




Steroid Yapıda Olmayan Analjezik Antiinflamatuvar Grubu İlaçların Psikiyatrik Ters Etkileri

Psychiatric Adverse Effects of Non-steroidal Analgesic Anti-inflammatory Drugs

 Sultan AYDINAK,^a
 Can Özgür YALÇIN,^{a,b}
 Mahmoud ABUDAYYAK^{a,b}

^aKaradeniz Teknik Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
^bFarmasötik Toksikoloji AD,
Trabzon

Received: 21.09.2017
Received in revised form: 04.01.2018
Accepted: 08.01.2018
Available online: 27.04.2018

Correspondence:
Mahmoud ABUDAYYAK
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD, Trabzon,
TÜRKİYE/TURKEY
abudayyak@ktu.edu.tr

ÖZET Ruhsal bozukluklar bireyler, aileler ve toplum açısından önemli sorunlara yol açabilen ve farklı klinik tablolarla kendini gösteren hastalıklardır. Hormonların düzensizliği, kişilik özellikleri, çevresel etkenler, kalıtsal etkenlerin yanı sıra ilaçlar da insanların ruh sağlığı üzerinde etkilidir. Günümüzde sıklıkla kullanılan bazı ilaçlar psikiyatrik yan etkilere yol açabilmektedir. Ağrının farmakolojik tedavisinde opioid, opioid olmayan ve adjuvan analjezikler uzun yıllardan beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Analjezik ilaçların kullanımı pek çok yan etkiyi de beraberinde getirmektedir. Steroit yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımına bağlı olarak; genellikle gastrointestinal sistem, karaciğer ve böbrekler üzerinde yan etkiler oluşabilmektedir. Ayrıca mental durum değişiklikleri, ruh hali değişiklikleri, santral sinir sistemi rahatsızlıkları veya mevcut psikiyatrik hastalıkların semptomlarında şiddetlenmeler gibi olumsuz etkiler olabilmektedir. Olgu bildirimlerinde belirtilen bulgulara göre parasetamol, indometazin, sulindak, diklofenak, naproksen ve benzidamin gibi bazı NSAİİ grubunun reçete edilmeden önce bireylerde psikiyatrik bir hastalığın veya yatkınlığın olup olmadığı dikkatle incelenmelidir. Özellikle psikiyatrik hastalığı bulunan bireylerde NSAİİ grubundan bir ilacın reçete edilmesi durumunda bireyde oluşabilecek psikiyatrik ters etkiler yakından izlenmelidir. Sonuç olarak bu literatür taramasında; başta parasetamol ve aspirin olmak üzere, NSAİİ grubunun psikiyatrik yan etkileri hakkında yeterli düzeyde veri olmadığı görülmüştür. NSAİİ grubunun psikiyatrik yan etkilerinin mekanizmalarının aydınlatılması ve bu etkilerin görülme sıklıklarının belirlenmesinin toplum sağlığı açısından önemli ölçüde yarar sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antiinflamatuvar ilaçlar; steroid olmayan; psikoloji; istenmeyen etkiler

ABSTRACT Mental disorders are diseases that manifest themselves on different clinical tables causing considerable problems for individuals, families and society. Hormones irregularity, personal characteristics, environmental factors, hereditary factors as well as drugs effect the people's mental health. Although, opioid, non-opioid and adjuvant analgesics have been widely used in the treatment or prevent of the pain associated with different diseases, these pharmacological approaches of pain management associate with different side effects. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) induce generally side effects related with gastrointestinal tract, liver and kidney. In addition, changes in mental status, mood changes, central nervous system disorders and exacerbations in the symptoms of existing psychiatric disorders could be seen with NSAIDs. According to the findings reported in the case reports, some NSAIDs such as paracetamol, indomethacin, sulindac, diclofenac, naproxen and benzindamine should be carefully examined for the presence or absence of a psychiatric disorder or predisposition in persons before being prescribed. Psychiatric adverse effects that may occur in the individual should be closely monitored if a NSAID group is prescribed, especially for individuals with a psychiatric disorder. In conclusion, there was not enough study about the psychiatric side effects of NSAIDs, especially paracetamol and aspirin in literature survey. The clarification of the mechanisms of the psychiatric side effects of NSAIDs and the determination of the frequency of these effects are thought to be of considerable benefit in terms of public health.

Keywords: Anti-inflammatory drugs; non-steroidal; psychology; adverse effects

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı [International Association for the Study of Pain (IASP)]'na göre ağrı; mevcut veya olası doku zedelenmesi veya bu zedelenme ile tanımlanmış hoşça gitmeyen duyuşsal ve emosyonel deneyimdir. Ağrı duyusu, mevcut veya gelişecek zedelenmelere karşı bizi uarmakta ve vücudumuzdaki uygun koruyucu yanıtları tetiklemektedir.¹ Ağrının başlıca öğeleri; nosisepsiyon, ağrının algılanması, acı duyumsaması ve ağrıya bağlı olarak oluşan davranışlardır.² Nosisepsiyon; travmatik veya ağrılı uyarılara karşı sinirsel bir yanıt oluşması anlamına gelmektedir.³

Ağrı, farklı bakış açılarına göre değişik biçimlerde gruplandırılmaktadır. IASP ağrıyı; bölgeler-sistemler, ağrının geçici özellikleri, ağrı şiddetinin derecesi, geçen zaman ve etioloji olmak üzere beş eksenli bir sisteme göre gruplandırmaktadır.⁴ Ağrı süreye, etiyojik etkenlere, ağrı bölgesine ve nörofizyolojik mekanizmalara göre de gruplandırılmaktadır. Nörofizyolojik mekanizmalara göre ağrı; nosiseptif, nöropatik ve psikojenik ağrı olarak gruplandırılmaktadır. Nosiseptif ağrı, somatik ve viseral ağrı olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Somatik ağrı aniden başlayan, iyi lokalize olan, keskin ve yoğun bir ağrıdır. Viseral ağrı ise iç organlardan kaynaklanan, iyi lokalize edilemeyen, yavaş yavaş artan ve başka bölgelere yayılabilen ağrıdır. Somatik ağrılar daha çok duyuşsal liflerle taşınır iken; viseral ağrılar ise daha çok sempatik liflerle taşınmaktadır. Nöropatik ağrı, nörojenik dokularda oluşan işlevsel bir değişim nedeni ile duyumsanan ağrıdır. Psikojenik ağrı, herhangi bir doku zedelenmesi olmamasına karşın ortaya çıkan ağrı duyusudur. Ağrının süresine göre ise akut ve kronik ağrı olarak gruplandırılmaktadır. Akut ağrı, yaralanma veya cerrahi girişim gibi durumlar sonrasında doku zedelenmesiyle birlikte aniden başlayan, iyileşme sürecinde zamanla azalan ağrı duyusudur. Günler veya haftalar boyunca ağrı sürebilmektedir. Kronik ağrı, altı aydan uzun süren ağrılardır.⁵

Nosiseptörlerin uyarılması ile başlayan ağrı süreci transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon aşamalarından geçerek santral sinir sistemi (SSS)'ne iletilmektedir.⁵

Transdüksiyon: Nosiseptörlerin zararlı uyarılara seçici olarak yanıt vermesi ve uyarılan bölgedeki kimyasal, mekanik veya termal enerjinin sinirsel uyarılara dönüştürülmesidir.

Transmisyon: Nosiseptörlerce algılanan ağrı bilgisinin, miyelinli A delta lifleri ve miyelinsiz C lifleri aracılığı ile üst merkezlere iletilmesidir.⁶ Bölgede dokunun tahrip edilmesiyle bazı kimyasal ve yapısal değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu arada dokulardan, plazmadan ve sinir uçlarından birtakım maddeler salgılanmaktadır. Dokulardan salgılanan maddelerden biri de ağrıya neden olan ve aljezik maddeler olarak bilinen prostaglandin (PG) lerdir. PG'ler uyarılara karşı ağrı iletimini kolaylaştırırlar.^{3,5}

Modülasyon: Omurilik düzeyinde oluşmaktadır. Bu aşamada ağrılı uyarın omurilik düzeyinde bir değişime uğramakta ve daha üst merkezlere iletilmektedir.

Persepsiyon: Uyarın omurilikten geçtikten sonra çıkan çeşitli yollar aracılığı ile üst merkezlere iletilmekte ve sonuçta ağrı algılanmaktadır.⁶

ANALJEZİK İLAÇLAR

Ağrının tedavisinde kullanılan analjezik ilaçlar; adjuvan, opioid ve opioid olmayan analjezikler olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır.⁷ Opioid analjezik ilaçlar "narkotik analjezikler" olarak da adlandırılmaktadır. Opioid adı opiyumdan gelmektedir. Opiyum (afyon) haşhaş (*Papaver somniferum*) bitkisinin meyve kapsülünün çizilmesiyle oluşan özsumundan elde edilmektedir. Orta ve şiddetli ağrıların tedavisinde kullanılmaktadırlar ve bilinen en kuvvetli analjezik ilaçlardır. SSS'yi etkileyerek analjezik etki oluşturmaktalar ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) dan farklı olarak antipiretik ve antiinflamatuar etki göstermemektedirler. Opioidler kendilerine özgü μ (mü), K (kappa) ve δ (delta) gibi reseptörlere bağlanarak etki göstermektedirler.⁸ μ reseptörleri analjezi, öfori, miyoz ve solunum depresyonundan; δ reseptörleri öfori, analjezi ve konvülsiyonlardan sorumludur. K reseptörleri analjezi, miyoz, solunum depresyonu ve sedasyona neden olur iken; opioid reseptörlerinden biri olan sigma (σ) reseptörleri ise disfori, halüsinasyon ve

psikoza neden olmaktadır.⁹ Opiyum içinde en yüksek oranda bulunan alkaloid morfindir.¹⁰ Bazı opioidler agonist-antagonist etkilidirler. Bunlar karma etkili opioidler olarak bilinmektedir. Opioid reseptörleri üzerinde parsiyel agonist ve/veya bazılarında antagonist, diğerlerinde agonist etkili olmaktadır. Pentazosin, nalbufin, buprenorfin ve tramadol karma etkili opioidler arasında yer almaktadır.⁸

Primer olarak ağrı tedavisinde kullanımları olmayan, ancak bazı ağrılı durumlarda analjezik etki gösteren ilaçlara “adjuvan analjezikler” denmektedir. Ancak kanser dışındaki kronik ağrı sendromlarında birinci tercih olarak kullanımları da söz konusu olduğundan bu ilaçlara sekonder analjezikler, ko-analjezikler, yardımcı analjezikler de denilmektedir.¹⁰ Bu ilaçlar, kullanılan analjeziklerin etkinliğini artırmak veya yan tesirlerini azaltmak için özellikle kronik ağrılı hastalarda kullanılmaktadır. Adjuvan analjezikler pek çok farklı grup ilaçlardan oluşmaktadır. Antiepileptikler, nöroleptikler, antidepresanlar, anksiyolitikler, lokal anestezipler, kas gevşeticiler, kortikosteroidler ve antiaritmikler adjuvan analjezikler grubunda sayılabilen ilaçlardır.⁷

Opioid analjezikler dışında kalan analjezik ilaçlara farmakolojik etki bakımından “NSAİİ” denmektedir. NSAİİ’nin çoğu analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilerini bir arada göstermektedir. Bu ilaçlar düşük dozlarda ağrının ve yüksek dozlarda inflamasyonun tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Analjezik etkilerinin opioidlere oranla daha zayıf olmasının yanı sıra antiinflamatuvar etkileri de güçlü antiinflamatuvar etkinliği olan glukokortikoidlere oranla daha zayıftır. Asetil salisilik asit (ASA), ağrının tedavisinde büyük role sahip olan bu grubun prototipidir. NSAİİ’nin kimyasal yapılarına, siklooksijenaz [cyclooxygenase (COX)] enzimi seçiciliklerine ve yarılanma ömürlerine göre gruplandırılmaktadır.^{11,12}

COX enzimi, lipoksijenaz (LO) ve sitokrom P450 (CYP) enzimleri ile birlikte araşidonik asit yolu üzerindeki görevli enzimlerden biridir. İnsanlardaki LO yolu, araşidonik asidi hidroperoksieikosatetraenoik asitler [hydroperoxyeicosatetraenoic acids (HPETE_s)] e dönüştüren 5-, 12- ve

15-LO enzimlerinden oluşmaktadır. Bu ara ürünler daha sonra hidroksieikosatetraenoik asitler [hydroxyeicosatetraenoic acids (HETE_s)] e indirgenmektedir. İleri basamaklarda 5-HPETE’den sentezlenen lökotrien (LT) A₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄ ve LTE₄’tür. Araşidonik asit üzerindeki bir diğer yol CYP enzimi ile gerçekleşmektedir. CYP enzimleri aracılığı ile yağ asidinden eikozanoidler üretilmektedir. COX, başlangıçta oksijenaz işlevi ile araşidonik asidi kararsız bir PG olan PGG₂’ye dönüştüren, daha sonra peroksidaz işlevi ile daha kararlı PGH₂’ye dönüştüren iki işlevli ve membrana bağlı enzimdir. Bu nedenle bu enzime PGH sentetaz da denilmektedir.¹³ COX-1, COX-2 ve en yeni keşfedilen COX-3 olmak üzere üç COX enzimi bulunmaktadır.^{12,14} COX-1 homeostatik PG sentezinden sorumlu yapısal bir enzimdir. COX-2 enzimi ise büyüme faktörleri ve proinflamatuvar sitokinler gibi moleküllerle uyarılabilir formdadır. Prostatiklin sentaz endotel hücrelerinde, PGF sentaz uterusu, tromboksan sentaz trombositlerde ve makrofajlarda bulunmaktadır. Bu enzimler aracılığıyla oluşan ürünler “prostanoidler” olarak adlandırılmaktadır. Bunlar, çeşitli biyolojik işlevlerini özgül G proteini ile birleşmiş reseptörler aracılığıyla uygulayan lipit araçlardır. Yapılan çalışmalarda; PGD₂ (DP₁, DP₂), PGE₂ (EP₁₋₄), PGF_{2α} reseptörü (FP), PGI₂ reseptörü (IP) ve Tromboksan A₂ reseptörü (TP) olmak üzere dokuz adet prostanoid reseptörü keşfedilmiştir. Gastrointestinal sistemde PGE₂, PGF_{2α} ve PGI₂ gastrik mukozaya kan akışını korumakta ve mukus yapımını uyardığı gibi bikarbonat salgılanmasını da uyarılmaktadır. PGD₂, PGE₂ ve PGI₂ vazodilatör etkilidir ve TXA₂ (tromboksan A₂) ise vazokonstriktör etki göstermektedir. PGF_{2α} bronkokonstriksiyona neden olur iken, PGE₂ ise havayolu sisteminde bronkodilatasyon sağlamaktadır. PG’ler inflamasyon ve ağrı mediyatörleridir. Özellikle PGE₂ inflamatuvar süreçlerde önemli bir rol oynayan ve kızarıklık, şişme, ağrı gibi inflamatuvar semptomlardan sorumlu olan PG’dir. Dolayısıyla COX enzimi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde çok önemli bir hedefdir. NSAİİ, COX-1 ve COX-2 enzimini inhibe ederek PGE₂ gibi proinflamatuvar metabolitlerin azalmasını sağlamaktadır.¹³

NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLARIN PSİKİYATRİK YAN ETKİLERİ GÖRÜLDÜĞÜNE İLİŞKİN BİLDİRİMLER

Günlük yaşamda sıklıkla reçete edilen ve ulaşılması kolay olan NSAİİ'nin aşırı dozda kullanılması yaygındır. NSAİİ'nin yüksek dozlardaki toksisitesi çoğunlukla COX enziminin inhibisyonu ve PG sentezindeki azalma ile açıklanabilmektedir. NSAİİ ile akut zehirlenme sonrasında önemli klinik sorunlar gelişebilmektedir, ancak ölüme yol açma riski çok seyrek. Gastrointestinal toksite (mide bulantısı, kusma, epigastrik rahatsızlıklar, üst gastrointestinal kanamalar), renal toksite (böbrek yetmezliği, interstisyel nefrit), nörolojik toksite (uyuşukluk, nistagmus, bulanık görme, diplopi, başağrısı, kulak çınlaması, konvülsiyonlar) ve hematolojik sistem üzerinde (trombositopeni gibi) olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Yine yüksek dozlarda NSAİİ alımına bağlı olarak hipokalemi, hiperkalemi ve asit-baz dengesizlikleri geliştiği de bildirilmiştir.¹⁵ Tüm bu etkilerin yanı sıra NSAİİ, psikoz ve bilişsel bozukluklar gibi ciddi SSS yan etkilerine yol açabilmektedir.¹⁶

PARASETAMOL

Son zamanlarda hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, erken gelişim sırasında terapötik dozlarda parasetamol maruziyetinin bilişsel ve davranışsal değişikliklere yol açabileceğini göstermiştir. Bu etkiler; parasetamolün beyin türevli nörotrofik faktörü, nörotransmitter sistemleri (serotonerjik, dopaminerjik, adrenerjik ve endojen endokanabinoid sistemleri dâhil) veya COX enzimini etkilemesi aracılığıyla olabilmektedir. Bununla birlikte, insanlar üzerinde yapılan çalışmalar yeterli düzeyde değildir.¹⁷

Tek başına asetaminofen veya metilfenidat kullanımını sırasında gelişen psikotik belirtilere ilişkin bildirimler bulunmaktadır. Metilfenidat gibi uyarıcılar dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan çocukların birinci basamak tedavisinde kullanılmaktadır. Asetaminofen ve metilfenidatın eş zamanlı kullanımı sırasında da görsel varsanılar gelişen bir pediatrik hasta bildirilmiştir. Bildirilen bu hastadan önce, her ikisinin kombinasyonu sonucu oluşan halüsinasyonlar hakkında bir bildirim yapılmamıştır. Bu bildirimde göre, altı ya-

sındaki bir çocuğa psikiyatrik değerlendirme sonucu DEHB ve karşı gelme bozukluğu tanısı konulmuştur. Hemen günde iki kez 5 mg dozunda kısa etkili metilfenidat tedavisi başlanmıştır. Dört hafta sonra annesi, çocuğun semptomlarında kısmi bir iyileşme olduğunu bildirmiş ve hekimlerce kısa etkili metilfenidatın kesilip, günde 18 mg dozunda uzun etkili metilfenidatın başlanmasına karar verilmiştir. Bu tedavinin üçüncü haftasında, hastanın semptomlarında belirgin düzelmeler olmuştur ve yan etki olarak sadece iştah azalması bildirilmiştir. Uzun etkili metilfenidat başlangıcından iki ay sonra; hastanın anksiyete, korku, anne ve babasından ayrılmama isteği gibi yeni belirtiler geliştirdiği bildirilmiştir. Hasta, odasının etrafında erişkin insanların yürüdüğü biçiminde halüsinasyonlar görerek odasına girmeyi ve kendi yatağına yatmayı reddetmiştir. Annesi bu semptomların bir hafta önce grip benzeri bir hastalıktan dolayı asetaminofen süspansiyonu (120 mg/gün) başladığında ortaya çıktığını belirtmiştir. Uzun etkili metilfenidat monoterapisi sırasında böyle semptomlar olmadığından asetaminofen tedavisine son vermeye karar verilmiştir. Halüsinasyonlar ve diğer semptomlar asetaminofenin kesilmesiyle ortadan kalkmıştır. Hastanın altı aylık izlemi boyunca uzun etkili metilfenidat tedavisinde halüsinasyon nüksü gözlenmemiştir. Bu bildirimde, asetaminofen ve metilfenidat kombinasyonunun beyinde aşırı derecede dopamin artışına neden olduğu söylenebilmektedir.¹⁸

Bir kohort çalışmasında, prenatal dönemde asetaminofen maruziyeti sonucu çocuklarda DEHB benzeri davranış bozuklukları veya hiperkinetik bozukluklar gelişme riski değerlendirilmiştir. 1996-2002 yılları arasında, 64.232 canlı doğan çocuklar ve Danimarka Ulusal Doğum Kohortu'na kayıtlı anneler ile çalışılmıştır. Annelerin yarısından fazlası gebelik sırasında parasetamol almıştır. Prenatal dönemde anneleri parasetamol alan çocuklarda DEHB ve hiperkinetik bozuklukların gelişebilme riski artmıştır.¹⁹

Bir olgu bildirimine göre, yedi yaşındaki bir çocuk üst solunum yolları enfeksiyonuna bağlı gelişen yüksek ateş nedeni ile 13 mg/kg (260 mg) dozunda asetaminofeni, yatmadan önce oral olarak almıştır. Daha sonra, hastada uyku bozukluğu ve

deliryum gelişmiştir ve bu belirtiler bir saat sonra düzelmiştir. İlerleyen altı ay içinde, hastaya iki kez daha asetaminofen verildiğinde benzer belirtiler tekrar ortaya çıkmıştır. Naranjo algoritması ile yapılan analiz sonucunda, asetaminofen ile bu ters tepki arasında “olası” bir ilişki olduğu görülmüştür.²⁰ Naranjo algoritması, bir ters etkinin ne derecede ilaca bağlı olduğunu belirlemeyi öngörmektedir. Bu algoritmaya göre 0 puan şüpheli, 1-4 arasındaki puanlar olası, 5-8 arasındaki puanlar mümkün, 9 ve üzerindeki puanlar ise kesin olarak değerlendirilmektedir.²¹

Durso ve ark., bireylerin Uluslararası Duygusal Resim Sistemi'ndeki negatif ve pozitif görüntülere yönelik değerlendirmelerini ve duygusal tepkilerini asetaminofenin azaltıp azaltmadığını test eden iki çalışma yapmışlardır. Her iki çalışmada da asetaminofen alan katılımcılar, plasebo alanlara göre hem negatif hem de pozitif uyarılara karşı daha az duygusal tepki göstermişlerdir. Bu bulgular, asetaminofenin bireylerin değerlendirme ve duygusal yönlerinde genel bir küntleşmeye neden olduğunu düşündürmektedir.²²

Norveç'te 1999-2008 yılları arasında, gebeliğin 17 ve 30. haftalarında ve doğumdan sonraki altıncı haftada anket çalışması yapılarak parasetamol maruziyeti hakkında veriler toplanmıştır. Doğumdan sonra çocukların üç yıl boyunca izlenmesi için düzenli olarak annelere anketler gönderilmiştir. Bu kohort çalışmasında, 2011 yılına kadar 48.631 çocuğa ilişkin geri gönderilen anketlerdeki veriler kullanılmış ve çocukların davranışları, psikomotor gelişimleri ve mizaç özellikleri değerlendirilmiştir. Çalışmada, aynı cinsiyette olan 2.919 kardeş çifti yer almıştır. Yapılan kardeş-kontrol analizinde, prenatal dönemde uzun süre (28 gün ve üzeri) parasetamol maruziyetinin motor işlevlerinde zayıflamaya, yürümeye başlamanın gecikmesine, iletişim becerilerinin zayıflamasına, davranış sorunlarına ve aktif bir mizaca neden olduğu görülmüştür. Kohort analizlerinde, prenatal dönemde uzun süre parasetamol maruziyeti zayıf iletişim becerileri, dışa dönük davranış ve negatif duygusallık ile ilişkilendirilmiştir. Yirmi sekiz günden az parasetamol maruziyetinde ise motor işlevlerdeki zayıflama oranı daha azdır. Bulguların özgüllüğünü

değerlendirmek için kardeş-kontrol analizinde ibuprofen ile parasetamolün aynı sonuçlar üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda, ibuprofenin nörogelişimsel sonuçları etkilemediği saptanmıştır.²³

Toplumda dışlanan insanlar, yaşadıkları duyguyu (sosyal ağrı) tanımlarken fiziksel ağrı ile ilişkili kavramları kullanmaktadırlar. Araştırmacılar, sosyal ve fiziksel ağrının altında yatan nörobiyolojik sistemlerin çakıştığını göstermişlerdir. Bir araştırmada, iyi bir fiziksel ağrı kesici olan asetaminofenin, sosyal yaşamda dışlanan bireylerin yaşadığı acıyı da azaltıp azaltmayacağı incelenmiştir. Asetaminofenin etki mekanizmaları tamamen belirlenemese de periferik sinir sisteminden çok SSS'yi etkileyerek ağrıyı azalttığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Böylece asetaminofenin, fiziksel ve sosyal ağrı süreçlerinde rol oynadığı bilinen beyin bölgelerindeki sinirsel etkinliği hafifleterek, sosyal ağrıyı azaltabileceği düşünülmektedir. Çalışmada, asetaminofenin sosyal ağrı ve altta yatan sinirsel korelasyonlar üzerindeki etkisini incelemek için iki deney yapılmıştır. İlk deneyde üç hafta boyunca asetaminofenin bir günlük dozunun sosyal ağrı üzerindeki etkisi plasebo ile karşılaştırılmıştır ve asetaminofen alanlarda sosyal ağrı bildirimlerinin azaldığı saptanmıştır. İkinci deneyde, işlevsel manyetik rezonans görüntüleme yöntemi ile katılımcıların beyin etkinlikleri ölçülmüştür. Asetaminofen sosyal ve fiziksel ağrının neden olduğu beyin bölgelerindeki sinirsel yanıtları azaltmıştır. Çalışmanın sonucunda, asetaminofenin sosyal yaşamda dışlanma ile ilişkili olarak ortaya çıkan davranışsal ve sinirsel tepkileri azalttığı görülmüştür.²⁴

Farelerle yapılan bir çalışmada, yenidoğanlarda parasetamol maruziyetinin davranışsal ve bilişsel etkileri ve beyin gelişimini etkileyip etkilemediği incelenmiştir. On günlük farelere tek bir doz veya tekrarlayan dozlarda parasetamol uygulanmıştır. Yenidoğan beyninde parasetamol ve beyin türevli nörotrofik faktör düzeyleri ölçülmüştür ve fareler erişkinliğe ulaştığında davranış testleri yapılmıştır. Akut neonatal parasetamol maruziyeti, fareler yeni bir kafes alanına bırakıldığında termal nosiseptif yanıtı veya anksiyeteye bağlı davranışı etkilemeden lokomotor aktiviteyi değiştir-

miş ve mekansal öğrenmeyi azaltmıştır. Erişkinlerde görülen davranışsal değişikliklerin, alınan parasetamolün beyin türevli nörotrofik faktör düzeylerini etkilemesinden kaynaklanabileceği vurgulanmıştır.²⁵

Asetaminofenin supratherapötik dozlarının farelerin sosyal davranışlarını teşvik ettiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, frontal kortekste serotonin aşırımının kannabinoid CB₁ reseptör aracılıklı inhibisyonuna bağlı olarak, diğer fare suşlarında sosyalliği desteklemediği hipotezi öne sürülmüştür. Sosyal olarak yetersiz olan iki ayrı fare suşunda asetaminofenin sosyal ve tekrarlayıcı davranışlar üzerindeki etkileri bir kannabinoid agonist ile karşılaştırılarak araştırılmıştır. Parasetamolün erişkin erkek farelerde sosyal davranışları artırdığı görülmüştür ve bu durum kortikal endokannabinoidlerin düzeylerindeki artış ile ilişkilendirilmiştir.²⁶ Bazı araştırmacılar, parasetamolün kannabinoid CB₁ reseptörlerinin dolaylı olarak uyarılması ile analjezik etki oluşturduğunu öne sürmüşlerdir. Özellikle sıçanlarda parasetamolün analjezik etkinliğinin CB₁ veya CB₂ antagonistleri tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir.^{27,28}

SALİSİLATLAR

En sık kullanılan salisilat türevi ASA olmakla birlikte, sodyum salisilat ve topikal metil salisilat gibi türevler de tedavide kullanılmaktadır. Akut olarak 150-300 mg/kg alınan salisilat hafif veya orta zehirlenmelere; 300 mg/kg'dan fazla alınan salisilat ciddi zehirlenmelere yol açabilmektedir. Günde 100 mg/kg'dan fazla miktarda ve iki günden uzun süre salisilat alan bireylerde kronik zehirlenme görülebilmektedir.²⁹

Şizofreni, depresyon ve bipolar bozukluğu olan hastalarda bir inflamatuvar sürecin olduğu ve bazı proinflamatuvar sitokinlerin arttığı yapılan çalışmalarla saptanmıştır. Depresyon hastalarında interleukin (IL)-6 ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar biyobelirteç düzeylerinin belirgin olarak arttığı gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarla aspirinin; CRP, IL-6 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinlerin plazma düzeylerini azalttığı gösterilmiştir.³⁰

Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, şizofreni spektrum bozukluğu olan 70 hasta üç ay boyunca izlenmiştir. Günde 1.000 mg aspirin veya plasebo ile adjuvan tedavi alacak hastalar randomize edilmiştir. Üç aylık izlem sırasında gözlenen psikopatoloji pozitif ve negatif sendrom ölçeği ile değerlendirilmiştir. Diğer değerlendirmeler arasında bilişsel testler ve bağışıklık işlevi de yer almıştır. Elde edilen sonuçlara göre, düzenli antipsikotik tedaviye adjuvan tedavi olarak verilen aspirin, şizofreni spektrum bozukluklarının semptomlarını azaltmaktadır. Bağışıklığın daha güçlü olduğu bireylerde hastalık semptomlarının azalması daha belirgindir. Bunlardan yola çıkarak inflamasyonun antipsikotik ilaç geliştirmek için potansiyel yeni bir hedef olabileceği söylenebilmektedir.³¹

Alzheimer hastalığının tedavisinde ve önlenmesinde aspirinin terapötik potansiyeli olduğunun kanıtlanmamasına karşın, bu konudaki olası rolü araştırılmıştır. Epidemiyolojik araştırmalarda yüksek dozda aspirin kullanan bireylerin, kullanmayanlara kıyasla daha düşük oranda Alzheimer hastalığına yakalandığı görülmüştür.³² Bazı araştırmacılar ise aspirin ve NSAİİ'nin Alzheimer hastalığının riskini belirgin olarak azalttığını, ancak bunun tedavide bir değeri olmadığını belirtmişlerdir.^{33,34} Yapılan çalışmalarda, düşük doz aspirinin omega-3 yağ asidi olan dokosaheksaenoik asit ile kombinasyon hâlinde hastaya verilmesinin Alzheimer hastalığının seyrine karşı önemli düzeyde koruma sağlayabileceği öne sürülmüştür.³⁵ Bununla birlikte bir çalışmada, aspirin ve diğer NSAİİ'nin bilişsel gerilemede bir iyileşme sağlayamadığı ve aspirin alan hastalarda kanama oranlarının arttığı saptanmıştır. Bu nedenle Alzheimer hastalığının tedavisinde aspirin ve diğer NSAİİ önerilmemektedir.³⁴

ASA ile fluoksetin kombinasyonunun, bir hayvan modelinde depresyon tedavisinin etkinliğini artırdığı görülmüştür. Bu bilgiye dayanarak yapılan açık etiketli pilot bir çalışmada, seçici serotonin geri alım inhibitörü [selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)] ile ASA kombinasyonunun tedavi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya, en az dört hafta yeterli SSRI tedavisi gören, ancak tedaviye yanıt alamayan 24 majör depresyon

hastası dâhil edilmiştir. Hastaların tedavisine günde 160 mg ASA eklenmiş ve tedavi dört hafta boyunca sürdürülmüştür. Çalışma sonucunda, majör depresyon hastalarında SSRI ile ASA kombinasyonunun tedavi etkinliğini artırdığı görülmüştür.³⁶

Depresyon tanısı konmuş 70 hastanın yer aldığı bir çalışmada, fluoksetin ile aspirinin birlikte kullanımı, fluoksetin monoterapisine göre oksidatif stres parametrelerinin daha fazla azalmasını sağlamıştır.³⁷

Kesitsel türdeki bir çalışmada, depresyon tanısı almış yaş aralığı 69-87 yıl olan 3.687 erkek hastada aspirin, B vitamini ve antidepresan ilaçların kullanımı ile birlikte yaş, eğitim, yaşam biçimi, sigara öyküsü ve tıbbi komorbidite ile ilgili bilgiler değerlendirilmiştir. Hastaların plazma toplam homosistein (tHcy) düzeyi ölçülmüş ve 15 µmol/L üstündeki değerler yüksek olarak kabul edilmiştir. Hastaların %13'ünde depresyon belirtileri gözlenmiştir. Depresyon belirtileri görülen bu hastaların %41,5'inin aspirin kullandığı, %6,8'inin B vitamini kullandığı saptanmıştır ve %31,4'ünde yüksek tHcy düzeyi gözlenmiştir. Yüksek tHcy düzeyi ve B vitamini kullanımı artan depresyon oranlarıyla ilişkili bulunmuştur. Yüksek tHcy düzeyi ve aspirin kullanımı arasında anlamlı bir etkileşim olduğu, ancak yüksek tHcy ve B vitamini kullanımı arasında anlamlı bir etkileşim olmadığı görülmüştür. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar yüksek tHcy düzeyine sahip olan, aspirin kullanan yaşlı erkeklerde depresyon riskinin daha düşük olduğunu ve antiplatelet tedavinin bu hastalar için etkili bir koruyucu olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, yüksek tHcy düzeyine sahip hastalarda aspirinin antidepresan etkisini doğrulamak için randomize çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.³⁸

Yüz yetmiş dört erkeğin yer aldığı bir çalışmada, iskemik kalp hastalığının profilaktik tedavisinde düzenli aspirin kullanılmasının bir dizi duygusal sıkıntıyla ilişkili olup olmadığı değerlendirilmiştir. Aspirin kullanımının daha az depresyon, kaygı veya endişe ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.³⁹

İNDOMETAZİN

İndometazin başlanmış herhangi bir yaşlı hastada; akut olarak oryantasyon bozukluğu, paranoya veya halüsinasyon gelişmesi sonucu indometazin bağlı

psikozdan şüphelenilmesi gerekmektedir.⁴⁰ İndometazin alan hastaların %10-25'inde SSS yan etkilerinin görüldüğü bildirilmiştir. Bunlardan en sık görülen yan etki baş ağrısı olmakla birlikte, psikoz ve halüsinasyonlar gibi daha ciddi rahatsızlıklar da gelişmiştir.⁴¹

İndometazin psikiyatrik yan etkilerine ilişkin pek çok hasta bildirilmiştir. Bildirilen bir hastada romatoid artrit geliştiren 65 yaşındaki evli bir kadın, iki yıl sonra oral yoldan günde 100-150 mg indometazin tedavisine başlamıştır. İlerleyen dört yıl içerisinde pek çok ilaç tedavisinde başarı sağlanamayınca, hastanın sol dizine artrodez (kemik kaynaştırma) yapılmıştır. Hasta taburcu olduğunda indometazin ile sürdürme tedavisine başlamıştır ve hastaya başka herhangi bir ilaç reçete edilmemiştir. Evine döndükten kısa bir süre sonra; hastada paranoyak delüzyonlar, görsel ve kokusal halüsinasyonlar gibi zihinsel semptomlar ve kilo kaybı gelişmiştir. Hasta; hoparlörlerden zehirli gazlar yayıldığını, televizyonun kötü niyetle parlak renkler ürettiğini ve her sabah pencerelerinin sisle kaplı olduğunu iddia etmiştir. Muayene sırasında bilinci açık olsa da dikkatsiz ve ilgisiz davranışlar sergilemiştir. İndometazin kullanımı, ilerleyen dört hafta içerisinde bırakılmıştır ve semptomların düzelmesi için günde 100 mg klorpromazin tedavisine başlanmıştır. Hasta hızlı bir iyileşme göstererek dört hafta içerisinde işine geri dönmüştür. Hastada görülen psikotik belirtilerin indometazinle ilişkili olduğu düşünülmüştür, ancak semptomların başlamasının dört yıl gecikme nedeni bilinmemektedir.⁴²

Doğum sonrası indometazin süpozituarı uygulanan bir hastada psikotik tepkiler bildirilmiştir. Kadın, ağrılarının hafiflemesi için doğumdan iki gün sonra rektal yoldan 100 mg indometazin almıştır. Süpozituar uygulandıktan sonra baş dönmesi, terleme, kalp atım hızında artış gözlenmiştir. Ayrıca kadın, zihninde düşüncelerin yarıştığını ve söylediklerinin farkında olmasına karşın kendisini veya düşüncelerini kontrol edemediğini söylemiştir. Yatağına yatmayıp iki saat boyunca tuvalette kalmıştır ve bu sürede ellerini sıkarak delirdiğini belirtmiştir. Süpozituar verildikten yaklaşık üç saat sonra semptomlar hafifletmeye başlamış ve

dört saat sonra ise tamamen düzelmiştir. Hastaya daha önce 30 mg kodein, 400 mg ibuprofen ile 325 mg asetaminofen verilmiştir, ancak bu ilaçları aldığı sırada psikotik bir tepki geliştirmemiştir. İndometazin süpozituarı ile tedavi sırasında hastaya başka bir ağrı kesici ilaç verilmemiştir. İndometazin kesilerek sekiz ay izlenmiştir ve diğer NSAİİ'lere karşı ters tepki göstermemiştir.⁴³

Bir çalışmada; romatoid artriti olan 70, osteoartrozu olan 50 ve çeşitli romatizmal rahatsızlığı olan 17 hasta 18 aylık bir süre boyunca izlenmiştir ve indometazin tedavisi alan bu hastalar klinik olarak incelenmiştir. Çalışmada yer alan toplam 137 hastanın yedisinde majör nörolojik rahatsızlıklar yaşanmıştır; bunlardan dördünde ciddi depresyon, üçünde de koma, epilepsi ve halüsinasyon gelişmiştir. Depresyon gelişen dört hasta semptomların nedenini kavrayamamış ve indometazin almayı sürdürmüştür; ancak indometazin durdurulduğunda depresyon semptomları düzelmiştir. Bir hastada intihar düşüncesi gelişmiştir. Artrit tedavisinde yararlı olduğu gerekçesiyle iki hastaya düşük dozlarda indometazin verilmesi sürdürülmüştür. Ancak, ilacın verildiği sekiz hafta boyunca ailelerden, herhangi bir nöropsikiyatrik semptomun görülmesine karşı hastanın izlenmesi istenmiştir. Bu hastalarda depresyon nüksü gözlenmemiştir. Bu çalışmada yer alan 72 yaşındaki kadın hasta, kalça osteoartriti için 31 haftadır günlük 50 mg indometazin almıştır. Hasta, tedavi durduruluncaya kadar sıklıkla çeşitli hayali arkadaşlar görmüş ve onlarla konuşmuştur. İndometazin durdurulduğu andan itibaren üç aylık periyotta halüsinasyonlar görülmemiştir.⁴⁴

Bir olgu bildiriminde, paranoit delüzyonlar ve halüsinasyonlar geliştiren 58 yaşındaki bir erkek hastanın indometazin aldığı bildirilmiştir. Ayrıca, bu etkiler sadece gece uyanma sırasında gerçekleşmiştir.⁴⁵ Diğer bir olgu bildiriminde, indometazin tedavisi ile birlikte paranoit düşünce ve halüsinasyonlar geliştiği bildirilmiştir. Ancak, indometazin tedavisi sürerken klorpromazin başlatıldığında bu psikotik etkiler düzelmiştir.⁴⁶

Tollefson ve Garvey'in bildirdiği bir hastaya göre, geçmişte herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan 83 yaşındaki bir kadın, akut gut art-

riti için oral yoldan indometazin tedavisi almaya başlamıştır. Hasta indometazin tedavisinden sonraki altı gün içinde hastane personelinin onu zehirlemeye çalıştığına inanmıştır. Hastada akut olarak ajitasyon ve delüzyonlar gözlenmiştir. Motor davranışlarda bir bozukluk görülmemiştir, ancak delüzyonel düşünceler sürmüştür. Hasta odasını saran bir filmin varlığına inanmıştır ve ölümcül olabilecek bir sis üretildiğini düşündüğü için sürekli bir korku duymuştur. Ancak, düşüncelerine karşı eylemlerini kontrol etmeyi sürdürmüştür. İşitsel halüsinasyonlar gözlenmeyen hastada indometazin tedavisi sonlandırılarak haloperidol başlanmıştır. Akut paranoit psikozun düzelmesi bir haftadan fazla zaman almıştır.⁴⁷

SULINDAK

İndometazinin kimyasal yapısı ile benzerlik gösteren sulindakın, öfke patlaması ile belirgin olan deliryuma neden olduğu bildirilmiştir. Thornton'un yayımladığı olgu bildirimine göre, doksepin tedavisi alan 53 yaşındaki bir hastaya artrit tedavisi için hekim tarafından sulindak reçete edilmiştir. İlacı aldıktan sonraki 48 saat içinde hastada akut olarak kişilik değişikliği gözlenmiştir ve kendisini kızdıklarını ölümle tehdit etmiştir. Hastada akut paranoyak fikirlerle birlikte sinirlilik, çökkünlük hâli ve çok sayıda öfke patlaması gelişmiştir. Bu değişimlerin deliryumdan kaynaklandığı kabul edilerek sulindak tedavisi kesilmiştir ve ilerleyen 48 saat içinde hastanın kişiliği tamamen düzelmiştir. Bu hastada görülen ters tepkinin, sulindakın kimyasal yapısıyla mı ilişkili olduğu veya hastanın aldığı antidepresan (doksepin) ile sulindak arasındaki etkileşimden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Bu nedenle tüm hekimler sulindak veya antidepresan kullanacak hastaların ilaç öyküsünü sorgulamalı ve gelişebilecek ters ilaç yanıtını yakından izlemelidir.⁴⁸

Kruis ve Barger, sulindak ile ilişkili bir paranoit psikoz olgusu bildirmişlerdir. Elli üç yaşındaki evli bir adam, iki elinde şişlik ve sağ dizinde ağrı olduğu için hastaneye başvurmuştur. Ellerinin ve dizinin röntgen sonuçları normal çıkmıştır, ancak ağrı ve şişlik sürünce günde iki kez 150 mg sulindak reçetelenmiştir. İlk dozdan dört saat sonra hasta takıntılı konuşmalarla karakterize garip davranışlar

sergilemiş ve aile üyelerine karşı güven duymayarak hırçınlaşmıştır. Fiziksel muayene bulgularında tuhaf davranışlar, ekstsör tendonda ve sol üçüncü parmağın metakarpofalangeal eklemde duyarlılık dışında herhangi bir anormallik saptanmamıştır. Sulindak tedavisi kesilerek günde dört kez 25 mg klorpromazin başlanmıştır. Kırk sekiz saat sonrasında hastadaki zihinsel anormallikler düzelmesiyle birlikte klorpromazin tedavisi kesilerek taburcu edilmiştir. Psikoz; sulindak tedavisinden dört saat sonra başlayıp, tedaviden 48 saat sonra ortadan kaybolduğu için bu durumun ilaca bağlı olduğu görülmektedir.⁴⁹

İndometazin ve sulindakın psikoza neden olma mekanizması spekülasyona açıktır. Yapılan çalışmalar sonucunda, şizofreninin bir PG (PGE₁) eksikliği hastalığı olabileceği öne sürülmüştür.⁵⁰ Bu hipoteze göre PG'ler şizofrenide önemli bir rol oynamaktadır ve PG üretiminin inhibe edilmesiyle psikozların görülmesi beklenmektedir. Ancak bu teori ortak bir kabul görmemiştir.⁴⁰ Yine de PG'lerin endojen antipsikotik rolünün daha fazla araştırılması ilgi çekici olacaktır.⁴⁷ Bir başka açıklamada, indometazinin indolik parçasının, psikoz gelişiminde olası bir nedensel etken olarak serotonin ile olan benzerliğine dikkat çekilmiştir. Bu açıklama, psikoza uyarma konusunda sulindakın rolünü açıklamaya da yardımcı olmaktadır.⁵¹

BENZİDAMİN

Benzidamin, yaygın olarak kullanılan ve aşırı dozda kullanımı sonrasında halüsinasyonlar gibi psikotik belirtilerin gözlemlendiği bildirilen bir NSAİİ'dir. Ancak, benzidaminin halüsinasyonlara neden olma mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.^{52,53} Benzidamin hidroklorürün maksimum oral kullanım dozu 200 mg/gün'dür. 500-3.000 mg dozlarında alındığında; halüsinasyonlar, SSS'nin uyarılması, hiperaktivite, paranoya, ağız kuruluğu ve konvülsiyonlar görülebilmektedir. Benzidaminin normal dozu, psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda psikiyatrik yan etkileri tetikleyebilmektedir. Aşırı dozda alımı ise kronik psikoz ile sonuçlanabilmektedir.⁵² Beş yüz mg ve üstü dozlarda halüsinojenik etkileri nedeni ile benzidaminin kötüye kullanıldığı bilinmektedir.⁵⁴

Acar ve ark.nın yayımladığı olgu bildiriminde, yüksek dozda benzidaminin alkol ile birlikte kötüye kullanıldığı bildirilmiştir. Bildirime göre, alkol ile birlikte oral olarak 20 kapsül benzidamin (toplam 1.000 mg) alan ve ertesi gün halüsinasyonlar gören 20 yaşındaki bir erkek hasta acil servise başvurmuştur. İlk görüşte hastanın bir intihar girişiminde bulunduğu düşünülmüş, ancak daha sonra alkolle benzidaminin kötüye kullanıldığı öğrenilmiştir. Hastanın daha önce bir psikiyatrik bozukluğu olmadığı saptanmış ve daha ileri değerlendirme için psikiyatri kliniğine sevk edilmiştir. Aynı gün içinde taburcu edilen hastaya herhangi bir ilaç reçete edilmemiştir.⁵²

Benzidaminin rekreasyonel kullanımı bazı ülkelerde giderek yaygınlaşmaktadır.⁵⁵ Opaleye ve ark., benzidaminin gençler arasında rekreasyonel kullanımını saptamak için gençlere yönelik kesitsel bir anket çalışması yapmışlardır. İki bin sekiz yüz yedi katılımcının olduğu bu çalışmada; 78'inin çok uzun bir süre boyunca, 30'unun da son bir ayda rekreasyonel amaçla benzidamin kullandığı saptanmıştır. Bildirilen keyif verici etkilerin %50'sini halüsinasyonlar ve duyuşal değişiklikler oluşturmuştur. Katılımcıların %75'i özellikle bulantı, kusma gibi istenmeyen etkileri bildirmiş ve ilaçlar çoğunlukla eczanelerden reçetesiz olarak alınmıştır.⁵⁶

Benzidaminin intihar amaçlı kötüye kullanılması seyrek görülen bir durumdur. Ancak, intihar amaçlı kullanımına ilişkin bildirimler de mevcuttur. Daha önce hiçbir psikiyatrik bozukluk tanısı konmamış 18 yaşındaki bir erkek, intihar girişiminde bulunarak 50 mg benzidamin almıştır. Hastaneye kaldırıldığında yapılan fizik muayene sırasında halüsinasyonlar dışında anormal bir bulgu görülmemiştir. Yaklaşık 10 saat sonra halüsinasyonlar düzelmiş ve hasta tedavisinin ardından taburcu edilmiştir.⁵³ On bir yaşında bir kız çocuğunun da intihar amacıyla oral yoldan beş adet benzidamin hidroklorür draje (14,7 mg/kg) alması sonucu zehirlendiği bildirilmiştir. İlaç alındıktan bir saat sonra uyuklama ve görsel halüsinasyonlar gelişmiştir, ancak hastanın laboratuvar bulgularında bir anormallik görülmemiştir. Gastrik lavaj yapılarak aktif kömür verilmiş ve semptomların iki saat içinde kaybolmasıyla da hasta taburcu edilmiştir.⁵⁷

Benzidaminin kötüye kullanımına ilişkin olgu bildirimine göre, 22 yaşındaki bir erkek çoklu madde bağımlılığı tanısı ile hastaneye kaldırılmıştır. Hasta dört yıl önce ilaçları ekstazi ile birlikte kullanmaya başlamıştır. Daha sonra madde bağımlılığı esrar, alkol, klonazepam ve uçucu maddeler ile sürmüştür. Hasta intihar girişimleri nedeni ile psikiyatri kliniğine kaldırılmış, ancak madde bağımlılığına ilişkin herhangi bir tedavi almamıştır. Hastanın kanabinoid, amfetamin, ekstazi, kokain, barbitürat ve opioid almadığı, ancak iki gün önce klonazepam aldığı saptanmıştır. Anamnez alındığında, 500 mg bira ile 50 mg benzidamin alımının ardından kuruntular ve görsel yanılsamaların başladığı öğrenilmiştir. Belirtiler, yüksek dozda benzidamin alımından yaklaşık yarım saat sonra başlamıştır. Görsel yanılsamalar ve diğer belirtiler üç saat sonra kendiliğinden düzelmiştir. Keyif ve rahatlama duyumsaması ise yaklaşık dört saat sonra ortadan kaybolmuştur. Hasta, benzidaminin keyif verici olduğunu internet üzerinden öğrenmiştir. İki yıl önce ilk kez 750 mg benzidamin aldığı duvarda simetrik geometrik figürler izlediğini, evde birinin olduğunu ve sürekli izlediğini duyumsadığını söylemiştir. Hasta ilacı toplamda dört kez kötüye kullanmıştır ve 10 mg dozunda aldığı gevşeme dışında başka bir etki görmediğini bildirmiştir.⁵⁴

Benzidamin preparatları pek çok ülkede reçetesiz satılmaktadır ve kötüye kullanma bildirimlerinin sayısı giderek artmaktadır. Türkiye’de Sağlık Bakanlığı, suistimallerin artması nedeni ile 2012 yılında benzidamin preparatlarının reçetesiz satışını yasaklamıştır.⁵²

SONUÇ

Ağrı kesici ilaçlar arasında NSAİİ önemli bir yere sahiptir, ancak görülebilecek yan etkiler her zaman dikkate alınmalıdır. Yapılan çalışmalarla NSAİİ’nin psikiyatrik yan etkilerinin düşünüleninden daha sık ve daha şiddetli olabileceği gösterilmiştir. Olgu bildirimlerinden yola çıkarak; özellikle parasetamol, indometazin, sulindak, diklofenak, naproksen ve benzidamin gibi bazı NSAİİ’ler reçete edilmeden önce, hastada bir psikiyatrik hastalığın olup olmadığı ve ilaç öyküsü dikkatle incelenmelidir.

Yapılan literatür taramasında, NSAİİ’nin mevcut psikiyatrik semptomları şiddetlendirdiği veya depresyon, paranoya, halüsinasyonlar, delüzyonlar, intihar düşünceleri gibi ciddi psikiyatrik semptomlara yol açtığı görülmüştür. NSAİİ’den kaynaklanan psikozların seyrek olmadığı, ancak bildirimlerin yetersiz olduğu düşünülmektedir. Hastalar, bilişsel işlev bozukluğu ve ruh durumu değişiklikleri gibi semptomların ilaçlara bağlı olarak gelişebileceğini çoğunlukla bilmemektedir. Ayrıca, semptomları bildirmeye karşı isteksiz davranmaktadır. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, NSAİİ’lere bağlı olarak gelişen SSS yan etkilerine yaşlı insanlarda daha sık rastlanmaktadır. Eğer NSAİİ’nin yaşlı insanlarda kullanılması gerekiyor ise, düşük dozlarda kullanılmalı ve hastanın ruhsal durumu izlenmelidir.

NSAİİ’nin psikiyatrik yan etkilerinin fark edilmesi, pahalı bir tıbbi tedaviyi ve iyileşmenin gecikmesini önleyebilmektedir. Ani bir psikotik bozukluğun hastalar ve ailelerinde yol açabileceği sorunlar ayrıca önemlidir. NSAİİ’lere bağlı psikoz bildirimlerinin seyrek olmasına karşın NSAİİ başlanmış herhangi bir yaşlı hastada akut olarak oryantasyon bozukluğu, paranoya veya halüsinasyon gelişmesi durumunda NSAİİ’ye bağlı psikozdan şüphelenilmelidir.

Benzidaminin yüksek dozlarda halüsinojenik etkileri nedeni ile kötüye kullanıldığı bilinmektedir. Benzidamini kötüye kullanmayı kolaylaştıran etkenler arasında düşük maliyetli olması, internet üzerindeki popülerliği ve erişilebilirliğinin kolay olması sayılabilmektedir. Yüksek dozda benzidamin alımına bağlı olarak gelişen belirtiler bazen geçici olabilmektedir, ancak benzidaminin ölümcül komplikasyonlara veya kronik bozukluklara neden olabileceği de unutulmamalıdır. Bu nedenle hekimler reçete yazarken benzidaminin psikiyatrik yan etkilerini göz önünde bulundurmalıdır.

Psikiyatrik rahatsızlığı bulunan hastalarda, analjezik bir ilacın reçete edilmesi gerekiyorsa hastanın vereceği ters yanıt yakından izlenmelidir ve gerekirse tedavide düzenlemeler yapılmalıdır. Hastada gelişen psikotik tepkilerin kaynağı iyi araştırılmalıdır ve hastaların ilaç öyküsü sorgulanmalıdır. Raporlama eksikliklerinin olması ve bildi-

rimlerin yapılmaması verilerin eksikliğine yol açacağı için raporlamaya özen gösterilmelidir.

Sonuç olarak literatür taramalarında, NSAİİ'nin psikiyatrik yan etkileri hakkında verilerin yeterli düzeyde olmadığı görülmüştür. NSAİİ'nin psikiyatrik yan etkilerinin mekanizması ve sıklığı hakkında güncel araştırmaların yapılması toplum sağlığı açısından önemli ölçüde yarar sağlayacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Sultan Aydınak, Mahmoud Abudayyak; **Tasarım:** Sultan Aydınak, Mahmoud Abudayyak; **Denetleme/Danışmanlık:** Can Özgür Yalçın, Mahmoud Abudayyak; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Sultan Aydınak, Mahmoud Abudayyak; **Analiz ve/veya Yorum:** Sultan Aydınak, Can Özgür Yalçın; **Kaynak Taraması:** Sultan Aydınak, Mahmoud Abudayyak; **Makalenin Yazımı:** Sultan Aydınak, Can Özgür Yalçın, Mahmoud Abudayyak; **Eleştirel İnceleme:** Can Özgür Yalçın, Mahmoud Abudayyak.

KAYNAKLAR

- Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001;413(6852):203-10.
- Keskin A. [The role of pain in operative strategy]. *Agri* 2004;16(2):41-3.
- Önal A. [Neuropathic pain]. Önal A, editör. [Al-gology]. Birinci baskı. Elazığ: Nobel Kitabevi; 2004. p.1-10.
- Erdine S. Ağrı. 1. Baskı. İstanbul: Savaş Cil-tevi; 2000. p.2029.
- Erdine S. [Definition of pain]. Ağrı Sendrom-ları ve Tedavileri. 2. Baskı. İstanbul: Gizben Matbaacılık; 2003. p.1-6.
- Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive anal-gesia I: physiological pathways and pharma-cological modalities. *Can J Anaesth* 2001;48(10):1000-10.
- Akıncı Sivri A. [Classification of Analgesic and Antiinflammatory Drugs]. Kutsal YG, editör. Analjezik ve Anti-inflamatuar İlaçların Rasy-onel Kullanımı. Birinci baskı. Ankara: Ankara Ticaret Odası ATO Yayınlar; 1990. p.33-9.
- Melli M, Kayaalp O. Nonsteroidal antiinflam-matory drugs. Kayaalp O, editör. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt. 12. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2009. p.837-70.
- Altınyazar V. [Common toxic syndromes in psychiatry]. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2010;2(4):532-71.
- Toklu HZ. [Morphine of Morpheus from the poppy of Hypnos]. *Türk Farmakoloji Derneği Bülteni* 2011;108:19-21.
- Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004;9(5):571-91.
- Kayaalp O. [Medical pharmacology]. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabevi; 2002. p.960-92.
- Meirer K, Steinhilber D, Proschak E. Inhibitors of the arachidonic acid cascade: interfering with multiple pathways. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014;114(1):83-91.
- Konstantinidou M, Gkermani A, Hadjipavlou-Litina D. Synthesis and pharmacology of new pleiotropic pyrrolyl derivatives. *Molecules* 2015;20(9):16354-74.
- Hunter LJ, Wood DM, Dargan PI. The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) overdose. *Open Access Emerg Med* 2011;3:39-48.
- Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. NSAID prescribing precautions. *Am Fam Physician* 2009;80(12):1371-8.
- de Fays L, Van Malderen K, De Smet K, Sawchik J, Verlinden V, Hamdani J, et al. Use of paracetamol during pregnancy and child neurological development. *Dev Med Child Neurol* 2015;57(8):718-24.
- Hergüner S, Özayhan HY. Visual hallucinations with methylphenidate and acetaminophen in combination. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25(7):598-9.
- Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr* 2014;168(4):313-20.
- Carnovale C, Pozzi M, Nisic AA, Scrofani E, Perrone V, Antoniazzi S, et al. Sleep disruption and proprioceptive delirium due to acetaminophen in a pediatric patient. *Case Rep Pediatr* 2013;2013:471294.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239-45.
- Durso GR, Luttrell A, Way BM. Over-the-counter relief from pains and pleasures alike: acetaminophen blunts evaluation sensitivity to both negative and positive stimuli. *Psychol Sci* 2015;26(6):750-8.
- Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol* 2013;42(6):1702-13.
- Dewall CN, Macdonald G, Webster GD, Masten CL, Baumeister RF, Powell C, et al. Acetaminophen reduces social pain: behavioral and neural evidence. *Psychol Sci* 2010;21(7):931-7.
- Viberg H, Eriksson P, Gordh T, Fredriksson A. Paracetamol (acetaminophen) administration during neonatal brain development affects cognitive function and alters its analgesic and anxiolytic response in adult male mice. *Toxicol Sci* 2014;138(1):139-47.
- Gould GG, Seillier A, Weiss G, Giuffrida A, Burke TF, Hensler JG, et al. Acetaminophen differentially enhances social behavior and cortical cannabinoid levels in inbred mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;38(2):260-9.
- Ottani A, Leone S, Sandrini M, Ferrari A, Bertolini A. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol* 2006;531(1-3):280-1.

28. Dani M, Guindon J, Lambert C, Beaulieu P. The local antinociceptive effects of paracetamol in neuropathic pain are mediated by cannabinoid receptors. *Eur J Pharmacol* 2007;573(1-3):214-5.
29. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı-Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü. Tunçok Y, Kalyoncu Nİ. Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri 2007. Ankara: Yücel Ofset Matbaacılık Turizm Sanayi Tic Ltd Şti; 2007. p.262.
30. Gao XR, Adhikari CM, Peng LY, Guo XG, Zhai YS, He XY, et al. Efficacy of different doses of aspirin in decreasing blood levels of inflammatory markers in patients with cardiovascular metabolic syndrome. *J Pharm Pharmacol* 2009;61(11):1505-10.
31. Laan W, Grobbee DE, Selten JP, Heijnen CJ, Kahn RS, Burger H. Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010;71(5):520-7.
32. Nilsson SE, Johansson B, Takkinen S, Berg S, Zarit S, McCleam G, et al. Does aspirin protect against Alzheimer's dementia? A study in a Swedish population-based sample aged > or =80 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59(4):313-9.
33. Fotuhi M, Zandi PP, Hayden KM, Khachaturian AS, Szekely CA, Wengreen H, et al. Better cognitive performance in elderly taking antioxidant vitamins E and C supplements in combination with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the cache county study. *Alzheimers Dement* 2008;4(3):223-7.
34. Jaturapatporn D, Isaac MG, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;15(2):CD006378.
35. Pomponi MF, Gambassi G, Pomponi M, Masullo C. Alzheimer's disease: fatty acids we eat may be linked to a specific protection via low-dose aspirin. *Aging Dis* 2010;1(1):37-59.
36. Mendlewicz J, Kriwip P, Oswald P, Souery D, Alboni S, Brunello N. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21(4):227-31.
37. Galecki P, Szemraj J, Bieńkiewicz M, Zboralski K, Galecka E. Oxidative stress parameters after combined fluoxetine and acetylsalicylic acid therapy in depressive patients. *Hum Psychopharmacol* 2009;24(4):227-86.
38. Almeida OP, Flicker L, Yeap BB, Alfonso H, McCaul K, Hankey GJ. Aspirin decreases the risk of depression in older men with high plasma homocysteine. *Transl Psychiatry* 2012;2(8):e151.
39. Ketterer MW, Brymer J, Rhoads K, Kraft P, Lovallo WR. Is aspirin, as used for antithrombosis, an emotion-modulating agent? *J Psychosom Res* 1996;40(1):53-8.
40. Hoppmann RA, Peden JG, Ober SK. Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Aseptic meningitis, psychosis, and cognitive dysfunction. *Arch Intern Med* 1991;151(7):1309-13.
41. O'Brien WM. Indomethacin: a survey of clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* 1968;9(1):94-107.
42. Carney MW. Paranoid psychosis with indomethacin. *Br Med J* 1977;2(6093):994-5.
43. Klassen LJ. Psychotic reaction associated with postpartum use of indomethacin. *Can J Hosp Pharm* 2001;54(1):37-9.
44. Thompson M, Percy JS. Further experience with indomethacin in the treatment of rheumatic disorders. *Br Med J* 1966;1(5479):80-3.
45. Singh RP, Sinha AK. Organic psychosis with indomethacin. *J Indian Med Assoc* 1978;71 (8):210.
46. Gotz V. Paranoid psychosis with indomethacin. *Br Med J* 1978;1(6104):49.
47. Tollefson GD, Garvey MJ. Indomethacin and prostaglandins: their behavioral relationships in an acute toxic psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 1982;2(1):62-4.
48. Thornton TL. Delirium associated with sulindac. *JAMA* 1980;243(16):1630-1.
49. Kruis R, Barger R. Paranoid psychosis with sulindac. *JAMA* 1980;243(14):14-20.
50. Horrobin DF. Schizophrenia as a prostaglandin deficiency disease. *Lancet* 1977;309(8018):936-7.
51. Spittle BJ. Drug-induced psychiatric syndromes. *N Z Med J* 1982;95(708):349-52.
52. Acar YA, Kalkan M, Cetin R, Cevik E, Cınar O. Acute psychotic symptoms due to benzydamine hydrochloride abuse with alcohol. *Case Rep Psychiatry* 2014;2014:290365.
53. Can B, Oz I, Ozer H, Simsek T. Hallucinations after ingesting a high dose of benzydamine hydrochloride. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2016;14(4):407-8.
54. Balaban OD, Atagun MI, Yılmaz H, Yazar MS, Alpkın LR. Benzydamine abuse as a hallucinogen: a case report. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2013;23(3):276-9.
55. Schifano F, Corazza O, Marchi A, Di Melchiorre G, Sferazza E, Enea A, et al. [Analysis of online reports on the potential misuse of benzydamine]. *Riv Psichiatr* 2012;48(3):182-6.
56. Opaleye ES, Noto AR, Sanchez Zv, Moura YG, Galduróz JC, Carlini EA. Recreational use of benzydamine as a hallucinogen among street youth in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr* 2009;31(3):208-13.
57. Doğan M, Yılmaz C, Çaksen H, Güven AS. A case of benzydamine HCl intoxication. *Eastern J Med* 2006;11:26-8.