

Ketiapin Kullanımı ile İlişkili Ciddi Rabdomiyoliz

A Serious Rhabdomyolysis Associated with the Use of Quetiapine: Case Report

Melikşah KESKİN,^a
Gökhan CEYLAN,^a
Meryem KARACA,^a
Süleyman ATAR,^a
Dilek KAÇAR,^a
Nilgün ERKEK^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 26.09.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 04.02.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Melikşah KESKİN
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
melikshah.keskin@hotmail.com

ÖZET Ketiapin, şizofreni tedavisinde kullanılan atipik bir antipsikotiktir. Literatürde özellikle çocuk ve adölesanlarda ketiapin kullanımına bağlı gelişen sorunlara ait bilgi yok denecek kadar azdır. Epilepsi, serebral palsi ve mental motor retardasyon tanıları ile izlenen 16 yaşındaki erkek olgu, rabdomiyolize ikincil gelişen akut böbrek yetmezliği nedeni ile yoğun bakım servisine kabul edildi. Etiyolojiye yönelik değerlendirme sonucunda rabdomiyoliz ketiapin kullanımı ile ilişkilendirildi. Almakta olduğu ketiapin tedavisi kesilen ve hemodiyalize alınan olgu, yatışının 11. gününde böbrek fonksiyon testleri ve idrar çıkışının normale dönmesi üzerine yoğun bakım servisinden taburcu edildi. Bu çalışmada, sunulan olguda, ketiapin kullanımı ile ilişkili ciddi rabdomiyoliz ve buna ikincil gelişen akut böbrek yetmezliği izlenmiştir. Ketiapin kullanımı ciddi rabdomiyolize neden olabilir. Bu nedenle, özellikle çocuk ve adölesanlara ketiapin tedavisine başlayan hekimlerin hastalarını rabdomiyoliz bulguları açısından değerlendirmek üzere bir süre sonra kontrole çağırması uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ketiapin; rabdomiyoliz; akut böbrek hasarı

ABSTRACT Quetiapine is an atypical antipsychotics used for treatment of schizophrenia. The knowledge about the problems due to the use of quetiapine especially in children and adolescents, are scanty in the literature. A 16-year-old male patient with epilepsy, cerebral palsy and mental-motor retardation diagnoses was admitted to our pediatric intensive care unit with the diagnosis of acute renal failure secondary to rhabdomyolysis. Rhabdomyolysis have been related with the use of quetiapine after the etiologic investigation. Quetiapine treatment was stopped and hemodialysis was performed. After changing to normal value of biochemical values and urine output, he was discharged from intensive care unit at day 11 of the treatment. We aim to present a case with severe rhabdomyolysis and acute renal failure that can be considered to be related to use of quetiapine. Use of quetiapine can be a reason for serious rhabdomyolysis. Therefore it can be recommended that doctors started to quetiapine therapy should recall the patients, especially children and adolescents, to evaluate for rhabdomyolysis after for awhile starting of the therapy.

Key Words: Quetiapine; rhabdomyolysis; acute kidney injury

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2015;24(1):32-6

Ketiapin, şizofreni ve bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan atipik bir antipsikotiktir. Şizofrenide görülebilen hem negatif hem de pozitif semptomlara karşı etkinliği mevcuttur ve 10 yaşından itibaren çocuk ve adölesanlarda kullanılmaktadır. Literatürde özellikle çocuk ve adölesanlarda ketiapin kullanımına bağlı gelişen sorunlara ait kısıtlı bilgi bulunmaktadır.¹ Bu çalışmada, ketiapin kullanımı ile ilişkilendirilen ciddi rabdomiyoliz ve buna ikincil akut böbrek yetmezliği gelişen bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Epilepsi, serebral palsi ve mental motor retardasyon tanıları ile nöroloji bölümüne dış merkezde izlenen 16 yaşındaki immobil erkek olgu, akut böbrek yetmezliği tanısı ile hastanemize sevk edildi. Öyküsünden, iki hafta kadar önce sıklaşan jeneralize tonik-klonik nöbetleri, uykusuzluğu nedeni ile almakta olduğu sodyum valproat tedavisinin kesilerek, karbamazepin ve ketiapin tedavilerinin başlandığı öğrenildi. Tedavi değişikliği ile olgunun nöbetlerinde azalma olduğu, ancak değişiklik ile eş zamanlı iştahsızlık, hâlsizlik, anormal vücut hareketleri ve son iki gündür koyu renkli idrar yakınması başladığı belirlendi. Aralarında birinci dereceden akrabalık olan anne ve babanın üçüncü çocuğu idi ve diğer kardeşleri sağlıklı idi. Ailede bilinen önemli hastalık yoktu. Mental-motor retardasyon ve serebral palsi etiyolojisine yönelik tetkiklerinde bir sonuç elde edilememişti. Olgunun başvuru muayenesinde genel durumu kötü, kaşektik ve ajite idi. Daha öncesinde de immobil olan ve çevresi ile iletişimi olmayan olgunun gözleri spontan açıktı. Vücut ağırlığı:27 kg (<3 persentil), kan basıncı 120/85mm/Hg, kalp tepe atımı 82/dk, vücut sıcaklığı:36,5°C; Glaskow koma skoru 9 idi. Yaygın kontraktürleri ve kas tonusu artışı olan olgunun derin tendon refleksleri hiperaktif idi. Travma ya da yaralanma ile uyumlu olabilecek herhangi bir cilt lezyonu yoktu. Laboratuvar ve görüntüleme incelemeleri sonucunda rabdomiyoliz ve buna ikincil akut böbrek yetmezliği geliştiği belirlenen olgunun sonuçları Tablo 1’de görülmektedir. Olgunun şikâyetlerinin başlangıç zamanı ile tedavisinde yapılan değişiklikleri eş zamanlı olması nedeni ile, etiyolojiye yönelik yapılan laboratuvar ve görüntüleme incelemeleri ve literatür taraması sonrası olguda gelişen rabdomiyolizin yeni başlanan ilaç tedavileri ile ilişkili olabileceği düşünülerek, almakta olduğu ketiapin ve karbamazepin kesildi. Olguya 3500 cc/m²den intravenöz sıvı, zorlu diürez için furosemid (0,1 mg/kg/saat) infüzyonu ve idrar pH’ını alkali sınırlarda tutacak şekilde sodyum bikarbonat (1 mEq/kg/gün intravenöz) infüzyonu başlandı. Ancak izleminde böbrek fonksiyonlarında progresif bozulma izlenen, oligüri ısrar eden, yüklenme bulguları saptanan olguya, yatışının 2.

gününden itibaren dört gün süreyle sürekli renal replasman tedavisi uygulandı. İzleminin 9. gününde böbrek fonksiyon testleri ve idrar çıkışı normale dönen olgu, yatışının 11. gününde yoğun bakım servisinden taburcu edildi. Olguda gelişen akut böbrek yetmezliği tablosu ketiapin kullanımı ile ilişkilendirildi. Mental-motor retardasyon ve epilepsi etiyolojisine yönelik tetkiklerinden bir sonuç elde edilemedi. Olgu yatışının 25. gününde poliklinik kontrolüne gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Rabdomiyoliz; çizgili kas hücrelerinin hasara uğraması, ardından potansiyel olarak toksik olan maddelerin dolaşıma geçerek klinik ve laboratuvar bulgularına yol açması olarak tanımlanmaktadır. Hasarlanan kasta hücre içinde hızla kalsiyum birikirken, miyogloblin, kreatin fosfokinaz (CPK), laktat dehidrogenaz, aspartat transaminaz, potasyum seruma salınır. Miyogloblin glomerüllerden filtre edilip hem reabsorbe olduğu renal tübül hücrelerine direkt toksik etki yaratarak hem de distal renal tübüllerde tıkanıklık yaratarak hasar oluşturur.² Rabdomiyolizin klinik spektrumu, asemptomatik kas enzimlerinin yükselmesinden hayatı tehdit eden akut böbrek yetmezliği ve ciddi elektrolit bozukluğu gelişmesine kadar değişkenlik gösterebilir. Etiyolojide genel olarak travma ya da direkt kas hasarı, aşırı kas aktivitesi, herediter kas enzim defektleri ve daha nadir görülen diğer nedenler sorumludur. Daha nadir görülen nedenler başlığı ise ilaçlar ya da toksinler, hipoksi, metabolik ve endokrin hastalıklar, enfeksiyonlar, ani ısı değişiklikleri ve diğer nedenler olarak ayrıntılandırılabilir.³

Olgumuzun başvurusunda belirgin CPK enzim yüksekliği izlenmiştir. Bu duruma neden olabilecek travma, uzun süreli konvülsiyon, solunum ya da kardiyak arrest gibi bir öykü yoktu. Olguda olası bir kardiyak patolojiyi dışlamak için değerlendirilen elektrokardiyografi (EKG)’de ST elevasyonu izlenmedi, troponin-I düzeyi ve ekokardiyografik (EKO) inceleme normal bulundu. Miyozit yapabilen bazı enfeksiyon etkenlerinin rabdomiyolize neden olabileceği bilinmektedir.⁴ Olgumuzda enfeksiyonu destekleyen muayene bulguları, öykü-

TABLO 1: Olgunun laboratuvar ve görüntüleme sonuçları.

Hastaya uygulanan tetkikler	Başvuru anındaki değeri	Taburculuk anındaki değeri
Hemoglobin (Hg) (referans değerler: 9,5-14,8 g/dL)	15	11,2
Beyaz küre (referans değerler: 5,1-15,5 x10 ³ /µL)	15,6	9,4
Trombosit (referans değerler: 159-353 x10 ³ /µL)	198	365
Periferik yayma	Hemoliz bulgusu yok	
Glukoz (referans değerler:70-110 mg/dL)	123	
CRP (C-reaktif protein) (mg/L)	14,2	10,7
Sedimentasyon (mm/saat)	42	27
Kan üre-nitrojen (BUN) (referans değerler:0-23 mg/dL)	143	13
Kreatinin (referans değerler:0,6-1,2 mg/dL)	7,2	0,47
Ürik asit (referans değerler: < 8,2 mg/dL)	18,7	3,2
Sodyum (Na) (referans değerler:135-143 mEq/L)	177	141
Potasyum (K) (referans değerler:3,5-5,5 mEq/L)	5,58	3,9
Kalsiyum (Ca) (referans değerler:8,9-10,3 mg/dL)	7,2	9,2
Fosfor (P) (referans değerler:2,7-4,5)	7,7	3,9
Kreatin fosfokinaz (CK) (referans değerler:38-174 IU/L)	36550	810
Kreatin fosfokinaz-MB (CK-MB) (referans değerler:<25 IU/L)	3795	370
Laktat dehidrogenaz (LDH) (referans değerler:38-192 IU/L)	1252	207
Troponin I ng/MI (referans değerler:0-0,1 ng/mL)	0,002	
HDL kolesterol (referans değerler:0-35 mg/dL)	35	
LDL kolesterol (referans değerler:38-140)	91	
Trigliserid (referans değerler:40-160mg/dL)	86	
Albumin (referans değerler:3,1-4,8 g/dL)	3,8	3,4
Aspartat transaminaz (AST) (referans değerler:<29 U/L)	281	38
Alanin transaminaz (ALT) (referans değerler:0-27 U/L)	130	32
Tam idrar tetkiki	Renk: Koyu kahve Dansite: 1030 Eritrosit strip: ++ Bol beyaz küre, ömorfik kırmızı küre, tüp epiteli ve granüller silendirler	Renk: Acık sarı Dansite:1010 Eritrosit strip:negatif Protein (+)
Kan gazı	PH: 7,35, HCO ₃ :15,3, PCO ₂ :26,2, PO ₂ :107,2	PH:7,43, HCO ₃ :32,1, PCO ₂ :28, PO ₂ :128
Karnitin/açilkaritin analizi (Tandem MS)	Normal	
Kan ve idrar aminoasiti	Normal	
Laktat (referans değerler: (4,5-19,8 mg/dL)	8	
Piruvat (referans değerleri: 0,3-1 mg/dL)	0,8	
Parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) (referans değerleri: 23-35 saniye)	25,8	
Protrombin zamanı (PT INR) (referans değerleri:0.8-1,2)	1,26	
Kan valproik asit düzeyi (referans değerler:50-100 ug/mL)	<0,1	
Kan karbamazepin düzeyi (referans değerler:4-12 ug/mL)	7,2	
Mikoplazma, Salmonella, RSV, Adenovirus, HAV, HBV, HCV, HIV serolojileri,	Negatif	
Boğaz, idrar ve kan kültürü	Üreme olmadı	
PA AC grafisi	İnfiltrasyon izlenmedi	
EKG (Elektrokardiyografi)	ST elevasyonu yok	
EKO (Ekokardiyografi)	Normal	
EEG (Elektroensefalografi)	Orta-ağır yaygın serebral disfonksiyon ve sağ hemisferde multipl odaklı epileptik bozukluk	
Abdominal ultrasonografi	Her iki böbrek parankim ekosu ve kalınlığında artış	
Kraniyal BT	4. ventrikül geniştir. Bazal sistemler ve silvian fissürler belirgindir 3. ve lateral ventriküler geniştir (hidrosefali?) Hemisferik kortikal sulkuslar belirgindir (serebral atrofi)	
Kraniyal MRG	Yaygın serebral ve serebellar atrofi	

sünde ve izlemlerinde saptanan ateş yoktu. Enfeksiyöz etioloji açısından bakılan serolojik testler ve kültürler negatifti. Bu nedenle enfeksiyöz miyozite ikincil bir rabdomiyoliz düşünülmedi. Olgumuzun başvurusunda saptanan hipernatremi ve hafif hiperpotasemi öykü ile birleştirildiğinde, rabdomiyolize yol açan nedenler değil, oligürik olan olguda mevcut akut böbrek yetmezliği tablosuna bağlı sonuçlar olarak değerlendirildi. Nitekim olgunun hastanemize başvurusundan 10 gün önce dış merkezde yapılan tetkiklerinde böbrek fonksiyon testleri ve serum elektrolitleri normaldi. Olgumuzun yakınmalarının başlangıç zamanı ile uygulanan karbamazepin ve ketiapin tedavilerinin eş zamanlı olması nedeni ile kullanmakta olduğu ilaçlar toksik etkileri açısından değerlendirildi. Literatürde toksik dozda karbamazepin alıp koma tablosunda başvuran erişkin bir hastada rabdomiyoliz bildirildiği görüldü.⁵ Ancak, bu hastada rabdomiyoliz patogenezinde toksik dozda ilaç alımından çok, eşlik eden asidoz, hipoksi, hipotermi, koma sırasında kaslarının bası altında kalması gibi faktörler suçlanmıştır. Diğer bir karbamazepin kullanımı ile ilişkilendirilen rabdomiyoliz olgusu 10 yıldan uzun süredir karbamazepin kullanan bir çocuk hasta idi. Olguda durdurulamayan nöbetler, rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği gelişmiş, ancak hastanın otopsi bulgularında saptanan ve karbamazepinin kan lipid profilini değiştirmesiyle ilişkilendirilen belirgin koroner aterosklerozun oluşan tablonun asıl nedeni olduğu öne sürülmüştü.⁶ Bizim olgumuzda karbamazepin düzeyi muhtemelen ilacın yeni başlanması ve düzenli verilmeyişi nedeni ile düşüktü. Diğer şüpheli ilaç sodyum valproat açısından literatür tarandığında, biri çocuk iki ayrı hastada sodyum valproat ile ilişkili rabdomiyoliz olgusu bildirildiği görüldü. Olgulardan ilki yüksek dozda sodyum valproat alımını takiben ilerleyici koma, jeneralize nöbetler ve renal yetmezlik tablosunda başvurmuş, destekleyici tedavi yanında hemodiyaliz uygulaması ile bulguların normale döndüğü izlenmişti.⁷ Diğer olgu, bipolar bozukluk nedeni ile sodyum valproat tedavisi başlanan 47 yaşında bir erkek idi. Tedavinin ilk günleri içinde rabdomiyolize bağlı akut böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmişti. Ancak olguda karnitin palmitoil

transferaz II enzim eksikliği saptanmış, bulgular bu metabolik hastalıkla ilişkilendirilmişti.⁸ Olgumuz yaklaşık 1,5 yıl süreyle epilepsi nedeni ile sodyum valproat tedavisi almıştı. Ancak 15 gün önce ilacı kesilmişti ve alınan serum örneğinde valproik asit düzeyi oluşturmuyordu. Ayrıca, olgumuzun metabolik hastalık yönünden taramaları normal bulundu (Tablo 1). Literatürde ketiapin kullanımı ile ilişkili rabdomiyoliz gelişiminin rapor edildiği olgu bildirimleri mevcuttur.^{9,10} Antipsikotik tedavi alan çocuk ve adolesanlarda izlenen rabdomiyoliz olgularının değerlendirildiği bir analizde, antipsikotik kullanımının başlanmasından iki ay sonrasına kadar rabdomiyolizin gelişebileceği ve bu olgularda rabdomiyoliz nedeni olarak bu ilaçların akılda tutulması gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca, pek çok olguda rabdomiyoliz bizim olgumuzda olduğu gibi ilaç değişikliği ya da doz artırımını yapıldığı dönemde izlenmiştir. Literatürde antipsikotik kullanımı ile ilişkilendirilen rabdomiyoliz geliştiği bildirilen hastaların çoğunda eş zamanlı epilepsi ve psikiyatrik hastalık öyküsü bulunması, bu hastalıkların da rabdomiyoliz gelişimine neden olmuş olabileceği ya da rabdomiyolizin gelişimine katkıda bulunmuş olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır. Ancak olguların klinik bulgularının ilaç kesimi ile düzelmesi, antipsikotik kullanımı ile rabdomiyoliz gelişimi arasında nedensel bir ilişki olduğu sonucunu desteklemektedir.¹¹ Olgumuzda da ek nörolojik hastalık birlikteliğine rağmen diğer nedenlerin dışlanması, olgunun klinik bulgularının ketiapin kullanımından sonra başlaması ve ketiapin kullanımının kesilmesi ile normale döndüğünün görülmesi ile rabdomiyolizin ketiapin kullanımı ile ilişkili olduğu sonucuna varıldı. Olgumuzda teknik imkânsızlıklar nedeni ile ketiapin serum düzeyinin ölçülemediği olması önemli bir kısıtlılıktır.

Sunulan olguda, ketiapin kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülen ciddi rabdomiyoliz ve buna ikincil akut böbrek yetmezliği izlenmiştir. Ketiapin kullanımı ciddi rabdomiyoliz sebebi olabilir. Bu nedenle özellikle çocuk ve adolesan hastalarına ketiapin tedavisine başlayan ya da doz değişimi yapan hekimlerin, tedaviye başladıktan bir süre sonra hastalarını rabdomiyoliz bulguları açısından değerlendirmek üzere kontrole çağırılmaları uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Catalano G, Catalano MC, Agustines RE, Dolan EM, Paperwalla KN. Pediatric quetiapine overdose: a case report and literature review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12(4):355-61.
2. Brumback RA, Feeback DL, Leech RW. Rhabdomyolysis in childhood. A primer on normal muscle function and selected metabolic myopathies characterized by disordered energy production. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39(4):821-58.
3. Allison RC, Bedsole DL. The other medical causes of rhabdomyolysis. *Am J Med Sci* 2003;326(2):79-88.
4. Chen SC, Liu KS, Chang HR, Lee YT, Chen CC, Lee MC. Rhabdomyolysis following pandemic influenza A (H1N1) infection. *Neth J Med* 2010;68(1):317-9.
5. Zele I, De Tommaso I, Melandri R, Barakat B, Pezzilli R, Re G, et al. [Rhabdomyolysis during acute poisoning with drugs and narcotics. Experience with 7 clinical cases]. *Minerva Med* 1992;83(12):847-52.
6. De Chadarévian JP, Legido A, Mles DK, Kattsetos CD. Epilepsy, atherosclerosis, myocardial infarction and carbamazepine. *J Child Neurol* 2003;18(2):150-1.
7. Roodhofs AM, Van Dam K, Haentjens D, Verpooten GA, Van Acker KJ. Acute sodium valproate intoxication: occurrence of renal failure and treatment with haemoperfusion-haemodialysis. *Eur J Pediatr* 1990;149(5): 363-4.
8. Kottlors M, Jaksch M, Ketelsen UP, Weiner S, Glocker FX, Lücking CH. Valproic acid triggers acute rhabdomyolysis in a patient with carnitine palmitoyltransferase type II deficiency. *Neuromuscul Disord* 2001;11(8):757-9.
9. Plesnicar BK, Lasic JK, Plesnicar A. Quetiapine and elevated creatine phosphokinase (CK). *Pharmacopsychiatry* 2007;40(5):203-4.
10. Dickmann JR, Dickmann LM. An uncommonly recognized cause of rhabdomyolysis after quetiapine intoxication. *AM J Emerg Med* 2010;28(9):1060.e1-2.
11. Star K, Iessa N, Almandil NB, Wilton L, Curran S, Edwards IR, et al. Rhabdomyolysis reported for children and adolescents treated with antipsychotic medicines: a case series analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012;22(6):440-51.