

Ketiapin Kullanımına Bağlı Gelişen Huzursuz Bacak Sendromu: İki Vak'a Sunumu

Derya İpekçioğlu*, Nedim Havle**, Gökşen Yüksel*, Deniz Eker***, Özge Canbek*

* Psikiyatri Uzmanı, Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

** Psikiyatri Uzmanı, Kars Devlet Hastanesi, Kars

*** Yrd. Doç. Dr., Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD., İstanbul

Uz. Dr. Gökşen Yüksel

Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Tel: +90 212 5434067

E-Adres: drgoksenyukse@gmail.com

ÖZET

Huzursuz Bacak Sendromu, ekstremitelerde özellikle de bacaklarda anormal bir duyum, bir çeşit dizestezi ile karakterize bir hastalıktır. Bu anormal duyum, karşı konulması mümkün olmayan hareket etme ihtiyacı ve motor huzursuzluğa neden olur. Semptomların istirahat halinde ortaya çıkması ve hareket etmekle azalması hastalık için tipik ve tanı koydurucudur. Huzursuz bacak sendromuna neden olabilecek birçok ilaç tanımlanmıştır. Yazımızda klinik pratiğimizde sıklıkla kullandığımız ketiayapinin yol açtığı Huzursuz Bacak Sendromuna dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: huzursuz bacak sendromu, ketiayapin, ilaç yan etkisi

ABSTRACT

Restless Leg Syndrome Caused by Quetiapine: Two Case Reports

Restless Leg Syndrome (RLS) is characterized by dysesthesia and an abnormal sensation in the extremities especially in the legs. This abnormal sensation causes an uncontrollable need to move and motor restlessness. It is typical for the symptoms to occur during rest and decrease during movement. Several medications have been known to cause RLS.

In this case report we are aiming to bring attention to this syndrome.

Keywords: restless leg syndrome, quetiapine, drug side effect

GİRİŞ

Huzursuz bacak sendromu (HBS) ilk kez 1685'de Thomas Willis tarafından tanımlanmıştır (Karadeniz 2007). HBS, ekstremitelerde özellikle bacaklarda anormal bir duyum, bir çeşit dizestezi ile karakterize bir hastalıktır. Bu anormal duyum karşı konulması mümkün olmayan hareket etme ihtiyacı ve motor huzursuzluğa neden olur. Semptomların istirahat halinde ortaya çıkması ve hareket ile azalması hastalık için tipik ve tanı koydurucudur (Karadeniz 2007). Huzursuz bacak sendromunun prevalansı ile ilgili olarak yapılan birçok çalışma toplumda ortalama %10-15 sıklığında görüldüğüne işaret etmektedir (Johnson 1999).

HBS tanısı, Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubunun 1995 yılında yayınladığı tanı ölçütlerine göre konulmaktadır (Walters 1995). Buna göre hastalarda fokal akatizi ile birlikte dizestezi görülmesi, motor huzursuzluk olması, semptomların dinlenmeyle oluşması ve özellikle geceleri artması tanı koydurucudur (Özkayran 2006).

HBS'nin psikotrop ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkan formu da tanımlanmıştır (Wetter ve ark. 1997). Klozapin, olanzapin ve risperidon gibi atipik antipsikotik ilaçların indüklediği HBS olguları bildirilmiştir (Duggal ve ark. 2007, Kraus ve ark. 1997, Wetter ve ark. 2002, Aggarwal ve ark. 2010). Ketiayapin'le ilgili birkaç vak'a da bildirilmiştir (Boku ve ark.

2006, Virit ve ark. 2008, Pinninti ve ark. 2005). Biz bu yazıda ketiypin kullanımı sırasında HBS belirtilerinin oluştuğu iki vak'a sunuyoruz.

VAK'A-1

NT, 54 yaşında kadın, evli, ev hanımı. Moral bozukluğu, uykusuzluk, yaşamdan zevk alamama, yorgunluk, dikkat dağınıklığı, huzursuzluk şikâyetleriyle hastanemizin ayaktan tedavi ünitesine başvurdu. Hasta bu şikâyetlerinin iki aydır devam ettiğini bildirdi. Öyküsünde, üç yıldır dönem dönem ortaya çıkan depresyon tanımlamaktaydı. Hasta birçok defa hastanelere başvurduğunu, değişik antidepresan ilaçlar kullandığını ancak yeterli fayda görmediğini belirtti. Öyküsünde hipomanik, manik veya psikotik belirtilerin olduğu bir dönem yoktu. Öykü ve psikiyatrik muayene sonucu hastaya tekrarlayıcı majör depresif bozukluk tanısı konuldu. Hasta polikliniğe başvurduğu zaman üç aydır herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Hastaya venlafaksin 75mg/gün ve ketiypin 25mg/gün tedavisi başlandı. Bir ay sonraki kontrol muayenesinde yeterli klinik iyileşme yoktu. Venlafaksin 150mg/gün ketiypin 100mg/gün olarak tedaviye devam etmesi önerildi. Bir ay sonraki ikinci kontrol muayenesinde depresif semptomları gerileyen hastanın uykusuzluk yakınmasının devam etmesi üzerine ketiypin dozu 200mg/gün olarak düzenlendi. Bir sonraki kontrol muayenesinde hasta ketiypin almasını takiben bacaklarında şiddetli huzursuzluk ve hareket etme isteğinin geliştiğini, şikâyetlerinin yataktan kalkıp hareket etmekle gerilediğini ifade ediyordu. Hasta yaşadığı yoğun huzursuzluk nedeniyle ketiypin tedavisini kesmişti. Venlafaksin 150mg/gün almaya devam eden hastaya ketiypin dozunu azaltıp tedaviye edebileceğimiz ifade edilmesine rağmen hasta yaşadığı yoğun huzursuzluk nedeniyle ketiypin tedavisini sürdürmedi. Ketiypin tedavisinin kesilmesini takiben HBS belirtileri tamamen kayboldu. Hastanın hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, B12 ve folik asid seviyeleri, kan ferritin ve transferin seviyeleri normal sınırlardaydı.

VAK'A-2

AMD, 56 yaşında, erkek, evli, emekli. Uykusuzluk, sinirlilik, huzursuzluk, tahammülsüzlük, kötü bir şey olacakmış kaygısı yakınmaları ile hastanemizin ayaktan tedavi ünitesine başvurdu. Hasta bu şikâyetlerinin bir aydır arttığını bildirdi. Öyküsünde 20 yıldır dönem dönem uykusuzluk şikâyetinin belirgin olduğu

anksiyete bozukluğu tanımlamaktaydı. Farklı anti-depresanlar kullanan hastanın, özellikle uykusuzluk yakınmasının ilaçlara rağmen devam ettiği anlaşıldı. Son bir aydır herhangi bir psikotrop ilaç kullanmıyordu. Psikoaktif madde kullanımı, başka bir psikiyatrik ve fiziksel hastalık öyküsü yoktu. Psikiyatrik muayenesi sonucunda hastaya Yaygın Anksiyete Bozukluğu tanısı konuldu. Paroksetin 20mg/gün, ketiypin 50mg/gün olarak tedavisi düzenlendi. Poliklinik takiplerini yaptıran hastanın ilaç dozları klinik yanıtı göre, tedricen paroksetin 40mg/gün, ketiypin 200mg/gün olarak artırıldı. Bu tedaviyle hastada özellikle geceleri ortaya çıkan bacaklarda huzursuzluk ve hareket etme isteği gelişti. Şikâyetlerinin hareket etmeyle azaldığını belirten hasta bu durumdan dolayı yoğun sıkıntı yaşadığını ve uykuya dalamadığını ifade ediyordu. Ketiypin kullanımına bağlı HBS geliştiği düşünülerek ketiypin dozu 50mg/güne düşürüldü. Doz azaltılmasını takiben HBS belirtileri ortadan kalktı. Hasta bu sırada paroksetin 40mg/gün tedavisini de sürdürmekteydi. Bu tedaviyle herhangi bir HBS belirtisi görülmedi. Hastanın hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, B12 ve folik asid seviyeleri, kan ferritin ve transferin seviyeleri normal sınırlardaydı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Literatürde Ketiypin'le ilişkili olduğu belirtilmiş fazla sayıda HBS vak'ası yoktur. Daha önce Pinninti ve arkadaşları bir bipolar hastada 200mg ketiypinle HBS ortaya çıktığını, ketiypin dozunun 150 mg'a düşürülmesiyle saatler içinde HBS'nin geçtiğini bildirmişlerdir (Pinninti ve ark. 2005). Antipsikotiklerde dâhil pek çok ilacın HBS'ye neden olduğu bildirilmiştir (Wetter ve ark. 1997, Kraus ve ark. 1997, Wetter ve ark. 2002, Aggarwal ve ark. 2010).

HBS özellikle tipik antipsikotiklerin iyi bilinen bir yan etkisi olan akatiziden ayırt edilmelidir (Rosebush ve ark. 1999, Montplaisir ve ark. 1991). Antipsikotiklerle indüklenmiş HBS vak'alarının akatizi sanılması HBS'nin tanınmamasına ve rapor edilmemesine yol açabilir. Hastalığın etiyopatogenezi henüz net olarak ortaya konulamamıştır. En göze çarpan olay semptomların gece başlaması çoğu hastada uykuya devam etmesi, bacak sallama veya yataktan kalkıp yürümeyle semptomların hafiflemesidir. Bu sirkadiyen ritmi sağlayan en önemli faktörün santral sinir sisteminde dopamin sirkülasyonu olduğu iddia edilmektedir (Doran ve ark. 1990). Dopamin D2 reseptör antagonistlerinin HBS'yi alevlendirmesi (Montplaisir ve ark. 1991) ve belirtilerin levodopa gibi dopaminer-

jik ilaçlara iyi yanıt vermesi bu iddiayı desteklemektedir (Wetter ve ark. 1999).

Son zamanlardaki HBS patofizyolojisi hakkındaki en heyecan verici gelişme demir-dopamin bağlantısıdır (Allen ve ark. 2001). HBS'li hastaların beyin-omurilik sıvılarında kontrol guruplarına göre ferritin oranının düşük, transferin oranının yüksek bulunması, beyinde demir seviyesinin azalması sonucu dopaminerjik disfonksiyon geliştiği ve semptomların bundan kaynaklandığı hipotezini desteklemiştir (Early ve ark. 2000). Demir, dopamin sentezi için hız sınırlayıcı bir enzim olan tirozin hidroksilazın kofaktörüdür. Böylece demir dopamin oluşturulması için ihtiyaç duyulan bir maddedir ve demir eksikliği normal dopamin sentezini bozar. Demir ve dopaminin her ikisi de sirkadiyen bir örüntü gösterirler ve HBS semptomlarının kötüleştiği gece vakti seviyeleri en düşük düzeydedir (Scales ve ark. 1988, Targuni 1978).

İlaçla indüklenmiş HBS etiyolojisinde antipsikotiklerin dopamini bloke edici etkisinin önemli olduğu yönünde kanıtlar vardır. Burada HBS belirtilerinin ketiaypin kullanımıyla ortaya çıkması ve ilacın kesilmesiyle belirtilerin ortadan kaybolması dikkat çekicidir. Ketiaypinin HBS'ye neden olabileceği düşünülebilir. Klinik pratikte kullanımı artan Ketiaypin'le oluşabilecek HBS konusunda uyanık olmamız gerektiğini düşünüyoruz. Böylelikle hastada oluşabilecek huzursuzluğun ilaca bağlı olabileceği bilirse, tedavi süreci de daha sağlıklı planlanacaktır.

KAYNAKLAR

Aggarwal S, Dodd S, Berk M (2010) Restless leg syndrome associated with olanzapine: a case series. *Curr Drug Saf*; 5(2): 129-31.

Allen RP, Earley CJ (2001) Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J. Clin Neurophysiol*; 18: 128-147.

Boku S, Hirota M, Yoshida H, Homma H, Iwasaki S and Mastubara S (2006) A case of restless legs syndrome successfully treated with quetiapine. *Sleep and Biological Rhythms*; 4: 193-195.

Doran AR, Labarca R, Wolkowitz OM, Roy A, Douillet P, Piccar D (1990) Circadian variation of plasma homovanillic acide levels is attenuated by fluphenazine in patients with

schizophrenia. *Arc Gen Psychiatry*; 47(6): 558-563.

Duggal HS, Mendhekar DN (2007) Clozapine-associated restless legs syndrome. *Clin Psychopharmacol*; 27: 89-90.

Early CY, Allen RP, Beard JL (2000) Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res*; 62: 623-628.

Johnson E (1999) *Omnibus Sleep in American Poll*. Washington DC, National Sleep Foundation.

Karadeniz D (2007) İnsomni yakınması ardından yatan uyku bozuklukları; huzursuz bacak sendromu ve uykuda periyodik hareket bozukluğu. *Nöropsikiyatri Arşivi*; 44: 95-100.

Kraus T, Schuld A, Pollmacher T (1997) Periodic leg movements in sleep and restless legs syndrome probably caused by olanzapine. *J Clin Psychopharmacol*; 19: 478-479.

Montplaisir J, Lorrain D, Godbout R (1991) Restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep: the primary role of dopaminergic mechanism. *Europ Neurol*; 31: 41-43.

Özkayran T (2006) İdiyopatik Parkinson hastalığında huzursuz bacak sendromunun görülme sıklığı ve klinik özellikleri. İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği uzmanlık tezi.

Pinninti NR, Mago R, Townsend J, Doghramji K (2005) Periodic Restless Legs Syndrome Associated With Quetiapine Use: A Case Report. *J Clin Psychopharmacol*; 6: 617-618.

Rosebush PI, Mazurek MF (1999) Neurologic side effects in neuroleptic-naïve patients treated with haloperidol or risperidone. *Neurology*; 52: 782-785.

Scales WE, Vander AJ, Brown MB (1988) Human circadian rhythms in temperature, trace metals, and blood variables. *J Appl Physiol*; 65: 1840-1846.

Targuni B (1978) Iron metabolism: Clinical chronobiological aspects. *Chronobiologica*; 5: 315-336.

Virit O, Selek S, Savaş HA (2008) Ketiaypinin indüklemiş olabileceği huzursuz bacak sendromu. *Psychiatry in Türkiye*, vol 10, no 3.

Walters AS (1995) Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord*; 10(5): 634-642.

Wetter TC and Pollmacher T (1997) Restless legs and periodic leg movements in sleep syndromes. *J Neurol*; 244: S37-S45.

Wetter TC, Brunner J, Bronisch T. (2002) Restless legs syndrome probably induced by risperidone treatment. *Pharmacopsychiatry*; 35: 109-111.

Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, Buhlinger A, Brandenburg U, Penzel T, et al. (1999) A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology*; 52: 944-960.