

OLGU SUNUMU

Cemal Üstün¹
Suzan Üstün²
Caner Fezzi Demir³

¹Sağlık Bakanlığı, Elazığ Harput Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

²Sağlık Bakanlığı Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (25-29 Mart 2009, Antalya) poster (P 06-09) olarak sunulmuştur.

İletişim Adresi:

*Dr. Suzan Üstün,
Sağlık Bakanlığı Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği,
Elazığ
Tel: 0424 238 10 00
Faks: 0 424 212 1461
E-mail: drsustun@gmail.com*

Konuralp Tıp Dergisi

e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralpgeneltip@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Pegile İnterferon alfa-2b İlişkili Deliryum

ÖZET

Kronik viral hepatitlerin tedavisinde kullanılan pegile interferonların yan etkileri oldukça sıktır. Kronik viral hepatit B tanısı alan 44 yaşında bayan hastaya pegile interferon alfa-2b 1,5 mcg/kg/hafta subkütan başlandı. Tedavinin ilk dozundan sonra hastada anlamsız konuşmalar, bilinç durum değişikliği, algı ve oryantasyon bozukluğu gelişti. Nöroloji kliniği ile konsülte edilen hastada; pegile interferon alfa-2b'ye bağlı deliryum geliştiği saptandı. Tedavi amaçlı hastaya haloperidol 2,5 mg 3x1 başlandı. Haloperidol tedavisinin ilk dozundan sonra deliryum durumu düzeldi. İnterferon tedavisine bağlı ciddi nöropsikiyatrik yan etkiler görülebilir. Bu nedenle interferon başlanacak hastalar hastaneye yatırılarak ilk doz tedavileri gözlem altında verilmelidir.

Anahtar kelimeler: Hepatit, Viral, İnterferon Alfa, Yan etkiler, Deliryum.

Pegylated Interferon Alpha-2b Related Delirium

ABSTRACT

The adverse effects of Pegylated interferon used in the treatment of chronic viral hepatitis are quite frequent. Pegylated interferon alpha-2b was started to a 44-years old male patient with chronic hepatitis B at the dose of 1.5 mcg/kg/week subcutaneously. After the first dose of the treatment; incoherent speaking, confusion, sensation, and orientation disorder occurred in the patient. The delirium was understood to develop in the patient due to pegylated interferon alpha-2b after consultation of the neurology clinic. Haloperidol 2.5 mg three times daily was started for the treatment of delirium. After the first dose of haloperidol, the delirium condition was recovered. Severe neuropsychiatric adverse effects may occur due to interferon treatment. Thus, the first dose of interferon treatment should be given to patients by monitoring in hospital.

Key words: Hepatitis, Viral, Interferon Alpha, Side effects, Delirium.

GİRİŞ

İnterferonlar antiviral, immün-modülatör ve antiproliferatif etki gösteren sitokinlerdir. Rekombinant teknoloji ile hazırlanan interferon preparatları kronik hepatit B ve C tedavisinin önemli ilaçları arasındadır. Ayrıca, interferonlar bazı maligniteler ile immün ilişkili hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. İnterferona polietilenglikol molekülünün eklenmesi (Pegile interferon) ile ilacın emilimi ve atılımı yavaşlamış böylece daha yüksek ve sabit serum konsantrasyonları elde edilmiştir. Bu özellikleri ile haftada bir kullanılan pegile interferonlar hasta uyumu bakımından daha elverişli hale getirilmiştir. Ancak oldukça fazla ve ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Tedavinin ilk haftasında görülen ve giderek kaybolan grip benzeri tablo dışında, kemik iliği baskılanması, tiroid fonksiyonlarında bozulma, otoimmün tiroidit, kardiyak toksisite ve nöropsikiyatrik yan etkiler görülebilir (1,2). Nöropsikiyatrik yan etkiler; yüksek başlangıç dozuna bağlı deliryum, haftalar ve aylar içinde tedaviye bağlı gelişen depresyon, aşırı sinirlilik, ajitasyon ve bazen de öfori ile karakterize olan manidir (3).

Akut konfüzyonel durum olarak bilinen deliryum; bilinç değişikliğine, dikkat, algı, düşünce, bellek, devinim, duygu-durum ve uyku-uyanıklık döngüsü bozukluklarının eşlik ettiği, özgül olmayan organik beyin sendromu olarak tanımlanır. Tek başına bir hastalık olmayan bu durum, başka hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan akut beyin yetmezliğidir (4). Deliryum nedenleri arasında pek çok sistemik hastalık, santral sinir sistemi hastalıkları, metabolizma bozukluğu, ilaçlar ya da maddelerin toksik etkisi ve çevresel etkenler sayılabilir (5). Tedavisi altta yatan nedene yöneliktir. Semptomatik tedavide ise haloperidol, trifluoperazine gibi antipsikotiklere ek olarak veya tek başına benzodiazepinler kullanılır (6).

Bu yazıda; pegile interferon alfa-2b başlanan bir hepatit B olgusunda gelişen deliryum durumu irdelenmiştir.

OLGU

Polikliniğe halsizlik ve yorgunluk yakınmalarıyla başvuran 44 yaşında kronik hepatit B tanısı almış bayan hastanın yapılan laboratuvar incelemelerinde; HBsAg pozitif, AntiHBs negatif, HBeAg pozitif, AntiHBe negatif, AntiHBc IgM negatif, AntiHBc IgG pozitif, ALT 97 U/l, HBV DNA $2,57 \times 10^6$ kopya/ml saptandı. Kronik hepatit B tanısı doğrulanan hasta ile görüşüldükten ve interferon alfa-2b tedavisi için hastadan onay alındıktan sonra karaciğer biyopsisi yapılması kararlaştırıldı. Karaciğer biyopsi sonucunda; Knodell histolojik aktivite indeksi 7/18 ve evre 2 fibrozis saptanan hastaya, interferon tedavisine aday hasta grubuna girmesi nedeniyle pegile interferon alfa-2b başlanması kararlaştırıldı. Hastanın ayrıntılı olarak alınan hikayesinde ve yapılan laboratuvar incelemelerde; hastaya interferon verilmesine engel

herhangi bir durum saptanmadı. İnterferon tedavisinin ilk dozu için hastaneye yatırılan hastaya; parasetamol 500 mg oral verildikten yarım saat sonra, 1,5 mcg/kg/hafta pegile interferon alfa-2b (toplam 100 mcg/hafta) subkütan yapıldı. Pegile interferon alfa-2b'nin ilk uygulamasından üç saat sonra; hastada anlamsız konuşmalar, bilinç durum değişikliği, algı, yer, kişi ve zaman oryantasyon bozukluğu gelişti. Nöroloji kliniği ile konsülte edilen hastanın beyin tomografisi normal olarak değerlendirildi. Kanda Na: 139 mEq/L, K: 3,6 mEq/L, Cl: 104 mEq/L, Ca: 8,9 mg/dL, Üre: 22 mg/dL, Cre: 0,9 mg/dL, Glikoz: 85 mg/dL bulundu. Bu sonuçlarla hastada pegile interferon alfa-2b'ye bağlı deliryum geliştiği saptandı. Hastaya haloperidol 2,5 mg amp 3x1 başlandı. Haloperidol tedavisinin ilk dozundan sonra, hastada pegile interferon alfa-2b'ye bağlı gelişen deliryum durumu hızla düzeldi. Pegile interferon alfa-2b'nin ikinci dozunda deliryum görülmedi. Ancak, tedavinin dördüncü dozundan sonra hastada iştahsızlık, kilo kaybı (4 haftada 6 kg), fazla uyuma, isteksizlik, kendini ayıplama, benlik değeri düşmesi saptandı. Hastaya Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği uygulandı ve major depresyon tanısı kondu. İnterferon tedavisi sonlandırılarak antiviral tedaviye geçildi. Antiviral tedavi başlanan hastada ilaca bağlı herhangi bir yan etki görülmeden klinik düzelme ile birlikte virolojik ve biyokimyasal yanıt alındı.

TARTIŞMA

İnterferon tedavisinin yan etkilerinden biri olan deliryum, genellikle yüksek doz ilaç uygulamasında görülür (2). Pegile interferon başlanan olguların yaklaşık %20 sinde nöropsikiyatrik yan etkiler görülebilir (7). Nöropsikiyatrik yan etkilerin oluşum mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte; nörotransmitterler, sitokinler ve nöroendokrin yolların rol oynadıkları sanılmaktadır (8). Bu olguda 100 mcg/hafta subkütan başlandıktan üç saat sonra deliryum tablosu gelişti. Deliryumun risk etkenleri arasında ilk sırada yaş gelir. Yaşlılarda özellikle bilişsel bozukluğu veya altta yatan başka bir hastalığı olanlarda daha sık görülmektedir (5). İleri yaşta herhangi bir nedenle interferon alan hastalarda tedavi edici dozda bile deliryum gelişebilir. Bunun nedeni, ileri yaşlardaki kişilerde birçok ilaç ve toksinin vücuttan atılım hızının azalması ve nörotransmitter sistem işlevlerinin yavaşlamasıdır (6). Bu olguda ise, hasta genç yaş grubunda olmasına rağmen deliryum tablosu gelişti. Olgumuzda görüldüğü gibi, interferon ilişkili nöropsikiyatrik yan etkiler her yaş grubunda görülebilir. Ek olarak bu olgu, antipsikotik tedaviye hızlı bir şekilde yanıt vererek yönelim, devinim, algı ve dikkat bozukluğu düzelmiştir. Gençlerde daha fazla oranda görülen aşırı devingen (hiperalert) deliryum tablosunun ilaç ilişkili

nedenlerle ortaya çıkması daha olasıdır. İlaç ilişkili nedenlerle genç hastalarda ortaya çıkan deliryum genellikle iyi bir seyir gösterir (5). Genç yaşta olan bu olguda gelişen deliryum tablosu iyi bir seyir göstermiştir. Bu olguda gelişen deliryum durumu, pegile interferon başlanan hastalarda görülme olasılığı olan nöropsikiyatrik yan etkiler nedeniyle hastaların hastaneye yatırılarak tedavisinin başlanması gerekliliğini desteklemektedir. Ayrıca olguda gelişen deliryum durumunun ilaç tedavisi ile düzelmesi ve sonraki dozlarda meydana gelmemesi diğer nöropsikiyatrik yan etkilerin görülmeceğini göstermez. Çünkü interferon tedavisine devam edilen bu olguda major depresyon meydana gelmiş ve tedavi sonlandırılmıştır. Olgudaki bu durum; daha önce tarif etmemesine rağmen, diğer nöropsikiyatrik yan etkilerin de gelişebileceğini gösterme açısından yararlı olabilir. Yapılan klinik

çalışmalarda, hepatitli hastalarda tedaviden bağımsız olarak, sağlıklı popülasyona göre daha fazla depresyon geliştiği bildirilmiştir (8,9). Bu nedenle; yan etki olarak depresyon geliştirme riski olan interferonlar, viral hepatit hastalarına başlandığında depresyon gelişimi açısından yakından takibe alınmalıdır.

Sonuç olarak interferon başlanan hastalarda ilk doza bağlı deliryum gelişebilir. İnterferon başlanacak hastaların mutlaka yatırılarak ilk doz tedavileri hastanede gözlem altında yapılmalıdır. Gelişmesi muhtemel deliryum tablosuna karşı uyanık olunmalıdır. İnterferonların ilk dozunda nöropsikiyatrik yan etkilerin görülmesi, tedavinin ilerleyen aşamalarında başka nöropsikiyatrik yan etkilerin de gelişebileceğini göstermesi açısından uyarıcı olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Aktaş F. Antiviral ilaçlar. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 399-424.
2. Schaefer M, Engelbrecht MA, Gut O, et al. Interferon alpha (IFN α) and Psychiatric Syndromes: A Review. Prog Neuro-Psychoph 2002; 26(4): 731-46.
3. Raison CL, Demetashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric Adverse Effects of Interferon- α . CNS Drugs 2005; 19(2): 105-23.
4. Öztürk MO. Organik ruhsal bozukluklar. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Feryal Matbaası, 2002: 490-6.
5. Dönmez C, Gündoğar D, Demirci S. Deliryum: Nedenleri ve Klinik Yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27(5): 718-24.
6. Tuğlu C, Yıldırım E. Hastanede Yatarak Tedavi Gören Hastalarda Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Bir Sendrom: Deliryum. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 19(1): 55-64.
7. Balık İ. Kronik hepatit B'de peg-interferon tedavisi. Viral Hepatit 2007. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007: 184-95.
8. Yumru M, Sırmatel F, Vırt O ve ark. İnterferon Tedavisi Alan ve Almayan Hepatit C Hastalarında Anksiyete ve Depresyon Düzeyleri. Klin Psikofarmakol B 2006; 16(3):155-9.
9. El-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric Disorders among Veterans with Hepatitis C Infection. Gastroenterology 2002; 123(2): 476-82.