OLGU SUNUMU
CASE REPORT
Türk Psikiyatri Dergisi 2021;XX(X):XX
https://doi.org/10.5080/u25787

Trazodon Kullanımına Bağlı Huzursuz Bacak Sendromu: Bir Olgu Sunumu

BASKIDA

Barış YILBAŞ

ÖZET

Antidepresan kullanımının, özellikle de seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGİ), noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresan olan mirtazapinin ve mianserinin huzursuz bacak sendromuna (HBS) yol açabileceği pek çok olgu sunumuyla gösterilmiştir. Buna karşın antidepresanlarla HBS ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışmada birbiriyle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Trazodon, serotonin üzerine karmaşık agonist/antogonist etkinliği bulunan, orta düzeyde histamin reseptör blokajı yapan, yaygın olarak kullanılan bir antidepresandır. Bu yazıda uykusuzluk şikayetiyle başvurduğu psikiyatrist tarafından trazodon 100 mg/ gün başlandıktan sonra HBS gelişen, 39 yaşındaki bir kadın olgusu sunulacaktır. Hastanın ifadesinden tedavinin ilk gecesinden itibaren bacaklarını hareket ettirme dürtüsüne neden olan yanma, karıncalanma ve huzursuzluk hissettiği öğrenildi. Şikayetlerinin trazodon tedavisine bağlı olduğu düşünülerek, kullandığı ilaç kesildi. Yapılan kontrol muayenesinde trazodon tedavisi sonlandırıldıktan bir gün sonra hastanın HBS yakınmalarının ve uykusuzluk şikayetinin tamamen düzeldiği öğrenildi.

Anahtar Sözcükler: Trazodon, huzursuz bacak sendromu, histamin reseptörü

SUMMARY

Restless Legs Syndrome Due to the Use of Trazodone: A Case Report

Many case reports have demonstrated that using antidepressants and especially the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and the noradrenergic and specific serotonergic antidepresants mirtazapine and mianserin can lead to restless legs syndrome (RLS). However, there are disagreements in the results of the limited number of investigations on the relationship of RLS with antidepressants. Trazodone is a frequently used antidepressant with complex agonistic/antagonistic effects on the serotonergic system and moderate blockage on the histamine receptor. This report dicusses the case of a 39-year old female patient who developed RLS after using trazodone (100mg/day) prescribed by her pscyhiatrist for treating her insomnia complaints. We have learned from the patient's statement that she felt burning, tingling and restlessness in her legs, that started from the first night of the treatment and caused an urge to move her legs. The effects were attributed to trazodone and the treatment was discontinued. The patient reported at her control examination the disappearance of RLS symptoms one day after discontinuing trazodone use and the complete improvement of her insomnia complaints.

Keywords: Trazodone, restless legs syndrome, histamine receptor

GİRİŞ

Huzursuz Bacak 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 özellikle akşam veya geceleri ortaya çıkmakta, hareket etmekle azalmakta ve çoğunlukla uyku bozukluğuna yol açmaktadır (Benbir ve ark. 2004, Ondo 2005, Zintzaras ve ark. 2010). HBS tanısı için Uluslararası HBS Çalışma Grubu (IRLSSG) tarafından belirlenen dört temel kriterin tümünün karşılanması gerekmektedir (Allen ve ark. 2003) (Tablo 1). Başta

Tablo 1. HBS Tanısı için Uluslararası HBS Çalışma Grubu (IRLSSG) Tarafından Belirlenen Tanı Kriterleri

1	Genellikle bacaklardaki rahatsızlık verici ve hoşa gitmeyen his ile birlikte veya bunun sonucu ortaya çıkan bacakları hareket ettirme dürtüsünün olması (Bazen bu dürtü rahatsızlık hissi olmadan da ortaya çıkabilir ve kollar ve vücudun diğer bölümleri de bu dürtüden etkilenebilir)
2	Hareket ettirme dürtüsü veya rahatsızlık hissinin istirahatte veya oturma ve uzanma gibi aktif olunmayan zamanlarda başlaması veya kötüleşmesi
3	Semptomların yürüme, germe gibi hareketlerle aktivite sürdüğü sürece kısmi olarak veya tamamen düzelmesi
4	Semptomların akşam veya gece, gündüzdekinden daha kötü olması ya da sadece akşam veya gece ortaya çıkması

Geliş Tarihi: 17.06.2020, **Kabul Tarihi:** 11.10.2020, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 05.10.2021

Dr. Öğr. Üyesi, Sanko Üniv. Tıp Fak., Psikiyatri AD., Gaziantep.

Dr. Barış Yılbaş, e-posta: barisyilbas@gmail.com

seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ), mirtazapin ve mianserin olmak üzere pek çok antidepresanın HBS'ye yol açabileceği olgu sunumlarıyla bildirilmiştir (Paik ve ark. 1989, Bakshi 1996, Hargrave ve Beckley 1998, Sanz-Fuentenebro ve ark. 1996, Markkula ve Lauerma 1997, Bonin ve ark. 2000, Ağargün ve ark. 2002, Perroud ve ark. 2007, Makiguchi ve ark. 2015). Buna karşın antidepresan kullanımı ve HBS ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışmada birbiriyle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (Brown ve ark. 2005, Rottach ve ark. 2008, Baughman ve ark. 2009). Bu yazıda 39 yaşındaki kadın hastada trazodon tedavisi sonrasında gelişen Huzursuz Bacak Sendromu olgusu sunulacaktır.

OLGU

N.R., 39 yaşında, lise mezunu, evli, daha önceden hiç psikiyatrik başvurusu bulunmayan kadın hasta. 10 gün önce başka bir hastanenin psikiyatri polikliniğine 1 aydır devam eden uykusuzluk şikayetiyle başvurduğunu ifade etti. Hastanın ayrıntılandırılan öyküsünden uykusuzluk yakınmasının haftanın 3-4 günü olduğu, yatağa yattıktan 2-3 saat sonra uyuyabildiği, uyuduktan sonra tekrar uyanmadığı, sabahları ise her zamanki saatte uyandığı öğrenildi. Gün içerisinde halsizlik hissettiğini, bundan dolayı bazı günler gündüzleri bir saat uyuduğunu belirtti. Hastanın öyküsünden uyku bozukluğunun eşinin iş değişikliği sonrası olduğu, kendisinin ona yardım etmek amacıyla akşamları bilgisayar başında çalıştığı, geceleri 2-3 bardak kafeinli içecek tüketmeye başladığı anlaşılmaktadır. Uykusuzluğa eşlik eden halsizlik dışında herhangi bir ek yakınması bulunmayan hastaya trazodon 100 mg/gün verildiği, tedavi sonrasında geceleri özellikle yatağa girdikten sonra başlayan bacaklarda yanma, karıncalanma, huzursuzluk ve hareket ettirme isteği hissettiği öğrenildi. Hasta bacaklarında olan bu rahatsız edici hislerin bacaklarını hareket ettirdikçe geçtiğini yalnızca geceleri istirahat halinde ve yataktayken olduğunu belirtti. Hasta daha önce bu şikayetleri hiç yaşamadığını, ilk dozu aldığı gece belirtilerin başladığını ve giderek arttığını ifade etti. Hastanın değerlendirmesi sonucunda Tablo 1'deki Uluslararası HBS çalışma grubu tarafından HBS için belirlenen dört tanı kriterinin tamamını karşıladığı saptandı. Yapılan ruhsal durum muayenesinde bilinci açık, kooperasyonu ve yönelimi tamdı. Özbakımı yerinde olan hastanın konuşma hızı normal, çağrışımları amacına uygun idi. Varsanı ya da sanrı saptanmadı. Duygudurumu ötimik idi. Özgeçmişinde bilinen ek tıbbi hastalık öyküsü bulunmamaktaydı ve son bir ay içerisinde trazodon dışında herhangi bir ilaç kullanımı yoktu. Hastaya uygulanan Beck Anksiyete Ölçeğinden 1 puan, Beck Depresyon Envanterinden 4 puan, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksinden (PUKİ) 15 puan elde edildi. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı, açlık glukoz değeri, vitamin B12, folat ve ferritin düzeyleri, elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Bu belirti ve bulgularla hastanın HBS belirtilerinin on gün önce başlanan trazodona bağlı olduğu düşünüldü. Hasta uykusuzluk yakınmasının uyku hijyenine dikkat etmemesine bağlı olduğu ve ilaç tedavisine ihtiyacı olmadığı konusunda bilgilendirildi. Hastanın trazodon tedavisi kesildi. Uyku hijyenine ilişkin önerilerde bulunularak kontrol muayenesine çağrıldı. Yapılan kontrolünde trazodon tedavisi kesildikten bir gün sonra hastanın HBS'ye ait tüm yakınmalarının tamamen düzeldiği ve uykusuzluk şikayeti yaşamadığı öğrenildi. Uygulan PUKİ'den 3 puan elde edildi.

TARTIŞMA

Birçok seçici serotonin geri alım inhibitörünün (SSGİ), mianserinin ve mirtazapinin HBS'ye yol açabildiğine dair olgu sunumları bulunmaktadır (Sanz-Fuentenebro ve ark. 1996, Markkula ve Lauerma 1997, Bonin ve ark. 2000, Ağargün ve ark. 2002, Perroud ve ark. 2007, Makiguchi ve ark. 2015). Ancak literatüre baktığımızda antidepresan kullanımı ve HBS ilişkisini inceleyen kısıtlı sayıda çalışmada birbiriyle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Araştırmaların bir kısmında antidepresan kullanımının HBS'ye yol açabileceğine dair veriler bulunurken (Ohayon ve Roth 2002, Rottach ve ark. 2008, Baughman ve ark. 2009), bir kısmında ise bu ilişki saptanamamıştır (Brown ve ark 2005). Ayrıca bir diğer çalışmada SSGİ'nin HBS'ye ait semptomları azaltabileceğine dair veriler elde edilmiştir (Dimmitt ve Riley 2000). İlk defa antidepresan tedavi (SSGİ, venlafaksin, duloksetin, mirtazapin ve reboksetin) alan bir grup hastada yapılan çalışmada hastaların %9'unda tedavi sonrasında HBS geliştiği saptanmıştır. Araştırmada antidepresanlar arasında en yüksek HBS oranı %28 ile mirtazapine aittir. Buna karşın çalışmada reboksetin kullanan hiçbir hastada HBS gelişmemiştir. Diğer antidepresanlarla HBS gelişim oranı %5 ile %10 arasında değiştiği bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada HBS'nin antidepresan tedavinin başlangıç günlerinde oluştuğuna vurgu yapılmıştır (Rottach ve ark. 2008). Başka bir araştırmada antidepresanlara bağlı HBS oluşumunun cinsiyetler arasında farklılık gösterebildiğine özellikle erkek cinsiyetinde antidepresanlarla HBS yan etkisinin daha güçlü şekilde görüldüğüne dikkat çekmişlerdir (Baughman ve ark. 2009). Ülkemizde antidepresan kullananlarda HBS sıklığını inceleyen bir araştırmada antidepresan kullananlarda HBS gelişiminin daha sık olduğu ancak SSGİ ya da trisiklik antidepresan (TSA) kullanımının HBS gelişiminde anlamlı bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır (Çalıkuşu ve ark. 2012). Yine aynı çalışmada kadın hastalarda trazodonu bir antidepresana ek olarak kullananlarda HBS gelişiminin daha fazla saptandığı vurgulanmıştır. Bir diğer araştırmada ikili antidepresan kullananlarda tekli antidepresan kullananlara göre istatiksel açıdan farklı olmasa da daha az HBS tespit edilmiş ve essitalopram dışındaki diğer antidepresanlar ile HBS gelişimi arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Odabaş ve Uca 2019). Öte yandan çeşitli medikal tedavilere yanıt vermeyen HBS tanılı 69 yaşında bir erkek hastanın

klonazepam tedavisine trazodon eklenmesi sonucunda klinik olarak düzelme gözlemlendiğine dair bir olgu sunumu bulunmaktadır. Trazodonun bu etkisi uyku latansını azaltmasına, uyku sürekliliği sağlamasına ve yavaş dalga uykusunu arttırmasına bağlanmıştır (Hasegawa ve ark. 2004).

HBS gelişimde dopaminerjik sistemin en önemli role sahip olduğu düşünülmektedir. HBS belirtilerinin düşük doz dopamin agonistleri ile düzeldiği bilinmektedir. Antidepresanların azalmış dopaminerjik aktiviteyle birlikte artmış serotonerjik ve noradrenerjik aktiviteye yol açarak HBS semptomlarına neden olduğu düşünülmektedir (Ağargün ve ark. 2002, Zhou ve ark. 2002, Zhou ve ark. 2005).

Trazodonun esas etki mekanizması açıklanamamıştır. Serotonin üzerindeki karmaşık agonist/antagonist etki profili ilginçtir (Golden ve ark. 2004). Trazodon, fluoksetin ve sertralin ile karşılaştırıldığında göreceli olarak zayıf bir SSGİ'dir (Hytell 1982). Bu düşük SSGİ etki, diğer antidepresanlarda olduğu gibi serotonin düzeyini artırıp, dopamin miktarında azalma yaratarak HBS gelişiminde rol oynuyor olabilir. Diğer taraftan trazodonun 5-HT1A, 5-HT1C ve 5-HT2 reseptör alt tiplerinde bir miktar serotonin reseptör antagonist etkinliği vardır (Hariave ark. 1994). Ayrıca trazodunun aktif metaboliti olan m- klorofenilpiperazin (m-CPP)'in 5-HT reseptörleri üzerinde güçlü agonistik etkisi bulunmaktadır (Golden ve ark. 2004). Bu güçlü agonistik etki, bazal ganglionlardaki 5- HT2A reseptörlerinin uyarılmasına ve dopaminerjik hipofonksiyona neden olarak HBS'nin oluşmasını sağlıyor olabilir (Çalıkuşu ve ark. 2012). Tüm bunlar yanında trazodonun diğer SSGİ'den farklı olarak orta düzeyde antihistamik etkisi vardır (Golden ve ark. 2004). Antihistaminiklerin HBS'ye yol açabildiği bilinmektedir (Allen ve ark. 2005). Diğer taraftan HBS'ye yol açtığı çok sayıda vaka sunumuyla bildirilen mirtazapin de benzer şekilde histamin 1 blokajı yapmaktadır (Flores ve Schatzberg 2004). Olgumuzda trazodon tedavisi başlandıktan kısa bir süre sonra HBS'ye ait belirtilerin ortaya çıkmış olması histamin 1 reseptör blokajının asıl neden olabileceğini düşündürmektir.

Olgu sunumumuz literatüre bakıldığında trazodona bağlı HBS geliştiğine dair ilk vaka takdimidir. Klinisyenlerin, özellikle uykusuzluk tedavisinde diğer antidepresan ilaçlarla birlikte sıkça kullandığı trazodonun HBS'ye neden olabileceğini dikkate almaları gerekmektedir. Diğer taraftan, antidepresan kullanımı ile HBS gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

Ağargün MY, Kara H, Ozbek H ve ark. (2002) Restless legs syndrome induced by mirtazapine. J Clin Psychiatry 63:1179.

Allen RP, Picchietti D, Hening WA ve ark. (2003) Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations and epidemiology. A report from restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institues of Health. Sleep Med 4:101-19.

Allen RP, Lesage S, Earley CJ (2005) Antihistamines, benzodiapines exacerbate daytime restless legs syndrome symptoms. Sleep 28:279.

Bakshi R (1996) Fluoxetine and restless legs syndrome. J Neurol Sci 142:151-2.

Baughman KR, Bourguet CC, Ober SK (2009) Gender differences in the association between antidepressant use and restless legs syndrome. Mov Disord 24:1054-9.

Benbir G, Kaynak D, Kaynak H (2004) Huzursuz bacak sendromu ve uykuda periyodik hareket bozukluğu. Turk J Neurol 10:117-23.

Bonin B, Vandel P, Kantelip JP (2000) Mirtazapine and restless legs syndrome: a case report. Therapie 55:655-6.

Brown LK, Dedrick DL, Doggett JW ve ark. (2005) Antidepressant medication use and restless legs syndrome in patients presenting with insomnia. Sleep Med 6:443-50.

Çalıkuşu C, Küçükgöncü S, Beştepe E (2012) Does antidepressant use increases risk of restless legs syndrome? Arch Neuropsychiatry 49:212-7.

Dimmitt SB, Riley GJ (2000) Selective serotonin receptor uptake inhibitors can reduce restless legs symptoms. Arch Intern Med 160:712.

Flores BH, Schatzberg AF (2004) Mirtazapine. Textbook of Psychopharmacology, 3. Baskı, AF Schatzberg, CB Nemeroff (Ed), Washington, American Psychiatric Publishing Inc, s. 341-8.

Golden RN, Dawkins K, Nicholas L (2004) Trazodone and nefazodone. Textbook of Psychopharmacology, 3. Baskı, AF Schatzberg, CB Nemeroff (Ed), Washington, American Psychiatric Publishing Inc, s. 315-25.

Hargrave R, Beckley DJ (1998) Restless legs syndrome exacerbated by sertraline. Psychosomatics 39:177-8.

Hasegawa Y, Emori K, Suzuki M ve ark. (2004) Restless legs syndrome successfully treated with trazodone. Sleep and Biological Rhytms 2:65-6.

Haria M, Fitton A, McTavish D (1994) Trazodone: a review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. Drugs Aging 4:331–55.

Hyttel J (1982) Citalopram-pharmacologic profile of a specific serotonin uptake inhibitor with antidepressant activity. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 6: 277-95.

Markkula J, Lauerma H (1997) Mianserin and restless legs. Int Clin Psychopharmacol 12: 53-8.

Makiguchi A, Nishida M, Shioda K ve ark. (2015) Mirtazapine- induced restless legs syndrome treated with pramipexole. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 27: 76.

Odabaş FO, Uca AU (2019) 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. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology 29: 565-9.

Ohayon MM, Roth T (2002) Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. J Psychosom Res 53: 547-54.

Ondo WG (2005) Restless legs syndrome. Curr Neurol Neurosci Rep 5: 266-74.

Paik IH, Lee C, Choi BM ve ark. (1989) Mianserin induced restless legs syndrome. Br J Psychiatry 155: 415-7.

Perroud N, Lazignac C, Baleydier B ve ark. (2007) Restless legs syndrome induced by citalopram: a psychiatric emergency? Gen Hosp Psychiatry 29: 72-4.

Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH ve ark. (2008) Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. J Psychiatr Res 43: 70-5.

Sanz-Fuentenebro FJ, Huidobro A, Tejadas-Rivas A (1996) Restless legs syndrome and paroxetine. Acta Psychiatr Scand 94: 482-4.

Zhou FC, Lesch KP, Murphy DL (2002) Serotonin uptake into dopamine neurons via dopamine transporters: a compensatory alternative. Brain Res 942: 109-19.

Zhou FM, Liang Y, Salas R ve ark. (2005) Corelease of dopamine and serotonin from striatal dopamine terminals. Neuron 46: 65-74.

Zintzaras E, Kitsios GD, Papathanasiou AA ve ark. (2010) Randomized trials of dopamine agonists in restless legs syndrome. A systematic review, quality, assessment and meta-analysis. Clin Thera 32: 221-37.