

BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN BİR ERGENDE OLANZAPİN TEDAVİSİNE BAĞLI MASİF SERUM KREATİN KINAZ YÜKSEKLİĞİ

Canan TANIDIR*, Tuğba ESEROĞLU**, Sema BOZBEY**, Hilal ADALETLİ*,
Özden Şükran ÜNERİ***

Yazıda atipik antipsikotiklere bağlı serum kreatin kinaz (CK) değerlerinin yükseldiğini gösteren olgu sunumları mevcuttur. Bu yazıda kısa süreli olanzapin tedavisi sonrası serum CK değeri 32440 U/L düzeyine (normal değerler: 30-200 U/L) çıkan bipolar bozukluk tanılı ergen bir olgunun klinik seyri, ayırıcı tanısının ve CK yükselmesinin mekanizmasının tartışılması amaçlanmıştır. Antipsikotiklere bağlı CK yükselmesinin mekanizması net değildir ancak bu gibi olgularla karşılaşıldığında, olabilecek diğer tıbbi sebepler dışlanmışsa, ilacın kesilerek belirli aralıklarla kan değerlerinin izlenmesi yeterli gibi görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Antipsikotikler, olanzapin, kreatin kinaz, bipolar bozukluk.

SUMMARY: MASSIVE SERUM CREATINE KINASE ELEVATION DUE TO OLANZAPINE TREATMENT IN AN ADOLESCENT WITH BIPOLAR DISORDER

There are case reports that indicate creatine kinase (CK) elevation due to atypical antipsychotic treatment in literature. In this article we aimed to discuss the clinical course, differential diagnosis and the mechanism of CK elevation in an adolescent with bipolar disorder whose serum CK levels increased to 32440 U/L (normal range: 30-200 U/L) after short-term olanzapine treatment. The mechanism of CK elevation due to antipsychotic use is not clear; however currently, when compared to cases like this presented one, it seems adequate to stop the antipsychotic medication and monitor serum CK levels periodically if other possible medical causes are excluded.

Key Words: Antipsychotics, olanzapine, creatine kinase, bipolar disorder.

GİRİŞ

Kreatin kinaz (CK), özellikle kas ve beyin olmak üzere birçok hücrenin enerji metabolizmasında önemli olan bir hücre içi enzimdir. İskelet kası tipi (CK-MM), kalp kası tipi (CK-MB) ve beyin tipi (CK-BB) olmak üzere üç izoenzimi bulunmaktadır. Kas travması, intramuskuler enjeksiyon, zorlu egzersiz, fiziksel ajitasyon, hiperaktivite, alkol alımı ve bazı ilaçlar sonrası serum CK değerleri yükselebilir (Saatçioğlu ve ark. 2010). Ayrıca hipotiroidizm durumlarında ve akut psikiyatrik hastalarda da serum CK değerleri yüksek bulunabilir (Melkersson 2006).

Yazıda atipik antipsikotiklere bağlı serum CK değerlerinin yükseldiğini gösteren olgu sunumları mevcuttur (Erdoğan ve Çelikel Çam 2012,

Marcus ve ark. 1999, Meltzer ve ark. 1996). Diğer atipik antipsikotiklere oranla olanzapin tedavisi sırasında bu durumun daha sık görüldüğü bildirilmektedir (Holtmann ve ark. 2003).

Olanzapin thienobenzodiazepin grubuna ait atipik bir antipsikotiktir ve şizofreni ve bipolar bozukluk tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Olanzapinin, dopamin (D1, D2, D3, D4), serotonin (5-HT_{2A/C}, 5-HT₃, 5-HT₆), muskarinik (M1), histaminik H₁ ve alfa 1 adrenerejik reseptörlere yüksek afinitesi olduğu gösterilmiştir. Bu reseptörlere olan etkinliği nedeniyle kilo alımı, sedasyon, ağız kuruluğu, prolaktin artışı ve ekstrapiramidal sistem belirtileri (EPS) gibi çeşitli yan etkiler gösterdiği bilinmektedir (Dankı ve ark. 2006).

Bu yazıda kısa süreli olanzapin tedavisi sonrası serum CK değeri 32440 U/L düzeyine (normal değerler: 30-200 U/L) çıkan bipolar bozukluk tanılı on altı yaşında erkek bir hastanın klinik

*Uzm. Dr., Prof.Dr.Mazhar Osman Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları E.A.H., İstanbul

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Bölümü, İstanbul

**Arş. Gör. Dr., Prof.Dr.Mazhar Osman Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları E.A.H., İstanbul

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Bölümü, İstanbul

***Doç.Dr., Prof.Dr.Mazhar Osman Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları E.A.H., İstanbul Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Bölümü, İstanbul

TANIDIR VE ARK.

seyri, ayırıcı tanısı ve CK yükselmesinin mekanizması tartışılacaktır.

OLGU

16 yaşında erkek hasta, lise 3. sınıfta okuyor, tek çocuk, ailesiyle yaşıyor. Olgu son bir haftadır internet üzerinden tanımadığı insanlarla konuşma, internet oyunlarında para ile bazı şeyler satın alma, aşırı sinirlilik, ailesiyle kavga etme, günde sadece iki saat uyuma, aşırı hareketlilik, dikkatini hiçbir şeye yoğunlaştıramama şikâyetleri ile ailesi tarafından polikliniğimize getirildi. Olgunun iki ay önce hiçbir şeyden zevk almama, uykuya dalmakta zorluk, iç sıkıntısı, konsantrasyon bozukluğu belirtileri ile ilk defa bir psikiyatriste başvurmuş olduğu ve paroksetin 20 mg/gün başlandığı öğrenildi. Ailesi tarafından, bir aylık paroksetin kullanımı sonrasında olguda, uyku ihtiyacında azalma, sinirlilik, hızlı ve çok fazla konuşma, yeni ilgi alanlarına yönelme gibi yeni ortaya çıkan belirtiler olduğu ifade edildi. Son iki yılda olgunun daha hareketli ve enerjik olduğu, daha az uyuduğu 4-5 dönem tariflenmekteydi ve son bir yıldır da hastanın ders başarısında düşme olduğu, gün içinde sayfalarca senaryolar yazdığı öğrenildi. Özgeçmişinde, miadında, vajinal yolla 3600 gr olarak doğmuştu. Perinatal dönemde sorun tariflenmedi. Nöromotor ve sosyal gelişimi annesi tarafından normal olarak anlatıldı. Çocukluğunda tonsillektomi ve keratokonus operasyonu geçirmişti. Soy geçmişinde anne-babada ve diğer akrabalarda önemli bir tıbbi hastalık veya herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü yoktu. Bipolar duygudurum bozukluğu-manik atak ön tanısı düşünülen hastanın kullanmakta olduğu paroksetin kesilip risperidon başlandı. Risperidon 2 mg/gün ile siyalore, baş dönmesi, konuşma güçlüğü gibi yan etkiler gelişmesi nedeniyle risperidon tedavisi birkaç gün sonra kesilerek hastaya olanzapin 10 mg/gün başlandı. Takibinde irritabilitesinde ve riskli davranışlarında artış saptanan hastanın yataklı servisimize yatışı yapıldı. Servisteki ruhsal durum muayenesinde hastanın bilinci açıktı, kısmen işbirliğine giriyordu, oryantasyonu

tamdı, özbakımı ortaydı, görüşmeye isteksizdi. Psikomotor aktivitesi artmış, görüşmeyi sürdürmekte zorlanıyordu. Konuşma hızı ve miktarı artmıştı. Çağrışımları hızlanmıştı ancak amaca yönelebiliyordu. Duygudurumu eleve, duygulanımı irritablardı. Düşünce içeriğinde bilgisayar oyunları ile ilgili temalar vardı. Hezeyan, obsesyon, varsam tariflemiyordu. Zeka düzeyi kronolojik yaşı ile uyumluydu. Dikkati çabuk dağılıyordu. İlgörüsü yoktu. Hastada bipolar duygudurum bozukluğu-manik atak tanısı düşünüldü ve hastanın olanzapin tedavisine lityum eklenmesi planlandı. Serviste ilk gün yapılan rutin incelemelerinde CK:17024 (normal değerler: 30-200 U/L), AST:389, ALT:185, LDH:829 saptanan hastanın diğer tetkikleri normal sınırlardaydı. CK yüksekliği nedeniyle nöroleptik malign sendrom gelişme olasılığı düşünülerek lityum başlanmadı ve olanzapin tedavisi kesildi. Vital bulguları takibe alındı. Hastanın vital bulguları takip süresince normal sınırlarda seyretti. Herhangi bir bilinç değişikliği gözlenmedi. Günlük hemogram, biyokimya ve tam idrar takibi yapıldı, bir aylık takibi boyunca lökositoz saptanmadı. Ekstrapiramidal bulguları olmadı. Hastada ilaç tedavisine veya belirgin olarak artmış psikomotor aktiviteye bağlı rabdomiyoliz olabileceği düşünüldü. Kas yıkımına bağlı artmış miyoglobününün akut tübüler nekroz yapma riski nedeniyle 3000 cc/gün hidrasyon sağlandı ve aldığı-çıkardığı sıvı miktarı takip edildi. Rabdomiyolizi doğrulamak için idrar rengi takip edildi ve idrarda strip ile miyoglobüri bakıldı. Olgumuzda idrar rengi sarı renkteydi ve strip ile bakıldığında idrarda miyoglobün negatif olarak geldi. Serum CK değeri yatışın altıncı gününde maksimum seviyeye çıkarak 32440 U/L düzeyine ulaştı. Bugünden sonra kademeli olarak azalmaya başladı. Hastanın AST, ALT değerlerinin de yüksek olması nedeniyle toksik hepatiti dışlamak amaçlı üst batın USG yapıldı, herhangi bir patoloji saptanmadı. İnfluenza (H1N1) virüsüne bağlı olarak gelişebilen CK yüksekliğini dışlamak için nazofarinksten sürüntü örneği alındı. Mikrobiyoloji sonucu negatif olarak geldi. Hastanın yatışın 18. günündeki muayenesinde

psikiyatrik belirtileri kısmen azalmakla birlikte devam etmekteydi. Serviste çok hareketli olduğu ve sürekli diğer hastaları rahatsız edip, onlara küfür ettiği için CK, AST, ALT düzeyleri normal sınırlara henüz ulaşmamış olmasına rağmen hastaya ketiyapın 50 mg/gün tedavisi başlandı ve yakın takibine devam edildi. Ketiyapın, duygudurum düzenleyici özelliğinden ve düşük ekstrapiramidal sistem yan etkilerinden dolayı tercih edildi. Yüksek olan kan değerleri düşmeye devam etti ve hastanın manik belirtilerinde de 50 mg/gün ketiyapın ile hızlı bir düzelmeye görüldü. Yatışının 30. gününde hastanın kan değerleri normal sınırlara ulaştı. Ketiyapın 100 mg/gün'e yükseltilerek hasta taburcu edildi ve ayaktan poliklinik takibine alındı.

Hastanın bir aylık kan değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Tablo 1: Hastanın Belli Aralıklarla Bakılan Serum Enzim Düzeyleri

	ilk gün ^a	4. gün	6. gün	12. gün	15. gün	18. gün ^b	30. gün
CK	17024	11588	32440	16625	5447	2813	171
LDH	829	838	1278	847	488	398	-
AST	389	253	601	366	147	93	21
ALT	185	178	229	267	173	134	29

2 günlük olanzapin 10 mg/gün kullanımı sonrası ölçülen değerler

Ketiyapın 50 mg/gün başlanılan gün ölçülen değerleri

TARTIŞMA

Bu olgu sunumunda bir atipik antipsikotik olan olanzapin kullanımı sonrasında gelişen benign CK yüksekliği ele alınmıştır ve ayırıcı tanıya nasıl gidildiği ve CK yüksekliğinin olası mekanizmaları tartışılmak istenmektedir.

Olgumuzda CK yüksekliği tespit edildiğinde ilk olarak nöroleptik malign sendrom (NMS) ta-

nıma yönelik değerlendirme yapılmıştır. NMS çoğunlukla kendisini ekstrapiramidal bulgular, kan basıncı değişiklikleri, bilinç değişikliği, hiperrefleksi ve CK yüksekliği şeklinde gösteren nöroleptik tedavinin nadir, ancak ciddi bir yan etkisidir (İşeri ve Selekler 2005). NMS herhangi bir antipsikotikle küçük dozlarda bile görülebilmektedir (Trollor ve ark. 2009). Antipsikotik kullanan hastalarda NMS'den şüphe edildiğinde CK düzeyinin belirli aralıklarla ölçülmesi gerekmektedir. Olgumuzda bir günlük olanzapin kullanımı sonrasında görülen CK yüksekliği dışında NMS kriterlerini karşılayan başka bir belirti ve bulgu saptanmamıştır.

Pandemik influenza A (H1N1) virüsü, sıklıkla mevsimsel gribe benzer üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularına yol açsa da, virüs ile ilişkili ölümcül olabilen pnömoni, ensefalit, miyokardit ve rabdomiyoliz gibi komplikasyonlar gelişebil-

mektedir (Ergül ve ark. 2011). Olgumuzda yakın zamanda geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsünün olmaması, gribe ait diğer belirtilerin olmaması ve nazofarinks sürüntüsünde virüsün saptanmaması nedeniyle bu tanı dışlanmış oldu.

Hastada CK artışına neden olabilecek travma, yakın zamanda geçirilmiş operasyon, intramusküler enjeksiyon, hipotiroidi, kas hastalığı öy-

TANIDIR VE ARK.

küsü bulunmamaktaydı. Ancak yazında ilaçlara bağlı veya aşırı egzersiz sonrası da rabdomyoliz gelişebileceğinden ve serum CK değerinin yükselebileceğinden bahsedilmektedir (Saatçioğlu ve ark. 2010). Olgumuzda olanzapin kullanım öyküsü olması ve olgunun aşırı hareketli olması nedeniyle rabdomyoliz ön tanısı düşünüldüğüne buna yönelik ileri araştırma yapılmıştır. Rabdomyoliz, iskelet kası hasarı sonucu hücre içeriğinin plazmaya salınması sonucu oluşur. Bu içerik miyoglobinin, CK, aldolaz, LDH, AST ve potasyumdan oluşmaktadır. Salınan maddelerin artmış plazma seviyeleri, kas ağrıları, güçsüzlük klinisyene rabdomyolizi düşündürür. Miyoglobinin nedeniyle idrar çay rengini alır (Marcus ve ark. 1999). Hastamızda kas yıkımını düşündüren kas ağrısı, kas güçsüzlüğü gibi şikâyetlerin hiçbiri olmadı. Fizik muayenesinde kas gücü tam olarak değerlendirildi. İdrarda miyoglobin saptanmadı ve idrar rengi normal olarak değerlendirildi.

Yazında antipsikotiklerle serum CK değerinin yükseldiği birçok olgu bildirilmiştir (Holtmann ve ark. 2003, Klein ve ark. 2006, Marcus ve ark. 1999, Meltzer ve ark. 1996). Yazında olanzapine bağlı CK yüksekliği gelişen ve olanzapin tedavisi kesildikten sonra iki hafta boyunca CK değerinin yükselmeye devam ettiği bir olgu bildirilmiştir. Yazarlar olanzapinin uzun yarılanma ömrü olduğunu, kesilmesinden sonra farmakokinetik etkilerinin ve plazma klirensinin iki haftaya kadar uzayabileceğini ve yükselmeye devam eden CK değerinin olanzapinin reziduel etkilerine bağlı olabileceğini bildirmiştir (Punukollu ve Rutterford 2008). Bizim olgumuzda da CK değerindeki artış olanzapin kesildikten sonra altıncı güne kadar devam etmiş ancak daha sonra kademeli bir şekilde azalarak normal değerlere inmiştir.

Yazındaki olgulardan birisinde olanzapine bağlı CK yüksekliği, antipsikotiğe bağlı rabdomyoliz olarak değerlendirilmiştir (Erdoğan ve Çelikel Çam 2012). Bizim olgumuza benzer şekilde bu olguda da miyoglobinin, böbrek fonksiyonların-

da bozulma, elektrolit dengesizliği saptanmamıştır. Biz olgumuzda miyoglobinin olmaması ve rabdomyolize ait klinik belirtilerin olmaması nedeniyle rabdomyolizi dışlamış olsak da, yazında rabdomyolizin klinik bulgularının çok çeşitli olabileceğini (Poels ve Gabreëls 1993) ve bu durumun rabdomyolizin geniş klinik spektrumu içinde kabul edilebileceğini bildiren yayınlar da vardır (Marcus ve ark. 1999). Meltzer ve arkadaşları antipsikotiklere bağlı CK yüksekliğinin, rabdomyolizden farklı olduğunu ve hücre nekrozu olmaksızın antipsikotiklerin hücre zarı geçirgenliğini bazı enzimlerle özgül olarak değiştirerek serum CK düzeyini yükselttiğini iddia etmiştir (Meltzer ve ark. 1996). Antipsikotiklerin hücre zarı geçirgenliğini nasıl değiştirdiği konusunda henüz net bir bilgi yoktur. Olası mekanizmanın şu şekilde olduğu düşünülmektedir; kas hücre membranında saptanmış olan 5-HT_{2A} reseptörünün atipik antipsikotikler tarafından bloke edilmesi sonrası sarkolemma geçirgenliğinde bir artış olmaktadır ve bu nedenle kas hücrelerinde yıkım olmaksızın kas hücre geçirgenliğindeki artış nedeniyle hücre içi enzimler plazmaya çıkmaktadır (Meltzer 2000). Meltzer ve arkadaşlarının yayınladığı antipsikotik kullanımına bağlı CK yüksekliği gelişen 10 olguda da miyoglobinin, elektrolit dengesizliği, böbrek fonksiyonlarında bozulma saptanmamıştır (Meltzer ve ark. 1996).

Sonuç olarak antipsikotiklere bağlı CK yükselmesinin mekanizması net değildir. Bizim olgumuzda olduğu gibi yazındaki hemen hemen tüm olgularda CK yüksekliğinin benign olduğu ve ilişkili böbrek hasarının minimal olduğu söylenebilir. Bu gibi olgularla karşılaşıldığında, olabilecek diğer tıbbi sebepler dışlanmışsa, ilacın kesilerek belirli aralıklarla kan değerlerinin izlenmesi yeterli gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

Dankı D, Dilbaz N, Okay İT (2006) Valproata ek olarak düşük doz olanzapin kullanımına bağlı şiddetli ekstrapiramidal bulgular: bir olgu. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 16:42-46.

Erdoğan S, Çelikel Çam F (2012) Massive creatine kinase and hepatic enzyme elevation due to quetiapine and valproic acid treatment: a case report. *Nöropsikiyatri Arşivi* 49:238-240.

Ergül Y, Nişli K, Durmuş MS ve ark. (2011) Pandemik İnfluenza A (H1N1) virüsü ile ilişkili akut miyoperikardit. *Türk Pediatri Arşivi* 46: 337-339.

Holtmann M, Meyer AE, Pitzer M ve ark. (2003) Risperidone-induced marked elevation of serum creatine kinase in adolescence. *Pharmacopsychiatry* 36:317-318.

İşeri P, Selekler M (2005) Nöroleptik malign sendrom. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 1:39-42.

Klein JP, Fiedler U, Appel H ve ark. (2006) Massive creatine kinase elevations with quetiapine: report of two cases. *Pharmacopsychiatry* 239:39-40.

Marcus EL, Vass A, Zislin J (1999) Marked elevation of serum creatine kinase associated with olanzapine therapy. *Ann Pharmacother* 33:697-700.

Melkersson K (2006) Serum creatine kinase levels in chronic psychosis patients—a comparison between atypical and

conventional antipsychotics. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 30:1277-1282.

Meltzer HY (2000) Massive serum creatine kinase increases with atypical antipsychotic drugs: what is the mechanism and the message? *Psychopharmacology(Berl)* 150:349-350.

Meltzer HY, Cola PA, Parsa M (1996) Marked elevation of serum creatine kinase activity associated with antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology* 15: 395-404.

Poels PJ, Gabreëls FJ (1993) Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 95:175-192.

Punukollu B, Rutherford H (2008) Serum creatine kinase elevation associated with olanzapine treatment. *BMJ Case Rep.* 2008:bcr0620080040. doi: 10.1136/bcr.06.2008.0040.

Saatçioğlu Ö, Yıldız BS, Gökçe E ve ark. (2010) Rabdomiyoliz, alkole bağlı rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği. *Anatol J Clin Investig* 4:70-79.

Trollor JN, Chen X, Sachdev PS (2009) Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS Drugs* 23:477-492.