

Uzun Etkili Risperidon Kullanımına Bağlı Gelişen ITP Olgusu

A Case Report About ITP Caused By Long Acting Risperidone Usage

Gülcan Güleç¹, Semiha Tufan Temiz², Alev Büyükkınacı³

¹Yrd.Doç.Dr., Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ²Uz.Dr., Eskişehir Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, ³Uz.Dr., Serbest Psikiyatrist, Eskişehir

ÖZET

Trombositopeni antipsikotik ilaçların nadir ancak tehlikeli olabilen bir yan etkisidir. İdiyopatik Trombositik Purpura (ITP) tanısı dikkatli bir öykü ve klinik bulgular ışığında trombosit yıkımında artma ya da yapımında azalmaya neden olan diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile konulmaktadır. Atipik bulgular yoksa tanı için minimal laboratuvar değerlendirme önerilmektedir. Splenektomi öncesi, 40 yaş üstünde olan, atipik özellikleri olan ya da tedaviye yanıt vermeyen olgularda kemik iliği incelemesi yapılması önerilmektedir. ITP'de kemik iliği normal olup, megakaryosit sayısında artma olabilir. Bu makalede uzun etkili risperidon kullanımıyla ortaya çıkan bir idiyopatik trombositopenik purpura olgusunun sunulması amaçlanmaktadır. Kronik şizofrenili 28 yaşındaki kadın hasta ilaç uyumu olmaması sebebi ile son 1 yıldır uzun etkili risperidon 25 mg/15 gün ile tedavi edilmektedir. Hasta son risperidon enjeksiyonundan 4-5 gün sonra ayak ve bacaklarında peteşial döküntüler, damağında ve diş etinde kanamalar olması, daha sonra peteşial döküntülerin vücuduna yayılması nedeniyle hastaneye başvurmuş ve ilaca bağlı ITP tanısı almıştır. Hastanın ilacı kesilerek steroid tedavisi başlanmasına rağmen kullanılan risperidonun uzun etkili olması nedeniyle ilaç vücuttan elimine edilene kadar trombosit sayısı düşük seyretmiştir. Trombosit fonksiyonlarını etkilediği bilinen antipsikotiklerin trombosit sayısı üzerinde de ciddi yan etkilerinin olabileceği bu olguda görülmektedir. Özellikle uzun etkili antipsikotikler için, bu yan etki yaşamı tehdit edici olması açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: İdiyopatik trombositopenik purpura, antipsikotik, yan etki, risperidon.

SUMMARY

Thrombocytopenia is a rare but dangerous side effect of antipsychotics. Idiopathic thrombocytopenic purpura is a condition which is diagnosed by exclusion of other causes of increase in thrombocyte degradation and decrease in thrombocyte production. If there is no atypical finding, minimal laboratory evaluation is suggested. Before splenectomy, bone marrow evaluation is suggested for patients who are above 40 years, resistant to treatment or have atypical symptoms. Thrombocyte count may be normal in ITP, but there may be increase in megakaryocyte count. In this paper, our aim was to introduce a case of idiopathic thrombocytopenic purpura induced by long-acting risperidone. 28 years old female schizophrenia patient had been treated with 25mg/15 days long acting risperidone injections for the last one year because she was not compliant to her medications. She admitted to hospital after 4-5 days of her last injection, having petechial rash on her arms and legs which spread to her body afterwards and gingival bleedings and she was diagnosed drug induced ITP. Her medication was discontinued and steroid treatment was started, but since her medication was long-acting, her thrombocyte count was low until drug was eliminated from her body. In this case it was seen that, the antipsychotics which have been known to effect thrombocyte functions, may also have serious effects on thrombocyte count. Especially for long acting antipsychotics, it is important to mention that this side effect may have life threatening results.

Key Words: Idiopathic thrombocytopenic purpura, antipsychotic, side effect, risperidone.

(Klinik Psikiyatri 2011;14:119-123)

GİRİŞ

İdiopatik trombositopenik purpura (ITP) en sık karşılaşılan trombositopeni durumudur. ITP, trombositlere karşı otoantikör gelişmesi ve bunun sonucunda trombositlerin başta dalak ve daha az da karaciğerde olmak üzere fagosite edilip yıkılması ile karakterize otoimmün bir hastalık olup viral enfeksiyonlara, diğer otoimmün hastalıklara, lenfoproliferatif hastalıklara ve ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilir (George ve Aster 2009). ITP hastalarının çoğu 40 yaşın altında olup kadınlarda erkeklerle göre 3-4 kat daha fazla görülmektedir. Hastalarda peteşi, ekimoz, burun kanaması, kadınlarda menoraji gibi bulgular görülmektedir. Fizik incelemede splenomegali yoktur (İliçin ve ark. 2003) ITP tanısı trombositopeninin saptanması, periferik formülde trombositopeninin doğrulanması, klinik olarak eşlik eden başka bir hastalığın bulunmamasıyla konur (Yenerel ve ark. 2007). Kemik iliği incelemesi atipik özellikleri olan ya da tedaviye yanıt vermeyen, 40 yaş üstünde olan ya da splenektomi uygulanacak olgularda önerilmektedir (Atabay 2003, Yenerel ve ark. 2007). ITP'de kemik iliği normal olup, megakaryosit sayısında artma olabilir. Trombositler dışındaki seriler genelde normaldir. Kanama miktarı fazlaysa hemoglobin düşebilir. ITP olgularının çoğunda tanı klinik olarak konduğu için anti-trombosit antikörlerinin varlığını göstermek gerekli değildir (İliçin ve ark. 2003, Yenerel ve ark. 2007).

Klasik olarak kinin ve kinin benzeri ilaçlar, heparin, antimikrobiyaller (sulfanomidler, rifampin, linezolid), anti-enflamatuarlar, antineoplastikler, antidepresanlar, benzodiazepinler, antiepileptikler (karbamazepin, fenitoin, valproik asit) ve antihipertansiflerle idiyopatik trombositopeni bildirilmiştir (George ve Aster 2009). Literatürde bugüne kadar trombositopeni yaptığı bildirilen antipsikotik ajanlar zyklopentiksol, ketiapin, klozapin ve olanzapindir (Hirshberg ve ark. 2000, Huynh ve ark. 2005, Bogunovic ve Viswanathan 2000, Gonzales ve ark. 2000, George ve Aster 2009, Bachmann ve ark. 1998). Bu makalede uzun etkili risperidon kullanımıyla ortaya çıkan bir ITP olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

OLGU

28 yaşında, kadın, kronik şizofrenili hasta ilaç

uyumu olmaması sebebi ile son 1 yıldır uzun etkili risperidon 25 mg/15 gün ile tedavi edilmektedir. Hastanın son risperidon enjeksiyonundan 4-5 gün sonra ayak ve bacaklarında peteşial döküntüler, damağında ve diş etinde kanamalar olması, daha sonra peteşial döküntülerin vücuduna yayılması nedeniyle bir devlet hastanesine başvurduğu, hastanın yapılan kan sayımında trombositlerinin düşük olarak saptandığı ve bunun üzerine acil servisimize sevk edildiği öğrenilmiştir. Alınan öyküsünde yakın dönemde geçirilmiş bir enfeksiyon tablosu ya da başka bir ilaç kullanımı, trombositopeniyle ilgili aile öyküsü ya da trombositopeniye neden olabilecek konjenital, sistemik, otoimmün bir hastalığı olmadığı öğrenilmiştir. Yapılan fizik muayenesinde arteriyel tansiyonu 100/60, nabız 96/dakika, solunum sayısı 22/dakika, ateşi 36 °C, damak ve yanak mukozasında peteşial kanama odakları, diş eti kanaması, alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere, tüm vücutta peteşial döküntüler saptanmış olup, organomegaliye rastlanmamıştır. Hastanın acil servise başvurusundaki yapılan ilk laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 11.6 gr/dl, hematokrit %31.9, MCV 76.5 fl, trombosit sayısı 1000/mm³, PTZ 13.7sn, aPTT 25.4 sn, INR 1.06, Fibrinojen 376 mg/dl, D dimer 136 ug/dl olarak saptanmıştır. Kan elektrolit düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testlerinde herhangi bir anormallik saptanmamıştır. Bu bulgular üzerine hastanın ITP ön tanısıyla yatırılarak ileri tetkik ve tedavisi planlanmıştır. Hastaya hematoloji konsültasyonu istenmiş; hastanın periferik kan yaymasında trombositlerin izlenmesi, hastaya yapılan kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi incelemesinde megakaryositlerin yeterli olarak saptanması, myeloid ve eritroid seriye ait elemanların normal olarak gözlenmesi üzerine ITP tanısı konmuştur. Hastaya 3 gün 1 gr/gün pulse steroid tedavisi ve idame olarak 1 mg/kg/gün metil prednisolon tedavisi uygulanmaya başlanmıştır. ANA, Anti DNA, ENA paneli, Salmonella ve Brusella araştırmaya yönelik tetkikleri ve Antikardiolipin IgG, IgM ile tiroit fonksiyon testlerinde herhangi bir anormallik saptanmamıştır. Hastada enfeksiyonu düşündüren bulguların olmaması ve yakın zamanda başka bir ilaç kullanımı bildirmemesi üzerine ITP nedeni olarak hastanın kullandığı uzun etkili risperidon sorumlu tutulmuş ve ilacın kesilmesine

karar verilmiştir. Hastanın ilk bulgularının ortaya çıktığı günden 20 gün sonra yapılan tetkiklerinde Hb 10.3 gr/dl, Htc %30.8, trombosit 43000 /uL olarak saptanmıştır. Birinci ay sonundaki tetkiklerinde trombosit sayısının 34000 u/L olarak devam ettiği saptanmıştır. İlerleyen günlerde hastanın ilaç uyumsuzluğu nedeniyle oral steroid tedavisini taburculuğundan sonra ancak bir hafta sürdürdüğü öğrenilmiştir. Bu dönemdeki tetkiklerinde de trombosit sayısı düşük gelmiş ve hastanın ilacı bıraktığı öğrenilince tekrar prednisolon başlanmıştır. Hastanın 54. gününde yapılan tetkiklerinde ise, Hb 13.3 gr/dl, Htc %38.4, trombosit 277000 u/L olarak saptanmış ve trombosit sayısında hızlı bir düzelme olduğu görülünce bu dönemde hastaya olanzapin 5 mg/gün başlanıp yavaş şekilde arttırılarak 15 mg/gün'e kadar çıkarılmıştır. Sonraki bir yıl içersindeki laboratuvar tetkiklerinde herhangi bir anormallik saptanmamıştır.

TARTIŞMA

İlaç geliştirme sırasında ciddi yan etkiler ortaya çıkmamasına rağmen, piyasaya verildikten sonra ilaçların çok kısa sürede çok sayıda kişide kullanılması daha önce belirlenemeyen yan etkilerin saptanmasına neden olabilmektedir. Risperidonun piyasaya çıkışından sonra gözlenen ve uyarıda bulunulan yan etkileri hipotermi, priapizm, uyku apne sendromu, idrar retansiyonu, diyabet, hipoglisemi olarak bildirilmektedir (FDA 2010). Uzun etkili risperidonun farmakokinetik olarak plazma ilaç konsantrasyonunda dalgalanmaların daha az olması sebebi ile daha iyi tolere edilebileceği bildirilmektedir (Harrison ve Goa 2004). Beklenmeyen yan etki bildirilmemiş olup nadiren görülen enjeksiyon bölgesinde ağrı dışında yan etki profili oral risperidona benzer olduğu ileri sürülmektedir (Harrison ve Goa 2004). Risperidon ile ilgili yapılan çalışmalarda kan elemanlarının etkilendiği gösterilmiştir (Delieu ve ark. 2006, Mishra ve Mohanty 2010). Antipsikotiklerin nötrofiller üzerine etkisiyle ilgili yapılan bir çalışmada, risperidonun nötrofillerin lobül sayısını anlamlı derecede azalttığı ve immatür nötrofillere yol açtığı bildirilmektedir (Delieu ve ark. 2006). Ayrıca fare yenidoğanlarında anne sütüyle geçen risperidonun direkt toksik etkiyle nötropeni yapabileceği de bildirilmektedir (Mishra ve Mohanty 2010).

Ertrositlerin antipsikotiklerden etkilenmesiyle ilgili bildirimler ise çok daha nadirdir. Kullanımı sonrasında anemi bildirilen antipsikotikler, klozapin, perfenazin ve klorpromazindir (Oyewumi 1999, Akel ve ark. 2006, Ziegenbein ve ark. 2003). Ancak şimdiye kadar risperidonun eritrositleri etkilediğine dair vaka bildirimi yoktur. Trombositler ise eritrositlere göre daha fazla etkileniyor görünmektedir.

İlaçlara bağlı trombositopeni patofizyolojisinde ilaç çözülmeyen bir makromoleküle bağlanır ve oluşan ilaç-makromolekül kompleksi trombositlere tutunur. Trombositlere bağlı gelişen ilaç-makromolekül kompleksine karşı gelişen antikorlar trombositlerin immün sistem tarafından yıkımına neden olmaktadır (İliçin 2003). Vakaların sadece %40'ında bu antikorların tespit edilebileceği bildirilmektedir (Bachmann ve ark. 1998). Literatürde risperidonla tedavi sırasında trombositopeni gelişen iki olgu bildirimi mevcuttur (Assion ve ark. 1996, Semba ve Okui 2009). Ancak risperidonun antipsikotiklerin indüklediği kan diskrazisi durumunda güvenli görünen bir alternatif antipsikotik olduğunu vurgulayan bir çalışma da bulunmaktadır (Mahmood ve ark. 1996). Yukarıdaki olguda alınan ayrıntılı öykü, muayene ve laboratuvar araştırmaları sonucunda ilaç dışında ITP'ye neden olabilecek başka herhangi bir faktör saptanmamıştır. Organomegali yoktur ve kemikliği incelemesi ITP ile uyumludur. ITP erişkinlerde genellikle sinsi seyretmekte ve sıklıkla asemptomatik olup bir başka nedenle yapılan tam kan sayımı incelemesi sırasında tesadüfen tanı konulabilmektedir. Megakaryositler tarafından üretilen trombosit üretim hızı ile yıkım hızı arasındaki denge trombositopeninin derecesini belirlemektedir. Trombositopenin altı aydan uzun sürmesi halinde kronik ITP olarak adlandırılmaktadır (Atabay 2003, Yenerel ve ark. 2007). Bu olguda ilaca bağlı idiopatik trombositopeni nedeniyle trombosit düzeyleri 1000/mm³'e kadar düşmüş ve hasta kanamalarının ortaya çıkmasından sonra hastaneye başvurmuştur. Uzun etkili risperidon başladıktan sonra bir yıl içinde yapılmış bir kan sayımı olmaması nedeni ile trombositopeninin ne zaman başladığı saptanamamaktadır. Uzun etkili risperidonda ilk enjeksiyondan yaklaşık 3 hafta sonra mikroküreciklerden risperidonun salınmaya baş-

landığı, 4. enjeksiyondan sonra kararlı plazma konsantrasyonuna ulaştığı bildirilmektedir (Knox ve Stimmel 2004). Bu olguda trombositopeni son enjeksiyondan sonra gelişebileceği gibi uzun süredir var olup tekrarlayan enjeksiyonlardan sonra gittikçe yıkımın artması ile kanamaların oluşacağı düzeye dek düşmüş olması da mümkündür. Hastada alınan anamnez, yapılan laboratuvar incelemeleri ile ITP'yi açıklayabilecek başka bir neden saptanamaması üzerine ilaca bağlı TP olduğuna karar verilmiş, hastanın ilacının kesilmesine ve steroid tedavisi başlanmasına rağmen, tedavi başladıktan 3 hafta sonrasında dahi trombosit sayısında yeterli yükselme olmamıştır. Steroidlerin ilaca bağlı trombositopenide etkisi tartışmalı olmakla birlikte ilaç kesilmesinden 4-7 gün sonra trombosit sayısının normale dönmesi beklenmektedir (İliçin ve ark. 2003). Bu olguda trombosit sayısında düzelmenin daha geç olmasının nedeni; hastanın kullandığı risperidonun, uzun etkili form olması ve ancak son enjeksiyondan sonraki 7-8 haftada vücuttan elimine edilebilmesi olabilir (Harrison ve Goa 2004). Nitekim, hastanın

trombosit sayısı 54. günden sonra normale dönmüş ve ITP tablosu tekrarlamamıştır.

Klinisyenler bu nadir fakat potansiyel olarak ölümcül yan etkinin farkında olmalıdır. Bu yan etki görülünce hemen tanı konmalı, acilen ilaç kesilmeli, hastanın psikiyatrik stabilizasyonu farklı kimyasal yapıda bir medikasyon ile devam ettirilmeli ve gerekirse steroid tedavisi başlanmalıdır (İliçin ve ark. 2003). İlaç acil olarak kesilse bile uzun etkili antipsikotiklerin vücuttan 7-8 haftada elimine edilmesi trombositopeni gibi yaşamı tehdit edebilecek bir yan etkiye daha uzun süre maruz kalınmasına neden olabilir.

Gelecekte risperidona bağlı ITP vakaları konusunda dikkatli olunması ve saptanması halinde bildirilmesi, hastaların ilaç yan etkisinden korunmasında önemli olacaktır.

Yazışma adresi: Alev Büyükkınacı, Serbest Psikiyatrist, Eskişehir, alevkiloglu@gmail.com

KAYNAKLAR

- Akel A, Hermle T, Niemoeller OM ve ark. (2006) Stimulation of erythrocyte phosphatidylerine exposure by chlorpromazine. *Eur J Pharmacol*, 17:11-17.
- Assion HJ, Kolbinger HM, Rao ML ve ark. (1996) Lymphocytopenia and thrombocytopenia during treatment with risperidone or clozapine. *Pharmacopsychiatry*, 29:227-228.
- Atabay B (2003) İmmün (idiyopatik) trombositopenik purpura: patofizyoloji, tanı ve tedavi. *SSK Tepecik Hast Derg*, 13:63-74.
- Bachmann S, Schröder J, Pantel J ve ark. (1998) Olanzapine-induced thrombocytopenia in association with idiopathic thrombocytopenic purpura. *B J Psychiatry*, 173:352.
- Bogunovic O, Viswanathan R (2000) Thrombocytopenia possibly associated with olanzapine and subsequently with Benzotropine mesylate. *Psychosomatics*, 41:277-278.
- Delieu JM, Horobin RW, Duguid JK (2006) Formation of immature neutrophil leucocytes in schizophrenic patients treated with various antipsychotic drugs: comparisons and predictions. *J Psychopharmacol*, 20:824-828.
- FDA (2010) Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - August 2010 <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm225758.htm>
- George JN, Aster RH (2009) Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 153-158.
- Gonzales MF, Elmore J, Luebbert C (2000) Evidence for immune etiology in clozapine-induced thrombocytopenia of 40 months' duration: a case report. *CNS Spectr*, 5:17-18.
- Harrison TS, Goa KL (2004) Long-acting risperidone: a review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs*, 18:113-132.
- Hirshberg B, Gural A, Caraco Y (2000) Zuclopenthixol-associated neutropenia and thrombocytopenia. *Annals of pharmacotherapy*, 34:740-742.
- Huynh M, Chee K, Lau DHM (2005) Trombotic thrombocytopenic purpura associated with Quetiapine. *Ann Pharmacother*, 39:1346-1348.
- İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (2003) Hematolojik hastalıklar. *İç Hastalıkları, Cilt 1*, Ankara, Güneş Kitabevi, s.1973-1975.
- Knox ED, Stimmel GL (2004) Clinical review of long-acting, injectable formulation of risperidone. *Clin Ther*, 26:1994-2002.
- Mahmood T, Silverstone T, Spittle B (1996) Risperidone appears safe in patients with antipsychotic-induced blood dyscrasias. *Int Clin Psychopharmacol*, 11:53-54.
- Mishra AC, Mohanty B (2010) Effects of lactational exposure of olanzapine and risperidone on hematology and lymphoid organs histopathology: a comparative study in mice neonates. *Eur J Pharmacol*, 634:170-177.
- Semba J, Okui S (2009) Risperidone-induced thrombocytopenia: a case report. *General Hospital Psychiatry*, 31:97-98.

Oyewumi LK (1999) Acquired aplastic anemia secondary to perphenazine. *Can J Clin Pharmacol*, 6:169-71.

Yenerel MN, Atamer T, Ayer M ve ark. (2007) Yüzaltmışiki kronik idiyomatik trompositik purpura olgusunun klinik seyir ve tedavi cevabı yönünden değerlendirilmesi. *İst Tıp Fak Derg*, 70:6-10.

Ziegenbein M, Steinbrecher A, Garlipp P (2003) Clozapine-Induced Aplastic Anemia in a Patient With. *Can J Psychiatry*, 48: 352.