

# Kardiyak Transplantasyon Sonrası Siklosporin ve Sertralin Kullanımı ile İlişkili Olabilecek Akut Psikotik Bozukluk: Bir Olgu Sunumu

Mehmet Erdem Memetoğlu<sup>1</sup>,  
Özhan Yalçın<sup>2</sup>, Ozan Erbasan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kalp Damar Cerrahisi Uzmanı, Gümüşhane Devlet Hastanesi, Gümüşhane - Türkiye

<sup>2</sup>Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Şanlıurfa Devlet Hastanesi, Şanlıurfa - Türkiye

<sup>3</sup>Yard. Doç. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Bölümü, Antalya - Türkiye

## ÖZET

Kardiyak transplantasyon sonrası siklosporin ve sertralin kullanımı ile ilişkili olabilecek akut psikotik bozukluk: Bir olgu sunumu

Siklosporin, kalp transplantasyonu sonrası immünsupresif tedavide kullanılan temel ilaçlardandır. Siklosporin gibi kalsinörin üzerine baskılayıcı etkileri olan immünsupresif ajanların, özellikle akut dönemlerde psikotik tablolara yol açabildiği bilinmektedir. Bu olgu sunumunda, kardiyak transplantasyon sonrası kronik izlemin 3. yılında, siklosporin ve sertralin kullanımı ile ilişkilendirdiğimiz bir akut psikotik bozukluk olgusunu, hazırlayıcı nedenleri ve tedavi yaklaşımı bağlamında sunmak ve tartışmak istiyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Kalp nakli, siklosporin, psikoz, sertralin

## ABSTRACT

Acute psychotic disorder after cardiac transplantation possibly associated with cyclosporine and sertraline treatment: a case report

Cyclosporine is one of the main agents used in immunosuppressive treatment after cardiac transplantation. Like cyclosporine, immunosuppressive agents targeting calcineurin inhibition, have been associated with psychotic symptoms, especially in the acute administration phase of these drugs. In this case report, we want to present an acute psychotic disorder case that we associated with cyclosporine and sertraline treatment, after 3 years follow up of cardiac transplantation and to discuss this case in the context of preparatory factors and treatment approaches.

**Key words:** Cardiac transplantation, cyclosporine, psychosis, sertraline

Yazışma adresi / Address reprint requests to:  
Kalp Damar Cerrahisi Uzmanı Mehmet Erdem Memetoğlu, Gümüşhane Devlet Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Gümüşhane - Türkiye

Telefon / Phone: +90-456-213-1556

Faks / Fax: +90-456-213-4346

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
dr.m.erdem07@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
24 Şubat 2012 / February 24, 2012

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
10 Nisan 2012 / April 10, 2012

## GİRİŞ

Transplantasyon, son dönem kardiyopulmoner hastalıklarda hayatta kalış süresinin uzamasını ve yaşam kalitesinin artışı sağlar. Hastalar, transplantasyon sonrası karmaşık tıbbi, psikiyatrik ve sosyal yüklerle sahiptirler. Tüm transplantasyon hastalarında postoperatif herhangi bir dönemde en sık görülen psikiyatrik bozukluklar; deliryum, duygudurum bozuklukları (majör depresyon), anksiyete bozuklukları, uyum bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, psikotik bozukluklar ve madde bağımlılığıdır (1). Transplantasyonun hemen sonrasında deliryum ve akut psikoz gibi bilişsel bozukluklar nadir olmayan bir sıklıkta görülebilir; bu akut tablolar genellikle majör cerrahi ya da cerrahi komplikasyonlarla ilişkilidir (2,3). Fakat daha geç dönemde yeni ortaya çıkan psikotik bozukluklarda

hazırlayıcı faktörlerin kesinliği daha azdır. Daha geç dönemde ortaya çıkan bu psikotik tablolar immünsupresif tedavi ile ilişkili olabilir. Bu hastalarda sıklıkla kullanılan takrolimus ve kortikostereoidlerin psikotik bozukluklara yol açabildiği gösterilmiştir (2,4,5). Aynı immünsupresif grubundan olsalar da takrolimus, siklosporine oranla yeni gelişen psikotik bulgularla daha fazla ilişkilendirilmektedir (6). Biz burada, siklosporin tedavisi ile 3 yıldır sorunsuz olarak izlenen, psikotik bozukluk öyküsü olmayan bir kardiyak transplant hastasında yeni gelişen psikotik bulguların sunmak, neden-sonuç ve tedavi yaklaşımı açısından tartışmak istiyoruz.

## OLGU

Dilate kardiyomyopati nedeniyle 3 yıl önce kalp transplantasyonu yapılan, immünsupresif ajan olarak

100 mg/gün siklosporin (Neoral, Novartis) kullanmakta olan ve son 2 aydır umutsuzluk, anhedoni, anksiyete artışı, ölüm düşünceleri, uyku ve iştahta azalma, sürekli olarak kendini yorgun hissetme gibi depresif yakınmaları olan 35 yaşında, üniversite mezunu, eczacılık yapan, evli ve tek çocuklu erkek hastaya, majör depresif bozukluk tanısıyla sertralin 25 mg/ gün başlandı ve ilaç dozu iki hafta sonra 50 mg/güne çıkıldı. Antidepresan ilaç doz artırımını takiben bir hafta içinde hastanın konuşma miktarında azalma, içe kapanma, anlamsız konuşmalar, ağlama ve gülme atakları izlendi. Ruhsal durum muayenesinde; kişi-yer-zaman oryantasyonunun tam olduğu, afektif uygunsuzluk ve labilitesinin olduğu, konuşma miktarının azaldığı, konuşma ve düşünce içeriğine birbirleriyle ilintisiz saçma ve dezorganize düşüncelerin hakim olduğu, yargılamasının bozulduğu, hastayla ve kendi aralarında konuşan işitsel halüsinasyonlarının bulunduğu ve içgörüsünün bulunmadığı gözlemlendi. Hastanın psikiyatrik özgeçmişinde ve soygeçmişinde akut psikotik bozukluk, şizofreni ve bipolar afektif bozukluk öyküsü bulunmamaktaydı. Hastanın psikomotor aktivitesi belirgin biçimde yavaşlamıştı. Nörolojik muayenesi, serebral bilgisayarlı tomografi görüntülemesi ve biyokimyasal tetkikleri doğal sınırlarda olan hastanın serum siklosporin düzeyi 438 ng/ml olarak tespit edildi (normal: 100-400 ng/ml). Hastaya akut psikotik bozukluk tanısı kondu.

Psikotik tablonun başlamasından itibaren sertralin kullanımı kesilen ve gözlem altına alınan hastanın immünsupresif dozu azaltıldı, haloperidol 2 mg/gün başlandı. Hastanın siklosporin düzeyinin normal sınırlara (300 ng/ml) inmesini takiben bir hafta içinde, psikotik semptomları kayboldu. Haloperidol, psikotik bulguların kaybolmasının ardından hemen kesildi. Hasta, halen, medikal ve psikiyatrik açıdan sorunsuz olarak siklosporin tedavisiyle izlenmektedir.

## TARTIŞMA

Bugün için son dönem kalp yetmezliği tedavisinde kalp transplantasyonu, yaygın olarak kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Sadece ABD’de yılda 2700’den fazla kalp transplantasyonu yapılmaktadır (7) ve posttransplant dönemde yüksek oranlarda psikiyatrik morbidite

görüldüğü bildirilmektedir (8).

İlk olarak 1960’lı yıllarda, ABD’de Stanford Tıp Merkezi’nde kardiyak transplantasyon uygulanan 9 hastanın 3’ünde akut psikotik bozukluk geliştiği bildirilmiştir (9). Yine aynı merkezde 1968 ve 1975 yılları arasında kardiyak transplantasyon uygulanan 83 hastanın 7’sinde, postoperatif herhangi bir dönemde geri dönüşümlü akut psikotik bulgulara rastlandığı bildirilmiştir (10).

Transplant adaylarının psikiyatrik özgeçmişlerinde şizofreni, şizoafektif bozukluk, bipolar afektif bozukluk gibi psikotik bozukluklara sık olarak rastlanmaz (6). Fakat bu tanılara sahip hastalar, genellikle psikiyatrik bulgular kontrol altındaysa nakil kararı çıktığından, diğer hastalara göre postoperatif dönemde daha kötü bir tıbbi prognoza sahip değildirlir (11-13).

Transplantasyon sonrasında yeni gelişen psikotik tablolar için artmış risk faktörleri arasında kortikosteroidlerin yüksek dozda kullanılması, kronik hastalıkla ilişkili bir duygudurum bozukluğunun olması, tıbbi durumla ilişkili metabolik düzensizliklerin olması, kalsinörin inhibitörlerinin (takrolimus/siklosporin-A) kullanılması sayılabilir (14). Bizim vakamız uzun süredir kortikosteroid almıyordu ve metabolik-biyokimyasal parametrelerinde bozulma gözlenmemişti, fakat medikal durumu ile ilişkili yeni tanı konmuş bir duygudurum bozukluğu ve uzun zamandır siklosporin-A kullanımı mevcuttu.

Organ transplantasyonu sonrası sık kullanılan immünsupresif ilaçlardan siklosporin-A (CsA), transplantasyon sonrası immünsupresif tedavide kullanılan temel ilaçtır (8).

CsA’nın immünsupresif etkisi spesifik olup, ilk olarak hücre düzeyinde, sitozolik proteinlerden özellikle siklophiline bağlanır. Oluşan kompleks kalsinörine bağlanır ve onun enzimsel fonksiyonunu bloke ederek DNA bağımlı proteinlerin aktivasyonunu, dolayısıyla interlökin 2 (IL-2) sentezini bloke eder ve lenfosit proliferasyonu ve aktivasyonunun baskılanmasında anahtar rol oynar (15). CsA’nın majör yan etkileri enfeksiyon, nefrotoksisite, hipertansiyon, hiperlipidemi ve nörotoksisitedir. Nefrotoksisite başta olmak üzere tüm yan etkiler, genelde doza bağımlıdır ve ilaç dozunun düşülmesi veya geçici olarak kesilmesi ile çoğunlukla düzelir (16).

Takrolimus ve CsA, kalsinörin inhibisyonu üzerinden benzer immünsupresif etkileri olan, posttransplant

dönemde sıklıkla kullanılan ajanlardır ve her ikisinin de psikotik bulgulara yol açabileceği gösterilmiştir (1,6). Bu ajanları kullanan transplant hastalarının %40-%60'ında baş ağrısı, huzursuzluk, insomnia, renkli rüyalar görme, fotofobi, hiperestezi ve disestezi, anksiyete ve ajitasyona rastlanabilir (14,17). Özellikle, akut postoperatif dönemde %21 ila %32 hastada bilişsel yıkım, koma, nöbetler, fokal nörolojik defisitler, dizatri, kortikal körlük ve deliryum gibi daha ağır nöropsikiyatrik sekellere yol açabilirler (1,14). Bu ajanların hastada yüksek plazma düzeylerinde bulunması, intravenöz uygulanmaları, hastada hipokolesterolemi, hipomagnezemi bulunması durumlarında, kan-beyin bariyerini bozan geçirilmiş serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, Santral Sinir Sistemi (SSS) iskemi-reperfüzyon hasarları, hepatik ensefalopati varlığında nöropsikiyatrik bulgulara yol açma olasılıkları artar (1,14). Bizim olgumuzda da CsA'nın yüksek plazma düzeyinde bulunması nedeniyle, nörotoksik süreçler üzerinden psikotik bulguları tetiklemiş olabileceği düşünülebilir. Bu tür olgularda, varsa metabolik anormalliklerin düzeltilmesi ve bizim olgumuzda da gözlemlendiği üzere, ilacın serum düzeyini azaltacak şekilde tekrar dozunun belirlenmesi, genelde psikotik bulguları ortadan kaldırabilir. Bunlara yanıt vermeyen daha ağır olgularda, kalsinörin inhibisyonu yapan başka bir ajana geçiş yapılabilir (14). Bu tarz olguların psikiyatrik tedavileri önemlidir çünkü psikotik bozukluklar, ortaya çıkardıkları bulgular nedeniyle, posttransplant dönemde çok önemli olan tedavi uyumunu azaltabilir ve dolaylı olarak doku reddine yol açabilirler (1,6).

CsA'nın nöbetler, hallüsinasyonlar, konfüzyon, psikoz, depresyon, psikotik depresyon gibi nörotoksik ve nöropsikiyatrik tablolara yol açabildiği çeşitli vaka bildirimleriyle gösterilmiştir (16,18). Hatta CsA'nın sadece yüksek plazma düzeylerinde değil, terapötik aralıklarda bulunduğu durumlarda bile nörotoksik bulgular gösterilmiştir (19-21). Bizim olgumuzda ise, serum CsA düzeyi terapötik aralığın oldukça üzerindeydi.

## KAYNAKLAR

1. DiMartini A, Crone C, Fireman M, Dew MA. Psychiatric aspects of organ transplantation in critical care. *Crit Care Clin* 2008; 24:949-981.
2. Goralczyk AD, Meier V, Ramadori G, Obes A, Lorf T. Acute paranoid psychosis as sole clinical presentation of hepatic artery thrombosis after living donor liver transportation. *BMC Surg* 2010; 10:7.

Literatürde, altı yıldır CsA ile sorunsuz olarak izlenen, psikotik bozukluk öyküsü olmayan bir renal transplant kadın hastada eritromisin tedavisi sırasında gelişen akut psikotik bozukluk olgusu bildirimi vardır. Bu olgu sunumu, bizim vakamızla oldukça benzerlik ve paralellikler göstermektedir (22). Her iki nakil hastasında da, transplantasyon ve CsA kullanılmaya başlanmasından yıllar sonra akut psikotik bulgular ortaya çıkmıştır. Her iki hastada da tedaviye yeni bir ilaç eklenmesinin ardından bulgular meydana çıkmış, bu dönemde bakılan serum CsA düzeyleri her iki hastada da yüksek bulunmuştur. Bu olguda, psikotik bulgular eritromisin ve CsA arasındaki ilaç etkileşimlerine bağlanmıştır ve eritromisin kesilmesi ve CsA'nın dozunun azaltılmasının ardından, psikotik tablo kısa zamanda gerilemiştir. Bizim olgumuzda da sertralin tedavisinin kesilmesi ve CsA dozunun azaltılmasının ardından, psikotik bulgular kısa sürede ortadan kalkmıştır (22). Biz de bu olgudakine benzer şekilde, CsA'nın tedaviye eklenen sertralinle etkileştiği ve kararlı plazma düzeyinin yükseldiğini düşünmekteyiz. Bu durum da nörotoksik süreçleri artırıp, psikotik bulgulara yol açmış olabilir.

Transplantasyon sonrası majör depresyon, tedavi uyumunu bozan oldukça sık görülen bir psikiyatrik bozukluktur (1). Bundan dolayı, bu hastalarda antidepresan ilaç kullanımı nadir değildir. Siklosporin, takrolimus gibi immünsupresif tedavi alan transplantasyon hastalarında, antidepresan tedavi başlandıktan sonra ilaç serum düzeylerinin kontrol edilmesi, tıbbi ve psikiyatrik yakın takipler önem arz etmektedir. Çünkü psikoz ya da diğer nörotoksik etkiler, ciddi morbidite ve tedavi uyumsuzluğu yaratabilirler.

Potent bir immünsupresan olup, dar bir terapötik aralığa ve değişken bir farmakokinetiğe sahip olan CsA'nın etkin ilaç düzeyi monitörizasyonu gereklidir. Kardiyak transplantasyon sonrası immünsupresif ajan kullanan hastalarda, psikiyatrik durumun yakın izlenimi ve ilaç etkileşimlerinin göz önünde bulundurulmasını önermekteyiz.

3. Adams DH, Pansford S, Gunson B, Boon A, Hanigsberger L, Williams A, Buckels J, Elias E, McMaster P. Neurological complications following liver transplantation. *Lancet* 1987; 1:949-951.
4. DiMartini A, Fontes P, Dew MA, Lotrich FE, Devera M. Age, MELD score, and organ functioning predict post-transplant tacrolimus neurotoxicity. *Liver Transpl* 2008; 14:815-822.
5. Fung JJ, Alessiani M, Abu-Elmagd K, Todo S, Shapiro R, Tzakis A, Van Thiel D, Armitage J, Jain A, McCauley J. Adverse effects associated with the use of FK-506. *Transplant Proc* 1991; 23:3105-3108.
6. Abbott KC, Agodoa LY, O'Malley PG. Hospitalised psychoses after renal transplantation in the United States: incidence, risk factors, and prognosis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1628-1635.
7. Mentz RJ, Lewis EF. Epidemiology of cardiorenal syndrome. *Heart Fail Clin* 2010; 6:333-346.
8. Suthanthiran M, Hojo M, Maluccio M, Boffa DJ, Luan FL. Post-transplantation malignancy: a cell autonomous mechanism with implications for therapy. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2009; 120:369-388.
9. Lunde DT. Psychiatric complications of heart transplants. *Am J Psychiatry* 1969; 126:369-373.
10. Hotson JR, Pedley TA. The neurological complications of cardiac transplantation. *Brain* 1976; 99:673-694.
11. Coffman K, Crone C. Rational guidelines for transplantation in patients with psychotic disorders. *Curr Opin Organ Transplant* 2002; 7:385-388.
12. Mahadeva S, Lynch S, Davies MH. Liver transplantation in an undiagnosed schizophrenic. *J R Soc Med* 1997; 90:563.
13. Le Melle SM, Entelis C. Heart transplant in a young man with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005; 162:2194-2195.
14. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int* 2000; 13:313-326.
15. Özatik MA, Küçükler Ş, Tarcan O, Bardakçı H, Balcı, Küçükaksu DS, Şener E, Taşdemir O. Kalp transplantasyonu sonrası immunsupresif tedavide siklosporin düzeyinin monitorizasyonu ve önemi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2002; 10:211-215.
16. Telerovic S, Mihanovic M. Cyclosporine-induced depressive psychosis in a liver transplant patient: a case report. *Lijec Vjesn* 2007; 129:74-76.
17. Strouse TB, Fairbanks LA, Skotzko CE, Fawzy FI. Fluoxetine and cyclosporine in organ transplantation. Failure to detect significant drug interactions or adverse clinical events in depressed organ recipients. *Psychosomatics* 1996; 37:23-30.
18. Hughes RL. Cyclosporin-related central nervous system toxicity in cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323:420-421.
19. de Groen PC, Aksamit AJ, Rakela J, Forbes GS, Krom RA. Central nervous system toxicity after liver transplantation. The role of cyclosporine and cholesterol. *N Engl J Med* 1987; 317:861-866.
20. Bowler JV, Peatfield RC. Delusions and cyclosporin toxicity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:742-743.
21. Velu TH, Debusscher L, Stryckmans PA. Cyclosporin associated fatal convulsions (letter). *Lancet* 1985; 2:219.
22. Tripathi A, Panzer MJ. Cyclosporine psychosis. *Psychosomatics* 1993; 34:101-102.