

### Mektup

#### SİBUTRAMİN İÇERDİĞİ SAPTANAN REÇETESİZ ZAYIFLAMA ÜRÜNÜNÜN YOL AÇTIĞI PSİKOTİK BULGULU İLK MANİK DÖNEM

#### Sayın Yayın Yönetmeni,

Türkiye’de reçete dışı ilaç ya da tıbbi ürün kullanımı, reçeteli ürün tanımına yönelik 2005 yılında çıkarılan “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Sınıflandırılmasına Dair Yönetmelik” sonrasında giderek artmaktadır (Türk Eczacılar Birliği 2009). Ayrıca uluslararası farmakolojik ürünler internet üzerinden kolaylıkla satın alınabilmektedir (Morris ve Avorn 2003). Bitkisel olarak tanıtılan ürünler ise eczanelerde, aktarlarda ya da internet ve basında yer alan reklamlar aracılığıyla pazarlanmaktadır (De Smet 2004).

Reçete dışı satılabilen ya da bitkisel kökenli olduğu öne sürülen ürünler, Sağlık Bakanlığı dışında Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı’nın onayıyla ithal edilebilmektedir (Türk Eczacılar Birliği 2009). Bu ruhsatlandırma sonucunda bitkisel kökenli olduğu öne sürülen ve merkezi sinir sistemini etkileyen ürünler denetim dışı olarak edinilebilmektedir. Çeşitli sınıflarda yer alan bu ürünlerden bir kısmı zayıflama amacıyla pazarlanmaktadır. Benzer pazarlama teknikleriyle farklı ülkelerde satılan ürünlere yapılan laboratuvar testlerinde, ürünlerin içeriğinde merkezi sinir sistemini etkileyen farmakolojik ajanlar saptanmış ve bu ürünler piyasadan toplatılmıştır (Müller ve ark. 2009). Ağustos 2010 içinde Kastamonu’da bir enterit olgusunun ölümü ile söz konusu ürünlerden bir tanesi arasında ilişki olabileceğinin öne sürülmesi üzerine benzer pazarlama teknikleri ile satılan 3 ürün Türkiye’de de piyasadan toplatılmıştır (Sağlık Bakanlığı 2010). Yapılan analizler sonucu söz konusu ürünlerin sibutramin içerdiği saptanmıştır (Sağlık Bakanlığı 2010).

Obesite tedavisinde (beden kitle indeksinin (BKİ) 30’un üstünde ya da hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet eşta-

nılarının varlığında 27 üstünde olması) kullanılan sibutramin, birincil ve ikincil metabolitleri ile sinaptik aralıkta serotonin ve noradrenalin geri alımını engelleyerek etki göstermektedir (Luque ve Rey 1999). Merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri sibutramini psikiyatri uygulamaları ve bozuklukları için önemli bir madde yapmaktadır. Sibutramin obesite tedavisinde 10-15 mg/gün kullanılırken (Luque ve Rey 1999) reçetesiz zayıflama ürünlerinin içinde sibutramin denetim dışı olarak bulunmaktadır ve bu nedenle miktarı bilinmemektedir. Yapılan farklı analizlerde bitkisel kökenli olarak pazarlanan ürünlerde, orijinal ilaca göre 2-3 kat fazla sibutramin bulunduğu tespit edilmiştir (Jung ve ark. 2006, Müller ve ark. 2009).

Sibutramin’in gerek farmakolojik bir tedavi seçeneği olarak kullanılmasına ve gerekse reçetesiz satılan ürünlerde denetim dışı olarak saptanmasına bağlı olarak bu maddeyle ilişkisi kurulan hipomanik, manik ve/veya psikotik dönem olgu bildirimleri artmıştır (Benazzi 2002, Cordeiro ve Vallada 2002, Gazdag ve Szabo 2008, Lee ve ark. 2008, Litvan ve Alcoverro-Fortuny 2007, Naik ve ark. , Rocha ve ark. 2008, Rosenbohm ve ark. 2007, Taflinski ve Chojnacka 2000, Yuen ve ark. 2007). Türkiye’de ise karma (Eker ve ark. 2003) ve depresif duygudurum dönemlerinin (Şengül ve Balcı-Şengül 2007) yanı sıra psikotik dönem (Dogangun ve ark. 2008) ile sibutramin kullanımı arasında ilişki kurulan olgu bildirimleri bulunmaktadır.

Bu mektupta sizinle, Sağlık Bakanlığı tarafından Ağustos 2010 tarihinde toplatılan bir zayıflama ürününü 3 ay süresince kullanmasının ardından psikotik bulgulu ilk manik dönem ile kurumumuza başvuran genç bir kadın olgunun klinik özelliklerini paylaşmayı ve bu sayede konuyu psikiyatri kamuoyuna duyurmayı uygular buldum.

19 yaşında lise mezunu kadın hasta psikiyatri ayaktan tedavi birimine taşkın duygudurum, sinirlilik, benlik saygısında abartılı artma, artmış ve baskılı konuşma, uyku ihtiyacında azalma, motor hareketlilikte artış, amaca yönelik etkinlikte artış gibi belirtilerle Temmuz 2010 içinde başvurdu. Daha önce psikiyatri başvuru ve tedavi öyküsü bulunmamaktaydı. Hasta ve yakınları ile yapılan klinik öykü görüşmesi sonucunda hastanın 16 yaşında

iken 3 ay süren, tedavisiz iyileşen, ancak lise eğitiminde bir yıl kayba yol açan bir depresif döneminin olduğu saptandı. Sigara, alkol ve madde kullanımı sorgulanırken kişinin son 3 ay içinde Pepper Time isimli bir zayıflama ürünü kullandığı öğrenildi. Hastaya olanzapin 10 mg/gün ve lorazepam 5 mg/gün başlandı. Lorazepam dozu azaltılarak 3. haftada kesildi ve olanzapin dozu ilk ayın ardından hastanın durumunda tama yakın iyileşme sağlanması üzerine 7,5 mg/gün olarak belirlendi.

Manik dönemin yatışmasından sonra yapılan görüşme göre hasta bitkisel içerikli olarak pazarlanan zayıflama ürününü (Pepper Time) bir arkadaşının aynı ürünü kullanarak yaklaşık 10 kg vermesi üzerine kullanmaya karar vermiş. Hasta önce internetten ürünü araştırmış ve kullanım biçimini öğrendikten sonra Nisan 2010'da ürünü eczaneden satın almış. Hasta, birimimize başvurusundan önceki iki güne kadar ürünü düzenli olarak kullanmış. Sözkonusu süre içinde menstrüel kanamalarının olduğu günlerde ürünü kullanmaya 5-6 gün kadar ara vermiş.

Hasta ürünü kullanmaya başladığı ilk haftadan itibaren iştah azalmasının yanı sıra düşüncelerinde hızlanma, uyku süresinde 2 saat kadar azalma, her zamankinden daha hızlı konuşma gibi farklılıklar hissetmeye başlamış. Ayrıca hastanın özbakımı artmış, ekonomik anlamda sorun yaratmasa da alışveriş isteği ve miktarı artmış, günlük tutmaya başlamış ve yaşadığı her anı günlüğüne kaydetmeye çalışmaya başlamış. Bu belirtiler her ay içinde kullanıma ara verdiği 5-6 günlük sürede azalmaktaymış ve ürünü yeniden kullanmaya başlayınca ise belirtiler yeniden ortaya çıkmaktaymış.

3 ayı bulan kullanımın ardından hasta düşüncelerini toparlamakta zorluk çekmeye, anlaşılır cümleler kurmakta zorlanmaya, baskılı konuşmaya, sürekli olarak günlüğüne notlar almaya ve aldığı notlarla insanları düzeltebileceğini, yönlendirebileceğini düşünmeye ve yanlışları düzeltmek için özel bir görev üstlendiği hissini yaşamaya başlamış. Başvurudan önceki son 1 hafta içerisinde ise uyku süresi 1-2 saate kadar inmiş. Hasta zayıflama ürünü kullandığı 3 ay içinde sigara kullanmaya başlamış ve 2 kez de esrar kullanmış.

Hastanın birinci derece akrabalarında psikiyatrik başvuru öyküsü bulunmamaktaydı. Çeşitli organ işlevlerine (karaciğer, böbrek, tiroit, vitamin düzeyleri, tam kan sayımı) yönelik yapılan laboratuvar testleri olağandı. Olgunun klinik tablosunda yer alan bazı özellikler sibutramin ile manik dönem arasında doğrudan bir ilişki olabileceğini düşündürdü: Manik dönemin ürünün

kullanımının ardından ortaya çıkması (zamansal ilişki), ürünü kullanım süresinin uzamasıyla eşik altı belirtilerin artarak klinik bir tabloya dönüşmesi (doz-yanıt ilişkisi) ve farmakoterapiyle birlikte ürünün kullanımına son verilmesinin manik dönem belirtilerini yatıştırması (etkine maruz kalma ilişkisi).

Bu olgunun klinik özelliklerinin de işaret ettiği gibi sağlıkla ilgili ürünlerin denetim dışı pazarlanması ve kullanıma sunulması önemli sorunlar oluşturmaktadır (De Smet 2004). Merkezi sinir sistemini etkileyen maddeler içeren ürünlerin kullanımı ise klinik başvuruya yol açan ya da açmayan çeşitli psikiyatrik belirtilerin oluşmasını tetiklemektedir (Müller ve ark. 2009). Ancak söz konusu ürünler denetim dışı olduğu ve farklı kaynaklardan kolaylıkla edinilebildiği için sorunun boyutlarını tam anlamıyla değerlendirebilmek mümkün olmamaktadır (Müller ve ark. 2009).

Ayrıca söz konusu ürünlerin teşkil ettiği sakıncaların kamuoyu ve resmi makamların gündemine girmesi ürünün kullanımına bağlı olarak insan hayatını tehdit eden sonuçların ortaya çıkması ile mümkün olabilmektedir. Diğer yandan "bitkisel kökenli" olarak pazarlanan ve sağlıkla ilgili olan ürünlerin Sağlık Bakanlığı dışında bir kurum tarafından ruhsatlandırılması Türkiye için önemli sorunlara yol açmaktadır.

Bu mektupta klinik özelliklerini ilettiğim olgunun ve bilimsel kaynaklarda yer alan diğer olguların sibutramin kullanım özellikleri göz önüne alınacak olunursa Türkiye için somut bazı öneriler oluşturulması olası görünmektedir. Öncelikle insan sağlığıyla ilgili her ürünün Sağlık Bakanlığı tarafından gerekli analizlerden geçmesi gerekmektedir. Ruhsatlandırmanın bu analizler sonrasında yapılması olası riskleri azaltabilecektir. İkincisi reçetesiz satılan her ürünün içeriği eksiksiz olarak ürünün üzerinde yer almalı ve kullanıcıya yönelik tıbbi uyarıların yer alması zorunlu hale getirilmelidir. Üçüncü olarak merkezi sinir sistemini etkileyen maddeler içeren ürünlerin kullanımından önce hastanın psikiyatrik öyküsü değerlendirilmeli ve olası riskler konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Dördüncüsü ilgili kurumlar tarafından "bitkisel" kökenli ürünlerin yan etki içerebildiği, diğer ilaçlarla ve hastalıklarla etkileşimlerinin bilinmediğine dair kamuoyu bilgilendirilmelidir. Beşinci olarak ise Türkiye'de bazı ilaçların reçetesiz olarak eczaneler dışında satılabilir hale gelmesi, sağlık açısından denetlenmesi ve saptanması zorluklar teşkil eden bazı riskler yaratmaya adaydır. Bu nedenle tıbbi ürünlerin ve sağlığın pazarlanabilir hale getirilmesiyle ilgili olarak kamuoyu ilgili kurumlar tarafından düzenli olarak aydınlatılmalıdır.

Yukarıda değinilen benzeri önerilerin hayata geçirilmesi, hastaların sağlıkla ilgili sorunları için tıbbi çare aramalarına mutlaka yardımcı olacaktır ve ciddi ya da ciddi olmayan bedellerin ödenmesinin önüne geçilebilecektir.

Saygılarımla.

**Uzm. Dr. Tolga Binbay**, Atatürk Devlet Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, Sinop, e-posta: [tolgabinbay@yahoo.com](mailto:tolgabinbay@yahoo.com)

#### Kaynaklar

- Benazzi F (2002) Organic hypomania secondary to sibutramine-citalopram interaction. *J Clin Psychiatry*, 63: 165.
- Cordeiro Q, Vallada H (2002) Sibutramine-induced mania episode in a bipolar patient. *Int J Neuropsychopharmacol*, 5: 283-284.
- De Smet PA (2004) Health risks of herbal remedies: an update. *Clin Pharmacol Ther*, 76: 1-17.
- Dogangun B, Bolat N, Rustamov I ve ark. (2008) Sibutramine-induced psychotic episode in an adolescent. *J Psychosom Res*, 65: 505-506.
- Eker MÇ, Onat Ö, Pırıldar Ş ve ark. (2003) Sibutramin ile indüklenen bir mikst epizot olgusu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 13: 129-132.
- Gazdag G, Szabo Z (2008) Sibutramine-associated psychosis (case report). *Neuropsychopharmacol Hung*, 10: 107-110.
- Jung J, Hermanns-Clausen M, Weinmann W (2006) Anorectic sibutramine detected in a Chinese herbal drug for weight loss. *Forensic Sci Int*, 161: 221-222.
- Lee J, Teoh T, Lee TS (2008) Catatonia and psychosis associated with sibutramine: a case report and pathophysiologic correlation. *J Psychosom Res*, 64: 107-109.

- Litvan I, Alcoverro-Fortuny O (2007) Sibutramine and psychosis. *J Clin Psychopharmacol*, 27: 726-727.
- Luque CA, Rey JA (1999) Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother*, 33: 968-978.
- Morris CA, Avorn J (2003) Internet marketing of herbal products. *JAMA*, 290: 1505-1509.
- Müller D, Weinmann W, Hermanns-Clausen M (2009) Chinese slimming capsules containing sibutramine sold over the Internet: a case series. *Dtsch Arztebl Int*, 106: 218-222.
- Naik S, Khoo CL, Lua R ve ark. (2010) Recurrent episodes of brief affective psychosis induced by sibutramine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, doi:10.1016/j.pnpbp.2010.07.009.
- Rocha FF, Bamberg TO, Pinto FC ve ark. (2008) Hypomanic episode secondary to sibutramine in a patient with type-I bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*, 30: 400-401.
- Rosenbohm A, Bux CJ, Connemann BJ (2007) Psychosis with sibutramine. *J Clin Psychopharmacol*, 27: 315-317.
- Sağlık Bakanlığı (2010) Pepper Time Kapsül (Biber hapı) hakkında, Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü (05.08.2010 tarih ve B.10.0.İEG.0.11.00.01-330.06 sayılı yazısı).
- Şengül C, Balcı-Şengül C (2007) Sibutramin ile ilişkili özkiyim düşünceleriyle seyreden depresyon: İki olgu sunumu. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 8: 234-237.
- Tafilinski T, Chojnacka J (2000) Sibutramine-associated psychotic episode. *Am J Psychiatry*, 157: 2057-2058.
- Türk Eczacılar Birliği (2009) Reçetesiz ilaçlar ve ilaç dışı ürünler: Betimleme ve Müdahale. *Türk Eczacılar Birliği, Raporlar Dizisi I*, Ankara.
- Yuen YP, Lai CK, Poon WT ve ark. (2007) Adulteration of over-the-counter slimming products with pharmaceutical analogue--an emerging threat. *Hong Kong Med J*, 13: 216-220.