



Levetirasetam Kullanımı ile İlişkili Psikotik Bozukluk: İki Olgu Sunumu

Serap Erdoğan¹, Selçuk Aslan², Nevzat Yüksel³

ÖZET:

Levetirasetam kullanımı ile ilişkili psikotik bozukluk: İki olgu sunumu

Levetirasetam etki düzeneği tam olarak bilinmeyen anti-epileptik bir ilaçtır. Epilepsi dışında, hareket bozukluklarının, tardiv diskinezinin ve bazı psikiyatrik hastalıkların tedavisinde de kullanılabileceği öne sürülmektedir. Levetirasetam güvenilir bir ilaç olarak kabul edilmekle birlikte çeşitli araştırmalar psikiyatrik yan etkilere neden olabildiğini göstermektedir. Psikoz nadiren ortaya çıkan bir yan etki olup literatürde levetirasetam kullanımına bağlı olarak gelişen psikotik bozukluklar için bazı risk faktörleri belirtilmiştir. Bu bildiride farklı nedenlerle levetirasetam kullanan ve psikotik atak yaşayan iki olgu sunulacaktır. İlacın kesilmesini takiben, antipsikotik tedavi ile her iki olguda da psikotik belirtiler iyileşmiştir.

Anahtar sözcükler: Levetirasetam, psikiyatrik yan etkiler, psikotik bozukluk

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:420-422

ABSTRACT:

Psychotic disorder related to levetiracetam usage: report of two cases

Levetiracetam is an antiepileptic agent and its mechanism of action is not exactly known. It has been suggested that it could be used in the treatment of movement disorders, tardive dyskinesia, and some psychiatric disorders, beside epilepsy. Levetiracetam is accepted as a safe drug but various researches have showed that levetiracetam may produce psychiatric adverse events. Psychosis is a rarely developing adverse effect and some risk factors for levetiracetam induced psychotic disorder have been pointed out in the literature. In this report two cases who used levetiracetam with different reasons and developed psychotic episodes will be presented. After discontinuation of the drug, psychotic symptoms resolved in both cases with antipsychotic treatment.

Key words: Levetiracetam, psychiatric adverse events, psychotic disorder

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:420-422

¹Yrd. Doç.Dr.Gaziosmanpaşa Ün.v. Tıp Fak. Psikiyatri AD, Tokat-Türkiye
²Doç. Dr., ³Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Serap Erdoğan, Gaziosmanpaşa Ün.v. Tıp Fak. Psikiyatri AD, 60100, Tokat-Türkiye

Telefon / Phone: +90-356-212-9500/1288

Elektronik posta adresi / E-mail address: mirageser@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 12 Nisan 2009 / April 12, 2009

Bağintı beyanı:
S.E., S.A., N.Y.: yok.

Declaration of interest:
S.E., S.A., N.Y.: none.

GİRİŞ

Levetirasetam (LEV) yeni anti-epileptik ilaçlardan biridir. Literatürde epilepsi dışında hareket bozuklukları, tardiv diskinezi, anksiyete bozuklukları ve alkol kullanım bozuklukları gibi bazı psikiyatrik hastalıkların tedavisinde de kullanılabileceği bildirilmiş olup hastalar tarafından oldukça iyi tolere edilebilen bir ilaç olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte ilacın bazı psikiyatrik yan etkilere neden olabildiğini gösteren olgu bildirimleri ve klinik araştırmalar da mevcuttur. Aşağıda LEV kullanımı ile ilişkili olarak psikotik atak geçirdiği düşünülen iki olgu anlatılacaktır. Olgulardan psikotik belirtilerin yatıştığı ve gerçeği değerlendirme yetilerinin yerinde olduğu dönemde, bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır.

1. OLGU

61 yaşında, lise mezunu, üç çocuk sahibi kadın hasta. 1984 yılında eşinin ölümünün ardından şüphencilikleri baş-

lamış. İzlenildiğini ve birilerinin kendisini zehirlemeye çalıştığını düşünüyormuş. Bu düşünceleri günlük hayatını etkilemeye başlayınca çocukları tarafından psikiyatrik yardım alması sağlanmış ve tedavi için hastaneye yatırılmış. 2000 yılına kadar sülpirid, pimozid ve biperiden kullanmaya devam etmiş. 1996-1997 yılları arasında yüzünde, ağız çevresinde ve boynunda bazı istemsiz kas hareketleri olmaya başlamış. Psikotik belirtileri düzelen hasta 2000-2002 yılları arasında herhangi bir ilaç tedavisi görmemiş. 2002'de kız kardeşinin eşinin kendisine tecavüz edeceğinden şüphelenmeye başlamış. Yakınları tarafından Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Psikiyatri polikliniğine getirilen hastaya paranoid şizofreni tanısı konularak 4 mg/gün risperidon ve 2 mg/gün biperiden tedavisi başlanmış. 2003 Haziran ayına kadar bu dozlarda ilaç kullanmaya devam eden hastanın psikotik belirtilerindeki düzelme ile birlikte risperidon dozu 2 mg/gün'e düşülmüş. 2004 Haziran ayında tardiv diskinezi olarak değerlendirilen kas hareketlerinin tedavisine yönelik olarak risperidonun kesilip ketiyapin 25 mg/gün başlanmasına karar veril-

miş ve hastanın sedasyon yaşaması nedeniyle ilaç dozu daha fazla arttırılamamış.

2005 Eylül ayında hasta psikiyatri görüşmesi sırasında tardiv diskinezi tedavisi için botulinum enjeksiyonu yaptırmak istediğini belirtmiştir. GÜTF Nöroloji Anabilim Dalı'na danışılan hastaya botulinum enjeksiyonu yerine LEV başlanması önerilmiştir. Hasta ve yakınlarının olası yan etkiler hakkında bilgilendirilmesinin ardından ketiyapin tedavisine ek olarak LEV 1000 mg/gün başlanmıştır. Bir ay sonraki görüşmesinden bir gün önce takip edildiğini düşünme, kendisine ya da aile üyelerine zarar vermekten korkma gibi yakınmalarla Acil Servis'e başvuran hastayla yapılan psikiyatrik görüşmede huzursuz olduğu, duygulanımda değişkenlik ve uykusuzluk yaşadığı öğrenilmiştir. LEV tedavisi kesilen hastanın psikotik belirtilerinin devam etmesi üzerine ketiyapin dozu 250 mg/gün'e kadar arttırılmıştır. Bir hafta sonra psikotik belirtileri ile birlikte diskinetik hareketlerinin de azaldığı izlenmiştir. Hastanın ketiyapin 25 mg/gün kullandığı dönemde kas hareketlerinin AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) ölçeğine göre puanı 21 iken, ketiyapin dozu 250 mg/gün'e çıkıldıktan sonra 4'e düşmüştür. Kontrol görüşmelerinde herhangi bir yan etki görülmezsizin ketiyapin dozu 400 mg/gün'e kadar çıkılmıştır. Sonraki görüşmelerinde de psikotik belirti izlenmemiş ve diskinetik hareketlerinin oldukça azalmış olduğu görülmüştür.

2. OLGU

34 yaşında ilkökul mezunu, evli, 3 çocuk babası erkek hasta. Hamal olarak çalışıyor. 13 yaşından itibaren jeneralize tonik klonik nöbet geçirmeye başlamış. Uzun yıllar farklı süreler ve dozlarla karbamazepin, barbensaklon ve valproik asit kullanan hasta son 4 yıldır nöbet geçirmiyor. Ancak bir ay önce epileptik nöbetleri tekrar başlamış. Bunun üzerine Osmaniye Devlet Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvuran hastanın tedavisi değiştirilerek 1000 mg/gün LEV kullanması önerilmiş. Psikiyatri polikliniğine eşi ve komşuları tarafından getirildiğinde hasta ağlıyor ve yüksek sesle dua ediyordu. Sağlıklı iletişim kurulamayan hastanın son bir haftadır ölmüş olan anneanesi ile konuştuğu, uyuyamadığı, yemek yiyemediği ve sürekli dua ettiği öğrenildi. Kendi kendine konuşuyor, eliyle havaya şekiller çiziyor, ne yaptığı sorulduğunda anlamsız kelimeler söylüyormuş. Yakınmalarının bir haftadır aynı şekilde seyrettiği, dalgalanma göstermediği öğre-

nildi. Yer ve kişi yönelimi yerinde idi, zaman yönelimi cevap vermediği için değerlendirilemedi. Daha önce psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan hastanın aile öyküsünde de psikiyatrik hastalık yoktu. Epilepsi dışında bir fiziksel hastalığı bulunmuyordu. Tam kan sayımı, biyokimya tetkikleri ve tiroid fonksiyon testleri normal sınırlar içindeydi. Bilgisayarlı beyin tomografisinde patolojik bir görüntüye rastlanmadı. Hastanın durumu LEV kullanımı ile ilişkili psikotik atak olarak değerlendirildi ve DSM-IV-TR'ye (1) göre "madde (ilaç) kullanımının yol açtığı psikotik bozukluk" tanısı düşünüldü. LEV dozu 500 mg/gün'e düşülerek üç gün içinde kesildi. Nöroloji bölümünün önerisiyle valproik asit 500 mg/gün başlandı ve 1000 mg/gün'e çıkıldı. Psikotik belirtilerine yönelik olan zapa 10 mg/gün dozunda başlandı. Bir hafta sonraki kontrol görüşmesinde psikotik belirtilerin yatıştığı, yemek yemeye ve düzenli uyumaya başladığı öğrenildi. Hastanın aylık kontrollerine devam edilmektedir, beş aydır herhangi bir psikotik belirtiyeye rastlanmamış ve hasta epileptik nöbet geçirmemiştir.

TARTIŞMA

Antiepileptik ilaçlar genel olarak iki gruba ayrılmaktadır: GABAerjik (gama amino bütirik asit) ve antiglutamaterjik ilaçlar. Fakat LEV benzeri ilaçlar farklı etki düzeylerine sahiptir. LEV S-enantiomer pirolidon türevidir ve kimyasal olarak pirasetama benzerlik gösterir. Eksitator ya da inhibitör nörotransmitterlerin reseptörlerine bağlanmaz. LEV'in nöron spesifik yüksek voltajlı Ca²⁺ kanalları aracılığıyla Ca²⁺ akışını engellediği ve GABA ve glisin kapılı akımları tersine çevirdiği öne sürülmektedir. Na⁺ ya da T tipi Ca²⁺ kanalları üzerine bir etkisi yoktur (2). Bununla birlikte etki düzenekleri henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Epilepsi dışında anksiyete bozuklukları, distoni ve levadopa ve nöroleptik ilaçlara bağlı olarak gelişen tardiv diskinezinin tedavisinde de kullanılmaktadır (3,4). Güvenilir bir ilaç profiline ve farmakokinetik özelliklere sahip olması ve karaciğer metabolizmasının az olması nedeniyle ilaç etkileşimlerinin düşük olması, LEV'in yaygın bir şekilde kullanılmasını sağlamıştır. Bununla birlikte psikiyatrik yan etkilere neden olabilmektedir. Literatürde LEV tedavisi sırasında psikotik belirtiler yaşayan olgulardan bahsedilmekte ve LEV kullanımına bağlı olarak psikoz ortaya çıkma oranının %1-1.4 arasında değiştiği bildirilmektedir (5). Mula ve arkadaşları (2004) epilepsi ve öğ-

renme bozukluğu nedeniyle LEV kullanan 118 hastanın izlemine yapmış ve 15 hastada (%12.7) affektif bozukluk, agresif davranışlar, emosyonel değişkenlik ve ajitasyon ve öfke gibi kişilik değişikliklerinin izlendiği psikiyatrik yan etkiler ortaya çıktığını belirtmişlerdir (6). Kossof ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada LEV kullanan epileptik çocuklarda psikotik belirtiler gelişebildiğini vurgulamışlardır (7). Araştırmacılar LEV kullanımına bağlı psikotik belirtilerin ortaya çıkma olasılığını arttırabilen bazı risk faktörlerinden bahsetmektedirler. Febril konvülsiyon, kişinin geçmişinde ya da aile öyküsünde psikiyatrik hastalık tanısının bulunması, mevcut bilişsel ve zihinsel anormallikler bu faktörler arasında sayılabilir (5,6,7). French ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada LEV tedavisinin epilepsi hastalarında, anksiyete ya da bilişsel bozukluğu olan hastalara göre daha fazla davranış sorunları ortaya çıkardığı belirtilmiştir (8).

İlk olguda dört yıllık bir remisyon döneminin ardından tardiv diskinezi tedavisine yönelik başlanan LEV ile psikotik belirtilerde yineleme ortaya çıkmıştır. Psikotik belirtilerin ortaya çıkması hastalığın doğal seyrinin bir parçası olabilir ancak, dört yıllık belirtisiz dönemin ardından LEV başlanmasından bir ay sonra görülmesi, ilaçla ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Bu noktada hekimlerin LEV tedavisi başladıkları dönemde hastanın herhangi bir psikiyatrik belirtisi olmasa bile psikiyatrik hastalık öyküsü varlığında dikkatli olmaları gerektiği görülmektedir. Ayrıca hastanın 250 mg/gün dozundaki ketiyapin tedavisi ile tardiv diskinezi belirtilerinde anlamlı derecede düzelme iz-

lenmesi, ketiyapinin bu klinik tablonun tedavisinde düşünlmesi gereken bir seçenek olduğunu ortaya koymaktadır. Alptekin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da ketiyapinle ilgili benzer sonuçlara ulaşılmıştır (9).

İkinci olguda hastanın psikiyatrik hastalık öyküsü ya da yukarıda bahsedilen risk faktörlerinden herhangi biri mevcut değildir. Psikotik belirtilerin LEV başlanmasından 3 hafta sonra ortaya çıkması ve daha önce benzer bir tablonun yaşanmaması ilaçla ilişkili olduğunu düşündürmüştür. İşitsel ve görsel varsanılarının bir haftadır devam ediyor olması, belirtilerin gün içinde bir dalgalanma göstermemesi, değerlendirilebildiği ve ailesinden öğrenildiği kadarıyla yöneliminin yerinde olması deliryum olasılığını dışlamamızı sağlamıştır. Benzer şekilde yakınmaların bir haftadır aynı şiddette devam ediyor oluşu ve daha önceki nöbetlerinde bu tür belirtilerin izlenmemesi nedeniyle basit parsiyel nöbet düşünülmemiştir. LEV'in kesilmesi ve olanzapin başlanması ile psikotik belirtilerin yatışması da hastanın tanısının psikotik bozukluk olduğu kanısını güçlendirmiştir. Buradan, antiepileptik ilaçlara bağlı psikiyatrik yan etkilerin gelişiminde aslında epilepsinin kendisinin bir risk faktörü olarak görülebileceği yorumu yapılabilir. Ayrıca hem yukarıda sunulan olgularda hem de literatürde bahsedilen hastalarda psikotik belirtilerin LEV tedavisinin başlanması ya da doz artımına gidilmesini izleyen bir ay içinde ortaya çıktığı görülmektedir. Bu nedenle sadece risk faktörü olan hastalarda değil LEV tedavisi başlanılan tüm epileptik hastalarda ilk bir ay içinde haftalık değerlendirme yapılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar:

1. Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV) (Çev. ed.: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
2. Mula M, Trimble MR, Sander JW. Are psychiatric adverse events of antiepileptic drugs a unique entity? A study on topiramate and levetiracetam. *Epilepsia* 2007; 48: 2322-2326.
3. Landmark JC. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008; 22: 27-47.
4. Bona JR. Treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia with levetiracetam. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 215-216.
5. Bayerlein K, Frieling H, Beyer B, Kornhuber J, Bleich S. Drug-induced psychosis after long-term treatment with levetiracetam. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 868.
6. Mula M, Trimble MR, Sander JW. Psychiatric adverse events in patients with epilepsy and learning disabilities taking levetiracetam. *Seizure* 2004; 13: 55-57.
7. Kossoff EH, Bergey GK, Freeman JM, Vining EPG. Levetiracetam psychosis in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1611-1613.
8. French J, Edrich P, Cramer JA. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res* 2001; 47: 77-90.
9. Alptekin K, Kıvrıkcık BB. Quetiapine-induced improvement of tardive dyskinesia in three patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 263-264.