

# Olanzapinle İlişkili Periferik Ödem: Olgu Sunumu

Nuray Atasoy<sup>1</sup>, Elif Karahmet<sup>2</sup>, Numan Konuk<sup>3</sup>, Levent Atik<sup>3</sup>, Ayten Erdoğan<sup>4</sup>

## ÖZET:

Olanzapinle ilişkili periferik ödem: Olgu sunumu

Periferik ödem çoğunlukla sistemik hastalıklar ve non-steroid, antihipertansif, steroid, immün baskılayıcılar gibi çeşitli ilaçlarla ilişkilidir. Atipik bir antipsikotik olan olanzapin nadir olarak periferik ödeme neden olur. Olanzapine bağlı ödemin oluş nedenleri hakkındaki açıklamalar varsayım düzeyinde devam etmektedir. Bu olgu sunumunda bir şizofreni hastasında olanzapin tedavisinin başlanmasından kısa süre sonra ortaya çıkan bir periferik ödem olgusu sunulmuş ve bu fenomenin teorik açıklamaları tartışılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Olanzapin, periferik ödem

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:194-196**

## ABSTRACT:

Olanzapine associated peripheral edema: a case report

Peripheral edema is most commonly associated with multiple medical etiologies and drugs including nonsteroidal anti-inflammatory, antihypertensives, steroids, and immunosuppressive agents. The atypical antipsychotic olanzapine is rarely related with peripheral edema. However relationship of olanzapine and edema remains as a hypothesis. In this case report a peripheral edema developing shortly after initiation of treatment in a patient with schizophrenia is reported and theoretical explanations of this phenomenon are discussed.

**Key words:** Olanzapine, peripheral edema

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:194-196**

## GİRİŞ

Periferik ödem, karaciğer sirozu, böbrek hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, protein eksikliği, uzun süre hareketsizlik, kanser hastalıkları ve non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, steroidler ve bazı antihipertansif ilaçların kullanımı gibi pek çok tıbbi nedenle ortaya çıkabilir (1). İdiopatik ödem, kardiyak, renal, hepatik ya da alerjik hastalık olmadan ortaya çıkan sıvı tutulmasıdır (2).

Olanzapin şizofreni, bipolar mani ve diğer psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanımı onaylanmış bir atipik antipsikotik ilaçtır. Tipik antipsikotiklere üstünlüğü extrapiramidal yan etkiler ve ağır bir yan etki olan tardiv diskineziye daha az neden olmasıdır (3). Olanzapinin, dopaminerjik (D1,D2,D4), histaminerjik (H1) ve adrenerjik (alfa1) reseptörlere antagonist etkisi vardır ve serotoninerjik (5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT3, 5-HT6), muskarinik (M2) reseptörlere de yüksek afinite ile bağlanır (4,5).

Olanzapine, bağlı en sık gelişen yan etkiler kilo artışı, uyku hali, asteni, kabızlık, dispepsi, ağız kuruluğu ve baş dönmesidir. Beşyüzotuziki hasta ile yapılan plasebo kontrollü satışı sunulma öncesi çalışmada, olanzapinin periferik ödeme %3 sıklıkla yol açtığı, plaseboda ise bu oranın %1 olduğu bildirilmiştir. Ancak daha sonra Postlethwaite ve Rollnik tarafından 49 hasta ile yapılan 6 haftalık bir izlem çalışmasında, olanzapinle ilişkili periferik ödemin %57 oranında gözlemlendiği, özellikle yaşlı ve tiroid anormalliği olan hastalarda bu yan etkisinin daha fazla olduğu ve yaşla ödem şiddeti arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (6).

Literatürde olanzapine bağlı periferik ödem gelişen iki adet olgu bildirimi vardır. İlk olguda 58 yaşında bir erkek hastada iki haftalık olanzapin tedavisi sonrası periferik ödem geliştiği, tedavinin sonlanması takiben iki haftada ödemin gerilediği bildirilmiştir (7). Diğer olgu sunumunda, 34 yaşında bayan hastada on günlük olanzapin tedavisinin

<sup>1</sup>Yard. Doç. Dr., <sup>2</sup>Araş. Gör., <sup>3</sup>Doç. Dr.,  
<sup>4</sup>Yard. Doç. Dr., Zonguldak Karaelmas  
Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD,  
Zonguldak-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Nuray Atasoy, Zonguldak Karaelmas  
Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Kozlu  
67600, Zonguldak-Türkiye

Telefon / Phone: +90-372-261-0155

Faks / Fax: +90-372-261-0155

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
nurayulus@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
27 Şubat 2007 / February 27, 2007

den sonra bilateral periferik ödem gelişmiş ve tedavinin kesilmesinin ardından iki hafta sonra ödemin gerilediği belirtilmiştir (8). Bu yazıda, olanzapinin diğer yan etkilerine göre daha az gözlenen ve az bilinen periferik ödem yan etkisine dikkat çekmek için, olanzapine ilişkili olduğu düşünülen bir periferik ödem olgusu bildirilmiş ve ödemin olası oluş mekanizmaları tartışılmıştır.

## OLGU SUNUMU

Bayan Ö 34 yaşında, lise mezunu, bekar, anne ve babasıyla yaşıyor. Hastaneye ailesi tarafından getirildi. Alınan öyküde, son bir yıldır olan şüphelenme, kulağına ses gelmesi, hayaller görmesi, tuhaf davranması, sinirliliği, uykusuzluğu, kendine bakımında bozulma, işlevsellik kaybı ve içe kapanması olduğu öğrenildi. Bu yakınmaları için daha önce doktora başvurusu olmamıştı. Aile son iki aydır kendine bakımının iyice bozulması ve saldırganlık olmaya başlaması nedeniyle psikiyatriye zorla getirmişlerdi. Kliniğimize başvurduğunda herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Ruhsal durum muayenesinde kötülük görme ve etkilenme sanrıları, görsel ve işitsel varsanılları, tuhaf davranışları, uygunsuz affekti ve yargılama bozukluğu vardı. İlgörüsü bozuktu. Soygeçmişinde özellik yoktu.

Şizofreni tanısıyla hastaneye yatırılarak olanzapin 10 mg/gün başlandı. Rutin kan tetkiklerinde (tam kan sayımı, böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 ve folik asit düzeyi) vitamin B12 eksikliği (132 pg/ml) dışında sorun yoktu. Olanzapin tedavisi başlandığı sırada ve öncesinde hasta herhangi bir diğer ilaç kullanmıyordu.

Tedavinin onuncu gününden sonra bacaklarda, ellerde ve yüzde gerginlik ile birlikte belirgin ödem gelişti. Ödem varlığına gözlemlen ve pretibial bölgede parmakla bastırılarak oluşturulan içe çökmenin ne kadar sürede düzeldiğine göre karar verildi. Pretibial içe çökme 60 saniyeden fazla zamanda düzeldiği için şiddetli ödem olarak değerlendirildi. Ödemle birlikte kızarıklık, ülserasyon ya da deride renk değişikliği yoktu. Çekilen üriner USG de böbrek boyutları ve parankimi normal olarak değerlendirildi, yinelenen albumin ve karaciğer fonksiyon testleri [alanin amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfat (ALP) ve bilirubinler], serum elektrolit

düzeyleri (klor, kalsiyum, sodyum, potasyum), tam kan sayımı (hemoglobin, hematokrit, beyaz küre), kanda ve 24 saatlik idrar toplanarak yapılan böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin, 24 saatlik idrarda sodyum, potasyum, üre, kreatinin) normaldi. Serum prolaktin düzeyi normaldi. Venöz staz, kalp yetmezliği ve ödem oluşumuna neden olabilecek diğer hastalıklar açısından dahiliye, kardiyoloji ve nefroloji bölümlerine konsülte edildi. Herhangi bir sorun bulunmadı. Gelişen periferik ödem sistemik bir soruna bağlanmadı, olanzapine bağlı olduğu düşünülerek tedavinin 15. gününde ilacı kesildi, 2 mg/gün risperidon tedavisine geçildi. Tedavi değişikliğinden 1 hafta sonra hastanın ödemi azalmaya başladı ve 15. günden sonra tamamen kayboldu. Risperidon tedavisi ile üç aylık izlem sırasında bu yan etki gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Bu olgu daha önce başka ilaç kullanmayan hastada olanzapin başlanmasından sonra eş zamanlı ödem gelişmesi ve ilacın sonlandırılması sonrası ödemin gerilmesi, ödemi izah edecek sistemik bir hastalık saptanmaması nedenleri ile olanzapin kullanımına bağlı ödem olgusu olarak değerlendirilmiştir.

Olanzapin'e bağlı ödemin oluş mekanizmaları ile ilgili açıklamalar varsayım düzeyinde devam etmektedir. Bu yan etkinin, olanzapinin indüklediği reseptör profili ile ilgili olduğu bildirilmektedir. Olanzapin'in, alfa1 reseptörlerini bloke edip vasküler direnci düşürmesi ve periferik vazodilatasyona neden olmasının ödeme yol açabileceği düşünülmektedir. Diğer bir varsayım göre; inozitol 1-4-5 trifosfat ve diaçilgliserol reseptörlerine etki eden muskarinik tip 1 (M1), histaminergic tip 1 (H1) ve serotonergic tip 2 (5-HT2) reseptörlerinin aktive olması, inositol-3 fosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) artışına ve buna ikincil olarak, düz kasların kasılmasında azalmaya, vazodilatasyona ve ödem oluşumuna neden olabileceği öne sürülmüştür (6). Ayrıca yüksek cAMP konsantrasyonu hem yatan hem de ayakta takip edilen hastalarda idiyopatik ödemin diğer bir nedeni olarak bildirilmiştir (9). Olanzapine bağlı 5-HT2 reseptör blokajının siklik adenosin monofosfatı (cAMP) artırarak da vazodilatasyona neden olabileceği öne sürülmüştür (10).

Dopamin agonistlerinin ödemi azalttığını bildiren

çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca dopamin antagonistlerinin de renin düzeyini artırarak idiyomatik ödeme neden olduğu bildirilmiştir. Kuchel ve ark. (1987) üriner dopamin düzeyi düşüklüğünün renin-aldosteron sistemi üzerinden ödem oluşumuna katkıda bulunabileceğini ifade etmişlerdir (11). Diğer bazı çalışmalar ve olgu bildirimlerinde ise, düşük dopamin düzeylerinin yol açtığı prolaktin artışının hem su hem de sodyum tutulmasına neden olarak ödem oluşumuna öncülük edebileceği ileri sürülmüştür (12,13). Haloperidol (14), risperidon (15), amilsülpirid (16) ve ketiyapin (17) gibi diğer dopamin reseptör antagonisti olan ilaçlarla ilişkili pedal ödem olguları da bildirilmiştir.

Literatürde olanzapin kullanımının 10. gününde ortaya çıkmış ve ilaç kesilmesiyle ortadan kalktığı bildirilen bir olguyla, bizim olgumuzun benzerliği dikkat çekicidir. Bildirilen bu olguda da periferik ödeme neden olabilecek başka bir etiyolojik faktör bulunamamış ve olanzapin kesilmesi ile ödemin kaybolduğu bildirilmiştir.

Bizim olgumuzdaki gibi bu olguda da olanzapin kesilerek risperidon başlanmış ve ödem tekrar etmemiştir (8). Literatürde risperidon'a bağlı ödem geliştiği düşünülen bir olguda ödemin sadece valproik asit ve/veya benzodiazepin ile kombine kullanımı durumunda olduğu gösterilmiş olup, bu etkinin doza bağlı olabileceği belirtilmiştir (18). Bir diğer olguda risperidon'a bağlı ödemin alerjik bir reaksiyon olabileceği öne sürülmüştür (15). Bizim olgumuzda risperidon'la üç aylık izlem sırasında ödem gözlenmemiştir.

Klinik uygulamada az karşılaştığımız bu yan etkinin patofizyolojisi ile ilgili bilgiler henüz kesin nedeni açıklamada yetersiz görünmektedir. Ayrıca, görülme sıklığı ile ilgili bildirilen oranlar birbirinden farklıdır ve bu konuda yeterli çalışma yoktur. Geniş hasta gruplarında yapılacak olan çalışmalar bu konuya açıklık getirebilir. Sunulan bu olgu, olanzapin'e bağlı periferik ödem gelişebileceği konusunda klinisyenleri uyarması bakımından önemlidir.

## Kaynaklar:

- Powell AA, Armstrong MA: Peripheral edema. *Am Fam Physician* 1997;55:1721-1726
- Witz L, Shapiro M, Shenkman L. Chlorpromazine-induced fluid retention masquerading as idiopathic oedema. *Br Med J* 1987; 294:807-808
- Daniel PK, Stephen RM. Serotonin-Dopamin Antagonists in Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Sadock BJ, sadock VA (editors). 7th ed., Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins, 2000:2466-2467
- Yüksel N. Psikofarmakoloji. 2.baskı, Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2003:153-4
- Stahl SM. Antipsychotic Agents. *Essential Psychopharmacology*. 2nd ed., Cambridge, Cambridge University Pres, 2000:401-458
- Ng B, Postlethwaite A, Rollnik J. Peripheral oedema in patients taking olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18:57-59
- Yovtcheva SP, Yazel JJ. Olanzapine-induced bilateral pedal edema: a case report. *Gen Hosp Psychiatry* 2000; 22:290-291
- Christensen RC. Olanzapine-associated bilateral pedal edema. *J Clin Psychiatry* 2003;64:972
- Ganong WF. Excitaple Tissue Muscle in Review of Medical Psychology. 17th ed., East Norwalk, CT, Appleton and Lange, 1995:75-86
- Braunwald E. Edema in Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed., New York: Mcgraw-Hill, 1994:183-187
- Kuchel O, Buu NT, Racz K, Gutkowska J. Hormonal correlates of the inadequate natriuretic response to salt loading in idiopathic edema. *Clin Invest Med* 1987;10:71-77
- Buckman MT, Peake GT, Robertson G: Hyperprolactinemia influences renal function in men. *Metabolism* 1997; 25:509-516
- Norbiato G, Bevilacqua M, Raggi U, Micossi P, Nitti F, Lanfredini M, Barbieri S. Effect of metoclopramide, a dopaminergic edema: possible therapeutic approach with levodopa and carbidopa. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 48:639-646
- Franco K, Tamburrino M, Campbell N. Dopaminergic Activity and Idiopathic Edema. *Hosp Comp Psychiatry*, 1991;42:309-310
- Terao T, Kojima H, Eto A. Risperidone and allergic reactions. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59:82-83.
- Chen CK, Chou YH. Amisulpride-associated pedal edema. *Eur Psychiatry*. 2004;19:454-455
- Rozzini L, Ghianda D, Chilovi BV, Padovani A. Peripheral oedema related to quetiapine therapy : a case report. *Drugs Aging* 2005;22:183-184
- Sanders RD, Lehrer DS: Edema associated with addition of risperidone to valproate treatment. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59:689-690.