Bortezomib ve Deksametazon Kullanımına Bağlı Gelişen Mani Olgusu

Bahadır GENİŞ[1], Behcet COŞAR[2]

ÖZET

Antineoplastik bir ajan olan bortezomib, multipl myelom (MM) hastalarında kullanılan seçici ve geri dönüşlü olarak 26S proteazomuna bağlanan modifiye bir dipeptidil borik asit analoğudur. Tedaviye dirençli MM hastalarında bortezomib tedavisine kortikosteroidlerin eklendiği bildirilmiştir. Kortikosteroidler, mani dönemi, depresyon, psikoz, deliryum, intihar ve saldırganlık gibi birçok psikiyatrik bozukluğa neden olabilir. Literatürde bortezomibin kullanımı ile ilgili olan ve olanzapin-valproik asit ile tedaviye yanıt veren yalnızca bir mani olgusu raporu bulunmaktadır. Bu makalede MM tanısı olan 57 yaşında kadın bir hastada bortezomib ile deksametazon kullanımından sonra ortaya çıkan mani tartışılmaktadır. Hastada uyku yoksunluğu, artmış benlik saygısı ve aşırı konuşma gibi psikiyatrik belirtiler, bortezomib ve deksametazon tedavisinin ilk haftasında meydana gelmiştir. Psikiyatrik belirtilerin tedavisinde ketiapin mg uygulandı. İlaç tedavisinden sonra hastanın mani semptomlarında kademeli bir düzelme saptandı. Bortezomib göreceli olarak daha yeni bir ilaç olması nedeniyle psikiyatrik yan etkileri ile ilgili bildirimler sınırlıdır. Bortezomib gibi antineoplastik ilaçlar kullanılırken psikiyatrik belirtiler açısından dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Bortezomib, steroid, kortikosteroid, mani, multipl myelom

SUMMARY

Mania Associated With the Use of Bortezomib and Dexamethasone

Bortezomib, an antineoplastic agent used in Multiple Myeloma, is a modified dipeptidyl boronic acid that is selectively and reversibly attached to the 26S proteasome. Bortezomib may be combined with corticosteroids in treatment-resistant multiple myeloma patients. Corticosteroids can cause many psychiatric disorders including mania, depression, psychosis, delirium, suicide and aggression. To date only one case of mania associated with the use of bortezomib was reported in which the patient responded to the treatment with olanzapine and valproic acid. In this article, we present a 57-year-old female with multiple myeloma in whom mania developed after the use of bortezomib combined with dexamethasone.Psychiatric symptoms such as sleep deprivation, increased self-esteem and excessive speech appeared within the first week of bortezomib and dexamethasone treatment. Quetiapine was administered for the treatment of psychiatric symptoms. A gradual improvement was noted in manic symptoms after treatment. Bortezomib is a relatively new drug and there are only a few reports with respect to its psychiatric side effects. While using antineoplastic drugs such as bortezomib, caution should be exercised with regards to the psychiatric symptoms.

Keywords: Bortezomib, steroid, corticosteroid, mania, multiple myeloma

Geliş: 23.05.2017 - **Kabul:** 18.01.2018

[1]Uzm., [2]Prof., Psikiyatri Bl., Gazi Hastanesi, Ankara.

Dr. Bahadır Geniş, **e-posta:** *bahadirgenis06@gmail.com*

doi: 10.5080/u22794

GİRİŞ

Multipl miyelom (MM) malign plazma hücrelerinin klonal proliferasyonundan kaynaklanan tedavisi zor bir neoplastik hastalıktır (Curran ve McKeage 2009). Antineoplastik bir ajan olan bortezomib MM hastalarında kullanılan seçici ve geri dönüşlü olarak 26S proteazomuna bağlanan modifiye bir dipeptidil boronik asit analoğudur (Curran ve McKeage 2009). Tedaviye dirençli MM hastalarında bortezomib tedavisini güçlendirmek amacıyla tedaviye deksametazon eklendiği ve etkili sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (Palumbo ve ark. 2008). Kortikosteroidler otoimmün hastalıklar, organ nakli, hematolojik hastalıklar, miyopati ve kronik nöropati gibi birçok hastalığa bağlı oluşan belirtileri hafifletmek veya tedavi etmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Jick ve ark. 1972, Kenna ve ark. 2011, Stiefel ve ark. 1989). Bortezomib ve siklofosfamid kombinasyonu, nükseden/dirençli hastalığı bulunan MM hastalarında oldukça etkili gibi görünmektedir (Reece ve ark. 2008).

Literatürde bortezomible ilişkili bildirilmiş olan psikiyatrik durumlar sadece bir mani olgu sunumuyla sınırlıdır (Jiang ve ark. 2014). MM tanısı ile takip edilen 61 yaşında kadın hastada bortezomib (1,3 mg/m2, intravenöz [IV]) ve deksametazon (15 mg, IV) kullanımı sonrasında uykusuzluk, çok konuşma, öforik ve irritabl duygudurum gibi mani belirtileri ortaya çıkmıştır. Mani döneminin tedavisi için olanzapin 10 mg/gün ve valproik asit 1000 mg/gün ilaç tedavisine başlandığı ve mani belirtilerinin kaybolduğu bildirilmiştir.

Duygudurum bozuklukları (mani, hipomani, depresyon), anksiyete bozuklukları, deliryum, intihar, agresyon, homisidal davranış, depersonalizasyon, izole bilişsel bozukluklar (dikkat ve bellek bozuklukları) gibi çeşitli psikiyatrik belirtilerin veya bozuklukların kortikosteroid tedavisi ile ilişkili olarak ortaya çıkabildiği bilinmektedir (Bhangle ve ark. 2013, Kenna ve ark. 2011).

Çalışmalar kortikosteroid kullanımı sonrası psikiyatrik belirti gelişimine neden olan en önemli risk etmeninin kullanılan kortikosteroid dozu olduğunu göstermektedir (Jick ve ark. 1972, Stiefel ve ark. 1989). Diğer risk faktörleri ise hipoalbüminemi (Appenzeller ve ark. 2008), kortikosteroid metabolizmasında önemli bir rolü olan sitokrom P450 enzim (CYP) 3A4 aktivitesi (Finkenbine ve Frye 1998), düşük BOS/serum albümin oranı (Nishimura ve ark. 2008) ve kadın cinsiyet (Lewis ve Smith 1983, Wada ve ark. 2001) olarak belirtilmektedir.

Hipomani ve mani, kortikosteroid kullanımı ile ilişkili en sık psikiyatrik bozukluklar iken (Lewis ve Smith 1983, Naber ve ark. 1996, Nishimura ve ark. 2008, Wada ve ark. 2001) uzun süreli kortikosteroid tedavisinde depresyon daha sık görülmektedir (Bolanos ve ark. 2004, Sirois 2003). Mümkünse, indüklenmiş mani veya hipomani olgularında kortikosteroid tedavisi kesilmeli ve mümkün değilse doz azaltılması yapılmalıdır (Appenzeller ve ark. 2008, Lewis ve Smith 1983). Hastaları ve yakınlarını kortikosteroid tedavisi ve yan etkileri konusunda bilgilendirmek, bu tür psikiyatrik bozukluklar için koruyucu bir tedavi olarak kabul edilir (Brown ve Chandler 2001, Patten ve Neutel 2000, Warrington ve Bostwick 2006).

Bu yazıda multilp myelom tanısı ile takip edilen kadın hastada bortezomib, deksametazon ve siklofosfamid kemoterapisi sırasında gözlenen bir mani olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

57 yaşında, evli, ailesiyle birlikte yaşayan ve çalışmayan kadın hasta; uykusuzluk, sinirlilik, fiziksel hastalık belirtilerine rağmen çok hareketli olma şikâyeti ile polikliniğimize başvurdu. Hastaya multipl myelom tanısı konulduktan bir ay sonra kemoterapi başlanmış. Haftanın ilk günü siklofosfamid (1 mg, IV) ve deksametazon (20 mg, oral) ile tedavi edildikten sonra, haftanın ikinci, üçüncü ve dördüncü gününde sadece deksametazon (20 mg, oral) kullanıldı ve bir ay sonra benzer ilaç tedavisi tekrarlandı (Tablo 1). Hasta bu ilaç tedavisine cevap vermediğinden, yeni ilaç tedavisi siklofosfamid (450 mg, po), bortezomib (2,2 mg, sc) ve deksametazon (40 mg, po) olarak düzenlenmiştir. Bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon ile kombinasyon tedavisinin ilk haftasında hastada psikiyatrik belirtiler başladı. Hastaya göre sadece uyku bozukluğu ve sinirlilik yakınmaları vardı. Hasta yakınları, hastanın motor aktivitesinin, konuşma miktarının ve özgüveninin arttığını ve bu belirtilerin giderek şiddetlendiğini belirttiler. Uyku süresinin azalması (1-2 saat), gece sürekli olarak yoğun bir şekilde temizlik yapılması ve dini aktivitelerde artış gibi belirtiler görülmüştür.

Hastada kişilik değişiklikleri ve disinhibisyon belirtileri vardı. Psikiyatrik hastalık öyküsü, psikiyatrik ilaç kullanımı veya ailede psikiyatrik hastalık öyküsü yoktu. Alkol, madde ve sigara içmeyen hastanın özgeçmişi ve gelişim hikâyesi doğaldı. Ruhsal durum muayenesinde hastanın psikomotor aktivitesinin arttığı, istemli ve spontan dikkatinin arttığı, düşünce akışının hızlandığı ve teğetselliğin olduğu, konuşmasının basınçlı, duygudurumunun irritabl, duygulanım aralığının arttığı ve labil olduğu ve engellenme eşiğinin azaldığı saptandı. İç görüsü olmayan hastanın algı patolojisi veya sanrıları yoktu. Yer, zaman ve kişi oryantasyonu normaldi. Hematoloji ünitesine danıştıktan sonra, dozun kesilmesinin veya kortikosteroid azaltılmasının uygun olmadığı kararlaştırıldı. Bipolar afektif bozukluk manik epizod tedavisinde ilk seçenek monoterapi olarak kullanımı önerilen ilaçlardan biri olan (Yatham ve ark. 2013) ketiapin 25 mg/gün doz ile başlanıp 100 mg/gün'e kadar arttırıldı. Hematoloji servisi taburculuğundan sonra hasta psikiyatri polikliniğinde bir hafta sonra yeniden muayene edildi. Tedaviden sonra semptomlarda kısmi bir azalmaya

Tablo 1. Hastanın tedavi öncesi, tedavi dönemleri ve tedavi sonrası; ilaç tedavisi, laboratuvar değerleri ve ölçek puanlarının seyri

	Lab. normal aralığı	**Tedavi öncesi**	**Siklofosfamid ve Deksametazon tedavisine yanıt vermeyen dönem (Birinci tedavi dönemi)**				**Bortezomib, Deksametazon ve Siklofosfamid İlaç tedavisi dönemi (İkinci tedavi dönemi)**						**Tedavi sonrası 2. ay**
Tedavi süresi			**1.Ay**		**2.Ay**		**1.Ay**	**2.Ay**	**3.Ay**	**4.Ay**	**5.Ay**	**6.Ay**	
Tedavinin verildiği zaman			**1.gün**	**2, 3 ve 4. gün**	**1. gün**	**2, 3 ve 4. gün**	**1, 8*, 15 ve 22. gün**	**1, 8, 15 ve 22. Gün**	**1, 8, 15 ve 22. gün**	**1, 8, 15 ve 22. gün**	**1, 8, 15 ve 22. gün**	**1, 8, 15 ve 22. gün**	
Siklofosfamid			**1000 mg (IV)**	-	**1000 mg (IV)**	-	**450 mg (oral)**	**450 mg (oral)**	**450 mg (oral)**	**450 mg (oral)**	**450 mg (oral)**	**450 mg (oral)**	
Deksametazon			**20 mg (oral)**	**20 mg (oral)**	**20 mg (oral)**	**20 mg (oral)**	**40 mg (oral)**	**40 mg (oral)**	**40 mg (oral)**	**40 mg (oral)**	**40 mg (oral)**	**40 mg (oral)**	
Bortezomib			-	-	-	-	**2,2 mg (sc)**	**2,2 mg (sc)**	**2,2 mg (sc)**	**2,2 mg (sc)**	**2,2 mg (sc)**	**2,2 mg (sc)**	
WBC (x10.e3/uL)	4,5-11	4,5	3,4 ↓		5,2		8,66	10,6	7,15	3,99↓	9,28	9,28	4.5
RBC (x10.e6/uL)	4–5,2	4,12	3,91 ↓		3,99 ↓		4,58	4,56	4,36	3,73↓	4,33	4,70	4,7
PLT (x10.e3/uL)	130-400	210	185		260		278	323	225	287	287	226	219
Hb (g/dL)	13-17	12,3 ↓	11,6 ↓		12,1 ↓		12,4 ↓	11,8 ↓	12,1↓	9,8 ↓	11,21↓	12,56 ↓	12,1 ↓
BUN (mg/dL)	5-25	8	9		14		12	21	15	11	15	20	14
Kre (mg/dL)	0,44-1	0,75	0,76		0,53		0,72	0,67	0,66	0,64	0,62	0,65	0,73
Na (mmol/L)	135-146	136	134↓		-		137	136	136	141	141	144	144
K (mmol/L)	3,5-5,1	4,5	4,4		-		3,9	4,7	4,1	3,8	4,3	4,0	4,0
Ca (mg/dL)	8,6-10,2	9,7	9,1		9,4		-	9,5	-	9,2	9,4	8,8	10,0
AST (U/L)	5-32	14	13		-		27	13	17	14	19	13	18
ALT (U/L)	5-33	13	19		-		38 ↑	28	35↑	32	31	33	22
Albumin (g/dL)	3,5-5,2	4,3	3,5		4,2		3,0 ↓	4,3	-	4,0	4,6	4,1	4,4
Protein (g/dL)	6,4-8,5	10,6 ↑	10,0 ↑		9,5 ↑		-	6,8	-	6,1↓	6,8	6,1 ↓	7,4
Sedim (mm/st)	0-15	77 ↑	88 ↑		-		37 ↑	42 ↑	40↑	-	-	-	13
Albumin (%) (Protein elektroforezi)	55,8-65	-	-		-		44,1 ↓	-	-	-	52,5 ↓	-	52,2 ↓
Ketiapin dozu							**100 mg/ gün**	**200 mg/ gün**	**200 mg/ gün**	**200 mg/ gün**	**200 mg/ gün**	**200 mg/ gün**	
KPDÖ							17	13	9	4	4	-	-
YMDÖ							23	19	12	5	4	-	-

*Psikiyatrik belirtilerin başlama zamanı, Lab: Laboratuvar, IV: İntravenöz, SC: Subkutan KPDÖ: Kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği, YMDÖ: Young-Mani Derecelendirme Ölçeği.

rağmen, hastanın hala günde dört ila beş saatten fazla uyumadığı ve amaca yönelik etkinlik miktarının arttığı tespit edildi. Görüşmede basınçlı konuşması ve irritabl duygudurumu devam ediyordu. İlaç dozu uzun salınımlı 200 mg/gün ketiapine yükseltildi. Bu dozdan sonra hastanın şikâyetlerinde belirgin düzelme olduğu gözlendi. Hasta altı ay boyunca ayda bir sıklıkta takip edildi. Altı kür kemoterapi aldı. Hasta yakınları, hastanın her kemoterapi aldığı dönemde psikiyatrik belirtilerin arttığını ve bu nedenle 200 mg/gün ketiapin kullandığını belirtiler. Ancak kemoterapinin verilmediği günlerde sedasyon nedeniyle 100 mg/gün ketiapin kullandığını söylediler. Hastanın psikiyatrik belirtilerinin başlangıcından itibaren tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve serum elektrolit seviyeleri normaldi (Tablo 1). Hasta hematoloji ve psikiyatri bölümlerinde birlikte takip edildi. Sedimantasyon değerinin takipte 37-88 mm/saat arasında olduğu gözlendi. Serum total protein konsantrasyonu, psikiyatrik semptomların başlangıcından önce (9,5-10,6 g/dL) kısmen yüksekti, fakat psikiyatrik semptomların başlangıcından sonra, testler normal aralıkta (6,1-6,8 g/dl) gözlendi. Serum albümin konsantrasyonu psikiyatrik semptomların başlangıcından önce normal (3,5-4,3 g/dL) olarak ölçülürken, yoğun psikiyatrik belirtiler döneminde normalden düşük (3,0 g/dl) olarak bulundu. Bu dönemde bakılan protein elektroforezinde de albümin seviyesinin normalin altında (%44,13 [normal aralık; %55,8-65,0]) olduğu bulunmuştur. Psikiyatrik semptomların düzelmesinden sonra albümin seviyesi (4,0-4,6 g/dL) normaldi. PET taramasında sadece kosta kemiklerinde litik lezyonların olduğu diğer organ tutulumlarının olmadığı saptandı. Hastanın izlem sürecindeki tedaviye yanıtı, son iki gündeki mani belirtilerini ölçen ve 12 puan ile üstünü mani/hipomani lehine değerlendiren Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) ve 18 maddeden oluşan son üç günlük genel psikiyatrik belirtileri değerlendiren Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) ile değerlendirildi. İlk psikiyatrik değerlendirmesinde YMDÖ puanı 23 iken KPDÖ puanı 17 olarak saptandı. Hasta ketiapin 100 mg/gün ilaç tedavisi aldığı zaman BPRS skoru 13 iken, BPRS skoru 19 idi. Uzun süreli 200 mg/gün ketiapin tedavisinin ardından, YMRS skorları 3 ay içinde sırasıyla 12, 5 ve 4'e düştü ve BPRS skorları sırasıyla 9, 4 ve 4'e düştü.

TARTIŞMA

Birçok hastalığın tedavisinde kullanılan kortikosteroidler birçok sistemik yan etkilere neden olabilir. Bu sistemik yan etkilerden bazıları da psikiyatrik yan etkilerdir. Steroidlere bağlı en yaygın psikiyatrik bozukluklar, mani ve hipomanidir (Lewis ve Smith 1983, Naber ve ark. 1996, Nishimura ve ark. 2008, Wada ve ark. 2001).

Bortezomib ise MM hastalarında da kullanılan apoptozisi indükleme, NF-κB aktivitesini baskılayarak IL-1 ve TNF gibi inflamatuar sikotinlerin ekspresyonunu azaltma, serebral mikro damarlarda nötrofil agregasyonunu azaltarak, nötrofillerin mikro sirkülasyonun dışına çıkışını engelleme, santral sinir sisteminde hipoksiyi artırma, anjiogenezi önleme ve hücre adezyon moleküllerini azaltma gibi etkileri olan bir antineoplastik ajandır (Kelly ve ark. 2008, Wojcik ve ark. 2004, Roccaro ve ark. 2006).

Bortezomib ile ilgili psikiyatrik durumlara sadece iki yayında vurgulanmıştır. Bunlardan ilki, bizimkine benzer bir MM tanısı olan bir kadın hastada ortaya çıkan bir manidir. İkinci çalışma, bortezomibin talidomid ile etkinliğini karşılaştırmış ve bortezomib kullanan grupta depresyon sıklığının daha yüksek olduğunu bildirmiştir.

Bortezomib ile ilgili psikiyatrik durumlar, MM tanısı olan bir kadın hastada meydana gelen mani olgusu (Jiang ve ark. 2014, Mancano 2015) ve talidomid ile bortezomibin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada (Hjorth ve ark. 2012) bortezomib kullanan grupta depresyon sıklığının daha fazla olmasıyla sınırlıdır.

Siklofosfamid de mani ortaya çıktığında deksametazon ve bortezomib kombinasyonuna ek olarak kullanılmaktaydı. Hasta ilk kemoterapi tedavi sürecinde 1 gram IV siklofosfamid kullandığı halde mani belirtileri yaşamazken, ikinci kemoterapi sürecinde 450 mg/gün oral siklofosfamid kullanımıyla hastada psikiyatrik belirtiler oluşmuştur. Bu durum mani belirtilerinin siklofosfamide bağlı oluşma olasılığını azaltmaktadır. Siklofosfamid kullanımından sonra literatürde iki adet mani vakası bildirilmiştir. Ancak her iki olguda dasiklofosfamid kombine ilaç tedavisi içinde yer almaktadır (Pacchiarotti ve ark. 2007, Tutkunkardas ve Mukaddes 2010). Başka bir vakada ise ifosfamidi içeren bir kombine kemoterapi tedavisinde, ifosfamid tedavisi siklofosfamid ile değiştirildiğinde mani belirtilerinin düzeldiği gözlenmiştir (Kerdudo ve ark. 2006).

Hastanın ilk tedavi sürecinde (Tablo 1) ardışık olarak dört gün boyunca oral 20 mg/gün deksametazon (haftalık 80 mg) aldığı dönemde psikiyatrik belirti oluşturmadı, ikinci tedavi sürecinde haftada bir kez tek doz oral 40 mg deksametazon (haftalık 40 mg) kullandığında psikiyatrik belirtiler ortaya çıkmıştır. Bunlar ilaç etkileşiminden kısmen uzaklaştırsa da günlük dozun daha yüksek verilmesi mani oluşumunu destekleyebilir.

Nishimura ve arkadaşları tarafından sistemik lupus eritematozus (SLE) tanısı ile takip edilen ve kortikosteroid tedavisi alan 135 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, psikopatolojisi olan 14 hastanın 9'unda (% 64) mani saptanmıştır. Benzer bir çalışmada (Kenna ve ark. 2011), farklı tanılarla steroid tedavisi alan ve psikiyatrik bir bozukluğun ortaya çıktığı 55 hastanın yarısından fazlasında (n=30, [% 54,5]) ağırlıklı olarak mani veya hipomani tanısı konulduğu, psikiyatrik belirtilerin

ortalama başlangıç süresinin mani için 5, depresyon için 12, deliryum için 7 gün olduğu bildirilmiştir. Steroid kaynaklı mani / hipomani belirtilerinin depresyon belirtilerinden daha erken ortaya çıktığı bulunmuştur (Bolanos ve ark. 2004, Herbert 1998, Kenna ve ark. 2011).

Olgumuzda 20 mg oral deksametazon (eşdeğer 133 mg/gün prednizon) olduğu dönemde psikiyatrik belirtiler görülmedi. Bununla birlikte, doz 40 mg'a çıkarıldığında, mani semptomları ilk hafta içinde ortaya çıktı.

İkinci tedavi sürecinde haftalık dozun daha az olmasına rağmen günlük alınan dozun daha yüksek doz olması psikiyatrik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir. Yüksek dozdan hemen sonra semptomların başlangıcı, literatürde yüksek dozlarda akut semptomların ortaya çıkışı ile uyumludur (Jick ve ark. 1972). Hasta kemoterapötik ilaçlarını (bortezomib, deksametazon ve siklofosfamid) aldığı gün ve ertesi gün ketiapin dozunu tam (200 mg/gün), ancak kemoterapi almadığı diğer günlerde ketiapin ilacını 100 mg/gün olarak almıştır. Bu durum belirtilerin kemoterapötik ilaç kullanımı sonrasında akut etki ile ortaya çıkmasını desteklemektedir. Steroid dozu, steroidlere bağlı psikiyatrik bozukluklar için en önemli risk faktörüdür. Depresyon riskini artıran ortalama prednizon dozu 73.2 ± 48.4 mg'dır. Mani için 44,8 ± 45,6 mg olduğu bildirilmiştir (Kenna ve ark. 2011). Bu olguda 40 mg/gün deksametazon (266 mg/gün prednizon eşdeğer dozu) kullanırken mani belirtilerinin ortaya çıktığı görülmüştür. Hastalarda psikiyatrik belirtilerin son ilaç dozu verildikten sonra önceki dozların kümülatif bir etkisi sonucu oluşabileceği de belirtilmiştir (Ferris ve Eisele 2003, Galen ve ark. 1997).

Chau ve Mok (2003) kortikosteroid kullanan 92 SLE hastasında 126 tedavi periyodunu izlemiştir. Hastaların %5'inin kortikosteroid kaynaklı psikoz veya mani geliştirdiği bulunmuştur. Bu olguların ortalama albümin seviyesi, psikiyatrik bozukluk gelişmeyen hastalarınkinden anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. Bizim hastamızda da doz dışındaki bir başka risk faktörü olan serum albümin düzeyinde düşüklük de gözlenmiştir (Tablo 1). Albümin düzeyi psikiyatrik belirtiler ortaya çıkmadan önce ve semptomlar düzeldiğinde normal aralıkta bulundu. Bununla birlikte, belirtilerin aktif olduğu dönemde serum albümin seviyesinin düşük olarak ölçülmesi psikiyatrik belirtiler ve albümin seviyesi arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Bu ilişkinin nedenselliği belirsizdir. Hastamızda rutin biyokimya tetkiklerinin yanında protein elektroforezi ile albümin yüzdesi ölçüldü. Hastanın albümin değerleri her ölçümde normal sınırın altında çıktı, ancak en düşük değer hastanın belirtilerinin şiddetli olduğu dönemde gözlendi.

Albümin düşüklüğü mani gelişimi için risk faktörü olarak gösterilse de (Chau ve Mok 2003) albüminin bir negatif akut faz reaktanı olduğu bilinmektedir (Sonoda ve ark. 2015). Dolayısıyla, altta yatan hastalığın şiddetlendiği dönemde artan inflamasyona yanıt olarak albüminin seviyesi düşebilir. Başka bir çalışmada (Kenna ve ark., 2011) bir risk faktörü olarak gösterilen kadın cinsiyeti, bizim olgumuzda kortikosteroid tedavisinin sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Bortezomib ile ilgili literatüre bakıldığında ise sadece bir olgu sunumu görülmektedir. Multipl myelom tanısı olan 61 yaşında kadın hastada kemoterapinin dokuzuncu gününde (1 ve 8. günlerde kemoterapi aldıktan sonra), mani belirtileri bildirilmiştir. Hastanın IV 1,3 mg/m2bortezomib, IV 15 mg deksametazon ve oral 75 mg talidomid kemoterapisini kullanmakta olduğu belirtilmiştir (Jiang ve ark. 2014). Kreatinin yüksekliği nedeniyle hemodiyalize alınan hastanın belirtileri kısmen azalsa da kemoterapisinin 16. gününde (15. günde üçüncü dozunu aldıktan sonra) belirtileri yine artmıştır. Mani tanısı ile değerlendirilen hastaya olanzapin(10 mg/gün, oral) ve valproik asit (1000 mg/gün, oral) ilaç tedavisi başlanmıştır. Bu ilaç tedavisinden sonra mani semptomları düzelmiş ve hastanın kemoterapisi vinkristin, adriamisin ve deksametazon olarak düzenlenmiştir. Bu olguya ek olarak, melfalana dirençli MM hastalarında bortezomib ve deksametazon ile talidomid ve deksametazonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, sadece bortezomib alan 64 hastanın 5'inde depresyon gözlenmiştir (Hjorth ve ark. 2012). Ek olarak, mani semptomları, bortezomib nedeniyle geliştiği bildirilen posterior lökoensefalopati (PLES) ile de karıştırılabilir (Kager ve ark. 2009). PLES karakteristik olarak, baş ağrısı, bulantı kusma, bilinç değişikliği, görme alanı bozukluğu, epileptik nöbet ve fokal nörolojik defisite neden olabilmektedir (Bakshi ve ark. 1998). Hastamızın bilincinin açık, yöneliminin tam ve PLES semptomları olmadığı için sunduğumuz olguda bu tanı olası değildir. Bir olgu serisinde multipl myelomlu hastalarda ilerleyici zihinsel bozulma, serum elektrolit dengesizliği, kemoterapi, hiperkalsemi, üremi, anemi ve diğer nedenlere bağlı olarak gelişebilen deliryum ve depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların eşlik edebileceği bildirilmektedir (Silberfarb ve Bates 1983). Multipl myelomun oluşturduğu klinik ve hastalık nedenli oluşan süreçler sebebiyle de psikiyatrik bozukluklar oluşabilir. Psikiyatrik belirtiler, MM'de ortaya çıkan hiperkalseminin derecesine göre de ortaya çıkabilir. Literatürde hafif-orta derecede olan hiperkalsemi depresyon, apati, irritabilite ve spontanlığın azalmasına neden olurken ciddi hiperkalsemide ise deliryum, psikoz, katatoni, letarji ve koma oluşabilmektedir (Parks ve ark. 2017). Hastamızda tedavi öncesi, tedavi sırası ve tedavi sonrasında ölçülen serum kalsiyum seviyelerinin normal olması yaşanan belirtilerin hiperkalsemiden bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

Bu literatür bilgileri ışığında, bizim olgumuzda mani semptomlarına neden olabilecek ilaçların bortezomib ve deksametazon olduğu görülmektedir.

Bortezomib apoptozisi indükleyebilir, IL-1 ve TNF gibi sitokinleri azaltabilir, hücre adezyon moleküllerini azaltıp inflamasyonu azaltabilmektedir (Kelly ve ark. 2008, Wojcik ve Di

Napoli 2004). Mani döneminde hastaların kontrol grubuna göre IL-1β seviyelerinin azaldığı, TNF-α ve IL-6 seviyelerinin arttığı veya değişmediği bildirilmektedir (Kalelioğlu ve ark. 2017).

Manik dönemde hücre içi sodyum seviyesinin azaldığı, iyileşme döneminde ise normale döndüğü ve antikonvülsan ilaçların bu sodyum kanallarını inhibe ederek etki gösterdiği bilinmektedir (Vawter ve ark. 2000). Kortikosteroidlerin ise hücre zarındaki sodyum kanal işlevlerini bozduğu ve gösterilmiştir (Wada ve ark. 2001). Ayrıca hem deksametazon hem de bortezomib temel olarak sitokrom P450 enzim (CYP) 3A4 tarafından metabolize edilmektedir. Birlikte kullanımı sırasında bortezomibin etkinliğinin veya seviyesinin artabileceği bilinmektedir. Bortezomib ve kortikosteroidin mani oluşumunda bu olası mekanizmalarla etki gösterdiği düşünülebilir.

Kortikosteroid kaynaklı psikiyatrik semptomların tedavisi ile ilgili literatür, çoklu olgu sunumlarıyla ve birkaç küçük çalışmayla sınırlıdır. İlaçların neden olduğu mani veya hipomani tedavisinde öncelikle ilacın dozajının azaltması ve mümkünse bunun bırakması önerilmektedir. (Appenzeller ve ark. 2008, Lewis ve Smith 1983). Bunun mümkün olmadığı durumlarda ise farmakoterapi düşünülmelidir. Hastamız 100 mg/günlük ketiapin tedavisine kısmen 200 mg/gün dozuna ise tam yanıt vermiştir. Ketiapin mani tedavisinde sık olarak tek başına kullanılmasına rağmen kortikosteroid ile indüklenen bir mani olgusunda çok düşük dozda (25 mg/gün) bile belirtilerde gerileme olduğu bildirilmiştir (Siddiqui ve ark. 2005). Bortezomib kaynaklı mani olgusunda ise olanzapin 10 mg/gün ve valproik asit 1000 mg/gün ilaç tedavisine yanıt alınmıştır (Jiang ve ark. 2014).

SONUÇ

Bortezomib ve deksametazon ile ilişkili mani konusunda geçmiş araştırmalardan elde edilen kanıtların çoğu vaka sunumları, olgu serileri ve küçük sayılı hasta barındıran çalışmalardır.

Bu ilaçların psikiyatrik yan etkilerini anlamak için, özellikle literatürde daha az veri olan, bortezomib kullanan hastalar hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bortezomibin yaygın yan etkileri, periferik nöropati, trombositopeni, nötropeni ve EKG anormallikleri şeklinde özetlenebilir (Lu ve ark. 2009). Bununla birlikte, psikiyatrik belirti ve hastalıklar nadiren bildirilmektedir. 2003 yılında FDA tarafından onaylanan bortezomib ile ilişkili psikiyatrik vakaların da nispeten az olduğu gerçeği, bu ilaç hakkında daha az bilginin varlığından kaynaklanabilir (Lamers ve ark. 2013). Kortikosteroid ve bortezomible ilgili belirtilerin erken evrelerde tanınması ciddi psikiyatrik yan etkilerin ve psikopatolojinin önlenmesinde yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

Appenzeller S, Cendes F, Costallat LTL (2008) Acute psychosis in systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int 28: 237-43.

Bakshi R, Bates VE, Mechtler LL ve ark. (1998) Occipitallobeseizures as the major clinical manifestation of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: magnetic resonanceimaging findings. Epilepsia 39: 295-9.

Bhangle SD, Kramer N, Rosenstein ED (2013) Corticosteroid-induced neuropsychiatric disorders: review and contrast with neuropsychiatric lupus. Rheumatol Int 33: 1923-32.

Bolanos SH, Khan DA, Hanczyc M ve ark. (2004) Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales. Ann Allergy Asthma Immunol 92: 500-05.

Brown ES, Chandler PA (2001) Mood and cognitive changes during systemic corticosteroid therapy. Prim CareCompanion J Clin Psychiatry 3: 17-21.

Chau SY, Mok CC (2003) Factors predictive of corticosteroid psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. Neurology 61: 104-07.

Curran MP, McKeage K (2009) Bortezomib: a review of its use in patients with multiple myeloma. Drugs 69: 859-88.

Ferris RL, Eisele DW (2003) Steroid psychosis after head and neck surgery: case report and review of the literature. Otolaryngol Head Neck Surg 129: 591-92.

Finkenbine R, Frye M (1998) Case of psychosis due to prednisone-clarithromycin interaction. Gen Hosp Psychiatry 20: 325-26.

Galen DM, Beck M, Buchbinder D (1997) Steroid psychosis after orthognathic surgery: a case report. J Oral Maxillofac Surg 55: 294-97.

Herbert J (1998) Neurosteroids, brain damage, and mental illness. Exp Gerontol 33: 713-27.

Hjorth M, Hjertner Ø, Knudsen LM ve ark. (2012) Thalidomide and dexamethasone vs. bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: a randomized study. Eur J Haematol 88: 485-96.

Jiang H, Hu R, Miao M ve ark. (2014) Mania in a Patient With Multiple Myeloma After Using Bortezomib. J Med Cases 5: 627-30.

Jick H, Slone D, Shapiro S ve ark. (1972) Acute adverse reactions in prednisone in relation to dosage. The Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Clin Pharmacol Ther 13: 694-98.

Kager LM, Kersten MJ, Kloppenborg RP ve ark. (2009 Reversible posteriorleucoencephalo pathy syndrome associated with bortezomib in a patient with relapsed multiplemyeloma. BMJ Case Rep 2009: bcr06.2009.1926.

Kalelioğlu T, Genç A, Karamustafalıoğlu N (2017) İki Uçlu Bozukluk ve İnflamasyon. Journal of Mood Disorders 7: 54-64.

Kelly K, Kalachand R ve Murphy P (2008) Bortezomib-induced reversible posterior leucoencephalopathy syndrome. Br J Haematol 141: 566.

Kenna HA, Poon AW, de los Angeles CP ve ark. (2011) Psychiatric complications of treatment with corticosteroids: review with case report. Psychiatry Clin Neurosci 65: 549-60.

Kerdudo C, Orbach D, Sarradet JL ve ark. (2006) Ifosfamide neurotoxicity: an atypical presentation with psychiatric manifestations. Pediatr Blood Cancer 47: 100-02.

Lamers J, Hartmann M, Goldschmidt H ve ark. (2013) Psychosocial support in patients with multiple myeloma at time of diagnosis: who wants what? Psychooncology 22: 2313-20.

Lewis DA, Smith RE (1983) Steroid-induced psychiatric syndromes: a report of 14 cases and a review of the literature. J Affect Disord 5: 319-32.

Lu S, Wang J, Xu X ve ark. (2009) Bortezomib in combination with epirubicin, dexamethasone and thalidomide is a highly effective regimen in the treatment of multiple myeloma: a single-center experience. Int J Hematol 89: 34-8.

Mancano MA (2015) Bacteremia in Preterm Infants Receiving Probiotics; Throbbing Headache Associated with Enoxaparin Use; DRESS Reaction Following Isoniazid Treatment; SIADH Associated with Glimepiride; Mania Associated with Bortezomib Administration. Hosp Pharm 50: 441-5.

Naber D, Sand P, Heigl B (1996) Psychopathological and neuropsychological effects of 8-days' corticosteroid treatment. A prospective study. Psychoneuroendocrinology 21: 25-31.

Nishimura K, Harigai M, Omori M ve ark. (2008) Blood-brain barrier damage as a risk factor for corticosteroid-induced psychiatric disorders in systemic lupus erythematosus. Psychoneuroendocrinology 33: 395-403.

Pacchiarotti I, Mazzarini L, Pellegrini P ve ark. (2007) A case of manic episode during treatment with 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide for breast cancer. Gen Hosp Psychiatry 29: 461-3.

Palumbo A, Gay F, Bringhen S ve ark. (2008) Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. Ann Oncol 19: 1160-5.

Parks KA, Parks CG, Onwuameze OE ve ark. (2017) Psychiatric Complications of Primary Hyperparathyroidismand Mild Hypercalcemia. Am J Psychiatry 174: 620-2.

Patten SB, Neutel CI (2000) Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects. Drug Safety 22: 111-22.

Preda A, Fazeli A, McKay BG ve ark. (1999) Lamotrigine as prophylaxis against steroid-induced mania. J Clin Psychiatry 60: 708-09.

Reece DE, Rodriguez GP, Chen C ve ark. (2008) Phase I-II trial of bortezomib plus oral cyclophosphamide and prednisone in relapsed and refractory multiple myeloma. J Clin Oncol 26: 4777-83.

Roccaro AM, Hideshima T, Raje N ve ark. (2006) Bortezomib mediatesantiangio genesis in multiplemyelomavia directandin directeffects on endothelial cells. CancerRes 66: 184-91.

Siddiqui Z, Ramaswamy S, Petty F (2005) Quetiapine therapy for corticosteroid-induced mania. Can J Psychiatry 50: 77.

Silberfarb PM, Bates GMJ (1983) Psychiatriccomplications of multiplemyeloma. Am J Psychiatry 140: 788-9.

Sirois F (2003) Steroid psychosis: a review. Gen Hosp Psychiatry 25: 27-33.

Sonoda A, Ohnishi S, Nakao S ve ark. (2015) Factors affecting serum albumin in the perioperative period of colorectal surgery: a retrospective study. BMC Res Notes 8: 638.

Stiefel FC, Breitbart WS, Holland JC (1989) Corticosteroids in cancer: neuropsychiatric complications. Cancer Invest 7: 479-91.

Tutkunkardas MD, Mukaddes NM (2010) Drug induced mania in a boy with high functioning autism. Psychopharmacol Bull 43: 82-5.

Vawter MP, Freed WJ, Kleinman JE (2000) Neuropathology of bipolar disorder. Biol Psychiatry 48: 486-504.

Wada K, Yamada N, Sato T ve ark. (2001) Corticosteroid-induced psychotic and mood disorders: diagnosis defined by DSM-IV and clinical pictures. Psychosomatics 42: 461-66.

Warrington TP, Bostwick JM (2006) Psychiatric adverse effects of corticosteroids. Mayo Clin Proc 81: 1361-7.

Wojcik C, Di Napoli M (2004) Ubiquitin-proteasome system and proteasome inhibition: new strategies in stroke therapy. Stroke 35: 1506-18.

Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV ve ark. (2013) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborativeupdate of CANMAT guidelines for themanagement of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar Disord 15: 1-44.