

Sigara bırakma tedavisi sırasında Bupropion Hcl'e bağlı gelişen serum hastalığı benzeri reaksiyon: Olgu sunumu

Serum Sickness-Like reaction developed due to Bupropion Hcl during smoking cessation therapy: Case Report

Ruğuşen Kutlu¹, M. Merve Karademirci², Tuęba Kahraman Denizhan³

Özet

Dünyada önlenebilir erken ölüm ve sakatlık nedenlerinin başında sigara kullanımı yer almaktadır. Nikotin replasman tedavisi (NRT), vareniklin ve bupropion HCL başlıca sigara bırakma ilaçlarıdır. Bupropion HCL hem depresyon, hem de sigara bırakma tedavisinde kullanılan bir preparattır. Bupropion; norepinefrin ve dopamin geri alım inhibitörü olarak etki eden ve yan etki profili bakımından oldukça güvenli sayılabilecek bir antidepresan ilaçtır. Pek çok ilaç cilt reaksiyonlarına sebep olabilir. Tüm dünyada antidepresanlara bağlı gelişen dermatolojik yan etkiler oldukça fazladır. Bupropion'un en sık görülen yan etkileri; uykusuzluk, konstipasyon, baş ağrısı ve ağız kuruluğu şeklindedir. Yazımızda bu yan etkilerden farklı olarak, terapötik dozda yavaş salınımlı bupropion kullanımı sırasında ortaya çıkan bir serum hastalığı benzeri reaksiyon olgusu sunuldu.

Anahtar sözcükler: Bupropion HCL, serum hastalığı benzeri reaksiyon, yan etki

Summary

Tobacco is the leading cause of preventable premature death and disabilities in the world. Current cessation medications include nicotine replacement therapy (NRT), varenicline, and bupropion. Bupropion is used for smoking cessation therapy as well as depression treatment. Bupropion HCL is an antidepressant that acts as a norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor and has a favorable side-effect profile. Many drugs may cause skin reactions. Dermatologic adverse effects have increased because use of antidepressant drugs all over the world. The most common side-effects of Bupropion HCL include insomnia, constipation, headache and dry mouth. Unlike these side-effects, we present a case of serum sickness-like reaction due to sustained-release bupropion SR during smoking cessation therapy in this case report.

Key words: Bupropion SR, serum sickness-like reaction, side-effect.

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD., Prof. Dr., Konya, Türkiye

² Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD., Uzm. Dr., Konya, Türkiye

³ Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD., Arş. Gör., Konya, Türkiye

Giriş

Sigara kullanımı, önlenebilir erken ölüm ve sakatlık nedenlerinin başında yer almaktadır.^[1] Bupropion HCL'nin, hızlı salımlı (IR), sürekli salımlı (SR) ve yavaş salımlı (ER) olmak üzere üç farklı formu bulunmaktadır. Bupropion seçici bir dopamin ve noradrenalin gerilim inhibitörüdür. Depresyon tedavisinde etkili olmasının yanı sıra sigaranın bırakılmasına bağlı gelişen yoksunluk semptomlarını ve kilo alımını tedavi süresince azaltmakta ve iyi tolere edilmektedir. Bu amaçla kullanılmasına ilişkin onay almış ilk nikotin dışı farmakolojik ajandır.^[2-4] Sigara bırakma tedavisinde kullandığımız ilaç (Zyban) Sağlık Bakanlığı tarafından ücretsiz olarak verilmektedir ve 150 mg bupropiyon hidroklorür içeren yavaş salımlı, film kaplı tabletlerdir.

Yazımızda terapötik dozda yavaş salımlı bupropion kullanımı sırasında ortaya çıkan bir serum hastalığı benzeri reaksiyon olgusu sunularak sigara bırakma tedavisi sırasında nadir de olsa böyle bir yan etkinin de akılda tutulması gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

Olgu Sunumu

29 yaşında erkek hasta 5 paket yılı sigara kullanmaktayken sigara bırakma amacıyla polikliniğimize başvurdu. Çalışmanın amacı hakkında hastaya kısaca bilgi verilerek yayın için hastadan izin alındı. Hastanın özgeçmiş sorgusunda penisilin alerjisi dı-

şında özellik yoktu, tansiyon arteriyel (TA) 122/70 mmHg ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ): 25,9 ölçüldü. Hastanın yapılan diğer fizik muayene bulguları normaldi. Yapılan tetkiklerde hematolojik ve biyokimyasal parametreler, elektrokardiyografi, PA AC grafisi ve solunum fonksiyon testi normal değerlerde idi. Bağımlılık düzeyini ölçmek için yapılan Fagerstrom Nikotin Bağımlılık puanı 4 puan (orta düzey bağımlı) ve karbon monoksit (CO) düzeyi 15 ppm idi. Hastaya ilk 3 gün 150 mg, sonraki günlerde 300 mg olmak üzere Bupropion HCL tedavisi başlandı. Hasta; tedavinin 15. gününde tüm vücutta ve yüzde yaygın kaşıntılı kızarıklık, dudak ve göz kapaklarında hafif şişlik şikayetleri ile polikliniğimize tekrar başvurdu (**Resim 1,2,3**). Fizik muayenesinde hafif ateş (37,8°C), yaygın ürtiker plakları, el bilek eklemlerinde hafif şişlik, dudak ve göz kapaklarında hafif ödem tespit edildi. Diğer yaşamsal bulguları olağandı. Tam idrar tetkikinde 30 mg/dl proteinüri, (++) pozitif eritrosit bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası hemogram değerleri ile serum biyokimyasal analiz sonuçları **Tablo 1** ve **Tablo 2**'de gösterilmiştir. Hasta bu dönemde başka herhangi bir ilaç (aspirin, nonsteroid anti-inflamatuvarlar, antibiyotikler vb) kullanmıyordu. Daha önce hiç akut ürtiker atağı geçirmediği öğrenildi. Hastada akut ürtiker tanısı düşünülerek Bupropion HCL kesildi ve antihistaminik tedavi başlandı.

Üç gün sonra, hastanın deri lezyonlarına eklenen mide bulantısı, kıvrandırıcı tarzda karın ağrısı ve kanlı idrar yapma şikayetleri olması üzerine polikliniğimize

Resim 1, 2, 3. Yaygın kaşıntılı, kızarıklık, ürtiker plakları



tekrar başvurdu. Hastanın ayakta direk batın grafisi ve batın ultrasonografisi çekildi. Görüntülemelerde herhangi bir patoloji saptanmadı. Kardiyak nedenleri ekarte etmek için kalp grafisi ve kardiyak enzimler istendi; sonuçları normal sınırlardaydı. Hasta immünoloji ve allerji hastalıkları bilim dalı ile konsülte edildi. Bupropion HCL'ye bağlı serum benzeri hastalık tanısı konarak mevcut antihistaminik tedavisine Prednisolon 80 mg/gün eklendi. Daha sonraki kontrollerinde deri döküntülerinin gerilediği ve kliniğinin düzeldiği görüldü.

Tartışma

Tütün bağımlılığı başta akciğer kanseri, solunum yolu hastalıkları olmak üzere önlenebilir ölüm ve sakatlık nedenlerinin başında yer alan küresel bir salgındır.^[1] Sigara içimi basit bir davranış değil, karmaşık bir fizyolojik bağımlılıktır. Sigara kullanı-

mında bağımlılığa neden olan nikotin; vücutta noradrenalin, asetilkolin, dopamin, endorfin gibi çeşitli mediatörlerin salınımına neden olarak etki gösterir.^[5] İn hale edildikten sonra pulmoner kapiller kana, ardından hızla arteriyel dolaşıma ve beyne ulaşır, öforik duygulanım durumu oluşturur. Nikotin yoksunluğu iyi tanımlanmış bir sendromdur. İrritabilite, uykusuzluk, anksiyete, konsantrasyonda azalma, konfüzyon, açlık hissi, empotans, depresyon gibi bulgulara yol açar.^[4,5]

Doktorlar hangi branşta olursa olsunlar kendilerine müracaat eden her hastanın sigara içip içmediğini sorgulamalı ve içicileri sigarayı bırakması konusunda motive etmeli, bilgilendirmeli ve desteklemelidirler. Sigara bırakma konusunda kararlı olan hastalara Fagerström nikotin bağımlılık testi uygulanarak (FNBT) nikotin bağımlılıklarının ciddiyeti saptanır. En fazla

Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası hemogram değerleri

| | Birinci ölçüm | İkinci ölçüm | Normal aralık |
|--------------|---------------|--------------|---------------|
| WBC (103/ul) | 19,5 | 19,4 | 4 - 10 |
| EO% | %0,2 | %0,0 | % 0.5 - 6 |
| NE % | %80,8 | %93 | % 37 - 73 |
| LY % | %12,9 | %4,2 | %20.5 - 55.5 |
| MO % | %5,8 | %2,4 | % 2.5 - |
| RBC (106/uL) | 6,0 | 5,3 | 3.6 - 5.7 |
| HGB (gr/dL) | 16,6 | 15,6 | 12.1 - 17.2 |
| HCT (%) | 48,0 | 43,6 | %36.1 - 50.3 |
| MCV (fL) | 79,7 | 81,8 | 82.2 - 99 |
| MCH (pg) | 27,6 | 29,3 | 27.6 - 33.3 |
| MCHC (g/dL) | 34,6 | 35,8 | 32 - 36 |
| RDW %cv | 11,9 | 12 | 10.5 - 15.5 |
| PLT 103/mm3 | 284 | 209 | 150 - 400 |
| MPV fL | 11,2 | 11,6 | 7.8 - 11 |

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası serum biyokimyasal analiz sonuçları

| | Birinci ölçüm | İkinci ölçüm | Normal aralık |
|-------------------|---------------|--------------|---------------|
| Glukoz * (mg/dL) | 128 | 110 | 70 - 105 |
| Üre (mg/dL) | 27,7 | 23,7 | 15 - 44 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,81 | 0,85 | 0,72 - 1,25 |
| SGOT (AST) (u/L) | 18 | 17 | 5 - 34 |
| SGPT (ALT) (u/L) | 30 | 22 | 0 - 55 |
| GGT (u/L) | 21 | 16 | 12 - 64 |
| Sodyum (mmol/L) | 137 | 136 | 136 - 145 |
| Potasyum (mmol/L) | 4 | 4,5 | 3.5 - 5.1 |
| CRP (mg/L) | 108,3 | 15 | 0 - 5 |
| LDH (u/L) | 200 | 408 | 125 - 220 |

Glukoz*= Tokluk kan şekeri

10 puan alınırken, 7 ve üzeri puan alınması belirgin bağımlılığı gösterir FNBT'e göre nikotin bağımlılığı beş basamakta değerlendirilebilir. 0-2 puan hafif, 3-4 puan düşük, 5 puan orta, 6-7 puan yüksek ve 8-10 puan çok yüksek bağımlılığı gösterir.^[6-8]

Sigara bağımlılığı tedavisinde en sık kullanılan farmakolojik tedaviler nikotin replasman tedavisi ve nikotin dışı ilaçlardır. Sigara bırakma tedavisinde etkin olan bupropion, yoksunluk semptomlarını ve tedavi süresince sigarayı bırakma sonrası ortaya çıkan kilo alımını azaltır ve iyi tolere edilir. Bu özellikleriyle bupropion HCl sigara bırakma tedavisinde faydalı bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmaktadır.^[2-5] Sağlık Bakanlığı tarafından 23 Kasım 2011 yılında yayınlanan 28121 Sayılı "Tütün Bağımlılığı Tedavi ve Eğitim Birimleri Hakkında Yönetmelik" ile birlikte sigara bırakma tedavisi için kullanılması uygun görülen bir ilaçtır.^[9] Sık yan etkileri arasında ajitasyon (%32), ağız kuruluğu(%28), baş ağrısı(%26) bulantı kusma (%23), kabızlık (%26) ve tremor (%21) yer alır.^[2-4] Dermatolojik yan etkileri olarak %2-4 oranında ürtiker, pruritus, serum hastalığı benzeri reaksiyonlar ve eritema multiformeye yol açtığı da bildirilmiştir.^[10] Bupropiyonun yan etkilerinden biri olarak nadir görülen serum hastalığı ile ilgili Türk Medline literatür taramasında bu olguya benzer bir yayına rastlanmadı. Ancak Pub Med taramasında Bupropiyonun bu tür yan etkilerini içeren sınırlı sayıda yayın mevcut idi. Bu yayınlarda oluşan yan etkilerin ilaç kesiminden kısa bir süre sonra iyileştiğinden söz ediliyordu.^[10-13]

Serum hastalığı benzeri reaksiyon, Tip 3 immün kompleks reaksiyonudur. Klinik olarak; ürtiker, eklem ağrısı ve ateş ile tanımlanmaktadır. Serum hastalığı ile ilişkili döküntüler, ürtikeryal (92%) ve/veya serpijinöz tarzıdır. Bunlar tipik olarak ön alt gövde, periumbilikal veya aksiller bölgede başlar ve

üst gövde ve ekstremitelere yayılır. Bu erüpsüyonlar el ve ayaklarda eklem bölgelerinde palmar veya plantar yüzde başlar. Artrit %10-50 oranında genellikle simetrik olarak müköz membranları tutmaksızın, metakarpofalangeal ve diz eklemlerinde görülür.^[11,12] McCollom ve arkadaşlarının yayınladıkları 3 olgu sunumunda ilaç kullanımını takip eden 2-3 hafta içinde başlayan ciltte kaşıntılı lezyonlar, eklem ağrısı ve dilde şişlik şikayetlerinden söz ediliyordu.^[12] Ödem, özellikle yüzde ve boyunda oluşur. Proteinüri, mikroskopik hematüri ve oligüri gibi böbrek belirtileri oluşabilmesine karşın genellikle ciddi seyirli değildir.

Dolaşımda immün komplekslerin olmaması ve düşük kompleman seviyeleri ile serum hastalığından ayrılır. Tanı genellikle klinik tabloya göre konur. Soruna neden olan ajanın uzaklaştırılması tedavinin temelini oluşturur. Antiinflamatuvar ve antihistaminikler semptomatik rahatlama sağlar. Multisistem tutulumu olan ağır vakalarda tedavide kortikosteroidler kullanılır. Deri testleri, immunglobulin E düzeyleri tanı için yardımcı olabilir. Bununla birlikte bu testlerin normal olması tanıyı ekarte ettirmez.^[11] Bu yazıda da bupropion kullanımı sırasında ortaya çıkan serum hastalığı benzeri reaksiyon olgusu sunulmuş olup, hastamıza önce antihistaminik, daha sonra da klinik bulguların gerilememesi nedeni ile bir hafta süre ile prednisolon tedavisi uygulanmıştı.

Sonuç olarak literatür verileri, bupropionun bir takım spesifik alerjik yan etkileri olabileceğini göstermektedir. Her ilaç alerjik deri döküntülerine neden olabilir. Ancak literatürde düşük oranda da olsa anafaktik reaksiyonlar da bildirildiğinden, bupropion tedavisi başlayan hekimlerin muhtemel alerjik reaksiyonlara karşı uyanık olması gerekmektedir. İlaç kullanımı sırasında ortaya çıkan semptomlar mutlaka ciddiye alınmalı ve vakit kaybetmeden tedavi edilmelidir.

Kaynaklar

1. Daniel LJ, Jane CJ, Robin LK, Ross CB. A prospective investigation of the impact of smoking bans on tobacco cessation and relapse. *Tobacco Control* 2001; 10: 267-72.
2. Richmond R, Zwar N. Review of bupropion for smoking cessation. *Drug Alcohol Rev* 2003;22(2):203-20.
3. Zwar NA, Nasser A, Comino EJ, Richmond RL. Short-term effectiveness of bupropion for assisting smoking cessation in general practice. *Med J Aust* 2002;177(5):277-8.
4. Hays JT, Ebbert JO. Bupropion sustained release for treatment of tobacco dependence. *Mayo Clin Proc* 2003;78(8):1020-4.
5. Hausteil KO. Pharmacotherapy of nicotine dependence. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2000, 38: 273-90.
6. I.Campbell. Nicotine replacement therapy in smoking cessation. *Thorax* 2003; 58: 464-65.
7. Vogeler T, McClain C, E Evoy K. Combination bupropion SR and varenicline for smoking cessation: a systematic review. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2016:1-11.
8. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.
9. Sağlık Bakanlığı Tütün Bağımlılığı Tedavi ve Eğitim Birimleri Hakkında Yönetmelik Birinci Bölüm. Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar. Resmi Gazete. 23.11.2011 www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/11/20111123-1.htm. adresinden 28.02.2016 tarihinde erişilmiştir.
10. Holm KJ, Spencer CM. Bupropion: a review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000;59(4):1007-24.
11. Surovik J, Riddel C, Chon SY. A case of bupropion-induced Stevens-Johnson syndrome with acute psoriatic exacerbation. *J Drugs Dermatol* 2010;9(8):1010-2.
12. McCollom RA, Elbe DH, Ritchie AH. Bupropion-induced serum sickness-like reaction. *Ann Pharmacother* 2000;34(4):471-3.
13. Benson E. Bupropion-induced hypersensitivity reactions. *Med J Aust* 2001 18;174(12):650-1.

Geliş tarihi: 01.03.2016

Kabul tarihi: 09.01.2017

Çevrimiçi yayın tarihi: 15.03.2017

Çıkar çatışması:

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

İletişim adresi:

Prof. Dr. Ruhuşen Kutlu

e-posta: ruhuse@yahoo.com