

# Dermatolojik İlaçların Psikiyatrik Yan Etkileri

## Psychiatric Adverse Effects of Dermatological Drugs

Alptekin Çetin, Mine Özmen

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Kortikosteroidler ve isotretinoin başta olmak üzere dermatolojik tedavide kullanılan ilaçların farklı psikiyatrik yan etkileri bulunmaktadır. Steroid kullanımı esnasında uykusuzluk, anksiyete gibi görece basit semptomlardan psikoz ve deliryum gibi daha ciddi psikiyatrik sorunlara kadar değişebilen farklı klinik tablolar gözlenebilir. Akne vulgaris tedavisinde kullanılan isotretinoin, literatürde sıklıkla depresyon ve intihar girişimlerinin nedeni olarak öne sürülmüştür. Ancak bu ilişki açısından istatistiksel olarak anlamlı bulgular içeren çift kör randomize bir çalışma bulunmamaktadır. Psikiyatrik yan etkiye neden olabilecek dermatolojik ilaçların kullanımı öncesinde hastanın psikiyatrik öyküsü alınmalı, tedavi sürecinde gerektiğinde psikiyatrik konsültasyon istenmelidir. (*Türkderm 2010; 44 Özel Sayı 1: 52-4*)

**Anahtar Kelimeler:** Dermatolojik ilaçlar, psikiyatri, isotretinoin, kortikosteroidler

### Summary

Dermatological drugs, mostly corticosteroids and isotretinoin, cause different psychiatric adverse effects. During steroid therapy, a wide range of psychiatric conditions, from minor clinical symptoms like insomnia and anxiety to serious psychiatric syndromes like psychosis and delirium might be seen. In medical literature, a causal connection is usually suggested between "isotretinoin", which is used for treatment of acne vulgaris and depression and suicide attempts. However, there are no statistically significant double-blind randomized studies that support this connection. Clinicians must know patient's psychiatric history before using any dermatological treatment known as causing psychiatric adverse effects, and psychiatric consultation should be established whenever necessary. (*Turkderm 2010; 44 Suppl 1: 52-4*)

**Key Words:** Dermatological drugs, psychiatry, isotretinoin, corticosteroids

### Giriş

Dermatolojik ve psikiyatrik semptomların sıklıkla bir arada gözlenmesi, iki farklı disiplin olan dermatoloji ve psikiyatrinin özellikle psikokütanöz hastalıklar söz konusu olduğunda çok yakın bir işbirliği içerisinde çalışması gerekliliğini göstermiştir. Psikiyatrik ilaçlara bağlı dermatolojik sorunlar psikiyatristlerin sıklıkla karşılaştığı yan etkilerdir. Benzer biçimde dermatolojide tedavi amaçlı kullanılan ilaçların da psikiyatrik yan etkileri ortaya çıkabilir. Psikiyatrik yan etkiler sıklıkla dermatolojik tedavi seçeneklerinin başında gelen kortikosteroid ve isotretinoin tedavisi esnasında gözlenmektedir. Bu-

nunla beraber dapson, asiklovir, siklosporinler gibi ilaçların kullanımı esnasında da çeşitli yan etkiler gözlenmiştir. Bu makalede dermatolojik tedavilerle ortaya çıkan psikiyatrik yan etkilere ilişkin literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

### Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, tıbbi kullanıma girdikleri 1950'li yıllardan bu yana astım, artrit, dermatolojik hastalıklar, diyabet ve osteoporoz gibi farklı uzmanlık dallarını ilgilendiren hastalıkların tedavilerinde farklı dozlarda kullanılmaktadırlar<sup>1</sup>. Steroid tedavisinin sık olarak tanım-

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Mine Özmen, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-posta: drmineozmen@yahoo.com

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*



lanan psikiyatrik yan etkileri ajitasyon, anksiyete, hipomani, uykusuzluk, iritabilite, labil duygudurum ve huzursuzluktur<sup>2</sup>. Bununla beraber steroid kullanımı silik duygudurum değişikliklerinden acil müdahale gerektirecek psikotik ataklara kadar geniş bir yelpazede klinik tablolara neden olabilmektedir. Kortikosteroidler bilişsel bozukluk, duygudurum bozuklukları, deliryum, depresyon ve psikoz gibi önemli psikiyatrik rahatsızlıklara neden olmaktadır<sup>3</sup>. Bu psikopatolojik bulguların görülme sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda %1,8 ile %57 arasında farklı sonuçlar bulunmuştur<sup>4</sup>. Nöropsikiyatrik açıdan ele alındığında kortikosteroidlerin beyindeki temel hedeflerinden biri hipokampüstür. Kısa süreli steroid kullanımı hipokampüsteki nöronlarda geri dönüşlü bir atrofiye neden olabilmekte ve buna bağlı olarak verbal ve deklaratif belleği ilgilendiren bilişsel semptomlar ortaya çıkabilmektedir<sup>5</sup>. Psikiyatrik bulguların gözlenmesinde en önemli faktörlerden biri verilen steroid dozudur. Steroidlerin kullanım süresi ruhsal duruma etki eder. Kısa süreli steroid tedavisi sıklıkla duygudurumda yükselmeye neden olurken, uzun süreli steroid tedavisinin hipotalamo-pitüvatuvar eksene etki ederek depresyona neden olduğu gösterilmiştir<sup>6</sup>. Steroid kullanımı esnasında gelişen psikiyatrik bulguların tedavisinde ilk basamak olarak steroid tedavisi mümkünse kesilmesi ya da doz azaltımına gidilmelidir<sup>7</sup>. Ortaya çıkan psikiyatrik tabloya göre, steroid kesilmesi sonrası iyileşme süresi farklılıklar gösterebilir. Deliryum gözlenen hastalarda iyileşme bir iki gün içinde gerçekleşirken, psikotik tabloların gerilemesi 1 haftayı bulabilir<sup>8</sup>. Duygudurum bozukluklarının gözlendiği olgularda iyileşme 6 haftaya kadar uzayabilir. Eğer steroid tedavisinin kesilmesi ile klinik iyileşme sağlanamıyorsa ya da steroid kullanım endikasyonu göz ardı edilemeyerek tedavinin devamı gerekiyorsa, gelişen psikiyatrik tabloya göre psikofarmakolojik tedavi seçenekleri değerlendirilebilir. Psikoz benzeri durumlarda atipik antipsikotiklerin kullanılması, duygudurum bozukluğu olarak adlandırılan hipomani ya da mani durumlarında lityum başta olmak üzere valproik asit ve karbamazepin gibi duygudurum düzenleyiciler, depresif şikayetlerin ön planda olduğu durumlarda selektif serotonin geri alım inhibitörleri psikofarmakolojik tedaviler olarak tercih edilebilir<sup>9</sup>. Dermatolojik tedavi amaçlı steroid kullanımı esnasında steroidlere bağlı gelişebilecek psikiyatrik yan etkiler iyi bilinmeli, hastaya bu yan etkiler konusunda bilgi verilmeli ve kontrol muayenelerinde intihar fikri başta olmak üzere olası depresyon, uykusuzluk, uygunsuz duygulanım gibi önemli psikiyatrik semptomlar sorgulanmalıdır.

## İsotretinoin

Bir vitamin A türevi olan isotretinoin 1982 yılından bu yana kistik akne vulgaris tedavisinde kullanılmaktadır. İsotretinoin, sebase bez büyüklüğünü ve salgısını, komedon formasyonunu ve foliküler kolonizasyonu azaltıp tüm etyolojik faktörlere etki ederek tedaviyi sağlamaktadır<sup>10</sup>. Yaklaşık 30 yıldır dermatolojik tedavilerde kullanılan bu ilacın psikiyatrik yan etkileri ile ilgili farklı sonuçlar bildiren çalışmalar bulunmaktadır. İsotretinoin, FDA tarafından bu kuruma bildirilen ve intiharla ilişki-

lendiren ilk 10 ilaç arasında rapor edilmiştir<sup>11</sup>. 1998 yılında, FDA piyasada bulunan isotretinoin içeren jenerik markaların kutularında ilacın kullanımının depresyon, psikoz ve intihar girişimi gibi çeşitli psikiyatrik sorunlara yol açabileceğine dair bir uyarı bulundurulması zorunluluğunu getirmiştir. İsotretinoinin etkileştiği retinoik asid reseptörleri beyinde de tespit edilmiştir fakat bu reseptörler ve ilacın neden olabileceği depresyon tablosu ve intihar girişimleri arasındaki ilişki tam olarak belirlenememiştir<sup>12</sup>. İsotretinoinin nörobiyolojik etkilerinin ele alındığı akne vulgaris tanılı 28 hastanın dahil edildiği diğer bir çalışmada isotretinoin tedavisi ve antibiyotik tedavisi alan gruplar başlangıç ve dört aylık takip sonrası beyin PET görüntülemeleri ile değerlendirilmiştir. İsotretinoin tedavisi alan grupta depresif semptomlarla ilgili olduğu bilinen orbitofrontal bölgede metabolizmanın azaldığı bildirilmişse de depresif semptomlar açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır<sup>13</sup>. 2007 yılında yapılan ve dokuz çalışmanın dahil edildiği bir derlemede isotretinoin tedavisi ile depresyon ve intihar girişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmalara dahil edilen hastalar arasında depresyon oranı %1-11 arasında değişiklik göstermiştir, ki bu durum oral antibiyotik alan kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya koymamaktadır<sup>14</sup>. Bu gözden geçirmeye dahil edilen iki çalışmada ise isotretinoin tedavisi sonrasında hastaların depresif semptomlarında gerileme gözlenmiştir<sup>15</sup>. Akne, ergenlik dönemindeki hastalarda; depresyon, benlik saygısının azalması, anksiyete gibi çeşitli psikolojik sorunları da beraberinde getirmektedir. Bu sorunlar kişilerin beden imajları üzerinde olumsuz etki etmekte, psikolojik gelişimlerini ve sosyal algılarını etkilemektedir. Bahsedilen iki çalışmada ve diğer benzer çalışmalarda saptanan aknenin isotretinoin ile başarılı tedavisiyle depresif semptomların gerilemesi de genç hastalarda akne tedavisi sonrası fiziksel görünümde meydana gelen düzelenin, tedavi öncesinde bulunan depresif semptomların ve anksiyetenin azalmasını sağlamasına bağlanmıştır<sup>16</sup>. İki yüz on beş hastanın dahil edildiği bir diğer prospektif çalışmada yine isotretinoin tedavisi ve depresif semptomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir<sup>17</sup>. İsotretinoin kullanılan hastaların arasında psikiyatrik öyküsü bulunan hastalar bu tedavinin kullanımı açısından özen gösterilmesi gereken bir gruptur. Bipolar bozukluk tanısı olan ve isotretinoin tedavisi başlanan 10 hastanın dahil edildiği bir çalışmada altı hastada karışık duygudurum semptomları, ikisinde depresif semptomlar ve birinde hipomanik semptomlar görülmüştür. Beş hasta isotretinoin tedavisini psikiyatrik yan etkiler nedeniyle tamamlayamamıştır<sup>18</sup>. Barak tarafından yapılan ve isotretinoin kullanan 500 askerin dahil edildiği çalışmada ise beş askerde "manik psikoz" gözlenmiştir, bu hastaların soygeçmiş bilgilerine bakıldığında üçünün birinci derece akrabalarında bipolar bozukluk tanısı bulunmuştur<sup>19</sup>. Bipolar tanısı konmuş ve akne tedavisi için isotretinoin alması gereken hastalar için diğer önemli bir sorun da bipolar bozukluk tedavisinde önemli yeri olan lityumun sık görülen yan etkilerinden birinin akne(%33) olmasıdır<sup>20</sup>. İsotretinoinin neden

olabileceği psikiyatrik bulgularla ilgili çift kör ve randomize çalışmaların prospektif olarak düzenlenmesinde çeşitli etik sorunlar bulunmaktadır. Bunlar, teratojen olduğu bilinen bir ilacın randomizasyonunun getireceği sorunlar; isotretinoin tedavisinin neden olduğu fasyal dermatit, keilit gibi yan etkiler nedeniyle hastaların ve gözlemcilerin çift kör duruma getirilememesindeki sorunlardır.

İsotretinoinin yan etkileri ile ilgili olarak 2004 yılında Amerikan Dermatoloji Akademisi tarafından gerçekleştirilen panelin sonuç bildirisinde isotretinoin kullanımı ve intihar riski arasında genel geçer bir yorum yapmak için gerekli bilimsel literatür desteğinin bulunmadığı fakat bu tedavinin kullanımı esnasında depresif semptomlar açısından hastanın yakın takibi ve gerektiğinde psikiyatri konsültasyonu istenmesi önerilmiştir.

## Diğer İlaçlar

Dermatolojide özellikle herpes tedavisinde kullanılan asiklovir kullanımı sırasında depresyon, deliryum ve akut psikoz gibi çeşitli psikiyatrik yan etkiler bildirilmiştir. Bu bildirimler genellikle çeşitli tıbbi hastalıklar sonrası ortaya çıkan herpes lezyonları için verilen asiklovir tedavisi sonrasında psikiyatrik bulgular gözlenen olgulara dayanmaktadır. İntravenöz asiklovir tedavisi verilen herpes simplex tanılı bir olguda psikotik içeriğin ön planda olduğu majör depresyon izlenmiştir<sup>21</sup>. Aslam ve arkadaşları tarafından bildirilen bir olguda ise genital herpes nedeniyle başlanan valasiklovir tedavisi sonrası yedi saat içinde grandiyöz hezeyanlar ve irritabl duygudurum gözlenmiştir. Geçmiş psikiyatrik öyküsü bulunmayan bu hastada valasiklovirin kesilmesi ve bir atipik antipsikotik olan risperidon tedavisinin başlanması ile semptomlar gerilemiştir<sup>22</sup>. Özellikle renal sorunları olan hastalar ve yaşlı hastalarda asiklovir tedavisi ile psikiyatrik bulguların kötüleşmesi ya da farklı psikiyatrik semptomların ortaya çıkması açısından yakın gözlem gerekmektedir<sup>22</sup>.

Dermatolojide geçmiş yıllardan beri kullanılan Dapsonun neden olduğu psikiyatrik bulgular da olgu bildirimlerine dayanmaktadır. Dapson psikozu olarak adlandırılan bu bulgular sıklıkla uykusuzluk, saldırgan davranışlar, öfori ve halüsinasyonlardır. Bu konuda çelişkili görüşler varsa da bazı olgularda ilaç tedavisinin kesilmesi ile beraber psikotik tablonun da gerilemesi, dapsonla psikiyatrik yan etkilerin ilişkili olduğu olasılığı güçlendirmiştir<sup>25</sup>.

## Sonuç

Başta kortikosteroid ve isotretinoin olmak üzere dapson, asiklovir, siklosporinler gibi dermatolojik ilaçların kullanımı sırasında çeşitli psikiyatrik yan etkiler ortaya çıkabilir. Bu nedenle bu ilaçları kullanan hastaların psikiyatrik belirtiler açısından takibi gerekir. Özellikle dermatolojik ilacın kullanımını ya da doz artışını izleyen günlerde ortaya çıkan ruhsal yan etkilerin kullanılan ilaca bağlı olma olasılığı yüksektir. Böyle durumlarda mümkünse ilacın kesilmesi ya da dozun azaltılması birinci seçenektir. Bunlar mümkün değilse psikiyatrik tablonun uygun ilaçlarla tedavi edilmesi, gerektiğinde ise psikiyatrik konsültasyon istenmesi gereklidir.

## Kaynaklar

1. Fardet LA, Kassar J: Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. *DrugSaf* 2007;30: 861-81.
2. Brody S: Psychiatric observations in patients treated with cortisone and ACTH. *Psychosom Med* 1952;14:94-103.
3. Lewis DA, Smith RA: Steroid induced psychiatric symptoms. *J Affect Disorders* 1983;5:319-32.
4. Thomas W, Michael B: Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1361-7.
5. Lupien SJ, McEwen BS: The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res Brain Res Rev* 1997;24:1-27.
6. The Boston Collaborative Surveillance Program. Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. *Clin Pharmacol Ther* 1972;13:694-8.
7. Brown ES, Suppes T: Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. *Harv Rev Psychiatry*. 1998;5:239-46.
8. Lagomasino IT: The patient receiving steroids. In: Stern TA, Herman JB, Slavin PL, eds. *Massachusetts General Hospital Guide to Psychiatry in Primary Care*. New York, NY: McGraw-Hill; 1998:521-8.
9. Siegal TP. Lithium for steroid-induced psychosis. *N Engl J Med* 1978; 299:155-6.
10. Cunliffe WJ, Van De Kerkhof PCM, Caputo R: Roaccutane treatment guidelines: Results of an international survey. *Dermatology* 1997;194:351-7.
11. Wysowski DK, Pitts M: An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:515-9.
12. Hull PR, D'Arcy C: Isotretinoin use and subsequent depression and suicide: presenting the evidence. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:493-505.
13. Bremner JD, Fani N, Ashraf A, Votaw JR, Brummer ME, Cummins T et al: Functional brain imaging alterations in acne patients treated with Isotretinoin. *Am J Psychiatry* 2005;162:983-91.
14. Ann L. Marqueling, BA, and Lee T. Zane, MD: Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: A systematic review. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26:210-20.
15. Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM: Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:25-32.
16. Kellett SC, Gawkrödger DJ: The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br. J. Dermatol* 1999;140:273-82.
17. Ng CH, Tam MM, Celi E, Tate B: Schweitzer; Prospective study of depressive symptoms and quality of life in acne vulgaris patients treated with isotretinoin compared to antibiotic and topical therapy. *Australasian Journal of Dermatology* 2002;43:262-8.
18. Schaffer L, Schaffer C: Psychiatric reactions to isotretinoin in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2010;122:306-8. -Epub 2009 Sep 27-
19. Barak Y, Wohl Y, Greenberg Y, Dayan YB, Freidman T, Shoval G, Knobler HY: Affective psychosis following Accutane (isotretinoin) treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:39-41.
20. Chan HH, Wing Y, Su R, Van Krevel C, Lee S: A control study of the cutaneous side effects of chronic lithium therapy. *J Affect Disord* 2000;57:107-13.
21. Sirota P, Stoler M, Meshulam B: Major depression with psychotic features associated with acyclovir therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1988;22:306-8.
22. Aslam SP, Carroll KA, Naz B, Alao AO: Valacyclovir-induced psychosis and manic symptoms in an adolescent young woman with genital herpes simplex. *Psychosomatics* 2009;50:293-6.
23. Hung-Hsu Yang, Yu-Ping Hsiao, Hung-Chun Shih, Jen-Hung Yang: Acyclovir-induced neuropsychosis successfully recovered after immediate hemodialysis in an end-stage renal disease patient. *International Journal of Dermatology* 2007;46:883-4.
24. David G: Manic depression induced by dapson in patient with dermatitis herpetiformis. *BMJ* 1989;299:860.
25. Tawfiq D: Idiosyncratic dapson induced manic depression *BMJ* 1989;299:324.