

İzotretinoin ile İlişkili Psikotik Mani Atağı: Olgu Sunumu



Faruk KURHAN¹, Gülsüm Zuhul KAMIŞ²

ÖZET

SUMMARY

Etiyolojisinde biyolojik, genetik ve psikososyal faktörlerin rol oynadığı bir bozukluk olan iki uçlu duygudurum bozukluğu olan kişilerde hastalığın izotretinoin ile tetiklenebildiğine ilişkin gözlemler mevcuttur. İzotretinoin hücre çoğalması ve farklılaşmasında rolü olan vitamin A türevi bir ilaçtır. Klinikte kullanılmaya başlanmasından bu yana, izotretinoinin depresyon, özkıyım girişimi ve düşüncelerine yol açtığı hakkında bildirimler olması nedeniyle Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından izotretinoin içeren ilaçların kutularında bu konuda uyarı bulundurulması zorunluluğu getirilmiştir. İzotretinoin ile ortaya çıkabileceği bildirilen psikiyatrik yan etkilerden biri de bipolar afektif bozuklukta duygudurum dönemlerinin tetiklenmesidir. Yazında özgeçmişinde ve soygeçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü olanların izotretinoin ile duygudurum belirtileri yaşama olasılığı üzerinde durulmaktadır. Biz burada kendisinde ve ailesinde bilinen psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan 18 yaşındaki bir genç erkekte, akne vulgaris tedavisi için izotretinoin tedavisi başlanmasından bir hafta sonra ortaya çıkan psikotik mani atağı olgusunu sunmaktayız. Psikotik mani belirtileri izotretinoin kesilmesini ve olanzapin (10 mg/gün) kullanılmaya başlanmasını takiben bir hafta içinde gerilemiştir. Bu olgu kendisinde ve ailesinde psikiyatrik hastalığı olmayan kişilerde izotretinoin ile psikotik mani gelişebileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Anahtar Sözcükler: İzotretinoin, mani, psikoz, ilaç yan etkileri

Isotretinoin Induced Psychotic Mania: A Case Report

Biological, genetic and psychosocial factors may play a role in the aetiology of bipolar mood disorder (BPD). BPD episodes might be triggered by isotretinoin, a retinoid derivative of vitamin A with a role in cellular proliferation and differentiation. Due to its association with depression, suicidal ideation and suicide attempts, American Food and Drug Administration (FDA) issued a placement of a label warning for isotretinoin. Personal or family history of psychiatric disorders was emphasized in the literature for the risk of mood episodes following isotretinoin treatment. Here we aim to present the case of an 18-year old young male adult, without personal or family history of a psychiatric disorder, who developed psychotic mania within the first week of isotretinoin which was prescribed for acne vulgaris. Psychotic mania symptoms receded within one week after starting olanzapine (10 mg/day). We believe this case is significant in demonstrating the occurrence of a manic episode after isotretinoin in individuals lacking a personal or family history of psychiatric diagnoses.

Keywords: Isotretinoin, mania, psychosis, drug side effects

GİRİŞ

Retinoik asidin bir izomeri olan izotretinoin, sentetik bir oral retinoid ve A vitamini türevidir. Retinoik asit gen transkripsiyonunu düzenleyerek hücre çoğalması ve farklılaşmasını düzenler (Kontaxakis ve ark. 2009). 1982'den bu yana dirençli ileri kistik ve nodüler akne tedavisinde kullanılır (Wysowski ve Pitts 2001, Hull ve D'Arcy 2003). Oldukça geniş bir yan etki profiline sahiptir (Wysowski ve Pitts 2001). 1982 yılından beri depresyon ve özkıyım girişimiyle ilişkili olduğuna yönelik bildirimler yapılmaktadır (Wysowski ve Pitts 2001, Hull ve D'Arcy 2003, Kontaxakis ve ark. 2009, Singer ve ark. 2019). İzotretinoin, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug

Administration; FDA) tarafından bu kuruma bildirilen ve intihar ile ilişkilendirilen ilk on ilaç arasında yer almaktadır (Wysowski ve Pitts 2001, Hull ve D'Arcy 2003, Kontaxakis ve ark. 2009). 1998 yılında, FDA piyasada bulunan izotretinoin içeren jenerik markaların kutularında ilacın kullanımının depresyon, psikoz, intihar girişimi gibi çeşitli psikiyatrik sorunlara yol açabileceğine dair bir uyarı bulundurulması zorunluluğu getirmiştir (Wysowski ve Pitts 2001, Hull ve D'Arcy 2003).

Literatürde çeşitli olgu bildirimleri olmasına karşın retinoik asit türevleriyle psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişki yaklaşık 20 yıldır tartışılmakta olup, çelişkili bulgular olduğu

Geliş Tarihi: 10.07.2019, **Kabul Tarihi:** 29.06.2020, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 22.12.2020

¹Dr. Öğr. Üyesi, Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fak., Dursun Odabaşı Tıp Merkezi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Van., ²Uzm., Akhisar Mustafa Kirazoğlu Devlet Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Manisa.

FK: <https://orcid.org/0000-0003-3718-0458>, **GZK:** <https://orcid.org/0000-0003-1091-5602>

Dr. Faruk Kurhan, e-posta: fkurhan@hotmail.com

görülmektedir. Rubinow ve arkadaşları ciddi psikiyatrik komorbiditesi olmayan, olasılıkla akneyle ilişkili ılımlı depresif belirtiler ve anksiyete belirtilerinin eşlik ettiği hastalarda izotretinoin kullanımı sonrası depresyon ve anksiyete belirtilerinin gerilediğini göstermişlerdir (Rubinow ve ark. 1987). Akne, ergenlik dönemindeki hastalarda; depresif belirti, benlik saygısında azalma, anksiyete gibi çeşitli psikolojik sorunlara yol açabilmektedir. Bu sorunlar kişilerin beden imajı üzerinde olumsuz etki etmektedir. Aknenin izotretinoin ile başarılı tedavisiyle depresif semptomları azalttığı, fiziksel görünümde meydana gelen düzelmelerin tedavi öncesi depresif semptomları ve kaygı belirtilerini azalttığı bildirilmiştir (Rubinow ve ark. 1987, Kellett ve Gawkrödger 1999, Ludot ve ark. 2015).

Geriye dönük izlem çalışması, reçete analiz çalışması, bazı ileriye dönük izlem çalışmaları ve bir derlemede izotretinoin tedavisi ile depresyon, intihar girişimleri ve psikiyatrik bozukluklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı sonucuna varılmıştır (Jick ve ark. 2000, Hersom ve ark. 2003, Hull ve Demkiw-Bartel 2005, Chia ve ark. 2005, Cohen ve ark. 2007, Marqueling ve Zane 2007). Ancak bu çalışmaların yöntemsel zayıflıkları üzerinde durulmaktadır (Marqueling ve Zane 2007, Kontaxakis ve ark. 2009). Kontaxakis ve arkadaşları hem Dünya Sağlık Örgütüne hem FDA'ye yapılan yan etki bildirimlerine, ilaca maruz kalma-ilaç bırakma-yeniden kullanma (challenge, de-challenge, re-challenge) şeklindeki olgu bildirimlerine, izotretinoin kullanımı ile psikiyatrik hastalıklar arasında ilişki bildiren çalışmalara ve izotretinoinin biyolojik mekanizmalarına dayanarak izotretinoin ile psikiyatrik hastalıkların ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (Kontaxakis ve ark. 2009). İzotretinoin ile ilişkili olduğu öne sürülen psikiyatrik bozukluklardan biri de bipolar bozukluk ve ilişkili duygudurum ataklarıdır. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, 1997-2017 arasında FDA'ye bildirilen izotretinoin ile ilişkili psikiyatrik yan etkiler gözden geçirilmiştir: Çalışmanın sonucunda izotretinoin kullanımına bağlı (sıklık sırasına göre) depresyon, intihar, intihar girişimi ve düşüncesi, duygusal oynaklık (emosyonel labilite), anksiyete bozukluğu, insomnia, psikotik bozukluk, bipolar bozukluk/afektif bozukluk, kendine zarar verici davranış, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yeme bozukluğu gibi ruhsal bozuklukların geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada tamamlanmış intihar oranlarının ABD genel toplumundaki intihar oranıyla karşılaştırılması üzerinde durulmuş genel toplumdaki daha düşük olduğu tartışılmıştır. Ancak bipolar bozukluk ve afektif bozukluk bildirilen olguların özelliklerinden bahsedilmemiştir (Singer ve ark. 2019). Kanada yan etki bildirim sisteminde izotretinoine bağlı bir psikotik mani olgusu olduğu bildirilmiştir (Bremner ve ark. 2012). Karakula-Juchnowicz ve arkadaşları (2016) tarafından 2011-2014 yılları arasında psikiyatri kliniğine izotretinoin tedavisi kullanırken afektif bozukluk gelişmesi nedeniyle başvuran dokuz hastanın verileri incelenerek sunulmuştur. Bu dokuz hastadan dördüne majör depresif

epizod, üçüne yineleyen majör depresif epizod, birine karma epizod, birine hızlı döngülü bipolar bozukluk tip 1 tanıları konulmuştur. Yapılan inceleme izotretinoin tedavisi altında afektif bozukluk ortaya çıkmasının yordayıcılarının; ailede afektif bozukluk öyküsünün olması ve özgeçmişinde psikiyatrik hastalık dönemi geçirmiş olmak olduğunu göstermiştir (Karakula-Juchnowicz ve ark. 2016). Başka bir çalışmada, iki uçlu bozukluğu olan 300 hasta retrospektif olarak incelenmiş, izotretinoin kullanan 10 hasta saptanmıştır. Yaşları 15-39 arasında değişen on hastanın dokuzunun duygudurum belirtileri yaşadığı, bu dokuz hastanın altısında karma belirtiler, ikisinde depresif belirtiler ve birinde hipomani belirtileri geliştiği bildirilmiştir (Schaffer ve ark. 2010). İzotretinoin kullanan 500 askerin dâhil edildiği başka çalışmada ise beş askerde "manik psikoz" gözlenmiş, bunların üçünün özkıyım girişiminde bulunduğu bildirilmiştir. Tümünde ya kişisel obsesif kompulsif bozukluk, nörolojik travma öyküsü veya ailesinde majör psikiyatrik hastalık öyküsü saptanmıştır (Barak ve ark. 2005). Yakın zamanda yapılan ve retinoik asit türevlerine bağlı geliştiği bildirilen psikiyatrik bozukluk olgularının gözden geçirildiği çalışmada, çalışmaya dahil edilen 53 olgudan birinin bipolar bozuklukta alevlenme şeklinde olduğu görülmektedir (Le Moigne ve ark. 2018). Bütün bunlar izotretinoin kullanımı ile bipolar bozukluk belirtileri gelişimi arasında bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Olguların incelendiği çalışmalar da; kendisinde ya da ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olan kişilerin izotretinoin kullanımı sonrası başta depresyon olmak üzere, karma dönem ya da daha nadir bildirilmiş olsa da hipomani/mani veya psikotik maninin gelişebileceğini düşündürmektedir. Ancak biz bu yazımızda kendisinde ve ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan 18 yaşındaki erkek olguda izotretinoin kullanımı sonrası gelişen manik psikoz olgusunu sunuyoruz.

OLGU

18 yaşında, erkek hasta, lise son sınıf öğrencisi, psikiyatri polikliniğine anne ve babası tarafından getirildi. Polikliniğe getirilme şikayetleri çok konuşma, az uyuma, büyüklük taslama şeklindeydi. Öyküsünden yaklaşık bir hafta önce yüzündeki sivilceler için gittiği dermatoloji polikliniğinde oral izotretinoin 20 mg/gün tedavisi başladığı öğrenildi. İlaç kullanılmaya başlandıktan iki gün sonra uyku gereksiniminde azalma olmuş, ilerleyen günlerde tabloya dikkat dağınıklığı, aşırı hareketlilik, enerji artışı şikayetleri eklenmiş. Hasta polikliniğe getirilmeden bir gece önce şikayetlerine ek olarak çok konuşma, fikir uçuşmaları, kendini diğer insanlardan üstün görme, yetenekli ve kabiliyetli olduğunu ifade etme gibi grandiyöz sanrıların eklenmesi sonrası ailesi tarafından polikliniğe getirildi. İlk Psikiyatri başvurusu olan hastanın kendisinde ve ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü yoktu. Ruhsal durum muayenesinde; giyiminin sosyoekonomik durumu ile uyumlu, dağınık olduğu, bilincinin açık, yer zaman kişi

yöneliminin olağan olduğu, duygudurumunun taşkın, duygulanımının artmış olduğu ve irritable olduğu saptandı. Öte yandan konuşma miktar ve hızının arttığı, çağrışımlarının hızlandığı, fikir uçuşmalarının olduğu, dikkatinin dağınık ve kolaylıkla çelinebilir olduğu, düşünce içeriğinde büyüklük sınırlarının mevcut olduğu, psikomotor aktivitesinin belirgin arttığı ve hastalık ile ilgili içgörüsünün olmadığı saptandı. Dermatoloji konsültasyonu istenendi ve cilt muayenesinde eritemli zeminde papüller, püstüller açık ve kapalı komedonlar rapor edildi. Muayene sırasında uygulanan Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) 35 puan olarak derecelendirildi. İstenilen nöroloji konsültasyonu sonucu yapılan nörolojik muayene ve istenen kraniyal MRG ve EEG olağandı. Yapılan biyokimya ve toksikolojik inceleme normaldi. Oral izotretinoin tedavisi dermatoloji uzmanı konsültasyonu yapılarak kesildi ve hâlihazır da kullandığı izotretinoin tedavisinin yerine topikal eritromisin+benzoil peroksit krem başlandı. Psikotik mani tanısıyla olanzapin 10 mg/gün ile tedaviye başlandı. Yakınlarının desteği ile davranış kontrolü sağlanan hasta ayaktan yakın takip edildi. Tedavinin yedinci gününde YMDÖ değeri 5 puana geriledi. Olanzapin dozu 5 mg/güne düşürülerek aylık takipler ile izlendi. Takiplerinde 6 ay boyunca herhangi bir duygudurum bozukluğu belirtisi saptanmadı. Olanzapin tedavisinin dozu 2,5 mg'a kadar düşürüldü.

TARTIŞMA

18 yaşındaki olgumuzda, akne vulgaris tanısına yönelik izotretinoin tedavisi başlanmasını takiben bir hafta sonra başlayan manik psikoz belirtileri, izotretinoin bırakılmasını takiben bir hafta içinde gerilemiştir. Kişisel özgeçmişinde ve aile öyküsünde herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü olmaması, yapılan incelemelerde mani ortaya çıkarabilecek başka neden saptanmaması, manik psikoz belirtilerinin izotretinoin tedavisinin başlanmasından bir hafta sonra ortaya çıkması, izotretinoin tedavisinin kesilmesi sonrası hızla düzelmesi hastalığın izotretinoin ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Olgudaki psikotik mani tablosu ile izotretinoin kullanımı arasındaki ilişki incelendiğinde; atağın ortaya çıkışının ilaç alımı ile zamansal ilişkisi, atağı ortaya çıkarabilecek başka olası sebep olmaması, ilaç kesilmesini takiben düzelmesi göz önüne alındığında Dünya Sağlık Örgütü UMC Nedensellik Değerlendirme Skalasına göre “muhtemel (probable) ilişki” olarak değerlendirilmiştir (DSÖ 2019). İzotretinoin kesilmesiyle beraber olanzapin tedavisine başlanmış olması bu değerlendirmenin güvenilirliğini düşürmektedir, ancak hastaya antimanik tedavi verilmemesi tıbbi açıdan uygun olmayacağından ideal değerlendirmenin yapılması mümkün gözükmemektedir.

Psikotik mani iki uçlu duygudurum bozukluğunda görülen duygudurum dönemlerinden biridir. Bu bozukluğun karmaşık genetik geçiş gösteren, oluşumunda hem kalıtsal hem çevresel etkenlerin ortak rol oynadığı bir bozukluk olduğu

bilinmektedir (Rybakowski 2017). Yatkın kişilerde psiko-sosyal stresörler, esrar kullanımı ve antidepresan kullanımı gibi etkenlerle (psikotik) manik dönemlerin ortaya çıkabileceği bilinmektedir (Goldberg ve Truman 2003, Uher 2014). Yukarıda kendisinde hâlihazırda bipolar bozukluk veya başka psikiyatrik hastalık olan kişilerde veya ailesinde psikiyatrik hastalığı olanlarda izotretinoin ile depresif, karma ve manik dönemlerin ortaya çıkabileceğinden bahsedilmiştir. Bu olgu literatürdeki diğer olgulardan farklı olarak ne kendinde ne de ailesinde psikiyatrik hastalık olmaması açısından önemlidir. Yazında benzer şekilde öz/soygeçmişinde psikiyatrik hastalık olmadığı halde izotretinoin kullanımı sırasında psikotik mani ortaya çıkan sadece iki olguya rastlanmıştır (Erensoy ve ark. 2014, Lucca ve ark. 2016). Bu açıdan olgumuz izotretinoinin kendisinde veya ailesinde bilinen psikiyatrik hastalık olmayan kişilerde de manik epizod ortaya çıkarabileceğini göstermesi açısından literatüre katkı sunmaktadır.

İzotretinoinin ile mani arasındaki nedensel ilişki farklı açılardan tartışılabilir. İzotretinoin bipolar affektif bozukluk (BAB) atakları için tetikleyici midir? İzotretinoin ile yatkın kişilerde BAB mı başlamaktadır? Yoksa izotretinoine bağlı sekonder psikotik mani mi görülmüştür? Önceki veriler izotretinoinin hastalığa sahip olanlarda mani dahil BAB dönemlerinin tümünü tetikleyebildiğini göstermektedir (Cott ve Wisner 1999, Schaffer ve ark. 2010, Karakula-Juchnowicz ve ark. 2016). Ancak hastalığa sahip olmayanlar için iki olasılık söz konusudur. Birincisi madde veya steroid ile ortaya çıkan gibi sekonder mani olarak düşünülebilir, ve DSM-5'e göre “İlaç/Madde İlişkili Bipolar Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar” başlığı altında sınıflandırılabilir (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013). Bu durumda ortaya çıkaran sebebin yani izotretinoinin kesilmesi ve kısa süre sonra destek tedavinin de bırakılması uygun olacaktır. İkinci bir olasılık hastalığa yatkınlığı olan kişilerde ergenlikte esrar kullanımı ve yetişkinlikteki stresli yaşam olayları gibi bipolar bozukluk gelişiminde çevresel bir risk faktörü olarak değerlendirilmesidir (Uher 2014), ki bu durumda kişi bundan sonra bipolar bozukluğu olan bir kişi olarak yaşamına devam edecektir. Kontaxakis ve arkadaşları (2010) da izotretinoin ilişkili psikiyatrik tablo geliştiren, ailesel yatkınlık faktörleri olan dört olguluk vaka serilerine dayanarak, genetik faktörlerin bazı bireyleri izotretinoinin psikiyatrik yan etkilerine yatkınlaştırabileceğini öne sürmüştür. İzotretinoin kullanımıyla ortaya çıkan psikiyatrik belirtilerin bir gen çevre etkileşimi ürünü olabileceğini, izotretinoinin çevresel stresör gibi işlev görüyor olabileceğini öne sürmüşlerdir (Kontaxakis ve ark. 2010). İzotretinoinin BAB için bu şekilde çevresel stresör gibi işlev görüp görmediğinin anlaşılabilmesi açısından, bu üç olgunun ve belki daha sonra bildirilecek benzer olguların uzunlamasına izlemi önem kazanmaktadır.

İzotretinoin psikotik maniye yol açması ile ilgili çeşitli olası yollar göze çarpmaktadır. İzotretinoin retinoik asit izomeridir. Retinoik asit (RA) gen transkripsiyonunu düzenleyerek hücre

çoğalması ve farklılaşmasını düzenler. Bu işlevler embriyoda merkezi sinir sistemi dahil birçok organ ve sistemin büyümesinin kontrolü için gerekli olduğu gibi yetişkin organ ve sistemlerine ait hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasının kontrolünde de gereklidir. (Kontaxakis ve ark. 2009). RA reseptörleri (RA-R) yetişkin beyinde yaygındır; hipokampus, talamus ve pons (RAR α) ve striatum, hipotalamus ve medullada (RAR β) bulunur (Suuberg 2019). Limbik sistemde, hipokampus, medial prefrontal korteks, singulat korteks, talamus ve hipotalamus retinoik asit sinyalleri vermektedir (Kontaxakis ve ark. 2009). Retinoik asit dopamin-2 ve glutamat reseptör genlerinin transkripsiyonunu düzenler (Kontaxakis ve ark. 2009). Sinaptik plastisiteyi ve nörogenezisi modüle eder (Suuberg 2019). İzotretinoin yetişkin nörogenezini azaltarak serotonerjik nörotransmitter sistemin bileşenlerini değiştirip serotonin sinyalini bozar (Suuberg 2019). Ayrıca, fonksiyonel beyin görüntülemeleri, izotretinoin ile tedavi edilen hastalarda orbitofrontal korteksin beyin metabolizmasında bir düşüş olduğunu ortaya koymuştur (Suuberg 2019). İzotretinoinin affektif bozukluklarla ve psikotik bozukluklarla ilişkisi gösterilen orbitofrontal kortekste etkisi ile bipolar bozuklukla ilişkisi çalışılan limbik sistem alanları ve kortikal bölgeler (Lim ve ark. 2013, Maletic ve Raison 2014) üzerine potansiyel etkileri izotretinoin ilişkili psikotik mani gelişiminde pay sahibi olabilir.

RA tarafından endojen olarak düzenlenen ve izotretinoin tarafından bozulabilme ihtimali üzerinde durulan bir alan da hipotalamustur. Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin bir parçası olarak strese yanıtta merkezi bir bileşendir. Bu sistemin hiperaktivitesi bipolar bozuklukta gösterilmiştir (Maletic ve Raison 2014). Chen ve arkadaşları bipolar ve unipolar duygudurum bozukluğu olan kişilerin hipotalamus paraventriküler nükleuslarında CRH nöronlarında RAR α eksprese eden hücre yoğunluğunun arttığını, RAR α 'nın CRH gen ekspresyonunda aracılık ettiğini tanımladılar (Chen ve ark. 2009). Birkaç hayvan çalışması da; retinoid kullanımı ile insanlarda duygudurum bozukluklarında olana benzer şekilde hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninde hiperaktivite ve hipotalamusta azalmış nörogenez ve plastisite kaybı olduğunu göstermektedir (Kontaxakis ve ark. 2009, Le Moigne ve ark. 2018). İnsanda izotretinoin tarafından artırılmış RA sinyali RAR α 'daki yükselmenin sonucu olarak bu yolaktaki güçlenmeyi taklit edebilir. Bu, izotretinoinin duygudurum bozukluklarının oluşumuna yardım edebileceği olası başka bir mekanizma sağlar.

Ek olarak izotretinoin kullanımı ile homosisteinde artış, 5-metiltetrahidrofolat düzeylerinde azalma gösterilmiştir (Bremner ve ark. 2012, Suuberg 2019). 5-metiltetrahidrofolat S-adenozil metionin (SAM) sentezinde basamak olup, SAM dopamin, nöradrenalin ve serotonin sentezinde yer alır, DNA metilasyon reaksiyonlarında metil vericisidir (Bremner ve ark. 2012). İzotretinoin ile oluşabilen homosistein yüksekliği; DNA hipometilasyonu ve nörotransmitter sentezindeki bozukluklar izotretinoinin bipolar bozukluk ve diğer psikiyatrik

hastalıklarının gelişimine katkı sağlayacağı ek bir mekanizma sunar. Tüm bunlar izotretinoinin farklı mekanizmalarla bipolar bozukluk gelişimine katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Yine de izotretinoin ile gelişen psikotik maninin "İlaç/Madde ilişkili Bipolar Bozukluk ve İlişkili Bozukluk" olarak mı yoksa izotretinoinin çevresel etken olarak rol oynadığı "bipolar bozukluk tip I" olarak mı sınıflanması gerektiği ile ilgili soru işaretleri sürmektedir. Olgumuz dahil bahsedilen; bilinen risk faktörü olmadan izotretinoin ilişkili psikotik mani gelişen üç olgunun uzunlamasına izlemi bu açıdan önem kazanmaktadır. Ayrıca benzer olgu bildirimleri ve çalışmaların bulgularının gelecekte bu konuya ışık tutması umulmaktadır. Geçmişte de izotretinoin ilişkili manik belirtilerin bildirilenden daha fazla olması olasıdır: Literatürde uygun psikiyatrik değerlendirme yapılmadan izotretinoin ile ilişkili depresyon olarak sunulan olguların çoğunda ajitasyon, uyku bozuklukları ve sinirlilik olduğu gözlenmiştir. Bu verilerin gözden geçirildiği çalışmada "Depresyon" olarak etiketlenen hastaların çoğunda aktivasyon, ajitasyon, yüksek ruh hali ve psikoz belirtileri olduğunu saptanmış, bu hastaların çoğunun büyük olasılıkla mani veya karma duygudurum atakları geçirdiği düşünülmüştür. Bu semptomların da kişisel veya ailevi psikiyatrik hastalık öyküsü olan hastalarda daha yaygın olduğu görülmüştür. (Truitt ve ark. 2018). Bu açıdan önceden bilinen psikiyatrik hastalığı olsun ya da olmasın izotretinoin ile gelişen psikiyatrik yan etkilerin değerlendirilmesinde psikiyatri konsültasyonu yapılması hem izotretinoin ile psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkilerin daha net anlaşılması açısından hem de hastanın tedaviye ulaşımı açısından önemlidir.

Erensoy ve arkadaşlarının (2014) ve Lucca ve arkadaşlarının (2016) bildirdiği iki olguda bizim sunduğumuz olguda olduğu gibi izotretinoin tedavisi kesilerek duygudurum düzenleyici ve antipsikotik tedavi verilmiş ve takiben belirtiler hızla gerilemiştir (Erensoy ve ark. 2014, Lucca ve ark. 2016). Ancak bilinen bipolar bozukluğu olan bir hastanın izotretinoin ile tetiklenen psikotik mani atağının tedavisi için izotretinoin kesilmesi önerilmesine rağmen, izotretinoin kullanmaya devam etmek istemesi nedeniyle mevcut duygudurum düzenleyicinin yanına izotretinoin tedavisi boyunca antipsikotik eklenecek tedavisi sürdürülmüştür (Cott ve Wisner 1999). Bipolar bozuklukta izotretinoin ilişkili atak geçiren diğer olgulara bakıldığında genellikle izotretinoin tedavisinin kesildiği, kesmeyi istemeyenlerde belirtilere yönelik ek antipsikotik tedavi verildiği görülmektedir (Barak ve ark. 2005, Schaffer ve ark. 2010, Karakula-Juhowitz ve ark. 2016, Le Moigne ve ark. 2018). Bu deneyimlere dayanarak biz de izotretinoin ilişkili mani geçiren hastalarda öncelikle izotretinoin kullanımının kesilmesini ve semptomatik tedavinin verilmesini, izotretinoin kullanmayı bırakmak istemeyen kişilerde veya kesilemeyeceği durumlarda antimanik ve duygudurum düzenleyici tedavinin bireye özgü ayarlanarak daha güçlü (yüksek doz/gerekirse kombine) şekilde verilmesini öneriyoruz.

SONUÇ

Yaklaşık 40 yıldır akne tedavisinin etkili bir ilacı olarak kullanılan izotretinoin, FDA tarafından depresyon, psikoz, intihar girişimi gibi çeşitli psikiyatrik sorunlara yol açabileceğine dair uyarı yapılmasına rağmen kullanılmaya devam edilmektedir (Singer ve ark. 2019). İzotretinoin tedavisinin akneyi iyileştirmesiyle kişinin özsaygısını ve beden imajını olumlu etkileyerek ruh sağlığını olumlu etkileyebileceği (Rubinow ve ark. 1987) gibi, biyolojik mekanizmalarla depresyon ve mani dahil diğer psikiyatrik hastalıkları ortaya çıkarabileceği akıld tutulmalıdır (Kontaxakis ve ark. 2009). Tedavi süresince özgeçmişinde veya ailesinde psikiyatrik bozukluk olanlara özel dikkat göstermek gerekmektedir, ayrıca aile öyküsü olmasa da izotretinoin tedavisi alan hastalar psikotik mani atağı dahil psikiyatrik bozuklukların gelişimi açısından izlenmelidir. Manik atak ortaya çıkması durumunda olgumuzda olduğu gibi izotretinoin tedavisinin kesilmesi, psikiyatrik tedavinin başlanması ve hastanın kısa aralıklarla takibi manik atak belirtilerinin hızla gerilemesini ve hastaların normal ruh sağlığına kavuşmasını sağlayabilir. İzotretinoinin kesilemediği veya hastanın ilacı kesmeye yanaşmadığı durumlarda izotretinoin ile beraber duygudurum düzenleyici tedavinin verilmesi, varsa kullandığı tedavinin güçlendirilmesi uygun olacaktır. Özellikle özgeçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü olan ve ailesinde psikiyatrik hastalık olan kişilerin akne tedavileri süresince, mutlaka dermatoloji ve psikiyatri uzmanları iş birliğiyle izlenmesi önemlidir. Böylece risk grubundaki hastalarda herhangi bir duygudurum atağı gelişmesi halinde hastalığın hızlıca kontrol altına alınması sağlanabilir. Ayrıca bilinen risk faktörü olmayan, hastamız gibi olgularda da manik belirtiler ve diğer psikiyatrik belirtiler açısından dikkatli olunması ve gerektiğinde hızla psikiyatri kliniğine yönlendirmenin yapılması hem hastanın tanısının netleşmesini hem de tedaviye hızlı bir şekilde ulaşımını sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Amerikan Psikiyatri Birliği (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM 5). Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
- Barak Y, Wohl Y, Greenberg Y ve ark. (2005) Affective psychosis following Accutane (isotretinoin) treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 20:39-41.
- Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ (2012). Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. *J Clin Psychiatry* 73:37-50.
- Chen X-N, Meng Q-Y, Bao AM ve ark. (2009). The involvement of retinoic acid receptor-alpha in corticotropin-releasing hormone gene expression and affective disorders. *Biol Psychiatry* 66:832-9.
- Cott AD, Wisner KL (1999) Isotretinoin treatment of a woman with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 60:407-8.
- Chia CY, Lane W, Chibnall J ve ark. (2005) Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne. *Arch Dermatol* 141:557-60.
- Cohen J, Adams S, Patten S (2007) No association found between patients receiving isotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospective cohort. *Can J Clin Pharmacol* 14:227-33.

- Dünya Sağlık Örgütü (2019) The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment 08/12/2019 tarihinde https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf adresinden indirildi.
- Erensoy H, Ceylan ME, Ceylan HZ (2014) Isotretinoin and psychotic mania. *West Indian Med J* 63:555-6.
- Goldberg JF, Truman CJ (2003) Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord* 2003; 5:407-20.
- Hull PR, Demkiw-Bartel C (2000) Isotretinoin use in acne: prospective evaluation of adverse events. *J Cutan Med Surg* 4:66-70.
- Hull PR, D'Arcy C (2003) Isotretinoin use and subsequent depression and suicide: presenting the evidence. *Am J Clin Dermatol* 4:493-505.
- Hersom K, Neary MP, Klaskala W ve ark. (2003) Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: a prescription sequence symmetry analysis. *J Am Acad Dermatol* 49:424-32.
- Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C (2000) Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide and attempted suicide. *Arch Dermatol* 2000, 136:1231-6.
- Karakula-Juchnowicz H, Kowal-Popczak A, Dzikowski M ve ark. (2016) Affective disorders as potential complication of antiacne treatment with isotretinoin: a case series. *J Affect Disord* 204:154-8.
- Kellett SC, Gawkrödger DJ (1999) The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol* 140:273-82.
- Kontaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P ve ark. (2009) Isotretinoin and psychopathology: a review. *Ann Gen Psychiatry* 8:2.
- Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ ve ark. (2010). Genetic vulnerability and isotretinoin-induced psychiatric adverse events. *World J Biol Psychiatry* 11:158-9.
- Le Moigne M, Fournier JP, Bulteau S ve ark. (2018) Psychiatric disorders with systemic retinoids: a systematic review of case reports. *Br J Dermatol* 178:278-80.
- Lim CS, Baldessarini RJ, Vieta E ve ark. (2013). Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: review of the evidence. *Neurosci Biobehav Rev* 37:418-35.
- Lucca JM, Varghese NA, Ramesh M ve ark. (2016) A case report of isotretinoin-induced manic psychosis. *Indian J Dermatol* 61:120
- Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F (2015) Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J Psychiatry* 5:222-7.
- Maletic V, Raison C (2014, Ağustos 25) Integrated neurobiology of bipolar disorder. *Front Psychiatry*. 5:98. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00098> 12 Mayıs 2020 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4142322/> adresinden indirildi.
- Marqueling AL, Zane LT (2007) Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: A systematic review. *Semin Cutan Med Surg* 26:210-20.
- Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM (1987) Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 17:25-32.
- Rybakowski JK (2017, Kasım 21) Recent advances in the understanding and management of bipolar disorder in adults. *F1000res* 6:2033. doi: 10.12688/f1000research.12329.1. eCollection 2017. 12 Mayıs 2020 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5698915/> adresinden indirildi.
- Schaffer LC, Schaffer CB, Hunter S ve ark. (2010) Psychiatric reactions to isotretinoin in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 122:306-8.
- Singer S, Tkachenko E, Sharma P ve ark. (2019) Psychiatric adverse events in patients taking isotretinoin as reported in a food and drug administration database from 1997 to 2017. *JAMA Dermatol* 155:1162-6
- Suuberg A (2019) Psychiatric and developmental effects of isotretinoin (Retinoid) treatment for acne vulgaris. *Curr Ther Res Clin Exp* 90:27-31.
- Truitt JM, Reichenberg JS, Sharghi KG ve ark. (2018) Isotretinoin: the ups are just as troubling as the downs. *G Ital Dermatol Venereol* 153:535-9.
- Uher R. (2014, Mayıs 15) Gene-environment interactions in severe mental illness. *Frontiers in psychiatry*, 5, 48. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00048> 14 Mayıs 2020 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4030208/> adresinden indirildi.
- Wysowski DK, Pitts M (2001) An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 45:515-9.