

PEDAL ÖDEM: LİTYUMUN NADİR BİR YAN ETKİSİ

Pedal Edema: A Rare Side Effect of Lithium

Mehmet Hanifi KOKAÇYA*, Ümit Sertan Çöpoğlu*, Musa Şahpolat*

*Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Hatay

Özet

Lityum 50 yılı aşkın bir süredir bipolar duygu durum bozukluklarının akut tedavi ve profilaksisinde kullanılan bir alkali iyondur. En sık görülen yan etkileri tremor, bulantı, iştahsızlık, diyare, poliüri, polidipsi, nefrojenik diabetes insipidus, guatr, hipotiroidi ve kilo artışıdır.

Dar terapötik indeksi ve kişinin kendisinde veya kişiler arasında değişken farmakokinetik özellikleri nedeni ile kan lityum konsantrasyonlarının yakın monitorizasyonu önerilmektedir. Ayrıca lityum-nöroleptik kombinasyonunun dopamin reseptör blokajını artırarak nörotoksisteye ya da yan etkilerde artışa sebep olduğu ileri sürülmektedir. Bu olgu sunumunda amacımız bipolar affektif bozukluk nedeniyle takip edilen muhtemel lityuma bağlı gelişen pedal ödem olgusunun kliniğini ve olası ödem oluşum mekanizmalarını tartışmaktır.

Anahtar Kelimeler: Lityum, yan etki, pedal ödem

Abstract

Lithium, is an alkali ion that is used for acute treatment and prophylaxis of mood disorders over 50 years. The most seen side effects of lithium are tremor, diarrhea, polyuria, polydipsia, hypothyroidism, weight gain, nephrogenic diabetes insipidus and nausea.

Due to narrow therapeutic index, intra and interpersonal variable pharmacokinetics; close monitoring of blood lithium concentrations is recommended. Also it is suggested that lithium- neuroleptic combination can increase neurotoxicity and side effects via dopamine receptor blockade. In this case report we aimed to discuss the clinic and mechanisms of probable lithium induced pedal edema in a bipolar affective disorder patient.

Keywords: Lithium, side effects, pedal edema

Geliş tarihi / Received: 13.07.2014 **Kabul tarihi / Accepted:** 05.09.2014

İletişim Adresi: Mehmet Hanifi KOKAÇYA, Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Hatay, drhanifi@yahoo.com

GİRİŞ

Lityum 19. yüzyılın başında keşfedilmiş alkali bir iyondur. Bu kimyasal ajan 50 yılı aşkın bir süredir bipolar duygu durum bozukluklarının akut tedavisinde ve profilaksisinde kullanılmaktadır (1). Terapötik aralığının dar (0.6-1.2 mEq/L) olması ve bazı iyi bilinen yan etkileri, yüksek dozlarda kullanımını sınırlamaktadır (1,2). En sık görülen yan etkileri tremor, bulantı, iştahsızlık, diyare, poliüri, polidipsi, nefrojenik diabetes insipidus, guatr, hipotiroidi ve kilo artışıdır (3). Lityum tedavisinde doza bağımlı olarak çeşitli deri yan etkileri görülmektedir. Bunlar arasından en sık görülenleri akneiform, foliküler ve makülopapüler döküntüler, pretibial ülserasyonlar ve psöriazisin kötüleşmesidir (1,4).

Lityum bağırsaklardan kolayca emilir, tüm vücuda dağılır ve tamamına yakını böbreklerden atılır. Metabolizmayı, nöronal iletiyi ve hücre çoğalmasını etkilediği bilinmektedir. Ancak tedavi edici dozlarda uzun dönem lityum tedavisinin belirgin toksik etkiler oluşturabileceği üzerinde de durulmaktadır (5). Dar terapötik indeksi ve kişinin kendisinde veya kişiler arasında değişken farmakokinetik özellikleri nedeni ile kan lityum konsantrasyonlarının yakın monitorizasyonu önerilmektedir (6). Ayrıca lityum-nöroleptik kombinasyonunun dopamin reseptör blokajını artırarak nörotoksisteye ya da yan etkilerde artışa sebep olduğu ileri sürülmektedir (7).

Periferik ödem, karaciğer sirozu, böbrek hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, protein eksikliği, uzun süre hareketsizlik, kanser hastalıkları ve non-steroid antienflamatuar ilaçlar, steroidler ve bazı antihipertansif ilaçların kullanımı gibi pek çok tıbbi nedenle ortaya çıkabilir (8). İdiopatik ödem, kardiyak, renal, hepatik ya da alerjik hastalık olmadan ortaya çıkan sıvı tutulmasıdır (9).

Bu olgu sunumunda amacımız bipolar affektif bozukluk nedeniyle takip edilen muhtemel lityuma bağlı gelişen pedal ödem olgusunun kliniğini ve olası ödem oluşum mekanizmalarını literatür eşliğinde tartışmaktır.

OLGU

24 yaşında bekar erkek hastanın 4 yıl önce aşırı konuşma, uykusuzluk, korku, sinirlilik, küfür etme, libido artışı gibi şikayetleri başlamış. Bipolar bozukluk tanısıyla 2 yıl boyunca psikiyatri polikliniğinde takibinde 2-4 mg arası değişen dozlarda risperidon oral solusyon kullanmış. 2 yıl süren tedavinin ardından düzeldiği gerekçesiyle tedavisini kesmiş ve kısmi şikayetlerle bugüne kadar gelmiş. Ancak özellikle mevsim geçişlerinde uyku miktarında azalma, aşırı sinirlilik, küfürlü konuşma, aşırı neşe hali, kurallara uymama, konuşma

miktarında artış, hareketlilik, para harcama miktarında artış ve libido artışı oluyormuş. Yılda en az 2 defa bu şekilde manik epizod yaşıyormuş ancak psikotik belirtiler eşlik etmiyormuş.

Bu şikayetlerle polikliniğimize ailesi zoruyla getirilen hasta Bipolar bozukluk ön tanısıyla servise yatırıldı. DSM IV tanı sistemine göre bipolar bozukluk manik atak tanısı kondu. Herhangi bir psikotik özelliği yoktu. Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI) 5, Young Mani Derceleme Ölçeği (YMRS) ise 24 idi. Yaklaşık 8 gün yatan hasta olanzapin 20 mg/gün, valproik asit 1500 mg/gün ve lityum 900 mg/gün ilaç dozları ile ötimik halde taburcu edildi. Taburculuk esnasında CGI 2, YMRS ise 6 puandı.

5 gün sonra hasta ayaklarda ödem olması üzerine ilaç tedavisi düzenlenmesi ve ödem etiyojisini araştırmak amacıyla tekrar servise yatışı yapıldı.

Tedaviye en son eklenen ve ödem gelişmesinden on gün önce başlanan lityum tedavisi kesildi. Rutin kan tetkiklerinde tam kan sayımı, böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 ve folik asit düzeyi normal idi. Ödem varlığına gözlemlen ve pretibial bölgeye parmakla bastırılarak oluşturulan içe çökmenin ne kadar sürede düzeldiğine göre karar verildi. Ödemle birlikte kızarıklık, ülserasyon ya da deride renk değişikliği yoktu. Çekilen üriner ultrasonografide de böbrek boyutları ve parankimi normal olarak değerlendirildi, yinelenen albumin ve karaciğer fonksiyon testleri; aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP) ve bilirubinler, serum elektrolit düzeyleri (klor, kalsiyum, sodyum, potasyum), tam kan sayımı (hemoglobin, hematokrit, beyaz küre), valproik asit düzeyi normal idi. Venöz staz, kalp yetmezliği ve ödem oluşumuna neden olabilecek diğer sistemik hastalıklar (tiroid hastalıkları, kollajen doku hastalıkları vb.) açısından dahiliye, kardioloji, romatoloji ve nefroloji bölümlerine konsülte edildi, herhangi bir sorun bulunamadı. Gelişen periferik ödem sistemik bir soruna bağlanamadı, sadece lityum kesilmesini takiben ikinci günde ödem gerilemeye başladı ve beşinci günün sonunda ödem tamamen düzeldi. Hasta valproik asit ve olanzapin kombinasyonu ile taburcu edildi. Dört aylık izlem esnasında aylık kontrollerine gelen hastada herhangi bir ödem gözlenmedi.

TARTIŞMA

Bu olgu, lityum başlanmasından hemen sonra ödem gelişmesi, ilacın sonlandırılması ile birlikte ödemin gerilemesi ve ödemi açıklayacak sistemik bir hastalık saptanmaması nedeni ile lityum kullanımına bağlı ödem olgusu olarak değerlendirilmiştir. Lityuma bağlı pedal

ödem nadir görülmekle birlikte olgumuz literatürdeki ikinci vakadır. 2008 yılında ilk olgu bildirimini Hindistan'dan yapılmıştır (10).

Lityum için güncel literatür bilgilerimize göre ödem etiyolojisini açıklayacak herhangi bir mekanizma bildirmemiştir. Lityuma bağlı ödem meydana gelme olasılığını düşündüren neden olarak lityumun en çok etkilediği üç sistem olan kardiyovasküler, endokrin ve böbrek sistemi üzerine etkileri sayılabilir. Ayrıca lityum, inozitol monofosfataz enzimini etkileyerek inozitol-3 fosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) sistem etkilerine ikincil olarak, düz kasların kasılmasında azalmaya, vazodilatasyona ve ödem oluşumuna neden olabilir (11,12).

Eşlik eden ilaç kullanımı (özellikle nöroleptikler), enfeksiyon, renal yetmezlik ve dehidratasyon gibi metabolik nedenler toksisite gelişimini kolaylaştırıcı faktörler arasında yer almaktadır (13). Bu olguda da eş zamanlı nöroleptik ve duygudurum düzenleyici ilaç kullanımının bu yan etkinin ortaya çıkma riskinde artışa neden olmuş olabilir.

Ayrıca başka bir çalışmada lityumun hipotalamus üzerine doğrudan bir etki ile iştah ve susama hissini arttırdığı buna bağlı olarak ödem ve kilo artışının olabileceği ileri sürülmüştür (14). Bu çalışma, dolaylı olarak lityuma bağlı sıvı tutulumun periferik ödem meydana getirebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; bu vakada görüldüğü üzere lityuma bağlı pedal ödem görülebilmekte ve bu durum hastanın tedaviye uyumunu olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle lityum gibi yaygın kullanılan ilaçların nadir ve atipik yan etkileri hakkında daha dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Jefferson JM, Greist JH. Lithium. In: Sadock BJ, Sadock V (Editors): Comprehensive Textbook of Psychiatry.. Baltimore, , Lippincott William Wilkins USA, 2000: 2377-2390
2. Grandjean EM, Aubry J.M. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach part III: clinical safety. CNS Drugs 2009; 23(5): 397-418.
3. Schou M. Lithium treatment at 52. J Affect Disord 2001; 67:21-32.
4. Ahmad M, Elnakady Y, Farooq M, W Adaan M. Lithium Induced Toxicity in Rats: Blood Serum Chemistry, Antioxidative Enzymes in Red Blood Cells and Histopathological Studies. Biol Pharm Bull 2011;34:272-77.
5. De Oliveira JL, Da Silva GB, De Abreu AKLS, De Albuquerque RN, Franco LFLG, Araújo SMH, et al. Lithium nephrotoxicity. Rev Assoc Med Bras 2010;56:600-6.
6. El Balkhı S, Megarbane B, Poupon J, et al. Lithium poisoning: is determination of the red blood cell lithium concentration useful? Clin Toxicol 2009;47(1):8-13.
7. Boora K, Xu J, Hyatt J. Encephalopathy with combined lithium–risperidone administration. Acta Psychiatr Scand 2008; 117:394-396.
8. Powell AA, Armstrong MA:Peripheral edema. Am Fam Physician 1997;55:1721-1726
9. Witz L, Shapiro M, Shenkman L. Chlorpromazine-induced fluid retention masquerading as idiopathic oedema. Br Med J 1987; 294:807-808.
10. Tushar Singh and Bir Singh Chavan. Pitting Type Pedal Edema With Lithium:A Case Report. German J Psychiatry 2008; 11: 76-78.
11. Ganong WF. Excitaple Tissue Muscle in Review of Medical Psychology. 17th ed., East Norwalk,CT, Appleton and Lange,1995:75-86
12. Braunwald E. Edema in Harrison’s Principles of Internal Medicine, 13th ed., New York:Mcgraw-Hill, 1994:183-187.
13. Boora K, Xu J, Hyatt J. Encephalopathy with combined lithium–risperidone administration. Acta Psychiatr Scand 2008; 117:394-396.
14. Vieweg WV, Godleski LS, Hundley PL, Yank GR. Lithium, polyuria and abnormal diurnal weight gain in psychosis. Acta Psychiatr Scand 1988; 78:510 514.