

Topikal Beta Bloker Kullanımı Sonrası Gelişen Depresif Bozukluk: Bir Olgu

Depression After the Usage of Topical Beta Blocker: A Case Report

Aziz YAŞAN, Uğur KEKLİKÇİ*, Yusuf TAMAM**, Kaan ÜNLÜ*

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri, *Göz Hastalıkları ve **Nöroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

ÖZET

Glokom tedavisinde topikal beta bloker yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu çalışmada amacımız glokomlu hastalarda topikal beta bloker kullanımı sonrası depresif bozukluk gelişimi ve tedaviyi tartışmaktır. Önceden depresyon epizodu olmayan ve bir topikal beta bloker olan betaksolol kullanımından sonra depresif bozukluk gelişen 37 yaşındaki kadın olgu değerlendirildi. Glokom tedavisi için kullanılan topikal beta blokerin 4. gününde depresif yakınmaları başlamıştı. Hastanın depresif şikayetleri topikal beta bloker kesildikten sonra hızla düzelmeye başladı. Depresif şikayetleri için ilave bir tedavi gerekmedi. Glokom tedavisinde kullanılan beta blokerler depresif bozukluk ile ilişkili olabilir. Bu nedenle topikal beta bloker kullanan hastalar dikkatle takip edilip depresif bozukluğunun gelişimi önenebilir. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2007; 44: 124-6*)

Anahtar Kelimeler: Beta bloker, betaksolol, depresyon, glokom, topikal uygulama

SUMMARY

Topical beta blockers are commonly used in glaucoma treatment. The aim of this study is to discuss the development of the depression after the usage of topical beta blocker and treatment in glaucoma patients. Thirty seven year-old woman who had no episode of depression previously was evaluated after the usage of topical beta blocker. Complaints of depression appeared on the 4th day of the topical beta blocker for glaucoma. Complaints of the patient diminished quickly after the interruption of the topical beta blocker. An additional treatment was not needed for depression. Depression may be related with the use of the topical beta blockers which are used in glaucoma patients. Therefore, development of depression can be prevented in patients who use topical beta blocker with a careful follow-up. (*Archives of Neuropsychiatry 2007; 44: 124-6*)

Key words: Beta blocker, betaxolol, depression, glaucoma, topical administration

Giriş

Beta blokerler sistemik ve topikal olarak yaygın bir şekilde kullanılan ilaçlardır. Yapılan çalışmalarda, glokomda göz içi basıncının düşürülmesinin görme kaybının önlenmesinde önemli bir koruyucu faktör olduğu gösterilmiştir (1-3). Glokomlu hastalarda, topikal beta blokerler (TBB) göz içi basıncını düşürmek için yaygın olarak kullanılır (4). Topikal olarak uygulanmasına rağmen TBB'ler lipofilik olup, konjunktiva veya nazolakrimal yolla sistemik dolaşıma geçerler (2). Sistemik dolaşıma katılan TBB, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistemde bazı yan etkilere neden olabilir. Aynı zamanda bu ilaçların kan-beyin bariyerini geçerek santral sinir sistemi toksisitesi (5) ve depresyon gibi psikiyatrik bazı sorunlara da neden oldukları bildirilmiştir (6-9).

Bazı çalışmalarda TBB kullanımı sonrası gelişen depresif bozukluğunun yaygınlık oranları daha net olarak ortaya konulmuştur. Örneğin, McMahon ve arkadaşları (10) bir TBB olan timolol kullanımından sonra %10,3 oranında depresif semptomların ge-

liştigini rapor etmiştir. Shore ve arkadaşları (11) timolol kullanımından sonra bu bireylerin %17'sinde depresyon geliştiğini ve bunların %20'sinde intihar düşünceleri olduğunu bildirmiştir. Bazı çalışmalarda TBB kullanımına bağlı depresif semptomların ortaya çıktığı veya mevcut semptomların kötüleştiği bildirilmesine (6,12-15) karşın, TBB kullanımının psikiyatrik sorunlarla ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (16).

Batı ülkelerinde yapılan çalışmalar da erişkinler arasında glokom prevelansının %1-2 civarında olduğu bildirilmiştir. Kronik seyirli bir hastalık olduğundan dolayı diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi glokomda da normal popülasyondan daha fazla oranda depresyon görülebilir (1,17-19). Buna topikal tedavide kullanılan beta blokerlerin depresyona neden olması (6,15,20,21) ve toplumda depresyonun yaygın olarak bulunması da eklenince, glokom, topikal antiglokom tedavisi ve depresyon arasındaki ilişki daha karmaşık bir hale gelmektedir.

Yaş ilerledikçe glokom prevelansı artmaktadır. Bu nedenle ortalama yaşamın giderek yükseldiği ülkemizde de klinik uygula-

malarımızda artan miktarda glokom hastalığı, TBB kullanımı ve bunlara bağlı depresyon olguları ile karşılaşabiliriz. Bu çalışmada amacımız, TBB kullanımından sonra gelişen bir duygudurum bozukluğu olgusu nedeniyle konuyu literatür bilgisi ışığında tartışmaktır.

Olgu

Olgunun çalışmaya katılma isteğine ait yazılı onayı alınmıştır. Bayan X, 37 yaşında, evli, 3 çocuklu, lise mezunu, ev hanımıdır. Olgu, 35-40 gün önce başlayan enerji azalması, sürekli uyuma isteği, genel isteksizlik ve hiç birşeyden zevk almama, dikatini yoğunlaştırmada zorlanma şikayetleri nedeniyle polikliniğe başvurmuştu. Anamnezinde, yaklaşık 45 gün önce görme bulanıklıklığı şikayetiyle göz uzmanına başvurduğunu, yapılan muayene ve incelemeler sonucunda glokom tanısı konulup Betoptic® (betaxolol %0,5) adlı bir göz damlası başlandığını ifade etti. Bu damlayı günde iki defa her iki göze de damlatmıştı. Bu tedaviyi takiben, 4. günden sonra kendisini halsiz hissetmeye başlamış ve bir iki gün içinde uyku hali, genel isteksizlik şikayeti ortaya çıkmıştı. Yaklaşık 7-10 gün içinde hastada ilk şikayetlerine ilaveten hiç bir şeyden zevk almama, günlük işlerini aksatma, evde temizlik yapmak gibi rutin günlük işlerini yapamama, dikkatini bir konu üzerinde yoğunlaştırmada zorluk şikayetleri olmuştu. Kontrol muayenesinde, göz doktoruna bu şikayetlerini anlatmış ve doktoru bir psikiyatri uzmanına başvurması gerektiğini söylemişti. Hastanın şikayetlerinin giderek artması nedeniyle kliniğimize başvurmuştu. Yapılan psikiyatrik muayenede depresif duygudurum, konuşma isteğinde ve spontan hareketlerde azlama, günde 12 saat uyumasına rağmen kendini dinlenmiş hissetmeme, daha önce kendisine zevk veren etkinliklerinden zevk almama, dikatini bir konu üzerinde yoğunlaştırmada güçlük, toplumsal ve mesleki işlevsellikte orta derecede bozulma olduğu saptandı. Mevcut şikayetlerinin yaklaşık 1 aydır hemen her gün devam ettiğini belirtiyordu. Herhangi bir çevresel etken veya stres faktörü olmadığını belirtmişti. Özgeçmişinde, daha önce duygudurum bozukluğu tanısı veya fiziksel bir hastalık tanımlamıyordu. Herhangi bir madde veya alkol kullanma öyküsü yoktu. Yirmi yaşındaki kız kardeşinde 3 yıl önce başlayıp 3 ay kadar süren bir depresif epizod nedeniyle tedavi alma öyküsü dışında birinci derecede akrabalarında aile yükü yoktu.

Yapılan psikiyatrik değerlendirme sonucunda olgunun şikayetleri, yapılandırılmış klinik görüşme çizelgesi klinik versiyonu (SCID I)'e göre major depresyon tanısını karşılıyordu. Ek psikopatoloji saptanmadı. Beck Depresyon Envanterine (BDE) göre aldığı puan 29 olarak tespit edildi. Yapılan laboratuvar incelemelerinde troid fonksiyonları ve elektrolit değerleri normaldi ve başka bir organik patolojiyi düşündürecek bulgu yoktu. Nörolojik muayene ve çekilen beyin tomografisinde patoloji saptanmadı. Hastanın hikayesi, alınan anamnez ve yapılan psikiyatrik görüşme sonucunda mevcut depresyonun, kullanılan TBB'ye bağlı olabileceği düşünüldü. Hastanın göz konsültasyonu istenerek göz sorunu için mevcut tedavinin değiştirilmesinin olanaklı olup olmadığı araştırıldı. Göz kliniğinin önerisiyle kullandığı TBB kesilip bunun

yerine bir prostaglandin analogu başlandı. Olguya 7 gün sonra kontrol önerildi. Kontrol değerlendirmesinde mevcut şikayetlerin 5'ci günden sonra azalmaya başladığını, kendini daha iyi his ettiğini, günlük ev işlerini yapabildiğini, daha az uyuduğunu (8-10 saat) ifade etti. İkinci kontrol 15 gün sonra önerildi. Yapılan ikinci kontrol görüşmesinde olgu, beta bloker kesildikten yaklaşık 10-12 gün sonra eski işlevselliğine kavuştuğunu ifade etti. Bu değerlendirmede olguya uygulanan BDE'de aldığı puan 11'di. Bu bilgiler üzerine mevcut depresif bozukluğun TBB'ye bağlı olduğu düşünüldü ve 1 ay sonra kontrolü önerildi. Bir ay sonraki değerlendirmede hastanın herhangi bir depresif şikayetinin olmadığı ve hastalık öncesi işlevsellik düzeyinin devam ettiği bilgisi alındı. Olgu 6 ay süreyle aylık takibe alındı. Son değerlendirmede hastalık öncesi işlevsellik düzeyinde olduğu saptandıktan sonra kendi isteği ile rutin kontrolleri sonlandırdı.

Tartışma

Tanımlanan bu vakada TBB ve depresif bozukluk arasında ilişki olduğu saptandı. Daha önce yapılmış araştırmalarda glokom tedavisinde kullanılan TBB'lerin bazı kişilerde depresyona neden olduğu bildirilmiştir (6,20-23). Bununla beraber glokomun kronik bir hastalık olması nedeniyle depresyon oranlarının kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (1,17-19). Ancak olgumuzda, depresyon şikayetlerinin ortaya çıkış zamanı, betaksolol'un kesilmesinden sonra depresif semptomların hızlı bir şekilde geriye dönmüş olması ve glokomun devam etmesine rağmen 6 aylık izlemde depresif şikayetlerinin olmaması bizi bu olasılıktan uzaklaştırdı.

Olgumuzda, TBB'nin kesilmesinden sonra depresyon şikayetlerinde birkaç gün içinde gerileme başladığı ve 10-12 gün içinde eski işlevsellik düzeyine geri döndüğü gözlemlendi. Yapılan çalışmalarda TBB'nin neden olduğu depresyonun, ilaç kesilmesinden sonra günler içinde düzeldiği bildirilmiştir (6,23). Olgumuzda mevcut depresyonun antidepresan tedavi başlanmadan tam olarak düzelmesi ve ilaçsız takiplerde hiçbir şikayetinin olmaması nedeniyle antidepresan tedaviye ihtiyaç duymadık. Ancak TBB'ye bağlı gelişen depresyonun klasik antidepresanlarla tedavi edilebildiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (6).

TBB'nin depresif bozukluğa neden olmasının teorik olarak açıklanabilir bir patofizyolojisi vardır. Depresyonun hayvan modellerinde ve intihar edenlerin beyinlerinde β adrenoreseptörlerde artış saptanmıştır (24,25). TBB'nin depresyona neden olmasında bunların metabolitlerinin etkili olabileceği düşünülmektedir. Bir TBB olan timolol, sitokrom P450 enzim CYP2D6 tarafından metabolize edilir. Yaklaşık olarak toplumun %3-10'unda CYP2D6 aktivasyonu yoktur (6). Edeki ve arkadaşları (26) CYP2D6 eksikliğinde topikal timolol uygulanmasından sonra timololun plazma konsantrasyonunun ve sistemik etkilerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Betaksolol'da aynı durum söz konusu olabilir. Betaksolol'un minör metaboliti olan α -hidroksile betaksolol, CYP2D6 tarafından katalize edilebilmektedir. TBB'nin depresyona neden olma veya mevcut depresyon şikayetlerini artırmasında enzimatik faktörler etkili olabileceği gibi bu ilaçların plazma konsantrasyonları da etkili olabilir.

Bir beta bloker olan pindolol'un ise antidepresan etkiyi artırması ilginçtir. Tedaviye dirençli hastalarda antidepresan tedaviyle kombine edilmesi önerilmektedir. Pindolol'un etki mekanizmasının 5-HT reseptörlerine afinitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile yapılan çalışmalarda bu reseptörlere pindolol'un afinitesi gösterilmiştir (25,26). Klinik etkinliğin güçlenmesini araştıran çalışmalarda, günde 2.5-5 mg pindolol'un 5 HT1A reseptörlerinin etkinleşmesi için yeterli olmadığı bildirilmiştir (27). Buna karşın betaksolol'un 5HT reseptör afinitesi önemsizdir. Bu nedenle antidepresan etkinliği olmadığı bildirilmiştir (28).

Sonuç olarak, glokom nedeniyle TBB kullanan hastaların bazılarında depresyon ortaya çıkabilir. Bu nedenle glokomlu hastalarda topikal beta bloker kullanımı durumunda, depresif şikayetlerin yakından takip edilmesi gerekir. Topikal beta blokerlerin kullanımına bağlı gelişen depresyon, antiglokom tedavinin değişimi ile hızlı bir şekilde geriye dönebilir. Bu nedenle, tedavide TBB'lerin kullanıldığı glokomlu olguların dikkatli izlenmesi ile ilacın depresyon gibi potansiyel yan etkileri önlenabilir. Bununla birlikte TBB kullanıp, depresif şikayetler ile psikiyatri polikliniğine başvuran olgularda, bu ilacın depresyon nedeni olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

- Konstas AG, Maskaleris G, Gratsonidis S, et al. Compliance and view-point of glaucoma patients in Greece. *Eye* 2000;14:752-6.
- Zimmerman TJ, Zalta AH. Facilitating patient compliance in glaucoma therapy. *Surv Ophthalmol* 1983;28:252-8.
- Lee MD, Fechtner FR, Fiscella RG, et al. Emerging perspectives on glaucoma: highlights of a roundtable discussion. *Am J Ophthalmol* 2001;130:1-11.
- Khaw PT, Shah P, Elkington AR. Glaucoma-2: treatment. *BMJ* 2004;328:156-8.
- Crick PR. Epidemiology and screening of open-angle glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 1994;5:3-9.
- Schweitzer I, Maguire K, Tuckwell V. Antiglaucoma medication and clinical depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2001;35:569-71.
- Ashburn FS, Goldberg I, Kass MA. Compliance with ocular therapy. *Surv Ophthalmol* 1980;24:237-48.
- Davidson SI, Akingbehin T. Compliance in ophthalmology. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1980; 00:286-90.
- Granstrom PA, Norell S. Visual ability and drug regimen: relation to compliance with glaucoma therapy. *Acta Ophthalmol* 1983;61:206-19.
- McMahon CD, Shaffer RN, Hoskins HD, et al. Adverse effects experienced by patients taking timolol. *Am J Ophthalmol* 1979;88:736-8.
- Shore JH, Fraunfelder FT, Meyer SM. Psychiatric side-effects from topical ocular timolol, a beta-adrenergic blocker. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:264-7.
- Kass M. Non-compliance to ocular therapy: glaucoma report. *Ann Ophthalmol* 1978;10:1244.
- Olander K, Zimmerman TJ. Practical aspects of controlling glaucoma-medically or how to make your glaucoma medicines work for you. *Glaucoma* editorial. *Ann Ophthalmol* 1980;85:225.
- Polk IJ. Drug compliance in the elderly. *JAMA* 1982;248:1239.
- Artigas F, Celada P, Laruella M, et al. How does pindolol improve antidepressant action? *Trend Pharmacol Sci* 2001;22:2-4.
- Kaiserman I, Kaiserman N, Elhayany A, et al. Topical-Blockers Are Not Associated with an Increased Risk of Treatment for Depression. *Ophthalmology* 2006;113:1077-80.
- Brody BL, Gamst AC, Williams RA, et al. Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2001;108:1893-900.
- Wilson MR, Coleman AL, Yu F, et al. Depression in patients with glaucoma as measured by self-report surveys. *Ophthalmology* 2002;109:1018-22.
- Cumurcu BE, Cumurcu T, Çelikel FÇ, et al. Glokomlu Hastaların Psikiyatrik Açısından Değerlendirilmesi. *Yeni Symposium Dergisi* 2007; 45: 8-13.
- Ko DT, Hebert PR, Coffey CS. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002;288:351-7.
- Patten SB, Lavorato DH. Medication use and major depressive syndrome in a community population. *Compr Psychiatry* 2001;42:124-31.
- Bourgeois JA. Depression and topical ophthalmic beta adrenergic blockade. *J American Optometry Assoc* 1991;62:403-6.
- Orlando RG. Clinical depression associated with betaxolol. *Am J Ophthalmol* 1986;102:275.
- Vetulani J. Current concepts of mechanisms of action of antidepressant treatments based on preclinical studies. In: Judd, LL, Saletu, B, Filip, V, eds. *Basic and clinical science of mental and addictive disorders (Bibliotheca Psychiatrica 167)*. Basel: Karger 1997;162-7.
- Andree B, Thorberg SO, Halldin C, et al. Pindolol binding to 5HT1A receptors in human brain confirmed with positron emission tomography. *Psychopharmacology* 1999;144:303-5.
- Edeki TI, He H, Wood AJJ. Pharmacogenetic explanation for excessive beta-blockade following timolol eye drops: potential for oral-ophthalmic drug interaction. *JAMA* 1995;274:1611-3.
- Berman RM, Anand A, Cappiello A, et al. The use of pindolol with flouketine in the treatment of major depression: final results from a double-blind, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 1999;45:1170.
- Gobert A, Millan MJ. Modulation of dialysate levels of dopamine, noradrenaline, and serotonin (5HT) in the frontal cortex of freely-moving rats by (-)-pindolol alone and in association with 5HT reuptake inhibitors: comparative roles of beta-adrenergic, 5-HT1A, and 5-HT1B receptors. *Neuropsychopharmacology* 1994;21:268-84.