

İki uçlu duygudurum bozukluğu ve osteomalazisi olan hastada akut dönem ve koruma tedavisi nasıl yapılmalı? Bir olgu sunumu

Medaim YANIK,¹ Füsün BÖLÜKBAŞ,² Pelin YAZGAN,³ Cengiz BÖLÜKBAŞ,²
Mehmet ASOĞLU⁴

ÖZET

İki uçlu duygudurum bozukluğu manik dönem tanısıyla servise yatırılan hastaya, osteomalazi ikincil hiperparatroidi ve çölyak hastalığı tanısı da konuldu. Osteomalazinin etiyolojisinde lityum, karbamazepin, valproik asit ve antipsikotikler de sorumlu bulunmuştur. Bizim vakamızda osteomalazinin sebebi bu ilaçlar olmadığı düşünülmesine rağmen osteomalazinin varlığında manik atağın nasıl tedavi edileceği ve koruyucu tedavinin nasıl yapılacağı problem olmuştur. Sunduğumuz olgu dolayısıyla tedavi stratejisindeki bu zorluk tartışılmıştır. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi 2004; 5:50-54*)

Anahtar sözcükler: iki uçlu duygudurum bozukluğu, mani, osteomalazi, osteoporoz, çölyak hastalığı, duygudurum dengeleyiciler, antipsikotik ilaçlar

How can we treat the patient with bipolar disorder and osteomalacia in acute phase and do prophylaxis? A case report

ANBSTRACT

The patient who was hospitalized with bipolar disorder in manic episode had also diagnoses of osteomalacia, secondary hyperparathyroidism and celiac disease. Lithium, carbamazepine, valproic acid and neuroleptics that are used for treatment and prophylaxis of bipolar disorders may lead to osteoporosis and osteomalacia. In our case, although it was thought that the reason for osteomalacia is not these medications, the treatment in manic episode and prophylaxis of bipolar disorder became a problem in the presence of osteomalacia. In this case report, the difficulties in treatment strategy were discussed. (*Anatolian Journal of Psychiatry 2004; 5:50-54*)

Key words: bipolar disorders, mania, osteomalacia, celiac sprue, mood stabilizers, antipsychotic drugs

GİRİŞ VE AMAÇ

Kemik kaybına sebep olduğu bildirilen ilaçlar listesinde lityum, karbamazepin, valproik asit ve anti-

psikotikler de vardır.¹⁻⁵ Karbamazepin ve valproik asit gibi psikiyatride duygudurum dengeleyici olarak kullanılan antikonvülsanların uzun süreli kulla-

¹ Yrd.Doç.Dr., ⁴ Arş.Gör.Dr., Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ŞANLIURFA

² Yrd.Doç.Dr., Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ŞANLIURFA

³ Yrd.Doç.Dr., Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, ŞANLIURFA

Yazışma adresi: Dr. Medaim YANIK, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı, 63200 ŞANLIURFA

E-posta: medaim@hotmail.com

Anatolian Journal of Psychiatry 2004; 5:50-54

nımının kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olduğu bildirilmiştir.^{3,6} Lityumun kemikte birikmesinden dolayı osteomalazi ve şiddetli osteoporoz varlığında kullanımında dikkatli olunması önerilmiştir.⁷ Klinik düzeyde osteomalazi, osteoporoz ve psikiyatrik bir hastalığın birlikteliği durumunda bu ilaçların kullanımının riskli olacağı açıktır.

Yerli ve yabancı literatür taramamızın sonuçlarına göre, iki uçlu duygudurum bozukluğu ile osteomalazi veya çölyak hastalığının birlikteliğine dair bir olgu sunumu yoktur. Bu olgu sunumunda iki uçlu duygudurum bozukluğu manik atağı olan, aynı zamanda osteomalazi, ikincil hiperparatroidizm ve çölyak hastalığı tanısı konulan bir hasta sunularak, bu hastalıkların varlığında manik atağın ve koruyucu tedavinin yapılmasındaki zorluklar tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

A., 35 yaşında, 7 çocuk annesi, ev hanımı. Eşiyle birlikte polikliniğimize Mart 2003'te başvurdu. Kendisi ruhsal bir rahatsızlığının olmadığını, belinde ve sağ bacağına ağrısı olduğunu, eşinin kendisine bakmadığını ifade ediyordu. Eşinden alınan bilgiye göre, geceleri geç saatlere kadar akrabalarına telefon ediyormuş, gecenin geç saatlerinde akrabalarına gitmek istiyormuş ve bu isteği yerine getirilmediğinde kavga çıkarıyormuş. Normal halinden daha fazla para harcıyormuş. Uykusu ve iştahı azalmış. Sigara içmezken günde üç paket sigara içmeye başlamış. Eşine göre bu hali son iki aydan beri devam ediyormuş.

Öyküsü

İlk şikayetleri 1984 yılında, 19 yaşında iken başlamış. Bu dönemde aşırı hareketlilik, uykuda azalma, evden kaçma, çok konuşma ve aşırı para harcama şeklinde şikayetleri olmuş. Aynı şikayetler 1988 yılında yine kış aylarında tekrarlamış. Başvurduğu psikiyatrist tarafından Lithuril 900 mg/gün ve tiyridazin 200 mg/gün ile tedavi edilmiş. Lityumu sadece bir ay kullanmış. Tam olarak iyi iken, bu hastalıktan 6 ay sonra çocuğunun trafik kazasında ölmesinden sonra benzer şikayetleri tekrarlamış. Ara dönemlerde tam olarak iyi iken, Şubat 2003'te benzer şikayetleri yeniden ortaya çıkmış. Son 3 yıldır belinde sağ bacağına vuran ağrılarının dolayı bel fıtığı tanısı konulmuş. Bacak ağrılarının dolayı yürümeye zorlanıyormuş.

Ruhsal durum muayenesi

Yaşında gösteriyordu, kendine bakımı normal sınırlardaydı. Psikiyatrik bir hastalığı olmadığını düşündüğü için işbirliğine istekli değildi ve zaman zaman kızgın tavırlar gösteriyordu. Duygulanımı canlı, duygudurumu yükselmişti. Konuşma miktarı ve hızı hafif derecede artmıştı. Motor aktivitesi artmış olmakla birlikte, bacak ağırları ve yürüme zorluğundan dolayı hareketliliğe dönüşemiyordu. Çağrışımları hafif artmıştı. Sanrı ve varsanı saptanmadı. İradi dikkat azalmış, spontan dikkat artmıştı. Zeka klinik olarak normal sınırlardaydı. Soyut düşünce normal, gerçeği değerlendirme yetisi bozuktı, içgörüsü yoktu.

Soygeçmişi

Annesinde, iki kardeşinde, dayısının oğlunda ve halasının oğlunda iki uçlu duygudurum bozukluğu öyküsü var.

Lokomotor sistem muayenesinde, bel ve her iki kalça eklem hareket açıklığı normal ve ağırlı, ekstremitelerde proksimal kas güçsüzlüğü, yürüme zorluğu, ördekvari yürüyüş vardı. Düz bacak kaldırma testi negatifti.

Tiroid ve böbrek fonksiyon testlerinin normal olması üzerine Lithuril 1200 mg/gün başlandı. Rutin biyokimyasında alkalin fosfatazın (ALP) yüksek (315 u/l, normal: 53-128) bulunması üzerine genişletilen biyokimya tetkikleri sonuçlarında: Fosforun (P) düşük (1.3 mg/dl, normal: 2.3-4.5), paratiroid hormonun (PTH) yüksek (482 pg/ml, normal: 15-65), kan kalsiyumunun (Ca) düşük (8 mg/dl, normal: 8.4-10.6), 24 saatlik idrarda Ca düşük (0.2mg/dl, normal: 0.5-5.6), idrarda fosfor (P) yüksek (7.5mg/dl, normal: 0.3-1.5), dihidroksipiridinolin (DPX) yüksek (20 nM, normal: 3-7.4), serum D vitamin (25 OH D) düzeyi düşük (5.2 ng/ml, normal: 8-24) olarak bulundu. Direkt radyolojik filmlerde milkman kırıkları mevcuttu. Kemik dansitometri bulgularında ileri derece osteoporoz anlamına gelen bulgular saptandı (Total L1-L4 T skor - 3.5 gr/cm², femur boyun T skor - 4.0 gr/cm²). Klinik ve bu laboratuvar bulguları birlikte düşünüldüğünde osteomalazi ve ikincil hiperparatroidizm tanıları kondu.

Osteomalazi tanısından sonra osteomalaziyi artırıcı etkisi olacağı düşünüldüğünden dolayı lityum, tedavinin yedinci gününde kesildi. Maninin kontrolü için 4 mg risperidon başlandı. Manik atak kontrole

girer girmez risperidon tedavisi azaltılarak kesildi.

Manik ataklarının stres faktörü olan bir atak dışında 4-5 yıl arayla olduğu, arada depresif epizodların olmadığı ve duygudurum koruyucu ilaçların osteomalazi tablosu oluşmasına katkıda bulunabileceği düşünüldükten sonra koruyucu tedavi başlanmadı. Bayan A duygudurum bozuklukları polikliniğine devredilerek takibinin yapılması planlandı.

Serviste yattığı dönemde osteomalazinin etiyolojisi araştırılırken Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ile Gastroenteroloji konsültasyonları istendi. Olgumuzun 20 yıldır günde yarım saatten başka güneş görmeyen bir evde oturduğu, süt ve süt ürünlerini sevmeyi için yemediği öğrenildi. Kronik ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Serum IgA düzeyi normal olan olgunun Antiendomisyum IgA'sı negatif iken, daha az spesifik olan IgG pozitif olarak saptandı. Demir eksikliği anemisi, osteomalazi bulguları ile latent çölyak hastalığı olabileceği düşünüldükten sonra endoskopi yapılması önerildi. Yapılan endoskopi sonucunda duodenum ikinci kıta mukozası atrofik görülerek biyopsiler alındı. Patoloji sonuçlarında çölyak tanısı tam doğrulanamadı, ancak intraepitelyal lenfosit varlığı dikkat çekti. Kolonoskopi normal olarak değerlendirildi, ancak alınan biyopsilerde lenfositik kolit saptandı. Glutensiz diyetle alınan ve osteomalazi açısından yerine koyma tedavisi başlanan hastada, hastane çıkışından ilk üç ay sonra yapılan kontrollerde bacak ağrılarının kaybolduğu, yürümesinin düzeldiği, kilo aldığı gözlemlendi. Klinik ve destekleyici laboratuvar bulguları ve glutensiz diyetle iyi cevabı esas alınarak çölyak hastalığı tanısı konuldu. Bir ay sonra yapılan kontrolünde, kemik ağrılarının geçtiği, yürüme ve kas güçsüzlüğünün düzeldiği görüldü. Kan Ca, P, ALP ve PTH düzeylerinde düzelme saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

İki uçlu duygudurum hastalarının manik döneminde ve koruyucu tedavisinde kullanılan ilaçların kemik dokusuna ve paratiroid bez üzerine etkileri ile ilgili yayınlar olmasına rağmen, kılavuz metinlerinde bu iki organın hastalıkları için rutin takip önerilmemektedir.^{8,9} Şiddetli osteoporoz, osteomalazi veya çölyak hastalığının klinik ve laboratuvar bulgularının varlığında akut dönem ve koruma tedavisinin nasıl yapılacağı konusu ise açıklığa kavuşmuş değildir. Bu konuda gözden geçirme yazılarında kısa bilgiler var iken, herhangi bir klinik çalışma ya da olgu sunumu

yoktur.⁷ Nitekim literatür taramamızın sonuçlarına göre, yerli ve yabancı literatürdeki bu konudaki ilk olgu sunumu bizim bu yazımızdır.

Olgumuzda osteomalazi ve ikincil hiperparatiroidizm tablosuna neden olan esas klinik tablonun çölyak hastalığı olduğu düşünülmüştür. Tedavi edilmeyen çölyak hastalarında, kemik mineral yoğunluğu hemen hemen değişmez olarak düşüktür ve çölyak hastalarının dörtte birinde kemik kaybı gözükür.^{10,11} Hastalar özellikle kalçalar, kaburga birleşim yerleri ve pelvisteki ağrılardan yakınmaktadır. Patolojik kırık daha çok tanı konmadan önce veya diyetle uyumsuz çölyak hastalarının %25'inde rastlanmaktadır.¹² Uzun süreli kalsiyum malabsorpsiyonu bu hastalarda sekonder hiperparatiroidi geliştirerek osteopeninin daha da ağırlaşmasına neden olur. Çölyak tanısı, sırasıyla duyarlılık ve özgülüğü çok yüksek olan IgA antiendomisyum antikoruna, IgA doku transglutaminaz antikoruna, IgA antigliadin antikoruna ve IgG antigliadin antikoruna tayini sonrası, ince barsak biyopsisi ve glutensiz diyetle cevapla konur.^{13,14} Olgumuzda osteomalazi ve ikincil hiperparatiroidinin varlığı, antiendomisyum IgG pozitifliği, ince barsak biyopsisinde lenfositlerin varlığı ve glutensiz diyetle çok iyi cevap vermesinden dolayı çölyak hastalığı tanısı konulmuştur. Literatürde çölyak hastalığı ile şizofreni arasında 1980'li yıllarda ilişki kurulmuştur, daha sonra yapılan çalışmalarda bu ilişki doğrulanmamıştır.¹⁵ Bilgimize göre literatürde iki uçlu duygudurum bozukluğu ile çölyak hastalığı arasında etiyolojik birliktelik ilişkisi kurulmamıştır.

Hastamızda osteomalazi tablosunu izah edecek uzun süreli duygudurum dengeleyici ve nöroleptik kullanımı yoktur. Fakat kemik kırıklarının (milman fraktürleri) ve yürümenin ördekvari olduğu bir düzeyde ve kan Ca ve P değerlerinde bozulma yapacak kadar ağır osteomalazi tablosu varken bu tabloyu oluşturabildiği bildirilen ilaçları kullanmak riskli görünmektedir. Bu durumda hem akut tedavide hem de koruyucu tedavide nasıl bir strateji izleneceği tartışılmaya değer bir konudur. Bu vakada manik tablo atipik bir nöroleptik olan risperidone seçilerek atak kontrol altına alınmıştır. Etiyolojik neden araştırılıp düzeltilmeye çalışılmıştır. Ayrıca manik dönemlerin tekrarlama zaman aralığı 4-5 yıl olduğu için duygudurum dengeleyici kullanılmaksızın izlemeye alma stratejisi seçilmiştir.

Olgumuzun ayırıcı tanısında birincil hiperparatiroidi-

diye bağlı duygudurum bozukluğu düşünülmüştür. Hiperparatiroidiye bağlı olarak en sık depresyon görülmekle birlikte, atipik psikotik tabloların görüldüğü de bildirilmektedir.¹⁶ Olgumuzda daha önce üç kez benzer bir belirtilerle seyreden manik atakların olması, ayrıca ailesinde beş kişide duygudurum bozukluğu hikayesi olması nedeniyle birincil bir duygudurum bozukluğu olarak kabul edilmiştir. Ayrıca kan Ca değerinin normalin biraz altında olması birincil hiperparatiroididen uzaklaştırmıştır. Çünkü birincil hiperparatiroidi varlığında kan Ca düzeyi normalin üzerindedir.

Psikiyatri klinisyenliği açısından osteoporoz ve osteomalazi tablosunun varlığında en sık kullandığımız ilaçlar açısından dikkat edilmesi gereken özellikler bulunmaktadır. Lityum kullananlarda Ca, iyonize Ca ve PTH düzeyinde artma bildirilmiştir.¹⁷⁻¹⁹ Lityumun kemikte birikmesinden dolayı şiddetli osteomalazi ve osteoporoz varlığında lityumun kullanımının riskli olabileceği ifade edilmiştir.⁷ Bilici ve arkadaşlarının çalışmasında atipik antipsikotiklerin osteoporoz yapıcı etkilerinin klasik nöroleptiklere göre daha az olduğu bildirilmiştir.⁵ Literatürde atipik antipsikotiklerin osteoporoz yapıcı etkilerinin birbirleriyle kıyaslanması konusunda yeterli çalışma yoktur. Bizim ulaşabildiğimiz tek klinik çalışmada, risperidonun olanzapinden daha fazla kemik mineral yoğunluğunun azalmasına neden olduğu bildirilmiştir.²⁰ Bu bilgi açısından bizim vakamızda olanzapin tercih edilmesi daha uygun olabilirdi. Karbamazepin ve valproik asit gibi psikiyatride duygudurum dengeleyici olarak kullanılan antikonvülsanların uzun süreli kullanımının kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olduğu bildirilmiştir.^{3,6} Antikonvülsan alan hastalarda

saptanan osteomalazi tablosunun ilaçlara bağlanmadan önce diğer etiyolojik nedenlerin dışlanması gerekmektedir. Drenth ve arkadaşları, uzun süreli antikonvülsan alan ve osteomalazisi olan bir olguda ayrıca çölyak hastalığı saptamışlar ve bu olgu gluten içermeyen diyetle iyi yanıt vermiştir.²¹ Nitekim bizim hastamızda da ancak ileri tetkik sonrasında çölyak hastalığı tanısı konulmuş ve olgumuz glutensiz diyetle iyi derecede yanıt vermiştir. Literatürde daha çok epilepsisi olup antikonvülsan ilaçlar kullanan hastalarda osteoporoz çalışılmıştır.^{2,3,6} Psikiyatrik nedenle bu ilaçların kullanılması sonucunda oluşan kemik kaybı için araştırma yapılmamıştır ve bu konu araştırma konusu olmaya adaydır.

Bu olgumuzun manik döneminde diğer bir tedavi stratejisi genel anestezi altında elektrokonvulsif tedavi (EKT) olabilirdi. Anestezisiz EKT uygulamasının bu hasta için kemik kırıklarına neden olabilmesi açısından riskli olacağı açıktır. Genel anestezili EKT sırasında kas gevşetici etkisiyle kasılma olmadığından dolayı bu yöntemin güvenli olabileceği varsayılabilir. Olgumuzun manisi hafif şiddette olduğu için EKT seçeneği düşünülmüştür.

Bizim olgumuzda ataklar arasındaki normal dönemin uzun olması, koruma tedavisi başlama kararı almamıza neden olmuştur. İlaçların sağlayacağı fayda ile yan etkilerinin oluşturacağı zararı göz önüne alarak ilaçsız takip etme seçeneğini seçtik. Eğer olgumuzda ataklar arası dönemleri daha kısa olsaydı, osteoporoz ve çölyak hastalığının tedavisi yapılırken koruyucu tedavinin başlanması bir seçenek olabilirdi.

KAYNAKLAR

1. Tannirandorn P, Epstein S: Drug-induced bone loss. *Osteoporos Int* 2000; 11:637-659.
2. Ray JG, Papaioannou A, Ioannidis G, Adachi JD: Anticonvulsant drug use and low bone mass in adults with neurodevelopmental disorders. *Q J Med* 2002; 95:219-223.
3. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Johnson M, Jacobson AF ve ark: Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 2002; 9:781-786.
4. Naidoo U, Goff DC, Klibanski A: Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28:97-108.
5. Bilici M, Cakirbay H, Guler M, Tosun M, Ulgen M Tan U: Classical and atypical neuroleptics, and bone mineral density, in patients with schizophrenia. *Int J Neurosci* 2002; 112:817-828.
6. Pedrera JD, Canal ML, Carvajal J, Postigo S, Villa LF, Hernandez ER ve ark: Influence of vitamin D administration on bone ultrasound measurements in patients on anticonvulsant therapy. *Eur J Clin Invest* 2000; 30:895-899.
7. Leutgeb U: Lithium and its effects on the endocrine system, bones and peripheral nerves-a current review. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1995; 63:149-161.

8. Gönül AS: Özel gruplar ve durumlarda sağaltım, bedensel hastalıklar. S Vahip, O Yazıcı (eds): *İki Uçlu Duygudurum Bozuklukları Sağaltım Kılavuzu'nda*. İstanbul, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2003, s.155-164.
9. Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ, Keck PE, Suppes T, Thase ME ve ark: *Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders*. Washington DC, American Psychiatric Association, 2002, s.547-634.
10. Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, Terazzi C, Corrao G, Bernardi M ve ark: Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1995; 109:122-128.
11. Kemppainen T, Kroger H, Janatuinen E, Arnaha I, Kosma VM, Pikkarainen P ve ark: Osteoporosis in adult with celiac disease. *Bone* 1999; 24:249-255.
12. Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, Flores D, Pedreira S, Niveloni S ve ark: Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:183-189.
13. Farrell RJ, Kelly CP: Diagnosis of Celiac Sprue. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3237-3246.
14. Maki M: The humoral immune system in celiac disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9:231-249.
15. Lambert MT, Bjarnason I, Connelly J, Crow TJ, Johnstone EC, Peters TJ ve ark: Small intestine permeability in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1989; 155:619-622.
16. Özkan S: *Psikiyatrik Tıp. Konsültasyon ve Liyezon Psikiyatrisi*. İstanbul, Roche Müstahzarları, 1993.
17. Kusalic M, Engelsmann F: Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24:227-233.
18. Haden ST, Stoll AL, McCormick S, Scott J, Fuleihan GE: Alterations in parathyroid dynamics in lithium treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2844-2848.
19. Rifai MA, Moles JK, Harrington DP: Lithium-induced hypercalcemia and parathyroid dysfunction. *Psychosomatics* 2001; 42:359-361.
20. Becker D, Liver O, Master R, Rapoport M, Weizman A, Weiss M: Risperidone, but not olanzapine, decreases bone mineral density in female premenopausal schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:761-766.
21. Drenth JPH, Pieters GFFM, Hermus ARMM: Epilepsy, broken bones, and fatty stools. *The Lancet* 2000; 355:1882.