

# Alkole Bağılı Oluşan "Korsakoff Sendromlu" İki Olguda Donepezil'in Etkinliği

Zerrin Binbay<sup>1</sup>, Hasan Mırsal<sup>2</sup>, Ö. Ayhan Kalyoncu<sup>2</sup>, Özkan Pektaş<sup>2</sup>, Yasin Genç<sup>3</sup>,  
Nasibe Ünsalan<sup>1</sup>, Mansur Beyazyürek<sup>4</sup>

## ÖZET:

Alkole bağılı oluşan "Korsakoff Sendromlu" iki olguda donepezil'in etkinliği

Klasik olarak Wernicke Ensefalopatisi (WE) ve Korsakoff Sendromu (KS) olarak bilinen klinik tablolar DSM-IV tanı ölçütlerine göre "Alkolün Yol Açtığı Kalıcı Amnestik Bozukluk" olarak adlandırılmakta olup kronik alkol kullanımının neden olduğu beslenme yetersizliğine bağlı tiamin eksikliği sonucu gelişen önemli klinik durumlardır.

KS tedavisinde kullanılan yaklaşımlardan birisi de kolinerjik aktiviteyi artırmaya yönelik ilaçlardır. Donepezil merkezi ve periferik asetilkolinesterazın geri dönüşlü inhibitörüdür ve kolinerjik sinapslarda asetilkolin konsantrasyonunu artırarak amnezi belirtilerini iyileştirebilmektedir. Bu yazıda DSM-IV tanı ölçütlerine göre Alkolün Yol Açtığı Kalıcı Amnestik Bozukluk ve Tekrarlayıcı Depresif Bozukluk tanıları konan ve donepezil ekleme tedavisi ile bilişsel yetilerinde iyileşme gözlenen iki olgu sunulmuştur. Olgular Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), Standardize Mini Mental Test (SMMT) sonuçları ve klinik gözlem ile izlenmiştir. Her iki olguda da antidepresan tedaviye donepezil eklenmiş, depresif belirtilerdeki iyileşmenin yanında bilişsel işlevlerde de belirgin düzenleme gözlenmiştir. Birinci olguda SMMT değerleri 18'den 26'a, ikinci olguda ise SMMT değerleri 16'dan 28'e yükselmiştir. Donepezil'in alkolün yol açtığı kalıcı amnestik bozuklukta etkinliğinin anlaşılması için ileriye dönük çift kör plasebo kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Korsakoff Sendromu, donepezil, amnestik bozukluk, tiamin eksikliği, alkol bağımlılığı

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:46-49**

## ABSTRACT:

The efficacy of donepezil in two cases with alcohol induced Korsakoff's Syndrome

According to DSM-IV, amnesic disorder, known as "Alcohol Induced Persisting Amnesic Disorder" and classically known as "Wernicke Encephalopathy" or "Korsakoff's Syndrome" is an important clinical condition because of the poor nutrition most commonly associated with chronic alcohol abuse. Donepezil, a primarily peripheric and central acetyl cholinesterase inhibitor, increases acetylcholine concentration in cholinergic synapses and can improve symptoms of amnesia. In this article, we present two cases with "Alcohol Induced Persisting Amnesic Disorder" and depressive disorder treated by donepezil, who have shown improvement in cognitive functions. The patients were followed up with the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), and Mini Mental State Examination (MMSE) and clinical observation. In both of the cases, donepezil was added to the antidepressant drug treatment and improvement in cognitive function was noted together with improvement in depressive symptoms. In the first case standard MMSE score increased by 18 points to 26; in the second case by 16 points to 28. Large-scale prospective, double-blind, placebo controlled studies are needed to confirm the efficacy of donepezil in Alcohol Induced Persisting Amnesic Disorder.

**Key words:** Korsakoff's Syndrome, donepezil, amnesic disorder, thiamine deficiency, alcohol dependence

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2008;18:46-49**

## GİRİŞ

Alkol kullanımını nedeni ile oluşan beslenme bozukluğu sonucu gelişen tiamin (B1 vitamini) eksikliği Wernicke Ensefalopatisi (WE) ve Korsakoff Sendromu (KS)'na yol açar. WE akut başlangıçlı ve hayatı tehdit edici olup; ataksi, konfüzyon ve oftalmopleji şeklinde klasik belirtilerle seyreden bir hastalıktır. KS ise DSM-IV (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994) tanı ölçütlerine göre "Alkolün Yol Açtığı Kalıcı Amnestik Bo-

zukluk" olarak adlandırılır(1).

Bu hastalıkların patofizyolojisinden sorumlu olan tiamin, karbonhidrat metabolizmasında esansiyel bir koenzim olup; hücreler açısından önemli öncül maddeler ve ATP'nin oluşumu için gereklidir. Alkol, tiaminin mide barsak sisteminden "aktif transportuna" engel olmaktadır. Süregiden alkol kullanımı sonucu gelişen karaciğer hastalığında tiaminin, tiamin pirofosfata aktivasyonu azalmakta ve karaciğerde depolanma kapasitesi zayıflamaktadır. Ayrıca tia-

<sup>1</sup>Bu çalışma 1. Ulusal Psikofarmakoloji Kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

<sup>1</sup>Arş. Gör. Dr. Maltepe Üniversitesi Psikiyatri AD, <sup>2</sup>Doç. Dr., <sup>3</sup>Uzm. Dr., <sup>4</sup>Prof. Dr., Balıklı Rum Hastanesi Vakfı Anadolu Klinikleri, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Ayhan Kalyoncu, Balıklı Rum Hastanesi Vakfı Anadolu Klinikleri, Belgrat kapı yolu No:2, Zeytinburnu, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-547-1600

Elektronik posta adresi / E-mail address: akalyoni@superonline.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 21 Kasım 2006 / November 21, 2006

min özellikle sinaptik aralık ve akson boyunca aksiyon potansiyelinin iletiminde rol oynar. İnsan bedeni sadece 30 mg tiamin depolayabilir ve günlük geri dönüşümün 1 mg olduğu göz önüne alındığında, tiamin alımı kesildiğinde iki üç hafta içinde tiamin eksikliği görülebilmektedir (2). Tiamin eksikliği, transketolaz aktivitesi ölçümü ile en hassas şekilde gösterilir (3).

Tiamin depoları yetersizken dekstroz solüsyonu gibi karbonhidrat yüklemesi WE'ye yol açabilir. WE birkaç gün veya haftalar içinde düzeler ya da KS'ye ilerleyebilir. Bütün olgular klasik bulguları göstermedikleri veya koma gelişimi nedeniyle maskelenebildikleri için tanı koymak zordur (4). Son zamanlarda WE tanısı için hazır ölçütler geliştirilmiştir. Diyetle tiamin eksikliği, okülomotor anormallikler, serebellar işlev bozukluğu, algı değişiklikleri ve bellek kusuru şeklindeki dört bulgudan ikisinin varlığı halinde WE tanısı konulabileceği ileri sürülmektedir (5). WE'de tanıların büyük çoğunluğu postmortem konulmaktadır ve otopsilerde bu olguların tipik bir görünümü vardır. Akut olgularda, mamiller cisim, 3 ve 4'ncü ventrikül etrafındaki dokular ve serebral akueduktta peteşiyal hemorajiler; kronik olgularda ise mamiller cisimde küçülme saptanmaktadır (6).

WE tanısı almış hastaların büyük bir çoğunluğunun (%84) ilerleyen dönemlerde KS tanısı alması ve her iki hastalığın da benzer nöropatolojilere sahip olması nedeniyle WE ve KS'nin tiamin eksikliğinden kaynaklanan aynı sendromun akut ve kronik evreleri olduğu ve Wernicke-Korsakoff sendromu şeklinde söylenebileceği belirtilmektedir (7).

KS'da nöropatolojik olarak lezyon simetrik olup; paraventriküler, talamus, hipotalamus, orta beyin, pons, medulla, fornix ve serebellum bölgelerindedir. KS'daki bellek bozukluğuna çıkan serotonerjik yollardaki bozukluğun neden olduğu ileri sürülmüştür (8). Bazı çalışmalarda ise alkol kullanımı sonucu bellek bozukluğuyla ilgili klinik sendromlar ortaya çıkmadan önce serotonerjik nöron sayısının azaldığı belirtilmiştir (9,10).

KS, her zaman açık bir WE ardından oluşmaz, daha çok sinsi bir gidiş veya tanı konmamış ataklardan sonra gelişmektedir (3). KS'de retrograd ve anterograd amnezi vardır. KS'nin çift etyolojiye sahip olduğu, alkolün doğrudan nörotoksik etkisiyle; tiamin eksikliğinin sinerji oluşturduğu alkolün etkisine uğramış nöronların tiamin eksikliğinden daha fazla zarar gördüğü bildirilmektedir (11). Sıklıkla konfobulasyon, yönelim bozuk-

luğu ve polinörit görülür. Adrenerjik, serotonerjik ve kolinerjik sistemlerin hepsi KS'nin patofizyolojisi ile ilişkilidir (12). Yapılan son çalışmalarda genetik yatkınlığın da WE ve KS gelişiminde etkili olabileceği bildirilmiştir. ADH2\*1/2\*1 genotipinin KS ve WE gelişiminde risk faktörü olabileceği belirtilmektedir (13).

Etyolojik faktörler göze alınmaksızın KS tedavisinde kullanılan yaklaşımlardan birisi de kolinerjik aktiviteyi artırmaya yönelik ilaçlardır. Donepezil merkezi ve periferik asetilkolinesterazın geri dönüşlü inhibitörüdür ve kolinerjik sinapslarda asetilkolin konsantrasyonunu artırarak etki eder. Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin Alzheimer hastalığına bağlı demansta ve bellek bozukluğu ile giden diğer demanslarda yarar sağladığı bilinmektedir. Teorik olarak KS'de de benzer şekilde etki gösterebileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda; Alzheimer hastalığının belirtilerini yavaşlatan donepezil ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş KS olguları bildirilmektedir (14-17).

Bu yazıda uzun süreli alkol kullanımı ve alkol bağımlılığı ile birlikte depresif bozukluk tanısı almış ve alkolün yol açtığı amnestik bozukluğu olan, antidepresan tedaviye donepezil eklenmesi ile bilişsel yetilerinde iyileşme hali gözlenen iki olgu sunulmuştur. Her iki olgunun depresif atak öyküsü olmasına rağmen şiddetli alkol yoksunluğu (delirium tremens, epileptik nöbet) yoktur. Her iki olguda da acil tıbbi bir girişim sonrasında gelişen ve/veya ancak o zaman fark edilebilen KS (WE gelişmeden) durumu, üç haftalık antidepresan tedavi ile birlikte klasik tiamin tedavisi yapılmasına rağmen bilişsel işlevlerde hemen hiçbir değişiklik olmaması ortak kilit özelliklerdir. Ayrıca tüm girişimlerin olası etki ve yan etkileri hasta ve hasta yakınlarına ayrıntılı olarak anlatılmış ve yazılı kabul alınmıştır. Ayrıntıları aşağıda anlatılan bu iki olgu klinik tabloların gelişim özellikleri, süreçleri, hastalık belirtileri, tedaviye yanıt verme şekilleri, bu anlamda alkole bağlı KS'de ülkemizde ilk olmaları açısından sunulmaya değer bulunmuştur.

## OLGULAR

### Olgu 1

74 yaşında evli, emekli, eşi ve çocuğuyla yaşayan lise mezunu erkek hastanın son yıllarda giderek yoğunlaşan 50 yıllık alkol kullanım öyküsü vardı. Alkollü iken evinin merdivenlerinden düşmesi sonucu oluşan bel

omurlarında kompresyon kırığı nedeni ile acilen cerrahi kliniğine yatırılmıştı. Yatırıldıktan üç gün sonra şiddetli alkol yoksunluğu belirtileri gözlenmesi üzerine kısa etkili benzodiazepinlerle tedavi uygulanmış ve 100mg/gün i.v. tiamin, 5 mg/gün oral folik asit verilmişti. Üç hafta süren tedavi sonrası yapılan psikiyatrik değerlendirmede; DSM-IV tanı ölçütlerine göre "Alkol Bağımlılığı, Tekrarlayıcı Depresif Bozukluk ve Alkolün Yol Açtığı Kalıcı Amnestik Bozukluk" tanıları kondu ve HDDÖ (Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği) (18) 27 puan, SMMT (Standardize Mini Mental Test) (19) 14 puan olarak saptandı. Hastanın yapılan psikiyatrik muayenesinde psikomotor aktivitesi azalmış, duygulanımı çökkün, çağrışımları yavaşlamış ve zaman zaman amaca yönelik olmayıp, konfabülasyonları mevcuttu. Aynı soruları tekrar tekrar sormaktaydı. Anterograd amnezi si mevcuttu. Psikotik bulgu saptanmadı. Hastalığı ile ilgili içgörüsü yoktu. Yapılan kranial manyetik rezonans tetkikinde "hafif kortikal atrofi bulguları" görüldü. EEG'sinde ise patolojik bulgu saptanmadı. Hastaya venlafaksin 75 mg/gün ve 250 mg/gün oral tiamin uygulandı. Altı hafta içinde venlafaksin dozu 300 mg/güne çıkarıldı. SMMT 18, HDDÖ 13 puan olarak saptandı. Hasta 2 hafta bu dozlarla takip edildi. HDDÖ ve SMMT'de değişiklik görülmedi. Tedaviye 8. haftada 5 mg/gün donepezil eklendi ve 6 hafta daha izlendi. Uygulanan tedavi sonucunda yapılan son psikiyatrik muayenede hastanın bilinci açık, yönelimi tam, duygulanımı ötimik, çağrışımları düzgün ve amaca yöneliktir. Konfabülasyonlar çok azalmıştı. SMMT skoru 26, HDDÖ ise 5 olarak saptandı. AST, ALT normal sınırlarda, GGT yüksek (92 IU/L) bulundu. Hastanın takibi sırasında rutin kan tetkiklerinde önemli bir değişiklik saptanmadı. İlaç kullanımına bağlı belirgin bir yan etki bildirilmedi ve gözlenmedi.

## Olgu 2

62 yaşında, evli, emekli, 1 çocuğu olan, halen eşi ile birlikte yaşayan, lise mezunu erkek hastanın son yıllarda giderek yoğunlaşan yaklaşık 40 yıllık alkol kullanım öyküsü vardı. Alkol etkisi altındayken düşme sonucu oluşan omuz kırığı nedeni ile ameliyat edilen hasta iki gün sonra epileptik nöbet geçirmiş. Daha önce de iki kez klinikte yatarak alkol bağımlılığı tedavisi gören hastaya sıvı-elektrolit, destek tedavisi ve kısa etkili benzodiazepinlerle birlikte 100 mg/gün tiamin (i.v.), 5 mg/gün folik asit (oral) uygulandı. Üç hafta sonra tekrar yapılan

psikiyatrik değerlendirmede DSM-IV tanı ölçütlerine göre "Alkol Bağımlılığı, Tekrarlayıcı Depresif Bozukluk ve Alkolün Yol Açtığı Kalıcı Amnestik Bozukluk" tanıları konuldu. Hastanın nöbeti geçtikten 24 saat sonra yapılan psikiyatrik muayenesinde psikomotor aktivitesi azalmış, duygulanım çökkün, çağrışımları yavaşlamış fakat amaca yöneliktir, konfabülasyonları ve anterograd amnezi si mevcuttu. Psikotik bulgu saptanmadı. Hastalığı ile ilgili içgörüsü yoktu. Kranial manyetik rezonans tetkikinde ve EEG'de bozukluk saptanmadı. AST, ALT normal sınırlarda, GGT: yüksek (142 IU/L) bulundu. Hastaya 250 mg/gün oral tiamin ve 50 mg/gün sertralin başlandı. Altı hafta içinde sertralin dozu 150 mg/güne çıkarıldı ve iki hafta süreyle bu dozda tedaviye devam edildi ve HDDÖ 9, SMMT 16 puan olarak bulundu. Bunun üzerine tedaviye 5 mg/gün donepezil eklendi ve 6 hafta tedavi sürdürüldü. Hasta tedavi sonrasında kendini daha iyi hissettiğini, düşüncelerinin berraklaştığını söylüyordu. Uygulanan tedavi sonucunda yapılan son psikiyatrik muayenede bilinci açık, yönelimi tam, duygulanımı ötimik, çağrışımları düzgün ve amaca yönelik bulundu. Psikotik bulgu saptanmadı. SMMT skoru 28, HDDÖ ise 5 olarak saptandı. Başlangıca göre kan tetkiklerinde önemli bir değişiklik saptanmadı. İlaç kullanımına bağlı belirgin bir yan etki bildirilmedi ve gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Donepezilin bazal önbeyinden kortekse kolinerjik transmisyonu aktive ederek amnezi semptomlarını iyileştirebileceği ileri sürülmüştür (20). Birebir doğrudan bağlantı kurmak zor olsa da alkolün yol açtığı amnestik bozukluğun iyileşmesinde de benzer mekanizmaların işlediği ileri sürülebilir. Her iki olgumuzun ortak özelliği yoğun alkol kullanımı ile ilişkili olarak geçirdikleri travma sonrasında psikiyatri dışı bir klinikte birincil hastalıkları için acil olarak tedavi görmüş olmaları ve şiddetli alkol yoksunluğu belirtileri başladıktan en az 3 gün sonra doğrudan psikiyatrik tedavilerine geçilebilmiş olmasıdır. Bu durum alkol yoksunluğunun, tedavisinin gecikmesi nedeniyle şiddetinin artmasına yol açmış olabilir. Bununla birlikte 3 haftalık iv tiamin uygulaması ile birlikte her iki olguda da bir antidepresan tedavisine donepezil eklenmesi depresif belirtilerdeki iyileşme yanında bilişsel işlevlerde de belirgin düzelme sağlamıştır. Birinci olguda SMMT 18'den 6 hafta sonunda 26'ya ç-

karken, ikinci olguda ise SMMT 16'dan 6 hafta sonunda 28'e yükselmiştir. Ayrıca hastalar öznel olarak kendilerini daha iyi hissettiklerini bildirmişlerdir.

Her iki olguda da tipik Wernicke Ensefalopatisi semptomları gelişmemiştir. İga ve arkadaşlarının (14) yayınladığı bir olgu sunumunda KS olan 46 yaşında bir bayan hastada yüksek dozda donepezil (15 mg) tedavisiyle hastanın yaşam kalitesinde ve amnestik semptomlarında iyileşme olduğu belirtilmektedir. Olguda tedaviye tiaminle birlikte fluvoksamin eklenmiş fakat istenilen iyileşmenin olmaması üzerine donepezil tedavisi başlatılmıştır. Olgumuzda da benzer şekilde tiamin ve sertralinele tedavi edilen hastanın HDDÖ' e göre puanlarında azalma olması ve hastanın düşünce içeriğindeki sıkıntı, umutsuzluk gibi şikayetlerinin azalmasına karşılık, amnezi semptomlarında istenilen ilerlemenin sağlanamaması üzerine donepezil tedavisi hasta ve

yakınlarına olası etkiler anlatılarak başlanmış, ancak herhangi bir yan etki saptanmamıştır. Kim ve arkadaşlarının (16) yayınladığı 40 yıllık alkol kullanım öyküsü olan 75 yaşında bir erkek hastada da yine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yaş ve cinsiyet ile donepezilden fayda görme arasında bir ilişki olduğunu göstermese de bu bulgu ileri çalışmalarla desteklenmelidir.

Bulgularımız, amnestik belirtilerde donepezilin iyileşmeyi hızlandırdığını göstermektedir. Olgularımızdaki değerlendirmelerin erken dönemde yapılması, izlem sürecinin kısa olması, ek tanılarının ve dolayısı ile diğer ilaçların kullanılıyor olması gözlem ve bulguların geçerliliğini kısıtlamaktadır. Tüm kısıtlılıklara rağmen bulgularımız alkolün yol açtığı kalıcı amnestik bozukluk tedavisinde donepezilin etkinliğini araştırmak için ileriye dönük çift kör kontrollü araştırmaların yapılması gerekliliğini güçlendirmektedir.

## Kaynaklar:

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4. edition, Washington, The American Psychiatric Association, 1994
2. McIntosh C, Chick J. Alcohol and the Nervous System J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75 (Suppl 3:1 iii): 16-21
3. Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhofel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. Alcohol Res Health, 2003; 27: 134-142
4. Harper CG, Gilles M, Finlay-Jones R Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986; 49: 341-345
5. Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: Identification of Wernicke's Encephalopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 51-60
6. Kril JJ. Neuropathology of thiamine deficiency disorders. Methab Brain Dis 1996; 11: 9-17
7. Homewood J, Bond NW. Thiamine deficiency and Korsakoff's Syndrome: Failure to find memory impairments following non-alcoholic Wernicke's Encephalopathy. Alcohol 1999; 19: 75-84
8. Martin PR, Adinoff B, Eckardt MJ, Stapleton JM, Bone GA, Rubinow DR, Lane EA, Linnoila M Effective pharmacotherapy of alcoholic amnesic disorder with fluvoxamine. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 617-621
9. Halliday G, Ellis J, Harper C. The locus coeruleus and memory: A study of chronic alcoholics with and without the memory impairment of Korsakoff's psychosis. Brain Res 1992; 598: 33-37.
10. Halliday G, Ellis J, Heard R, Brainstem Serotonergic Neurons in Chronic Alcoholics with and without the memory impairment of Korsakoff's Psychosis. J Neuropathol Exp Neurol 1993; 52: 567-579
11. Price J, Hicks M, Williams G. A feature of alcoholic Wernicke's Encephalopathy favourable to the maintenance of memory function: vomiting. Alcohol Alcohol 1993; 28: 339-345
12. McEntee WJ, Mair RG The Korsakoff's syndrome: a neurochemical perspective. Trends neurosci 1990; 13: 340-344
13. Matsushita S, Kato M, Muramatsu T, Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes in Korsakoff's syndrome. Alcohol Clin Exp Res 2000; 24: 337-340
14. İga J-I, Araki M, Ishimoto Y, Ohmari T. A case of Korsakoff's syndrome improved by high doses of donepezil. Alcohol Alcohol 2001; 36: 553-555
15. Cochrane M, Cochrane A, Jauhar P, Ashton E. Aylcholinesterase inhibitors for the treatment of Wernicke-Korsakoff syndrome-three further cases show response to donepezil. Alcohol Alcohol 2005; 40: 151-154
16. Kim KY, Ke V, Adkins LM Donepezil for alcohol-related dementia: a case report Pharmacotherapy 2004; 24: 419-421
17. Ogina A, Nishikawa T, Sugita Y, Takeda M Donepezil increases regional cerebral blood flow in a case of Korsakoff syndrome Psychogeriatrics 2003; 3:119
18. Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi 1996; 4: 251-259
19. Güngeç C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. Turk Psikiyatri Derg 2002; 4: 273-281
20. Lishman WA. Alcohol and the brain. Br J Psychiatry 1990; 156: 635-644