilatan faktörler ve otoantikorların kronik enflamatuar tabloya yol açma dışında, mast hücrelerinin endojen peptidler ya da egzogen alerjen ve stimulanlardan uyarılma eşliğini düşürdüğünü öne sürmüşlerdir. Bu hastalar tiroid hormon tedavisine hızlı yanıt verirler. Bunun mekanizması tam olarak bilinmese de, otoantikor titrelerinde azalma, sitokin modülasyonu, mast hücrelerinin stabilizasyonu ya da endotel hücreleri üzerine etkiler nedeniyle olduğu düşünülmektedir (Heymann 1999). Olgumuzda tekrarlayan ürtiker öyküsünün olması ürtikerin tiroid otoimmünitesiyle ilişkisini akla getirmektedir. Fakat anjiyoödem risperidon verildikten sonra ortaya çıkıp ilacın kesilmesiyle gerilemesi, anjiyoödem risperidon ile daha çok ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Yine de hastada var olan bir duyarlılığın ilaçla tetiklenmesi ve anjiyoödeme ilerleyen mekanizmaların başlamış olması olasıdır.

Bu olguda, anjiyoödem olası hayati tehlikesi nedeniyle risperidon tekrar başlanmadı. Ayrıca takiplerde antidepresan tedavinin de etkisiyle hastanın ajitasyonu yatıştığı için benzer bir ek tedaviye gerek kalmamıştır. Bu hastaya tekrar risperidon verilmesinin aynı yan etkiye yol açıp açmayacağını bilemiyoruz. Bu nedenle bu olguda her ne kadar anjiyoödem ile risperidon kullanımı arasında zamansal bir ilişki olsa da, anjiyoödem risperidon ile kesin ilişkili olduğunu net bir şekilde belirtmekten uzayız.

SONUÇ

Anjiyoödem psikotrop ilaçların yan etkisi olarak hekimlerin karşısına çıkabilmekte ve bazen yaşamı tehdit eden sonuçlara yol açabilmektedir. Bu nedenle bu yan etkinin göz önünde bulundurularak hastaların yakın takibi, olası yan etkiler durumunda

vakit kaybetmeden başvurması konusunda hastaların uyarılması, yan etkiye yol açan ilacın belirlenerek hemen kesilmesi ve gerekli destekleyici tedavinin uygulanması önemlidir. Ayrıca ilaç yan etkisine yol açan mekanizmaların daha iyi anlaşılması ve ileriye yönelik koruyucu önlemlerin alınması açısından gerekli tetkiklerin yapılması da önem taşımaktadır. Bir diğer önemli nokta da ilaç etkileşimleri ve duyarlı kişilerde düşük dozlarda

bile yan etkilerin görülebilme olasılığıdır. Bundan dolayı alerjik reaksiyon öyküsü olan hastalarda özellikle birden fazla ilaç kullanılacaksa çok dikkatli olunması gerekmektedir.

Yazışma adresi: Dr. Nalan Kara, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, nalanunlu79@hotmail.com

KAYNAKLAR

- Akkaya C, Sarandol A, Aydoğan K, Kirli S (2007) Urticaria and angio-oedema due to ziprasidone. *J Psychopharmacol*, 21:550-552.
- Ballon JS, Schulman MC (2006) Venlafaxine and the rapid development of anasarca. *J Clin Psychopharmacol*, 26:97-98.
- Banerji AA, Sheffer AL (2009) The spectrum of chronic angio-oedema. *Allergy Asthma Proc*, 30:11-16.
- Bas M, Adams V, Suvorava T ve ark. (2007) Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy*, 62:842-856.
- Bork K, Fischer B, Dewald G (2003) Recurrent episodes of skin angioedema and sever attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med*, 114:294-298.
- Lerch M (2012) Drug-induced angioedema. *Chem Immunol Allergy*, 97:98-105.
- Cooney C, Nagy A (1995) Angio-oedema associated with risperidone. *BMJ*, 311: 1204.
- Cumurcu BE, Özbey G, Çelikel FÇ ve ark. (2009) Hızlı salıverilen venlafaksin kullanımı sırasında dilde ödem ve parestezi. *Anadolu Psikiyatri Derg*, 10:246-248.
- Erken DD, Kılıço Ö, Okay İT ve ark. (2007) Risperidon kullanımını sonucu gelişen bir anjiyoödem olgusu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 17:198-202.
- Feroz-Nainar C, Selveraj P, Roy M (2006) Risperidone-induced edema in a child with learning disability and autism. *Autism*, 10:308-310.
- Greaves M, Lawlor F (1991) Angioedema: Manifestations and management. *J Am Acad Dermatol*, 25: 155-165.
- Heymann WR (1999) Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: Review and therapeutic implications. *J Am Academy Dermatol*, 40:229-232.
- Kaeslin M, Huber AR (2012) Angioedema: Patients experience and treatment relief. *Transfus Apher Sci*, 46:81-85.
- Kaplan AP, Greaves MW (2005) Angioedema. *J Am Acad Dermatol*, 53:373-388.
- Kerr MA, Yeung-Laiwah AAC (1979) "C1-inhibitor deficiency and angioedema" *Complement in Health and Disease*, K Whaley (Ed), MTP Press Limited, s.53.
- Khan DA, Solensky R (2010) Drug allergy, *J Allergy Clin Immunol*, 125:126-137.
- Kutscher EC, Lund BC, Hartman BA (2001) Peripheral edema associated with mirtazapine. *Ann Pharmacter*, 35:1494-1495.
- Lahdelma L, Bruin R (1998) The clinical course and resolution of mirtazapine induced edema. *Eur Psychiatry*, 13(Suppl 4):265-266.
- Lanigan SW, Short P, Moul P (1987) The association of chronic urticaria with thyroid autoimmunity. *Clin Exp Dermatol*, 12:335-338.
- Leznoff A, Josse RG, Denburg J ve ark. (1983) Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol*, 119:636-640.
- Mishra B, Sahoo S, Sarkar S ve ark. (2007) Clozapine-induced angioneuritic edema. *Gen Hosp Psychiatry*, 29 :78-80.
- Plesnicar BK, Vitorovic S, Zalar B ve ark. (2001) Three challenges and a rechallange episode of angio-oedema occurring in treatment with risperidone. *Eur Psychiatry*, 16:506-507.
- Reif A, Pfuhlmann B (2002) Venlafaxine and reversible blepharodema. *Int J Neuropsychopharmacol*, 5:413-414.
- Rumbyrt JS, Katz JL, Schocket AL(1995) Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol*, 96:901-905.
- Sanders R, Lehrer D (1998) Edema associated with addition of risperidone to valproate treatment. *J Clin Psychiatry*, 59:689-690.
- Sarısoy G, Yazıcı N (2011) Olanzapin ve mirtazapin'in birlikte kullanımıyla ilişkili periferik ödem: olgu sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 21:249-252.
- Soumya RN, Grover S, Dutt A ve ark. (2010) Angioneurotic edema with risperidone: a case report and review of literature. *Gen Hos Psychiatry*, 32: 646.
- Tamam L, Özpoyraz N, Ünal M (2002) Oedema associated with risperidone. *Clin Drug Invest*, 22:411-414.
- Türktaş İ, Gökcora, Demirsoy S (1997) The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol*, 36: 187-190.
- Warnock JK, Knesevich JW(1988) Adverse cutaneous reactions to antidepressants. *Am J Psychiatry*, 145: 425-430.
- Yüksel N (2007) Psikotrop ilaç etkileşimleri, *Psikofarmakoloji*, 3. Baskı, Prof. Dr. Nevzat Yüksel (Ed), N Medikal&Nobel Tıp Kitabevi, s.473-502.