



Antipsikotik İlaçlar ve Periferik Ödem: Bir Derleme

Antipsychotic Drugs and Peripheral Edema: A Review

 Mehmet Hamdi Örum

Kahta Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Adıyaman, Türkiye

Copyright © 2020 by authors and Medical Records Publishing Inc.

Oz

Antipsikotikler, şizofreni ve bipolar bozukluk gibi çeşitli psikiyatrik bozuklukların tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Distoni, tardif diskinezi, akatizi, sedasyon, kilo artışı ve aritmi antipsikotiklerin yan etkileridir. Periferik ödem antipsikotiklerin bir diğer önemli istenmeyen yan etkisidir. İnterstisyel alanda normalde bulunması gerekenden daha fazla sıvı bulunması olarak tanımlanabilecek periferik ödemin hem birinci kuşak antipsikotikler hem de ikinci kuşak antipsikotiklerle ilişkisi bildirilmiştir. Bu yan etki, aşırı duyarlılık ve vazodilatasyon, doz-cevap ilişkisi, doz artırımı hızıyla ve alerjik reaksiyon modeliyle açıklanmaya çalışılmıştır. Hasta konforunu bozan bu yan etkinin ayırıcı tanısı ve olası risk faktörlerinin belirlenmesi önem arz etmektedir. Bu hastalar, multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalı ve müdahalede geç kalınmamalıdır. Hasta ve yakınlarının bu istenmeyen yan etkiye karşı uyarılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ödem, periferik ödem, antipsikotik ajanlar, yan etki

Abstract

Antipsychotics have been used for many years in the treatment of various psychiatric disorders such as schizophrenia and bipolar disorder. Dystonia, tardive dyskinesia, akathisia, sedation, weight gain, and arrhythmia are side effects of antipsychotics. Peripheral edema is another important undesirable side effect of antipsychotics. Peripheral edema, which can be defined as the presence of more fluid than normally required in the interstitial space, has been reported to be associated with both first-generation antipsychotics and second-generation antipsychotics. This side effect was tried to be explained with supersensitivity and vasodilation, dose-response relationship, rate of dose escalation, and allergic reaction model. The differential diagnosis of this side effect, which impairs patient comfort, and determination of possible risk factors are important. These patients should be handled with a multidisciplinary approach and should not be late in the intervention. Patients and their relatives should be warned against this undesirable side effect.

Keywords: Edema, peripheral edema, antipsychotic agents, side effect

GİRİŞ

Sıvı-Elektrolit Dengesi

Hücreler, interstisyel alan, kan ve büyük oranda sıvılardan oluşur. Yaşamın devam etmesi için bu sıvıların volüm, konsantrasyon ve kompozisyon açısından belli bir denge (homeostaz) halinde olması gerekmektedir. Total vücut ağırlığının erkeklerde %60'ı, kadınlarda %50' si sudan oluşur. Total vücut suyu (TVS) üç kompartmana bölünmüştür; plazma (intravasküler), interstisyel (hücreler arası) ve intrasellüler (İSS) (hücre içi) sıvı. Plazma ve interstisyel sıvı birlikte ekstrasellüler sıvı (ESS) olarak TVS'nin 1/3' ünü (total vücut ağırlığının %20

'sini) meydana getirir. Plazma bunun 1/4' ü (total vücut ağırlığının %5'i) ve interstisyel sıvı 3/4' ü (total vücut ağırlığının %15'i) kadardır. İntrasellüler sıvı ise TVS'nin 2/3' ünü (total vücut ağırlığının %40'ını) oluşturur (1, 2).

Vücut sıvı kompartmanları pozitif (katyon) ve negatif (anyon) yüklü partiküller sayesinde denge halindedir. İSS'nin temel katyonları potasyum ve magnezyum, temel anyonları ise fosfat ve sülfat ile proteinlerdir. ESS'nin temel katyonu sodyum, temel anyonları ise klor ve bikarbonattır. ESS ve İSS arasındaki konsantrasyon farkı hücre zarındaki adenozin trifosfat bağımlı sodyum-potasyum pompaları ile oluşturulur. Plazma protein içeriği interstisyel sıvıya göre daha fazladır. Su protein ve

Geliş Tarihi / Received: 08.05.2020 **Kabul Tarihi / Accepted:** 15.06.2020

Sorumlu Yazar /Corresponding Author: Mehmet Hamdi Örum, Kahta Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Adıyaman, Türkiye E-mail: mhorum@hotmail.com

Phone: +90 416 216 10 15/1186

iyonlara göre kompartmanlar arasında daha serbestçe hareket eder (3).

Osmotik Basınç, birim hacimdeki (litre) partiküllerin sayısı mmol/L olarak; elektrik yükünün sayısı mEq/L olarak ve osmotik olarak aktif iyon sayısı ise mOsm/L şeklinde ifade edilir. Osmolalitenin temel belirleyicileri sodyum, glukoz ve üre (BUN) konsantrasyonlarıdır. ESS ve İSS osmalalitesi 290–310 mOsm aralığında tutulur. ESS da sodyum artışı gibi bir osmotik basınç artışında, eşitlik sağlanana kadar su İSS'den ESS'ye doğru hareket eder. Buna benzer eşitlikler hidrostatik basınç ve onkotik basınç yasalarına göre sağlanır (1, 4).

Sıvı dengesinde önemli rol oynayan diğer iki faktör damar duvarı geçirgenliği ve lenfatik sistemdir. Lenfatik sistem, interstisyel boşluktan sıvı ve filtrelenmiş proteinleri toplar ve bunu dolaşıma geri döndürür (5). Bu hassas homeostazda meydana gelen herhangi bir rahatsızlık, interstisyel boşlukta ödem adı verilen sıvı birikmesine yol açar. Ödem vücudun herhangi bir bölümünü etkileyebilir ve altta yatan patolojiye bağlı olarak lokal şişlikten anazarka tarzı ödeme kadar geniş bir alana yayılabilir. Böcek ısırıkları lokal ödeme örnek verilebilir. Nefrotik sendromda ise anazarka tarzı ödeme görülür (6).

Periferik Ödem ve Etiyolojisi

Ödem, interstisyel alanda normalde bulunması gerekenden daha fazla sıvı bulunmasıdır. Kılcal filtrasyon, lenfatik drenaj sınırlarını aştığında ortaya çıkar ve belirgin semptomlara yol açar. Sistemik hastalık ile ilişkili iz bırakan ödem, zamanında tanı ve tedavi gerektirir. Periferik ödem sıklıkla klinisyen için bir ikilem yaratır, çünkü benign durumdan potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir dizi hastalığa kadar saptanabilen spesifik olmayan bir bulgudur. Ödemli hastaya rasyonel ve sistematik bir yaklaşımla yaklaşılmalıdır. Kalp yetmezliği, karaciğer hastalıkları, böbrek yetmezliği ve ilaçlar, periferik ödemin bazı nedenleridir (Tablo 1) (7).

İlaçlar periferik ödeme neden olabilir ya da mevcut olanı artırabilir (Tablo 2) (7). Kalsiyum kanal blokörleri gibi antihipertansif ilaçlar en sık periferik ödem nedenleridir. Kalsiyum kanal blokörlerinden dihidropiridinlerin, daha seçici arteriolar vazodilatasyon nedeniyle, fenilalkilamin veya benzotiazepin sınıflarından daha fazla periferik ödeme neden olduğu bildirilmiştir (8). Minoksidil ve diazoksit gibi doğrudan vazodilatörler, kan basıncı etkileri ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu yoluyla renal sodyum yeniden emilimini arttırır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, ödem oluşumundaki merkezi rolü nedeniyle daha az periferik ödeme neden olur (7). Troglitazon, rosiglitazon ve pioglitazon periferik ve pulmoner ödem ile ilişkilendirilmiştir (9). Bir diğer periferik ödem nedeni de antipsikotik ilaçlardır (10-12).

Tablo 1. Periferik Ödemin Nedenleri

Artmış kapiller hidrostatik basınç
Sistemik venöz hipertansiyon
Kalp yetmezliği
Konstriktif perikardit
Siroz/karaciğer yetmezliği
Plazma onkotik basıncında azalma
Protein kaybı
Preeklampsi
Nefrotik sendrom
Bölgesel venöz hipertansiyon
Derin ven trombozu
Kronik venöz yetmezlik
Kompartman sendromu
Azalmış protein sentezi
Siroz
Yetersiz beslenme
Artmış kılcal geçirgenlik
Alerjik reaksiyonlar
Yanıklar
Lokal enfeksiyonlar
Lenfatik obstrüksiyon
Lenfödem
Malignite
Radyoterapi
Artan plazma hacmi
Kalp yetmezliği
Böbrek yetmezliği
Gebelik
Adet öncesi ödem
İlaçlar

Tablo 2. Periferik Ödem ile ilişkili ilaçlar

Antipsikotikler
Antidepresanlar
Monoamin oksidaz inhibitörleri
Hormonlar
Antihipertansifler
Kortikosteroidler
Kalsiyum kanal blokörleri
Östrojen, progesteron
Hidralazin, minoksidil, diazoksit
Testosteron
Beta-blokörler
Steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar
Merkezi etkili ajanlar: klonidin, metildopa
Seçici olmayan siklooksijenaz inhibitörleri
Rezerpin, guanetidin
Seçici siklooksijenaz-2 inhibitörleri
Fenilbutazon, troglitazon, rosiglitazon, pioglitazon

Antipsikotik İlaçlar ve Ödem

Antipsikotikler (AP), şizofreni gibi psikotik bozukluklarda, bipolar bozukluk akut dönem tedavisinde, şiddetli anksiyete bozukluklarında ve depresif durumlarda kullanılan ilaçlardır (13, 14). İki grup AP ilaç vardır: birinci kuşak antipsikotikler (BKAP), ikinci kuşak antipsikotikler (İKAP). BKAP'lar, fenotiyazinler, bütirofenonlar, tiyoksantenler, dihidroindolonlar, dibenzepinler, difenilbütülpiperidinler gibi alt kimyasal gruplara ayrılırlar. Bu ilaçlar, dopamin yolağındaki dopaminerjik nörotransmisyonu azaltırlar. Yürüme ve hareketlerde yavaşlama, konuşma güçlüğü, uyku hali, ağız kuruluğu, bulanık görme, istemsiz kasılma gibi yan etkiler yapabilirler (15-17).

İKAP'lar, ilk olarak 90'lı yıllarda üretilmeye başlanmıştır. Serotonin-dopamin reseptör antagonistleri olarak da bilinirler. Dibenzepinler, benzisoksazol, tiyobenzodiyazepinler gibi kimyasal yapılarına göre sınıflandırılırlar. Dopamini seçici olarak beyin bazı bölgelerinde etkileyen ve serotonin üzerinden de dolaylı etkileri olan bu ilaçlar son 15 yıl içinde şizofreni ve bipolar bozukluk tedavisinde daha yoğun olarak kullanılmaya başlamıştır. Risperidon, olanzapin, ketiapin, aripiprazol, amisülprid, sertindol, ziprasidon gibi çeşitleri bulunmaktadır (18, 19). BKAP'ların yaptığı pek çok yan etkiyi yapmamasına rağmen, uyku ve iştah artışı, şişmanlık, üreme işlevlerinde bozulma gibi yan etkileri görülür (19, 20). Aslında İKAP olan klozapin, bazı özellikleri nedeniyle otoriteler tarafından diğer İKAP'lardan ayrı tutulur (21). Bir dibenzodiyazepindir ve dopamin, serotonin, histaminerjik ve adrenerjik reseptör antagonisti özellikleri bulunmaktadır. Bu özellikleri nedeniyle geniş bir etki alanı vardır. Klozapin, dopamin 4 ve 2 reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanırken dopamin 1, 3 ve 5 reseptörlerine daha düşük afinite ile bağlanır. Klozapinin yararlı etkileri muhtemelen onun mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik nöronlar üzerindeki seçici etkileri ile gerçekleşmektedir. Klinik ve deneysel çalışmalar klozapinin mezolimbik sistemde dopamini azaltırken prefrontal dopaminerjik aktiviteyi artırması sayesinde şizofreninin negatif semptomlarını azalttığını göstermektedir. Deneysel çalışmalar nigrostriatal dopaminerjik sistemin aktivitesi üzerinde daha düşük miktarda etki etmesi sayesinde klozapine bağlı ekstrapiramidal sistem yan etkilerinin daha az görüldüğünü göstermektedir. Sık görülen yan etkileri agranülozitoz, miyokardit, siyalore ve kilo alımıdır (21, 22).

Hem BKAP'lar hem de İKAP'ların bilinen bu yan etkilerinin yanında spesifik olmayan bir diğer istenmeyen yan etkileri periferik ödemdir (23). PubMed, EMBASE, and Google Scholar gibi ortamlarda "antipsikotik" ve "ödem" anahtar kelimeleri ile yapılacak kısa bir araştırma ile oldukça fazla olgu sunumuna ulaşılmaktadır. Bununla birlikte doğrudan bu konuyu ele alan derlemeler kısıtlıdır.

Katz ve ark. (24), risperidon kullanan ortalama yaşları 82 (yıl) olan kişilerde ilaca bağlı ödem prevalansını %15.8 olarak bildirmiştir. Katz ve ark. (24) bu yüksek

periferik ödem oranının, hasta grubunun kalp ve böbrek fonksiyonlarındaki sorunlar ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir. Ng ve ark. (25), olanzapin kullanan 49 ayaktan hastanın %57'sinde ödem, %10.2'sinde de şiddetli derecede ödem bildirmiştir. Bu çalışmadaki hasta grubunda hipertansiyon, kardiyovasküler problemler ve tiroid hormonu anormallikleri gibi eşlik eden tıbbi durumlar olduğu özellikle ifade edilmiştir. Hindistan'da psikiyatri polikliniği hastaları üzerinde yapılan uzunlamasına gözlemsel bir araştırma, hastaların %0.85'inde AP ile ilişkili pedal ödem bildirmiştir (26). Chen ve ark. (27)'in çalışmasına göre sırasıyla risperidon, olanzapin ve ketiapin ödemle en fazla ilişkilendirilen AP'lerdir. Çeşitli BKAP'ların da periferik ödeme neden olduğu ile ilişkili raporlara literatür vasıtasıyla ulaşılmaktadır.

Antipsikotiklere Bağlı Ödemin Klinik Özellikleri

AP'lerin alınmasından sonra ödemin başlangıç süresi 1 gün ila birkaç ay arasında değişebilmektedir. Umar ve Abdullahi (28) bu süreyi 22.9 gün olarak bildirmiştir. Birçok olgu bildiriminde bu süre ilk 4 hafta içerisinde kapsamaktadır. Chen ve ark. (27), derlemelerinde bu süreyi 25.8 gün olarak bildirmiştir.

AP'lere bağlı periferik ödem çoğunlukla her iki bacakta birlikte ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte vücudun diğer bölümlerinde de yalnız ya da pedal ödemle birlikte ortaya çıkabilir. Bu bölgeler arasında yüz, eller, periorbital bölge, kollar, gövdenin alt kısmı veya bunların kombinasyonları sayılabilir. Ödemin çözülme süresi 4 haftadan kısa bir zamanda gerçekleşmektedir ve bu süre ortalama 10.3 gündür (28).

Antipsikotiklere Bağlı Ödemin Mekanizması

AP'lere bağlı ödemin net bir mekanizması hala bilinmemektedir. Çeşitli teoriler ortaya atılmıştır (12). Aşırı duyarlılık ve vazodilatasyon teorisine göre, α -reseptörlerinin, antipsikotiklere karşı aşırı bir duyarlılığı vardır. Periferik vasküler sistemin α -reseptörleri vazodilatasyona neden olur ve böylece kılcal damarlarda vasküler direnci azalır, hidrostatik basıncı yükselir. Sonuç olarak, hidrostatik basınç etkisiyle sıvı intravasküler kompartımandan interstisyel alana geçiş yapar ve ödem ortaya çıkar (10). Doz-cevap (doz bağımlı) ilişkisi modeline göre, bir ilacın sabit dozlarda verilmesi, ödem oluşturma riskini azaltmaktadır. Bu model uzun etkili depo AP preparatları ile daha az ödem oluştuğunu iddia etmektedir. Buna dair bir araştırma tam olarak bulunmamakla birlikte, oral formları ödem oluşturduğu bilinen birçok AP'nin uzun etkili formlarının da ödeme neden olduğuna dair olgu bildirimleri bulunmaktadır (10-12). Bu modelin bir diğer iddiası da ilaç dozuna bağlı olarak ödem oluşma durumunun değiştiği yönündedir. Literatür incelendiğinde bu varsayımı destekleyen oldukça fazla veriye ulaşılmaktadır. Bu modele göre AP'ler renal dopamin 4 reseptörleri üzerindeki antagonistik etkileri ile sıvı-elektrolit dengesini değiştirebilmektedir (28). Tamam ve ark. (29), risperidon dozunun azaltılmasını takip eden birinci haftada ödemin ortadan kaybolduğunu

bildirmiştir. Bununla birlikte düşük doz AP ile ilişkili ödem bildirimleri de bulunmaktadır (28). Bazı teorisyenler AP ilişkili ödemin doz artırımı hızıyla ilişkili olabileceğini varsaymıştır (30). Kores Plesnicar ve ark. (31) ödem geliştiren hastaların risperidonunu 2 hafta içinde 2 mg'dan 6 mg'a titre ettiklerini bildirmiştir. Yaş, AP kullanım öyküsü, yan etki öyküsü, hastalığın şiddeti ve hızlı tedavi yanıtı ihtiyacı gibi çeşitli faktörler genellikle AP doz artırımı hızını belirler. İmmün reaksiyonlar da AP ilişkili ödem mekanizmasında rol oynayabilir (10, 28).

İKAP'lar, potansiyel olarak siklik adenosin monofosfat (AMP) seviyelerini artırabilir ve böylece serotonin 2 reseptörlerinin bloke ederek vasküler düz kasları gevşetebilir. İdiyopatik ödemi olan hastalarda yüksek plazma siklik AMP konsantrasyonları saptanmıştır. Muskarinik 1, histaminergic 1 ve serotoninergic 2 reseptörleri üzerindeki etkileriyle İKAP'ların, BKAP'lara göre daha fazla ödem ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (23).

Antipsikotiklere Bağlı Ödemin Risk Faktörleri

İleri yaş, özellikle şiddetli ödem için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte çocuk ve ergenlerde de AP'lere bağlı ödem bildirilmiştir. Chen ve ark. (27) AP'lere bağlı ödemde ortalama yaşı 44.1 yıl olarak; Umar ve Abdullahi (28), 44 yıl olarak bildirmiştir. Bazı çalışmalara göre kadın cinsiyet risk faktörüken, bazı çalışmalara göre yan etki cinsiyetten bağımsızdır (10-12). Advers ilaç reaksiyonları ve ilaç etkileşimleri de AP'lere bağlı ödemle ilişkili olabilir. İlaçların güvenli bir şekilde kullanılmalarının sağlanması amacıyla advers reaksiyonların ve yarar/risk dengelerinin sistematik bir şekilde izlenmesi, bu hususta bilgi toplanması, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi ve ilaçların yol açabileceği zararın en az düzeye indirilebilmesi için bildirimde bulunmak klinisyenlerin önemli bir sorumluluğudur. Ülkemizde farmakovijilans bildirimleri Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na yapılmaktadır (32).

Antipsikotiklere Bağlı Ödemde Hasta Yönetimi

AP kullanılan hastalarda olası ödeme karşı tedaviye başlamadan, başladıktan sonra ve tedaviyi sonlandırırken dikkatli olunmalıdır. Öncelikle hastaların ayrıntılı hastalık, ilaç ve aile öyküsü alınmalıdır. Alkol, sigara ve madde kullanımları sorgulanmalıdır. Hastanın sıvı alımı ve diyeti öğrenilmeli ve teyit edilmelidir. Mevcut hastalıkları, kullandığı ilaçlar belirlenmelidir. Fizik muayene yapılmalı, tam kan sayımı ve üre, elektrolitler, kreatinin, idrar analizi, karaciğer fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, protein ve lipid düzeylerini içeren biyokimya tetkikleri incelenmelidir. Akciğer grafisi, elektrokardiyogram, renal ultrasonografi ve alt ekstremitte doppler ultrasonografi tetkiklerine bakılmalıdır. Ödemin diürenal varyasyonu olup olmadığı sorgulanmalı ve tiroit fonksiyon testleri incelenmelidir. Tüm bu aşamalarda ilgili tıp dallarıyla bağlantı halinde olunmalı ve hastanın nörolojik muayenesi sürekli yapılmalıdır. Mevcut durum bir AP yan etkisi olarak

değerlendirildiğinde hastanın psikiyatrik durumu göz önünde bulundurularak mümkünse ilaç kesilmelidir. İlaç kesilmesi tıbbi olarak riskli bulunuyorsa doz azaltılmalı ve klinik ve laboratuvar olarak hasta sıkı takip altında tutulmalıdır. İlaç kesilmesinden sonra hastanın geçmişte kullandığı ilaçlar yeniden sorgulanmalı ve istenmeyen ödem yan etkisi daha düşük olan ilaçlar tercih edilerek, mümkünse düşük dozlarda ve yavaşça titre edilerek başlanmalıdır. Ödem takibi açısından gün gün ödem bir mezura ile ölçülmesi yararlı olabilir. Yeni ilaç başlandıktan sonra benzer yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Hasta ve yakınları benzer yan etkilere karşı uyarılmalıdır. Hastanın takibinde Naranjo Advers İlaç Reaksiyon Olasılık Ölçeği'nin kullanılması ilaç ile yan etki arasındaki ilişkinin şiddetinin belirlenmesi açısından önemlidir (10-12, 33).

SONUÇ

Antipsikotikler şizofreni başta olmak üzere birçok psikiyatrik bozukluktaki eşsiz tedavi rolleriyle günümüzde en sık reçete edilen psikotropik ilaçlardır. Periferik ödem, AP'lerin nadir olmayan bir istenmeyen yan etkisi olması ve ciddi semptomlara yol açması nedeniyle dikkate alınmalıdır. Hastaları rahatsız eden bu yan etkinin olası nedenlerinin dışlanması için ayrıntılı bir fizik, nörolojik ve psikiyatrik muayeneye ihtiyaç duyulmaktadır. Olası risk faktörleri belirlenmelidir. AP ilişkili periferik ödem AP'lerin herhangi bir dozunda görülmekle birlikte düşük doz ile başlangıç yapılması ve doz artırımının yavaş olması önerilir. Gerekli durumlarda çapraz titrasyon uygulanabilir. Komorbid hastalıklar ve ilaç kullanımları göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta multidisipliner yaklaşımla ele alınmalı ve sıkı takip edilmelidir. Hasta ve yakınlarının periferik ödem yan etkisiyle ilişkilendirilen ilaca karşı uyarılması ve varsa alerji veya ilaç yan etki kartına bu ilaç ve yan etkisinin eklenmesi gerekir. Antipsikotik ilişkili periferik ödem risk faktörlerinin, ayırıcı tanı araçlarının, tedavi olanaklarının ve bu istenmeyen yan etkinin uzun dönemdeki seyrinin belirlenmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Financial disclosures: All authors report no financial interests or potential conflicts of interest.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no competing interest.

REFERENCES

1. Walker MD. Fluid and electrolyte imbalances: Interpretation and assessment. J Infus Nurs. 2016;39(6):382-6.
2. Kear TM. Fluid and electrolyte management across the age continuum. Nephrol Nurs J. 2017;44(6):491-6.
3. Allen SJ. Fluid therapy and outcome: balance is best. J Extra Corpor Technol. 2014;46(1):28-32.
4. Akaishi T, Takahashi T, Nakashima I, Abe M, Aoki M, Ishii T. Osmotic pressure of serum and cerebrospinal fluid in patients with suspected neurological conditions. Neural Regen Res. 2020;15(5):944-7.
5. Grada AA, Phillips TJ. Lymphedema: Pathophysiology

- and clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(6):1009-20.
6. Schroth BE. Evaluation and management of peripheral edema. *JAAPA.* 2005;18(11):29-34.
 7. Cho S, Atwood JE. Peripheral edema. *Am J Med.* 2002;113(7):580-6.
 8. Halperin AK, Cubeddu LX. The role of calcium channel blockers in the treatment of hypertension. *Am Heart J.* 1986;111:363-82.
 9. Thomas ML, Lloyd SJ. Pulmonary edema associated with rosiglitazone and troglitazone. *Ann Pharmacother.* 2001;35:123-4.
 10. Orum MH, Han-Almis B, Karaca HT. Rapid onset of pedal edema associated with risperidone in two male patients: Simultaneous clinical cases. *J Mood Disord.* 2017;7(4):237-40.
 11. Han-Almis B, Orum MH. Olanzapine-induced bilateral pedal and pretibial edema. *Med Sci.* 2019;8(2):462-3.
 12. Örüml MH, Kara MZ. Zuklopentiksöl dekanolat uzun etkili depo enjeksiyon kullanımına bağılı yüz ve periferik ödem: Bir olgu sunumu. *Med J West Black Sea.* 2019;3(1):26-9.
 13. Ozen ME, Orum MH, Kalenderoglu A, Egilmez OB. Quetiapine-induced priapism. *Med Sci.* 2018;7(2):426-7.
 14. Aksoy I, Orum MH. Haloperidol decanoate-induced acneiform eruption: A case report. *Med Sci.* 2018;7(3):707-8.
 15. Ozen ME, Orum MH, Kalenderoglu A. Possible hiccup-inducing mechanism of aripiprazole: a case report. *Adiyaman Üni Sağılık Bilimleri Derg.* 2018;4(0):58-62.
 16. Örüml MH, Kara MZ. Oral risperidon kullanımına bağılı şiddetli hipoglisemi: Bir olgu sunumu. *Bozok Tıp Derg.* 2019;9(1):164-6.
 17. Hudepohl NS, Nasrallah HA. Antipsychotic drugs. *Handb Clin Neurol.* 2012;106:657-67.
 18. Siafis S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G. Antipsychotic drugs: From receptor-binding profiles to metabolic side effects. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(8):1210-23.
 19. Örüml MH. Ketiapin kullanımını ile ilişkili olabilecek lökopeni: Bir olgu sunumu. *Aegean J Med Sci.* 2019;2:74-6.
 20. Örüml MH, Eğilmez OB. Şizofreni tanılı bir hastada elektrokonvülsif tedavi ve paliperidon ile başarılı bir şekilde tedavi edilen Cotard sendromu: Bir olgu sunumu. *Fırat Tıp Dergisi.* 2020;25(2):108-10.
 21. Orum MH, Han-Almis B. Hyponatremia during treatment with the clozapine-amisulpride combination: A suspected association and improvement with dose reduction. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences.* 2019;2(32):171-4.
 22. Nucifora FC Jr, Mihaljevic M, Lee BJ, Sawa A. Clozapine as a model for antipsychotic development. *Neurotherapeutics.* 2017;14(3):750-61.
 23. Munshi S, Mukherjee S, Saha I, Sen S. Pedal edema associated with atypical antipsychotics. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(1):88-90.
 24. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: A randomized, double-blind trial. *Risperidone Study Group. J Clin Psychiatry.* 1999;60:107-15.
 25. Ng B, Postlethwaite A, Rollnik J. Peripheral oedema in patients taking olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003;18:57-9.
 26. Sengupta G, Bhowmick S, Hazra A, Datta A, Rahaman M. Adverse drug reaction monitoring in psychiatry outpatient department of an Indian teaching hospital. *Indian J Pharmacol.* 2011;43:36-9.
 27. Chen HJ, Lin ST, Hsu HC, Cheng KD, Tsang HY. Paliperidone-related peripheral edema: A case report and review of the literature. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34:269-71.
 28. Umar MU, Abdullahi AT. Self-limiting atypical antipsychotics-induced edema: Clinical cases and systematic review. *Indian J Psychol Med.* 2016;38(3):182-8.
 29. Tamam L, Ozpoyraz N, Unal M. Oedema associated with risperidone. A case report and literature review. *Clin Drug Invest.* 2002;22:411-4.
 30. Williams GD. Cross-reaction of angioedema with clozapine, olanzapine, and quetiapine: A case report. *Ment Health Clin.* 2019;9(5):315-7.
 31. Kores Plesnicar B, Vitorovic S, Zalar B, Tomori M. Three challenges and a rechallenge episode of angio-oedema occurring in treatment with risperidone. *Eur Psychiatry.* 2001;16:506-7.
 32. <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/18>. Erişim Tarihi: 29.05.2020.
 33. Kuppili PP, Nebhinani N, Jain S, Singhai K. Olanzapine associated palpebral edema: An uncommon adverse effect of a commonly prescribed drug. *Asian J Psychiatr.* 2018;36:60-1.