

## Ketiyapin kullanımının yol açtığı epileptik nöbet: Olgu sunumu<sup>1</sup>

Demet GÜLPEK,<sup>2</sup> Başak TOKATLIOĞLU,<sup>3</sup> Almila EROL<sup>2</sup>

### ÖZET

Günümüzde atipik antipsikotikler birçok alanda yan etkilerinin daha az olması nedeniyle tipik antipsikotiklere göre daha çok tercih edilmektedirler. Bu ilaçların ekstrapiramidal sistem bulgularına çok az ya da hiç yol açmıyor olmaları önemli bir tercih nedenidir. Söz konusu durum hastaların yaşam kalitesini ve tedaviye uyumlarını belirgin bir biçimde artırmaktadır. Ancak son yıllarda kullanıma giren bu ilaçlar şizofreni tedavisinde sağladıkları önemli katkıların yanı sıra, daha önce tipik antipsikotiklerin kullanımı sırasında aynı ölçüde sorun oluşturmamayan diyabetes mellitus, kilo artışı, hiperlipidemi gibi metabolik yan etkileri de psikiyatri gündemine getirmişlerdir. Psikotropik ilaçların bilinen bir başka özellikleri de elektroensefalografi (EEG) aktiviteleri üzerine olan etkileridir. Atipik antipsikotiklerin EEG üzerine olan etkileri ile ilgili çalışmalar yetersiz olmakla birlikte, son zamanlarda bu konu üzerinde daha çok çalışılmaya başlanmıştır. Bu çalışmaların sonucunda diğer tipik ve atipik antipsikotiklerle yapılan az sayıda karşılaştırmalı çalışmada ketiyapinin diğerlerine göre belirgin olarak daha az EEG anormalliğine yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışmaların yanı sıra ketiyapin kullanımı sırasında yeni başlangıçlı epileptik nöbeti olan olgu bildirimleri de vardır. Bizim 'genel tıbbi durumun (epilepsi) yol açtığı psikotik bozukluk' olarak değerlendirdiğimiz olgumuz, son dört yıldır hiç nöbeti olmayan ve koruyucu tedavi almasına karşın, ketiyapin kullanımı sırasında ketiyapin ile tetiklenmiş epileptik nöbet ortaya çıkmış, ketiyapin kesildikten sonra ise nöbetleri yinelememiş bir olgudur. Bu olguyu sunmaktaki amacımız ketiyapin kullanımı sonrasında gelişen epileptik nöbetlere ve atipik antipsikotiklerin EEG üzerinde yol açabilecekleri anormallikleri araştıran çalışmaların kısıtlılığına dikkati çekmek, bunun yanı sıra epilepsi hastalarında atipik antipsikotikleri kullanırken olası en düşük dozda ve yavaş doz artırımları yapılarak kullanılmasını, her zaman nöbet geçirme potansiyellerinin varlığının göz önünde bulundurulmasını vurgulamaktır. (Anadolu Psikiyatri Dergisi 2006; 7:240-243)

**Anahtar sözcükler:** Elektroensefalografi, tipik antipsikotikler, atipik antipsikotikler, epileptiform aktivite

## Convulsion induced by quetiapine: a case report

### ABSTRACT

Compared to typical antipsychotics, atypical antipsychotics are more frequently used because of their rare side effects. One of the most important factors for the preference of atypical antipsychotics is that they cause very few or no extrapyramidal system side effects at all. This results in significant increase in quality of life and treatment compliance. Despite this, these newer antipsychotics may cause metabolic side effects such as diabetes mellitus, weight gain and hyperlipidemia besides the important advantages they bring for the treatment of schizophrenia. Psychotropic drugs also have effects on brain activity that can be observed on electroencephalography (EEG) records. Research on the effects of atypical antipsychotics on EEG is inadequate but has gained acceleration in recent years. In these studies, it has been shown that quetiapine causes significantly less EEG abnormalities compared to other typical and atypical antipsychotics. Quite the contrary, cases with epileptic seizures for the first time during the use of quetiapine have been reported since then. In this paper we present a case with 'psychotic

<sup>1</sup> 40. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde sunulmuştur.

<sup>2</sup> Uzm.Dr., <sup>3</sup> Asist.Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR

**Yazışma adresi:** Dr. Demet GÜLPEK, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Basinsitesi/İZMİR

E-posta: drdemetgulpek@hotmail.com

*disorder due to general medical condition (epilepsy)'. Our case did not have any epileptic seizures for the last four years when the seizures were induced with the use of quetiapine although she was taking antiepileptic treatment. Seizures stopped after discontinuation of quetiapine. Our aim is to review studies about seizures that develop during quetiapine treatment and to point out the lack of studies on atypical antipsychotics and EEG abnormalities. We strongly suggest that atypical antipsychotics should be used with caution in minimal dosages and with slow dose titration in patients with epilepsy. The probability of induction of seizures with antipsychotics should always be kept in mind. (Anatolian Journal of Psychiatry 2006; 7:240-243)*

**Key words:** electroencephalography, typical antipsychotics, atypical antipsychotics, epileptiform activity

## GİRİŞ

Günümüz psikiyatri pratiğinde atipik antipsikotikler birçok alanda yan etkilerinin daha az olması nedeniyle tipik antipsikotiklere göre daha çok tercih edilmektedirler.<sup>1</sup> Bu ilaçların tipik antipsikotiklere tercih ediliyor olmasındaki en önemli özellikleri ekstrapiramidal sistem bulgularına (EPS) çok daha az ya da hiç yol açmıyor olmaları, şizofrenideki negatif belirtileri azaltma etkileri, şizofreni ile tedaviye dirençli depresyon ve bipolar bozukluk gibi ilişkili bozukluklarda duygudurum belirtilerini azaltmaları ve şizofreni, Alzheimer hastalığı gibi bozukluklarda bilişsel işlevler üzerine olumlu etkileridir. Buna karşılık tipik antipsikotiklerin kullanımı sırasında aynı ölçüde sorun oluşturmamayan diyabetes mellitus, kilo artışı, hiperlipidemi ve sedasyon gibi yan etkiler de atipik antipsikotik kullanımı sırasında bildirilen yan etkilerdir.<sup>1</sup> Atipik antipsikotiklerin elektroensefalografi (EEG) üzerine olan etkileri ile ilgili çalışmalar yetersiz olmakla birlikte, son zamanlarda bu konu üzerinde daha çok çalışılmaya başlanmıştır. Birçok psikotropik ilaç EEG aktivitelerini etkileyebilmektedir.<sup>2,3</sup> Klasik antipsikotikler genelde yaygın olarak yavaş dalga EEG aktivitesine veya alfa ritminde artmaya yol açmaktadır.<sup>4</sup> Düşük potensli antipsikotikler epileptik nöbetleri tetikleyebilecek düzensiz yavaş dalga kümelerine, keskin veya diken dalgaların ortaya çıkmasına yol açabilmektedir.<sup>5</sup> Haloperidol kullananların EEG'leri incelendiğinde delta ve teta dalga oranlarında artmanın yanı sıra, alfa ve geç beta dalga aktivitelerinde de azalma saptanmıştır.<sup>6,7</sup> Ketiyapin, kimyasal yapı olarak klozapine benzeyen, ancak bazı farmakolojik ve klinik özellikler açısından yalnız klozapinden değil, risperidon ve olanzapinden de farklıdır. Ketiyapinin atipik özelliği çok belirgindir, çünkü kullanılan tüm dozları, hemen hiç EPS'ye yol açmaz ve prolaktin düzeyini yükseltmez.<sup>1</sup> Hubl ve ark.nın olanzapin kullanan 10 gönüllü sağlıklıda yaptıkları EEG incelemesinde teta bandında artma gözlenirken, beta dalga aktivitesinde azalma gözlenmiştir.<sup>8</sup> Yine olanzapin kullanan 43 hastanın EEG'lerinin incelenmesi sonucunda hastaların %65.1'inde yaygın yavaşlama, %34.9'unda aralıklı yavaşlama ve %9.3'ünde epi-

leptiform aktivite saptanmıştır.<sup>9</sup> Centorrino ve ark.nın geriye dönük olarak yaptıkları çalışmada klozapin ile yüksek oranda EEG anormalliği gelişme riskinin olduğu (%47.1; n=17), olanzapinle bu oranın %38.5 (n=13), risperidon ile %28 (n=25) olduğu ve tipik antipsikotikler ile ise hafif düzeyde bir risk olduğu (%14.5; n=214) saptanırken, ketiyapinin EEG anormalliğine yol açmadığı gözlenmiştir.<sup>10</sup> Wetzel ve ark.nın ketiyapin tedavisi alan 12 hasta üzerindeki incelemelerinde de herhangi bir EEG anormalliğine rastlanmamıştır.<sup>11</sup> Bu çalışmaların sonucunda diğer tipik ve atipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında ketiyapinin diğerlerine göre belirgin olarak daha az EEG anormalliğine yol açtığı gösterilmiştir.<sup>10,12</sup> Bu çalışmaların yanı sıra ketiyapin kullanımı sırasında yeni başlangıçlı epileptik nöbeti olan olgu bildirimleri de vardır.<sup>13,14</sup> Bu olguyu sunmaktaki amacımız, epilepsi nedeniyle koruyucu tedavi altındaki bir hastada ketiyapin kullanımı sırasında gelişen epileptik nöbetlere değinmek ve atipik antipsikotiklerin EEG üzerinde yol açabilecekleri anormallikleri araştıran çalışmaların kısıtlılığına dikkati çekmektir.

## OLGU

S.A., 19 yaşında bayan hasta. İlk kez yedi yaşında ateşli bir hastalık sırasında epileptik nöbet geçirmiş, bir nöroloji hekimi tarafından adını bilmedikleri bir antiepileptik ilaç başlanmış, kısa bir süre sonra ilaç kesilmiş. Dört yıl öncesine kadar bir daha nöbeti olmayan hastanın dört yıl önce iki kez temporal tipte nöbet geçirmesi üzerine valproik asit 1000 mg/gün dozunda başlanmış. Hasta bir yıl kadar ilacı kullandıktan sonra kesmiş. Kliniğimize yatışından 10 gün önce jeneralize tonik-klonik doğada nöbetlerinin yinelenmesinin ardından tetkik ve tedavi amacıyla nöroloji kliniğine yatırılmış. Valproik asit 1000 mg/gün başlanmış, çekilen EEG'sinde frontosentrot temporal bölgeden kaynaklanan paroksizmal epileptiform aktivite saptanmış. Geçirdiği bir nöbet sonrası hastada sözcükleri yineme, saçma sözler söyleme, bağırıp çağırma şeklinde belirtiler görülmüş, istenen psikiyatri konsültasyonu sonrasında

psikotik bir tablo olarak değerlendirilip haloperidol 10 mg/gün, biperiden 5 mg/gün ve diazepam 10 mg/gün i.m. şeklinde tedavisi düzenlenerek nöbetlerinin stabilizasyonunun ardından kliniğimize nakledilmiştir.

**Ruhsal durum muayenesi:** Genel görünümü ve davranışı kronolojik yaşında gösteren, kendine bakımı azalmış, yeterli iletişim kurulamayan bayan hasta olarak değerlendirildi. Bilinci açık, yönelimi tamdı, konuşma içeriği yoksullaşmıştı, ekolalisi vardı, anksiyöz ve iritabl duygulanım gözlemlendi. Düşünce içeriği yoksullaşmıştı, çağrışımları dağınıktı, alınma ve kötülük görme sanrıları saptandı. Psikomotor ajitasyon ve uykusuzluğu vardı. Alınan öykü ve yapılan ruhsal değerlendirme sonucunda hastanın eksen-I tanısı 'genel tıbbi durumun (epilepsi) yol açtığı psikotik bozukluk' olarak değerlendirildi. Psikomotor ajitasyonu, uygulanan parenteral tedavi sonrasında azalan hastada oral tedaviye geçildi, epilepsi tanısı ve genç hasta olması göz önüne alınarak bu konuda en az riski olduğu bazı çalışmalarla gösterilmiş ketiyapin tedavisine geçildi. Almakta olduğu valproik asit 1000 mg/gün tedavisine ek olarak, ketiyapin dozu bir hafta içinde doz 400 mg/gün'e çıkıldı. Psikotik bulguları kısmen azalan, çevresi ile yeterli sözel iletişime girmeye başlayan hastanın ketiyapin dozu 600 mg/gün olarak düzenlendi. Yatışının 15. gününden itibaren psikotik bulguları tama yakın düzelen hasta koruyucu antiepileptik tedavi almasına karşın, 600 mg/gün ketiyapin alırken aynı gün içinde 4 kez jeneralize tonik-klonik nöbet geçirdi. Acil olarak biyokimyasal incelemeleri tekrarlandı, herhangi bir anormalliğe rastlanmadı. İstenen nöroloji konsültasyonu sonrasında almakta olduğu antipsikotik tedavi kesilip, kraniyal MRG önerildi. MRG sonucu normal olarak değerlendirildi ve art arda gelişen nöbetlerin ketiyapinin epilepsi eşiğini düşürücü etkisi ile tetiklenmiş olabileceği düşünüldü ve hasta psikiyatrik açıdan ilaçsız olarak gözlem altına alındı. İlaçların kesilmesinden sonra kliniğimizde izlendiği 15 gün boyunca psikotik bulguları ve epileptik nöbetleri yinelemedi.

## TARTIŞMA

Ketiyapinle ilgili çalışmalar genelde bu ilacın tedavide güvenli olduğunu göstermekte ve yan etkilerin diğer antipsikotiklere göre daha az olduğu konusunda birleşmektedir.<sup>10</sup> Ketiyapin bir dibenzotiazepin türevidir. 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri üzerine yüksek, D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörlerine daha düşük afinitesi vardır. Diğer antipsikotiklerle karşılaştırıldığında ketiyapinin daha düşük düzeyde antimuskarinik ve alfa-1 antagonistik reseptör aktivitesi vardır.<sup>15</sup> Ketiyapin kimyasal yapısı klozapine benzese de hem farmakolojik, hem de klinik özellikler bakımından yalnız klozapinden değil, risperidon ve olanzapinden de farklıdır.<sup>1</sup> Klozapinin EEG'de anormalliğe yol açtığı ve doza bağımlı olarak epileptik nöbet riskini artırdığı bilinmektedir. Ancak yeni atipik antipsikotiklerin EEG üzerindeki etkilerine ilişkin az sayıda çalışma vardır. Aşırı dozda ketiyapin alımı ile ilgili yayınlar da azdır. Yüksek doz alımı sonrasında merkezi sinir sistemi depresyonu, hipotansiyon, sinüs taşikardisi ve nadiren nöbet bildirilmiştir.<sup>16</sup> Tipik ve atipik antipsikotiklerle yapılan az sayıdaki karşılaştırmalı çalışmada en az EEG anormalliğine yol açan antipsikotiğin ketiyapin olarak bilinmesi nedeniyle biz de olgumuzda ketiyapini tercih ettik. Doz titrasyonu ile dozu artırıp 600 mg/gün'e çıkıldığında, hastanın genç olmasına ve antiepileptik ilaç almasına karşın art arda 4 kez geçirdiği jeneralize tonik-klonik nöbetlerin ketiyapinin nöbet eşiğini düşürücü etkisine bağlı olabileceğini düşündük. Hastanın biyokimyasal incelemelerinin ve kraniyal MRG'sinin normal olması, daha önce hiç bu kadar yoğun üst üste nöbet geçirme öyküsünün olmaması ve ilaç kesildikten sonra nöbetlerin yinelememesi de bu düşüncemizi destekledi. Bu olguyu sunmaktaki amacımız birçok alanda tipik antipsikotiklere olan üstünlükleri bilinen atipik antipsikotiklerin özellikle EEG üzerinde yol açabilecekleri anormallikler araştırarak çalışmaların kısıtlılığına dikkati çekmek ve epilepsi hastalarında kullanırken olası en düşük dozda kullanılmasını, her zaman nöbet geçirme potansiyelinin varlığının göz önünde bulundurulmasını vurgulamaktır.

## KAYNAKLAR

1. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Second ed, Cambridge University Press, 2000, s.435-441.
2. Stevens JR, Bigelow L, Deney D, Lipkin J, Livermore AH, Rauscher F et al. *Telemetered EEG-EOG during psychotic behaviours of schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry 1979; 36:251-262.
3. Bridgers SL. *Epileptiform abnormalities discovered on electroencephalographic screening of psychiatric inpatients*. Arch Neurol 1987; 44:312-316.

4. Moore NC, Tucker KA, Brin FB, Merai P, Schillcut, SD, Coburn KL. Positive symptoms of schizophrenia: response to haloperidol and remoxipiride is associated with increased alpha EEG activity. *Hum Psychopharmacol* 1997; 12:75-80.
5. Itil TM, Soldatos C. Epileptogenic side effects of psychotic drugs: practical recommendation. *JAMA* 1990; 147:1069-1071.
6. McClelland GR, Cooper SM, Pilgrim AJ. A comparison of the central nervous system effects of haloperidol, chlorpromazine and sulpiride in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30:795-803.
7. Kemali D, Galderisi S, Maj M, Mucci A, Di Gregorio M, Bucci P. Computerized EEG topography findings in schizophrenic patients before and after haloperidol treatment. *Int J Psychophysiol* 1992; 13:283-90.
8. Hubl D, Kleinlogel H, Frolich L. Multilead quantitative electroencephalogram profile and cognitive evoked potentials (P300) in healthy subjects after a single dose of olanzapine. *Psychopharmacology* 2001; 158:281-288.
9. Pillmann F, Schlote K, Broich, K, Marneros A. Electroencephalogram alterations during treatment with olanzapine. *Psychopharmacology* 2000; 150:216-219.
10. Centorrino F, Price BH, Tuttle M, Bahk WM, Hennen J, Alberty MJ et al. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002; 159:109-115.
11. Wetzel H, Szegedi A, Hain C, Wiesner J, Schlegel S, Benkert O. Seroquel (ICI 204 636), a putative atypical antipsychotic, in schizophrenia with positive symptomatology: results an open clinical trial and changes of neuroendocrinological and EEG parameters. *Psychopharmacology* 1995; 119:231-238.
12. Aman BL, Pogarell O, Mergl R, Juckel G, Grunze H, Muler C et al. EEG abnormalities associated with antipsychotics: a comparison of quetiapine, olanzapine, haloperidol and healthy subjects. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18:641-646.
13. Dogu O, Sevim S, Kaleagasi HS. Seizures associated with quetiapine treatment. *Ann Pharmacother* 2003; 37:1224-1227.
14. Hedges DW, Jeppson KG. New-onset seizure associated with quetiapine and olanzapine. *Ann Pharmacother* 2002; 36:437-439.
15. Van Kammen DP, Marder SR. Serotonin-dopamine antagonists. BJ Sadock, VA Sadock (eds), *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2002, s.2455-2474.
16. Balit CR, Isbister GK, Hacket LP, Whyte IM. Quetiapine poisoning: a case series. *Ann Emerg Med* 2003; 42:751-758.