

Ketiapin Kullanımı ile İlişkili Mani: Olgu Sunumu



Dr. Birmay ÇAM¹, Dr. Şeref GÜLSEREN²

ÖZET

Günümüzde atipik antipsikotiklerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Yazında antipsikotik etkilerinin yanı sıra antimanik, antidepresan, anksiyolitik etkileri olduğu da gösterilen atipik antipsikotik tedaviyle ilişkili az sayıda mani/hipomani olgusu bildirilmiştir. Burada ketiapin dozunun 300mg/güne yükseltilmesinin ardından mani belirtileri gelişen, ketiapin tedavisinin kesilmesinin ardından mani belirtileri hızla kaybolan şizofreni tanısı olan bir olgu sunulmaktadır. Atipik antipsikotik ile ilişkili mani/hipomani gelişiminde 5HT_{2A} reseptörlerinin blokajı ve frontal dopamin salınımının disinhibisyonu sorumlu tutulmakla beraber mekanizma açık değildir. Atipik antipsikotik kullanımı sırasında klinisyenler hastaların duygudurum dalgalanmaları açısından dikkatli olmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Mani, şizofreni, ketiapin

SUMMARY

Mania Associated with Quetiapine Treatment

Presently, the use of atypical antipsychotics is getting increasingly widespread. There are several mania/hypomania cases that have been associated with atypical antipsychotic treatment that also display antimanic, antidepressive and anxiolytic effects in addition to their antipsychotic effects. In this study, a case of schizophrenia in which manic symptoms developed after increasing the dosage of quetiapine to 300mg/day, and subsequently disappeared after cessation of treatment is presented. Although the blockage of 5HT₂ receptors and the disinhibition of frontal dopamine secretion seemed to be the reasons for the development of the mania/hypomania related to atypical antipsychotics, the mechanism is not clear. During the use of atypical antipsychotics, clinicians should be cautious to patients' mood fluctuations.

Key Words: Mania, schizophrenia, quetiapine

GİRİŞ

Atipik antipsikotiklerin psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Pozitif belirtilerin yanı sıra negatif belirtilerde de düzelme sağlamaları, ekstrapiramidal sistem ve tardiv diskinezi yan etkilerinin daha düşük olması, hiperprolaktinemiye neden olmamaları atipik olarak adlandırılmalarına neden olmaktadır (Stahl 2008). Tüm atipik antipsikotikler, tipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında daha yüksek serotonin tip 2 (5HT₂) reseptör/dopamin tip 2 (D₂) reseptör antagonizması oranına sahiptir ve striatal dopamin sistemine karşılık mezolimbik sistem için daha özgüldür (Sadock ve Sadock 2007). Atipik antipsikotiklerin, şizofreni

başta olmak üzere, bipolar bozuklukta manik dönem tedavisinde ek veya tek tedavi olarak, duygudurum düzenleyici olarak, hem psikotik olmayan hem psikotik depresyonda antidepresan tedavinin güçlendirilmesinde; ayrıca psikozda depresif belirtilerin tedavisinde etkinliği gösterilmiştir (Rachid ve ark. 2004, Vieta ve Goikolea 2005, Nelson ve Papakostas 2009). Ketiapin, D₂ reseptörlerinden çok hızlı ayrılan, yapısı klozapine benzeyen bir dibenzodiazepindir. Psikotik bozuklukların yanı sıra bipolar bozukluk manik dönem, bipolar bozukluk depresif dönem ve bipolar bozuklukta duygudurum düzenleyici olarak, ayrıca dirençli depresif bozukluk ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde de etkinliğe sahip olduğu

Geliş Tarihi: 08.05.2012 - **Kabul Tarihi:** 08.03.2013

¹Uzm., Psikiyatri Kl., Gönen Devlet Hastanesi Balıkesir. ²Doç., Psikiyatri Bl., İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, İzmir.

Dr. Birmay Çam, e-posta: birmaycam@mynet.com

doi: 10.5080/u7047

gösterilmiştir (Post ve Calabrese 2004, Vieta ve Goikolea 2005, Gao ve ark. 2006, Nelson ve Papakostas 2009). Antipsikotik ajanların antidepresan etkisinin bulunması 'Manik kaymaya neden olur mu?' sorusunu akla getirmektedir. Yazında antipsikotiklere bağlı manik/hipomanik kayma bildirilen az sayıda olgu rapor edilmiştir. Ancak antipsikotiklerin son dönemde duyugudurum düzenleyici etkilerinin olduğunun da ileri sürülmesi konuyu karmaşıklştırmaktadır. Bu yazıda ketiapiin başlanmasının ardından manik belirtiler gösteren bir şizofreni hastası yazın ışığında tartışılmıştır.

OLGU

Kırk bir yaşında, çalışmayan, lise mezunu, bekâr, erkek hastanın ilk yakınmaları lise sonrası dönemde görüntüler görme, sesler duyma, aşırı dini uğraşlar, bir güç tarafından kendine hükmedildiğini düşünme şeklinde başlamış. Hastanın DSM-IV-TR'ye (Amerikan Psikiyatri Birliği 2005) göre paranoid tip şizofreni tanısıyla birçok kez yatış öyküsü mevcut . Hastalığı nedeniyle üniversiteye gidemeyen, askerlik yapamayan hasta son on yıldır klopabin 100mg/gün ve klorpromazin 400mg/gün tedavisi almaktaydı. Geçmişte EKT (elektrokonvülsif terapi) uygulandığı öğrenildi. Özgeçmişinde koroner arter hastalığı ve 3 paket/gün/20yıl sigara kullanımı mevcuttu. Koroner arter hastalığı nedeniyle uzun zamandır ramipril, metoprolol ve asetilsalisilik asit tedavisi almaktaydı. Alkol ve başka madde kullanımı yoktu. Soy geçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü yoktu. Tam kan tetkiki, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri normal sınırlar içerisindeydi. Polikliniğe kullanmakta olduğu ilaçları yazdırmak için başvurmuştu. Ruhsal durum muayenesinde bilinci açık, işbirliğine giriyor ve yönelimi tamdı. Kısıtlı duygulanım gözlemlendi, alınma sanrıları ve işitsel varsanıları mevcuttu, uyku ve iştahı olağandı. İntihar girişimi ve düşüncesi yoktu. Sosyal ve mesleki işlevselliği bozulmuştu. Koroner arter hastalığı nedeniyle dahiliye konsültasyonu istendi. Koroner arter hastalığı öyküsü olan hastada klorpromazin tedavisinin QT mesafesinde uzama, taşikardi, ortostatik hipotansiyon yapma riski olması nedeniyle (Sadock ve Sadock 2007) kesilmesi önerildi. Klorpromazin tedavisi iki hafta içinde kademeli olarak azaltılarak 10.09.2010 tarihinde kesildi. Bu esnada alınma sanrılarının şiddetinde artma oldu. Klopabinin metabolik sendrom riskini arttırması nedeniyle koroner arter hastalığı olan hastada klopabin artışı planlanmadı. Tedaviye ketiapiin 100mg/gün 14.09.2010 tarihinde eklendi, ketiapiin dozu kademeli olarak 300mg/güne yükseltildi. Bu döneme kadar herhangi bir manik bulgusu olmayan hastanın ketiapiin dozunun 300mg/güne yükseltilmesinin ardından bir hafta içinde DSM-IV-TR'ye (Amerikan Psikiyatri Birliği 2005) göre manik dönem ölçütlerine uyan öforik duyugudurum, büyülenme, kendine bakımda artış, para harcamada artış, uyku ihtiyacında azalma, cinsel istekte artış, hareketlilikte artış, konuşma miktarında artış olduğu saptandı. Young Mani Derecelendirme Ölçeği

(YMRS) (Karadağ ve ark. 2001) puanı 29 olarak kaydedildi. Hastanın yakınından alınan öykü derinleştirildiğinde dozu hakkında net bilgi alınamamakla beraber hastada geçmişte de ketiapiin kullanımı sırasında benzer mani bulgularının geliştiği öğrenildi. Ketapiin kullandığı dönem dışında başka manik dönem öyküsü alınmadı. Ketapiin tedavisinin kesilmesinin ardından üçüncü günde hastanın mani belirtileri tamamen yatıştı. YMRS puanı 4 olarak kaydedildi. Hastanın on sekiz aydır izlemi devam etmektedir ve izlem boyunca manik bulgu gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

Olguda mani belirtilerinin ketiapiin kullanımına bağlı olduğu düşünülmüştür. Manik belirtilerin ketiapiin tedavisinin 300mg/güne çıkılmasının ardından hızla bir hafta içinde ortaya çıkması, geçmişte de ketiapiin kullanımı sırasında mani bulgularının gelişmiş olduğu bilgisinin edinilmesi, ketiapiinin kesilmesinin ardından başka tedaviye gerek olmaksızın mani bulgularının hızlı biçimde düzelmesi mani bulgularının ketiapiine bağlı olduğu görüşümüzü desteklemektedir. Klorpromazin tedavisinin kesilmesinin de manik belirtilere neden olduğu düşünülebilir. Yazında klorpromazin kesimi ile tetiklenen mani olgusuna rastlanmamıştır. Ayrıca hastanın geçmişte klorpromazin tedavisi alırken ketiapiin eklenmesinin mani belirtilerine neden olması maninin ketiapiine bağlı olduğu görüşünü güçlendirmektedir. Hasta on yıldır klopabin 100mg/gün alıyordu, dozunda herhangi bir değişiklik yapılmamıştı, kullanımı düzenli idi. Tüm bunlar manik belirtilerin klopabine bağlı olmadığını düşündürmektedir. Yazında klopabine bağlı mani olgusuna rastlanmamıştır. Ayrıca hasta uzun zamandır aynı kardiyak ilaçları alıyordu, son zamanlarda bu ilaçlarda ve dozlarında herhangi bir değişiklik yapılmamıştı. Yazında metoprolol, ramipril ve asetilsalisilik asite bağlı mani vakasına rastlanmamıştır. Hastanın kullandığı ilaçlar arasında ilaç düzeylerinde değişikliğe neden olacak farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşime de rastlanmamıştır. Tüm bunlar mani bulgularının ketiapiine bağlı olduğunu düşündürmektedir. Tekrar ketiapiin başlanması ise yeni bir manik atağı tetikleyebileceği düşünülerek denenmemiştir. Aubry ve arkadaşları (2000) ilaçla ilişkili olayların değerlendirilmesi için 8 maddeden oluşan bir kılavuz önermişlerdir. Başlangıç öncesi belirtiler ve tanı, yan etki sırasında tanısız değerlendirme, başlangıca kadar geçen süre, doz, şüpheli tedavinin başlatılmasına kadar kullanılan ilaçlar, şu anda birlikte kullanılan ilaçlar, sonuç ve yeniden verme maddelerini içeren kılavuza göre değerlendirildiğinde bu olguda ketiapiin ile mani bulguları arasında yüksek derecede ilişki olduğu söylenebilir.

Yazında antipsikotik etkilerinin yanı sıra antimanik, antidepresan, anksiyolitik etkileri de olan atipik antipsikotiklere bağlı mani/hipomani olguları da rapor edilmiştir. Aubry ve

arkadaşları (2000), gözden geçirme yazısında 1966-1999 yılları arasında risperidon kullanımına bağlı on altı, olanzapin kullanımına bağlı on olguda manik/hipomanik belirtilerin geliştiğini rapor etmişlerdir. Rachid ve arkadaşları (2004) bu gözden geçirmeyi 2003 yılında güncellemiş 1999-2003 yılları arasında risperidon ile altı, olanzapin ile beş, ketiapin ile beş, ziprasidon ile on bir, flupentiksol ile altı ve amisülpirid ile bir yeni hipomani/mani olgusu bildirmişlerdir. Son olarak 2006 yılında Michalopoulou ve Lykouras (2006), 1994-2005 yılları arasında risperidon ile yirmi iki, olanzapin ile on dört, ketiapin ile beş, ziprasidon ile on bir ve amisülpirid ile bir olguda olmak üzere toplam 53 olguda atipik antipsikotiklere bağlı manik/hipomanik kayma bildirmişlerdir. Antipsikotik, mani, hipomani terimleri kullanılarak yazın taraması güncellenmiş, 2005-2011 yılları arasında ketiapin ile manik kayma bildirilen 3 yeni olguya daha rastlanmıştır (Erberk-Ozen N 2008, Nicolato ve ark. 2009). Ayrıca aripiprazol ve paliperidon ile tetiklenen mani/hipomani olguları da bildirilmiştir (Donohue 2010, Hsieh ve Liou 2010). Ancak yazında kısmi atipik kabul edilen ve antidepresan etkileri olan flupentiksol dışındaki tipik antipsikotiklere, ketiapine yapı olarak benzermesine ve antidepresan etkisi belirgin olmasına rağmen klozapine ve sertindole bağlı mani/hipomani olgusuna rastlanmamıştır (Aubry ve ark. 2000).

Yazında atipik antipsikotik kullanımı ile ilişkili mani olgularının %54'ünde şizofreni tanısı olduğu belirtilmektedir (Michalopoulou ve Lykouras 2006). Antipsikotiğe bağlı ikincil mani/hipomani gelişen şizofreni hastalarında risk faktörü olabilecek cinsiyet, yaş, şizofreni alt tipi, hastalık süresi gibi çeşitli demografik ve klinik parametreler araştırılmış ancak belirli bir risk faktörü saptanmamıştır (Aubry ve ark. 2000, Rachid ve ark. 2004). Ketiapin ile tetiklenen sekiz mani/hipomani olgusunun beşinin tanısı bizim olgumuzda olduğu gibi şizofreni idi. Ketiapin ile ilişkili manik/hipomanik belirtilerin iki gün ile üç hafta arasında başladığı, kullanılan ketiapin dozunun 100mg ile 600mg arasında değiştiği görülmektedir. Nitekim bizim olgumuzda ketiapin 100mg/gün dozunda başlanmış, iki hafta içinde 300mg/güne yükseltilmiş, 300mg'a yükseltilmesinin ardından bir hafta içinde mani belirtileri gelişmiştir. Yazında ketiapin ile tetiklenen mani/hipomani olgularının tedavisinde ketiapin dozunun azaltılması, kesilmesi, başka bir antipsikotik, benzodiazepin, duygudurum düzenleyici eklenmesi denenmiş, bir gün ile on gün içinde mani/hipomani belirtileri düzelmiştir (Rachid ve ark. 2004). Bizim olgumuzda ketiapin tedavisinin kesilmesi ile ek tedavi gerekmezsin üç gün içinde mani belirtileri kaybolmuştur. Bu durum maninin klorpromazin kesilmesinden çok ketiapine bağlı olduğu görüşünü desteklemektedir.

Atipik antipsikotiklere bağlı manik/hipomanik kayma için ileri sürülen temel mekanizma özellikle risperidon ve olanzapinde, düşük dozlarda D2 reseptörlerini değil 5HT2A

reseptörlerini bloke etmeleri, bu durumun frontal dopamin salınımının artması ve mani belirtilerine neden olmasıdır. Ketiapin, düşük 5HT2A/D2 bağlanma oranına sahiptir ancak düşük dozlarda 5HT2A reseptörlerine ilgisi D2 reseptörlerine kıyasla daha yüksek olup mani/hipomani gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Yüksek dozlarda dopaminerjik blokaj etkisi dopamin baskılanması etkilerini giderebilir. Ancak yazında bildirilen olgularda genellikle düşük dozların değil orta ve yüksek dozların kullanılmış olması antipsikotiklere bağlı mani/hipomani gelişiminde 5HT2A reseptör antagonizması dışında başka mekanizmaların da olabileceğini düşündürmektedir. Ketiapinin N-metaboliti desalkilketiapinin, norepinefrin gerialım transportuna ilgisi olmakla beraber sağlıklı kişilerde norepinefrin düzeyini artıracak yeterli plazma konsantrasyonlarına yükselemediği gösterilmiştir (Jensen ve ark. 2008, Nelson ve Papakostas 2009, Çetin 2010). Oldukça yüksek oranda manik/hipomanik kayma rapor edilen ziprasidon, yüksek 5HT2A ilgisine, 5HT2A/D2 bağlanma oranına sahiptir. Yüksek agonist 5HT1A ilgisi, noradrenerjik ve serotonerjik gerialım inhibisyonu antidepresan etkilerinden ve dolayısıyla manik/hipomanik kaymadan sorumlu olabilir. 5HT2A reseptör ilgisi bulunmayan amisülpirid ise presinaptik D2 ve D3 otoreseptör aktivitesi yoluyla prefrontal kortekste dopamin iletimini arttırmakta antidepresan etkiye ve dolayısıyla mani gelişimine neden olabilmektedir. Aripiprazol ile tetiklenen mani/hipomani olgularında D2 ve 5HT1 reseptörlerinin parsiyel agonizması yoluyla frontal dopamin salınımının artmasının sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (Rachid ve ark. 2004, Donohue 2010).

Son dönemde ketiapinin bipolar bozukluk idame tedavisinde tek başına ya da klasik duygudurum düzenleyicilerle birlikte etkili olduğuna dair yayınlar artmaktadır. Ketiapinin bipolar bozukluk idame tedavisindeki etki mekanizmasının net olmamakla beraber glutamat reseptörleri üzerinden olduğu ileri sürülmektedir. Ketiapin ve antipsikotikle tetiklenen mani olgularının çoğunun zaten hipoglutamaterjik oldukları düşünülen şizofreni hastalarında ortaya çıkması bu açıdan dikkat çekici ve araştırılması gereken bir alandır (Mundo ve ark. 2006).

Günümüzde atipik antipsikotiklerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Yazında antipsikotik etkilerinin yanı sıra anti-manik, antidepresan, anksiyolitik etkileri olduğu da gösterilen atipik antipsikotik tedaviyle ilişkili az sayıda mani/hipomani olgusu bildirilmiştir. Atipik antipsikotik kullanımı sırasında duygudurum dalgalanmaları açısından dikkatli olunmalıdır. Şizofreni tanılı hastalarda günlük uygulamada depresyon ya da hipomani/maninin ölçeklerle standart olarak taranması eşik altı depresyon ya da mani/hipomani tablolarının atlanmasını engelleyebilir. Atipik antipsikotiklere bağlı manik/hipomanik kaymanın mekanizmasını aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Amerikan Psikiyatri Birliği (2005) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Text Revision. 4. Baskı, Washington, DC.
- Aubry JM, Simon AE, Bertschy G (2000) Possible induction of mania and hypomania by olanzapine or risperidone: a critical review of reported cases. *J Clin Psychiatry* 61:649-55.
- Çetin M (2010) Tedaviye dirençli depresyonlarda yeni antipsikotiklerin yeri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 20 (Suppl.1):15-25.
- Donohue A (2010) First manic episode in a 55-year-old man after initiation of aripiprazole. *Psychiatry (Edmont)* 7:37-9.
- Erberk-Ozen N (2008) Manic symptoms probably associated with short-term low-dose quetiapine use. *Adv Ther* 25:53-8.
- Gao K, Muzina D, Gajwani P ve ark. (2006) Efficacy of typical and atypical antipsychotics for primary and comorbid anxiety symptoms or disorders: a review. *J Clin Psychiatry* 67:1327-40.
- Hsieh CH, Liou YJ (2010) Manic symptoms induced by paliperidone. *J Clin Psychopharmacol* 30:202-4.
- Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG ve ark. (2008) N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine re-uptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacol* 33:2303-12.
- Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F ve ark. (2001) Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nin Türkiye'de Geçerlik ve Güvenilirlięi. *Türk Psikiyatri Derg* 13:107-14.
- Michalopoulou PG, Lykouras L (2006) Manic/hypomanic symptoms induced by atypical antipsychotics: a review of the reported cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30:549-64.
- Mundo E, Cattaneo E, Zanoni S ve ark. (2006) The use of atypical antipsychotics beyond psychoses: Efficacy of quetiapine in bipolar disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2:139-48.
- Nelson JC, Papakostas GI (2009) Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 166:980-91.
- Nicolato R, Ferreira Rde A, Fonseca EV ve ark. (2009) Mania induced by quetiapine in patients with schizoaffective disorder, depressive type: a case report. *Rev Bras Psiquiatr* 31:286-7.
- Post RM, Calabrese JR (2004) Bipolar depression: the role of atypical antipsychotics. *Expert Rev Neurother* 4 (6 Suppl. 2):27-33.
- Rachid F, Bertschy G, Bondolfi G ve ark. (2004) Possible induction of mania or hypomania by atypical antipsychotics: an updated review of reported cases. *J Clin Psychiatry* 65:1537-45.
- Sadock BJ, Sadock VA (2007) Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (Çev. A Bozkurt, H Aydın). 8. Baskı, Güneş Kitabevi.
- Stahl SM (2008) Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications, 3. Baskı. Cambridge University Press, Cambridge, New York, s. 327-78.
- Vieta E, Goikolea JM (2005) Atypical antipsychotics: newer options for mania and maintenance therapy. *Bipolar Disord* 7 (Suppl. 4) 21-33.