

# Mirtazapin Kullanımı ile İlişkilendirilebilecek Monoartrit Olgusu

Hatice Güz<sup>1</sup>, Ayhan Bilgici<sup>3</sup>, Ayşin Mutlu Tomaç<sup>2</sup>

## ÖZET:

Mirtazapin kullanımı ile ilişkilendirilebilecek monoartrit olgusu

Mirtazapin, başlıca depresyon tedavisinde kullanılan, hem noradrenerjik hem de serotonerjik sistem üzerinde etkileri olan bir antidepresandır. Bu yazıda, mirtazapin (30mgr/gün) kullanımını takiben üç hafta sonra sağ dizde monoartrit belirtileri gelişen ve ilaç kesiminden iki hafta sonra monoartrit belirtilerinde düzelme gözlenen bir olgu sunulmuştur. Amacımız, mirtazapin kullanımı sırasında ortaya çıkabilecek artrit/artralji belirtilerine dikkat çekmektir.

**Anahtar sözcükler:** mirtazapin, artrit, depresyon, yan etki, farmakoterapi

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004;14:18-20**

## ABSTRACT:

A monoarthritis case following mirtazapine use

Mirtazapine is an antidepressant drug affecting both noradrenergic and serotonergic systems with a primary use in the treatment of depression. In this report, a patient who developed monoarthritis following mirtazapine treatment with a daily dose of 30 mg, is presented. All symptoms associated with arthritis improved two weeks after the cessation of mirtazapine treatment. The possibility of occurrence of arthritis as a possible side effect of mirtazapine should be considered.

**Key words:** mirtazapine, arthritis, depression, side effect, pharmacotherapy

**Bull Clin Psychopharmacol 2004;14:18-20**

## GİRİŞ

Mirtazapin, depresyon tedavisinde kullanılan antidepresanlardan birisidir. Bu bileşiğin hem güçlü bir presinaptik alfa-2 adrenerjik antagonistik aktivitesi, hem de zayıf 5-HT<sub>1</sub>, güçlü 5-HT<sub>2</sub> ve 5-HT<sub>3</sub> antagonist etkileri olup; aynı zamanda histamin H<sub>1</sub> resöptörüne de ilgisi fazladır (1,2). Antikolinergik etkiler göstermez ve katekolaminler ile indolaminlerin geri alınımını etkilemez (2,3). Mirtazapinin antidepresan etkinliğinin, olasılıkla presinaptik alfa-2-adrenerjik otoresseptörlerin blokajına bağlı olduğu kabul edilmektedir (1,2,4). Mirtazapin bu etkileri nedeniyle, noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresif (NaSSA) olarak adlandırılmaktadır (2). Mirtazapin kullanımı sırasında sedasyon, yorgunluk, hipotansiyon, refleks taşikardi, gastrointestinal sistem yakınmaları, bellek bozukluğu, iştah artışı, kabızlık, ağız kuruluğu gibi pek çok yan etki gelişebilece-

ği bildirilmiştir (1,2,5). Bu yan etkiler dışında, mirtazapin tedavisi sırasında artrit geliştiğini bildiren olgu sunumları mevcuttur (6,7).

Biz bu yazıda, mirtazapin kullanımını takiben sağ dizde ortaya çıkan bir monoartrit olgusunu literatür doğrultusunda tartıştık.

## OLGU

Hasta kırk iki yaşında, erkek, evli, iki çocuklu memur. İlk kez 9.5.2002 tarihinde sinirlilik, çok konuşma, uykusuzluk, aşırı kendine güven ve cinsel istekte artma yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsü incelendiğinde, bir yıl öncesine kadar herhangi bir yakınmasının olmadığı, bir yıl önce depresif bir atak geçirdiği, venlafaksin (150mg/gün) tedavisi ile kısa sürede belirtilerinin düzeldiği ve ilacı yaklaşık bir buçuk ay kullanıp kendisinin kestiği öğrenildi. Başvuru yakınmalarının ise iki ay önce başladığı ve giderek arttığı saptandı. DSM-IV tanı kriterlerine göre iki

<sup>1</sup>Yrd. Doç. Dr., <sup>2</sup>Arş. Grv Dr., Psikiyatri AD,  
<sup>3</sup>Yrd. Doç. Dr., Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon  
AD, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Samsun - Turkey

*Yazışma Adresi / Address reprint requests to:*  
Dr. Ayşin Mutlu Tomaç, Ondokuz Mayıs  
Üniversitesi Psikiyatri AD, Kurupelit,  
Samsun - Turkey

*Telefon / Phone:* +90-362-457-6000/2421

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

*Kabul tarihi / Date of acceptance:*  
29 Ocak 2004 / January 29, 2004

uçlu duygudurum bozukluğu (manik epizod) tanısı konulan hasta, aynı tarihte servise yatırıldı. Olanzapin (20mg/gün) ve klorpromazin (200mg/gün) tedavisine başlandı. Üç hafta sonra belirtilerinde görülen düzelme nedeniyle taburcu edildi. Poliklinik kontrollerinde olanzapin dozu 5mg/gün'e kadar düşürüldü. Hasta, taburcu edilmesinden yaklaşık 4 ay sonra neşesizlik, keyifsizlik, ilgi kaybı, unutkanlık, uykusuzluk, iş-güç yapamama yakınmaları ile tekrar polikliniğe başvurdu. DSM-IV tanı kriterlerine göre, iki uçlu duygudurum bozukluğu (depresif epizod) tanısı düşünülerek mirtazapin (30mg/gün) ve lityum (600 mg/gün) tedavisi başlandı. Kullanmakta olduğu olanzapin (5mgr/gün) kesildi. Yirmi gün sonra yapılan poliklinik kontrolünde, depresif yakınmalarında değişiklik olmadığı ve son birkaç gündür sağ dizinde şiddetli bir ağrı olduğu öğrenildi. Hasta, tedavisinin düzenlenmesi ve ağrı yakınmasının araştırılması amacıyla tekrar servise yatırıldı. Hastanın tedavisine mirtazapin (30mg/gün) ve lityum (900mg/gün) ile devam edildi. Yapılan tetkiklerde eritrosit sedimentasyon hızının 34 mm/saat olarak saptanması üzerine, ağrı yakınmasının değerlendirilmesi için Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'ndan konsültasyon istendi. Yapılan değerlendirmede sağ dizde şişlik, ısı artışı, hassasiyet ve sıvı tespit edildi. Laboratuvar incelemelerinde C-reaktif protein (CRP) düzeyi 27.10mg/L, ASO düzeyi 77.90 IU/mL, romatoid faktör (RF) düzeyi 8.94 IU/mL, trombosit sayısı 364000/uL ve lökosit sayısı 76400/uL saptandı. Sakroiliak eklem bilgisayarlı tomografi incelemesi normal olarak değerlendirildi. İmmünolojik incelemelerde HLA-B 27, Romatoid Faktör (RF), ANA ve Anti-DNA negatif idi. HLA-B 27'nin negatif olması ve BT'de sakroileit saptanmaması nedeniyle seronegatif artrit tanısından uzaklaşıldı. Romatoid faktörün negatif olması, el tutulumunun olmaması ve asimetrik tutulumun olması nedeniyle romatoid artrit tanısı dışlandı. ANA ve anti-DNA'nın negatif olması diğer kollajen doku hastalıklarından; ASO'nun normal olması ve beyaz kürenin 10 000/uL'nin altında olması da enfeksiyöz artrit tanısından uzaklaşmamızı sağladı.

Hastaya monoartrit tanısı düşünülerek bu tedaviyi takiben sülfasalazin (2gr/gün) başlandı. Depresif yakınmalarında gözlenen düzelme nedeniyle, hasta onbeş gün sonra taburcu edildi. İki ay sonra yapılan poliklinik kontrolünde herhangi bir psikiyatrik yakınmasının olmadığı, ancak artrit belirtilerinin devam ettiği öğrenil-

di. Bu nedenle, hasta tekrar Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı tarafından değerlendirildi. Bilimsel yayınların incelenmesi sonucu, ilaç reaksiyonu olabileceği düşünülerek mirtazapin tedavisi kesildi. Mirtazapin tedavisinin kesilmesinden iki hafta sonra, artrit belirtilerinde ve laboratuvar değerlerinde düzelme (CRP: 3.14 mg/L, SH:14 mm/saat) gözlemlendi. Bunun üzerine sülfasalazin (2gr/gün) kesildi ve tedaviye lityum (900 mg/gün) ile devam edildi. Hastanın sonraki altı aylık takibinde herhangi bir eklem yakınmasına rastlanmadı.

## TARTIŞMA

İlaç kullanımına bağlı olarak gelişen artrit/artralji olguları na bilimsel yayınlarda rastlanmaktadır. Kullanılan ilaçların artrite yol açma mekanizmaları tam olarak açıklanamadığından, iyatrojenik bir durum olarak kabul edilmektedir (8).

Antidepresan kullanımına bağlı olarak geliştiği bildirilen artrit olguları ise sınırlı sayıdadır. Hood ve arkadaşları, antidepresan ilaç tedavisinden 1-4 hafta sonra artrit belirtilerinin geliştiği veya mevcut artrit yakınmalarının şiddetlendiği 8 olgu bildirmişlerdir (9). Bu olguların tümünde, kullanılan antidepresan ilacın kesilmesinden veya farklı gruptan bir antidepresan ilaca geçilmesinden 1 hafta ile 3 ay sonra, artrit belirtilerinde tam düzelme veya hastalık öncesi seviyeye gerileme olduğunu tespit etmişlerdir.

Antidepresan kullanımını takiben ortaya çıkan artrit/artralji olgularında, özellikle serum hastalığı benzeri reaksiyonlardan söz edilmektedir. Serum hastalığı benzeri reaksiyonlarda artralji yakınmasının yanısıra, ateş ve deri döküntüleri gibi ilaç yan etkileri de gözlenmektedir. Bilimsel yayınlarda, antidepresanlar içinde en sık bupropiona bağlı serum hastalığı benzeri reaksiyonlardan söz edilmektedir (10).

Mirtazapinin, kanser veya diğer nedenlere bağlı ağrı yakınması olan hastalardaki ağrıyı azalttığı bildirilmektedir. Ağrının tedavisinde serotonerjik, noradrenerjik ve histaminerjik reseptörlerin rolü olduğu, mirtazapinin de bu reseptörler üzerindeki etkisi nedeniyle ağrıyı azalttığı ileri sürülmüştür (11). Bununla birlikte bizim olgumuzda mirtazapinin ağrı yakınmasına yol açması ilginçtir.

Tetrasiklik bir bileşik olan mirtazapin, kimyasal yapı olarak mianserine benzemektedir. Mianserine bağlı

artropati geliştiğini bildiren yayınlar bulunmaktadır (12,13). Bu yayınlarda mianserinin artiküler bir yan etkisinin olduğu bildirilmiştir, fakat etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Aşırı duyarlılık reaksiyonunun, artrit gelişiminde muhtemel bir mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür (14).

Antidepresan kullanımı sonrasında gelişen artrit/artraljide rol oynayan mekanizmalar henüz açıklığa kavuşmamıştır. Bilimsel yayınlarda serotonin fazlalığının, inflamatuvar bir etki oluşturarak artrit yakınmalarını köteleştirdiği bildirilmektedir (9). Alstergren ve arkadaşları, temporomandibular eklem ağrısı olan hastalarda yapmış oldukları incelemelerde, eklem ağrısı ile sinovyal sıvı serotonin konsantrasyonu arasında pozitif bir ilişki; eklem hareketliliği ile sinovyal sıvı serotonin konsantrasyonu arasında ise negatif bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (15). Bizim olgumuzda da mirtazapin tedavisine başladıktan yaklaşık üç hafta sonra monoartrit belirtilerinin ortaya çıkması, mirtazapin kullanımı devam ettiği sürece artrite yönelik tedavilere yanıt alı-

namaması ve ilaç kesiminden iki hafta sonra belirtilerin düzelmesi; artrit gelişiminin mirtazapin kullanımıyla ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Hastada artrit belirtilerinin yanısıra, deri döküntülerinin olmaması ve vücut ısısının normal değerlerde olması nedeniyle, antidepresan kullanımı ile daha çok görüldüğü bildirilen serum hastalığı benzeri reaksiyon tanısından uzaklaşmıştır.

Olgumuzda mirtazapinle birlikte hastanın lityum tedavisi alması ve her iki ilacın da serotonerjik sistem üzerine etkili olması, olası bir ilaç etkileşimini akla getirmektedir (16). Fakat, hastada mirtazapin kullanımının kesilmesinden sonra monoartrit yakınmalarının düzelmesi, monoartrit gelişiminin daha çok mirtazapine bağlı olduğunu düşündürmekle birlikte, ilaç etkileşimine bağlı olabileceği de gözardı edilmemelidir.

Sonuç olarak, çok kesin bir ilişkiden söz etmek mümkün olmasa da mirtazapin kullanımını takiben artrit/artralji belirtilerinin ortaya çıkma olasılığına dikkat edilmelidir.

#### Kaynaklar:

1. Ferguson JM. Depression diagnosis and management for the primary care physician. *Primary Care Companion. J Clin Psychiatry* 2000; 5:173-178
2. De Boer T. The pharmacologic profile of mirtazapine. *J Clin Psychiatry* 1996;57:19-24
3. Holm KJ, Markham A. Mirtazapine: a review of its use in major depression. *Drugs* 1999;57:607-631
4. De Boer T. The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:19-23
5. Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;10:37-45
6. Veyrac G, Brachet V, Rocher S, Bourin M, Jolliet P. Arthralgia associated with mirtazapine. *Therapie* 2000;55:652-655
7. Jolliet P, Veyrac G, Bourin M. First report of mirtazapine-induced arthralgia. *European Psychiatry* 2001;16: 503-505
8. Bannwarth B. Drug-induced rheumatic disorders. *Rev Rhum Engl* 1996;63:639-647
9. Hood SD, Argyropoulos SV, Nutt DJ. Arthritis and serotonergic antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:458-461
10. Mc Collom RA, Elbe DH, Ritchie AH. Bupropion-induced serum-sickness-like reaction. *Ann Pharmacoter* 2000;34:471-473
11. Brannon GE, Stone KD. The Use of Mirtazapine in a patient with chronic pain. *J Pain Symptom Management* 1999;18:382-385
12. Hugues A, Coote J. Arthropathy associated with treatment with mianserin. *Br Med J* 1986;292:1050
13. Ostensen M, Myhr K. Mianserin as a cause of arthritis. *Br J Rheumatol* 1991;30:74-75.
14. Otani K, Kaneko S, Tasaki H, Fukushima Y. Hepatic injury caused by mianserin. *Br Med J* 1989;299:519-521
15. Alstergren P, Koop S. Pain and synovial fluid concentration of serotonin in arthritic temporomandibular joint. *Pain* 1997;72:137-143
16. Fava M. New approaches to the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 (Suppl 1): 26-32