

## Sibutramin ile ilişkili özkıyım düşünceleriyle seyreden depresyon: İki olgu sunumu

Cem ŞENGÜL,<sup>1</sup> Ceyhan BALCI ŞENGÜL<sup>2</sup>

### ÖZET

Obezite giderek yaygınlığı artan, genel tıbbi morbiditenin yanı sıra psikosoyal yönü önemli olan bir bozukluktur. Tedavisinde farmakolojik ajanların kullanımına olan ilgi artmaktadır. Sibutramin 1997'de FDA'den bu amaçla onay almış, santral etkili serotonin, noradrenelin ve daha düşük düzeyde de dopamin geri alımını engelleyen bir  $\beta$ -feniletilamindir. Preklinik ve klinik çalışmalarda antidepresan etkinliği gösterilmişse de, bu etkinliği antiobezite etkisinin gerisinde kalmıştır. Bu yazıda antidepresan etkinliği olan bu ilacın kullanımı sonrasında engellenemeyen özkıyım düşünceleriyle başvuran iki depresyon olgusu sunulmuştur; ayrıca literatürde sibutramine bağlı gelişen psikiyatrik bozukluklar gözden geçirilmiştir. Bu sunumda obezite ve antiobezite ilaçlarının psikiyatrik belirti ve bozukluklarıyla ilişkisine dikkatin çekilmesi amaçlanmıştır. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2007; 8:234-237)

**Anahtar sözcükler:** Sibutramin, obezite, depresyon, özkıyım

## Sibutramine associated depression with suicide preoccupation: two case reports

### ABSTRACT

Obesity which has medical morbidity and psychological components has an increasing prevalence rate. In recent years there is an increasing interest on pharmacological treatment of obesity. Sibutramine which was a  $\beta$ -feniletilamine derivative had serotonergic, noradrenergic and weak dopaminergic reuptake inhibitor was approved by FDA in 1997 in treatment of obesity. In preclinical and clinical studies it was shown that sibutramine had antidepressant effects but this was beyond its antiobesity effects. In this presentation we present two cases of depression with suicidal ideation which was induced by a drug with antidepressant properties. We reviewed the psychiatric conditions due to sibutramine. It was aimed in this presentation to show relation between psychiatric symptoms and disorders with obesity and antiobesity drugs. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2007; 8:234-237)

**Key words:** sibutramine, obesity, depression, suicide

### GİRİŞ

Epidemiyolojik veriler, beden kitle indeksinin (Body Mass Index-BMI) 30kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanabilecek olan obezitenin giderek artmakta olduğunu göstermektedir. Obezite koroner kalp hastalıkları, diyabet, hiper-

lipidemi, kolelitiazis, dejeneratif eklem hastalıkları, obstrüktif uyku apnesi, hipertansiyon gibi genel tıbbi hastalıkların yanı sıra sosyal ve psikolojik sorunlar için de oldukça önemli risk etkenidir.<sup>1,2</sup> Birincil önleme programları, diyet, egzersiz programları, farmakoterapi, davranış-

<sup>1</sup> Yrd.Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, DENİZLİ

<sup>2</sup> Uzm.Dr., Isparta Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, ISPARTA

**Yazışma adresi:** Dr. Cem ŞENGÜL, Pamukkale Üniv. Tıp Fak. Psikiyatri ABD, Doktorlar Cad. DENİZLİ

E-posta: acemsen@yahoo.com

davranışsal modifikasyon programları, alternatif yöntemler ve cerrahi yaklaşımlar obezitenin tedavi biçimleridir.<sup>3</sup> Obezitenin farmakolojik tedavisinde feniletilamin, amfetamin ve türevleri gibi psikostimülanlar, fenfluramin gibi serotonerjik ajanlar geniş kullanım alanı bulmuştur. Sibutramin 1997'de, orlistat ise 1998'de FDA (Food and Drug Administration) onayı almış antiobezite ilaçlarıdır. Sibutramin merkezi sinir sisteminde serotonin, noradrenalin ve daha düşük düzeyde de dopamin geri alımını engelleyen bir  $\beta$ -feniletilamindir.<sup>1,4-6</sup> Sibutramin nörotransmitter geri alım etkisine ek olarak santral  $\beta$ -adrenerjik, presinaptik  $\alpha$ -2 ve postsinaptik  $\alpha$ -2 adrenerjik reseptör down regülasyonu yapan, antidepresan etkinliği de olan bir ajandır. Ancak bu etkinliği antiobezite etkisinin daha gerisinde kalmıştır ve antidepresan olarak kullanılmamaktadır.<sup>7</sup> Klinik kullanımda kontrendikasyonları majör bir yeme bozukluğu veya sibutramine aşırı duyarlılık öyküsü, monoamino oksidaz inhibitörleri (MAOI) ile birlikte ya da MAOI kesilmesinden itibaren 2 hafta içinde, diğer merkezi etkili antiobezite ilaçlarıyla eş zamanlı kullanımınıdır. Kullanımında dikkatli olunması gereken diğer durumlar arasında psikiyatrik hastalıklar, koroner hastalık öyküsü, konjestif kalp hastalığı, taşikardi, periferik arter tıkaçıcı hastalığı, serebrovasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon, hipertroidi, glokom, prostat hipertrofisi, feokromasitoma, madde ya da alkol kötüye kullanımı, gebelik sayılabilir.<sup>1,8</sup> Sık görülen yan etkileri ağız kuruluğu, uykusuzluk, kabızlık, baş dönmesi, taşikardi, palpitasyon, hipertansiyon, vazodilatasyon, parestezi, baş ağrısı, anksiyete ve tat değişikliğidir.<sup>1,9</sup> Bu yazıda bir antiobezite ilacı olan sibutramin kullanımı sonrasında özkıyım düşüncesiyle seyreden iki depresyon olgusunu sunmayı amaçladık.

### OLGU 1

Bayan C., 28 yaşında, evli, üniversite mezunu, devlet memuru, Ankara'da yaşıyor. Polikliniğimize mutsuzluk, karamsarlık, sık sık ağlama, ilgi istek kaybı, uykusuzluk, engel olamadığı özkıyım düşünceleri ile başvurdu. Öyküsünden aşırı kilolu oluşu nedeniyle başvurduğu endokrinolog tarafından BMI 30 kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplanan hastaya, sibutramin 15 mg/gün başlanmış. Hasta yakınmalarının sibutramin kullanmaya başladıktan sonraki iki hafta içinde giderek artan şekilde ortaya çıktığını, başka ilaç kullanmadığını, son zamanlarda özkıyım üzerine aşırı düşünmekten kendini alamadığını belirtti.

Yapılan ruhsal muayenesinde yaşında gösteren, görünür fizik kusuru olmayan hastanın

bilinci açık, yer zaman ve kişiye yönelimi tam, özbakımı azalmıştı, dikkatini odaklama ve sürdürme güçlüğü vardı. Hastanın düşünce oluşum ve yapısı doğal, düşünce akışında kendiliğinden olmayan soru yanıt şeklinde alçak ve monoton ses tonuyla konuşması, yanıt verme süresinde uzama, düşünce içeriğinde değersizlik ve özkıyım ile ilgili aşırı düşünsel uğraşları vardı. Algı kusuru yoktu. Duygulanımı ağlamaklı ve hüzünlü, duygudurumu deprese, anhedonikti. Psikomotor aktivitesi yavaşlamıştı. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik tanımlanmadı.

Hastanın fizik muayenesi, laboratuvar incelemeleri (tam kan sayımı, biyokimya, tiroid işlev testleri) normaldi. Hastaya uygulanan Hamilton Depresyon Ölçeği puanı (HAM-D) 28'di.

Hastaya 'ilaç kullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğu, depresif özellikler gösteren' tanısı kondu. Endokrinoloji ile konsulte edilerek sibutramin kesildi ve sertralin 50 mg/gün başlandı. İlacın kesilmesinin ardından 2 hafta içinde HAM-D skoru 14 puana, dördüncü haftada HAM-D skoru 7 puana düştü. İyilik durumunun sürmesi üzerine 3 ayın sonunda sertralin kesildi. Sonraki bir yıllık takibinde herhangi bir ruhsal rahatsızlık saptanmadı.

### OLGU 2

Bayan N., 30 yaşında, doktor, evli, Ankara'da yaşıyor, bir çocuk sahibi. Polikliniğimize ilgi ve istekte azalma, uyku bozukluğu, baş ağrısı, sinirlilik, değersizlik, sürekli özkıyım düşünmekten kendini alamama yakınmaları ile başvurdu. Hastanın 1.5 yıl önce doğum yaptığı, gebeliği döneminde yaklaşık 20 kilo aldığı ve kendiliğinden sibutramin 10mg/gün başladığı, başka bir ilaç kullanmadığı öğrenildi. Hastada sibutramin kullanımının ardından başlayan ağız kuruluğu, mide bulantısı, baş dönmesi yakınmalarına ek olarak 1 ayda 6 kg. kaybı olmuş. Üçüncü haftadan itibaren başlayan uykuya dalmada güçlük, etkinliklere karşı ilgi ve isteğinde azalma, dikkatini toplayamama, konsantrasyon güçlüğü, geleceğiyle ilgili umutsuzluk, karamsarlık, değersizlik düşünceleri, engel olamadığı özkıyım düşünceleri (sık sık ölümden söz etme, metronun altına atlamak için birkaç kez adım atıp geri çekme, ilaçları avucuna alıp bırakma) ile başvurdu. Ruhsal muayenesinde yaşında gösteren, görünür fiziksel kusuru olmayan hastanın bilinci açık, yönelimi tam, özbakımı azalmıştı, dikkatini odaklama ve sürdürme güçlüğü vardı. Hastanın düşünce oluşum ve yapısı doğal, düşünce akışında konuşması yavaş ve alçak ses tonunda, düşünce içeriğinde değers-

sizlik ve özkıyım düşünceleri vardı. Algı kusuru yoktu. Duygulanımı konuşma içeriğine uygun olarak kaygılı, duygudurumu deprese, anhedonikti. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik tanımlanmadı.

Hastanın fizik muayenesi, yapılan laboratuvar incelemeleri (tam kan sayımı, biyokimya, tiroid işlev testleri) normaldi. Hastanın Hamilton Depresyon Ölçeği puanı (HAM-D) 17 idi.

Hastaya "ilaç kullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğu, depresif özellikler gösteren" tanısı konarak sibutramin kesildi. İlacın kesilmesinin ardından 1 hafta içinde HAM-D skoru 7 puana geriledi. Tüm belirtiler ve özkıyım düşünceleri ortadan kalktı.

## TARTIŞMA

İlaçların yol açtığı depresyon, minör duygudurum belirtilerinden özkıyım düşüncelerinin eşlik ettiği ciddi duygudurum belirtilerine kadar değişiklik gösterebilir. İlaçların yol açtığı depresyon tanısı koymak kimi zaman kullanılan ilaçların sorgulanmaması, öğrenilememesi ya da ilaçların kendisinden kaynaklanan uykusuzluk, iştah azlığı, halsizlik gibi belirtiler nedeniyle zor olabilir. Ancak kullanılan ilacın kesilmesiyle belirtilerin ortadan kalkması bu tanıyı doğrular.<sup>10,11</sup>

Depresyona neden olduğu bilinen en yaygın kullanılan ilaçlardan bazıları antihipertansif ilaçlar, sedatif-hipnotikler, steroidler, stimulanlar ve iştah kesiciler (amfetamin, fenfluramin, dietilpropion), nörolojik ajanlar, psikotropik ilaçlar (butirofeneon, fenotiyazinler), analjezikler, antibakteriyel, antifungaller, antineoplastikler ve antikolinesterazlar sayılabilir.<sup>11</sup> Her iki olguda da öyküde ilaç kullanımının ardından klinik belirtilerin başlaması, özgeçmişlerinde duygudurum bozukluğu öykülerinin olmaması bize sibutramine bağlı depresyon tanısını düşündürmüştür. Nitekim iki olguda da ilacın kesilmesiyle birlikte belirtiler gerileyerek ortadan kalkmıştır. Birinci olguda klinik tablonun daha ağır olması nedeniyle ek olarak sertralin eklenmiş, ancak 2 hafta içinde henüz antidepresan etki yeni başlarken HAM-D puanı yarı yarıya azalmıştır. Üç ay sonunda da antidepresan kesilmiştir. İkinci olguda da sibutraminin kesilmesinden sonraki 1 hafta içinde özkıyım düşünceleri dramatik olarak ortadan kalmış, HAM-D puanı azalarak 7'ye düşmüştür. Literatürde şimdiye kadar sibutramin ile ortaya çıkan psikotik bozukluk, mikst nöbet, hipomanik/manik nöbet ve panik atağı olguları bildirilmiştir.<sup>12-16</sup> Birbirinden oldukça farklı tablo gösteren bu olguların ortak özel-

liğinin daha önce psikiyatrik hastalık ya da ilaç öykülerinin bulunmaması olduğu belirtilmiştir.

Santral etkili bir antiobezite ilacı olan sibutramin noradrenalin, serotonin ve daha düşük düzeyde de dopamin geri alımını bloke eder. Bu özelliği farmakolojik açıdan güçlü bir antidepresan olan venlafaksine benzer. Bir SNRI olan sibutraminin prelinik ve klinik çalışmalarda düşük de olsa antidepresan etkinliği gösterilmiş olmasına karşın, bizim iki olgumuzda sibutramin kullanımı sonrası özkıyım düşünceleriyle giden depresyon ortaya çıkması oldukça düşündürücüdür. Özkıyımın nörobiyolojisinde özellikle üzerinde durulan nörotransmitter serotonin olmakla birlikte noradrenalin ve dopaminin de etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>17</sup> Klinik düzeyde antidepresan etkinliği gösterilmiş ilaçların da özkıyımına en çok ilacın kullanılmaya başlamasının ilk haftalarında yol açtığı bildirilmiştir.<sup>18</sup> Bizim olgularımızda da tedavinin başlangıç döneminde özkıyım düşüncelerinin ortaya çıkması, antidepresan ilaçlarda erken dönemde görülen özkıyım davranışı ile benzer düzencele olabilir. Bir diğer nokta ise, obezite tek başına sosyal, psikolojik ve yaşam kalitesini olumsuz etkilerken tedavide kullanılan ilaçların ek psikiyatrik sorunlara yol açabilmesidir.

Patent, bir gözden geçirme yazısında obezite tedavisinde kullanılan feniletamin ve feniletamin dışı psikostimülanlar, serotonerjik ajanların depresif belirtilere ya da bozukluğa yatkınlığa neden olabileceğini, ancak daha yeni antiobezite ilaçlarıyla ilgili yeterli kanıt olmadığını belirtmiştir. Obez hastalarda depresyonun daha sık görüldüğü, depresyonun ilaç dışı yollarla kilo vermeyi zorlaştırabileceği ve kilo verme sürecindeki belirtilerin depresif belirtilerle örtüşebileceğinden söz etmiştir.<sup>19</sup>

Sibutraminin prospektüs bilgisinde yan etkiler bölümünde psikiyatrik bozukluklar alt başlığında "depresyon, intihar düşünceleri ve intihar sibutramin tedavisi gören hastalarda nadiren bildirilmiştir. Ancak depresyon ve/veya intihar düşüncesi ile sibutramin kullanımı arasında bir ilişki bulunmamıştır. Eğer sibutramin tedavisi sırasında depresyon gelişirse, ileri değerlendirmeler yapılması gerekebilir." ifadesine yer verilmiştir.<sup>8</sup>

Sonuç olarak, sunduğumuz olgular gerek obezitenin, gerekse obezite tedavisinde kullanılan ilaçların psikiyatrik bozukluklarla ilişki olabileceğine, bu ilaçların kolaylıkla reçetesiz temin edilebilmesinin düşündürücülüğüne dikkat çekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. O'Meara S, Riemsma R, Shirran L, Mather L, ter Riet G. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of sibutramine in the management of obesity: a technology assessment. *Healty Technol Assess* 2002; 6:1-97.
2. Arrone LJ. Modern medical management of obesity: The role of pharmaceutical intervention. *J Am Diet Assoc* 1998; 98:23-26.
3. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organization, 2000; 894:1-253.
4. Brownel KD, Wadden TA. Psychological factors affecting medical conditions: Obesity. BJ Sadock, VA Sadock (eds.), Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, seventh ed., Vol 2, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p.1787-1797.
5. Proietto J, Fam BC, Ainslie DA, Thornburn AW. Novel anti-obesity drugs. *Expert Opin Invest Drugs* 2000; 9:1317-1326.
6. Bays H, Dujovne C. Pharmacotherapy of obesity: currently marketed and upcoming agents. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002; 2:145-253.
7. Stahl SM. Essential Psychopharmacology. Second ed., Cambridge, Cambridge University Press, 2000.
8. Reductil Prospektüs Bilgisi. Abbott Lab.
9. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary 42. London, British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2001.
10. Jarernsripornkul N, Krska J, Capps PA, Richards RM, Lee A. Patient reporting of potential adverse drug reactions: a methodological study. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53:318-325.
11. Sadock BJ, Sadock VA. Synopsis of Psychiatry. Ninth ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003, p.584-585.
12. Taflinski T, Chojinacka J. Sibutramine associated psychotic episode. *Am J Psychiatry* 2000; 157:2057-2058.
13. Eker ÇM, Onat Ö, Pırıldar Ş, Özaşkın S. Sibutramin ile indüklenen bir mikst epizot olgusu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003; 13:129-132.
14. Benazzi F. Organic hypomania secondary to sibutramine-citalopram interaction. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:165.
15. Corderio Q, Vallada H. Sibutramine induced mania episode in a bipolar patient. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5:283-284.
16. Nasr S. Sibutramine and panic attacks. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1795.
17. Lester D. The concentration of neurotransmitter metabolites in the cerebrospinal fluid of suicidal individuals; a meta analysis. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28:77-79.
18. Hegerl U. Antidepressants and suicidality. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256:199-200.
19. Patent SB. Major depressive episodes and diet pills. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3:1405-1409.