

Çocuk ve Ergende COVID-19 Salgını ve Duygudurum Bozuklukları Birlikteliği

COVID-19 Pandemic and Mood Disorders in Children and Adolescents

© Begüm Şahbudak¹, © Neslihan İnal Emiroğlu²

¹Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Koronavirüs-19 pandemisi ülkemizi ve dünyayı önemli ölçüde etkileyen bir halk sağlığı sorunudur. Mevcut duygudurum bozuklukları ile takip edilen çocuk ve ergenlerin tedavileri salgından etkilenmekte, tedavinin devamı ile ilgili sorular sıkça sorulmaktadır. Pandemi ve ilişkili olarak alınan önlemler duygudurum bozukluklarının başlamasında da önemli bir çevresel etmenddir. Bu derlemede duygudurum bozukluklarının tedavisi ve kullanılan ilaçların immün sisteme etkileri ile bu hastalığın tedavisinde kullanılan antiviral etkili ilaçların duygudurum bozukluğu tedavisinde kullanılan ilaçlar ile etkileşimi tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Koronavirüs-19, Şiddetli Akut Solunum Yolu sendromu koronavirüsü 2, duygudurum bozuklukları, tedavi, ilaç etkileşimleri, immün sistem

ABSTRACT

Coronavirus-19 pandemic is a worldwide public health problem which affects our country as well. The treatment of children and adolescents with existing mood disorders is affected by the pandemic and questions concerning the continuation of the treatment are being asked frequently. The pandemic and relevant precautions also trigger mood disorders. In this review, we aim to discuss the treatment of mood disorders, the effects of the drugs which are used for the existing mood disorders, impact on immune system, interactions with antiviral drugs for Severe Acute Respiratory syndrome coronavirus 2.

Keywords: Coronavirus-19, Severe Acute Respiratory syndrome coronavirus 2, mood disorders, treatment, drug interactions, immune system

Giriş

Coronavirus-19 (COVID-19) pandemisi Şubat ayından bu yana ülkemizi ve tüm dünyayı etkileyen bir toplum sağlığı sorunudur. Sağlık sorunları yanında ekonomik, sosyal, toplumsal ve ruhsal birçok sonuç doğurmuştur. Bu durumun sağlıklı çocuklara ruhsal etkileri dışında psikiyatrik hastalığı sebebiyle çocuk psikiyatri kliniklerinde izlemde olan çocuklar için de olumsuz etkilerinin olması kaçınılmazdır. Bu çocuk ve gençler psikiyatri kliniğine ulaşmanın zorlukları yanında sosyal izolasyon nedeniyle okul hayatlarına devam edememekte, akranları ile sağlıklı iletişimi sürdürmekte zorluk çekmektedir. Pandemi ilişkili stres yanı sıra virüsün kendisinin nöropsikiyatrik semptomlar oluşturabileceği düşünülmektedir. Geçmiş pandemilerden elde ettiğimiz bilgiler ışığında bu pandemi sırasında da nöropsikiyatrik belirtiler, duygudurum değişiklikleri, psikoz, nöromuskuler disfonksiyon, demyelinizasyon viral enfeksiyona eşlik edebilir veya sonrasında ortaya çıkabilir.¹ Bu makalede duygudurum bozuklukları ile ilgili COVID-19 sürecinde yaşanan zorluklar ele alınacak ve uygun klinik müdahaleler önerilecektir.

Çocuklarda COVID-19 hastalığının en sık belirtisi ateş ve öksürüktür. Bazen yorgunluk, miyalji, nazal konjesyon, burun akıntısı, hapşırık, boğaz ağrısı, baş ağrısı, sersemlik, kusma ve karın ağrısı eşlik eder. Nadiren ateş görülmez, sadece öksürük veya sadece ishal ile gider. Çocukların çok azı asemptomatik taşıyıcılarıdır. Bazı çocuklar ve yenidoğanlar atipik belirtiler gösterir. Bunlar kusma, ishal ve sindirim sistemi belirtileri veya sadece astım ve takipne gibi belirtilerdir.²

Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 ile ilgili önerdiği tedavi protokollerinde çocuklarda bilimsel kanıt düzeyi yeterli olan ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Tedavide erişkin hastaların tedavi protokollerine göre olgu bazında seçim yapılması gerektiği kanaati vardır. Risk faktörü olan hafif pnömonisi olan olgularda ve ağır pnömonide ilaç tedavisi önerilmektedir. Risk faktörleri altta yatan immün yetmezlik, immünsupresan tedavi kullanımı, diyabet, böbrek hastalığı, kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, hematolojik hastalıklar ve metabolik hastalıklar olarak belirtilmiştir. Altı yaş altında hidrosiklorokin sülfatın kullanım onayı yoktur. Kullanılacak ise "bilgilendirilmiş onam

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Begüm Şahbudak, Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 505 441 16 14 **E-posta:** begumsahbudak@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0003-4928-780X

Geliş Tarihi/Received: 09.05.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.06.2020

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği / Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.



formu” doldurulmalıdır. Risk faktörü olan hafif pnömoni ve ağır pnömonide ilk tercih hidroklorokin sülfat ve azitromisin, ilerleyen olgularda ise lopinavir veya ritonavir kullanımı önerilmektedir.³

COVID-19 pandemisi sırasında ruh sağlığı ile ilgili etmenleri değerlendiren bir derlemede, Dünya Sağlık Örgütü ve Hastalıkları Kontrol Etme ve Önleme Merkezi’nin bulaşı engellemeye yönelik sosyal izolasyonu öne çıkardığına, ancak pandeminin ruh sağlığına etkilerinin değerlendirilmediği ve ruhsal etkilere yönelik bir rehber hazırlanmadığına dikkat çekilmiştir.

Acil durumların yönetimi için birçok psikolojik acil yardım modeline ulaşılabilir. The Johns Hopkin’s PFA kiti 5 basamaklı bir model sunmaktadır. Bu model aktif dinlenme, değerlendirme, triyaj, müdahale, düzenleme ve takip (RAPID) ismi ile anılmaktadır.⁴

Çocukların evde kalması ve okul ortamından uzaklaşmasının ruhsal ve fiziksel sağlığa olumsuz etkileri bulunmaktadır.⁵ Çocuk ve ergenlerde önemli olabilecek bu sorun kolaylıkla göz ardı edilebilmektedir.⁶ Okuldan uzak kalma süresinin uzaması, enfeksiyondan ve hastalıktan korkma, engellenme ve sıkılma, yetersiz bilgilendirme, arkadaşlarından ve öğretmenlerinden uzak olma, evde kişisel alanın kalmayışı ve ailenin ekonomik kayıpları çocuk ve ergenlerin ruhsal sağlığını olumsuz etkilemektedir.⁵ Bu süreçte çocukların ruh sağlığının iyiliğinde ebeveynlik becerileri önemli yer tutmaktadır.

IL-6, TNF-a, IL-8, IL-10 ve IL-2R gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin ölümcül COVID-19 olgularında daha yüksek olduğu bulunmuş, bu hipersitokineminin yarattığı “sitokin fırtınası”nın ensefalopati nedeni olduğu düşünülmüştür. Sitokin fırtınası daha önce Şiddetli Akut Solunum Yolu sendromu koronavirüsü (SARS-CoV)-1 hastalığı sırasında bildirilmiştir. Sitokin fırtınası ile tetiklenen ensefalopatinin yarattığı nörokognitif bozulmanın hastalık sonrası da devam ettiği gösterilmiştir.⁷ Hastaların SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeni ile yatışında deliryum tanısının nörokognitif bozulma için prediktör olabileceği de bildirilmiştir.

Depresif Bozukluklar

Depresyon ve depresif belirtiler mevsimsel etkilenim göstererek bazı dönemlerde artış gösterebilir. Duygudurum bozukluğu öyküsü olan kişilerde suisid davranışında bahar aylarında mevsimsel pik gözlenir.⁸ Bununla birlikte depresif belirti şiddetini artıran durumlardan biri de enfluenza gibi viral enfeksiyonlardır. Pandemi nedeni olan COVID-19 ailesi incelendiğinde bu virüsün solunum yolları aracılığı ile solunum sistemine zarar verdiği, olfaktor sinir aracılığı ile nörotropik etkileri olduğu bilinmektedir.⁹ Nöropsikiyatrik etkileri ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Virüslere karşı oluşan anti-enflamatuvar yanıtın duygudurum epizodları açısından incinebilirliği artırdığı spekülasyonu göz önüne alınırsa, anti-enflamatuvar yanıtların beyin yapılarında da etkili olduğu ve bu anti-enflamatuvar yanıtların- interlökin artışı- intiharda belirgin olduğu bilinmektedir. COVID-19 hastalığına neden olan virüsün serum titrasyonu depresyon

nöropsikoimmünolojisinde etkilidir. Bu virüse karşı oluşan yanıt immün sistemin yaşlanması ile ilişkilidir. Yani yaşlılarda daha çok olumsuz etki oluşturabilmektedir. Bipolar bozukluk ve depresyonda immün sistemin prematür yaşlandığını iddia eden teoriler bulunmaktadır. Bu durumda “duygudurum bozukluğu tanısı olan bireylerin COVID-19’un olumsuz etkileri için daha riskli olduğunu söyleyebilir miyiz?” sorusu akla gelmektedir.

Yaşlanmış T lenfosit alt popülasyon artışı, hafıza hücrelerinin baskınlığı, saf T hücrelerinin görece azlığı, pro-enflamatuvar sitokin artışı ile telomer kısalması duygudurum bozukluğu tanılı bireyler için immün sistem ilişkili vurgulanan değişikliklerdendir.¹⁰

Stres, bozulmuş nörogenesis, sinaptik plastisite defisitleri birbiri ile ilişkili olarak depresyon patogeneğinde yer alır.¹¹ Kronik stres mikrogliyada hiperdallanma yaparak, astrosit atrofisine neden olur. Bununla birlikte stres hipotalamopituiter aks aksının çalışmasını bozarak hipokampus nörogenesisini azaltır, ve ilişkili olarak hipotalamusta sinaptik plastisite bozulur.¹² Mikroglia anormal aktivasyon artışı ve mikroglia sayı artışı depresyonda gösterilmiştir. Ancak etiyopatolojisi henüz anlaşılmamıştır.¹³ Reaktif mikroglialar eksozom ve mikrovezikül salınımını artırır. Bu yapılar beyinde pro-enflamatuvar sitokin artışı- interlökin-1β(IL-1β), IL-1β- işleme enzimi kaspaz -1, ve P2X7 reseptör- yaratmaktadır.¹⁴ Santral sinir sisteminde (SSS) kynurenin metabolizmasına mikroglia, astrosit ve enflamatuvar makrofajlar aracılık eder.¹⁵ Antidepresan etkili tedavilerde triptofan metabolizmasında serotonin yerine kynurenin metabolize olur. Kynurenin metabolizması anti-enflamatuvar etkinlik göstermektedir.

Mikroglialar santral sistemi hücrelerinin yaklaşık %10’unu oluşturan doku- kaynaklı makrofajlardır. SSS gelişiminde önemli role sahiptir. Postnatal periyotta mikroglialar fonksiyonel olmayan nöronların eliminasyonunda görev alır. Aynı zamanda sinaptik budanma ile sinaps şekillenmesi ve sinaptik aralıkta sinyal almayan dendritik çıkıntıların eliminasyonunu sağlamaktadır. Erken postnatal dönemde kortikal apoptozisi artırır. Kortikal apoptozis sinaptik plastisite ve davranışsal adaptasyonda gereklidir. Patojen ilişkili moleküler pattern vehasar ilişkili moleküler patern tanıyan farklı reseptörlerin ekspresyonu ile immünolojik aktivitede rol oynar.¹⁶ Aynı zamanda enfeksiyon, travma, nörodejeneratif hastalıklar ve programlı hücre ölümünde rol alır.¹⁷ Mikroglial aktivasyon klasik ve klasik olmayan yol ile 2 şekilde olmaktadır. Klasik aktivasyonda lipopolisakaridler, IFN-gama ve bakteriyel debris ile mikroglia aktive olur (M1). IL-1β, IL-6, ve TNF-α ile doğal bağışıklık aktive olur. IL-4 ve IL-13 ile ise alternatif aktivasyon gerçekleşir. Aktive mikroglia (M2) önce zarar görmüş veya fonksiyon dışı kalmış nörondan gelen sinyali tanır ve doku hasarını onarır, ardından enflamatuvar sitokin ve nörotrofik faktör salınımı gerçekleşir.

Periferal enfeksiyonlar nöropatolojik durumları artırabilir ancak enfeksiyonlara -özellikle viral- mikroglia aktivasyonu ve duygudurum bozuklukları açısından değerlendirdiğimizde bu alanda en çok çalışılan İnsan Bağışıklık Yetmezliği virüs enfeksiyonlarının oluşturduğu nöronal hasar ve

ilişkili psikiyatrik komorbid durumları görmekteyiz.^{18,19} Bu enfeksiyonda viral penetrans ve persistans nörokognitif bozulma da öne çıkmaktadır. Periferik kanda monositler, makrofajlar ve mikrogliya nöroinflamasyon ve nöronal incinmede etkilidir.¹⁹ Özellikle depresyonun nörokognitif bozulmada etkili olduğu düşünülmektedir.

Herpes Simpleks virüs-1, Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Bar virüs and İnsan Herpes virüs-6 nöronları enfekte ettiği bilinen viral enfeksiyon etkenleridir. İmmün fonksiyonlarda yaşla birlikte azalmanın hem latent enfeksiyonların aktivasyonu hem de yeni enfeksiyon olasılığını artırdığı bilinmektedir.²⁰ Enfeksiyon ilişkili immün değişiklikler duygudurum regülasyonunda öne çıkar. Pro-enflamatuvar sitokin salınımı triptofan metabolizması üzerinden serotonin üretimini etkiler ve glutamaterjik nörotransmisyon bozulur. Herpes gibi vücutta persiste olan enfeksiyonlar, yaşlılarda depresyonun başlamasına neden olabilir. Bu ilişkide IL-6 ve C-reaktif proteinin (CRP) etkin olduğu ancak IgG seropozitivitesinin etken olmadığı bulunmuştur.²¹ CMV Ig G seropozitifliğinin yaşlılarda depresyonun başlaması için bir risk faktörü olduğu ancak bu riskin enflamatuvar mekanizmalardan farklı şekilde olduğu düşünülmektedir.

Viral enfeksiyonlar ile depresyonun etiyopatogenezi incelendiğinde, iki durumda da pro-enflamatuvar sitokinlerin arttığı, antidepresan tedavi ile pro-enflamatuvar sitokin salınımının azaldığı bilinmektedir. Bu süreçte duygudurum bozukluklarına yaklaşımda, var olan tedavilerin sürdürülmesi önceliklidir. Depresif bozukluklar ile ilgili kılavuzlar incelendiğinde öncelikle bozukluğun şiddeti değerlendirilmelidir. Şiddetin değerlendirilmesi sonrası destekleyici psikoterapiler, bilişsel davranışçı terapiler (BDT) ve interpersonal terapi seçenekleri değerlendirilir. Hafif olgularda psikoterapiler ilk seçenek iken orta ve ağır şiddetli depresyonda BDT+ ilaç kombinasyonu tercih edilmektedir. Tedavi yanıtını değerlendirmede objektif değerlendirme ölçeklerinden Çocuklar için Depresyon Değerlendirme ölçeği (CDRS-R) kullanılır. CDRS-R değeri 28 ve altında olduğunda remisyon olarak tanımlanır. CDRS-R puanında %30 veya %50 düşüş tedavi yanıtı olduğunu göstermektedir. Tedavi yanıtı ilk ayda haftada bir sıklıkta, sonrasında iki haftada bir sıklıkta değerlendirilir.

Çocuk ve ergenlerde ilaç tedavisinde ilk tercih selektif serotonin reseptör inhibitörlerinden fluoksetindir. Sekiz yaş ve üzerinde depresyon akut ve idame tedavisinde onaylanmıştır. Essitalopram 12 yaş üzerinde akut ve idame tedavide Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Diğer selektif serotonin gerilim inhibitörlerinin (SSRI) etkinliğinin değerlendirildiği plasebo kontrollü çalışmalarda plaseboya üstünlük kanıtlanamamıştır. Psikotik özellikli depresyonda SSRI ile atipik antipsikotik kombinasyonu değerlendirilmelidir. Pandemi süreci öncesi başlanan ilaç tedavilerinin kesilmemesi önem arz eder. Antidepresan ilaç tedavisi ile yaklaşık 3 ayda sitokin düzeylerinin normale geldiği düşünülürse SSRI tedavisi ile sitokin salınımı arasında bir ilişki bulunmaktadır. Antidepresanların anti-enflamatuvar etkinlik göstermeleri göz önünde bulundurulursa mevcut depresyonda antidepresan

kullanımına başlamanın sakıncalı olduğu gibi bir doğrudan önerme mümkün görünmemektedir. Bu nedenle mevcut bozukluğun şiddeti ve mevcut COVID-19 medikal tedavilerinin etkileşimleri göz önünde bulundurularak tercih yapmak daha uygundur.

Depresyonda immün yanıt değişiklikleri ve sitokin düzeyleri beyinde dopaminerjik, serotonerjik, noradrenerjik ve glutamaterjik nörotransmisyonu etkiler.²² Majör depresyonda reboksetine eklenen anti-enflamatuvar tedavi ile sadece reboksetinin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada anti-enflamatuvar ile kombine tedavinin daha etkili olduğu bulunmuştur.²³ Tedaviye dirençli depresyonda CRP gibi enflamasyon markerları ile pro-enflamatuvar sitokin düzeylerinin, tedavi yanıtı olan gruba göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. SSRI'ların sitokin sentezi, enflamatuvar sinyal yolları ve sitokinler üzerinde non-stereoid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) gibi etki ettiği düşünülmektedir. Bu nedenle hem tedaviye dirençli depresyon hem de depresyonda rezidüel belirtilerin gerilemesinde potansiyel ajan olarak düşünülmektedir.²⁴

SSRI'lar ve COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar düşünüldüğünde, fluoksetin, sertralin ve essitlopramda benzer olarak kardiyak yan etkilere dikkat edilmelidir. Fluvoksamin ile antiviral ajanlar arasında bildirilen etkileşim bulunmamaktadır, ancak antidepresan seçiminde günümüz tedavi kılavuzları göz önünde bulundurularak tedavi başlanmalı, birlikte kullanımlarda kardiyak monitorizasyon gereksinimi göz önünde bulundurulmalıdır.

Bipolar Bozukluk

Bipolar bozukluk; çoğunlukla ergenlik döneminde başlayan, epizotlar ile giden, çocuklarda özellikle irritabilite nedeni ile birçok farklı hastalık ile karışabilen duygudurum bozukluğudur.²⁵ Çocuk ve ergenlerde tedavide kullanılan ajanlar lityum, antiepileptikler, ikinci kuşak antipsikotiklerdir. Bu bölümde ilaç yan etkileri ve immün sisteme etkileri COVID-19 hastalığı üzerinden değerlendirildiğinde tedavi gereksinimleri ile ilaç etkileşimleri değerlendirilecektir.

Lityum; 12 yaş üzerinde bipolar bozukluk mani tedavisinde onaylanmış duygudurum düzenleyici ajandır. Hücre için Na-bağımlı ikinci mesajcı sistem aktivitesini azaltarak dopamin ve serotonin yollarını modüle eder. Protein kinaz C ve arasıdonik asit turnoverini azaltır. Ayrıca N-metil-D-aspartat yolları üzerinden nöroprotektif etkili olduğu düşünülmektedir. Çocuk ve ergenlerde SSS'de yeterli lityum konsantrasyonu için daha yüksek plazma düzeyleri gerekmektedir.²⁶ COVID-19 sürecinde lityum kullanan bipolar bozukluk tanılı hastalarda özellikle NSAİİ ile ilaç etkileşimi açısından dikkatli olunmalıdır. NSAİİ renal prostaglandin sentez inhibisyonu yaparak renal kan akımını azaltır, sodyum ve dolayısı ile lityumun renal absorpsiyonu artar. Lityumun çocuklarda tedavi seçiminde ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulduğunda azitromisin, hidtoksiklorokin, lopinavir/ritonavir ile kardiyak yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.

Bipolar bozukluk tedavisinden tercih edilen antiepileptik

ajanlar valproik asit, lamotrijin, karbamazepin, okskarbazepin ve topiramattır. Antiepileptik ajanların immün sistem üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Valproat trombositopeni, lökopeni ve eritrosit hipoplazisine neden olur. Valproat karaciğerden metabolize olur; sitokrom enzim inhibiyonu yapan ilaçlar valproatın kan düzeyini artıracığı için kullanırken dikkat edilmelidir. Valproatın hidroksiklorokin ve azitromisin ile bildirilen ilaç etkileşimi yoktur. Ancak ritonavir ve lopinavir valproat ile kullanıldığında valproatın kan düzeyini ve etkisini azaltır. Bu tedaviler başladığında valproatın kan düzeyi değerlendirilerek doz ayarlaması yapılmalıdır. Karbamazepin ise kronik lökositopeni yapar, çok nadiren agranulositöz ve aplastik anemi yapar. Karbamazepin sitokrom enzim indüksiyonu yapar ve cyp3A4 ile metabolize olur. Cyp3A4 enzim inhibisyonu yapan ilaçlar karbamazepin kan düzeyi ve toksisite riskini artırır. İlk tercih ajanlardan azitromisin ve hidroksiklorokin sülfat ile ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Lopinavir ve karbamazepin kombinasyonunun lopinavir ilaç düzeyini düşürdüğü, lopinavirin tedavide etkinliğinin azalabileceği akılda tutulmalıdır. Ritonavir ve karbamazepin kombinasyonunda ise karbamazepinin etkileri artar. Karbamazepin yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır. Lamotrijin ile ilgili olarak, özellikle bipolar depresyonda etkili olduğuna dair kanıtlar bulunsa da çocuk ve ergenlerde randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yetişkinlerde bipolar depresyonda lityum tedavisine ekleme veya gebelik durumlarında tercih edilir. Lamotrijinin çocuklarda COVID-19 tedavisinde kullanılan 4 ajandan sadece birinde ilaç etkileşimi bildirilmiştir. Lopinavir ile birlikte kullanımında lamotrijinin kan düzeyi ve dolayısıyla etkinliği azalır. Topiramatt bilişsel becerilerde yavaşlama yapar, bu nedenle çocuk ve ergenlerde ilaç tedavisinde birincil olarak tercih edilmez.²⁷ İlaç etkileşimleri değerlendirildiğinde çocuklarda COVID-19 hastalığında önerilen ilaçların hiçbiri ile etkileşim bildirilmemektedir.

Bipolar bozukluk tedavisinde ikinci kuşak antipsikotikler çocuk ve ergenlerde lityum ve antiepileptiklere oranla daha çok tercih edilmektedir.²⁷ Antipsikotikler ile ilgili özellikle iştah açma ve kilo aldırma özelliği nedeniyle Obezite ve Metabolik sendroma dikkat edilmelidir. Obezite ve Metabolik sendrom COVID-19 açısından risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Bu açıdan ikinci kuşak antipsikotiklerin immün sistem üzerine etkileri incelendiğinde; ziprasidon, lurasidon ve aripiprazol kilo alımı üzerine minimal etkileri nedeniyle daha güvenilir olarak değerlendirilebilir. Kan lipitleri açısından yüksek riskli ajanlar klozapin, olanzapin, ketiapin iken, kilo alımı ve kan şekeri için olanzapin, klozapindir. Enfeksiyonun akut döneminde olmasa da ilaçların metabolik sendrom ve dolayısıyla immün sistem üzerine etkileri değerlendirilirken bu durumlar göz önüne alınmalıdır. Atipik antipsikotiklerin pro-enflamatuvar sitokin üretimini baskıladıkları, ergenlik döneminde kullanılan risperidonun erişkin döneme etkileri incelendiğinde beyinde nöroenflamasyonu baskıladığı, ancak oksidatif stres markerlarına etki etmediği, antipsikotiklerin psikozun erken dönemlerinde anti-enflamatuvar etki gösterdiği farklı çalışmalarda bildirilmiştir.²⁸⁻³⁰ Klozapin özellikle nötropeni yapması nedeniyle dikkatle izlenmelidir.

Aripiprazol, risperidon ve ketiapin kullanılan hastalarda

COVID-19 tedavisinde hidroksiklorokin sülfat, azitromisin ve lopinavir kullanımı kalp ritim anomalilerine neden olabilir, bu hayati tehdit edici ilaç etkileşimi açısından dikkatli olunmalıdır. Medikasyon öncesinde ve sırasında kardiyak monitorizasyon gerekebilir. Ritonavir ile birlikte risperidon, aripiprazol ve ketiapin kullanımında ise bu antipsikotiklerin kan düzeyi artar. Bu nedenle doz ayarlaması yapmak gerekebilir. Ziprasidon kullanan hastalarda hidroksiklorokin, azitromisin ve lopinavir kullanımı önerilmez. Ritonavir ve ketiapin ilişkili ise ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Ziprasidon kullanan bipolar bozukluk tanılı olgularda antiviral tedavi gereksinimi göz önünde bulundurulduğunda farklı bir antipsikotiğe geçiş göz önünde bulundurulmalıdır. Pandemi ilişkili süreç ele alındığında ise bipolar bozukluk tedavisinde antipsikotik olarak ziprasidon tercih edilmemelidir. Asenapin 10-17 yaş aralığında bipolar bozukluk tanılı çocuk ve ergenlerde FDA tarafından onaylanan antipsikotiktir. Ülkemizde kullanımı bulunmamaktadır. COVID-19 tedavisinde antiviral ilaçlarla etkileşim göz önünde bulundurulursa azitromisin, hidroksiklorokin sülfat ve lopinavir ile ritm anomalileri bildirilmiş ancak ritonavir ile etkileşim bildirilmemiştir. Antipsikotikler ve COVID-19 tıbbi tedavileri ele alındığında duygudurum bozukluğundan bağımsız olarak bu olguların deliryum nedeni ile tarafımıza danışıldığı durumlarda önerilen antipsikotik tedavilerin mevcut antiviral tedavilerle etkileşimi de göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç

Pandemi açısından yaşanan stresörler çocuk ve genç popülasyonda depresyon riskini artırır. Viral anti-enflamatuvar yanıtlar depresyon açısından incinebilirliği artırabilir. Pandemi süreci öncesi başlanan ilaç tedavilerinin kesilmemesi önem arz eder. Antidepresan ilaç tedavisi ile yaklaşık 3 ayda sitokin düzeylerinin normale dönüştüğü ve anti-enflamatuvar etkinliği göz önünde bulundurulmalıdır.

Mevsimsel özellik gösteren duygudurum bozuklukları ve bipolar bozukluk açısından bahar ayları riskli dönemlerdir.

Mevcut tedaviye devam tüm duygudurum bozuklukları için geçerlidir, aksi takdirde oluşan bir nüks durumunda çocuk ya da genç daha büyük risk altında kalabilir.

Duygudurum düzenleyiciler ve atipik antipsikotikler açısından rutin kan ve risk halinde kardiyolojik kontrolleri ile devam edildiği takdirde enfeksiyonla birlikte kullanımlarda sorun yoktur.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.İ.E., Dizayn: N.İ.E., Analiz ve Yorumlama: B.Ş., N.İ.E., Literatür Tarama: B.Ş., N.İ.E., Yazan: B.Ş., N.İ.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2020;87:34-39.
2. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J Med Virol.* 2020;92:747-754.
3. Genel CSBHS, Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV2 ENFEKSİYONU) REHBERİ (Bilim Kurulu Çalışması). Erişim Tarihi: 20.03.2020.
4. Everly GS, Barnett DJ, Link JM. The Johns Hopkins model of psychological first aid (RAPID-PFA): Curriculum development and content validation. *Int J Emerg Ment Health.* 2012;14:95-103.
5. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, Rubin GJ. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet.* 2020;395:912-920.
6. Wang G, Zhang Y, Zhao J, Jiang F. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *Lancet.* 2020;395:945-947.
7. Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC, Lai SK, Liu CC, Lei HY. An interferon- γ -related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol.* 2005;75:185-194.
8. Postolache TT, Mortensen PB, Tonelli LH, Jiao X, Frangakis C, Soriano JJ, Qin P. Seasonal spring peaks of suicide in victims with and without prior history of hospitalization for mood disorders. *J Affect Disord.* 2010;121:88-93.
9. Brietzke E, Magee T, Freire RCR, Gomes FA, Milev R. Three Insights On Psychoneuroimmunology Of Mood Disorders To Be Taken From The Covid-19 Pandemic. *Brain Behav Immun Health.* 2020;5:100076.
10. Rizzo LB, Swardfager W, Maurya PK, Graiff MZ, Pedrini M, Asevedo E, Cassinelli AC, Bauer ME, Cordeiro Q, Scott J, Brietzke E, Cogomoreira H. An immunological age index in bipolar disorder: A confirmatory factor analysis of putative immunosenescence markers and associations with clinical characteristics. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2018;27:e1614.
11. Mouillet-Richard S, Baudry A, Launay JM, Kellermann O. MicroRNAs and depression. *Neurobiology of disease.* 2012;46:272-278.
12. Brites D, Fernandes A. Neuroinflammation and depression: microglia activation, extracellular microvesicles and microRNA dysregulation. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:476.
13. Serafini G, Rihmer Z, Amore M. The role glutamate excitotoxicity and neuroinflammation in depression and suicidal behavior: focus on microglia cells. *Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2:127-130.
14. Frühbeis C, Fröhlich D, Krämer-Albers EM. Emerging roles of exosomes in neuron-glia communication. *Front physiol.* 2012;3:119.
15. Jo WK, Zhang Y, Emrich HM, Dietrich DE. Glia in the cytokine-mediated onset of depression: fine tuning the immune response. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:268.
16. Thion MS, Ginhoux F, Garel S. Microglia and early brain development: An intimate journey. *Science.* 2018;362:185-189.
17. Eyo UB, Wu LJ. Microglia: lifelong patrolling immune cells of the brain. *Prog neurobiol.* 2019;179:101614.
18. Petrisko TJ, Bloemer J, Pinky PD, Srinivas S, Heslin RT, Du Y, Setti SE, Hong H, Suppiramaniam V, Konat GW, Reed MN. Neuronal CXCL10/CXCR3 axis mediates the induction of cerebral hyperexcitability by peripheral viral challenge. *Front Neurosci.* 2020;14:220.
19. Sillman B, Woldstad C, Mcmillan J, Gendelman HE. Neuropathogenesis of human immunodeficiency virus infection, in *Handbook of clinical neurology.* Elsevier. 2018;152:21-40.
20. Ponnappan S, Ponnappan U. Aging and immune function: molecular mechanisms to interventions. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14:1551-1585.
21. Simanek AM, Zheng C, Yolken R, Haan M, Aiello AE. A longitudinal study of the association between persistent pathogens and incident depression among older US Latinos. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019;74:634-641.
22. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress anxiety.* 2013;30:297-306.
23. Müller N. Immunological aspects of the treatment of depression and schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19:55-63.
24. Vojvodic J, Mihajlovic G, Vojvodic P, Radomirovic D, Vojvodic A, Vlaskovic-Jovicevic T, Peric-Hajzler Z, Matovic D, Dimitrijevic S, Sijan S, Rocca MG, Fioranelli M, Lotti T. The Impact of Immunological Factors on Depression Treatment-Relation Between Antidepressants and Immunomodulation Agents. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7:3064-3069.
25. Neslihan İ Emiroğlu, R.S.D., Çocukluk Çağı Bipolar Bozukluğu in Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ESE. Aynur Akay, Eds. Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği Yayınları Ankara, 2016.
26. Hellewell JS. A review of the evidence for the use of antipsychotics in the maintenance treatment of bipolar disorders. *Journal of Psychopharmacology.* 2006;20(2 Suppl):39-45.
27. Goldstein BI, Sassi R, Diler RS. Pharmacologic treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am.* 2012;21:911-939.
28. Fond G, Resseguier N, Schürhoff F, Godin O, Andrianarisioa M, Brunel L, Bulzacka E, Aoizerate B, Berna F, Capdevielle D, Chereau I, D'Amato T, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, Lançon C, Liorca PM, Mallet J, Misdrahi D, Passerieux C, Rey R, Schandrin A, Urbach M, Vidailhet P, Boyer L, Leboyer M, FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. Relationships between low-grade peripheral inflammation and psychotropic drugs in schizophrenia: results from the national FACE-SZ cohort. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;268:541-553.
29. Kelsven S, Fuente-Sandoval CDL, Achim CL, Reyes-Madrigal F, Mirzakhani H, Domingues I, Cadenhead K. Immuno-inflammatory changes across phases of early psychosis: The impact of antipsychotic medication and stage of illness. *Schizophr Res.* 2020.
30. Sugino H, Futamura T, Mitsumoto Y, Maeda K, Marunaka Y. Atypical antipsychotics suppress production of proinflammatory cytokines and up-regulate interleukin-10 in lipopolysaccharide-treated mice. *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry.* 2009;33:303-307.