

Yaşlılarda Yan Etki Olarak Depresyonu İndükleyen İlaçlar

Drugs That Induce Depression as Their Side Effect in the Elderly: Review

Uz.Ecz. Pınar ERKEKOĞLU,^a
Prof.Dr.Terken BAYDAR,^a
Prof.Dr. Gönül ŞAHİN^a

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 20.01.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 08.04.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Prof.Dr. Terken BAYDAR
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
tbaydar@hacettepe.edu.tr

ÖZET Depresyon yaşlılarda sıklıkla rastlanılan bir durumdur. Altmış beş yaş ve üstü popülasyonun %15'inde hafif, %3'ünde ise ağır depresyon görülmektedir. Yaşlılarda görülen depresyona yaşlılığın getirdiği temel sorunlar neden olabilir. Hastanın yaşama tarzı (kendi evinde, bir yakınının evinde veya bakımevinde yaşama), aileden veya yakın çevreden bir kayıp, son zamanlarda başından geçen kötü bir olay ve sağlık sorunları (yatalak olma, bir destekle yürüme, hareket sorunları) depresyonunun temelini teşkil edebilir. Diğer taraftan, depresyon bazı ilaçların yan etkilerinden biridir ve %1 sıklıkla bildirilmektedir. Bu nedenle, özellikle polifarmasi (çoklu ilaç kullanımı) uygulanan yaşlı bireylerde depresyon görüldüğünde, kullanılan ilaç veya ilaçlardan birinin ortaya çıkan depresyonun nedeni olup olmadığını belirlemek gerekmektedir. Yaşlılarda sıklıkla rastlanılan ilaca bağlı görülen depresyonun nedeni yaşla birlikte ilacın değişen farmakokinetik ve farmakodinamiği olabileceği gibi, ilacın etki mekanizması ve kullanılan dozu da depresyonu tetikleyebilir. Antihipertansif ilaçlar (β -blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, α_2 -adrenerjik reseptör agonistleri, rezerpin), kardiyoaktif glikozitler, antilipidemik ilaçlar, non-steroidal antiinflatuar ilaçlar, kortikosteroidler, selektif östrojen reseptör modüle ediciler, H_2 reseptör blokerleri, interferonlar, interlökin-2, antitüberküloz ilaçlar, antineoplastik ilaçlar, antiviral ilaçlar, barbitüratlar, benzodiazepinler, bupropion, karbamazepin ve trisiklik antidepressanların başta yaşlı popülasyon olmak üzere toplum genelinde depresyona yol açabileceği çeşitli klinik çalışmalar ve/veya olgu raporları ile bildirilmiştir. Bu derleme kapsamında yaşlılarda, ilaçlarla indüklenen depresyon ve bunun toksikolojik sonuçlarından bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, kimyasal; Alzheimer hastalığı; hipertansiyon; ilaç etkileşimleri; ilaç toksisitesi; seçici östrojen reseptör düzenleyicileri

ABSTRACT Depression is commonly encountered in elderly people. Mild depression is observed in 15% while severe depression is about 3% in population with the age of 65 years and more. The primary problems that aging brings may be the underlying factor for depression. The patient's life style (living alone, living in relative's home, living in nursing home), loss of a relative or friend, a recently happened bad event or health problems (being invalid, walking by help, movement problems) can constitute the primary cause of depression. On the other hand, one of the adverse effects of some drugs might be depression and was reported in 1% of the population. Therefore, especially in elderly population who use polypharmacy, it has to be evaluated whether a drug or drugs used might be inducing depression. The changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drug due to aging can be a cause while the mode of action and dosing may also trigger drug-induced depression. Antihypertensive drugs, (β -blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, α_2 -adrenergic receptor agonists, reserpine), cardio-active glycosides, antilipidemic drugs, non-steroidal antiinflammatory drugs, corticosteroids, selective estrogen receptor modulators, H_2 receptor blockers, interferons, interleukin-2, antituberculosis drugs, antineoplastic drugs, antiviral drugs, barbiturates, benzodiazepins, bupropion, carbamazepine and tricyclic antidepressants were reported to be the cause of depression in the whole population, particularly in elderly, in several clinical trials and case reports. This review will discourse on drug-induced depression and its toxicological outcomes in the elderly.

Key Words: Depression, chemical; Alzheimer disease; hypertension; drug interactions; drug toxicity; selective estrogen receptor modulators

Yaşlılarda sıklıkla rastlanan depresyon, fizyolojik fonksiyonları ve yaşam kalitesini etkileyen bir duygu durumu bozukluğudur. Altmış beş yaş ve üstü populasyonun %3'ünde ağır, en az %15'inde hafif depresyon görülmektedir. Bu oran bakımevi ve hastanelerde bakılan yaşlı grupta daha fazladır.^{1,2} Yaşlılarda depresyon genelde kendini üzümlük hissi, güçsüzlük, umutsuzluk, anksiyete ve endişelenme, irritabilite, hafıza sorunları, yavaş hareket etme, kendini muhtaç hissetme, hobilere ilgisizlik, sosyal izolasyon, kendine bakmama (örneğin; kişisel hijyene dikkat etmeme, gerekli ilaçları kullanmama, yemek yememe gibi), iştah ve kilo kaybı, kendine değer vermeme, alkol ve diğer bağımlılık yapıcı ilaç ve maddelere yönelme ve ölüme odaklanma, intihar düşüncesi veya eğilimi gibi belirtiler ile kendini gösterir.³

Kendini yalnız hissetme, eş, aile bireyi veya yakın bir arkadaş kaybı, ölüm korkusu, ilerleyen yaşın fiziksel aktivitelerde kısıtlama yaratması gibi durumlar depresyona yol açabilir. Ayrıca beslenme yetersizliği (vitamin B₁₂ eksikliği), elektrolit dengesizlikleri ve dehidratasyon da yaşlı populasyonda depresyonu beraberinde getirebilir.^{4,5} Diğer taraftan, ciddi ağrılar, kognitif fonksiyonlarda azalma, yaşla birlikte ortaya çıkan çeşitli hastalıklar (kalp krizi, kalp hastalıkları, inme, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz, kanser, diyabet, hormonal bozukluklar, tiroid hastalıkları) veya kullanılan ilaçlar depresyonun temel nedenleri olabilir, ancak bu hastaların çok azı depresyon tedavisi görmektedir.⁴

Depresyona yol açtığı bilinen ilaçlardan birçoğunun yaşlı populasyonda sıklıkla kullanıldığı bilinmektedir. İlaç tedavisi gören yaşlı bireyde bu tip değişiklikler görüldüğünde, kullanılan ilacın ortaya çıkan depresyonun nedeni olup olmadığının belirlenmesi gerekmektedir. Özellikle yaşlılarda polifarmasi uygulamasının sıklığı göz önüne alındığında, kullanılan ilaçlardan birinin veya bir kaçının bu duruma yol açması muhtemeldir. Bu derleme kapsamında yaşlılarda ilaçlarla indüklenen depresyon ve bunun toksikolojik sonuçlarından bahsedilecektir.

YAŞLILARDA İLAÇLARLA İNDÜKLENEN DEPRESYON

Son 40 yıldır birçok ilacın depresyona neden olduğu bildirilmiştir. Depresyon piyasada satılan ilaçların ve yeni satışa çıkan ilaçların yan etkilerinden biridir ve görülme sıklığının %1 olduğu bildirilmektedir.^{6,7} Özellikle yaşlılarda sıklıkla rastlanılan bu durumun altında yaşla birlikte ilacın ortaya çıkan farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinde değişiklikler vardır. Örneğin; 20-30 yaş arası %61 olan vücut suyu, 60-80 yaş arası %53'e düşer. Vücut yağ oranı kadınlarda %26-33 iken, %38-45'e çıkar. Serum albümin düzeyleri 4,7 g/dL'den, 3,8 g/dL'ye düşer ve bu fenitoin ve varfarin gibi bazı ilaçların proteince bağlanmasının azalmasına bağlı olarak serbest konsantrasyonlarının artmasına neden olur. Böbrek ağırlığı 60-80 yaş arası 20-30 yaşa göre %20 oranında, karaciğer kan akımı ise %35-40 oranında azalmaktadır. Karaciğer kan akımında değişiklik labetalol, metoprolol, nifedipin, propranolol ve verapamil gibi bazı ilaçların itrafini azaltıp biyoyararlanımının artmasına neden olur. Genellikle 40 yaşın üzerinde glomerüler filtrasyon hızı (GFH) her yıl yaklaşık %1 azalır; ancak yaşlıların 1/3'ünün GFH'nin normal olduğu görülmektedir. GFH'nin azalması ilacın organizmada birikmesine ve toksisiteye yol açar; doz düşürülmesini gerektirir. Faz I reaksiyonlarındaki ana enzim ailesi Sitokrom P450 (CYP450)'lerin okside etme kapasitesinde %30 azalma olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.⁸⁻¹⁴

Yaşlı hastalarda farmakokinetik etkileşmelerden daha sık rastlanılan farmakodinamik değişiklikler, bir ilaç diğer ilacın klinik etkisini değiştirirse görülür. Yaşlı hastalarda polifarmasi uygulamasına çok sık rastlanıldığı için aditif, sinerjistik veya antagonistik etkileşmeler oldukça önemlidir.⁸ Hedef organda ilaç etki şiddetini veya ilaç duyarlılığını farmakodinamik özelliklerdeki değişiklikler (reseptör ve reseptör sonrası olaylarda yaşa bağlı meydana gelen değişiklikler gibi) etkilemektedir. İlaça karşı alınan yanıtı, vücut aortik ve karotid damarlardaki kemoreseptör aktivitesinde düşme, termoregülasyonda ve glukoz

toleransında azalma, bağırsak ve mesanenin nörolojik kontrolünde bozulma ve baroreseptör refleksinde azalma gibi homeostatik kontrolde yaşa bağlı değişikliklerin de etkilediği bildirilmektedir.^{12,15}

Yaşla birlikte değişen farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerin yanında henüz bilinmeyen bazı nedenlerden dolayı da çeşitli ilaçlar depresyona yol açabilmektedir. Bu ilaçlar ve etki mekanizmaları şöyle sıralanabilir:

ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR

a. β -Bloklerler

β -blokerlerin yaygın olarak depresyona neden olduğu bilinmektedir. Bu ilaçların neden olabileceği güçsüzlük halinin depresyon ile karıştırılabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle bazı çalışmalarda β -bloker kullanımı ile depresyon arası bir ilişki varlığından söz edilirken, bazı çalışmalarda ise böyle bir ilişkinin olmadığı belirtilmektedir.

β -blokerlerin depresyona neden oldukları ilk olarak Waal (1967) tarafından 3 aydan fazla bir süre propranolol kullanan hastalarda depresyon insidansının yaklaşık %50 olduğu bildirilmiştir.¹⁶ Özellikle propranololün depresif etki potansiyeli olduğu düşünülse de, Reiter (1998)'in yaptığı randomize çalışmada propranolol ile atenololün depresif semptom oluşturma özellikleri arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir.¹⁷ Diğer taraftan propranolol kullanımının metoprolol ve plaseboya karşı belirgin yüksek düzeyde depresyon yaptığı gösterilmiştir.¹⁸ Duch ve ark. (1992) nın ise oftalmoloji kliniğinde 8 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, timolol kullanan grupta depresyon semptomlarının selektif bir β -bloker olan betaxolol uygulanan gruba göre daha belirgin olduğu bildirilmiştir.¹⁹ Perez-Stable ve ark. tarafından son yıllarda yapılan bir çalışmada, propranolol kullanan 156 hasta ile 156 kontrolün 12 ay sonunda depresif semptom oluşturma sıklıkları karşılaştırılmış ve bir fark bulunamamıştır.²⁰ Ko ve ark. (2002) toplam 10,662 hastadan oluşan 7 randomize, plasebo-kontrollü çalışmayı değerlendirmiş, plasebo (%20,1) ve propranolol (%20,5) kullanımını arasında depresif

semptomlar açısından bir fark olmadığı bildirilmiştir.²¹

b. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Depresyona neden olduğu düşünülen diğer bir grup antihipertansif ise anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleridir. Bazı çalışmalarda ise ADE inhibitörleriyle tedavinin ruh halinde bir düzelme sağladığı bildirilmiştir.²²⁻²⁵ Patten ve ark.nın yaptığı çalışmada ADE inhibitörü kullanan özellikle 65 yaş ve üstü kadınlarda psikiyatrik kontrollere göre depresyon sıklığının anlamlı bir şekilde arttığı bulunmuştur.²⁶ Diğer taraftan Rathmann ve ark.nın 972 yeni depresyon tanısı konmuş diyabetli hastada yaptığı ve diyabetik kontrollerin kullanıldığı bir çalışmada, ADE inhibitörlerinin depresyona neden olmadığı belirlenmiştir.²⁷

c. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri (kalsiyum antagonistleri) 1950'li yıllardan beri miyokardiyal infarktüs, serebrovasküler bozukluklar, kanser, kanamalar, depresyon ve intihar ile ilişkilendirilmektedir. Ruh halinin düzenlenmesini sağlayan nöron ve reseptörlerle etkileşmeleri, ayrıca oluşturdukları aşırı hipotansif etkinin depresyona yol açtığı bildirilmiştir. Özellikle diltiazem, verapamil, nifedipin, nikardipin ve enalaprilinin depresyon etkeni olabileceği saptanmıştır.²⁸ İsveç'te kardiyovasküler etkili ilaçlar ve intihar oranı arasındaki ilişkinin incelendiği ve Lindberg ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, kalsiyum kanal bloker kullanımı ile intihar etme arasında belirgin bir ilişki olduğu bulunmuştur ($r=0,29$; $p<0,001$).²⁹

d. α_2 -Adrenerjik Reseptör Agonistleri

α_2 -adrenerjik reseptör agonistlerinden klonidin ve metildopa kullanımının depresyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Metildopa bilindiği üzere sempatolitik, anti-adrenerjik ve psikoaktif aktivitesi olan, antihipertansif ve gestasyonel antihipertansif olarak kullanılan bir ilaçtır. Metildopa metilnorepinefrine metabolize olur ve oluşan metabolit doğrudan α_2 -adrenerjik reseptörler üzerine etkilidir. Klonidin ise doğrudan α_2 -adrenerjik reseptörler üzerinde etki gösterir.³⁰

e. Rezerpin

Antihipertansif ve antipsikotik olarak kullanılan bir Rauwolfia alkaloidi olan rezerpinin antihipertansif etkisinin katekolamin depleasyonu yapmasına bağlı olduğu ve depresyona neden olmasının altında yatan temel nedenin bu olduğu bilinmektedir.³⁰

Rezerpin günde 0,2 mg altındaki dozlarda bile çeşitli yan etkilere neden olabilir. Bu yan etkiler arasında nazal konjesyon, bulantı, kusma, kilo artışı, gastrik intolerans, gastrik ülserasyon, mide krampları, diyare, bradikardi ve buna bağlı hipotansiyon ve erektil disfonksiyon sayılabilir.^{31,32} 0,5 mg/gün'ün üzerindeki dozlarında ise intihara dek gidebilen depresyona neden olabilir.^{33,34} Depresyonun dışında sersemlik, baş dönmesi ve kabus görme gibi santral etkiler de ortaya çıkabilir. Genel güçsüzlük hali çok sıklıkla gözlenir.³⁵ Diğer taraftan rezerpinin depresyona neden olmadığı, sadece bu olayın rezerpinin monoamin depleasyonu yapması nedeniyle görüldüğünü bildiren yayınlar da bulunmaktadır.³⁶

KARDİYOAKTİF GLİKOZİTLER

Digoksinin kardiyak yan etkileri bilinmekle birlikte, ilacın birçok nöropsikiyatrik istenmeyen etkileri üzerinde çok durulmamıştır.^{37,38} 1940 ve 1944 yılları arasını kapsayan bir çalışmada, ilacın %7-8 psikiyatrik yan etkilere neden olduğu bildirilmiştir. 1958 ve 1962 yılları arası yapılan bir çalışmada digoksinin %2-3 oranında deliryum, depresyon ve kişilik değişimi dâhil birçok psikiyatrik yan etkiye yol açtığı bildirilmiştir.³⁹

Dijital glikozitlerin psikiyatrik istenmeyen etkilerine yaşlılar daha hassastır.⁴⁰⁻⁴³ Duyarlılığı artıran ana etken digoksinin yaşla birlikte değişen farmakokinetiğidir. Özellikle 80 yaş üzeri bireylerde ve gençlerde 30-40 saat olan yarı ömrü 70 saate kadar uzamaktadır.⁴⁰

Digoksinin kullanımına bağlı olarak hafif oryantasyon bozukluğu, psikoz, deliryum, halüsinasyonlar ve şiddetli ajitasyon geliştiği birçok olgu raporunda bildirilmiştir. Uzun dönem digoksin kullanan hastalarda psikoz gelişiminin özellikle de doz artırımı yapıldığında belirginleşmesi ve doz az-

altıldığında belirtilerin azalması; ilacın psikiyatrik etkisinin doz-bağımlı olduğunu göstermektedir.^{38,40-45}

Genelde toksik dozlarda görülen psikolojik yan etkilerin bazıları terapötik dozlarda görülmüştür.⁴⁶ Örneğin; normal terapötik konsantrasyonlarda (0,5-2 ng/mL) azalmış kognitif kapasite, depresyon ve anoreksinin görüldüğü, ancak ilacın bırakılmasından 3 gün sonra bu belirtilerin ortadan kalktığı bildirilmiştir.⁴³

Letarji ve depresyon sıklığı daha fazla olmakla beraber, ilacın kullanımına bağlı hiperaktivite ve halüsinasyon durumları da rapor edilmiştir.^{37,47-49} Kaynaklarda digoksinle indüklenen depresif durumların primer depresyon tanısının bulunduğu durumlar da rapor edilmiştir.⁴⁹ Digoksinin depresyona neden olmasının altındaki temel nedenin ilacın Na, K-ATPaz aktivitesini değiştirmesi olduğu bildirilmiştir.⁵⁰

ANTİLİPIDEMİK İLAÇLAR

Günümüzde kolesterol düzeyini düşürmek için yaygın olarak "statinler" kullanılmaktadır. Bu ilaçlar isoprenoid sentezinde mevalonat yolağında hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA reduktaz (HMG-CoA reduktaz) inhibitörüdür.⁵¹ Statinlerin potent antikolesterolemik ilaçlar olduğu bilinmekle birlikte, koroner arter hastalığı riskini azalttıklarına dair veri bulunmamaktadır, ancak statinlerin aterosklerozu geri döndürebildikleri, Alzheimer hastalığı riskini azalttıkları ve kanser gelişimini önlediklerini bildiren çalışmalar mevcuttur.⁵²⁻⁵⁵ Tüm bu geniş yelpazedeki yararlı etkileri statinleri en yaygın kullanılan ilaç gruplarından biri haline getirmiştir.⁵⁶ İngiltere'de popülasyonun %7'sine statin reçetelenmektedir ve bu oran her yıl %30 artmaktadır.⁵⁷ Bununla beraber son 20 yıldır statinlerin yan etkileri de araştırılmaktadır ve özellikle psikolojik sağlık üzerine etkileri değerlendirilmektedir.⁵⁷ Düşük kolesterol düzeyleri sağlayarak koroner kalp hastalığından ölümü azalttığı bildirilmiştir, ancak psikolojik sorunların artışına da neden olduğu bildirilmektedir.^{58,59} Bunun başlıca nedeni lipitlerin nöronal hücre zarında oynadığı önemli rol ve düşük serum

lipit düzeylerinin yarattığı azalmış serotonerjik aktivitedir.^{60,61} Özellikle saldırganlığın düşük serotonerjik aktivite sonucu ortaya çıktığı bilinmektedir. Diğer taraftan düşük serum kolesterol düzeyleri sınırlılığı, ölümcül kaza risklerini, depresyonu, şiddet olaylarını ve intihar eğilimini artırdığını bildiren birçok çalışma mevcuttur.⁶²⁻⁶⁴ Özellikle yaşlı hastalarda düşük serum kolesterol düzeylerinin depresyona neden olduğu bildirilmiştir.⁶⁵

Lipit düşürücü girişimlerin (diyet ve farmakoterapi) meta-analizini yapan bir çalışmada değerlendirilen 6 randomize çalışmanın sonuçlarına göre, bu girişimler depresyon, intihar, şiddet ve kaza olasılıklarını artırmaktadır.⁵⁹

En sıklıkla kullanılan “statin” olan simvastatin ile depresyona bağlı işi bırakma arasında bir ilişki bulunduğu Fransız Gaz ve Elektrik Kuruluşu (Électricité de France-Gaz de France) tarafından gerçekleştirilen büyük bir projenin bir ayağı olan GAZEL (GAZEL Fransızca GAZ ve ELectricité kelimelerinin bir bileşimi olarak belirlenmiştir) çalışmasının bir bölümünde gösterilmiştir.⁶⁶ Diğer bir çalışmada ise HMG-CoA redüktaz inhibitörü ve özellikle simvastatin kullanımını takiben antidepresan kullanımında bir artış bulunmuştur.⁶⁷ Diğer taraftan bunun tam tersini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.⁶⁸ Pravastatin kullanımı ile resin kullanımının karşılaştırıldığı randomize bir klinik çalışmada, pravastatin kullanımının dislipidemik olarak anyon değiştirici reçine kullanımına göre depresyon sıklığını artırmadığı bildirilmiştir.⁶⁹ Ayrıca simvastatin, pravastatin ve plasebonun beyin aktivitesi üzerine etkileri karşılaştırıldığında her iki statinin de depresyona neden olmadığı gösterilmiştir.⁷⁰

Sonuç olarak, lipit düşürücü ajanlarla ve özellikle statinlerle depresyon geliştiğine dair kesin bir kanıya varmak güçtür; ancak özellikle yaşlı hastalarda kullanımlarında dikkatli olmak ve gelişebilecek herhangi bir ruh hali değişimini iyi değerlendirmek gerekmektedir.⁷¹

NON-STERÖİDAL ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) çok sık reçetelenen ve bu nedenle de yan etkileri sıklıkla bildirilen ilaç grubudur. Bu ilaçlar çok geniş

bir yelpazede endikedirler. Anti-inflamatuvar (romatoid artritte, dejeneratif eklem hastalıklarında), analjezik, antipiretik ve pıhtılaşmayı önleyici olarak genel kullanımlarının yanında kansere bağlı ağrılar, post-operatif ağrılar, proteinüri, dismenore, Alzheimer tipi senil demansı geciktirici/önleyici ve kistik fibroziste inflamatuvar komponenti geciktirici olarak da kullanımları vardır. NSAİİ’lerin en sık kullanılanları asetilsalisilik asit, indometazin, naproksen, ibuprofen, ketoprofen, sulindak ve diklofenaktır. NSAİİ’lere ait gastrointestinal, renal ve hepatic yan etkiler birçok olgu raporu ve çalışmada bildirilmiştir; ancak santral sinir sistemine ait yan etkilerini bildiren az sayıda olgu raporu mevcuttur. İlk olarak 1965 yılında Boyle, indometazinin iki hastada akut toksik psikoza neden olduğunu bildirmiştir.⁷² Daha sonra 1966 yılında Rothermich indometazinin 73 yaşındaki bir kadın hastada kişilik değişimine neden olduğunu rapor etmiştir.⁷³ Yine aynı yıl Thompson ve Percy dört hastada indometazin kullanımına bağlı depresyon geliştiğini ve bu hastaların ikisinde intihar eğilimi olduğunu bildirmiştir. Ayrıca yine indometazinin 73 yaşındaki bir kadın hastada duyuşsal ve görsel halüsinasyonlara neden olduğu, 52 yaşında bir erkek hastada epilepsi geliştirdiği ve 43 yaşında bir erkek hastada komaya neden olduğunu belirtmişlerdir.⁷⁴ İlerleyen yıllarda farklı iki olgu raporunda indometazinin biri 65, diğeri 80 yaşındaki iki kadın hastada paranoid psikoza neden olduğu rapor edilmiştir.^{75,76} Yine farklı iki olgu raporunda her ikisi de 53 yaşında olan iki erkek hastada sulindak kullanımı ile paranoid psikoz ve deliryum geliştiği bildirilmiştir.^{77,78} Goodwin ve Regan ibuprofen ve naproksenin yan etkilerini bildirdikleri bir olgu raporunda, ibuprofenin biri 82, diğeri 78 yaşında olan iki kadın hastada konsantrasyon güçlüğü, unutkanlık, uykusuzluk ve iritabiliteye neden olduğunu; ibuprofen kullanan 67 ve 76 yaşındaki 2 erkek hastada konsantrasyon güçlüğü ve depresyon gözlendiğini; naproksen kullanan 74 yaşındaki bir kadın hastada sırasıyla unutkanlık ve oryantasyon bozukluğu ve 67 yaşındaki bir kadın hastada depresyon, paranoya ve unutkanlık ortaya çıktığını; 71 yaşındaki bir erkek hastada konsantrasyon güçlüğü ve unutkanlık ve

73 yaşındaki bir kadın hastada sersemlik, unutkanlık ve konsantrasyon güçlüğü görüldüğünü bildirmiştir.⁷⁹ Griffith ve ark. ise, 37 yaşındaki bir erkek hastada ibuprofenin paranoid psikoz oluşturduğunu rapor etmişlerdir.⁸⁰ Schwartz ve Moura, 61 yaşındaki bir kadın hastada indometazin ile kişilik bozukluğu ve anksiyete bildirirken; Brownin naproksen ile 67 ve 55 yaşlarındaki iki erkek hastada depresyon ve hipomani, 42 ve 59 yaşlarındaki iki erkek hastada depresyon, paranoia ve intihar eğilimi görüldüğünü rapor etmiştir.^{81,82} Jiang ve Chang tarafından, diklofenak ve piroksikam kullanan romatoid artrit hastası 37 yaşındaki bir erkek hastada majör depresyon görüldüğünü, oluşan psikiyatrik semptomların fluoksetin ve trazodon kullanılarak çözülmeye çalışıldığı bildirmiştir. Yine aynı olgu raporunda naproksen, probenesid, ibufen ile beraber propranolol kullanan 56 yaşındaki bir erkek hastada majör depresyon görüldüğü; asetilsalisilik asit, asetaminofen ve rezepin kullanan ve 57 yaşında olan bir diğer erkek hastada majör depresyon belirlendiği, osteoartrit hastası olan 55 yaşında bir erkek hastada bipolar afektif bozukluğun ortaya çıktığı ve bu hastanın naproksen ile beraber ranitidin, atenolol, nitrogliserin, alprozolam, lorazepam ve moperon kullandığı; 51 yaşında göğüs ağrısı, migren ve sırt ağrısı olan bir kadında ise anksiyete ve panik atağın ortaya çıktığı ve bu hastanın mefenamik asit, asetaminofen, fluoksetin ve dihidroergotamin kullandığı bildirilmiştir.⁸³

Tüm bu olgu raporlarına göre, NSAİİ özellikle hassas bireylerde idiyosenkratik psikotik semptomları indüklemekte veya artırmakta, özellikle yaşlı kişilerde çeşitli psikotik ve nevrotik semptomlara neden olmaktadır.

KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler, 60 yıldan fazla bir süredir astım, artrit, dermatolojik hastalıklar, diyabet ve osteoporoz gibi farklı hastalıkların tedavilerinde farklı dozlarda kullanılmaktadır. Kortikosteroidlerin psikiyatrik yan etkileri ise uzun zamandır tartışılmaktadır.⁸⁴ Yaklaşık 55 yıl önce adrenokortikotropik hormon (ACTH) veya kortizon uy-

gulamasının duygusal ve davranışsal bozukluklara neden olduğu bildirilmiştir.⁸⁵ Daha sonraları yüksek kortikosteroid düzeylerinin Cushing sendromu, majör depresyon, Alzheimer hastalığı, anoreksia nervoza, şizofreni, Korsakoff psikozu ve serebrovasküler beyin hasarında kognitif zayıflamaya neden olduğu saptanmıştır.⁸⁶⁻⁹¹

Endojen olarak glukokortikoidler kortizol gibi birçok stres faktörüne karşı adrenal korteksten salınırlar. Dolaşımdaki glukokortikoidler, kortikotropin saliverici hormon (CRH) ve hipofiz ACTH'nin üretimini ve saliverilmesini kontrol ederler. Diğer taraftan glukokortikoidler nörotansmitter sistemlerini modüle ve beyinin birçok bölgesinin plastisitesini ve dolaşımını regüle ederler.⁹² Nöronların yaşam ve ölümünde, dendritik dallanmada, sinaps oluşumunda, glia hücrelerinde yapısal proteinlerin artışına ikincil haberci sistemlerin işlevinde rollerinin olduğu düşünülmektedir. Glukokortikoidlerin beyindeki miyelin içeriğini azalttığı, serotonin biyosentezini etkilediği ve beyinin norepinefrin alımını artırdığı bildirilmiştir.⁹³⁻⁹⁵ Kortikosteroidlerin kognitif zayıflamaya ve psikiyatrik bozukluklara neden olma mekanizmalarının altında, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksını etkilemeleri vardır.^{96,97} Nöropsikiyatrik açıdan ele alındığında kortikosteroidlerin beyindeki temel hedeflerinden biri hipokampüstür. Kısa süreli steroid kullanımı hipokampustaki nöronlarda geri dönüşlü bir atrofiye neden olmakta ve buna bağlı olarak verbal ve deklaratif belleği ilgilendiren bilişsel semptomlar ortaya çıkabilmektedir.⁹⁸ Beynin limbik bölgelerinin glukokortikoidlere kronik maruz kalması, nöropsikiyatrik ve nörofizyolojik değişimlere (EEG değişimleri gibi) ve geniş bir yelpazede nöroanatomiye değişimlere (kortikal atrofi, ventriküler genişleme, hipokampal dejenerasyon) neden olur.^{99,100} Özellikle ventriküler genişleme ve serebral atrofının kognitif zayıflamaya neden olduğu; glukokortikoidlerin neden olduğu kalsiyum kanal değişimleri ve eksitator amino asit değişimlerinin ise, glukokortikoidlerle ortaya çıkan diğer patolojik durumlara yol açtığı bildirilmiştir.¹⁰¹ Glukokortikoidlere bir hayat boyu kümülatif maruz kalmanın hipokampal nöronlarda ölüme yol açabileceği ve artmış

bazal glukokortikoid düzeylerinin hipokampal hasara neden olabileceği bildirilmiştir. İnsanlarda hasarın en önemli nedeninin glukokortikoidlerin hipokampus tarafından glukoz alımını ve kullanımını inhibe etmesi ve böylece hipokampal nöronal enerji metabolizmasını bozması olduğu gösterilmiştir.¹⁰²⁻¹⁰⁵ Diğer taraftan, glukokortikoid uygulanan sıçanlarda hipokampal nöronlarda dejenerasyon olduğu ve kortikosteroidlerin hem global, hem de spesifik kognitif etkilerinin olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁶ Ayrıca kortikosteroid enjeksiyonunun serotonin ve glutamat salıverilmesini artırdığı ve bu olayın pre- ve post-sinaptik olarak hipokampal hasara katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Sıçanlara yüksek doz kortikosteron uygulamasının hipokampusta beyin derive nörotrofik faktör (BDNF) ve nörotrofin 3 (NT-3) proteinlerinin mRNA düzeylerini artırdığı bildirilmiştir.^{105,106} Her iki protein de nöronal yaşam süresi ile ilişkilidir. Diğer taraftan plazma kortizol düzeyleri ve hafızanın depolanmasında rol alan uzun-dönem potensiyasyon işlemi arasında ters ilişki bulunmaktadır.¹⁰⁷

Kortikosteroid tedavisi gören hastalarda ajitasyon, mani/hipomani, kırılğan duygudurum, uykusuzluk, irritabilite, depresyon, psikoz ve deliryum gibi yan etkilerin sıklıkla görüldüğü bildirilmektedir. Bu etkilerin yaşla arttığına dair bir veri bulunamamıştır. Kadınlarda etkilerin daha sık ve şiddetli görüldüğü bildirilmiştir.^{108,109} Steroid kullanımını silik duygudurum değişikliklerinden acil müdahale gerektirecek psikotik ataklara kadar geniş bir yelpazede klinik tablolara yol açabilir.¹¹⁰ Yapılan çalışmalarda psikopatolojik bulguların görülme sıklığı %1,8 ile %57 arasında geniş bir aralıkta bulunmuştur.¹¹¹

Psikiyatrik bulguların gözlenmesinde en önemli faktörlerden biri dozdur. Kısa süreli steroid tedavisi sıklıkla duygudurumda yükselme sağlarken, uzun süreli steroid tedavisinin (örneğin; deksametazon ile uzun süreli tedavinin) hipotalamus-hipofiz-adrenal aksına etki ederek depresyona neden olduğu gösterilmiştir.¹¹² Depresyondaki hastalarda görülen deksametazon rezistansının hipokampusta glukokortikoid reseptörlerinin geçici azalması (down-regülasyonu)

sonucu ortaya çıktığı belirtilmiştir.¹⁰⁰ Diğer taraftan, steroidlerin de baskılamasının etiyojisi ve sürekliliğinde rolü olduğu bildirilmiştir.¹¹³ Steroid baskılamasının psikotik olmayan majör depresyonu olan hastaların genel durumunda düzelmeye sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda ACTH düzeylerinin belirgin bir şekilde yükselmediği, kortizol düzeyleri yüksek olduğu halde Cushing benzeri semptomlar göstermedikleri ve normal günlük sekresyon ritimlerinin bozulmadığı bildirilmiştir.¹¹⁴ Ancak psikotik majör depresyonu olan hastalarda hem kortizol hem de ACTH düzeylerinin yükseldiği, bu hastalarda psikotik olmayan depresyonu olanlara göre daha yüksek sıklıkla belirgin kognitif zayıflama görüldüğü belirtilmiştir.¹¹⁵

Kortikosteroid kullanımını takiben depresyon görülen hastalarda tedavi olarak kortikosteroid kullanımının bırakılması ve psikiyatrik semptomlara uygun antidepresan veya antipsikotik kullanılması önerilmektedir.¹⁰⁸ Ortaya çıkan psikiyatrik tabloya göre, iyileşme süresi farklılık gösterir. Deliryum gözlenen hastalarda iyileşme 1-2 gün içinde gerçekleşirken, psikotik tabloların gerilemesi 1 haftayı bulabilir. Duygudurum bozukluklarının gözlendiği olgularda iyileşme 6 haftaya kadar uzayabilir. Eğer steroid tedavisinin kesilmesi ile klinik iyileşme sağlanamıyorsa ya da steroid kullanımının yan etkileri göz ardı edilerek tedavinin devamı gerekiyorsa, gelişen psikiyatrik tabloya göre ilaç kullanılmalıdır. Çeşitli çalışmalarda trisiklik antidepresanların kortikosteroidlerle gelişen depresyonu artırdığı belirlendiği için, tedavide antidepresan olarak selektif serotonin geri alım inhibitörleri; bipolar hastalık/mani/hipomani gelişmişse lityum, valproik asit, karbamazepin veya lamotrijin ve antipsikotik olarak olanzapin kullanılabileceği bildirilmiştir.¹¹⁶

Boston Kolaboratif İlaç İzleme Programında, hastanede yatan ve prednizon kullanan 676 hastadan 21'inde akut psikiyatrik reaksiyon geliştiği, 2 hastada belirgin depresyon görüldüğü, 13 hastanın psikotik olarak değerlendirildiği, 6 hastada ise mani geliştiği belirtilmiştir. Uygunsuz öfori ve manik sendromun depresyondan daha belirgin görüldüğü, tüm hastalarda belirgin iyileşmenin

prednizonun dozunun azaltılmasıyla sağlandığı bildirilmiştir.¹¹² Gün aşırı steroid kullanımının ise psikolojik bozukluklara neden olmadığı belirtilmektedir.¹¹⁷ Kortikosteroid kullanımına bağlı yan etkilerin araştırıldığı bir çalışmada, 12 katılımcının 9'unda ağlama, iritabilite, sinirlilik, uykusuzluk, konfüzyon, farklı kişilik sergileme ve depresyonunun görüldüğü bildirilmiştir.¹¹⁸ Diğer taraftan anabolik steroidlerin saldırganlık, şiddet, mani, psikoz, intihar eğiliminde artış ve depresyona neden oldukları bildirilmiş ve anaboloik steroidler ile depresyon ilişkisi iki çalışma ile gösterilmiştir.¹¹⁹ Anabolik steroidlerin yüksek konsantrasyonlarda nöronlarda apoptotik etkili oldukları ve bunun geri dönüşsüz nöropsikiyatrik toksisiteye yol açtığı bildirilmiştir.¹²⁰

SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR MODÜLE EDİCİLER

Klomifen, femarel, ormeloksefen, raloksifen, tamoksifen ve toremifen gibi selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) farklı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlardır ve östrojenlerin hedefi olan dokularda östrojen agonisti ve/veya antagonisti olarak davranarak ruh halini etkilemektedirler. Östrojenin serotonin ve norepinefrin aktivitesini artırdığı ve östrojen uygulamasının postmenopozal dönemdeki kadınlarda ruh halinin düzelmesine yardımcı olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle östrojen agonistlerinin veya antagonistlerinin ruh halini etkileyebildikleri bildirilmiştir.¹²¹

Bu ilaçlardan tamoksifen meme kanserinin tedavisinde kullanılır. Kemik ve uterusu agonist etki yaparken, meme dokusunda östrojen antagonisti olarak etki gösterir. Thompson ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, tamoksifenin ruh halini etkilediği ve depresyona yol açabileceği bildirilmiştir.¹²² Diğer taraftan, Breuer ve Anderson, tamoksifenin yaşlı hastalarda demans, depresyon ve bağımlılık durumlarını artırdığını bildirmişlerdir; ancak yapılan kontrollü çalışmalar bu ilişkiyi doğrulamamıştır.¹²³⁻¹²⁵

Raloksifen osteoporoz ve meme kanseri tedavisinde kullanılan ve kemikte östrojen agonisti, uterus ve memede östrojen antagonisti olarak etki gösteren bir SERM'dir. Yapılan çalışmalarda ralok-

sifenin ruh hali üzerine yan bir etkisi belirlenememiştir.¹²⁶

H₂ RESEPTÖR BLOKERLERİ

Peptik ülser, gastro-özofageal reflü ve Zollinger-Ellison sendromunda sıklıkla kullanılan H₂-reseptör blokerlerinin kan-beyin engelini aştıkları ve nöropsikiyatrik etkilere neden oldukları bildirilmiştir.¹²⁷

Simetidin ve daha az sıklıkla da ranitidinin geri-dönüşlü, hızlı ve doz-bağımlı olarak konfüzyon, sersemlik, deliryum ve halüsinasyonlara neden oldukları saptanmıştır. Bu yan etkiler özellikle başka ilaç kullanan ve nörobiyolojik hastalığı olan yaşlı hastalarda, renal ve hepatik yetmezliği olanlarda daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle simetidin metaboliti olan simetidin sülfoksitin belirgin şekilde yan etki oluşturduğu bildirilmektedir.^{128,129} Simetidin kullanımına başlandıktan sonraki 2-3 hafta içerisinde depresyonun ortaya çıktığı ve ilacın bırakılmasını takiben 2-10 gün içinde ortadan kalktığı rapor edilmiştir.¹³⁰ Simetidin erkeklerde seksüel fonksiyon kaybı ve buna bağlı depresyon yaratabileceği de bildirilmiştir.^{131,132} Daha sonra benzer etkiler nöropsikiyatrik etkilerinin olmadığı düşünülen ranitidin ile de gösterilmiştir. Ranitidin kullananların %1-5'inde benzer etkilerin görüldüğü, ancak ilacın kullanımından sonra depresyonun daha geç ortaya çıktığı (4-8 hafta) ve ilacın bırakılması ile 7-14 günde ortadan kalktığına dair raporlar bulunmaktadır.^{133,134} Ranitidin kullanım sıklığı dikkate alındığında bu durum özellikle yaşlılar açısından oldukça önemlidir.

Robins ve ark. tarafından yapılan çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada, ülser hastası olan ancak sistemik hastalığı bulunmayan bireylere 4 hafta süresince günde 2 kez 150 mg ranitidin uygulamasının belirgin depresyon ve ruh hali değişikliği yapmadığı, aksine ruh halinde düzelmeye sağladığı bildirilmiştir.¹³⁵ Hastanede yatan ülser hastalarında yapılan bir başka çalışmada H₂-reseptör blokeri kullanımı ile depresyon arasında bir ilişkiye rastlanamamıştır.¹³⁶

H₂ reseptör blokerleri ve depresyon arasındaki ilişkiyi araştıran birçok olgu raporu bulun-

maktadır. Simetidin kullanan genç bir hastada görülen libido kaybı, belirgin depresyon, mental konfüzyon ve nörolojik semptomlar, ilacın bırakılmasıyla ortadan kalkmıştır.¹³⁷ Ciddi reflü özofajiti olan 74 yaşında bir kadın hastada günde 2 kez 150 mg ranitidin kullanımı ile depresyon gözlenmiş, ilaç 28. günde kesilerek omeprazol kullanımına başlanmış ve hastanın ruh hali lityum kullanımı ile 40. günde iyileşmeye başlamış, 46. günde belirgin bir düzelme görülmüştür. Diğer taraftan gastrik ülseri olan 70 yaşında bir kadın hastada günde 2 kez 150 mg ranitidin kullanımı ile ciddi depresyon görülmüş, ilaç 63. günde kesilmiş ve sukralfata başlanmış, ruh hali değişimlerini önlemek için dotiepin kullanılmış, depresyon belirtileri 74. günde düzelmeye başlamış, 79. günde belirgin bir düzelme görülmüştür. Yetmiş yaşında bir başka hastaya günde 2 kez 150 mg ranitidin başlanmasıyla 6 hafta sonra hastada depresif semptomlar (depresif ruh hali, hayattan zevk almama, dikkat eksikliği, erken uyanma, anoreksi, kilo kaybı, inaktivite) görülmeye başlanmış, ilaç değiştirilerek alüminyum ve magnezyum sülfat içeren bir ilaca başlanmış, hastanın durumu ranitidin bırakılmasının 21. gününde düzelmeye başlamış, 23. günde belirgin bir düzelme görülmüştür.¹³⁸

α-İNTERFERONLAR

Bilindiği üzere α-interferonlar hepatit C ve kanser kemoterapisinde kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda α-interferon kullanımı ile depresif durum arasında ilişki gösterilmişken, bazılarında böyle bir ilişkiye rastlanamamıştır.¹³⁹⁻¹⁴² Fontana ve ark.nın yaptığı bir çalışmada interferon/ribavirin kullanan 26 hastanın 15 (%58)'inde depresyon, anksiyete ve somatizasyon görülmüştür.¹⁴³ Gochee ve ark.nın interferon tedavisi gören 110 hepatit C hastasında yaptığı çalışmada, hastaların apolipoprotein E genotipleri değerlendirilmiş ve ε-4 alleli olanlarda irritabilite, sinirlilik, anksiyete ve diğer ruh hali değişikliklerine daha sık rastlandığı bildirilmiştir.¹⁴⁴ Hoffman ve ark. interferon/ribavirin kullanan 4 hepatit C hastasında ruh hali değişimini rapor etmişlerdir. Bu hastalar olanzapin kullanımı ile tedavi edilmişlerdir.¹⁴⁵ Gleason ve Yates ise he-

patit C hastası olan ve interferon kullanan 5 kişide depresyon geliştiğini rapor etmişlerdir.¹⁴⁶ Farah, hepatit C hastası olan ve interferon kullanan kişilerde yüksek doz (40 mg) sitalopram ile hızlı bir tedavinin sağlanabileceğini belirtmiştir.¹⁴⁷ Gleason ve ark., interferon kullanan 15 hepatit C hastasında normal dozlarda (20-30 mg/gün) sitalopram kullanımının iyi bir tedavi sağlandığını ve yüksek dozlarda sitaloprama gerek olmadığını bildirmişlerdir.¹⁴⁸

İNTERLÖKİN-2

İnterlökin (IL)-2, özellikle malign melanoma ve renal hücre kanserlerinde kullanılmaktadır. Walker ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü bir klinik çalışmada, IL-2 tedavisi gören 17 ileri evre kolorektal kanser hastasında depresyon sıklığının diğer kemoterapi ajanları (5-florourasil, lökovirin) kullananlara göre daha yüksek olduğu ve tedavinin ilk haftasından itibaren depresif semptomların başladığı belirtilmiştir. Bu hastalarda kognitif sorunlara, güçsüzlük ve iştah değişimlerine rastlanılmıştır.¹⁴⁹ Diğer taraftan kanser tedavisinde IL-2 ile beraber α-interferon kullanımının depresyon sıklığını artırabileceği bildirilmiştir.¹⁵⁰

ANTİTÜBERKÜLOZ İLAÇLAR

Yaklaşık 70 yıldır antitüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçların psikiyatrik komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir.¹⁵¹ Özellikle sikloserin ve izoniazid ile belirgin psikiyatrik değişiklikler olduğu bildirilmekle beraber, etiyonamid/protiyoamid, etambutol ve florokinolonlar ile de ilgili olgu raporları mevcuttur.¹⁵² Tüberküloz kemoterapisi gören hastaların %14,9'unda nörotoksik etkiler görülmektedir.¹⁵³

Sikloserin kullanan hastalarda %9.7-50 arası sıklıkta halüsinasyonlar, öfori, anksiyete, davranışsal bozukluklar, depresyon ve intihar eğilimi/girişimi görülmüştür.^{154,155} Sikloserinle görülen nörotoksitenin nedeni ilacın kan-beyin engelini aşıp, santral sinir sisteminde glutamik karboksilazı inhibe ederek γ-aminobütirik asit (GABA) üretimini engellemesidir.¹⁵⁵ Sikloserinle nörotoksitenin ortaya çıkmasındaki en önemli faktör dozdur.

İlacın yüksek dozda kullanılması ve beraberinde izoniazid, etiyonamid/protiyoamid ve etambutol gibi ilaçların alınması Santral sinir sistemi etkilerini artırır. Eğer sikloserin kullanımıyla görülen ciddi psikiyatrik semptomlar ilk 3 ay içinde ortaya çıkar ve psikiyatrik değişimler görülürse, ilaç kullanımını hemen kesilir. Kullanım bırakıldıktan sonra mental durum normale döner ve semptomlar tekrarlamaz.^{156,157}

Nörotoksik etkili olan bir diğer antitüberküloz ajan izoniaziddir. İsoniazid halen tüberküloz tedavisinde ilk başvuru ilaçların başında gelmektedir. İsoniazid kullanımına bağlı depresyon, iritabilite, obsesif-kompulsif nevroz ve intihar teşebbüsü görülme sıklığı daha azdır. Diyabet, hepatik yetmezlik ve hipertiroidi olan, alkolik ve geçmişte psikiyatrik sorunları olan özellikle 50 yaş üstündeki bireylerin izoniazidi dikkatli kullanması gerekir.¹⁵⁸

Etiyonamid/protiyoamid ile de depresyon, anksiyete, psikoz ve intihar eğiliminin gözlemlendiğine dair birçok olgu raporu bulunmaktadır.¹⁵⁹⁻¹⁶² İsoniazid ve etiyonamid/propiyonamidin benzer mekanizmalarla nörotoksositeye neden oldukları düşünülmektedir.¹⁶² Diğer taraftan etambutolün de mani, konfüzyon ve psikoza neden olduğu bildirilmiştir, ancak etki mekanizması hakkında yeterli veri yoktur.^{159,163-165}

Tüberküloz tedavisinde kullanılan florokinolonların da psikoz, depresyon, deliryum ve kabuslara neden olduğu bildirilmiştir.¹⁶⁶⁻¹⁶⁹ Hollweg ve ark. tarafından siprofloksasin veya ofloksasin kullanan 4189 hastada %0,7 sıklıkla psikiyatrik sorunlar gözlenmiştir. Bu çalışmada ileri yaşlardaki hastalarda deliryum ve paronoya sıklığının daha yüksek olduğu görülürken, genç hastalarda depresif ve manik sendromların daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Kinolonlarla indüklenen psikiyatrik bozukluklarda hepatik ve renal yetmezlikler, beraberinde başka bir antibiyotiğin veya immünosupresanın kullanımı, hastada önceden psikiyatrik sorunların varlığı risk faktörüdür.¹⁷⁰

Tüberkülozun kendisinin de psikolojik sorunlar açısından bir risk faktörü olduğu bilinmektedir

ve sanatoryumda yatan hastalarda yapılan çalışmalarda hastalığın depresyon, anksiyete ve intihar düşüncesine neden olabileceği gözlenmiştir. Antitüberküloz ilaçların neden olduğu psikolojik sorunlara hastaların sosyal stigmatı, çevresine enfeksiyon yayma riski nedeniyle korku ve suçluluk duygusu, kronik ve hayatı tehdit eden bir hastalıkla yaşamının getirdiği sosyo-ekonomik ve psikolojik yük ve başka bir bireye muhtaç olma korkusu eklenmesi ile ortaya çıkabilecek depresyonun ve diğer psikolojik sorunların boyutlarında artış görülebilir ve bu durum hastaların iyileşme süreçlerini ve genel durumlarını olumsuz etkileyebilir.¹⁵¹

DİĞER İLAÇLAR

Depresyona neden olduğu çeşitli olgu raporlarıyla bildirilmiş diğer ilaç veya ilaç grupları şunlardır:⁷ Bromokriptin, antineoplastik ilaçlar (vinblastin, vinkristin), antiviral ilaçlar (asiklovir), barbitüratlar (butabarbitol, fenobarbitol, sekobarbitol), benzodiazepinler (alprazolam, diazepam, klonazepam, lorazepam, oksazepam klordiazepoksit, flurazepam, temazepam), bupropion, karbamazepin, trisiklik antidepresanlar (amitriptilin)

SONUÇ

Yaşlılarda ortaya çıkan hastalıkların ve özellikle de ilaçla indüklenen depresyonun tanısının konması oldukça güçtür.¹⁷¹ Yaşlılarda ortaya çıkabilecek depresyonun birçok nedeni olabilir. Bu nedenlerin başında yaşlanmanın getirdiği temel sorunlar yer almaktadır.¹⁷² Yaşla beraber artan hastalıklar ve bunların tedavisinde kullanılan ilaçlar ve özellikle de polifarmasinin depresyon ve benzeri etkilerinin olması muhtemeldir. Bu nedenle depresyon belirtileri görülen yaşlı hastada bu durumun nedenini araştırmak gerekmektedir. Hastanın yaşama tarzı (kendi evinde, bir yakının evinde veya bakımevinde yaşama), aileden veya yakın çevreden bir kayıp, son zamanlarda başından geçen kötü bir olay ve sağlık sorunları (yatalak olma, bir destekle yürüme, hareket sorunları) değerlendirilmelidir. Ayrıca hastanın kullandığı ilaçların depresyon yapıcı etkisinin olup olmadığı belirlenmelidir. Eğer yaşlının kullandığı ilaçlar

depresyon etmeni olarak bulunmuşsa, yarar-zarar değerlendirmesi yapılmalı, uygunsa depresyona neden olan ilaç kesilmeli veya yerine uygun başka bir ilaç kullanması önerilmelidir. Diğer taraftan, genetik polimorfizme bağlı olarak kullanılan ilaçların yan etkilerinin ortaya çıkma veya şiddetlenmesi mümkündür.¹⁷³ Gerek ilaç metabolize edici enzimlerde, gerekse ilaç reseptörlerinde görülen polimorfizmin ilacın toksik etki oluşturma potansiyelini artırabileceği bilinmektedir. Örneğin; N-asetil transferaz (NAT) polimorfizmlerinin izo-

niazidin toksisitesini etkilediği bilinmektedir.¹⁷⁴ Kortikosteroidler ile görülen depresyonda kortikosteroid reseptör polimorfizmlerinin önemli olduğu bildirilmiştir.¹⁷⁵ Diğer taraftan kalsiyum kanal blokerlerinin neden olduğu depresyonda kalsiyum kanal polimorfizmlerinin etkili olabileceği belirtilmiştir.¹⁷⁶ Özellikle yaşlı hastalarda görülen depresyonun polimorfizme bağlı bir mekanizma ile mi görüldüğü, yoksa ilaçla mı indüklendiğini belirlemek ve buna göre bir tedavi uygulamak gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- McHugh PR. Neurobiologic and behavioral diseases. Section 2. Disorders of cerebral function. Psychological illness in medical practice. In: Wyngaarden JB, Smith LH, eds. Cecil Textbook of Medicine. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1984. p.1971-2015.
- Flint AJ. Pharmacological treatment of depression in late life. *Can Med Assoc* 1997;157(8):1061-7.
- Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in older adults. *Annu Rev Clin Psychol* 2009;5:363-89.
- Pitt B. Loss in late life. *BMJ* 1998;316(7142):1452-4.
- Karim S, Byrne EJ. Treatment of psychosis in elderly people. *Adv Psych Treat* 2005 11:286-96.
- Patten SB, Barbui C. Drug-induced depression: a systematic review to inform clinical practice. *Psychother Psychosom* 2004;73(4):207-15.
- Kotlyar M, Dysken M, Adson DE. Update on drug-induced depression in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005;3(4):288-300.
- Baldessarini RJ. Current status of antidepressants: clinical pharmacology and therapy. *J Clin Psychiatry* 1989;50(4):117-26.
- Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161(9):1537-47.
- Poolsup N, Li Wan Po A, Knight TL. Pharmacogenetics and psychopharmacotherapy. *J Clin Pharm Ther* 2000;25(3): 197-220.
- Aymanns C, Keller F, Maus S, Hartmann B, Czock D. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(2): 314-27.
- Gareri P, Stilo G, Bevacqua I, Mattace R, Ferreri G, De Sarro G. Antidepressant drugs in the elderly. *Gen Pharmacol* 1998;30(4):465-75.
- McInnes GT, Brodie MJ. Drug interactions that matter. A critical reappraisal. *Drugs* 1988;36(1):83-110.
- Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem* 2010;17(6):571-84.
- Ben-Noun L. Drug-induced respiratory disorders: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2000;23(2):143-64.
- Waal HJ. Propranolol-induced depression. *Br Med J* 1967;2(5543):50.
- Reiter S, Adler L, Angrist B, Corwin J, Rotrosen J. Atenolol and propranolol in neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7(4):279-80.
- Avorn J, Everitt DE, Weiss S. Increased antidepressant use in patients prescribed beta-blockers. *JAMA* 1986;255(3):357-60.
- Duch S, Duch C, Pastó L, Ferrer P. Changes in depressive status associated with topical beta-blockers. *Int Ophthalmol* 1992;16(4-5):331-5.
- Pérez-Stable EJ, Halliday R, Gardiner PS, Baron RB, Hauck WW, Acree M, et al. The effects of propranolol on cognitive function and quality of life: a randomized trial among patients with diastolic hypertension. *Am J Med* 2000;108(5):359-65.
- Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002;288(3):351-7.
- Keller S, Frishman WH. Neuropsychiatric effects of cardiovascular drug therapy. *Cardiol Rev* 2003;11(2):73-93.
- Louis WJ, Mander AG, Dawson M, O'Callaghan C, Conway EL. Use of computerized neuropsychological tests (CANTAB) to assess cognitive effects of antihypertensive drugs in the elderly. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. J Hypertens* 1999;17(12 Pt 2):1813-9.
- Zubenko GS, Cohen BM, Lipinski JF Jr, Jonas JM. Clonidine in the treatment of mania and mixed bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1984;141(12):1617-8.
- Germain L, Chouinard G. Treatment of recurrent unipolar major depression with captopril. *Biol Psychiatry* 1988;23(6): 637-41.
- Patten SB, Williams JV, Love EJ. Case-control studies of cardiovascular medications as risk factors for clinically diagnosed depressive disorders in a -hospitalized population. *Can J Psychiatry* 1996;41(7):469-76.
- Rathmann W, Haastert B, Roseman JM, Giani G. Cardiovascular drug prescriptions and risk of depression in diabetic patients. *J Clin Epidemiol* 1999;52(11):1103-9.
- Stanton AV. Calcium channel blockers. The jury is still out on whether they cause heart attacks and suicide. *BMJ* 1998;316(7143):1471-3.
- Lindberg G, Bengefors K, Rånstam J, Rånstam L, Melander A. Use of calcium channel blockers and risk of suicide: ecological findings confirmed in population based cohort study. *BMJ* 1998;316(7133):741-5.
- Patten SB, Love EJ. Can drugs cause depression? A review of the evidence. *J Psychiatry Neurosci* 1993;18(3):92-102.

31. Curb JD, Schneider K, Taylor JO, Maxwell M, Shulman N. Antihypertensive drug side effects in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Hypertension* 1988;11(3 Pt 2):1151-5.
32. Webster J, Koch HF. Aspects of tolerability of centrally acting antihypertensive drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;27(Suppl 3):S49-54.
33. Quetsch RM, Achor RW, Litin EM, Faucett RL. Depressive reactions in hypertensive patients; a comparison of those treated with Rauwolfia and those receiving no specific antihypertensive treatment. *Circulation* 1959;19(3):366-75.
34. Lemieux G, Davignon A, Genest J. Depressive states during Rauwolfia therapy for arterial hypertension; a report of 30 cases. *Canadian Med Assoc J* 1956; 74(7): 522-6.
35. Patten SB, Love EJ. Drug-induced depression. Incidence, avoidance and management. *Drug Saf* 1994;10(3):203-19.
36. Baumeister AA, Hawkins MF, Uzelac SM. The myth of reserpine-induced depression: role in the historical development of the monoamine hypothesis. *J Hist Neurosci* 2003;12(2):207-20.
37. Song YH, Terao T, Shiraishi Y, Nakamura J. Digitalis intoxication misdiagnosed as depression--revisited. *Psychosomatics* 2001;42(4):369-70.
38. Dubnow MH, Burchell HB. A comparison of digitalis intoxication in two separate periods. *Ann Intern Med* 1965;62:956-65.
39. Cohen BM. Medical progress: digitalis poisoning and its treatment. *N Eng J Med* 1962;246(7):225.
40. Stults BM. Digoxin use in the elderly. *J Am Gen Soc* 1982;30(3):158-64.
41. Portnoi VA. Digitalis delirium in elderly patients. *J Clin Pharmacol* 1979;19(11-12):747-50.
42. Grubb BP. Digitalis delirium in an elderly woman. *Postgrad Med* 1987; 81(8): 329-30.
43. Eisendrath SJ, Sweeney MA. Toxic neuropsychiatric effects of digoxin at therapeutic serum concentrations. *Am J Psychiatry* 1987;144(4):506-7.
44. Shear MK, Sacks MH. Digitalis delirium: report of two cases. *Am J Psychiatry* 1978; 135(1):109-10.
45. Carney MW, Rapp S, Pearce K. Digoxin toxicity presenting with psychosis in a patient with chronic phobic anxiety. *Clin Neuropharmacol* 1985;8(2):193-6.
46. Chyrek R, Jabłocka A, Pupek-Musialik D, Lowicki Z. [Digoxin as a cause of chromatopsia and depression in a patient with heart failure and hyperthyroidism]. *Pol Merkur Lekarski* 2000;9(50):563-4.
47. Hamerman D. Perspectives in geriatric medicine of importance to the psychiatrist. *Bull N Y Acad Med* 1985;61(3):298-303.
48. Rabinovitz M, Rosenfeld JB, Garty M, Munitz H, Shmueli H. Delirium due to digoxin intoxication--a reminder. *Isr J Med Sci* 1987;23 (12): 1252-3.
49. Volpe BT, Soave R. Formed visual hallucinations as digitalis toxicity. *Ann Intern Med* 1979;91(6):865-6.
50. Rose JD. Disturbed hypothalamic control of Na,K-ATPase: a cause of somatic symptoms of depression. *Med Hypotheses* 1986;19 (2):179-83.
51. Xydakis AM, Jones PH. Toxicity of antilipidemic agents: facts and fictions. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5(5):403-10.
52. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295(13):1556-65.
53. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000;356(9242):1627-31.
54. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000;57(10):1439-43.
55. Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA* 2006;295(1):74-80.
56. Gupta A, Guyomard V, Zaman MJ, Rehman HU, Myint PK. Systematic review on evidence of the effectiveness of cholesterol-lowering drugs. *Adv Ther* 2010;27(6): 348-64.
57. Huffman JC, Stern TA. Neuropsychiatric consequences of cardiovascular medications. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9(1):29-45.
58. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991;303 (6797):276-82.
59. Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ* 1990;301(6747):309-14.
60. Haag M. Essential fatty acids and the brain. *Can J Psychiatry* 2003;48(3):195-203.
61. Manfredi G, Beal MF. The role of mitochondria in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Brain Pathol* 2000;10(3): 462-72.
62. Murphy JM, Monson RR, Olivier DC, Sobol AM, Pratt LA, Leighton AH. Mortality risk and psychiatric disorders. Results of a general physician survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1989;24(3):134-42.
63. Smith GD, Song F, Sheldon TA. Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk. *BMJ* 1993; 306(6889):1367-73.
64. Morgan RE, Palinkas LA, Barrett-Connor EL, Wingard DL. Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *Lancet*. 1993;341(8837):75-9.
65. Brown SL, Salive ME, Harris TB, Simonsick EM, Guralnik JM, Kohout FJ. Low cholesterol concentrations and severe depressive symptoms in elderly people. *BMJ* 1994;308 (6940): 1328-32.
66. Boumendil E, Tubert-Bitter P. Depression-induced absenteeism in relation to antihyperlipidemic treatment: a study using GAZEL cohort data. *Epidemiology* 1995;6 (3):322-5.
67. Lindberg G, Hallas J. Cholesterol-lowering drugs and antidepressants--a study of prescription symmetry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1998;7(6):399-402.
68. Young-Xu Y, Chan KA, Liao JK, Ravid S, Blatt CM. Long-term statin use and psychological well-being. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4):690-7.
69. Kassler-Taub K, Woodward T, Markowitz JS. Depressive symptoms and pravastatin. *Lancet* 1993;341(8841):371-2.
70. Harrison RW, Ashton CH. Do cholesterol-lowering agents affect brain activity? A comparison of simvastatin, pravastatin, and placebo in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37(3):231-6.
71. While A, Keen L. The effects of statins on mood: A review of the literature. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2010. doi:10.1016/j.ejcnurse.2010.08.008.
72. Boyle AC. Indomethacin and peptic ulcer. *Br Med J* 1965;1(5443):1191.
73. Rothermich NO. An extended study of indomethacin. II. Clinical therapy. *JAMA* 1966; 195(13):1102-6.
74. Thompson M, Percy JS. Further experience with indomethacin in the treatment of rheumatic disorders. *Br Med J* 1966;1(5479):80-3.
75. Carney MW. Paranoid psychosis with indomethacin. *Br Med J* 1977;2(6093):994-5.
76. Gotz V. Paranoid psychosis with indomethacin. *Br Med J* 1978;1(6104):49.
77. Kruijs R, Barger R. Paranoid psychosis with sulindac. *JAMA* 1980;243(14):1420.
78. Thornton TL. Delirium associated with sulindac. *JAMA* 1980;243(16):1630-1.

79. Goodwin JS, Regan M. Cognitive dysfunction associated with naproxen and ibuprofen in the elderly. *Arthritis Rheum* 1982;25(8):1013-5.
80. Griffith JD, Smith CH, Smith RC. Paranoid psychosis in a patient receiving ibuprofen, a prostaglandin synthesis inhibitor: case report. *J Clin Psychiatry* 1982 ;43(12):499-500.
81. Schwartz JI, Moura RJ. Severe depersonalization and anxiety associated with indomethacin. *South Med J* 1983;76(5): 679-80.
82. Browning CH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and severe psychiatric side effects. *Int J Psychiatry Med* 1996;26(1): 25-34.
83. Jiang HK, Chang DM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs with adverse psychiatric reactions: five case reports. *Clin Rheumatol* 1999; 18(4):339-45.
84. Pariante CM. Risk factors for development of depression and psychosis. Glucocorticoid receptors and pituitary implications for treatment with antidepressant and glucocorticoids. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1179: 144-52.
85. Quarton GC, Clark LD, Cobb S, Bauer W. Mental disturbances associated with ACTH and cortisone: a review of explanatory hypotheses. *Medicine (Baltimore)* 1955;34(1): 13-50.
86. Wolkowitz OM, Burke H, Epel ES, Reus VI. Glucocorticoids. Mood, memory, and mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1179:19-40.
87. Carpenter WT Jr, Gruen PH. Cortisol's effects on human mental functioning. *J Clin Psychopharmacol* 1982;2(2):91-101.
88. Reus VI, Joseph M, Dallman M. Regulation of ACTH and cortisol in depression. *Peptides* 1983;4(5):785-8.
89. Alexandraki KI, Grossman AB. Novel insights in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010;92(Suppl 1):35-43.
90. Wolkowitz OM, Reus VI, Weingartner H, Thompson K, Breier A, Doran A, et al. Cognitive effects of corticosteroids. *Am J Psychiatry* 1990;147(10):1297-303.
91. Martignoni E, Costa A, Sinfiorani E, Liuzzi A, Chiodini P, Mauri M, et al. The brain as a target for adrenocortical steroids: cognitive implications. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17(4):343-54.
92. Mitchell AJ. Dexamethasone suppression test and depression prognosis. *Am J Psychiatry* 1995;152(1):154-5.
93. Mitchell AJ, Denning TR. Depression-related cognitive impairment: possibilities for its pharmacological treatment. *J Affect Disord* 1996; 36(3-4):79-87.
94. McEwen BS, de Leon MJ, Lupien SJ, Meaney MJ. Corticosteroids, the aging brain and cognition. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10(3): 92-6.
95. Orchinik M, Weiland NG, McEwen BS. Adrenalectomy selectively regulates GABAA receptor subunit expression in the hippocampus. *Mol Cell Neurosci* 1994;5(5): 451-8.
96. Meyer JS. Biochemical effects of corticosteroids on neural tissues. *Physiol Rev* 1985; 65(4):946-1020.
97. De Kloet ER, Sutanto W, Rots N, van Haarst A, van den Berg D, Oitzl M, et al. Plasticity and function of brain corticosteroid receptors during aging. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 125(Suppl 1):65-72.
98. Patten SB, Love EJ. Drug-induced depression. *Psychother Psychosom* 1997;66(2):63-73.
99. Walsh BT, Lo ES, Cooper T, Lindy DC, Roose SP, Gladis M, et al. Dexamethasone suppression test and plasma dexamethasone levels in bulimia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44(9):797-800.
100. Lupien SJ, McEwen BS. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res Rev* 1997;24(1):1-27.
101. Sapolsky RM. A mechanism for glucocorticoid toxicity in the hippocampus: increased neuronal vulnerability to metabolic insults. *J Neurosci* 1985;5(5):1228-32.
102. Sapolsky RM. Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: reversal by supplementation with brain fuels. *J Neurosci* 1986;6(8):2240-4.
103. McEwen BS. Glucocorticoid receptors in the brain. *Hosp Pract (Off Ed)* 1988;23(8):107-11.
104. Horner HC, Packan DR, Sapolsky RM. Glucocorticoids inhibit glucose transport in cultured hippocampal neurons and glia. *Neuroendocrinology* 1990;52(1):57-64.
105. Virgin CE Jr, Ha TP, Packan DR, Tombaugh GC, Yang SH, Horner HC, et al. Glucocorticoids inhibit glucose transport and glutamate uptake in hippocampal astrocytes: implications for glucocorticoid neurotoxicity. *J Neurochem* 1991;57(4): 422-8.
106. Freo U, Holloway HW, Kalogeris K, Rapoport SI, Soncrant TT. Adrenalectomy or metyrapone-pretreatment abolishes cerebral metabolic responses to the serotonin agonist 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane (DOI) in the hippocampus. *Brain Res* 1992; 586(2):256-64.
107. de Leon MJ, McRae T, Rusinek H, Convit A, De Santi S, Tarshish C, et al. Cortisol reduces hippocampal glucose metabolism in normal elderly, but not in Alzheimer's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82 (10):3251-9.
108. Belanoff JK, Kalehzan M, Sund B, Fleming Ficek SK, Schatzberg AF. Cortisol activity and cognitive changes in psychotic major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158 (10): 1612-6.
109. Pavlides C, Watanabe Y, McEwen BS. Effects of glucocorticoids on hippocampal long-term potentiation. *Hippocampus* 1993;3(2): 183-92.
110. Cerullo MA. Expect psychiatric side effects from corticosteroid use in the elderly. *Geriatrics* 2008;63(1):15-8.
111. Brody S. Psychiatric observations in patients treated with cortisone and ACTH. *Psychosom Med* 1952;14(2):94-103.
112. Lewis DA, Smith RA. Steroid induced psychiatric symptoms. *J Affect Disorders* 1983;5(4): 319-32.
113. Thomas W, Michael B. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1361-7.
114. [No authors listed]. Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. *Clin Pharmacol Ther* 1972;13(5):694-8.
115. Murphy BE. Steroids and depression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991;38(5):537-59.
116. Thase ME, Dubé S, Bowler K, Howland RH, Myers JE, Friedman E, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity and response to cognitive behavior therapy in unmedicated, hospitalized depressed patients. *Am J Psychiatry* 1996;153(7):886-91.
117. Schatzberg AF, Posener JA, DeBattista C, Kalehzan BM, Rothschild AJ, Shear PK. Neuropsychological deficits in psychotic versus nonpsychotic major depression and no mental illness. *Am J Psychiatry* 2000;157(7):1095-100.
118. Siegal TP. Lithium for steroid-induced psychosis. *N Engl J Med* 1978; 299(3): 155-6.
119. Cordess C, Folstein M, Drachman D. Psychiatric effects of alternate day steroid therapy. *Br J Psychiatry* 1981;138:504-6.
120. Wolkowitz OM. Prospective controlled studies of the behavioral and biological effects of exogenous corticosteroids. *Psychoneuroendocrinology* 1994;19(3):233-55.
121. Trenton AJ, Currier GW. Behavioural manifestations of anabolic steroid use. *CNS Drugs* 2005;19(7):571-95.
122. Thompson DS, Spanier CA, Vogel VG. The Relationship Between Tamoxifen, Estrogen, and Depressive Symptoms. *Breast J* 1999;5(6):375-382.

123. Breuer B, Anderson R. The relationship of tamoxifen with dementia, depression, and dependence in activities of daily living in elderly nursing home residents. *Women Health* 2000;31(1):71-85.
124. Kanayama G, Hudson JI, Pope HG Jr. Long-term psychiatric and medical consequences of anabolic-androgenic steroid abuse: a looming public health concern? *Drug Alcohol Depend* 2008;98(1-2):1-12.
125. Day R, Ganz PA, Costantino JP. Tamoxifen and depression: more evidence from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project's Breast Cancer Prevention (P-1) Randomized Study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(21):1615-23.
126. Grigoriadis S, Kennedy SH, Srinivisan J, McIntyre RS, Fulton K. Antidepressant augmentation with raloxifene. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(1):96-8.
127. Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010;38(11): 2222-8.
128. Sax MJ. Clinically important adverse effects and drug interactions with H2-receptor antagonists: an update. *Pharmacotherapy* 1987;7(6 Pt 2):110S-115S.
129. Totte J, Scharpe S, Verkerk R, Neels H, Vanhaeverbeek M, Smits S, Rousseau JJ. Neurological dysfunction associated with abnormal levels of cimetidine metabolite. *Lancet* 1981;1(8228):1047.
130. Russell WL, Lopez LM. Cimetidine-induced mental status changes: case report and literature review. *Am J Hosp Pharm* 1980;37(12): 1667-71.
131. Billings RF, Tang SW, Rakoff VM. Depression associated with cimetidine. *Can J Psychiatry* 1981;26(4):260-1.
132. Brock GB, Lue TF. Drug-induced male sexual dysfunction. An update. *Drug Saf* 1993;8(6): 414-26.
133. Stocky A. Ranitidine and depression. *Aust N Z J Psychiatry* 1991;25(3):415-8.
134. Billings RF, Stein MB. Depression associated with ranitidine. *Am J Psychiatry* 1986;143(7): 915-6.
135. Robins AH, Lucke W, McFadyen ML, Wright JP. Effect of the H2-receptor antagonist ranitidine on depression and anxiety in duodenal ulcer patients. *Postgrad Med J* 1984;60(703): 353-5.
136. Gabryelewicz A, Sarosiek J, Laszewicz W. The effect of ranitidine on gastric mucus, pepsin and hydrochloric acid secretion in patients with duodenal ulcer. *Acta Med Pol* 1981;22(4):335-9.
137. Pierce JR Jr. Cimetidine-associated depression and loss of libido in a woman. *Am J Med Sci* 1983;286(3):31-4.
138. Patten SB, Williams JV, Love EJ. H2 blocker exposure as a risk factor for depression. *Can J Psychiatry* 1996;41(8):537-8.
139. Patten SB. Psychiatric side effects of interferon treatment. *Curr Drug Saf* 2006;1(2):143-50.
140. Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, Pasquini M, Biondi M, Artini M, et al. Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22(1):86-90.
141. Castéra L, Zigante F, Bastie A, Buffet C, Dhumeaux D, Hardy P. Incidence of interferon alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;35(4):978-9.
142. Hosoda S, Takimura H, Shibayama M, Kanamura H, Ikeda K, Kumada H. Psychiatric symptoms related to interferon therapy for chronic hepatitis C: clinical features and prognosis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54(5): 565-72.
143. Fontana RJ, Walsh J, Moyer CA, Lok AS, Webster S, Klein S. High-dose interferon alfa-2b and ribavirin in patients previously treated with interferon: results of a prospective, randomized, controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2002;34(2):177-82.
144. Gochee PA, Powell EE, Purdie DM, Pandeya N, Kelemen L, Shorthouse C, et al. Association between apolipoprotein E epsilon4 and neuropsychiatric symptoms during interferon alpha treatment for chronic hepatitis C. *Psychosomatic* 2004;45(1):49-57.
145. Hoffman RG, Cohen MA, Alfonso CA, Weiss JJ, Jones S, Keller M, et al. Treatment of interferon-induced psychosis in patients with comorbid hepatitis C and HIV. *Psychosomatics* 2003;44(5):417-20.
146. Gleason OC, Yates WR. Five cases of interferon-alpha-induced depression treated with antidepressant therapy. *Psychosomatics* 1999; 40(6): 510-2.
147. Farah A. Interferon-induced depression treated with citalopram. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(2):166-7.
148. Gleason OC, Yates WR, Philipsen MA, Isbell MD, Pollock BG. Plasma levels of citalopram in depressed patients with hepatitis C. *Psychosomatics* 2004;45(1):29-33.
149. Walker LG, Walker MB, Heys SD, Lolley J, Wesnes K, Eremin O. The psychological and psychiatric effects of rIL-2 therapy: a controlled clinical trial. *Psychooncology* 1997;6(4): 290-301.
150. Capuron L, Ravaud A, Dantzer R. Timing and specificity of the cognitive changes induced by interleukin-2 and interferon-alpha treatments in cancer patients. *Psychosom Med* 2001; 63(3):376-86.
151. Capuron L, Ravaud A, Dantzer R. Timing and specificity of the cognitive changes induced by interleukin-2 and interferon-alpha treatments in cancer patients. *Psychosom Med* 2001; 63(3):376-86.
152. Furin JJ, Mitnick CD, Shin SS, Bayona J, Berra MC, Singler JM, et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(7):648-55.
153. Vega P, Sweetland A, Acha J, Castillo H, Guerra D, Smith Fawzi MC, et al. Psychiatric issues in the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(6):749-59.
154. Bal'tseva LB, Mel'nik GV, Man'ko VP. [The elimination of chemotherapy side effects in pulmonary tuberculosis patients]. *Vrach Delo* 1990; 4:71-3.
155. Johnson DA. Drug-induced psychiatric disorders. *Drugs* 1981;22(1):57-69.
156. Peloquin CA, Berning SE. Advice on treatment of drug-resistant tuberculosis. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54(6):700-1.
157. Metcalf BW. Inhibitors of GABA metabolism. *Biochem Pharmacol* 1979;28(11): 1705-12.
158. Whitlock FA. Adverse psychiatric reactions to modern medication. *Aust N Z J Psychiatry* 1981;15(2):87-103.
159. Schrestha S, Alao A. Isoniazid-induced psychosis. *Psychosomatics* 2009; 50(6): 640-1.
160. Sharma GS, Gupta PK, Jain NK, Shanker A, Nanawati V. Toxic psychosis to isoniazid and ethionamide in a patient with pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1979;60(3): 171-2.
161. Lansdown FS, Beran M, Litwak T. Psychotoxic reaction during ethionamide therapy. *Am Rev Respir Dis* 1967;95(6):1053-5.
162. Holdiness MR. Neurological manifestations and toxicities of the antituberculosis drugs. A review. *Med Toxicol* 1987;2(1):33-51.
163. Pickles RW, Spelman DW. Suspected ethambutol-induced mania. *Med J Aust* 1996;164(7): 445-6.
164. Hsu CW, Chu KA, Lu T, Lai RS, Lu JY. Ethambutol-induced psychosis: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1999; 62(10):724-7.
165. Patel AM, McKeon J. Avoidance and management of adverse reactions to antituberculosis drugs. *Drug Saf* 1995;12(1):1-25.
166. Mulhall JP, Bergmann LS. Ciprofloxacin-induced acute psychosis. *Urology* 1995;46(1) :102-3.

167. Zaudig M, von Bose M, Weber MM, Bremer D, Zieglschneider W. Psychotoxic effects of ofloxacin. *Pharmacopsychiatry* 1989;22(1):11-5.
168. Feinberg SS. Fluoroquinolone-induced depression. *Am J Psychiatry* 1995;152(6):954-5.
169. Jay GT, Fitzgerald JM. Ciprofloxacin-induced delirium. *Ann Pharmacother* 1997;31(2):252.
170. Hollweg M, Kapfhammer HP, Krupinski M, Möller HJ. [Psychopathological syndromes in treatment with gyrase inhibitors]. *Nervenarzt* 1997;68(1):38-47.
171. Halil M, Cankurtaran M. [Approach to the geriatric patient]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(6 Suppl 1):S262-66.
172. Güleç M, Tekbaş ÖF. [The health of elderly]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1997;17(6):369-78.
173. Moret C. Impact of gene polymorphisms on depression and its treatment. *Drugs* 2004;7(6):558-62.
174. Sholto-Douglas-Vernon C, Sandy J, Victor TC, Sim E, Helden PD. Mutational and expression analysis of tbnat and its response to isoniazid. *J Med Microbiol* 2005;54(Pt 12):1189-97.
175. Derijk RH, de Kloet ER. Corticosteroid receptor polymorphisms: determinants of vulnerability and resilience. *Eur J Pharmacol* 2008;583(2-3):303-11.
176. Casamassima F, Hay AC, Benedetti A, Lattanzi L, Cassano GB, Perlis RH. L-type calcium channels and psychiatric disorders: A brief review. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B(8): 1373-90.