

Olgu sunumu / Case report**Tek doz bupropion kullanımına bağlı akut distoni: Bir olgu sunumu**

Süleyman DEMİR,¹ Abdullah ATLI,¹ Mehmet GÜNEŞ,¹
Songül ÇATI,² Eşref AKIL,³ Nuralay ÇETİNKAYA⁴

ÖZET

Bupropiyon SR, sigara bırakma tedavisi için Food and Drug Administration ve Avrupa Birliği'nde onay almış nikotin dışı önemli bir farmakolojik seçenektir. Ayrıca majör depresyon tedavisinde kullanılan bupropiyon, noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörü olarak etki gösteren ajanlardan biridir. Tütün bağımlılığında dopamin ödüllendirme yolağını bloke ederek ve noradrenalin yolağına bağlı olarak ortaya çıkan yoksunluk belirtilerini azaltarak etki ettiği düşünülmektedir. Biz burada ilk doz bupropion SR aldıktan sonra akut distoni gelişen bir majör depresyon ve komorbid nikotin bağımlılığı olgusunu sunmayı amaçladık. Otuz iki yaşındaki erkek hastaya majör depresyon ve komorbid nikotin bağımlılığı tanısı konuldu. Hastada ek psikiyatrik ve psikiyatri dışı bir hastalık yoktu. Kullandığı herhangi bir ilaç yoktu. Hastaya bupropiyon 300 mg/gün başlandı. Hasta aldığı ilk doz 300 mg bupropiondan sonra boynunda kasılma hissi, dilini sürekli ağız dışında tutma ve tükürüğünü yutamama yakınmalarıyla acil servise başvurdu. Rutin laboratuvar testleri normal bulundu ve nörolojik muayenede akut distoni dışında bir patolojik bulgu saptanmadı. Klinik tablo bupropiyona bağlı akut distoni olarak değerlendirildi. Hastaya 5 mg biperiden i.m. yapıldı ve belirtiler düzeldi. Hastanın 24 saat sonraki muayenesinde distoni belirtileri yoktu. Bupropiyon kullanımında görülen yan etkiler uykusuzluk, baş ağrısı ve ağız kuruluğu, döküntü, bulantı, uykusuzluk, aşırı terleme, kulak çınlaması, hipertansiyon şeklinde sıralanabilir. Bupropiyonla ilişkili olarak literatürde hipomani, akut psikoz, görsel halüsinasyon gibi psikiyatrik tablolarla beraber distoni, hiponatremi, hipokalemi, trombotik trombositopenik purpura gibi bazı farklı psikiyatri dışı genel tıbbi tablolar bildirilmiştir. (*Anadolu Psikiyatri Derg* 2015; 16(3):227-229)

Anahtar sözcükler: Akut distoni, bupropiyon, depresyon

Single dose bupropion related acute dystonia: a case report**ABSTRACT**

Bupropion is an important pharmacologic agent similar to nicotine in the treatment of smoking cessation approved by Food and Drug Administration and European Union. Also, bupropion is an agent in the treatment of major depression as noradrenaline and dopamine reuptake inhibitor. In nicotine addiction, it is thought that it affects by blocking the dopamine reward pathway and decreasing the withdrawal symptoms related with noradrenaline pathway. We aimed to present a case with major depression and nicotine addiction developing acute dystonia with use of bupropion. Thirty-two year-old male, was diagnosed as having major depression and comorbid nicotine addiction. He did not have either another psychiatric problems or another medical disease and also he had not been using any kind of medicine. He was started to have 300 mg/day bupropion. The day after having first dose of 300 mg bupropion, he had some kind of pseudoesthesias which caused sense of his neck being shorten, holding his tongue out of his mouth, and not swallowing his saliva so he was taken to emergency. Evaluations and routine testing were observed normal ranges and there were not determined any pathologic issues out of acute dystonia during the neurologic examination. Clinical table showed that acute dystonia related to bupropion. His symptoms were getting better after he was given 5 mg biperiden as i.m. Finally, it was observed that there were not any dystonia symptoms after 24 hours of his check. Side effects of bupropion include insomnia, headache, dry mouth, eruption, nau-

¹ Yrd.Doç.Dr., ² Arş.Gör., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri ABD; ³ Yrd.Doç.Dr., Nöroloji ABD, Diyarbakır, Türkiye

⁴ Uzm.Dr., Gebze Fatih Devlet Hastanesi, Kocaeli, Türkiye

Correspondence address / Yazışma adresi:

Yrd.Doç.Dr. Süleyman DEMİR, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Diyarbakır, Türkiye

E-mail: drsuleymandemir@hotmail.com

Geliş tarihi: 27.03.2014, Kabul tarihi: 07.08.2014, doi: 10.5455/apd.167086

sea, excessive sweating, tinnitus and hypertension. Psychiatric problems including hypomania, acute psychosis, visual hallucinations and dystonia, hyponatremia, hypokalemia, and thrombotic thrombocytopenic purpura also reported as side effects of bupropion use in literature. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2015; 16(3):227-229)

Key words: acute dystonia, bupropion, depression

GİRİŞ

Bupropiyon SR, sigara bırakma tedavisi için Food and Drug Administration onayı almış nikotin dışı önemli bir farmakolojik seçenektir. Ayrıca majör depresyon tedavisinde kullanılan bupropiyon noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörü olarak etki gösteren ajanlardan biridir. Tütün bağımlılığında dopamin ödüllendirme yolağını bloke ederek ve noradrenalin yolağına bağlı olarak ortaya çıkan yoksunluk belirtilerini azaltarak etki gösterdiği düşünülmektedir.¹⁻³

Bupropiyon kullanımında sık görülen yan etkiler uykusuzluk, baş ağrısı, ağız kuruluğu, döküntü, bulantı, aşırı terleme, kulak çınlaması, hipertansiyon şeklinde sıralanabilir.⁴ Bupropiyonla ilişkili olarak hipomani, akut psikoz, görsel varsanı gibi psikiyatrik tablolar da görülmektedir.^{5,6}

Literatürde bupropiyon kullanımına bağlı akut distoni olgusu az sayıdadır.⁷⁻⁹ Distoni yineleyici, bükücü, döndürücü istem dışı güçlü kas kasılması ve postür bozukluğu ile giden bir klinik tablodur. Akut distoni, özellikle yüz, boyun ve sırt kaslarında kasılmalar, opistotonus, tortikollis, okulojirik kriz ve trismus ile kendini gösterir.¹⁰ Akut distoninin düzeneği belirsizdir, çeşitli ip uçları striatal dopamin işlev bozukluğuna işaret etmektedir. Akut distoni yaygın olarak tipik antipsikotiklerle ilişkilidir. Tüm tipik antipsikotik ilaçların kaudat, putamen ve globus pallidumdaki dopamin D2 reseptörlerini bloke ederek akut distoniye neden olduğu belirtilmiştir.¹¹⁻¹³ Seçici serotonin gerilim inhibitörlerinin (SSRI) kullanımına bağlı akatizi, distoni ve parkinsonizm olguları da bildirilmiştir.¹⁴ Biz ilk doz bupropiyon SR aldıktan sonra akut distoni gelişen bir majör depresyon ve nikotin bağımlılığı olgusunu sunmayı amaçladık.

OLGU

Otuz iki yaşında, erkek hasta son bir aydır zevk aldığı etkinliklere karşı ilgisinde azalma, moral bozukluğu, uykuya dalmakta güçlük, az uyuma, sabahları dinlenmemiş olarak uyanma, konuşma miktarında azalma, içe kapanma, halsizlik, dikkat dağınıklığı yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. Hastanın 18 yıldır günde 1.5 paket sigara içtiği öğrenildi. Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) puanı 28, Fagerstrom Nikotin Alışkan-

lık Ölçeği puanı 8 olarak bulundu. Psikiyatrik öykü ve muayene ve sonucunda hastaya DSM-5 ölçütlerine göre majör depresyon ve nikotin bağımlılığı tanıları kondu. Hastada komorbid psikiyatrik ve psikiyatri dışı bir hastalık yoktu. Herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Hastaya bupropiyon 300 mg/gün başlandı ve iki hafta sonra kontrole çağrıldı. Hasta ertesi gün sabah aldığı ilk doz 300 mg bupropiyondan yaklaşık sekiz saat sonra boynunda kasılma, dilini sürekli ağız dışında tutma ve tükürüğünü yutamama yakınmalarıyla acil servise başvurdu. Rutin laboratuvar testleri normal bulundu ve nörolojik muayenede akut distoni dışında bir patolojik bulgu saptanmadı. Daha önce bir nörolojik hastalığı olmayan hastanın klinik tablosu bupropiyona bağlı akut distoni olarak değerlendirildi. Hastaya 5 mg biperiden i.m. yapıldı. Hastanın belirtileri biperiden uygulanmasından sonra azaldı, 24 saat sonraki muayenesinde distoni belirtileri yoktu.

TARTIŞMA

Bildiğimiz kadarıyla tek doz 300 mg bupropiyon alımı sonrasında ve birlikte ek ilaç, bitkisel tedavi kullanımı olmadan akut distoni tablosu ortaya çıkan başka bir olgu yoktur. Bupropiyonun neden olduğu distoni olguları nadir görülmektedir. Literatürde bupropiyonla ilgili distoni görülen hastaların çoğunun günlük dozu 150 mg'ın üzerindedir. Ancak, başlama zamanı önemli ölçüde değişir (15 günden 10 haftaya kadar). Bupropiyon kesildikten sonra distoni ortaya çıkan olgu bildirimleri de vardır.⁷⁻⁹ Cheng ve arkadaşları, bupropiona bağlı parkinsonizm ve distoni olgusu bildirmiştir. Psikotik özellikli majör depresif bozukluk hastasına antidepresan, antipsikotik ve elektrokonvülsif tedavi uygulanması sonrası yeterince yanıt alınamamış. Güçlendirme amaçlı bupropiyon eklenen hastada bu yan etkiler görülmüştür.⁷ Bir başka olgu bildiriminde Detweiler ve Harpold bupropiyonun indüklediği akut distoni tablosu bildirmiştir. Depresif yakınmalar ve ağrı yakınmaları olan hastaya bupropiyon ve buspiron başlanmış, bupropiyon dozu 300 mg/gün'e çıkılınca distoni belirtilerinin görüldüğü bildirilmiştir.⁸ Bizim olgumuz da diğer bupropiyon kullanımı ile ilişkili distoni olgularındaki gibi majör depresif bozukluk hastasıydı; ancak distoninin başlangıç zamanı, ek psikiyatrik bozukluklar, uygulanan tedavi ve dozu açısından

bildirilen diğer olgulardan farklılık göstermekteydi. Farmakoterapide çoklu ilaç kullanımına gidilmemesi ve tek doz ilaç kullanımı sonrasında akut distoni tablosu ortaya çıkması yönüyle diğer bildirimlerden ayrılmaktaydı.

Bazı çalışmalarda bupropiyon için toksik reaksiyonların dopamin sistemindeki düzensizliklerle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.¹⁵ İn vivo çalışmalar klinik dozda bupropiyon ile dopamin taşıyıcılarının doluluk oranının oldukça düşük olduğu göstermiştir.¹⁶ Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada bupropiyonun dopamin gerilim inhibitörü olduğu varsayımı desteklenmemiştir. Çeşitli beyin yapılarında bupropiyonun farklı etkileri görülmüştür. Bupropiyonun, dopamin geri alım inhibitörü olan GBR12909'nin aksine ventral tegmental alandaki nöronlarda dopamin ateşlemesi yapmadığı, ancak rafe çekirdeğindeki nöronlarda serotoninin ateşlemesini aktive ettiği saptanmıştır. Bu çalışma bupropiyonun zayıf bir serotonin geri alım inhibitörü olduğu bilgisini desteklemektedir.^{17,18} Nigrostriatal yollarda dopami-

nerjik nöronlara gelen serotonerjik girdiler inhibitör niteliktedir. Özellikle bazal gangliyonlardaki 5-HT_{2A} reseptörlerinin aşırı uyarılmasının akatizi, ajitasyon ve akut distonik reaksiyonlara yol açabileceği düşünülmektedir.¹⁹ SSRI kullanımına bağlı akatizi, distoni ve parkinsonizm olguları bildirilmiştir.¹⁴ Bu veriler, bupropiyonla ortaya çıkan distoninin SSRI'lerle ortaya çıkan distoniye benzer bir düzeneğe ortaya çıkabileceğine işaret etmektedir.

Elde edilen veriler bupropiyonun yalnız norepinefrin ve dopamin geri alım inhibitörü olduğu gibi basitleştirilmiş bir etki düzeneğinin olamayacağını göstermektedir. Bupropiyona bağlı akut distoninin düzeneği tam olarak aydınlatılamamasına rağmen, 150 mg'ın üstündeki dozların akut distoni ile ilişkili olduğu söylenebilir. Bupropiyon başlanacağı zaman doz titrasyonunun daha yavaş yapılması ve yan etkiler açısından dikkatli olunması görülebilecek istenmeyen etkilerin engellenmesine katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Glynn DA, Cryan JF, Kent P, Flynn RA, Kennedy MP. Update on smoking cessation therapies. *Adv Ther* 2009; 26:369-382.
2. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009; 49:57-71.
3. Richmond R, Zwar N. Review of bupropion for smoking cessation. *Drug Alcohol Rev* 2003; 22(2):203-220.
4. Dwoskin LP, Rauhut AS, King-Pospisil KA, Bardo MT. Review of the pharmacology and clinical profile of Bupropion, an antidepressant and tobacco use cessation agent. *CNS Drug Rev* 2006; 12(3-4):178-207.
5. Aggarwal A, Sharma RC. Bupropion-induced mania and hypomania: A report of two cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011; 23(2):51-52.
6. Golden RN, James SP, Sherer MA, Rudorfer MV, Sack DA, Potter WZ. Psychoses associated with bupropion treatment. *Am J Psychiatry* 1985; 142:1459-1462.
7. Cheng WC, Liu CM, Hsieh MH, Hwang TJ. Bupropion-related parkinsonism and dystonia. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Dec;29(6):616-618.
8. Detweiler MB, Harpold GJ. Bupropion-induced acute dystonia. *Ann Pharmacother* 2002;36:251-254.
9. Wang HY, Chou WJ, Huang TY, Hung CF. Acute dystonia resulting from abrupt bupropion discontinuation. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:766-768.
10. Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapyramidal reactions with metoclopramide. *BMJ* 1985; 291:930-932.
11. Rupniak NM, Jenner P, Marsden CD. Acute dystonia induced by neuroleptic drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 1986; 88:403-419.
12. Bateman DN, Darling WM, Boys R, Rawlins MD. Extrapyramidal reactions to metoclopramide and prochlorperazine. *Q J Med* 1989; 71:307-311.
13. Song X, Hu Z, Zhang H. Acute dystonia induced by lamivudine. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28:193-194.
14. Taycan SE, Demir S, Celikel FC. The relationship of selective serotonin reuptake inhibitors with Parkinson's disease and parkinsonism: two case reports. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2011; 12:315-317.
15. Golden RN. Diethylpropion, bupropion, and psychoses. *Br J Psychiatry* 1988; 153:265-266.
16. Meyer JH, Goulding VS, Wilson AA, Hussey D, Christensen BK, Houle S. Bupropion occupancy of the dopamine transporter is low during clinical treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 163:102-105.
17. El Mansari M, Ghanbari R, Janssen S, Blier P. Sustained administration of bupropion alters the neuronal activity of serotonin, norepinephrine but not dopamine neurons in the rat brain. *Neuropharmacology* 2008; 55:1191-1198.
18. Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion. *Pharmacology and therapeutic applications. Expert Rev Neurotherapeutics* 2006; 6:1249-1265.
19. Arnone D, Hansen L, Kerr JS. Acute dystonic reaction in an elderly patient with mood disorder after titration of paroxetine: possible mechanisms and implications for clinical care. *Psychopharmacol* 2002; 16:395-397.