

Steroid Kullanımı Sonrası Gelişen Psikotik Bozukluk

Psychotic Disorders Evolved After Steroid Usage: Case Report

Dr. Gülden BİLGİN,^a
Dr. Ümit AKIN,^b
Dr. Gül Özlem TÜRKKAN^a

^aGöğüs Hastalıkları Kliniği,
^bNöroloji Kliniği,
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 09.05.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 25.10.2011

Bu olgu, TUSAD 32. Ulusal Kongresi
(20-24 Ekim 2010, Antalya)'nde sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Gülden BİLGİN
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
fkguldenbilgin@mynt.com

ÖZET Steroidler yaklaşık 60 yıldır tıbbın birçok dalında çeşitli sistemik hastalıkların tedavisinde inflamasyonu azaltmak için rutin olarak kullanılmaktadır. Steroidlerin uygulanması sırasında, enfeksiyonlara yatkınlık, peptik ülser, kilo artışı, "cushingoid" görünüm, aseptik nekroz, osteoporoz, hipertansiyon, diyabet gibi sistemik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Steroidlerin tedavi alanına girmesinden çok kısa bir süre sonra mani, depresyon, varsanı ve sanrılarının eşlik ettiği psikiyatrik belirtiler de bildirilmeye başlanmıştır. Bu ilaçların kullanımı ile ruhsal bozukluklar arasındaki ilişki iyi bilinen bazı yan etkilerine rağmen yeterince kurulamamış ve belgelenememiştir. Literatürde, steroide bağlı psikoz olgularının 40 mg/gün prednizolon kullanan hastalarda, kadınlar arasında ve steroid tedavisinin ilk iki haftasında daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Tedavide steroidlerin kesilmesi yeterli değildir. Risperidon ve benzeri ilaçların kullanılması ile iyi sonuçlar alınmasına rağmen daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanısı ile izlenen ve steroid tedavisi sonrası psikotik bozukluk gelişen hasta, literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur. Steroide bağlı gelişen psikoz olgularının şu anda literatürde bildirilenlerden daha fazla olduğu inancındayız.

Anahtar Kelimeler: Psikotik bozukluklar; steroidler; istenmeyen etkiler

ABSTRACT Steroids have commonly been used for sixty years in many branches of medical science, for treatment of many systemic diseases so as to reduce inflammation. While applying steroids, some systemic complications may develop such as tendency to infections, peptic ulcer, weight gain, cushingoid appearance, aseptic necrosis, osteoporosis, hypertension and diabetes. A short period after steroids were added to treatment area, psychiatric symptoms together with mania, depression, hallucination and delusion started to be reported, as well. Although there are some well-known side effects, the relationship between the use of these drugs and psychiatric disorders is far from being well-established and well-documented. In the literature, it is noted that psychosis cases due to steroids are more frequent in patients on whom 40 mg/day prednisolone is applied, among women and during first two weeks of steroid treatment. It is not sufficient to cease steroid treatment. Although Risperidon and similar pharmaceuticals reveal positive results, further studies are required. In this study, a patient with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) diagnosis, in whom psychotic disorders evolved after steroid application, was presented together with literature information. We believe that, psychotic disorders due to steroid usage is more than declared in the literature.

Key Words: Psychotic disorders; steroids; adverse effects

Türkiye Klinikleri J Neur 2011;6(2):72-6

Birçok alanda kullanılan steroidlerin tedavi alanına girmelerinden çok kısa bir süre sonra, steroid psikozu denilen, psikiyatrik yan etkiler bildirilmeye başlanmıştır. Steroid psikozu tanımı heterojen bir sen-

drom grubudur.¹ Mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir, ancak doza bağlı olduğu düşünülmektedir. Steroid tedavisinin sık olarak tanımlanan psikiyatrik yan etkileri; ajitasyon, anksiyete, hipomani, uykusuzluk, iritabilite, labil duygudurum ve huzursuzluktur. Bazı hastalarda bilişsel bozukluk, deliryum ve psikoz gibi önemli psikiyatrik bozukluklara da neden olabilmektedir.² Yapılan çalışmalarda, bu psikopatolojik bulguların görülme sıklığının %1.8-57 arasında değiştiği saptanmıştır.³

Olgumuz; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) akut alevlenmesi tedavisinde kullanılan steroide bağlı gelişen bir steroid psikoz olgusudur ve hekimlerin bu konuda daha dikkatli olmaları için sunulmuştur. Hastadan "Bilgilendirilmiş olur" onayı alınmıştır.

OLGU SUNUMU

Altmış iki yaşında kadın hasta; nefes darlığı, öksürük, sarı-yeşil renkli balgam çıkarma yakınmaları ile Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvurdu. Otuz beş yıl günde bir paket sigara kullanma öyküsü olan hasta, altı yıldır sigara içmiyordu. Dokuz yıldır KOAH tanısı ile izlenen hasta yirmi gündür yakınmalarının arttığını söyledi. Öz geçmiş ve soy geçmişinde patolojik bulgu saptanmadı. Formoterol/ budesonid inhaler kapsül 12/400 mcg 2 x 1, N asetil-sistein 600 mg 1 x 1'den oluşan ilaçlarını düzensiz kullanıyordu. Fizik muayenede; TA: 130/80 mmHg, nabız: 28 dak/ritmik, ateş; 37.2°C idi. Solunum sistemi muayenesinde; ekspiryum uzunluğu ve bilateral ekspiratuvar ronküsleri mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar incelemesinde sedimentasyon 38 mm/saat, lökosit: 16.000/mm³, solunum fonksiyon testinde; FEV₁: %38, FVC: %50, FEV₁/FVC oranı: %76, FEF₂₅₋₇₅: %30, arter kan gazı analizinde pH: 7.43, paO₂: 55 mmHg, pCO₂: 28 mmHg idi. PA akciğer grafisinde; sağda perihiler kalsifikasyonlar mevcuttu. Hasta KOAH akut alevlenme tanısı ile hastanemiz dahiliye servisine yatırıldı. Nazal O₂ 2 L/dakika, intravenöz aminofilin 400 mg/gün, salbutamol 2.5 mg nebul 4 x 2, flutikazon 0.5 mg nebul 2 x 2'ye ilaveten metilprednizolon 40 mg/gün, klaritromisin 500 mg 2 x 1 başlandı. KOAH akut alevlenmesi geçtikten sonra yatışının yedinci gününde taburcu edildi. Taburcu edilirken

önceden kullandığı formoterol/budesonid 12/400 mcg 2 x 1 tedavisine ilaveten tiotropium 18 mcg 1 x 1 verildi. Taburcu edildikten 10 gün sonra, kuşkuçuluk, zaman zaman saldırganlık, gece uyuyamama, etrafındakilerden kötülük görme düşünceleri, kulağına tren sesi geldiğini ifade etmesi gibi şikâyetler ile yakınları tarafından Göğüs Hastalıkları Polikliniğine getirildi. Hasta Meryem Ana olduğunu ve başında onu koruyan yıldızlardan yapılmış tacın sürekli ışık saçtığını iddia ediyordu. Hastaya Nöroloji ve Psikiyatri konsültasyonu uygulandı. Yapılan psikiyatrik muayenesinde; genel durumunun iyi, bilincinin açık, yer kişi ve zaman yöneliminin yerinde olduğu, hafıza bozukluğu olmadığı saptandı. Psikomotor aktivite kısmen azalmıştı. Duygudurumu uygunsuz, bilgi ve zekası doğal olarak değerlendirildi. Konuşması spontandı. Deliryumla uyumlu kognitif işlev değişikliği veya deliryumu düşündürecek psikomotor ajitasyon veya hipoaktivite gözlenmedi. Yapılan nörolojik muayenede; tüm ekstremitelerde kuvvet tamdı. Patolojik refleksler yoktu. Derin tendon refleksleri normoaktifti. Yüzeysel ve derin duyu kaybı yoktu. Serebellar testler becerikli idi. Kranial sinirler sağlam ve ışık refleksi (IR) +/- idi. Hastanın öz geçmişinde ve soy geçmişinde bilinen bir psikiyatrik ve nörolojik hastalığı yoktu. Alkol ya da ilaç bağımlısı değildi. Acil ölçülen kan şekeri, üre, sT3, sT4, TSH, kan gazı, elektrolitler, kan teofilin düzeyi ile çekilen beyin tomografisi normal bulundu. Psikiyatri ve nöroloji konsültasyonları sonucunda DSM-IV-TR kriterlerine göre "steroid bağlı psikiyatrik bozukluk" tanısı konuldu. Hastanemizde psikiyatri servisi bulunmadığından, hasta nöroloji servisine yatırıldı. Risperidon 2 mg/gün tedavisi başlandı. İnhaler steroid kombinasyonu kesildi. Sadece tiotropium 18 mcg/gün tedavisine devam edildi. Tedavi alma konusunda uyumsuzluğunun olmadığı gözlenen hastanın sanrı ve varsanıları birinci haftanın sonundan itibaren önemli derecede azaldı. On dördüncü günden itibaren kayboldu. Üç hafta sonra psikiyatrik belirtileri düzeldi ve taburcu edildi. Tekrar başlanılan inhaler steroidle birlikte risperidon 2 mg/gün ile tedavisine altı ay daha devam edildi. On beş günde bir yapılan psikiyatrik değerlendirilmeleri sonucunda herhangi bir psikopatolojiye ait belirti ve bulgu gözlenmedi.

TARTIŞMA

Steroid kullanan hastaların yaklaşık %3-6'sında psikiyatrik komplikasyonların ortaya çıktığı bilinmektedir.⁴ Literatürde "kortizon psikozları" sıklığının, steroid kullanımında %0.4~ 5.0 arasında görüldüğü bildirilmiştir.⁵ Bildirilen steroide bağlı ilk psikoz olgusu doping amacıyla anabolik steroid kullanan 17 yaşındaki bir haltercide gözlenmiştir.⁶ Steroide bağlı psikiyatrik semptomların görülmesinde yaş, cinsiyet, psikiyatrik öykü, kullanılan steroid dozu ve süresi gibi faktörlerin önemli olduğu bildirilmektedir.⁷ Steroide bağlı psikoz olguları genellikle tedavinin ilk iki haftasında ortaya çıkmaktadır. Birkaç gün-iki hafta arasında gelişenler akut, 2 hafta-12 hafta arasında gelişenler subakut başlangıç olarak değerlendirilir.⁷ Hastalığın erken dönemde ortaya çıkış sebebi bilinmemekle beraber, bazı adaptasyon veya desensitizasyon mekanizmaları ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Olgumuzda da psikiyatrik belirtilerin ortaya çıkış süresi literatür bilgileri ile uyumluydu. Ancak kısa süreli (1-2 gün) yüksek doz steroid tedavisinden sonra, ilk iki haftada görülen olgular da mevcuttur. Ondokuz yaşında nefrotik sendrom tanısı almış bir kadın hastada, 1000 mg/gün metilprednizolon tedavisinin verilmesinden iki hafta sonra ajitasyon, uykusuzluk işitme varsanıları ve perseküsyon sanrılarının görüldüğü psikotik özellikli mani bildirilmiştir.⁸ Renal transplantasyon sonrası akut rejeksiyon gelişen 42 yaşındaki bir erkek hastada 500 mg/gün metilprednisolon tedavisinin başlangıcından iki hafta sonra fikir uçuşmaları, perseküsyon sanrıları şeklinde psikiyatrik semptomlar ortaya çıkmıştır.⁸ Diğer bir çalışmada ise steroide bağlı psikoz ve depresyon tarzında duygudurum bozukluğu gelişen 18 hastanın 16'sı subakut başlangıç göstermiştir.⁷ Bu olgular, duygudurum nöbetlerinin steroid tedavisini takiben gen ekspresyonu ve reseptör sensitivitesi gibi sekonder bir intraserebral değişiklikten sonra geliştiğini gösterebilir. Steroidin uygulama şekli ile ortaya çıkan psikiyatrik tablolar arasında fark bulunmamıştır. Bir çalışmada yüksek doz intravenöz metilprednizolon alan beş hastanın dördünde manik ve hipomanik belirtilerin hızlı geliştiği bildirilmekle beraber yüksek doz intravenöz metilpred-

nizolon uygulamasının oral alıma göre daha sık psikiyatrik komplikasyonlara yol açtığı ispatlanamamıştır.⁸ Steroid psikozunda cinsiyet farkının önemli olmadığının bildirilmesine rağmen kadınlarda daha sık görüldüğünü gösteren yayınlar vardır.⁹ Bizim olgumuz da benzer şekilde kadın hastadır. Psikiyatrik bulguların gözlenmesindeki en önemli faktörlerden birisi de verilen steroid dozudur. 40 mg/gün prednizolon veya eř değerini kullanan hastalarda, steroid psikozu için riskin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Hastamız da hergün 40 mg metilprednizolon tedavisini yedi gün boyunca kullandı. Yüksek doz steroid alan hastalarda ya da uzun süreli steroid tedavisinde ani doz değişiklikleri ile psikoz gelişimi kolaylaşmaktadır.⁵ "Boston Collaborative Drug Surveillance Project"ne göre; 40 mg/gün prednizolon ve daha düşük doz steroid alan hastalarda psikiyatrik belirtilerin gelişme oranı %1.3 iken, 80 mg/gün ve daha yüksek steroid kullananlarda steroid psikozu gelişme oranı %18.4 olarak saptanmıştır.¹⁰ Steroidlerin kullanım süresi de ruhsal duruma etki eder. Kısa süreli steroid tedavisi sıklıkla duygudurumda yükselmeye neden olurken, uzun süreli steroid tedavisinin hipotalamo-pituituar eksenine etki ederek depresyona neden olduğu gösterilmiştir.² Öz geçmiş ve soygeçmişte psikiyatrik hastalık öyküsünün bulunmasının steroide bağlı gelişen psikozda çok belirleyici olmadığı çalışmalarda belirtilmiştir. Örneğin; Hall ve ark., önceden psikiyatrik hastalık anamnezinin steroid psikozu için riski artırmadığını bildirmişlerdir. Yine, Wada ve ark. da, steroid psikozlu hastalarda ve ailelerinde önceden psikiyatrik hastalık saptamamıştır.^{8, 11} Olgumuzda hastanın öz geçmiş ve soy geçmişinde herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü ile önceden herhangi bir nedenle steroid kullanımı saptanmadı.

Steroidlere bağlı psikozun ortaya çıkış mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir.¹² Dolayısıyla kavram açıklayıcı olmaktan çok tanımlayıcıdır. Nöropsikiyatrik açıdan ele alındığında steroidlerin beyindeki temel hedeflerinden birisi hipokampustur. Kısa süreli steroid tedavisi hipokampustaki nöronlarda geri dönüşlü bir atrofiye neden olabilmekte ve buna bağlı olarak bilişsel semptomlar ortaya çıkabilmektedir.¹³ Steroidlerin serebral

kan akımı ve beyin hücrelerinin uyarılabilirliği üzerinde, oksijen tüketiminde, farklı etkileri vardır.¹⁴ Bazı araştırmalara göre de, steroidlerin monoamin düzeyleri üzerine sekonder etkileri bulunmaktadır. Steroidlere bağlı psikiyatrik belirtiler, artmış dopamin ve azalmış serotonin sekresyonları ile yakından ilişkilidir.¹⁴ Serotonerjik afferent nöronlar dopaminerjik aksonlarda, dopamin sekresyonunun direkt inhibitörüdür. Ortaya çıkan psikiyatrik tabloya göre steroid kesilmesi sonrasında iyileşme süresi farklılıklar gösterebilir. Deliryum gözlenen hastalarda iyileşme bir-iki gün içinde gerçekleşirken, psikotik tablonun gerilemesi bir haftayı bulabilir. Duygudurum bozukluklarının gözlemlendiği olgularda iyileşme altı haftaya kadar uzayabilir.² Steroid tedavisine bağlı psikoz kendiliğinden, ilacın kesilmesinden iki hafta ile yedi ay sonra düzelir.¹¹ Steroide bağlı psikiyatrik belirtilerin tedavisinde, steroid dozunun azaltılması, lityum, valproat, karbamazepin ve antipsikotiklerin kullanımı söz konusudur.^{7, 14} Goggans, bir steroid psikoz olgusunda depresmeyi önlemek amacıyla kan düzeyini 0.8-1.2 mEq/L arasında tutacak şekilde lityum tedavisi kullandığını bildirmiştir.¹⁴ Olanzapinin steroide bağlı duygudurum bozukluklarının tedavisinde iyi tolere edildiği ve etkin olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Depresyon belirtisi gösteren steroid psikoz olgularında antidepresan tedavi denebilir. Ancak uzun süre kullanılan antidepresan tedavi, belirtileri alevlendirebilir ve manik kayma oluşturabilir. Eğer antidepresan kullanılacaksa selektif serotonin geri alım inhibitörleri manik kaymalara sebebiyet vermemesi açısından, trisiklik anti-

depresanlara tercih edilmelidir.¹⁶ Risperidon son zamanlarda en çok tercih edilen atipik antipsikotiklerden birisidir.¹⁷ Hergüner ve ark., 12 yaşında nefrotik sendromlu bir çocuğu risperidonla tedavi etmişlerdir.¹⁸ Kramer ve Cottingham akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılan yüksek doz steroid tedavisini takiben ortaya çıkan psikotik belirtilerin kontrolünde risperidon tedavisi ile başarı sağladıklarını bildirmişlerdir.¹⁴ Risperidon steroid psikozunda etkili ve kolay tolere edilebilen bir atipik antipsikotiktir. Literatüre göre, risperidonla tam iyileşme altı aylık süre içinde %90 civarındadır.^{14,18,19} Biz de, olgumuzda literatür bilgileri ile uyumlu olarak, risperidon tedavisi ile olumlu sonuçlar elde ettik.

Sonuç olarak astım, KOAH gibi solunum sistemi hastalıklarında da steroid kullanımı sırasında psikiyatrik yan etkiler ortaya çıkabilir. Dolayısıyla bu yan etkiler açısından tüm hastalarda tedavi öncesi psikiyatrik öykü alınmalıdır ve hastalar tedavi sürecinde psikiyatrik belirtiler açısından da izlenmelidir. Gerektiğinde psikiyatri konsültasyonu istenmelidir. Hasta ve yakınları hastalığın seyri ve tedavi programı konusunda aydınlatılmalıdır. Önceden geçirilmiş psikiyatrik hastalık ve tedavi görme öyküsü olan hastalarda, yüksek doz steroid tedavisi gerekliliği tekrar değerlendirilmeli ve bu hastaların tedavisinde en düşük doz ve süre seçilmelidir. Psikiyatrik belirtiler ortaya çıkar çıkmaz steroid tedavisi kesilip, hastaya uygun bir ilaç başlanmalıdır. Bu konuda geniş örneklemli ve kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Hakerler İ, Çımrın AH. [Two consecutive steroid psychosis cases examined at our chest clinic]. *Respiratory Diseases* 2002;13(4):311-3.
2. Özmen M, Çetin A. [Psychiatric adverse effects of dermatological drugs.]. *Journal TURKDEM* 2010;44(Suppl 1):52-4.
3. Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proc* 2006;81(10):1361-7.
4. Patten SB, Neutel Cl. Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects: incidence, diagnosis and management. *Drug Saf* 2000;22(2): 111-22.
5. Coşkun A, Savaş HA, Tamar DT, Arkonaç O. [A psychosis case developed depending on steroid usage]. *Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 1995;8(2): 4-6.
6. Annitto WJ, Layman WA. Anabolic steroids and acute schizophrenic episode. *J Clin Psychiatry* 1980;41(4):143-4.
7. Wada K, Yamada N, Sato T, Suzuki H, Miki M, Lee Y, et al. Corticosteroid-induced psychotic and mood disorders: diagnosis defined by DSM-IV and clinical pictures. *Psychosomatics* 2001;42(6):461-6.
8. Wada K, Yamada N, Suzuki H, Lee Y, Kuroda S. Recurrent cases of corticosteroid-induced mood disorder: clinical characteristics and treatment. *J Clin Psychiatry* 2000;61(4):261-7.
9. Brown ES, Khan DA, Nejtcek VA. The psychiatric side effects of corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83(6 Pt 1):495-503.

10. Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. *Clin Pharmacol Ther* 1972;13(5):694-8.
11. Hall RC, Popkin MK, Stickney SK, Gardner ER. Presentation of the steroid psychoses. *J Nerv Ment Dis* 1979;167(4):229-36.
12. Mullen RS, Romans-Clarkson SE. Behavioural sensitisation and steroid-induced psychosis. *Br J Psychiatry* 1993;162:549-51.
13. Lupien SJ, McEwen BS. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res Brain Res Rev* 1997;24(1):1-27.
14. Milanlıoğlu A, Gleç M. [Risperidone treatment in a steroid induced psychosis case]. *Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2011;24(1):80-4.
15. Brown ES, Chamberlain W, Dhanani N, Paranjpe P, Carmody TJ, Sargeant M. An open-label trial of olanzapine for corticosteroid-induced mood symptoms. *J Affect Disord* 2004;83(2-3):277-81.
16. Beshay H, Pumariega AJ. Sertraline treatment of mood disorder associated with prednisone: a case report. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8(3):187-93.
17. DeSilva CC, Nurse MC, Vokey K. Steroid-induced psychosis treated with risperidone. *Can J Psychiatry* 2002;47(4):388-9.
18. Hergner S, Bilge I, Yavuz Yılmaz A, Tzn DU. Steroid-induced psychosis in an adolescent: treatment and prophylaxis with risperidone. *Turk J Pediatr* 2006;48(3):244-7.
19. Davids E, Hartwig U, Gastpar M. Antipsychotic treatment of psychosis associated with multiple sclerosis. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* 2004;28(4):743-4.