

# BİPOLAR I BOZUKLUĞU OLAN İKİ ERGEN OLGUDA DUYGUDURUM DÜZENLEYİCİ İLE BİRLİKTE OLANZAPİN KULLANIMI\*

F.Neslihan İnal Emiroğlu\*\*, Burak Baykara\*\*\*, Ayşen Baykara\*\*\*\*

## ÖZET

Bu çalışmada kliniğimizde izlenen iki akut manili ergende, duygudurum düzenleyiciye ek olanzapin kullanımının etkinliği ve yan etkileri araştırılmıştır. Olgular ile Washington Üniversitesi Çocuk ve Gençler İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Ölçeği (WASH-U-KSADS) ne göre görüşülmüş, birinci olgu manik epizod, ikinci olgu mikst epizod olarak değerlendirilmiştir. Olguların her ikisi de Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ), elektroensefalografi (EEG) ve laboratuvar tetkikleri ile izlenmiştir. Ayrıca olgulardan ikincisi depresif belirtilerinden dolayı Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (ÇDÖ) ile de değerlendirilmiştir. Birinci olgu lityum ve olanzapin (10 mg/g), ikinci olgu valproat ve olanzapin (5mg/g) ile tedavi edilmiştir. Birinci olguda YMDÖ'de başlangıca göre belirgin bir değişime (%63,6) ve ikinci olguda da başlangıca göre YMDÖ (%69,2) ve ÇDÖ (%70,3)'de belirgin bir değişime görülmüştür. Her iki olguda da gözlenen tek önemli yan etki kilo artışıdır. Bipolar bozuklukta yardımcı ilaçlar olarak atipik antipsikotiklerin yararlı olabileceği gösterilmiştir. Ancak çocuk ve ergenlerde atipik antipsikotik kullanımına yönelik daha çok araştırmaya gereksinim vardır.

**Anahtar sözcükler:** Bipolar bozukluk, ergen, olanzapin.

## SUMMARY: OLANZAPINE AS AN ADJUNCT THERAPY TO MOOD STABILIZERS IN THE TREATMENT OF TWO ADOLESCENTS WITH BIPOLAR I DISORDER

This study was designed to evaluate efficacy and tolerability of olanzapine as an adjunct therapy to mood stabilizers in the treatment of two adolescents with acute mania who were followed in our institution. Both cases were interviewed with Washington University Kiddie and Young Adult Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (WASH-U-KSADS). The first case had a manic episode, and the second case had a mixed episode. Young Mania Rating Scale (YMRS), electroencephalography (EEG) and laboratory tests were used to evaluate the efficacy and the tolerability of the treatment. Additionally, during follow up, Depression Inventory for Children (CDI) was used for the second case who had depressive symptoms. The first case was treated with lithium and olanzapine (10 mg per day) and the second case was treated with valproate and olanzapine (5 mg per day). There was a significant change (%63,6) from baseline in YMRS total score for the first case and there was a significant change from baseline in both YMRS total (%69,2) and CDI (%70,3) scores for the second case. A significant improvement in psychosocial functioning was observed in both cases. The only important side effect was weight gain. It has been suggested that atypical antipsychotics may be useful as an adjunct to mood stabilisers in bipolar disorder. However, further research is warranted regarding the use of atypical antipsychotics in children and adolescents.

**Key words:** Bipolar disorder, adolescent, olanzapine.

## GİRİŞ

Yeni bir atipik antipsikotik olan olanzapinin, yapılan araştırmalarda depresif ve şizoafektif bozukluğu olan hastalarda duygudurum düzenleyici rolü olduğu saptanmıştır (Tollefson ve ark. 1998, Tohen ve ark.1997). Ayrıca akut manide erişkinlerde yapılan çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar, olanzapinin plaseboya üstünlüğü ile sonuçlanmıştır (Tohen ve ark. 1999, Tohen ve

ark. 2000). Bu bilgiler ışığında, bipolar bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde yapılan açık uçlu bir çalışmada olanzapin monoterapi olarak kullanılmış, olgularda belirgin klinik düzelme saptanmıştır (Frazier ve ark. 2001). Benzer olarak akut manili yada manik ergenlerde olanzapinle yapılan çalışmalar bu ilacın belirgin etkinliğini bildirmiştir (Soutullo ve ark. 1999, Khouzam ve ark. 2000). Bu nedenlerle, çalışmadaki amacımız Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniği'ne başvuran akut mani tablosundaki iki ergende duygudurum düzenleyici ajanla birlikte olanzapin tedavisinin etkinliğinin ve yan etkilerinin değerlendirilmesidir.

\* Bu çalışma 12.Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

\*\* Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, İzmir.

\*\*\* Arş. Gör. Dr., Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, İzmir.

\*\*\*\* Prof.Dr., Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, İzmir.

## İZLEM

Olguların tanısı Washington Üniversitesi Çocuk ve Gençler İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Ölçeği uygulanarak ve klinik görüşme ile kesinleştirilmiştir. Bu ölçek 1994'te Geller ve arkadaşları tarafından geliştirilen, yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir.

Çocuk ve Gençler İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Ölçeği'nden (KSADS) (Puig-Antich ve Ryan 1986) köken almaktadır. Birbirini izleyen maddeler her bir belirtinin şiddetini ve süresini ölçer. Likert tipi 0-8 arasında puanlandırma ile her bir belirti derecelendirilmektedir. 0-3 arası puanda belirti yok, 3 puan belirti ılımlı düzeyde, 3'ün üzerinde ise şiddetli düzeyde olarak değerlendirilmektedir. Bu ölçek hem çocuk ve ergenlerle, hem de annelere görüşülerek uygulanmaktadır. En sonda yer alan genel kanı bölümünde, tüm bu belirti ve döngü değerlendirmeleri, okul ve öğretmenden alınan bilgiler ve gerekirse görüşme videoları ile tanı konmaktadır.

Bu ölçeğe göre major depressif bozukluk ve mani tanısı koyulabilmesi için madde skorları  $\geq 4$  (orta yada şiddetli), hipomani ya da distimi tanıları için madde skorları  $\geq 3$  olmalıdır. Yaşam boyu bozukluk tarayan bir ölçek olduğu için eşzamanlı belirtilerde klinisyen tarih sırasını kurarak tanıya gitmektedir.

Olgulardan her ikisi de Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ) (Young ve ark. 1978) ve serum duygudurum düzenleyici düzey kontrolü ve haftalık klinik görüşmelerle izlenmiştir. Olgulardan ikincisi depressif bulguları nedeni ile Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (ÇDÖ) (Öy 1991) ile de haftalık değerlendirilmiştir. Olgular aynı zamanda tedavi başlangıcında ve yaklaşık yedi hafta sonrasında tiroid fonksiyon testleri, elektroensefalogram (EEG), karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri ile izlenmiştir.

## OLGULAR

Olguların birincisi 17 yaşında erkek ergendi. Olgunun WASH-U-KSADS'a göre en son epizodu

mani olarak belirlendi ve bu son epizod öncesinde 6 aydır lityum kullanmaktaydı. Olgu beş aylık ötimik süreçten sonra akut mani tablosu ile başvurmuştu (YMDÖ:33). Olguların birincisinde düzensiz kullanıma bağlı atak düşünülerek, lityum serum düzeyi teröpotik aralığa çekilmeye çalışıldı. Günlük lityum dozu kademeli olarak 1200mg/g'e çıkarıldıktan sonra teröpotik serum düzeyi elde edildi. Ancak psikomotor yavaşlamaya karşın hızlı baskılı konuşma, düşünce hızlanması, uyku ve iştah bozukluğunun sürdüğü saptandı (YMDÖ:26). Mani tablosunun şiddetle devam etmesi üzerine yaklaşık yedi gün sonra tedaviye 5 mg/gün olanzapin eklendi. Bir haftada olanzapin dozu 10mg/güne çıkarıldı. Beş haftalık tedavi sonunda YMDÖ skorlarında başlangıca göre %63,6 oranında bir düşüş saptandı (YMDÖ:12). Beş haftalık lityum ve olanzapin tedavisi sonunda hastada belirgin yatışma, psikososyal uyum ve işlevselliğinde artma saptandı. Olgu bundan çok kısa bir süre sonra okuluna ve arkadaş çevresine döndü. Yapılan değerlendirmelerde yan etki olarak beş haftalık tedavi sonucunda vücut ağırlığında yaklaşık 4 kg artış saptanmıştır.

Olguların ikincisi 15 yaşında erkek ergendi ve WASH-U-KSADS'a göre en son epizodu mikst epizod olarak belirlenmişti. Olgunun altı haftadır süren, mikst epizod olarak değerlendirilen, depresif belirtileri, düşünce hızlanması, algı bozuklukları ve intihar düşünceleri bulunmaktaydı (YMDÖ:26, ÇDÖ:27). Olgunun annesinde de bipolar bozukluk olması ve sodyum valproattan fayda sağlaması nedeni ile duygudurum düzenleyici olarak sodyum valproat (750 mg/g) başlanmasına karar verildi. Yoğun depresif belirtileri, intihar düşünceleri, iştah kaybı, insomniası olan olguya 5 mg/gün dozunda olanzapin eklendi. Altı hafta sonunda başlangıca göre ÇDÖ skorlarında %70,3, YMDÖ skorlarında %69,2 oranında düşüş saptandı (YMDÖ:8, ÇDÖ:8). Özellikle depresif belirtilerin şiddetinde gerileme belirgindi. Altı hafta sonunda hastanın psikososyal uyumu ve işlevselliği artmış, okuluna dönmüş ancak ailenin ve okul idaresinin ısrarı ile kayıt dondurarak çalışmaya başlamıştır. Olgunun altı haftalık tedavisi sonucunda vücut

ağırlığında 2,5 kg artış dışında herhangi bir yan etki izlenmemiştir. Ayrıca bu olgu da sedasyon saptanmıştır, ancak işlevselliği bu yan etkiden çok etkilenmemiştir.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Olguların her ikisinde de duygudurum düzenleyicisine ek olanzapin kullanımı yarar sağlamıştır. Duygudurum düzenleyiciye yeterli yanıt vermeyen erişkinlerde adjuvan ajan olarak olanzapinin etkinliği bildirilmiştir (Baker ve ark.2001). Çocuk ve ergende tanımlanan bipolar bozukluk da çoğu kez tedaviye dirençlidir (Wozniak ve ark.1995). Bu nedenle çalışmadaki olgular gibi duygudurum düzenleyici ile tedavide yeterli yanıt alınamayan ya da acil çözümlenmesi gereken belirtileri (intihar eğilimi) bulunan çocuk ve ergenlerde adjuvan ajan olarak olanzapin kullanımı bir seçenek olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca ergenlerde manide psikotik belirtilerin sıklığı da gözönüne alındığında, son araştırmalarda akut mani tablosunda 4 haftadan daha az olmamak üzere adjuvan antipsikotik tedavisi önerilmektedir (Kafantaris ve ark. 2001). Bununla birlikte manik çocuklarda ve ergenlerde monoterapi olarak olanzapin kullanımının da antimanik etkinliği bildirilmiştir (Frazier ve ark.2001).

İkinci olguda depresif bulgularda gerileme dikkat çekicidir. Olanzapinin mani sırasındaki depresif bulguları iyileştirdiğine ilişkin bulgular vardır (Tollefson ve ark.1998). Çocuk ve ergenlerde bipolar bozuklukta mikst epizodlar daha siktir. Çocukluk ve ergenlik döneminde görülen pekçok depresyonun ve depresif bulgunun ise bipolar bozuklukla ilgisi halen bilinmemektedir (Geller ve ark. 1994). Nitekim ergenlerde %20-30 oranında depresyon maniye dönüşebilmektedir. Özellikle genetik yatkınlığı olan çocuk ve gençlerde antidepresan tedavi ile mani oluşabilmektedir (Venkatamaran ve ark. 1992). Manik dönüşüm yapma olasılığı daha az bir ajan olarak olanzapinin çocukluk ve ergenlik çağı depresyonlarında etkinliği araştırılabilir (London 1998).

Olgularda psikososyal işlevsellikte hastaneye

yatırmaya gerek kalmaksızın hızlı bir iyileşme saptanmıştır. Erişkinlerle yapılan bir çalışmada lityum ya da valproata ek kullanılan olanzapin tedavisinin hastalarda yaşam kalitesini artırdığı bildirilmiştir (Namjoshi ve ark.2001). Ergenlerin ve çocukların okul ve sosyal hayatı, gelişimsel ihtiyaçlarının gecikmeden karşılanması gerekliliği gözönüne alınırsa bu incelenmesi gereken bir konudur. Manik bir ergen ya da çocuğun arkadaş ya da öğretmenleri tarafından anlaşılması ve kabulü genellikle sorun yaratmaktadır. Bu da çocuk ve ergenleri olumsuz yönde etkilemektedir.

Olguların her ikisinde de yan etki olarak hafif kilo artışı izlenmiştir. Olguların ikincisinde sedasyondan yakınma olmuştur. Ancak bu yan etkiler iştahsızlık ve insomnia gibi depresif belirtilerin iyileşmesine de yarar sağlamıştır. Ayrıca duygudurum bozukluğu olan hastalarda tardiv diskinezi riskinde artış gözönüne alındığında atipik nöroleptikler iyi bir seçim olabilir (Kane 1999). Olanzapin duygudurum düzenleyici etkilerinin olduğu düşünülen bir atipik antipsikotik olarak ve ekstrapiramidal yan etkilerinin azlığı da gözönüne alınarak, duygudurum bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde ek ilaç olarak ya da monoterapide araştırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

Baker RW, Tohen M, Risser RC ve ark (2001) Depression during the mania:treatment response to olanzapine or placebo, presented at: International conference of bipolar disorder, annual meeting Pittsburgh, Pennsylvania.

Frazier JA, Biederman J, Tohen M ve ark (2001) A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 11(3):239-250.

Geller B, Fox LW, Clark KA(1994) Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow up of 6-to-12 years old depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33:461-468.

Kafantaris V, Coletti J, Dicker R ve ark (2001) Adjunctive antipsychotic treatment of bipolar psychosis. *J am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:12 1448-1456.

Kane JM (1999) Tardive dyskinesia in affective disorders *J Clin Psychiatry* 60(suppl):43-47.

Khouzam HR, El-Gabalawi F(2000) Treatment of bipolar I disorder in an adolescent with olanzapine. *J Child*

*Adolesc Psychopharmacology Summer 10(2):147-151.*

London JA (1998) Mania associated with olanzapine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 37:2 135-136.*

Namjoshi M, Shi L, Edgell E ve ark (2001) Olanzapine versus haloperidol: Improvements in quality of life and compliance with treatment in patients with bipolar disorder Presented at: American psychiatric association 2001 annual meeting, New Orleans.

Puig-Antich J, Ryan ND (1986) The schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (Kiddie-SADS). Pittsburgh: Western Psychiatric Institute and Clinic.

Öy B (1991) Çocuklar için depresyon ölçeği: geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi 2:132-36.*

Soutullo CA, Santer MT, Foster KD ve ark (1999) Olanzapine in treatment of adolescent acute mania: a report of seven cases. *J Affective Disord 53(3):279-283.*

Tohen M, Sanger T, Tollefson GD ve ark (1997) Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizoaffective bipolar patients in 1997, Annual meeting new research program and abstracts . Washington DC

American psychiatric association; 1997pp:1243-124.

Tohen M, Sanger TM, Mc Elroy SL ve ark (1999) Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry 156(5):702-709.*

Tohen M, Jacobs T, Grundy SL ve ark (2000) Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind placebo controlled study. *Arch Gen Psychiatry 57(9):841-849.*

Tollefson GD, Sanger TM, Lu MK ve ark (1998) Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry 55:250-258.*

Venkatamaran S, Naylor MW, King C (1992) Case study mania associated with fluoxetine treatment in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 31:276-278.*

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE ve ark (1978) A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry 133:429-435*

Wozniak J, Biederman J, Mundy E ve ark (1995) A pilot family study of childhood-onset mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 34:12.1577-1583.*