

BİR ERGEN OLGUDA OLANZAPİN KULLANIMINA BAĞLI MANİK KAYMA

Fatma VAROL TAŞ*, Şermin YALIN*, Taner GÜVENİR**

ÖZET

Atipik antipsikotiklerin, çocuk ve ergen yaş gruplarında daha yaygın kullanılmaya başlandığına ilişkin veriler mevcuttur. Kullanımının artışı ile birlikte, psikiyatrik bozuklukların tedavisinde bu ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan manik ve hipomanik ataklar tanımlanmaya başlamıştır. Yazında yalnızca 2 ergen olguda amisülpirid ve olanzapin tedavisi sırasında ortaya çıkan mani ya da hipomani tabloları tanımlanmıştır. Bu makalede, psikotik bozukluk tanısı ile tedavi edilirken olanzapin kullanımı ile ortaya çıkan ve ancak ilaç kesilince belirtilerin düzeldiği mani durumunun görüldüğü bir ergen olgu tanımlanmıştır.

Anahtar sözcükler: atipik antipsikotik, manik kayma, ergen

SUMMARY: MANIC SHIFT DUE TO OLANZAPINE USE IN AN ADOLESCENT CASE

A large body of literature indicates that atypical antipsychotics are being more widely used among child and adolescent age groups. Along with the wider use, manic and hypomanic attacks due to these medications have been described during mental health treatment. There are only two adolescent cases reported regarding manic and hypomanic shifts due to amisulpride and olanzapine treatment. In this case report, we aimed to share our clinical experience about an adolescent case that had a manic shift due to olanzapine treatment whose symptoms recovered after the termination of the drug.

Key words: atypical antipsychotics, manic shift, adolescent

GİRİŞ

Atipik antipsikotikler, psikotik bozuklukların yanı sıra duygudurum bozukluklarının tedavisinde de kullanılabilen psikotrop ilaçlardır. Bipolar bozukluk ve şizoaffektif bozukluk-manik epizod tedavisinde hem ek tedavi olarak hem de monoterapi şeklindeki kullanımlarının etkin olduğuna ilişkin çalışma sonuçları bulunmaktadır (Michalopoulou ve Lykouras 2006)

Atipik antipsikotiklerin, çocuk ve ergen yaş gruplarında daha yaygın kullanılmaya başlandığına ilişkin veriler mevcuttur. Bazı araştırmalarda atipik antipsikotiklerin hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilmesi ve tipik antipsikotiklere göre daha güvenli oluşları nedeni ile kullanım oranlarının arttığı belirtilmektedir (Findling ve ark. 2000). Najjar ve arkadaşları (2004)'nın yaptığı çalışmada, bir çocuk psikiyatrisi yataklı biriminde 1991-1998 yılları arasında atipik antipsikotiklerin kullanımının %0.0'dan %17.7'ye yükseldiği bulunmuştur.

Kullanımının artışı ile birlikte, psikiyatrik bozuklukların tedavisinde diğer yan etkilerinin yanı sıra bu ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan manik ve hipomanik ataklar da tanımlanmaya başlamıştır. Aubry ve arkadaşlarının (2000) yayınladığı gözden geçirme yazısında, 1966-1999 yılları arasında kullanılan tüm antipsikotik

ilaçlar değerlendirildiğinde, olanzapin kullanımına bağlı manik ya da hipomanik kayma rapor edilen 10 olgu bildirilmiştir. Olguların ortalama yaşı 41.5 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada 18 yaş altındaki olgular değerlendirildiğinde, olanzapin kullanan 16 yaşında bir olguda mani belirtilerinin olduğu belirlenmiştir. Michalopoulou ve arkadaşlarının (2006) çalışmasında, 1994 ile 2005 yılları arasında atipik antipsikotiklere bağlı manik ya da hipomanik belirtileri olan 53 olgu bildirildiği saptanmıştır. Aynı çalışmada risperidon ile 22, olanzapin ile 14, ketiapin ile 5, ziprasidon ile 11 ve amisülpirid ile 1 olguda bu belirtiler gözlenmiştir. 18 yaş altında olan yalnızca bir olgudur ve amisülpirid kullanımı ile belirtileri ortaya çıkmıştır.

Çocuk ve ergen yaş grubunda giderek artan atipik antipsikotik kullanım oranlarına karşın, bu ilaçların istenmeyen etkilerine yönelik bilgiler kısıtlıdır. Bu konuya katkı sağlaması adına makalede, olanzapin kullanımı sonrası manik kayma gelişen 14 yaşında bir olgu tanımlanacaktır.

OLGU

Olgu 14 yaşında, 8. sınıfa giden bir kız ergendir. Uykusuzluk, yemek yememe, yakınlarını tanıyamama, durgunluk, tepkilerinde yavaşlama, sık sık nedensiz yere özür dileme, bakışlarında ifadesizlik yakınmaları ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvurmıştır.

* Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak., Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir.

** Yrd. Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak., Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir.

VAROLTAŞ VE ARK.

Yakınmalarının polikliniğimize başvurusundan 2 hafta önce başladığı belirtilmiştir. Hastanın uyku süresinin giderek azaldığı, son 2-3 gündür neredeyse hiç uyumadığı, devamlı çevreye anlamsız bir ifadeyle baktığı, yemek yemediği, anne ve babasının da yemek yemesini engellediği, durumla uygunsuz abartılı korkuları olduğu, ailesine ve kendisine zarar gelebileceğini düşündüğü ve yine son 2-3 gündür anne babayı tanımadığı, sürekli onların yanına gitmek istediği, her şeyin kendisi yüzünden olduğuna ilişkin sözler söylediği ve karşılıklı iletişim kuramadığı öğrenilmiştir.

İlk değerlendirmede yapılan ruhsal durum muayenesinde, yaşında gösteren, korkulu bir ifadesi olan, hareketleri yavaşlamış bir kız ergen olduğu, sorulara yanıt vermediği, karşılıklı ilişki kurmadığı, affektinin künt, duygu durumunun anksiyeteli olduğu, dikkatinin azaldığı, kişi yöneliminin, gerçeği değerlendirme ve yargılama bozulduğu, düşünce içeriğinde paranoid-persekütif sanrılarının olduğu, düşünme sürecinin yavaşladığı belirlenmiştir. Hasta, acil olarak ayırıcı tanı ve tedavi amacıyla servisimize yatırılmıştır.

Özgeçmiş özellikleri:

Prenatal-natal-postnatal dönemlerinde sorun olmadığı ancak hastanın 6-7 yaşlarından itibaren zaman zaman ortaya çıkan, 1-2 ay süren, işlevselliğini bozmayan şekilde obsesif belirtilerinin olduğu (mikrop bulaşacağını, hasta olacağını, kel kalacağını düşünme, vb) öğrenilmiştir. Genelde inatçı ve tutturan özelliklerinin olduğu, ergenlik dönemine geçiş süreci dışında aile ilişkilerinde sorun yaşamadığı, okul işlevselliğinin ve arkadaş ilişkilerinin iyi olduğu tanımlanmıştır.

Soygeçmiş özellikleri:

Anne, 35 yaşında, lise mezunu ve ev hanımı, baba 43 yaşında, üniversite mezunu ve serbest meslekle uğraşmaktadır. Ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü olarak yalnızca annenin bir kuzeninde şizofreni tanısı olduğu öğrenilmiştir.

Klinik İzlem:

Hasta akut psikotik atak ön tanısıyla acil olarak servise yatırıldı. Organik etiyolojiyi ayırt etmek amacıyla karaciğer fonksiyon testleri (KCFT),

böbrek fonksiyon testleri (BFT), tiroid fonksiyon testleri (TFT), hemogram, elektroensefalografi (EEG), elektrokardiyografi (EKG), akciğer grafisi, tam idrar testi (TİT), preoperatif tarama testleri (sifiliz, HIV), toksikolojik taraması (idrarda kokain, esrar, opioid, amfetamin ve benzodiyazepin düzeyleri), beynin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), çocuk nöroloji konsültasyonu istendi. Yapılan nörolojik değerlendirmede ve istenilen tetkiklerde sorun saptanmadı.

Psikotik belirtilere yönelik olarak risperidon tedavisi başlandı. Üç hafta süreyle 6 mg/gün dozundaki risperidon tedavisi ile psikotik belirtilerinde düzelme görülmeyince diğer bir atipik antipsikotik olan olanzapin tedavisine başlandı. İki ilaç arasında çapraz geçiş uygulandı. Olanzapin dozu hızla artırılarak 3. günde 20 mg'a, 7. günde 30 mg'a yükseltildi. Risperidon ise 14. günde tamamen kesildi. Hastanın psikotik belirtileri olanzapin tedavisinin 2. haftasından itibaren azalmaya başladı. Olanzapin tedavisinin 17. gününde psikotik belirtileri tamamen yatıştı. Ancak hareketliliğinde, konuşma miktarında, kendine bakımında, alışveriş isteğinde, amaca yönelik etkinliklerde ve cinsel isteğinde artış olduğu belirlendi. Duygudurumu öforik, zaman zaman da huzursuzdu. Çağrışımları hızlanmıştı, psikomotor ajitasyonu vardı. Uyku ihtiyacı azalmıştı. Bu dönemde uygulanan Young mani ölçeği puanı 20 olarak belirlendi. Olanzapin tedavisinin 22. gününde belirtileri manik epizod tanı ölçütlerini karşılıyordu. Young mani ölçek puanı 36 olarak saptandı. Bu nedenle duygudurum düzenleyici ajan olarak tedaviye valproik asit ve diazepam tedavisi eklendi.

Valproik asit tedavisi uygun kan düzeylerinde 2 hafta kullanıldığı halde manik tablo yatışmayıp bulguların şiddeti artınca olanzapine bağlı manik kayma düşünülerek ilaç değişikliği planlandı. Çapraz geçişle olanzapin dozu azaltılırken ketiapin tedavisine 300 mg/gün olarak başlandı ve artırıldı. Hastanın manik belirtileri 2 gün içinde azalma gösterdi ve 5. günde tamamen yatıştı. Young mani skoru 2 olarak belirlendi. Ancak hastanın tedavinin başındaki psikotik belirtileri yeniden ortaya çıktı. Ketiapin dozu aşamalı olarak artırılarak 1500 mg/gün'e yükseltildi. İlaça bağlı herhangi bir yan etki görülmeyen hastanın psikotik belirtilerinde 2

hafta içinde belirgin iyileşme gözlemlendi.

Hasta yaklaşık olarak 2 yıldır polikliniğimizde izlenmektedir. Bu süreçte herhangi bir psikotik ya da duygudurum belirtisi görülmemiştir. Hastada geçirilmiş psikotik atak ve ilaca bağlı gelişen manik kayma tanıları düşünülmektedir

TARTIŞMA

Olgumuzda tanımlanan belirtilerin olanzapin kullanımı ile yakın ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Olgunun, daha önce duygu durum belirtilerinin olmaması, olanzapin kullanımı ile belirtilerin ortaya çıkması ve ilacın kesilmesi ile de hızla yatışması aradaki nedenselliği düşündürmektedir. Aubry ve arkadaşları (2000), ilaçla ilişkili durumları değerlendirebilmek için 8 madde tanımlamışlardır. Buna göre; hastanın manik ya da hipomanik belirtilerinden önceki psikiyatrik tanısı, yan etki olduğu düşünülen belirtilerin ayırıcı tanısı ve şiddetinin belirlenmesi, belirtilerin başlangıcına kadar geçen süre, neden olan ilacın dozuyla ilgili etmenler, önceki ilaç tedavisi, birlikte kullanılan ilaçlar, remisyon sağlayan yaklaşımlar ve ilaca yeniden başlanmış ise belirtilerin yinelemesi değerlendirilmektedir. Bu noktalar dikkate alınarak yan etki ile ilaç arasındaki ilişkinin ne düzeyde olduğu belirlenmektedir. Olgudaki izlem bulguları, Aubry ve arkadaşlarının tanımladığı maddelerin büyük bir kısmına ilişkin bilgileri içerdiğinden "yüksek derecede ilişkili" olduğu söylenebilir. Manik belirtilerin ortaya çıkış zamanının, eklenen duygudurum düzenleyici ilaca rağmen giderek şiddetinin artmasının ve yeni başlanan antipsikotik ilaç etkin düzeye ulaşmadan olanzapinin kesilmesi ile birlikte belirtilerde hızlı ve belirgin bir düzelmeye görülmesinin, bu ilişkililik düzeyini desteklediği düşünülmüştür. Olgunun karışık bir psikiyatrik tablosunun bulunması, hızlı ilaç değişikliklerinin olması, ilaçların eş kullanımları gibi farklı durumlar da değerlendirilmiş ancak en olası tanının manik kayma olduğu sonucuna varılmıştır.

Michalopolou ve arkadaşlarının (2006) yaptığı çalışmada, olguların çoğunda atipik antipsikotik kullanımından önce duygudurum belirtileri saptanmamıştır. Bizim hastamızda da öncesinde duygudurum belirtileri (psikotik depresyon ya da mani) görülmemiştir. Aradaki nedenselliği zayıflatan etmenlerden biri, aynı etkiye neden

olabilecek ek tedavilerdir. Ayrıca, kullanılan ilaçtan önce tedavide değişiklik olup olmadığı da önemli bir konudur. Olgumuzda, olanzapine ek olarak kullanılan tedaviler, valproik asit ve diazepamdır. Yazında bu iki ilaca bağlı manik epizod geliştiğine yönelik bulgulara ulaşılmamıştır. Olguda olanzapinden önceki ilaç tedavisi ise risperidondur ve bu ilaç kesilerek olanzapine geçilmiştir. Yazında ilaç kesilmesi ile oluşan mani incelendiğinde, antidepresanların kesilmesi ile indüklenen mani olguları tanımlandığı görülmüştür (Benazzi 1999). Risperidon tedavisinin kesilmesine bağlı manik ve psikotik belirtilerin saptandığı yalnızca bir olgu bulunmaktadır (Lane ve Chang 1998a).

Atipik antipsikotiklerle mani ya da hipomani oluşması ile ilgili bazı olası mekanizmalar düşünülmektedir. Bu ilaçların farmakolojik özelliği, dopamin D2 reseptör antagonizmasına göre daha yüksek oranda serotonin 5HT2A reseptör antagonizmasıdır. Risperidon ile indüklenen maninin doz ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Findling ve ark. 2000). Risperidon düşük dozlarda verildiğinde daha çok 5HT2A reseptör antagonizması ve frontal dopamin salınımında disinhibisyon yapmaktadır. Bu durum manik epizoddan sorumlu tutulmaktadır (Lane ve ark. 1998b). Ancak bu bulgu yazınla kısmen uyumludur. Pek çok olguda bu durum yüksek doz ile ilişkili bulunmuştur (Aubry ve ark. 2000). Bir başka hipotez ise, kombine 5HT2A ve D2 reseptör blokajının frontal dopamin salınımını arttıran 5HT1A reseptör stimülasyonuna katkıda bulunduğu yönündedir (Aubry ve ark. 2000). Olanzapinin de risperidona benzer etkiler ile manik belirtileri indükleyebileceği belirtilmektedir (Aubry ve ark. 2000, Michalopolou ve Lykouras 2006, Rachid ve ark. 2004).

Yazında yer alan olgular incelendiğinde, atipik antipsikotik kullanımı ile yüksek derecede ilişki görülen mani olgularının %54'ünde şizofreni tanısı, %20'sinde bipolar bozukluk tanısı ve %12.5'inde ise şizoaffektif bozukluk tanısı olduğu belirtilmektedir (Michalopolou ve Lykouras 2006). Aynı çalışmada, olanzapinle ilişkili belirtileri olan olguların %42.8'de şizofreni, daha az oranlarda ise şizoaffektif bozukluk, bipolar bozukluk, yineleyen major depresyon, paranoid tip sanrısız bozukluk, başka türlü adlandırılmayan (BTA) psikotik bozukluk tanılarının olduğu belirlenmiştir.

Aubry ve arkadaşlarının (2000) yaptıkları derlemede ise, olguların %46'sında şizofreni tanısı olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada şizofreni tanısı alanların oranı %44 olarak bulunmuştur (Rachid ve ark. 2004). Bu çalışmalarda bipolar bozukluk tanısı olan olgular daha azdır. Bizim olgumuzun tanısı psikotik bozukluk BTA'dır.

Olgumuzda olanzapin tedavisi, hızlı bir doz ayarlaması ile 30 mg/gün dozunda kullanılmıştır ve tedavinin 3. haftasında mani belirtileri ortaya çıkmıştır. Yazında atipik antipsikotiklere bağlı mani belirtileri olan olgularda olanzapin 2.5-20 mg/gün aralığında kullanılmıştır. Olanzapin tedavisiyle bu belirtilerin ortaya çıkması arasında geçen süre de 2-120 gün arasında olabilmektedir (Michalopoulou ve Lykouras 2006). Yazındaki bilgilere göre atipik antipsikotiklerle ortaya çıkan hipomani ya da mani tablosunu kontrol altına almak için en sık kullanılan yaklaşım ilacın kesilmesidir. Diğer bir yöntem ise ilacın azaltılması olmaktadır (Michalopoulou ve Lykouras 2006). Yazında olanzapin kullanan olgulardaki yaklaşımlar ise, başka bir ilaca geçilmesi ya da olanzapine ek bir ilaç kullanılmasıdır. İlaç değişikliği ya da eklemesi yapılan hastalarda diğer atipik antipsikotikler, valproik asit ve benzodiazepinler kullanılabilir. Belirtilerin düzelleme süresi ise 48 saat ile 4 ay arasında değişmektedir (Michalopoulou ve Lykouras 2006). Yazında olanzapin ile indüklenen manik tablonun, anti-manik özelliği bulunmasına rağmen olanzapinin kendisi ile tedavi edilemediği de belirtilmektedir (Michalopoulou ve Lykouras 2006). Olgumuzdaki tedavi yaklaşımında ise olanzapine ek olarak valproik asit eklenmiş ancak belirtiler kontrol altına alınmayınca ilaç kesilerek başka bir atipik antipsikotiğe geçilmiştir. Olgunun manik belirtileri, henüz diğer antipsikotik antimanik etkinlik dozuna ulaşmadan, 2. günde belirgin olarak azalmış ve 5. günde tamamen düzelmiştir.

Bu makalede, olanzapin kullanımı ile manik belirtileri ortaya çıkan 14 yaşında bir olgu tanımlanmıştır. Olanzapinin çocuk ve ergen bipolar hastalarda metabolik yan etkiler oluşturabileceği ancak tedavide etkin bir şekilde kullanılabileceği belirtilmektedir (Strawn ve Delbello 2008, Tohen ve ark. 2007). Yazında, özellikle çocuk ve ergen yaş grubunda atipik antipsikotiklerin mani ya

da hipomaniye neden olan yan etkilerine ilişkin veriler oldukça kısıtlıdır. Ancak bulgular kullanımı giderek yaygınlaşan bu grup ilaçların özenli bir şekilde uygulanması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Aynı zamanda bu istenmeyen etki durumları ile karşılaşıldığında ilaç ile hipomanik ya da manik belirtiler arasındaki ilişkinin dikkatli bir biçimde ele alınması ve uygun tedavinin bu değerlendirmeler sonrasında düzenlenmesi önemli olacaktır.

Özellikle çocuk ve ergen yaş gruplarında, atipik antipsikotik ilaçların yan etkileri ve bunların olası mekanizmaları ile ilgili daha fazla bilgi edinmeye yardımcı olacak çalışmalara da gereksinim fazladır.

KAYNAKLAR

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* 61:649-655.

Benazzi F (1999) Olanzapine-induced psychotic mania in bipolar schizo-affective disorder. *Eur Psychiatry* 14:410-411.

Findling RL, McNamara NK, Branicky LA ve ark. (2000) A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:509-516.

Lane H-Y, Chang W-H (1998a) Manic and psychotic symptoms following risperidone withdrawal in a schizophrenic patient. *J Clin Psychiatry* 59:620-621.

Lane H-Y, Lin Y-C, Chang W-H (1998b) Mania induced by risperidone: dose related? *J Clin Psychiatry* 59:85-86.

Michalopoulou PG, Lykouras L (2006) Manic/hypomanic symptoms induced by atypical antipsychotics: a review of the reported cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30:549-564.

Najjar F, Welch C, Grapentine WL ve ark. (2004) Trends in psychotropic drug use in a child psychiatric hospital from 1991-1998. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14:87-93.

Rachid F, Bertschy G, Bondolfi G ve ark. (2004) Possible induction of mania or hypomania by atypical antipsychotics: an updated review of the reported cases. *J Clin Psychiatry* 65:1537-1545.

Strawn JR, Delbello MP (2008) Olanzapine for the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother* 9:467-474.

Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G ve ark (2007) Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry* 164:1547-1556.