



Zehra Baykal Tatal,
Esra Özayar,
İrfan Kenan,
Münire Babayiğit,
Mehmet Şirin Gökhaner,
Eyüp Horasanlı

Septik Artritli Hastada Amantadin Kullanımı Sonrası Nörolojik Düzeltme: Olgu Sunumu

Neurological Recovery after Amantadine Treatment in a Patient with Septic Arthritis: A Case Report

Geliş Tarihi/Received : 15.04.2015
Kabul Tarihi/Accepted : 05.11.2015

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.
ISSN: 2146-6416

Zehra Baykal Tatal, Esra Özayar, Münire Babayiğit,
Mehmet Şirin Gökhaner, Eyüp Horasanlı
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

İrfan Kenan
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Zehra Baykal Tatal (✉),
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: zehrabaykal@gmail.com
Tel.: +90 505 669 06 18

ÖZ Septik artrit nedeniyle takip ettiğimiz ve bilinç bozukluğu gelişen bir hastanın amantadin sülfat tedavisine yanıtını sunmayı amaçladık. Altmış yedi yaşında erkek hasta diz protezi revizyonu ameliyatı sonrası yüksek ateş, lökositoz, hipotansiyon ve organ yetmezliği bulguları nedeniyle sepsis tanısıyla yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Hasta bilinci kapanması üzerine entübe edilerek mekanik ventilatör desteğine alındı. Kemik absesi saptanan ve kültür üremelerine göre penisilin antibiyotik tedavisi verilen hastanın takibinde özellikle sağ üst ekstremitede tonik-klonik nöbeti oldu. Çekilen kranial bilgisayarlı tomografi normal olarak değerlendirildi. Antibiyotik tedavisi altında septik tablosu düzelen hastanın bilinç bozukluğu ve nöbetleri devam etti. Radyolojik incelemeleri normal sınırlarda saptanan hasta sepsis zemininde nörolojik fonksiyon bozukluğu olarak tanı aldı. Nöroloji tarafından amantadin sülfat 200 mg infüzyon şeklinde başlandı ve 6. günden itibaren bilinç durumu olumlu yönde değişen hastanın bilinci 10. günde normal sınırlara geldi. Yoğun bakıma yatışının 57. gününde servise taburcu edildi. Amantadin tedavisi koma hastalarında nörolojik iyileşmeyi hızlandırdığını ve rehabilitasyon sürecinde etkili olduğu kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Amantadin, yoğun bakım, nörolojik durum, sepsis

SUMMARY In this case report a patient with septic arthritis who developed impaired consciousness that responded to amantadine sulfate treatment was presented. A 67 years old male patient who had high fever, leukocytosis, hypotension, and generalized organ failure findings after knee prosthesis revision surgery was accepted to intensive care unit. Patient was intubated and connected to mechanical ventilation as he lost consciousness during non-invasive mechanical ventilation. In the follow-up he was diagnosed with bone abscess and was started penicillin according to culture results. Despite of clinical and laboratory resolving of sepsis finding, patient had tonic-clonic seizures especially on the right upper extremity with normal cranial computerized tomography findings. Septic course of the patient improved with antibiotic treatment, while impaired consciousness and seizures continued. Radiological evaluation of the patient was within normal ranges; however he was diagnosed as organic neurological dysfunction that developed secondary to sepsis. Amantadine sulfate 200 mg/day was initiated after neurology department consultation. Neurological suppression and seizures started to improve after the 6th day and completely resolved after the 10th day of the treatment. Patient was discharged from intensive care unit after resolution of septic clinic after 57 days. As a result we believe that amantadine is an efficient agent in treatment of neurological patients with coma and significantly decrease rehabilitation duration.

Keywords: Amantadine, intensive care, neurological state, sepsis

Giriş

Amantadin parkinson hastalığı tedavisinde de kullanılan antiviral bir ajandır. Etki mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte dopaminerjik reseptör sayısını artırıp, sinaptik aralıktan dopamin geri alımını engelleyerek ve veziküllerden dopamin sekresyonunu artırarak etki gösterdiği düşünülmektedir (1). Amantadin kullanımının sağkalım ile olan olumlu ilişkisinin semptomatik etkisine, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistik etkinliğine ya da dopaminerjik etkileri sonucu ortaya çıkan nöroprotektif özelliklerine bağlı olabileceği düşünülmektedir (2). Ülkemizde ticari kullanım için amantadin sülfat preparatları bulunmaktadır. Bu olgu sunumunda septik artrit nedeniyle takip ettiğimiz ve bilinç bozukluğu gelişen hastanın nörolojik durumunun amantadin sülfat tedavisine verdiği yanıtını sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Altmış yedi yaşında erkek hasta toplam sol diz protezi revizyonu ameliyatı planıyla ortopedi bölümüne hastaneye yatırılmıştı. Özgeçmişinde diyabet, hipertansiyon ve mitral kapak replasmanı olan hasta düzenli olarak amiodaron, spironalakton, furosemid ve warfarin kullanmaktaydı. Hastanın cerrahisi başarılı olarak gerçekleştirilmiş olmasına rağmen cerrahi sonrası 2. günde ateş yüksekliği gelişmesi üzerine enfeksiyon hastalıkları bölümünün önerisiyle ampirik olarak meropenem tedavisi başlanmış. Laboratuvar tetkiklerinde uluslararası normalleştirilmiş oran (UNO) 20,41, protrombin zamanı (PTZ) 243 sn, aktive parsiyel tromboplastin (APT) zamanı 200,4 sn olan hastaya toplam 4 ünite taze donmuş plazma replasmanı yapılmış. İzleminde genel durumunda bozulma ve solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine yoğun bakım ünitesine (YBÜ) ekstübe şekilde kabul edilen hastanın kabul esnasında bilinci letarjik idi. Glasgow koma skalası 14, akut fizyoloji ve kronik sağlık II skoru 20, ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru 12 olarak saptandı. Solunum sistemi muayenesinde bilateral orta bazal alanlarda krepitan raller mevcut, kalp hızı 73 atım/dakika, kan basıncı 175/68 mmHg, periferik oksijen satürasyonu %96, vücut ısısı 36,7 °C idi. Arteriyel kan gazında pO₂ 82 mmHg, pCO₂ 37,9 mmHg, pH 7,42, bikarbonat 24,6 mmol/L olarak ölçüldü. Laboratuvar tetkiklerinde kan üre azotu 80 mg/dL, kreatinin 2,45 mg/dL, aspartat transaminaz (AST) 921 U/L, alanin transaminaz (ALT) 1,130 U/L, toplam bilirubin 4,6 mg/dL, direkt bilirubin 2,5 mg/dL, hemoglobin 8,5 g/dL, trombosit 196 x10³/µL saptandı. Yollanan kontrol PTZ: 41 sn, UNO: 3,57, APT: 45,3 sn olduğu tespit edildi. Aynı gün içinde hastaya 3'ü taze donmuş replasmanı daha yapıldı. Noninvasiv ventilasyon uygulanan hastanın aynı gün

içindeki izleminde bilincinin kapanması üzerine entübe edilerek mekanik ventilatör desteğine alındı. Enteral beslenme başlandı. Bilinç bozukluğu nedeniyle çekilen kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) normal olarak değerlendirildi. YBÜ kabulünün 2. gününde vücut ısısının 38,2 °C olması ve fizik muayenesinde hastanın cerrahi yapılmış olan sol dizinde ısı artışı, kızarıklık ve ödem tespit edilmesi üzerine enfeksiyon hastalıklarının önerisiyle septik artrit ön tanısıyla meropenem stoplanarak teikoplanin ve imipenem tedavisi başlandı. Alınan intraartiküler sıvı örneğinin pürülan vasıfta olduğu görüldü. Hasta ortopedi tarafından acil operasyona alındı. Femurda bir tibiada iki adet kemik apsesi tespit edildi. Hastanın aynı gün içinde bakılan kan lökosit değerlerinin 20x10³/µL saptanması, kan basınçlarının düşük (ortalama 80/40 mmHg) ve vücut sıcaklığının yüksek olması, bilinç bozukluğu ve böbrek-karaciğer fonksiyon testlerinde yüksekliklerin devam etmesi de göz önüne alınarak hastanın organ yetmezliğinin eşlik ettiği sepsis/septik şok tablosunda olduğu kabul edildi. Antibiyotik tedavisinin 2. gününde kültür sonuçlarında penisilin duyarlı Beta Hemolitik Streptococcus ürettiği saptanması üzerine antibiyotik tedavisi sadece kristalize penisilin olacak şekilde düzenlendi. Takibinde YBÜ yatışının 3. gününde özellikle sağ üst ekstremitede belirgin olan tonik-klonik nöbeti oldu. Çekilen kontrol kraniyal BT'de değişiklik olmaması üzerine hastanın bilinç bozukluğunun ve nöbetlerinin organik kökenli olduğu, mevcut septik tablosuna bağlı olabileceği düşünülerek nöroloji bölümü tarafından Levettirasetam (Keppra®) tedavisi başlandı. Penisilin tedavisine başlanmasını takip eden 5. günden itibaren hastanın vücut sıcaklığı, kan basıncı ve lökosit düzeyleri normal sınırlara geriledi. Hastanın AST ve ALT değerleri progresif olarak düzeldi. Kreatinin değerleri 1,5 mg/dL düzeyine kadar geriledi. Ancak klinik ve laboratuvar düzelmeye rağmen hastanın bilincinde düzelmeye olmadığından solunum desteğine devam edildi. YBÜ yatışının 10. gününde perkütan trakeotomi açıldı. Hastanın bilinci kapalı olması ve nöbetlerinin tekrarlaması nedeniyle tedavisine klonazepam (Rivotril®) eklendi. Kontrol kraniyal tomografisinde bilinç durumunu açıklayacak aktif patoloji saptanmadı. Nonkonvulsif durum ihtimalini değerlendirmek amacıyla elektroensafolografisi (EEG) yapılması planlanmasına rağmen hastanemizde teknik olarak yoğun bakım koşullarında EEG yapılamadığından bu işlem gerçekleştirilemedi. Aralıklı olarak sürekli pozitif hava yolu basıncı modunda izlenen hastaya nöroloji tarafından amantadin sülfat (PK-Merz®) 200 mg 3 saatlik infüzyon şeklinde başlandı. Tedavinin 6. gününde hastanın bilinç durumunda düzelmeye başladığı gözlemlenerek tablet forma geçildi ve 10. gününde ise hastanın bilinci tamamen açılarak normal sınırlara geldi. Bilincinin açılmasını takiben genel durumu hızla düzelen hasta oral alıma başladı ve mobilize edildi. Yoğun bakıma yatışının 57. gününde ortopedi

servisine taburcu edildi. Servis takiplerinde trakeotomisi kapatılan hastanın antibiyotik ve amantadin tedavisi kesilerek taburcu edildi. Taburculuktan 2 ay sonra hasta ile görüşülerek günlük aktivitesine devam ettiği öğrenildi.

Tartışma

Bu sunumumuzda septik artrit ikincil gelişen organ yetmezliğinin eşlik ettiği bir sepsis/septik şok hastasında başka şekilde açıklanamayan bilinç bozukluğunun amantadin tedavisi sonrasında düzeldiği bir olguyu paylaşmayı amaçladık. Hastamızın kültür sonuçlarına göre düzenlenen uygun antibiyotik tedavisini takiben sepsis ve organ yetmezliği tablosunun hızla düzeldiği fakat bilinç durumunda düzelme olmadığı görülmektedir. Yapılan beyin radyolojik değerlendirmesi sonucunda ise akut bir mekanik patoloji saptanmamıştır. Bu sonuçlara dayanarak organik sebeplere bağlı olduğu düşünülen bilinç bozukluğunun 6 günlük amantadin tedavisini takiben düzelmeye başladığı görülmüştür.

Amantadin bilinç bozukluğu nedeniyle takip edilen nörorehabilitasyon sürecindeki hastalar için en sık kullanılan ilaçlardan biridir (3). L-glutamat sinir santral sinir sisteminde bulunan uyarıcı bir nörotransmitterdir. NMDA reseptörü, L-glutamat reseptörünün önemli bir bölümünü kapsamaktadır (4). Amantadin, glutamat antagonistik etki göstererek postsinaptik membranda inhibisyon sağlamakta ve uyanıklığı arttırmaktadır (5). Bu nedenle Parkinson hastalığı, travmatik beyin hasarı, hipoksik iskemik ensefalopati, postoperatif dönemde uyanıklık ve emosyonel fonksiyonları arttırmak için kullanılmaktadır (6).

Amantadinin klinik olarak bilinç bozukluğu olan hastalarda ilk kullanımı 1988 yılındadır. Chandler ve ark. (7) akut travmatik beyin hasarına bağlı agresyon ve ajitasyonu olan iki hastada amantadin başlanmasını takip eden sürede belirgin klinik düzelme gözlemişlerdir. Bir yıl sonra yine aynı ekip tarafından yapılan bir prospektif çalışmada 30 hastadan 14’de belirgin 5’de ise yan etkilere rağmen kabul edilebilir düzeyde olumlu düzelme gözlenmiştir (8). Bu ilk gözlemsel çalışmaların ardından standardize edilmiş yöntemler kullanarak yapılan çalışmalar başlamıştır. Örneğin Saniova ve ark. (9) 74 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada amantadin tedavisi alanlarda almayanlara göre Glasgow skalasında belirgin düzelme ve daha düşük ölüm hızları (%51 vs %6) rapor etmişlerdir. Giacino ve ark. (3) travmatik beyin hasarı olan hastalarda fonksiyonel iyileşme üzerinde amantadin ve plasebo etkisini karşılaştırmışlar ve çalışma sonucunda amantadinin bilişsel ve fonksiyonel faaliyetlerin iyileşme hızını arttırdığını rapor etmişlerdir. Sawyer ve ark. (10) benzer şekilde yine travmatik beyin hasarı olan hastalarda uyanıklık ve algının

arttırılması amacıyla yapılmış çalışmaları incelemişler ve 200-400 mg/gün amantadin tedavisinin etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Nickels ve ark.’da (11) travmatik beyin hasarı olan hastalarda amantadin uygulamasının nörolojik iyileşme üzerinde faydalı olduğunu belirtmişlerdir.

Amantadin sadece travmatik beyin hasarlı hastalarda değil herhangi bir sebebe bağlı olarak bilinç sorunu yaşayan hastalarda da denenmekte olan bir ilaçtır. Örneğin Ory-Magne ve ark.’nın (12) yapmış olduğu “Amantadine for dyskinesia” adlı çalışmada Parkinson hastalığı ve levo-dopa bağımlı diskinezi hastalarında amantadin tedavisinin uzun dönem etkilerini araştırmışlar. Bu çok merkezli çalışmanın sonuçlarına göre ilacın kronik yorgunluk ve apati üzerine etkili olduğunu saptamışlardır. Ayrıca amantadinin antiapatik etkisi hastalardan alınan bilgilerle uyumlu olmamakla birlikte bakıcıların verdiği bilgilere dayanılarak tespit edildiği belirtilmiştir.

Aksu ve ark. (6) beyin omurilik sıvı kültüründe üreme tespit edilmemiş, çekilen radyolojik görüntülerde bir patoloji saptanmamış ve bilinç durumu uygulanan antibiyotik tedavilerine rağmen düzelmemiş meningoensefalit ön tanılı bir hastaya 200 mg/gün amantadin tedavisi uygulamış, 3. günde hastanın bilinç durumunun düzeldiğini ve Glasgow koma skorunun 7’den 10’a yükseldiğini gözlemişlerdir. Olgumuzda bilinç durumundaki düzelme 6 günlük tedavi sonrasında başlamış olup 10. günde tam düzelme gözlenmiştir.

Yoğun bakım koşullarında nöbeti takiben bilinci açılmayan hastalarda kasılsız epileptik durum (nonkonvulsif status epileptikus) tanısının mutlaka akla gelmesi gerekmektedir. Bu tablo öncelikle kronik epilepsisi olan hastalarda tanımlanmış olsa da daha önce epilepsi öyküsü olmayan yoğun bakım hastalarında da gözlenebileceği bilinmektedir. Tanı bilinci kapalı olan ve yapılan EEG’de klinik nöbet gözlenmeksizin nöbeti destekleyen elektriksel ve iktal aktivite gözlenmesiyle konulabilmektedir (13). Hastamızda olası tanılardan birisi olmasına rağmen hastanemizde yoğun bakım koşullarında EEG yapılamadığından bu tanının kesin olarak ekarte edilemediği akılda tutulmalıdır.

Sonuç

Amantadin tedavisi koma hastalarında nörolojik iyileşmeyi hızlandırdığını ve rehabilitasyon sürecinde etkili olduğu kanısındayız. Bununla birlikte amantadinin nörolojik durum üzerine etkisi ile ilgili daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Medikal Uygulama: Zehra Baykal Total, Esra Özayar, İrfan Kenan, Konsept: Zehra Baykal Total, Esra Özayar, İrfan Kenan, Dizayn: Eyüp Horasanlı, Veri Toplama veya İşleme: Zehra Baykal Total, Analiz veya Yorumlama: Münire Babayiğit,

Literatür Arama: Mehmet Şirin Gökhaner, Yazan: Zehra Baykal Total, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu olgu sunumu ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Bu olgu sunumumuz için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Horváth K, Aschermann Z, Komoly S, Kovács A, Kovács N. Treatment of tardive syndromes. *Psychiatr Hung* 2014;29:214-4.
- Uitti RJ, Rajput AH, Ahlskog JE, Offord KP, Schroeder DR, Ho MM, et al. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology* 1996;46:1551-6.
- Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, Kalmar K, Childs N, Khademi A, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2012;366:819-26.
- Atila S, Alagöz ZA. Roles of NMDA receptor antagonists in neuropathic pain. *J Fac Pharm* 2010;39:51-68.
- Saniova B, Drobny M, Kneslova L, Minarik M. The outcome of patients with severe head injuries treated with amantadine sulphate. *J Neurol Transm (Vienna)* 2004;111:511-4.
- Aksu NM, Şenlikçi H, Akkaş M, Özmen MM. The neurological improvement of a patient after amantadine infusion. *JAEMCR* 2013;4:161-3.
- Chandler MC, Barnhill JL, Gualtieri CT. Amantadine for the agitated head injury patient. *Brain Inj* 1988;2:309-11.
- Gualtieri T, Chandler M, Coons TB, Brown LT. Amantadine: A new clinical profile for traumatic brain injury. *Clin Neuropharmacol* 1989;12:258-70.
- Saniova B, Drobny M, Kneslova L, Minarik M. The outcome of patients with severe head injuries treated with amantadine sulphate. *J Neural Transm (Vienna)* 2004;111:511-4.
- Sawyer E, Mauro LS, Ohlinger MJ. Amantadine enhancement of arousal and cognition after traumatic brain injury. *Ann Pharmacother* 2008;42:247-52.
- Nickels JL, Schneider WN, Dombovy ML, Wong TM. Clinical use of amantadine in brain injury rehabilitation. *Brain Inj* 1994;8:709-18.
- Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP, Bonnet AM, Brefel-Courbon C, Damier P, et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: The AMANDYSK trial. *Neurology* 2014;82:300-7.
- Sutter R, Kaplan PW. Electroencephalographic criteria for nonconvulsive status epilepticus; synopsis and comprehensive survey. *Epilepsia* 2012;53(Suppl 3):1-51.