

Parkinson Hastalığında Pramipeksol Kullanımına Bağlı Psikotik Özellikli Mani: Bir Olgu Sunumu



Dr. Ceren MERİÇ¹, Dr. Efruz PİRDOĞAN¹, Dr. Ömür GÜNDAY TOKER¹, Dr. Atilla TEKİN¹,
Dr. Bahadır BAKIM², Dr. Selime ÇELİK³

ÖZET

Parkinson hastalığı, psikiyatrik belirtilerin sıklıkla eşlik ettiği, hareket bozuklukları ile belirli bir nörodejeneratif hastalıktır. Psikiyatrik belirtiler, hastalığın doğrudan sonucu olarak ortaya çıkabileceği gibi, eşlik eden başka patolojilere veya tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Pramipeksol, Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan diğer dopamin agonistleri gibi, merkezi dopaminerjik uyarıma bağlı psikotik ve manik belirtilerin ortaya çıkmasına sebep olabilir. Yazında sık vurgulanmadığı gözlenen dopamin agonisti kullanımına bağlı psikotik özellikli mani, bu yazıda bir olgu üzerinden tartışılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Parkinson hastalığı, psikoz, mani, pramipeksol

GİRİŞ

Parkinson hastalığı, en sık görülen nörodejeneratif bozukluklar arasında ikinci sırada yer almaktadır. Her ne kadar bir hareket bozukluğu olarak tanımlanmış olsa da, psikiyatrik komplikasyonlar gibi motor olmayan belirtiler de hastalık seyrinde görülen tablolar olarak karşımıza çıkmaktadır. Depresyon ve psikoz kadar sık olmamakla birlikte, mani Parkinson hastalığında bildirilen bir psikiyatrik tablodur. Psikotik ve manik belirtiler, tedavi edilmemiş Parkinson hastalarında daha az oranda (%10'dan az) görülmekteyken, bu belirtilerin dopaminerjik tedavi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Ecker ve ark. 2009, Engmann 2011).

Dopamin reseptör agonistleri, Parkinson hastalığında etkili bir tedavi seçeneğidir. Ancak, tedavideki etkinliklerinin yanında dopamin agonistlerinin kullanımı birçok yan etki ile ilişkilendirilmiştir. Dopamin agonistlerinin kullanımı,

SUMMARY

Mania with Psychotic Feature Induced by the use of Pramipexole in Parkinson's Disease: A Case Report

Parkinson's disease, a neurodegenerative disorder characterized by movement abnormalities, is frequently complicated by psychiatric syndromes. Psychiatric symptoms may be the direct result of PD, its co-morbid pathologies, or occur as a side effect of its pharmacotherapy. Pramipexole, like other dopamine agonists for treating Parkinson's disease, has a tendency to induce psychotic and manic symptoms due to central dopaminergic stimulation. In this article, mania with psychotic feature induced by the use of dopamine agonists which is not observed frequently in the literature will be discussed.

Key Words: Parkinson's disease, psychosis, mania, pramipexole

Parkinson hastalığında psikoz gelişimi açısından en yaygın tanımlanmış risk faktörüdür. Parkinson hastalığında dopaminerjik tedavi ile psikoz görülme sıklığının %40'a ulaşabildiği belirtilmektedir (Ecker ve ark. 2009, Georgiev ve ark. 2010).

Bir dopamin reseptör agonisti olan pramipeksol, Parkinson hastalığının tedavisinde hem tek ilaç olarak hem de levodopa ile birlikte kullanılabilir. Çalışmalar, pramipeksolün Parkinson hastalığının tedavisinde motor işlevlerin ve günlük yaşam etkinliklerinin iyileşmesi açısından etkin ve güvenli bir molekül olduğunu göstermektedir. Bununla beraber, yazında pramipeksol kullanımı ile ortaya çıkan psikotik belirtilerden ve hipomanik olgulardan bahsedilmektedir (Friedman 2010, Singh ve ark. 2005, Goldberg ve ark. 2004, Sporn ve ark. 2000).

Bu yazıda, bir Parkinson olgusu üzerinden pramipeksol kullanımı ile ortaya çıktığı düşünülen psikotik özellikli mani tartışılacaktır.

Geliş Tarihi: 06.03.2013 - **Kabul Tarihi:** 23.04.2013

¹Asis., ²Uzm., Psikiyatri BL, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul. ³Yrd. Doç., Psikiyatri AD., Çanakkale 18 Mart Üniv. Tıp Fak., Çanakkale.

Dr. Atilla Tekin, e-posta: md.atillatekin@gmail.com

doi: 10.5080/u7436

OLGU

Bay Y, 67 yaşında, evli, ortaokul mezunu, emekli, şehir merkezinde yaşıyor. 16 yıl önce sol elde titreme yakınmasıyla başvurduğu bir üniversite hastanesinde Parkinson hastalığı tanısı konulan hasta, düzenli olarak levodopa ve benserazid kombinasyonu, entekapon gibi antiparkinson ilaçlar kullanmış. Yaklaşık üç ay önce takipli olduğu merkezden, levodopa ve benserazid kombinasyonu 375 mg/gün şeklindeki tedavisine pramipeksol 0,5 mg/gün eklenmiş ve bir ay sonraki kontrol muayenesinde pramipeksol dozu 1 mg/gün şeklinde düzenlenmiş. Pramipeksol dozu 1 mg/güne çıkarıldıktan yaklaşık on gün sonra cinsel istekte artış tanımlayan ve yanına oturan, sağ bacağına temas eden kadınların orgazm olduklarına inanan hasta, bu durumu “kendisine ait orijinal bir buluş” olarak tanımlıyordu. Takipli olduğu merkezden psikiyatri doktoruna yönlendirilen hasta, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri polikliniğine eşinin refakatiyle başvurdu.

Değerlendirme ve ruhsal durum muayenesi

Hastanın mental durum muayenesinde bilinci açık, kooperasyon tamdı. Kısa Akıl Muayenesi puanı 28/30 olarak değerlendirilmiş olup, kayıp puanlardan biri geri çağırma, diğeri çizim puanıydı. Ruhsal durum muayenesinde duygudurumu yükselmiş (Kendi ifadesiyle hasta, “son zamanlarda hiç olmadığı kadar neşeli olduğunu” ifade etmekteydi.), duygulanımı hafif kısıtlı idi (Parkinsonla ilgili bir belirti olduğu düşünülen bu kısıtlılık, afektin içsel uyaranlara, kişinin yükselmiş duygudurumuna yeterince katılmaması olarak değerlendirildi.) Düşünce içeriğindeki “kendisine temas eden kadınların orgazm oldukları ve bunun kendisine ait bir buluş olduğu” şeklindeki ifadesi büyüklük içerikli sanrı olarak değerlendirildi. Hastanın içgörüsü yoktu. Konuşma miktarı ve hızı artmış, çağrışımları hızlanmıştı. Uyku ihtiyacı azalmış, psikomotor etkinliği artmıştı. İntihar veya başkasını öldürme düşüncesi yoktu. Eşinden alınan bilgilere göre, hastanın Parkinson hastalığı dışında bilinen tıbbi bir hastalığı olmadığı, hastanın daha önce bilinen psikiyatrik sebepli bir başvurusu olmadığı, alkol veya başka bir madde kullanım öyküsü olmadığı, ayrıca aile öyküsünde tanı ile ilgili kesin bilgi edinilememekle beraber sadece annesinde antidepresan kullanımı öyküsü olduğu öğrenildi.

Ayrırcı tanı ve tanı süreci

SCID-I ile yapılan değerlendirmede DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre hastaya, madde kullanımına (ilaca) bağlı psikotik özellikli duygudurum bozukluğu (manik özellikler gösteren) tanısı konuldu. Hastanın psikiyatrik ölçek puanları Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS): 26 ve Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS): 38 olarak değerlendirildi. Diğer organik etiyoloji açısından yapılan araştırmada, biyokimyasal değerleri (karaciğer fonksiyon testleri, üre-kreatinin, tiroid fonksiyon testleri, elektrolit düzeyleri, alkalen fosfataz, kreatin kinaz, laktat

dehidrogenaz), tam kan sayımı, sedimantasyon ve C reaktif protein düzeyi normaldi. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde serebral kortikal sulkuslar ve ventrikül kompartman genişlikleri yaşa bağlı diffüz atrofiye sekonder hafif belirgin olarak gözlemlendi.

Tedavi ve klinik izlem

Nöroloji bölümü ile görüşülerek hastanın pramipeksol dozunun kademeli olarak azaltılıp kesilmesine karar verildi ve hastaya valproat 500 mg/gün ile aripiprazol 5 mg/gün başlandı. Bir hafta sonra yapılan muayenesinde manik ve psikotik belirtilerin şiddetinde belirgin azalma mevcuttu. Psikiyatrik ölçek puanları YMRS: 13 ve BPRS: 22 olarak değerlendirildi. Pramipeksolü nöroloji doktoru tarafından tamamen kesilen hastanın ikinci haftanın sonunda yapılan ruhsal durum değerlendirmesinde duygudurumu ötimik, duygulanımı hafif kısıtlı idi. Düşünce içeriği doğaldı, daha önce mevcut olan büyüklük içerikli sanrı kaybolmuştu. Hastanın içgörüsü tamdı. Konuşma miktarı ve hızı normal, psikomotor etkinliği normaldi. Uyku süresi normaldi. Psikiyatrik ölçek puanları YMRS: 6 ve BPRS: 9 olarak değerlendirildi. (YMRS’de yükselmiş duygudurum, uyku, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği ve içgörü madde puanlarında; BPRS’de ise, benlik saygısında artış, işbirliği kurmama, olağan dışı düşünceler ve taşkınlık madde puanlarında belirgin azalma saptanmıştır.)

TARTIŞMA

Parkinson hastalığı seyrinde en sık karşılaşılan psikiyatrik tablolar depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, cinsel işlev bozuklukları, bilişsel kayıplar ve psikozdur. Her ne kadar daha az sıklıkta görülse de, mani ve dürtü kontrol bozuklukları da (hiperseksüalite, patolojik kumar vs.) Parkinson hastalığında görülebilir. Yazındaki bilgiler ışığında Parkinson hastalığı seyrinde en sık görülen psikotik belirti, görsel varsanılardır. Daha az sıklıkta olmakla beraber işitsel varsanılar ve paranoid içerikli sanrılar da görülebilmektedir. Belirtilen bu psikiyatrik tablolar hastalığın doğrudan sonucu olarak ortaya çıkabileceği gibi, tedavide kullanılan ilaçlara bağlı da ortaya çıkabilir (Levenson 2007, Friedman 2010).

Parkinson hastalığının tedavisinde levodopa altın standart olarak görülse de, tedavide sık kullanılan ilaç gruplarından biri de dopamin agonistleridir. Özellikle dopamin agonistleri levodopa ile birlikte kullanıldığında, tek başına levodopa kullanımına bağlı görülebilen motor belirtilerin şiddetinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bir non-ergot türevi olan pramipeksol de Parkinson tedavisinde kullanılan bir dopamin agonistidir. Özellikle mezo-limbik alanda yoğun olan D3 reseptörlerine ilgisi, D2 reseptör ilgisinden fazla olan pramipeksol, Parkinson hastalığında tek ilaç olarak kullanıldığı gibi, hem Parkinson hastalığında ortaya çıkan depresyonun tedavisinde hem de dirençli depresyonun tedavisinde kullanılmaktadır (Bhatia ve ark. 1998).

Yazında Parkinson hastalığında dopamin agonisti kullanımına bağlı psikotik tablolara sıklıkla değinilmiş, manik tablolar ise olgularla sınırlı kalmıştır. Tedavide kullanılan ajanlar arasında dopamin agonistlerinin, psikoz gelişimi açısından levodopadan daha riskli olduğu belirtilmiştir (Antonini ve ark. 2009). Ecker ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada (2009), psikotik belirtileri olan Parkinson hastaları ile psikotik belirtilerin gözlenmediği Parkinson hastaları karşılaştırılmış ve psikotik belirtileri olan Parkinson hastalarında, dopamin agonistleri ile psikoz ortaya çıkma riskinin levodopadan yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca, ropinirolün psikoz gelişimi ile en fazla ilişkili dopamin agonisti olduğu saptanmıştır (Ecker ve ark. 2009).

Yazında, Parkinson hastalarında dopamin agonistlerinin kullanılmasıyla ortaya çıkabilecek mani ya da hipomani tabloları ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Singh ve arkadaşlarının (2005) bildirdikleri olguda, bir Parkinson hastasında ropinirol ve pramipeksolün birlikte kullanılmasıyla ortaya çıktığı düşünülen hipomani tablosu bildirilmiştir. Bununla birlikte, dirençli depresyon olgularında güçlendirme tedavisinde kullanılabilen pramipeksolün, hipomanik veya manik kaymalara sebep olabileceği saptanmıştır. Goldberg ve arkadaşlarının (2004) yapmış olduğu bir çalışmada, bir duygudurum dengeleyici ile birlikte pramipeksol kullanan 12 dirençli bipolar depresyon hastasının birinde hipomanik kayma olduğu bildirilmiştir. Sporn ve arkadaşlarının (2000) yapmış olduğu bir retrospektif bir araştırmada, pramipeksolün eklemeye tedavisinde kullanıldığı 12 bipolar depresyon ve 20 unipolar depresyon hastasının sadece bir tanesinde hipomanik kayma görüldüğü saptanmıştır.

Bu olguda, artmış duyguduruma eşlik eden büyüklük içerikli sanrı, psikomotor etkinlikte ve konuşma miktarında artış, çağrışımlarda hızlanma, uyku ihtiyacında azalma gibi bulguların olması maniye düşündürmüştür. Klinik tablonun bir haftadan uzun sürmesi ve daha şiddetli olması, psikotik bulgunun olması tanıyı hipomaniden uzaklaştırmıştır. Hastanın özgeçmişinde herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsünün bulunmaması, belirtilerin hastanın tedavisine pramipeksol eklendikten bir süre sonra ortaya çıkmış olması, pramipeksolün

kesilmesiyle beraber tedaviye bir duygudurum dengeleyici ile atipik antipsikotik eklenmesinin ardından belirtilerin gerilemesi mevcut tablonun pramipeksol ile ortaya çıktığını düşündürmüştür. Benzer şekilde dopamin agonistlerine bağlı görülebilen patolojik hiperseksüalite ile maniye ayırt etmek gerekmektedir. Patolojik hiperseksüalite, Kaplan ve arkadaşları tarafından hastanın kendisinin kontrolü dışında olduğunu ifade ettiği seksüel davranış ihtiyacı sebebiyle para, zaman, konsantrasyon ve enerji harcaması, zorlayıcı ve istenmeyen parafilik düşüncelerin diğer yaşam gereksinimleri için gereken konsantrasyonu önlemesi ve anksiyete kaynağı oluşturması, orgazmın tipik olarak yaşına uygun biçimde doyum yaratmaması olarak tanımlanmıştır (Kaplan ve ark. 1994). Yukarıda belirtildiği gibi, bu olguda tabloya hakim bulguların artmış duygudurum ve duygudurumla uyumlu hezeyanların olması, uyku ihtiyacında azalma, cinsel istekte artış gibi belirtilerin olmasıyla beraber patolojik hiperseksüalitede görülebilen kontrol dışı seksüel davranışların ve zorlayıcı parafilik düşüncelerin olmaması tanıyı patolojik hiperseksüaliteden uzaklaştırmıştır.

Yazında, Parkinson hastalığı seyrinde görülen psikotik ve manik belirtilerin tedavisi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Duygudurum dengeleyicilerden lityumun motor belirtileri kötüleştirebileceği, valproatın ise daha güvenli olduğu belirtilmiştir (Engmann 2011). Antipsikotik ilaçlardan ise klozapin ve ketiapinin özellikle ekstrapiramidal belirtileri daha az kötüleştirdiği bildirilse de, bazı olgularda aripiprazol ve olanzapinin de etkili olabileceği gösterilmiştir (Engmann 2011, Zahodne ve Fernandez 2008, Karakuş ve ark. 2012). Bu olguda valproat ile beraber aripiprazol kullanılmasıyla psikotik ve afektif belirtiler tamamen ortadan kalkmış, motor belirtilerde herhangi bir kötüleşme gözlenmemiştir.

Sonuç olarak Parkinson hastalığı tedavisinde sık kullanılan pramipeksol gibi dopamin agonistleri, farklı psikiyatrik tablolara sebep olabilmektedir. Farmakoterapiye bağlı olarak ortaya çıkan bu psikiyatrik tabloların tedavisi ile ilgili veriler çok net olmamakla birlikte, gelecekte yapılacak yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Antonini A, Tolosa E, Mizuno Y ve ark. (2009) A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 8:929-37.
- Bhatia K, Brooks DJ, Burn DJ ve ark. (1998) Guidelines for the management of Parkinson's disease. The Parkinson's Disease Consensus Working Group. *Hosp Med* 59:469-80.
- Ecker D, Unrath A, Kassubek J ve ark. (2009) Dopamine agonists and their risk to induce psychotic episodes in Parkinson's disease: a case-control study. *BMC Neurol* 9:23
- Engmann B (2011) Bipolar affective disorder and Parkinson's disease. *Case Report. Case Rep Med* 154165.
- Friedman JH (2010) Parkinson's disease psychosis 2010: A review article. *Parkinsonism Relat Disord* 16:553-60.
- Georgiev D, Danieli A, Ocepik L ve ark. (2010) Othello syndrome in patients with Parkinson's disease. *Psychiatr Danub* 22:94-8.

- Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ (2004) Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 161:564-6.
- Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA (1994) *Synopsis of Psychiatry*, 7. Baskı, Baltimore: Williams&Wilkins s.56-9.
- Karakuş G, Özpoyraz N, Zengin M ve ark. (2012) Parkinson hastalığı sırasında ortaya çıkan psikotik özellikli mani: Olgu Sunumu. *Klinik Psikiyatri* 15:248-51.
- Levenson JL (2007) Parkinson's Disease and Multiple Sclerosis. *Psychiatric Issues in Neurology* 14:35-9.
- Singh A, Althoff R, Martineau J ve ark. (2005) Pramipexole, ropinirole, and mania in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 162:814-5.
- Sporn J, Ghaemi SN, Sambur MR ve ark. (2000) Pramipexole augmentation in the treatment of unipolar and bipolar depression: A retrospective chart review. *Ann Clin Psychiatry* 12:137-40.
- Zahodne LB, Fernandez HH (2008) A review of the pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 25:665-82.