

# Sibutramin İçeren Reçetesiz Zayıflama Ürününün İndüklediği İlk Manik Hecme

Mehmet Hanifi Kocaçya, Musa Şahpolat, Faruk Kurhan

## ÖZET:

Sibutramin içeren reçetesiz zayıflama ürününün indüklediği ilk manik hecme

Sibutramin obezite tedavisinde kullanılan serotonin, noradrenalin ve daha zayıf bir şekilde de dopamin geri alımını engelleyen ve birçok psikiyatrik yan etkileri olan bir beta fenilettilamindir. Kardiyolojik yan etkileri nedeniyle yasaklanmış olmasına rağmen halen internet üzerinden "Zayıflama hapı" adı altında satışı devam etmektedir. Antidepresanların manik veya hipomanik kaymaya neden olabilecekleri bilinmektedir. Sibutramin, antidepresan özelliğinden dolayı manik veya hipomanik kaymaya neden olabilir. Biz, internetten satın aldığı sibutramin içeren bir zayıflama ilacını kullandıktan hemen sonra ilk kez manik bir hecme geçiren altı ay sonrasında ise servisimize yine manik hecme nedeniyle yatırılan bir adölesanı sunuyoruz.

**Anahtar sözcükler:** sibutramin, mani, zayıflama ilaçları

**Journal of Mood Disorders 2014;4(3):126-9**

## ABSTRACT:

First manic episode induced by over the counter slimming drug that contains sibutramine

Sibutramine, a serotonin, noradrenalin and to a lesser extent dopamine reuptake inhibitor, is a beta phenyletylamine used in obesity treatment and has many psychiatric side effects. Although, prohibited due to cardiologic side effects, it is still being sold as "Slimming pills" via internet. It is known that antidepressants can cause manic or hypomanic shifts. Since sibutramine has an antidepressant activity it may cause manic or hypomanic shifts. We present an adolescent who had his first manic episode after using slimming pills, which contain sibutramine, and was admitted to our service for his second manic episode 6 months after his first episode.

**Key words:** sibutramine, mania, slimming pills

**Journal of Mood Disorders 2014;4(3):126-9**



\*Mustafa Kemal Üniversitesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Hatay-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Mehmet Hanifi Kocaçya, Mustafa Kemal Üniversitesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Hatay-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: drhanifi@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 8 Ocak 2014 / January 8, 2014

## Bağıntı beyanı:

M.H.K., M.Ş., F.K.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## Declaration of interest:

M.H.K., M.Ş., F.K.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

## GİRİŞ

Sibutramin obezite tedavisinde kullanılan, serotonin, noradrenalin ve dopamin gerilimini engelleyen bir beta fenilettilamindir (1). Sibutraminin anorektik etkilerini alfa 1 beta1 adrenerjik ve serotonerjik reseptörler üzerinden gösterdiği düşünülmektedir (2). Santral olarak beta adrenoreseptör sayısında hızlı bir azalma yapar ve antidepresan etkileri olduğu gösterilmiştir (3). Ancak sibutramin tedavisinin uykusuzluk, ağız kuruluğu, kabızlık, artmış kalp krizi riski ve inme olmak üzere birçok yan etkisi vardır (4). Kardiyovasküler yan etkilerden dolayı ülkemizde yasaklanmıştır (5).

Ancak sibutramin içeren ve bitkisel olduğu iddia edilen "mucizevi" zayıflama hapları sıkça kullanılmaktadır (6). Sağlık Bakanlığı'nca yasaklanmış olmasına rağmen internet üzerinden bu ürünlerin satışı devam etmektedir (7). Ayrıca çeşitli araştırmalarda, bitkisel veya zayıflama

ürünlerinin içindeki sibutramin dozunun, lisans aldığındaki sibutramin dozunun 2-3 katı daha fazla olduğu bildirilmiştir (8,9).

Bu vakada biz, internetten satın aldığı sibutramin içeren bir zayıflama ilacını kullandıktan üç gün sonra ilk kez manik bir hecme geçiren, altı ay sonrasında ise servisimize yine manik hecme nedeniyle yatırılan bir ergen hasta sunuyoruz.

## OLGU

16 yaşındaki erkek hasta babası tarafından aşırı konuşma, saldırganlık ve hareketlilik şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Ailesinden alınan öyküde son 3 gündür sinirlilik, çok konuşma, geceleri uyumama, aşırı hareketlilik, kavgacılık ve kendini diğer insanlardan daha üstün görme ve aile içi ilişkilerde bozulma yakınmalarının olduğu saptandı. Hasta, iki uçlu bozukluk manik hecme ön

tanısıyla servise yatırıldı.

Babasından alınan öyküde ilk kez 6 ay önce internette satılan “Red Pepper Time Meksika biberi” adlı zayıflama ilacını 3 gün kullandıktan sonra benzer bir tablonun ortaya çıktığı anlaşıldı. O dönemde çok konuşuyormuş, kendisinin peygamber olduğunu diğer insanların kendisine itaat etmesi gerektiğini söylüyormuş, iki gün boyunca hiç uyumamış, elindeki paraları dağıtıyormuş ve çok çabuk sinirleniyormuş. Bunun üzerine vaka, özel bir hastanenin nöroloji servisinde (hastanede psikiyatri servisi olmadığı için) 4 gün yatarak tedavi görmüş. Bu süreç içinde olanzapin 10 mg/gün, risperdal 2 mg/gün biperiden 4 mg/gün kullanmış. Klinik görünümünde belirgin düzelme gözlenen hasta taburcu edilmiş. Sonrasında ise 2 ay boyunca risperidon 1 mg/gün kullanmış ve şikayetleri tamamen geçince ilacı bırakmış. Yaklaşık 3 ay hiç bir ilaç kullanmayan ve ailesine göre eski sağlıklı haline dönmüş olan hasta yine 3 gündür benzer şikayetleri olduğu için polikliniğimize ailesinin zoruyla getirildi.

Hastanın yapılan ruhsal muayenede bilinci açık yönelimi tamdı. Giyimi özensiz ve dağınık, yaşında gösteren bir gençti. Duygudurumu eleve idi. Düşünce hızı artmış, ayrıntılı ve baskılı konuşuyordu. İrritabl, ara ara ajite idi. Kendisinin Allah tarafından özel seçilmiş biri olduğunu söylüyordu. Hastanın fizik ve nörolojik muayenesinde bir anormallik saptanmadı. Birinci derece akrabalarında psikiyatrik bir hastalık öyküsü yoktu. Rutin hemogram ve biyokimya sonuçları normal sınırlardaydı. Tiroid fonksiyon testleri, B12 ve folik asit düzeyleri normaldi. Altı ay önce ilk manik dönem sırasında çekilen beyin MR ve EEG tetkiklerinde herhangi bir anormallik saptanmamış olup ve yine o dönemde hemogram ile biyokimya parametreleri normal sınırlar içindeydi.

Öyküsünden derslere ilgisiz, anksiyeteli bir çocuk olduğu, bu nedenle liseyi bitiremediği, anne ve babasının kendisi bebekken ayrıldığı, babasıyla birlikte büyüdüğü ve ara ara babasının işlettiği kafede çalıştığı öğrenildi. Alkol ve madde kullanım öyküsü yoktu.

Yatış esnasında uygulanan testlerden Young-Mani Derecelendirme Ölçeği: 27, Klinik Global izlenim Ölçeği şiddet skoru ise 6 idi. Hastaya olanzapin 10 mg/gün ve sodyum valproat 1000 mg/gün başlandı. Sonrasında hastanın ajitasyon ve ekstasyonlarının devam etmesi üzerine olanzapin dozu kademeli olarak 20 mg’ye çıkarıldı. Düzelme olmaması nedeniyle 10 mg/gün haloperidol ve ajitasyonları için klorpromazin 100 mg/gün ve eklenip

olanzapin kademeli olarak kesildi.

32 gün serviste yatan hasta, duygudurumunun ötimik hale gelmesi (Young-Mani Derecelendirme Ölçeği: 7, Klinik Global izlenim Ölçeği şiddet skoru 2) ve şikayetlerinin kalmaması üzerine sodyum valproat 1500 mg/gün ve haloperidol 10 mg/gün taburcu edildi. Hastanın poliklinikteki 6 aylık takibi süresince herhangi bir manik veya depresif dönemi olmadı.

## TARTIŞMA

Bu olguda sibutramin kullanımı sonrası ortaya çıkan logore, irritabilite, grandiyöz hezeyanlar, libido artışı ve uyku ihtiyacında azalma DSM IV TR tanı sistemine göre İki Uçlu Bozukluk psikotik özellikli manik hecme olarak değerlendirilmiştir. Olgumuzun ilk manik hecmesi 6 ay önce zayıflamak amacıyla sibutramin içeren “Meksika acı biber hapı”nı kullanmaya başlamasından 3 gün sonra ortaya çıkmıştır. Sibutraminin kesilmesi ve antimanik tedavi ile semptomlar gerilemiştir. Sibutramin alımı ile manik semptomların başlangıcı arasındaki ilişki, iki uçlu bozukluk manik hecmenin tetiklenmesinin patogenezinde sibutraminin sorumlu olduğunu düşündürmüştür.

Sibutraminin serotonin, noradrenalin ve daha zayıf bir şekilde de dopamin geri alımını inhibe etmesi nedeniyle bundan 30 yıl önce bir antidepresan olarak kullanılmaya başlanmıştır (1,3). Ancak sonraları anorektik etkileri molekülün antidepresan özelliklerini gölgede bırakmış ve bu nedenle günlük pratikte sibutramin bir antidepresan olarak kullanılmamıştır.

2010 yılında Kastamonu’da “zayıflama hapı” kullanan birinin enterit nedeniyle ölmesi sonucu piyasada “diyet hapı” adı altında satılan üç ürün toplatılmış, laboratuvar analizleri sonucunda her üçünün de sibutramin içerdiği tespit edilmiş ve her üç ilacın da satışı Sağlık Bakanlığınca yasaklanmıştır (7).

Antidepresanların manik veya hipomanik kaymaya neden olabilecekleri uzun yıllardır bilinmektedir (10). Depresyon tedavisinde antidepresana bağlı manik/hipomanik kayma trisiklik antidepresan kullananlarda Seçici serotonin geri alım inhibitörlerine göre daha yüksek oranda bulunmuştur (11). Serotonin (5-HT) ve noradrenalin (NA) geri alım inhibitörleri (SNRI) de 5-HT ve NA’yı bloke etme kabiliyetleri açısından heterosiklik antidepresanlara benzerdir (12). Sibutramin de SNRI özelliğinden dolayı bu vakada manik kaymaya neden olmuş olabilir. Daha önce

de antidepresan olarak kullanılmayan ancak noradrenerjik etkileri olan ilaçların manik kaymaya neden alabileceği gösterilmiştir (13).

Sibutramin panik ataklar, depresyon, psikotik dönemler, amnezi, mani ve hipomani atakları gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. İki uçlu bozukluk öyküsü olan hastalarda önerilen dozlarda sibutramin kullanımı sonucu gelişen mani ve hipomani dönemleri de bildirilmiştir (19).

Binbay 3 ay boyunca sibutramin kullanan bir genç kızda ortaya çıkan psikotik özellikli manik hecme tablosunu yayınlamıştır (9). Türkiye’de sibutramin kullanımına bağlı olarak gelişen bir depresif hecme (20) ve bir de psikotik dönem (16) olmak üzere 2 ayrı vaka daha bildirilmiştir.

Sibutramine bağlı olarak bildirilen mani/hipomani ve psikotik bozukluk olguları ile diğer bir SNRI olan venlafaksin kullanımı sonucu manik kayma yaşayan olguların dikkati çeken ortak özellikleri iritabilite, anksiyete ve psikomotor aktivite artışıdır (21). Bizim olgumuzda da iritabilite ve psikomotor hareketlilik ön plandadır ve kanaatimizce bu durum sibutraminin SNRI mekanizması ile psikiyatrik belirti oluşturduğu verisini destekleyebilir.

İlaç yan etkileri Naranjo’nun ilaç yan etki olasılığı ölçeği ile değerlendirilmiştir. Bu ölçeğe göre 9 ve üzeri puan kesin, 5-8 puan arası kuvvetle muhtemel, 1-4 puan arası olası, 0 puan şüpheli olarak değerlendirilmektedir

(22). Vakamız bu ölçeğe göre toplam 7 puan olarak derecelendirilmiştir. Bu durum manik atağın kuvvetli olasılıkla sibutramin içeren Meksika acı biber hapına bağlı olduğunu akla getirmektedir.

Hastanın bu ikinci manik hecmesi öncesi herhangi bir zayıflama ilacı veya madde kullanımı yoktur. Ancak ilk manik hecmenin kendiliğinden ortaya çıkma ihtimali varsa da sibutramin kullanımından hemen sonra başlaması ve literatürde bildirilen diğer olgularla olan klinik benzerlikleri, atağın sibutramine bağlı olarak geliştiğini düşündürmektedir. Ayrıca olguda bir duygudurum hastalığının bulunmaması, siklotimik ya da hipertimik özelliklerin olmaması, mevsimsel özelliklerin ve aile öyküsünün bulunmaması, özgeçmişte daha önce bir alkol, madde veya duygudurum bozukluğu öyküsünün olmaması nedeniyle klinik tablonun, sibutramine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmüştür.

## SONUÇ

Obezitenin farmakolojik tedavisinde kullanılan ilaçların ve kontrolsüz olarak satılan bitkisel olduğu iddia edilen zayıflama ilaçlarının muhtemel psikiyatrik yan etkileri daha yakından gözlenmeli ve bu konuda daha dikkatli olunmalıdır.

## References:

1. Florentin M, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Sibutramine-associated adverse effects: a practical guide for its safe use. *Obes Rev.* 2008;9:378-87.
2. Waszkiewicz N, Zalewska-Szajda B, Szajda SD, Simonienko K, Zalewska A, Szulc A. Sibutramine-induced mania as the first manifestation of bipolar disorder. *BMC Psychiatry.* 2012;12:43.
3. Buckett WR, Thomas PC, Luscombe GP. The pharmacology of sibutramine hydrochloride (BTS 54 524), a new antidepressant which induces rapid noradrenergic down-regulation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1988;12:575-84.
4. Nathan PJ, O’Neill BV, Napolitano A, Bullmore ET. Neuropsychiatric adverse effects of centrally acting antiobesity drugs. *CNS Neurosci Ther.* 2011;5:490-505.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Reductil (Sibutramin) hakkında, Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü 22.01.2010 tarih 006064 sayılı yazısı.
6. Binbay T. First-episode mania with psychotic features induced by over-the-counter diet aids containing sibutramine. *Turk Psikiyatri Derg.* 2010;4:335-7.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı Pepper Time Kapsül (Biber hapi) 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).
8. Müller D, Weinmann W, Hermanns-Clausen M. Chinese slimming capsules containing sibutramine sold over the Internet: a case series. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:218-22.
9. Jung J, Hermanns-Clausen M, Weinmann W. Anorectic sibutramine detected in a Chinese herbal drug for weight loss. *Forensic Sci Int.* 2006;161:221-2.
10. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry.* 1995;152:1130-8.
11. Dunner DL, D’Souza DN, Kajdasz DK, Dekte MJ, Russell JM. Is treatment-associated hypomania rare with duloxetine: Secondary analysis of controlled trials in non-bipolar depression. *Journal of Affective Disorders.* 2005;87:115-9.
12. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25:871-80.

13. Bulut M, Virit O, Selek S, Savas E, Bülbül F, Dalkilic A, et al. Manic Attack Possibly Triggered by Sulbutiamine: Case Report. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2011;31:487.
14. Fiorentini S, Russo D, D'Amato A, Limpido L, Bersani G. Sibutramine-related panic attack: a clinical case of apparent resolution with paroxetine. *Riv Psichiatr*. 2009;44:64-7.
15. Florentin M, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Sibutramine-associated adverse effects: a practical guide for its safe use. *Obes Rev*. 2008;9:378-87.
16. Dogangun B, Bolat N, Rustamov I, Kayaalp L. Sibutramine-induced psychotic episode in an adolescent. *J Psychosom Res*. 2008;65:505-6.
17. Fu PK, Hsu HY, Wang PY. Transient global amnesia after taking sibutramine: a case report. *Neurologist*. 2010;16:129-131.
18. Benazzi F. Organic hypomania secondary to sibutramine-citalopram interaction. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:165.
19. Rocha FF, Bamberg TO, Pinto FC, Gomes LM, Silveira S. Hypomanic episode secondary to sibutramine in a patient with type-I bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30:400-1.
20. Şengül C, Balcı-Şengül C. Sibutramine associated depression with suicide preoccupation: two case reports. *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2007;8:234-7.
21. Eker MC, Onat O, Pirildar S, Ozaskinli S. Case report: A mixed episode induced by Sibutramine. *Bull Clin Psychopharmacol*. 2003;13:129-32.
22. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.