

Geriatrik Bir Olguda Yüksek Doz Asiklovir İlişkili Nöropsikoz Yönetimi

The Management of Neuropsychosis Associated with High Dose Acyclovir in a Geriatric Case: Case Report

A. Ebru SALMAN,^a
Özkan ÖNAL,^a
Fahri YETİŞİR,^b
Süheyla ÜNVER^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
^bGenel Cerrahi Kliniği,
Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 22.08.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 11.10.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:

A. Ebru SALMAN
Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
ebru.salman@gmail.com

ÖZET Asiklovir, klinik pratikte sıklıkla karşılaşılan herpes virüs enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Kullanımında en sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, baş ağrısı ve diyaredir. Renal tübüllerde asiklovir kristallerinin depolanmasına bağlı renal yetmezlik ve nörotoksisite gelişimi rapor edilmiştir. Seksen dört yaşındaki kadın hasta genel durum bozukluğu ve uykuya meyilli olarak, yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Hastanın sözel uyaranlara yanıtı yoktu ve istemsiz vücut hareketleri vardı. Hastanın hikâyesinden, zona zoster nedeni ile günde 4 g, yüksek doz asiklovir tedavisi aldığı, diyaliz tedavisi gerektirmeyen kompanse renal yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olduğu öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde fokal nörolojik defisit saptanmadı. Kranial bilgisayarlı tomografi ve difüzyon manyetik rezonans görüntülemeleri de normal bulundu. Gelişen nöropsikoz tablosunun ayırıcı tanısında enfeksiyon ve metabolik nedenler dikkate alındı. Hemodiyalize alınan ve sonrasında tüm şikâyetleri düzelen hasta, sorunsuz olarak taburcu edildi.

Anahtar Kelimeler: Nörotoksisite sendromları; ensefalit, varisella zoster; herpes zoster; asiklovir

ABSTRACT Acyclovir is a drug which is commonly used in the treatment of herpes virus infections, encountered frequently in clinical practice. Nausea, vomiting, headache and diarrhea are the most common adverse effects. The development of renal failure associated with occlusion of renal tubules with acyclovir and neurotoxicity have also been reported. Eighty four years old female patient who was sleepy and confused, was admitted to intensive care unit. The patient has no response to verbal stimuli and has involuntary movements. It was learned that she was taking (4 g) high dose acyclovir treatment a day, because of zona zoster. She had a history of compensated renal failure not treated by hemodialysis, and chronic obstructive lung disease. Focal neurologic deficit was absent in her physical examination. Her cranial computer tomography and diffusion magnetic resonance imaging were also normal. In differential diagnosis of this neuro-psychosis, infection and metabolic causes were taken under consideration. After hemodialysis, the patient was discharged from the hospital without any complication.

Key Words: Neurotoxicity syndromes; encephalitis, varicella zoster; herpes zoster; acyclovir

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2012;10(3):183-6

Herpes zoster, varisella zoster virüsünün dorsal sensöriyel ya da kranial sinir gangliyonlarındaki reaktivasyonu ile ortaya çıkan latent bir enfeksiyondür.¹ Yaşlı ve immün sistemi baskılanmış hastalarda daha sık görülür. Asiklovirin akut atak sırasında ağrıyı önlemede de etkili olduğu bilinmektedir.^{1,2}

Asiklovir kullanımına bağlı en sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, baş ağrısı ve diyaredir.³ İntravenöz (iv) yoldan uygulanması enjeksiyon yerinde inflamasyona ve flebit gelişimine yol açabilir. Renal yetmezlik gelişimi, interstisyel nefrit ve nörotoksisite birçok olgu sunumunda bildirilmiştir.^{3,4}

Bu olgu sunumunda, herpes zoster nedeni ile asiklovir tedavisi altında olan 84 yaşındaki, diyaliz tedavisi gerektirmeyen kompanse renal yetmezliği olan bir kadın hastada gelişen nöropsikoz tablosu ve yoğun bakım yönetimi ele alınmıştır.

OLGU SUNUMU

Seksen dört yaşındaki kadın hasta genel durum bozukluğu ve bilinç bulanıklığı şikâyeti ile acil servise getirildi. Hastanın kabulünde, oral alımının azaldığı ve uykuya eğiliminin giderek arttığı yakınları tarafından ifade edildi. Bir iki haftadır giderek artan, görsel halüsinasyonları, hastaneye getirildiği tarihten bir hafta kadar önce yine ağızda ve dilde peltekleşme şikâyetinin ve konuşma bozukluğunun olduğu öğrenildi. Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç kullanımına bağlı geliştiği düşünülen kompanse böbrek yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastanın renal yetmezliğine yönelik dış bir merkezde izlemde olduğu ve bugüne kadar hiç diyaliz ihtiyacının olmadığı öğrenildi. Hastaneye getirilmeden bir gece önce dilde peltekleşmesi giderek artan hasta, görsel halüsinasyonlarının da artması ve destekle dahi yürüyememesi üzerine acil servise getirildi. Hasta 1,5 aydır sol torakal dermatomlarını tutan zona zoster nedeni ile asiklovir tedavisi almaktaydı. Asiklovir tedavisine üç hafta boyunca 2 x 100 mg dozda devam edilen hastanın sonraki iki hafta ilacını almayarak tedavisini yarım bıraktığı öğrenildi. Ağrılarının şiddetlenmesi üzerine yüksek doz asiklovir tedavisine tekrar başlanan ve hastaneye gelmeden önceki gün toplam 4 g asiklovir alan hasta yoğun bakıma kabul edildi.

Yoğun bakım ünitesine kabulünde, hastanın genel durumu orta, oryantasyonu ve kooperasyonu bozuktu. Sözel uyarılara yanıt alınamıyordu ve istemsiz hareketleri mevcuttu. Solunum sesleri bilateral azalmıştı. Nörolojik muayenesinde fokal nörolojik defisiti yoktu. Işık refleksi bilateral pozitif olan ve ağrılı uyarana her iki ekstremitede spontan hareketliliği olan hastanın, kan basıncı 99/64 mmHg ve nabızı 108 idi. Hastanın elektrokardiyografisi sinüs ritminde idi. Tam kan sayımında, beyaz küresi: 9700 Hb: 8,2, Plt: 231,000 idi. Biyokimyasında glu: 142, üre: 168, kreatinin 5,67, sodyum: 135, potas-

yum: 3,4 idi. Kanama parametreleri normal sınırlarda idi. Hastanın saatlik idrar çıkışı yoğun bakıma kabulünden itibaren normaldi. Oral alımının azaldığı ifade edilen hasta hidrate edildi. PA-Ac grafisinde infiltrasyon görülmedi. İdrar tetkiki normaldi. Beyin tomografisi (BT)'nde bilateral internal karotid arter (İKA)'ların kalsifikasyona sekonder, sklerotik hiperdens görünümde olduğu izlendi. Her iki ventrikülün atrofiye sekonder genişlediği görüldü. Belirgin bir kanama ve infarkt alanı saptanmadı. Kompanse renal yetmezliği olduğundan hasta metabolik (üremik ensefalopati) açıdan nefroloji bölümü ile konsülte edildi. Hastanın difüzyon manyetik rezonans görüntülemesi (MRG)'nde yoğun atrofi ile uyumlu görünümün mevcut olduğu, akut infarktla uyumlu bir difüzyon kısıtlaması olmadığı rapor edildi. Hastanın kraniyal BT ve difüzyon MRG'sinde nörolojik bulgularını açıklayacak bir patoloji saptanmadı. Nörolojik bulguların ani başlangıçlı olması, ateş, baş ağrısı gibi semptomların ve fokal nörolojik bulguların yokluğu nedeni ile, herpes zoster ensefaliti tanısından uzaklaşıldı. Gelişen tablonun yüksek doz asiklovir alımına bağlı olduğu düşünülerek, hastaya hemodiyaliz kateteri yerleştirildi ve hemodiyalize alındı. Diyaliz sonrasında, biyokimyasında kreatinin 3,3 mg.dL⁻¹, üre: 96 mg.dL⁻¹, ALT: 7 U.L⁻¹, AST: 16 U.L⁻¹, potasyum: 3,4 mmol.L⁻¹, Na: 142 mmol.L⁻¹ idi. Arteriyel kan gazında pH: 7,33, PCO₂: 29,4 mmHg, PO₂: 98,1 mmHg, HCO₃: 15,4 mmol.L⁻¹, BE: -9 mmol.L⁻¹ idi. Diyaliz sonrasında tüm şikâyetleri düzelen hasta sorunsuz bir şekilde taburcu edildi.

TARTIŞMA

Kutanöz herpes zoster enfeksiyonu klinik pratikte sık karşılaşılan bir enfeksiyondur. Yüksek doz oral asiklovir (800 mg günde beş kez) ile 10 gün tedavinin, yeni veziküllerin oluşumunu, postherpetik nöralji gelişimini azalttığı belirtilmektedir.^{1,2} Hastamızda asiklovir tedavisi, kompanse renal yetmezliği olduğundan önce düşük doz başlanmış, ancak hastanın tedaviyi bırakması sonrasında ağrılarının şiddetlenmesi üzerine yüksek doz tedaviye geçilmiştir.

Asiklovir böbrekler yoluyla atılmaktadır ve son dönem renal yetmezliği olan hastalarda atılımı,

2,9 saatten 19,5 saate uzamaktadır.³ Asiklovire bağlı gelişen nörotoksisitenin bulguları ve gelişme sıklığı konfüzyon (%30-42), ajitasyon (%26), halüsinasyonlar (%20-25), stupor-koma (%11,4), tremor (%14-30), miyoklonus (%30), dizartri ve asterisk (%6) şeklindedir.³ Asiklovir ilişkili nörotoksisite, akut ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, parenteral asiklovir tedavisi alanlarda ve yüksek doz oral asiklovir tedavisi alan hastalarda daha fazla görülmektedir. Asiklovir vücuttan hemodiyalizle temizlenir, periton diyalizinin hemodiyaliz kadar etkin olmadığı düşünülmektedir.³

Asiklovir ilişkili ensefalopati ise asiklovir alımını takiben 72 saat içinde gelişir ve klinik düzelme ilacın kesilmesinden birkaç gün sonra görülür. elektroensefalografide tipik olarak, yaygın yavaş dalga aktivitesi görülür. Radyolojik bulgular arasında ise serebellum, pons ve periventriküler alanda, beyaz cevherde lokalize sinyal anormallikleri gözlenir.⁵ Bizim olgumuzda radyolojik olarak bu bulgular gözlenmedi. MRG bulgularının posterior lökoensefalopati ile uyumlu olduğunu gösteren olgu sunumları mevcuttur. Asiklovirin kesilmesini takiben bulguların normale döndüğü belirtilmektedir. Ancak bizim olgumuzda MRG bulguları da normaldi.

Asiklovir, böbrekte toplayıcı tübüllerde kristalleşmeye yol açarak obstrüktif renal yetmezliğe neden olabilir.⁶ Bu olguda da, hastanın oral alımının azalması zaten var olan kompanse renal yetmezliği artırmış olabilir. Asiklovirin böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda da akut böbrek yetmezliğine sebep olabileceği unutulmamalıdır.^{6,7}

Hellden ve ark. tarafından yapılan gözlemsel bir çalışmada, 9-karboksimetoksümetilguanin

(CMMG) düzeyinin asiklovir ilişkili nöropsikiyatrik semptomların teşhisinde yararlı olabileceği gösterilmiştir.⁸ Bu çalışmada, nöropsikiyatrik semptomları pozitif olan 49 hastadan 35'inde CMMG düzeyi yüksek iken, nöropsikiyatrik semptomları negatif olan 44 hastadan sadece 3'ünde CMMG düzeyi yüksek bulunmuştur.⁸

Asiklovirin yanı sıra, valasiklovir kullanımına bağlı gelişen psikotik yan etkiler de bildirilmiştir. Valasiklovir de ince bağırsaklarda ve karaciğerde tamamen asiklovire metabolize olan benzer bir ilaçtır.⁹ Asiklovir kullanımıyla ortaya çıkan bu nöropsikiyatrik semptomların ve nörotoksisitenin mekanizması netlik kazanmamıştır.⁸ Nörotoksisitenin yüksek asiklovir kan düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.³ Ancak serum ilaç düzeyi ile, semptomlar arasında korelasyon olmadığını belirten olgu sunumları da mevcuttur.¹⁰ Biz bu olguda asiklovir ve 9-CMMG düzeyi göremedik. Ancak, nöropsikiyatrik semptomların ani başlangıçlı oluşu ve diyaliz sonrasında hemen düzelmesi, hastanın nörolojik muayenesinde fokal bulguların yokluğu ve kraniyal görüntülemelerinin normal oluşu, bize bu olguda gelişen nöropsikotik tablonun asiklovir kullanımına bağlı oluştuğunu düşündürdü.

Sonuç olarak, immün sistemi baskılanmış ya da geriatric hastalarda görülme sıklığı artan herpes simpleks ve herpes zoster tedavisinde yaygın olarak kullanılan asiklovirin ciddi, ancak geri dönebilir nörotoksik potansiyelinin farkında olunmalıdır.¹¹ Özellikle renal yetmezliği olan geriatric yaş grubundaki hastalarda doz ayarlaması dikkatle yapılmalıdır. Doz aşımı olduğu düşünülen hastalarda hemodiyaliz tercih edilecek tedavi yöntemidir.¹²⁻¹⁴

KAYNAKLAR

- Mamdani FS. Pharmacological management of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Can Fam Phsician* 1994;40(2):321- 32.
- Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis* 2001;32(10):1481-6.
- Goor Y, Goor O, Cabilli S. Acute confusional state developing in a patient taking acyclovir: from the frying pan in to the fire. *IMAJ* 2002;4 (3):225-6.
- Swan SK, Bennet WM. Oral acyclovir and neurotoxicity. *Ann Intern Med* 1989;111(2): 188.
- Rashiq S, Briewa L, Mooney M, Giancarlo T, Khatib R, Wilson FM. Distinguishing acyclovir neurotoxicity from encephalomyelitis. *J Intern Med* 1993;234(5):507-11.
- Becker BN, Fall P, Hall C, Milam D, Leonard J, Glick A, et al. Rapidly progressive acute renal failure due to acyclovir: case reports and review of literature. *Am J Kidney Dis* 1993;22(4): 611-5.

7. Liu DTL, Lee VYW, Lam PTH, Lam DSC. Acyclovir-induced nephrotoxicity in a patient with acute retinal necrosis. *Hong Kong Med J* 2007;13(2):155-6.
8. Helldén A, Odar-Cederlöf I, Diener P, Barkholt L, Medin C, Svensson J-O, et al. High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effects. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(6):1135-41.
9. Aslam SP, Carroll KA, Naz B, Alao AO. Valacyclovir-induced psychosis and manic symptoms in an adolescent young woman with genital herpes simplex. *Psychosomatics* 2009;50(3):293-6.
10. deKneegt RJ, van der Pijil H, van Es LA. Acyclovir associated encephalopathy, lack of relationship between acyclovir levels and symptoms. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(9):1175-7.
11. Akarsu S, İlknur T, Kibar M, Yılmaz Y, Fetil E. [Risk factors and accompanying clinical features in herpes zoster]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2010;20(3):126-32.
12. Huff JC, Bean B, Balfour HH Jr, Laskin OL, Connor JD, Corey L, et al. Therapy of herpes zoster with oral acyclovir. *Am J Med* 1988;85(Suppl 2A):84-9.
13. Cohen SM, Minkove JA, Zebley JW 3rd, Mull-holland JH. Severe but reversible neurotoxicity from acyclovir. *Ann Intern Med* 1984;100(6):920.
14. Tomson CR, Goodship TH, Rodger RS. Psychiatric side effects of acyclovir in patients with chronic renal failure (letter). *Lancet* 1985;2(8451):385-6.