

Gonadotropin saliverici hormon agonistlerinin kullanımına bağlı psikotik bozukluk: Olgu sunumu

Hazel IŞIK,¹ Tamer AKER,² Melih ÖZEREN³

ÖZET

Amaç: Hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar zaman zaman istenmeyen yan etkilere yol açabilmektedir. Bunlar arasında psikotik bozuklukların olması da dikkat çekicidir. Bu tür durumları genel olarak psikoaktif madde kullanımına bağlı psikotik bozukluklar başlığı altında toplamak mümkündür. Gonadotropinler gibi hormonal ilaçlar da psikotik bozukluğa yol açan maddeler arasında yer almaktadır. Bu ilaçlar nadiren böyle bir bozukluğa yol açabilmelerine karşın, ortaya çıkan durumun tanınması ve doğru tedavisi hastanın prognozunu olumlu yönde etkilemektedir. Bu çalışmada bir LH Saliverici Hormon (RH) analogu olan triptoriline asetat kullanımından sonra psikotik belirti ve bulgular gösteren bir olgunun aktarılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Endometriyozis tanısı ile tedavi görmekte olan 26 yaşındaki hastada, triptoriline asetat adlı ilacın uzun etkili kas içi formunun uygulanmasını takip eden ilk hafta içinde, psikotik belirti ve bulgular gözlenmeye başlanmıştır. Yatırılarak izlenen ve özgeçmişinde herhangi bir psikiyatrik sorunu olmayan vakanın DSM-IV tanı ölçütlerine göre "psikoaktif madde kullanımına bağlı psikotik bozukluk" olabileceği düşünülmüştür. **Bulgular:** Hastanın huzursuzluk, sıkıntı ve uykusuzluk yakınmalarıyla başlayan tablosuna kötülük görme hezeyanları ve 2 gün süren hezeyanlarının içeriğine uygun işitsel varsanılar eklenmiştir. Kullandığı ilaç dışında durumunu açıklayacak herhangi bir ikincil etken bulunamaması nedeniyle hormon ilacı kesilerek antipsikotik tedaviye başlanmıştır. Haloperidol ve risperidonla ekstrapiramidal sisteme ait çeşitli yan etkiler gözlenmesi nedeniyle tedaviye olanzapin ile devam edilmiştir. İki aylık bir süre içerisinde durumunun oldukça belirgin bir şekilde düzeldiği saptanmıştır. Psikotik yaşantısına dair önemli oranda içgörüsü gelişmiştir. Farmakolojik tedaviye ek olarak destekleyici ve ruhsal eğitimsel tedavi yaklaşımları uygulanarak izlenmeye başlanmıştır. **Sonuç:** Hastanın öyküsü, fizik muayenesi, elektrofizyolojik, beyin görüntüleme ve biyokimyasal tetkikleri sonucunda psikotik tablosunu açıklayacak başka bir etken saptanmaması, semptomatoloji ve hormon ilacı kullanımı arasındaki zamansal ilişki, tedaviye alınan yanıt gibi veriler tanının gonadotropin kullanımına bağlı psikotik bozukluk olduğunu düşündürmektedir. İşlevsel bir psikotik tabloyu taklit edebilmesi nedeniyle benzeri durumlarda dikkatli bir değerlendirme yapmak gerekmektedir. Gerekirse hastaların yatırılarak izlenmesi tanıyı netleştirebileceği gibi prognozu da olumlu yönde etkileyecektir. (Anadolu Psikiyatri Dergisi 2003; 4:186-189)

Anahtar sözcükler: Endometriyozis, gonadotropin saliverici hormon, triptoriline asetat, psikotik bozukluk

Psychotic disorder due to use of the gonadotropin releasing hormones: case report

ABSTRACT

¹ Uzm.Dr., Turhal Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği Turhal/TOKAT

² Doç.Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı KOCAELİ

³ Uzm.Dr., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İSTANBUL

Dr. Hazel IŞIK, Turhal Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği Turhal/TOKAT

e-posta: hazeyleyla@yahoo.com

Anadolu Psikiyatri Dergisi 2003; 4:186-189

Subject: Medications have some unwanted adverse effects. Psychotic disorders are one of them. Generally, these are classified as the psychotic disorders due to psychoactive substance use. Hormonal drugs like gonadotropins also cause psychotic disorders. Although these drugs rarely cause psychotic phenomenons, the true diagnosis and treatment of this disorder have a positive effect on the prognosis of the patient. In this report, A case, who showed psychotic signs and symptoms after the use of triptoriline asetate (TA), a LH-releasing hormone analogue, is presented. **Method:** A 26 year old woman treated with long acting IM form of TA due to the endometriozis showed psychotic symptoms and signed in the first week of treatment. Patient who had no psychiatric history was admitted to the hospital and diagnosed as psychotic disorder due to psychoactive substance use according to DSM-IV criteria. **Findings:** In addition to previous complaints including restless, distress and insomnia, delusion of persecution and auditory hallucinations which was compatible with hallucinations appeared. Because no other secondary factor which could explain the condition existed, hormone replacement treatment was stopped and antipsychotic medication was administrated. Due to undesired extrapyramidal adverse effects observed during haloperidol and risperidon treatment, olanzapin was chosen for follow-up treatment. Within two months, it was observed that clinical condition improved apparently. Inside view about psychotic life also improved. In addition to pharmacological treatment, supplementary behavioral treatment modalities were applied as outpatient basis. **Result:** Psychotic disorder was thought to be resulted from gonadotrophin use in scope of inexistence of any other factor which could explain the condition that could be obtained from history, physical examination, electrophysiological and biochemical tests and brain imaging. Close relation between onset of complaints and hormon replacement and good response to treatment also supported the diagnosis. It is necessary to make a careful evaluation in similar cases because they may mimic functional psychotic disorder. If necessary, hospitalisation of patient may confirm the diagnosis and also improve the prognosis. (Anadolu Psikiyatri Dergisi 2003; 4:186-189)

Key words: Endometriozis, gonadotropin releasing hormone, triptoriline asetate, psychotic disorder

GİRİŞ

Hastalıkların tedavisinde kullanılan birçok ilacın, merkezi sinir sistemi üzerine toksik ve potansiyel yan etkileri vardır. Tedavi amacıyla alınan ilaçların %4-8'inde ciddi psikolojik bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Bunlar arasında psikotik bozuklukların olması da dikkat çekicidir. Hem hekim, hem de hasta yönünden sorun yaratabilen bu yan etkileri bilmek ve bu tür toksik sendromları tanıyıp önlem almak önemlidir.

İlaçlara bağlı psikiyatrik yan etkilerle ilgili sistematik çalışmalar yoktur. Ancak, çok sayıda olgu örneği bildirilmiştir. Biz de bu çalışmada bir LH-RH analogu olan triptorelin asetate kullanımından sonra psikotik belirti ve bulgular gösteren bir olgunun aktarılmasını amaçladık.

OLGU

G.K., 26 yaşında, bayan, öğrenci, bekar, bir devlet hastanesinde hemşire olarak çalışıyor.

Üç gün önce başlayan uykusuzluk, huzursuzluk, yoğun sıkıntı, kendisine zarar verileceği ve komplo hazırlandığı ile ilgili düşünceleri nedeni ile ailesi tarafından psikiyatri polikliniğine getirildi.

Yapılan görüşmede, endometriozis tanısı ile tedavi görmekte olduğu ve bir hafta önce bir LH-LR analogu olan triptorelin asetate (3.75 mg/4 hafta)

adlı ilacın depo formunun kas içi uygulanmasını takiben psikotik belirti ve bulguların gözlenmeye başladığı öğrenildi.

Özgeçmişinde ve soygeçmişinde herhangi bir psikiyatrik sorun olmayan hastanın psikiyatrik muayenesinde bilinci açık, koopere, psikomotor aktivitesi huzursuzluğu ve ajitasyonu nedeni ile artmış, duygulanımı hafif kısıtlı, duygulanımı sıkıntılıydı. Yoğunlaşmada güçlük çekiyordu. Yönelimi tam, bellek bozukluğu olmayan, bilişsel işlevleri yeterli olan hastanın çağrışımları gevşek, düşünce içeriğinde yoğun perseküsyon ve referans sanrıları vardı.

Yeni başlayan, paranoid sanrılarla giden akut bir tablo olması nedeni ile ayırıcı tanı ve tedavisi için hastaneye yatırılarak izlenmesi uygun görüldü.

Hastanın fizik muayenesi, biyokimyasal tetkikleri, çekilen EEG ve MR sonuçlarının normal olduğu görüldü. Kullandığı ilaç dışında durumunu açıklayacak herhangi bir ikincil etken bulunamaması ve öyküsünden alınan bilgiler nedeniyle de, DSM-IV tanı ölçütlerine göre "Psikoaktif Madde Kullanımına Bağlı Psikotik Bozukluk (sanrılarla giden)" olduğu düşünüldü. Hastaya antipsikotik tedavi başlandı. Haloperidol (15 mg/gün) ve sonrasında uygulanan risperidonla (6 mg/gün) ekstrapiramidal sisteme ait çeşitli yan etkiler gözlenmesi nedeni ile tedaviye olanzapine 10 mg/gün ile devam edildi. Sekiz haftalık bir süre içerisinde durumunun oldukça belirgin bir şekilde düzeldiği saptanan hastada

psikotik yaşantısına dair önemli oranda içgörü geliştiği gözlemlendi. Farmakolojik tedaviye ek olarak destekleyici ve ruhsal-eğitsel tedavi yaklaşımları uygulanarak izlenmeye başlandı.

Takipler sırasında herhangi bir öncü, tortu veya psikotik belirti veya bulguya rastlanmadı. Laboratuvar tetkikleri normal sınırlarda seyretti. Takibindeki bu özelliklerin de tanının doğruluğunu desteklediği düşünüldü.

TARTIŞMA

Bu olguyu sunmamızın amacı, Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) analoglarına bağlı olarak da psikotik bozuklukların olabileceğine ve bu preparatı kullanan hasta popülasyonunun zaman zaman psikiyatrinin ilgi alanında olması gerektiğine dikkat çekmek, bu durumun tedavi ile ilgili özelliklerini vurgulamaktır.

Tedavi amacıyla verilen hormonlar Limbik-Hipotalamik-Hipofizer bölgedeki dopaminerjik, serotonerjik, noradrenerjik nöronlar, hipotalamustaki hormon salgılanmasını düzenlerler. Hormonların hepsi metabolik işlevleri değiştirerek merkezi sinir sistemi üzerinde etki ederler. Verilen hormon miktarı ile psikik değişikliklerin süresi ve ağırlığı arasında doğrudan ilişki vardır.¹

GnRH, gonadotropin salınımını kontrol eden hipotalamik bir hormondur. GnRH, pulsatil biçimde salgılanır, sekresyonun amplitüdü ve frekansı, siklus boyunca değişiklikler gösterir. Östrojen ve progesteronun feedbacki, başta katekolaminler, dopamin ve norepinefrin olmak üzere beyinde yer alan nörotransmitterler tarafından düzenlenir.

GnRH, hem FSH, hem de LH'nin aynı hücreden sentez ve salınmasını stimüle eder. GnRH stimülasyonu ile serum FSH ve LH'de hızlı bir artış (30 dakikada), daha sonra (90 dakikada) LH düzeyinde yavaş bir düşme görülür.²

Tedavide kullanılmak üzere GnRH'nin uzun etki süreli sentetik peptid analogları sentez edilmiş, gerek deney hayvanlarında ve gerekse insanlarda denenmiştir. Söz konusu ilaçlar uygulandıklarında hedef hücreleri olan hipofizin gonodotrof hücrelerinde başlangıçta kısa süren bir stimülasyondan sonra "desensitizasyon" yaparlar; sonuçta bu hücreler ne doğal GnRH'ye, ne de dışarıdan verilen anoloğa cevap verir. Böylece parodoksik olarak gonadotropinlerin salgısını inhibe ederek "antigo-

nadotropik etkinlik" gösterirler. Bu ilaçların gonadotropinlerin salgılanmasını inhibisyonu sonucu "tıbbi hipofizektomi", kadınlarda overlerde östrojen ve progesteron salgılanmasını durdurmaları nedeni ile de "tıbbi overektomi" yaptıkları saptanmıştır.³

Depo formda verilen yüksek doz GnRH agonist uygulama hipofiz ve over fonksiyonlarının cevabı üzerinde odaklanan çalışmalarda, depo triptorilinin tek bir dozunun uygulanmasını takiben, LH ve FSH değerlerinin ilk 48 saat içinde pik değerlere yükseldiği, 2 haftalık süre içinde hipogonadotropik düzeylere düştüğü, steroid hormon düzeylerinin enjeksiyon sonrasında belirgin olarak yükselmesine rağmen bir hafta içinde hipogonadal değerlere düştüğü gözlenmiştir. FSH düzeyleri 3-4. haftalar arasında normal düzeylere yükselirken, LH supresyonu enjeksiyondan sonraki 8. haftaya kadar devam etmiştir. Östrojen salımı 7. ve 8. haftalarda eski haline dönmeye başlarken, ilacın enjeksiyonundan sonraki 11.-13. haftalar arasında menstrüasyonlar oluşmuştur. Bu çalışmalar tek bir depo triptorilin uygulamasının hızla hipogonadotropik ve hipogonadal duruma yol açabildiğini, hipofiz ve over fonksiyonlarının supresyonunun enjeksiyon sonrasında 8. haftaya kadar devam edebildiğini göstermektedirler.⁴⁻⁵

Östrojenin, beyindeki klasik monoamin ve nöropeptid transmitter mekanizmalarının her ikisi üzerinde de etki göstermek suretiyle mizaç, mental durum ve bellek üzerinde belirgin güçlü etkileri olduğu bilinmektedir. Kadınlardaki düşük östrojen seviyelerinin premenstrüel sendrom, postnatal depresyon ve postmenopozal depresyonla ilişkisi bu etkiyle açıklanabilmektedir.

Aynı zamanda şizofrenide cinsiyet farklılıkları da östrojene atfedilmiştir.

Böylece kadınlarda östrojenin depresyona karşı koruyucu olduğu, şizofreni ve Alzheimer hastalığının başlangıcını geciktirdiği düşünülür.⁶⁻⁹

Yapılan çalışmalar östrojenin striatumdaki dopamin (D₂) reseptörlerinde önemli bir artışı uyardıklarını gösterirken, Fink ve arkadaşları östrojenin aynı zamanda anterior frontal, singulat, primer olfaktor korteks ve nukleus akkumbens gibi beynin mizaç, mental durum, emosyon ve davranış kontrolü ile ilgili kısımlarında 5-HT_{2A} (5-hidroksitriptamin) reseptör yoğunluğunu belirgin şekilde artırdığını göstermişlerdir.

Östrojenin azalması aynı zamanda predispoze kişilerde puerperal ve premenstrüel psikoza yol açan bir faktör olarak da öne sürülmüştür.^{10,11} Puerperal ve premenstrüel psikozda gözlemlendiği gibi, gonadorelin agonistlerinin verilmesine bağlı olarak östrojen seviyesinde düşme de beyindeki östrojen doğasındaki değişikliklerle tutarlıdır ve eş zamanlı olarak ortaya çıkan akut psikozun varlığı ile bağlantılıdır.^{12,13}

Mahe ve arkadaşları, ilki endometriozis tanısıyla takip edildiği sırada triptorelin asetat depo formu (3 mg/4 hafta) enjeksiyonundan birkaç gün sonra antipsikotik tedavisiyle 2 ayda gerileyen, perseküsyon sanrıları, ajitasyon ve işitsel varsanılarla giden, ikincisi bu olaydan 1 yıl sonra ve doğumdan 5 gün sonra ilkinin benzer psikotik bulgu ve belirtilerle giden bir olguyu bildirmişlerdir. Aynı kişide puerperal psikoz (kişisel predispozisyon ileri sürülüyor) ve GnRH agonisti (LH-LR) bağlantılı psikoz varlığının görülmesinin genel bir etiyolojiyi düşündürdüğüne dikkat çekmişlerdir.¹³

İzlediğimiz olguda da psikotik tablonun enjeksiyondan sonraki ilk haftada ortaya çıkması, tablo-

nun uygulanan preparatın farmakokinetik özelliklerine uygun seyretmesi, 2 ay sonunda tamamen düzelmesi ve tabloyu açıklayacak başka bir neden bulunamaması görülen önemli özelliklerdendir.

SONUÇ

GnRH gibi, hormonal ilaçlar da psikotik bozukluğa yol açan maddeler arasında yer almaktadır. Bu ilaçlar nadiren böyle bir bozukluğa yol açabilmelerine karşın, ortaya çıkan durumun tanınması ve doğru tedavisi hastanın prognozunu olumlu yönde etkilemektedir.

Tedavide, hastanın yatırılarak antipsikotiklerle izlenmesi gerekebilir. Antipsikotik kullanımının işlevsel bir psikotik bozukluktaki kullanımına göre daha kısa sürede sonlandırılması uygundur.

Tanı ve tedaviye yaklaşım multidisipliner bir çabayı gerektirir. Özellikle psikiyatri ve kadın hastalıkları ve doğum kliniklerinde bu tür olgularla karşılaşılabilceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Holsboer F: Psychiatric implications of altered limbic-hypothalamic-pituitary adrenocortical activity. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1989; 238:302-322.
2. Beck W: Gynaecology. 2. baskı, s.213-214.
3. Kayaalp O: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 3. cilt, beşinci baskı, s.2748-2749.
4. Broekmans FJ ve ark: Pituitary responsiveness after administration of a GnRH agonist depot formulation: Decapeptyl CR. *Clin Endocrinol* 1993; 38:579-587.
5. Broekmans FJ ve ark: Pituitary and ovarian suppression after early follicular and mid-luteal administration of a LHRH agonist in a depot formulation: Decapeptyl CR. *Gynecol Endocrinol* 6:153-161.
6. Fink G, Sumner BE, Rosie R: Estrogen control of central neurotransmission: effect on mood, mental state and memory. *Cellular and Molecular Neurobiology* 1996; 16:325-344.
7. Fink G, Sumner BE, McQueen JK: Sex steroid control of mood, mental state and memory. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25:764-765.
8. Seeman MV: The role of estrogen in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 1996; 21:123-127.
9. Joffe H, Cohen LS: Estrogen, serotonin and mood disturbance: where is the therapeutic bridge? *Biol Psychiatry* 1998; 44:798-811.
10. Deuchar N, Brockington I: Puerperal and menstrual psychoses: the proposal of a unitary etiological hypothesis. *J Psychosom Obstetr Gynaecol* 1998; 19:104-110.
11. Ahokas A, Aito M, Rimón R: Positive treatment effect of estradiol in postpartum psychosis pilot study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:166-169.
12. Constant M, Abrams CA, Chasolow FI: Gonadotropin-associated psychosis in perimenstrual behavior disorder. *Horm Res* 1993; 40:141-144.
13. Mahe V, Nartowski J, Montagnon F: Psychosis associated with gonadorelin agonist administration (letter). *Br J Psychiatry* 1999; 175.
14. Özkan S: Psikiyatrik Tıp: Konsültasyon-Liyazon Psikiyatrisi, İstanbul, 1996.