

Majör Depresyon Bozukluğu ve Huzursuz Bacaklar Sendromu Eş Tanılı Bir Hastada Depresyonun Vortiooksetin ile Tedavisi: Bir Olgu Sunumu

Treatment of Depression with Vortioxetine in a Patient with Comorbid Major Depressive Disorder and Restless Legs Syndrome: A Case Report

Barış YILBAŞ¹

Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

ÖZ

Antidepresan kullanımının huzursuz bacaklar sendromuna (HBS) yol açabileceği pek çok olgu sunumuyla gösterilmiştir. Vortiooksetin, serotonin reseptörleri üzerinde multimodal bir etki mekanizması olan yeni nesil bir antidepresandır. Bu yazıda majör depresyon bozukluğu ve huzursuz bacaklar sendromu eş tanılı bir hastada depresyonun tedavisi için başlanan vortiooksetin tedavisi sonrasında HBS semptomlarında görülen kısmi düzelmeye tartışılacaktır. Elli dokuz yaşındaki kadın hasta üç aydır devam eden depresif yakınmalar nedeniyle psikiyatri polikliniğine

başvurdu. Hastanın kontrol muayenesinde yaklaşık yirmi yıldır devam eden HBS'ye ait yakınmaları olduğu öğrenildi. Hastanın kullandığı seçici serotonin geri alım inhibitörleri ile HBS belirtileri artmaktaydı. Hastada vortiooksetin tedavisi sonrasında birinci aydaki kontrol muayenesinde depresif yakınmalarında klinik olarak belirgin düzelmeye saptanırken HBS'ye ait belirtilerde kısmi bir azalma gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antidepresan, dopamin, huzursuz bacaklar sendromu, vortiooksetin

ABSTRACT

Many case reports have shown that the use of antidepressants can lead to restless legs syndrome (RLS). Vortioxetine is a new generation antidepressant with a multimodal mechanism of action on serotonin receptors. In this case report, partial improvement in RLS symptoms after treatment with vortioxetine in a patient with a co-diagnosis of major depressive disorder and restless legs syndrome will be discussed. A 59-year-old female patient was admitted to the psychiatry outpatient clinic due to depressive complaints for three months. In the control examination, it was learned that the patient had complaints of RLS that

had been going on for about 20 years. RLS symptoms were increased with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) used by the patient. In the follow-up examination in the first month after vortioxetine treatment, clinically significant improvement was observed in the patient's depressive complaints, while a partial reduction in RLS symptoms was observed.

Keywords: Antidepressant, dopamine, restless legs syndrome, vortioxetine

Cite this article as: Yılbaş B. Majör Depresyon Bozukluğu ve Huzursuz Bacaklar Sendromu Eş Tanılı Bir Hastada Depresyonun Vortiooksetin ile Tedavisi: Bir Olgu Sunumu. Arch Neuropsychiatry 2022;59:164-166.

GİRİŞ

Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS), uyku ya da istirahat halindeyken hissedilen, özellikle bacaklarda hoş olmayan duyumlar, ağrı ve karşı konulamaz bir hareket ettirme dürtüsü ile karakterize motor-duyusal bir bozukluktur. Semptomlar akşam veya geceleri ortaya çıkmakta, hareket etmekle azalmakta ve çoğunlukla uyku bozukluğuna yol açmaktadır (1). Demir eksikliği, son dönem böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, romatolojik hastalıklar, multiple skleroz gibi birçok tıbbi durumda HBS ortaya çıkabilmektedir (2). Diğer taraftan başta seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) ve mirtazapin olmak üzere pek çok antidepresanın HBS'ye yol açabileceği öne sürülmektedir (3, 4). HBS gelişimde dopaminerjik sistemin en önemli role sahip olduğu düşünülmektedir (5). SSGI'lerin serotonin düzeyini artırarak dopamin aktivitesinde azalmaya yol açtığı böylelikle HBS'ye yol açtığı düşünülmektedir (6, 7).

Vortiooksetin, multimodal bir etki mekanizması olan yeni nesil bir antidepresandır. Vortiooksetinin, serotonin (5-HT) taşıyıcı inhibitörü,

Öne Çıkan Noktalar

- Huzursuz Bacaklar Sendromunun (HBS) gelişiminde dopaminerjik sistemin rolü önemlidir.
- Antidepresanlar dopaminerjik aktiviteyi azaltarak HBS'ye neden olabilir.
- Vortiooksetin, multimodal etki mekanizmasına sahip yeni nesil bir antidepresandır.
- Vortiooksetinin beyinde dopamin seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir.
- Vortiooksetin MDB ve HBS eş tanısında depresyon tedavisinde kullanılabilir.

5-HT₃, 5-HT₇ ve 5-HT₁-D reseptör antagonisti, 5-HT₁-B kısmi agonisti ve 5-HT₁-A agonisti etkileri bulunmaktadır (8). Ayrıca hayvan deneylerinde vortiooksetinin beyinin çeşitli bölgelerinde serotonin, noradrenalin, dopamin, asetilkolin ve histamin seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (9).

Bu yazıda majör depresyon bozukluğu tanısı ile başlanan vortiooksetin tedavisi sonrasında HBS'ye ait belirtilerin kısmen düzeldiği 59 yaşındaki bir kadın hasta sunulacaktır.

OLGU

59 yaşında kadın hasta, lise mezunu, evli, iki çocuklu, ev hanımı. Psikiyatri polikliniğine isteksizlik, keyifsizlik hali, ilgi azalması, halsizlik ve yorgunluk şikayetiyle başvuruyor. Hastanın depresif yakınmalarının üç aydır olduğu, ilk defa psikiyatri polikliniğine başvurduğu öğrenildi. Yapılan ruhsal durum muayenesinde bilinci açık, kooperasyonu ve yönelimi tamdi. Öz bakımı yerinde olan hastanın duygulanım ve duygudurumu çökkündü. Konuşması açık anlaşılır, çağrışımları düzenli idi. Dikkat ve belleği normal idi. Algı kusuru tarif etmiyordu, sanrı saptanmadı. Düşünce içeriğinde umutsuzluk ve değersizlik düşünceleri vardı, intihar düşüncesi bulunmamaktaydı. Hasta, depresyon şiddetini belirlemek için uygulanan Hamilton Depresyon Ölçeğinden (HAM-D) 19 puan aldı. Halsizlik ve yorgunluk yakınması bulunan hastanın yapılan tetkiklerinde; tam kan sayımı, vitamin B12 ve folat düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri, ferritin düzeyi (36,5 ng/mL), böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Hasta iki yıldır antihipertansif tedavi (Amlodipin besilat 5 mg/gün) kullanmaktaydı. Hastanın kullandığı başka bir ilaç bulunmamaktaydı. Ek bir hastalık öyküsü yoktu. Alkol ve sigara kullanımı yoktu. Bu belirti ve bulgularla hastaya majör depresyon bozukluğu tanısı konuldu. Hastaya essitalopram 10 mg/gün (ilk beş gün 5 mg/gün kullanması önerildi) başlanarak kontrol muayenesine çağrıldı. Hasta on gün sonra tekrar psikiyatri polikliniğine başvurdu. Hastanın ilaca başladığı günden itibaren her gün yatağa girdikten sonra başlayan bacaklarında ağrı şikayeti olduğu öğrenildi. Hasta bacaklarındaki ağrının gündüzleri olmadığını sadece geceleri yatağa girdikten sonra başladığını belirtti. Hasta şiddetli ağrısının bacaklarını hareket ettirdiği zaman azaldığını böylelikle uykuya dalabildiğini ifade etti. Buna göre hasta HBS tanısı için Uluslararası HBS Çalışma Grubu (IRLSSG) tarafından belirlenen dört temel kriterin tümünü karşılamaktaydı (10). Hastaya HBS şiddetini belirlemek amacıyla IRLSSG tarafından geliştirilen HBS hastalık şiddet skalası uygulandı. Bu skala her biri 0 ile 4 arasında derecelendirilen on sorudan oluşmaktadır. Toplamda elde edilen puan hastalık şiddetini yansıtmaktadır. Bir ile 10 arası hafif, 11 ile 20 arası orta, 21 ile 30 arası şiddetli, 31 ile 40 arası çok şiddetli hastalık olarak derecelendirilmektedir (11). Buna göre olgumuz 29 puan aldı ve hastada şiddetli düzeyde HBS bulunmaktaydı. Hastanın ayrıntılandırılan öyküsünde yaklaşık yirmi yıldır haftanın 2-3 günü benzer şikayetlerinin olduğu öğrenildi. Hasta, öğlunda ve annesinde aynı yakınmalar bulunduğundan dolayı bu durumun ailesel olduğunu düşündüğünü, bir hastalık olarak görmediğini, daha önceden bu şikayetlerle doktora hiç başvurmadığını belirtti. Hastanın essitalopram tedavisi kullanmadan önce şikayetleri haftada 2-3 gece orta derece şiddetli olmakta, bacaklarını hareket ettirmekle tama yakın rahatlamaktaydı. Hasta bu şikayetler nedeniyle hafif derecede uyku bozukluğu yaşıyordu, gündüz hafif yorgunluk yakınması oluyordu. Bundan dolayı ruhsal durumunun ve günlük aktivitelerinin hafif şekilde etkilendiğini düşünüyordu. Buna göre antidepresan tedavi başlanmadan önceki şikayetleri açısından hastada orta şiddette HBS (13 puan) bulunmaktaydı. Hastanın öyküsünden yaklaşık bir yıl önce baş ağrısı şikayetiyle gittiği doktor tarafından sitalopram tedavisinin önerildiği, ilacı kullanmaya başlayınca HBS semptomlarının şiddetlendiği, ilacı kestikten sonraysa eski haline döndüğü öğrenildi. Hastanın mevcut durumuyla laboratuvar tetkikleri normal idi, sekonder HBS'ye neden olabilecek herhangi bir hastalığı yoktu ve HBS açısından aile öyküsü bulunmaktaydı. Buna göre hastaya primer HBS tanısı konuldu.

Olgumuzun HBS semptomları SSGİ grubundan antidepresanlar ile şiddetlenmekteydi. Halen depresif yakınmaları bulunan hastaya uygulanan HAM-D ölçeğinden 21 puan elde edildi. Hastaya vortiooksetin 10 mg/gün başlandı. Hastanın bir ay sonra yapılan kontrol muayenesinde depresif yakınmaları klinik olarak belirgin ölçüde düzelmisti. Uygulanan HAM-D'den dört puan elde edildi. Hastanın HBS'ye ait belirtilerinin sıklığının (haftada bir ya da iki kez) ve şiddetinin önceki yıllara göre azaldığı öğrenildi. Hasta uygulanan hastalık şiddet skalasından sekiz puan (hafif şiddette HBS) aldı. Vortiooksetin 10 mg/gün tedavisine devam etmesi önerildi. Hastanın üçüncü aydaki psikiyatrik değerlendirmesi normal idi. Uygulanan HAM-D'den dört, HBS hastalık şiddet skalasından sekiz puan elde edildi. Hasta vortiooksetin tedavisi sonrasında HBS belirtilerinde görülen kısmi düzelmeye ilişkin literatür bilgisi bulunmadığına dair bilgilendirilmiş, olgu sunumumuz için hastadan yazılı izin alınmıştır.

TARTIŞMA

Olgumuzda HBS açısından aile öyküsü bulunmaktadır ve ilk başvurduğunda yapılan laboratuvar incelemesinde buna yol açabilecek herhangi bir anormallik tespit edilmemiştir. Ayrıca olgumuzda sekonder HBS'yi düşündürecek herhangi bir tıbbi durum yoktur. Hasta iki yıldır antihipertansif tedavi almaktadır ancak HBS'ye ait belirtiler yaklaşık yirmi yıldır aynı düzeyde devam etmektedir. Hastanın kullandığı başka bir ilaç yoktu, bundan dolayı ilaca bağlı HBS düşünülmeydi. Bu duruma göre hastamızda primer HBS bulunmaktadır. Olgumuzda SSGİ grubu antidepresanların ikisiyle (sitalopram ve essitalopram) HBS yakınmalarında belirgin artış olmuştur. Literatüre baktığımızda SSGİ'lerin HBS'ye yol açtığına dair çok sayıda olgu sunumu bulunmaktadır (12). Ancak bu konuda yakın zamanda yapılan bir araştırmada antidepresan kullanımı ile HBS gelişimi arasında bir ilişki bulunamamıştır (13). HBS gelişimde dopaminerjik aktivitedeki azalmanın temel faktör olduğu düşünülmektedir. HBS belirtileri düşük doz dopamin agonistleri ile düzelmektedir (5). SSGİ'lerin artmış serotonerjik aktiviteyle birlikte azalmış dopaminerjik aktiviteye yol açarak HBS semptomlarına neden olduğu düşünülmektedir (6, 7).

Vortiooksetin multimodal etki mekanizmasıyla serotonin (5-HT) taşıyıcı inhibitörü, 5-HT₃, 5-HT₇ ve 5-HT₁-D reseptör antagonisti, 5-HT₁-B kısmi agonisti ve 5-HT₁-A agonisti olarak etki etmektedir (8). Ayrıca hayvan çalışmalarında vortiooksetinin beyinin çeşitli bölgelerinde serotonin, noradrenalin, dopamin, asetilkolin ve histamin seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (9). Vortiooksetinin in vivo olarak gösterilen beyinde dopamin düzeyini arttırıcı etkisi olgumuzda görülen HBS belirtilerindeki düzelmeyi açıklayabilir. Diğer taraftan HBS'ye yol açtığı çok sayıda vaka sunumuyla bildirilmiş olan mirtazapin güçlü şekilde histamin 1 blokajı yapmaktadır (3, 14). Ayrıca antihistaminiklerin de HBS'ye neden olabileceği bilinmektedir (1). Bu nedenlerle olgumuzun HBS belirtilerinde görülen kısmi düzelmeye vortiooksetinin hayvan çalışmalarında saptanan beyindeki histamin artışı etkisi ile ilişkilendirilebilir. Öte yandan vortiooksetin tedavisi sonrasında olgumuzun depresif yakınmalarında belirgin düzelmeye sağlanması HBS semptomlarının gerilemesine yol açmış olabilir. Ancak olgumuzun öyküsüne baktığımızda daha önceden hiç psikiyatrik başvurusunun olmadığını, depresif yakınmalarının üç aydır olduğunu görmekteyiz. Ayrıca hastamızda uzun süredir HBS semptomları bulunmaktadır ve HBS açısından aile öyküsü vardır. Tüm bunlar nedeniyle hastamızdaki HBS semptomları ile majör depresyon bozukluğu arasında bir ilişki olmadığı düşünülmüştür.

Olgu sunumumuzdan yola çıkılarak vortiooksetinin HBS semptomlarının düzelmesini sağladığına dair kesin kanıtlar ortaya koymak mümkün değildir. Literatürde de bu durumu destekleyecek herhangi bir veri bulunmamaktadır. Ancak olgu sunumumuz majör depresyon bozukluğu tanısı konulan bireylerde HBS varlığı durumunda depresif yakınmaların

tedavisinde vortiooksetinin güvenli bir tedavi seçeneği olacağına işaret etmektedir. Diğer taraftan antidepresanlarla HBS arasındaki olası ilişkiyi inceleyen prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hasta Onamı: Bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Ondo WG. Restless legs syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005;5:266-274.
- Bilgilişoy Filiz M, Çakır T. Güncel tanı kriterleri ile huzursuz bacak sendromu. *Türk Osteoporoz Derg* 2015;21:87-95. [Crossref]
- Rissardo JP, Caprara ALF. Mirtazapine-associated movement disorders. A literature review. *Tzu Chi Med J* 2020;32:318-330. [Crossref]
- Patatanian E, Claborn MK. Drug induced restless legs syndrome. *Ann Pharmacother* 2018;52:662-672. [Crossref]
- Szatmari S, Bereczki D, Fornadi K, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Molnar MZ. Association of restless legs syndrome with incident Parkinson disease. *Sleep* 2017;40:1-10. [Crossref]
- Odabaş FO, Uca AU. Is there any association between antidepressants and restless legs syndrome in a large Turkish population receiving mono or combined treatment? A cross-sectional comparative study. *Psychiatr Clin Psychopharmacol* 2019;29:565-569. [Crossref]
- Zhou FC, Lesch K-P, Murphy DL. Serotonin uptake into dopamine neurons via dopamine transporters: a compensatory alternative. *Brain Res* 2002;942:109-119. [Crossref]
- Baldwin DS, Chrones L, Florea I, Nielsen R, Nomikos GG, Palo W ve ark. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol* 2016;30:242-252. [Crossref]
- Cetin M, Kose S. Serious dermatological adverse effects of vortioxetine: two cases. *Psychiatr Clin Psychopharmacol* 2018;28:355-357. [Crossref]
- Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J; the participants in the Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health in collaboration with members of the International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations and epidemiology. A report from restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101-119. [Crossref]
- The International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121-132. [Crossref]
- Nader P, Coralie L, Bertrand B, Andrei C, Susanne M, Damsa C. Restless legs syndrome induced by citalopram: a psychiatric emergency? *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:72-74. [Crossref]
- Dunvald AD, Henriksen DP, Hallas J, Christensen MMH, Lund LC. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of restless legs syndrome: a symmetry analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76:719-722. [Crossref]
- Flores BH, Schatzberg AF. Mirtazapine (Chap.17). In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Washington: Textbook of Psychopharmacology*, American Psychiatric Publishing Inc; 2004. p.341-348. [Crossref]