

# GELİŞİMSEL KEKEMELİĞİ OLAN BİR OLGUDA KEKEMELİKTE LİTYUMA BAĞLI ALEVLENME

İsa Kumlu\*, Erguvan Tuğba Özel Kızıl\*\*

\*Araş. Gör. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

\*\* Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

## ÖZET

*Lityum, bipolar affektif bozukluk tedavisinde uzun dönemdir kullanılan bir ilaçtır. İlacın birçok organ ve sistem üzerinde yan etkileri gözlenmektedir. Kekemelik de lityumun santral sinir sistemi yan etkilerinden biri sayılmaktadır. Bu yazıda, gelişimsel kekemelik öyküsü olan bir ergen hastada lityuma bağlı kekemelik alevlenmesi tartışılmıştır.*

**Anahtar Sözcükler:** Lityum, kekemelik, yan etki.

## LITHIUM-INDUCED EXACERBATION of STUTTER in A CASE with DEVELOPMENTAL STUTTERING

### ABSTRACT

*Lithium has been used for a long time for treatment of bipolar affective disorder. It may cause many adverse drug reactions on different organ systems. One of them, on the central nervous system is stuttering. Here in this paper, it is discussed that lithium may exacerbate stuttering in an adolescent case with developmental stuttering.*

**Keywords:** Lithium, stuttering, adverse drug reaction.

### GİRİŞ

Kekemeliğin klasik bileşenleri; konuşmada duraksamalar, sözcüklerin ya da sözcük içindeki bir sesin uzatılması, seslerin, hecelerın ya da sözcüklerin tekrarı, bazı hecelerin telaffuzunda zorlanma, sözcükler söylenirken duraksayıp sonraki kelimeye atlamalarıdır. Sıklığın genel nüfusta %1, çocuk grubunda %8-11 olduğu, yaşam boyu prevalansın ise %8 civarında olduğu söylenmektedir (Mawson vd., 2016).

İlaça bağlı kekemelik özellikle antidepresanlar ve düşük potensli antipsikotikler olmak üzere bir grup ilaçla ilişkilendirilmiştir. Klorpromazin, trifluperazin, levopromazin, risperidon, olanzapın, klozapın ve aripiprazol gibi antipsikotiklerin kullanımı ile ortaya çıkan kekemelik olguları bildirilmiştir (Atay vd., 2014). Klomipramin ve desipramin gibi trisiklik ajanlar, sertralın ve fluoksetin gibi seçici serotonin geri alım önleyicileri ve bupropion gibi antidepresanların kullanımı ile edinilmiş kekemelik arasında ilişki kuran olgu bildirimleri de mevcuttur (Fetterolf ve Marceau, 2013).

Lityum, bipolar affektif bozukluk (BAB) tedavisinde uzun yıllardır kullanılan ve etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır. Ayrıca ajanın majör depresyonda antidepresan tedaviyi güçlendirme, agresyon davranışını azaltma ve antisüisidalite gibi başka klinik etkileri de mevcuttur (Alda, 2015).

Lityumun dar terapötik aralığı ve yan etkileri zaman zaman ilacın kullanımını kısıtlayabilmekte ve hastaların ilaç uyumunu bozabilmektedir. Bulantı ve ishal gibi gastrointestinal yan etkiler özellikle erken dönemde ve %10-20 gibi nispeten yüksek oranlarda gözlenmektedir. Poliüri de ilacın sıkça bildirilen yan etkilerindendir. Akne ve psöriazis en sık dermatolojik yan etkilerdir. Tremor, ilacı kullananların yaklaşık %25'inde ortaya çıkan ve en sık görülen nörolojik yan etkidir. Bilişsel bozulma ise ilaç uyumunda bozulma ile daha fazla ilişkilendirilen bir başka nörolojik yan etkidir (Gitlin, 2016). Literatür incelendiğinde, lityumun santral sinir sistemi yan etkilerinden bir başkası sayılabilecek olan kekemeliğe dair birkaç olgu sunumuna rastlanmıştır (Netski ve Piasecki, 2001; Gulack vd., 2011; Sabillo vd., 2012). Bu yazıda da akut mani atağı ile BAB tanısı alan ve lityum tedavisi başlanan ergen bir olguda gelişimsel kekemeliğin alevlenmesi tartışılacaktır.

### OLGU

16 yaşında erkek hasta, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ergen Polikliniği'ne hareketlilik, enerji ve özgüven artışı, çok konuşma, uykuya dalmada zorluk, büyüklük düşünceleri ile başvurmuştur.

Hastanın 4 ay öncesine kadar bir şikâyeti olmadığı, 4 ay önce ise mutsuzluk, isteksizlik, sosyal içe çekilme, takip edilme düşünceleri gibi yakınmalarla bir psikiyatri kliniğine başvurduğu ve hastaya sertralin 50 mg/gn tedavisi başlandığı öğrenilmiştir. Başvuruda hastanın halen sertralin kullanmakta olduğu anlaşılmıştır.

Hastanın psikiyatrik muayenesinde; düşünce akışının hızlandığı, gerçeği değerlendirme ve yargılamasının bozulduğu, düşünce içeriğinde referansiyel, grandiyöz ve dinsel sanrıların mevcut olduğu saptanmış, duygudurumu yükselmiş, duygulanımı labil olarak değerlendirilmiştir. Hasta akut mani tanısı ile erkek psikoz servisine yatırılmıştır.

Hastanın yatışında değerlendirilen tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, metabolik parametreleri, vitamin B 12 ve folik asit düzeyleri ile tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda bulunmuştur.

Hastanın özgeçmişini sorgulandığında ilkököl döneminden bu yana konuşurken duraksamaları olduğu, sözcükleri ve heceleri yinelediği, bazı heceleri atladığı öğrenilmiştir. Bu belirtiler için herhangi bir hekime başvurmamış ve konuşma terapisi dâhil herhangi bir tedavi almamıştır. Belirtilerin şiddetinin ergenlikle birlikte azaldığı ancak hiçbir zaman tamamen ortadan kalkmadığı öğrenilmiştir. Edinilen öykü gelişimsel kekemelik olarak değerlendirilmiştir. Hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde başka özelliğe rastlanmamıştır.

Hastanın yatışı ve detaylı incelemesini takiben tedavisi lityum karbonat 600 mg/gn, ketiapin 300 mg/gn, lorazepam 5 mg/gn ve diazepam 5 mg/gn şeklinde düzenlenmiştir. Lityum dozu tedricen artırılmış, 3. haftanın sonunda 0,85 mMol/L terapötik kan düzeyine 1200 mg/gn dozunda ulaşılmıştır. 3. haftanın sonunda lorazepam tedavisi kesilmiştir. Hastanın izleminde; yatışı takip eden 2. hafta içindekelimeleri ve heceleri daha sık tekrar ettiği, konuşma esnasında duraksamaların arttığı ve kendini ifade etmekte zorlandığı fark edilmiş; kekemelik belirtilerinin şiddetlendiği gözlenmiştir. Belirtilerdeki şiddetlenmenin lityum dozunun artışıyla eş zamanlılık gösterdiği fark edilmiştir.

Yatışın 4. haftasının sonunda hastanın manik belirtileri gerilemiş, diazepam kesilmiştir. 6. haftanın sonunda hasta lityum 1200 mg/gn ve ketiapin 300 mg/gn tedavisi ile taburcu edilmiştir. Taburculuk sonrasında ketiapin de 8 hafta içinde kesilmiş ve hasta lityum monoterapisi ile takip edilmeye başlanmıştır. Taburculuk sonrası 4. ayda halen sözcük ve hece tekrarları olduğu gözlenmiş, konuşmasında sık sık duraksamalar ve hece atlamaları göze çarpmış, kekemelik belirtilerinin hastaneye yatışındaki düzeye inmediği gözlenmiştir.

## TARTIŞMA

Kekemelik Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5)'da Nörogelişimsel Bozukluklar ana başlığı altında Çocuklukta Başlayan Konuşma Akıcılık Bozukluğu adı ile tanımlanmıştır. Kekemeliğin başlıca belirtisi ve bulguları; ses ya da hece yinelemeleri, ünlü ve ünsüz ses uzatmaları, kesikli kelimeler, dolambaçlı konuşma, kelimelerin büyük bir gerginlikle çıkması ve tek heceli tam kelime yinelemeleridir.

Kekemeliğin iki tipi bulunmaktadır: gelişimsel ve edinilmiş. Gelişimsel kekemelik çocukluk döneminde başlayan ve az bir kısım hastada ergenlik sonrasında belirtilerin devam ettiği bir bozukluktur. Edinilmiş kekemelik ise nörojenik, psikojenik ve farmakolojik nedenlere ikincil olarak gelişebilmektedir (Mawson vd., 2016).

Kekemeliğin patofizyolojisine dair dıyusal, motor ve bilişsel nedenlerle ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ancak kesin bir mekanizma elde edilememiştir. Nörogörüntüleme çalışmalarında işitsel ve motor alanlar ile bazal ganglionlarda yapısal ve işlevsel değişikliklere rastlanmıştır (Etchell vd., 2017). Bu çalışmalardan çıkan ortak bir sonuç işitsel geri bildirim sistemlerindeki anormalliktir. Dopamin disregülasyonu da kekemelik patofizyolojisini açıklamak için üstünde çalışılan bir alandır. Ayrıca gelişimsel kekemeliğin genetik yönü de uzun zamandır bilinmektedir ve bu alanda birçok çalışma yapılmıştır (Perez ve Stoeckle., 2016).

Kekemeliğe yol açabilen ya da var olan kekemeliği ağreve edebilen ilaçlarla ilgili yapılan bir gözden geçirmede lityumun bahsi geçmemektedir; ancak bu gözden geçirmede kekemeliğin ortaya çıkma mekanizmasına ilişkin 4 varsayım öne sürülmüştür. Bunlar; kolinerjik, dopaminerjik, noradrenerjik ve serotonerjik mekanizmalardır (Brady, 1998).

İlaçla indüklenen kekemelik olgularında trisiklik antidepressanlar gibi antikolinergik ajanların önemli yer tutması ve kolinerjik etkili ilaçlarla belirtilerin azaldığının gözlenmesi, kekemeliğin ortaya çıkmasında kolinerjik mekanizmaların önemli olabileceği hipotezini ortaya çıkarmıştır (Brady, 1998).

Dopamin hipotezi kekemelik patofizyolojisinde çok çalışılan konulardan biri olmuştur. Psikostimülanlar gibi dopamin artırıcı ilaçlar kekemelik belirtilerinin artışına neden olmaktadır. Bir çalışmada presinaptik dopamin düzeylerinin kekeleyenlerde kontrollere göre %50-200 oranında daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Wu vd., 1997). PET çalışmalarında gösterilen striatal hipometabolizmanın da yüksek dopamin düzeylerinin sonucu olabileceği söylenmektedir (Maguire vd., 2012). Haloperidol, risperidon ve olanzapin gibi dopamin antagonistleri ise kekemeliğin farmakolojik tedavisinde sıkça başvurulan ilaçlardır (Mawson vd., 2016).

Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin de kekemeliğe yol açtığı gözlenmesi olası bir serotonerjik mekanizmayı akla getirmektedir. Ancak bu etkinin doğrudan mı yoksa dopamin yolları üzerindeki etkilere ikincil mi olduğu henüz bilinmemektedir. Propranolol gibi  $\beta$  blokerlerin de kekemelik tedavisinde kullanılması ise nöradrenerjik mekanizmaların da konuya dâhil edilebileceğini düşündürmektedir (Brady, 1998).

Lityum ile kekemelik ilişkisine dair literatürde az sayıda olgu sunumu mevcuttur (Netski ve Piasecki, 2001; Gulack vd., 2011; Sabillo vd., 2012). Bu yazılarda mekanizmaya dair herhangi bir öneri öne sürülmemiştir. Bunda lityumun etki mekanizmasının tam olarak aydınlatılamamış olması etkilidir. Yine de lityumun monoamin mekanizmaları üzerinden etki gösterme ihtimali bulunmaktadır. Lityum birçok sinyal işleme yolağı ve hücre içi süreçler üzerinde farmakolojik etkilere sahip bir ajandır. Örneğin glutamatın lityum etkisi için önemli olduğu söylenmektedir. Lityum serotoninin nöronlardan salınmasını artırır ve nörotransmitterler ve reseptörlerinin üretimini düzenleyen genler üzerinde düzenleyici etkiye sahip olabilir. Glikojen sentaz kinaz  $3\beta$  ve inozitol monofosfat enzimlerini inhibe ederek sirkadyen ritim gibi fizyolojik olaylar, büyüme faktörleri ve nöronal plastisite üzerinde etki göstermektedir. Ayrıca lityum cAMP (siklik adenosin monofosfat) aracılı süreçleri de etkileyerek santral sinir sistemi nöronlarının aşırı duyarlı katekolaminerjik reseptörlerinin blokajı gibi bir düzenleme yaratabilir (Oruch vd., 2014).

Lityumun bu karmaşık etki mekanizmalarından hangileri aracılığı ile kekemeliğe yol açabileceğine dair yeterli bilgi yoktur ve bu konu daha fazla araştırılmaya muhtaçtır.

Bir başka konu da lityum ile ortaya çıkan kekemelik olgularında eş zamanlı antipsikotik ilaç kullanımıdır. Bazı antipsikotiklerin paradoksal olarak kekemeliğe yol açtığı bilinmektedir (Atay vd., 2014). Bizim olgumuzda da olduğu gibi lityum ve antipsikotik birlikte kullanımı, kekemeliğin ortaya çıkışında güçlendirici etki yapıyor gibi görünmektedir. Anlatılan olguda kekemelikteki artışın lityuma bağlı olması Naranjo olasılık ölçeğine göre (Naranjo vd., 1981) olası sınıftadır. Olgumuzda ketiapin tedavisinin kesilmesi ile kekemelik belirtileri gerilemiş ancak her iki ilacın da kullanılmadığı düzeye dönmemiştir, daha önce ketiapine bağlı kekemelik olgusu da bildirilmemiştir. Ancak antipsikotik ya da antidepressan ilaçlarla ortak etki yollarının böylesi bir sonuç için önemli olabileceği düşünülebilir. Klinisyenler lityumun yalnız ya da diğer nöroleptiklerle birlikte kullanımında bu durumu göz önünde bulundurmalıdır.

Bu yazıda gelişimsel kekemeliği olan bir ergen hastada lityum ile kekemeliğin alevlenmesi tartışılmıştır. Bilgilerimize göre bu konuda ülkemizde yayınlanan ilk olgudur.

## KAYNAKLAR

Alda, M. (2015). Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. *Mol Psychiatry*, 20(6):661-670.

Atay, I.M., Tanrıtanır, B., Akpınar, A., Demirdaş, A. (2014). A Case of Risperidone Induced Stuttering as a Paradox. *Archives of Neuropsychiatry*; 51:401-402.

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. In:5th ed. Washington DC.

- Brady, P. (1998). Drug Induced Stuttering: A review of the Literature. *Clin Psychopharmacol* ;18:50-54.
- Etchell, A.C., Civier, O., Ballard, K., Sowman, P.F. (2017). A systematic literature review of neuroimaging research on developmental stuttering between 1995 and 2016. *Journal of Fluency Disorders*.
- Fetterolf, F., Marceau, M. (2013). A case of bupropion-induced stuttering. *General Hospital Psychiatry*; 35:574.e7-574.e8.
- Gitlin, M. (2016). Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord* 4:27.
- Gulack, B.C., Puri, N.V., Kim, W.J. (2011). Stutter exacerbated by Lithium in a Pediatric Patient with Bipolar Disorder. *Ann Pharmacother* ;45:e57.
- Maguire, G.A., Yeh, C.Y., Ito, B.S. (2012). Overview of the diagnosis and treatment of stuttering. *J Exp Clin Med* ;4(2):92-97.
- Mawson, A.R., Radford, N.T., Jacob, B. (2016). Toward a Theory of Stuttering. *Eur Neurol* ;76:244-251.
- Naranjo, C.A., Busto, U., Sellers, E.M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E.A. vd. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* ;30:239-45.
- Netski, A.L., Piasecki, M. (2001). Lithium-induced exacerbation of stutter. *Ann Pharmacother* ;35:961.
- Oruch, R. ve ark ???(2014) Lithium: A review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *Eur J Pharmacol*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.06.042i>.
- Perez, H.R., Stoeckle, J.H. (2016). Stuttering: Clinical and resarch update. *Can Fam Physician* ;62:479-484.
- Sabillo, S., Samala, R.V., Ciocon, J.O. (2012). A Stuttering Discovery of Lithium Toxicity. *JAMDA*;13:660-661.
- Wu, J.C., Maguire, G., Riley, G., Lee, A., Keator, D., Tang, C. (1997). Increased dopamine activity associated with stuttering. *Neuroreport*; 8:767e70.