

# Hemodiyaliz Hastasında Klaritromisin Tedavisi ile İlişkili Hoigne Sendromu

## *Hoigne Syndrome due to Clarithromycin Treatment in a Hemodialysis Patient*

### ÖZ

Klaritromisin genellikle üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir antibiyotiktir. Sık görülen yan etkileri; diyare, bulantı, kusma, dispepsi ve ağızda tat bozukluğudur. Nadir görülen diğer yan etkileri ise santral sinir sistemi üzerinedir. Hastada endişe, baş dönmesi, uykusuzluk, kötü rüyalar, konfüzyon, halüsinasyonlar ve psikoza neden olabilir. Bu nöropsikiyatrik bulgular Hoigne sendromu olarak adlandırılmaktadır. Burada, 52 yaşındaki kronik hemodiyaliz hastasına pnömoni nedeniyle verilen klaritromisin tedavisinin çok nadir görülen bir yan etkisi sunulmuştur.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Hemodiyaliz, Klaritromisin, Hoigne sendromu

### ABSTRACT

Clarithromycin is an antibiotic that is usually used to treat upper and lower respiratory tract infections. Common side effects are diarrhea, nausea, vomiting, dyspepsia and a bad taste in the mouth. Other rare side effects are related to the central nervous system. The patient may experience anxiety, dizziness, insomnia, nightmares, confusion, hallucination, and psychosis. These neuropsychiatric findings are called Hoigne syndrome. We discuss a 52-year-old chronic hemodialysis patient who presented with a very rare side effect of clarithromycin therapy prescribed for pneumonia.

**KEY WORDS:** Hemodialysis, Clarithromycin, Hoigne syndrome

### GİRİŞ

Klaritromisin yarı sentetik bir makrolid antibiyotiktir. Genellikle alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Asit supresyon varlığında *H.pylori* eradikasyonunda da etkilidir. Duyarlı bakterilerin 50 S ribozomal subünitesine bağlanarak protein sentezini inhibe eder ve bu yolla antibakteriyel etki gösterir (1). Oral yoldan uygulandıktan sonra bağırsaklardan reabsorbe olarak enterohepatik dolaşıma katılır. Temel eliminasyon yeri karaciğer olup, oral yolla uygulandığında %1-2'si, parenteral uygulandığında ise %10-12'si renal yolla atılır (1,2). Böbrek yetmezliğinde genellikle doz ayarı gerekmez.

Klaritromisinin sık görülen yan etkileri; diyare, bulantı, kusma, dispepsi ve ağızda

tat bozukluğudur. Seyrek olarak, karaciğer enzimlerinde artış görülür (3). Bu hepatik disfonksiyon bazen şiddetli olabilir ancak genellikle geri dönüşümlüdür. Oral olarak uygulanan klaritromisin ile, ürtiker ve orta derecede deri erüpsiyonundan, anafilaksi ve Steven - Johnson sendromuna kadar uzanan alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir (4).

Nadir görülen diğer bir yan etki ise santral sinir sistemi üzerinedir. Hastada endişe, baş dönmesi, uykusuzluk, kötü rüyalar, konfüzyon, halüsinasyonlar ve psikoza neden olabilir. Bu nöro-psikiyatrik bulgular Hoigne sendromu olarak adlandırılmaktadır (5). Klaritromisin ilişkili Hoigne sendromu çok nadir olup, literatürde olgu sunumları şeklinde bulunmaktadır (6).

Feyza Nur SARIŞIK  
Cansu ÜLGEN  
Orçun ALTUNÖREN  
Ertuğrul ERKEN  
Özkan GÜNGÖR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı,  
Kahramanmaraş, Türkiye

Geliş Tarihi : 27.04.2018

Kabul Tarihi : 23.05.2018

Yazışma Adresi:  
Özkan GÜNGÖR  
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı,  
Kahramanmaraş, Türkiye  
Tel : +90 506 664 80 54  
E-posta : ozkan.gungor@yahoo.com

Burada, pnömoni nedeniyle hastaneye yatışı yapılan hemodiyaliz hastasında, klaritromisin ile ilişkilendirdiğimiz Hoigne sendromunu, çok nadir görülmesi sebebi ile sunmaktayız.

### OLGU

Diyanete bağı kronik böbrek hastalığı tanısı ile takip edilen, 3 yıl periton diyalizi sonrasında 8 aydır hemodiyaliz tedavisi alan 52 yaşındaki erkek hasta; ateş, öksürük ve genel durum düşkünlüğü nedeniyle tarafımıza başvurdu. Diyanet, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve depresyonu da bulunan hasta, eritropoetin, kalsiyum asetat, asetil salisilik asit, klopidogrel, sinakalset, sertralin ve insülin tedavisi almaktaydı. Hastanın yapılan muayenesinde ateş: 38.3 C°, tonsiller ve farenks doğal, bilateral akciğer bazallerinde raller mevcuttu. Hastanın mevcut laboratuvar tetkiklerinde; WBC:8970/mm<sup>3</sup>, hemoglobin:10,8 gr/dl, platelet:173000/mm<sup>3</sup>, CRP:134 mg/l (N:0-5), prokalsitonin:4.3ng/ml (N:0-0.1), BUN:39mg/dl, kreatinin:4.3 mg/dl, sodyum: 140 mEq/L, potasyum:3.7 mEq/L AST:35 UI/L, ALT:35 UI/L olarak ölçüldü.

Akciğer grafisinde sağ akciğer bazalinde infiltrasyon alanları görülen hastada pnömoni düşünöldü. Hastaya öncelikle 2x1 gram seftriakson intravenöz olarak başlandı. 48.saatte ateş yüksekliği devam edince tedavisi 3x2.25 gram Piperasilintazobactam olarak değiştirildi. Ertesi gün tedavisine 2x500 miligram intravenöz klaritromisin eklendi. Klaritromisin dozunun verilmesinden 4 saat sonra hastada bilinç değişikliği, görsel-işitsel halüsinasyonlar, baş dönmesi ve panik hali gelişti. Kan basıncı ve kan şekeri normal olarak ölçüldü. Kan elektrolit düzeyleri normaldi. Hasta ani gelişen bu patoloji nedeniyle Nöroloji bölümü tarafından konsülte edildi beyin tomografisi ve difüzyon MR görüntülemesi istendi. Beyin tomografisi ve difüzyon MR' da akut patoloji gözlenmedi. Hastanın

yakınmaları birkaç saat sonra azaldı. Ertesi gün klaritromisin dozunun verilmesinden sonra şikayetler yeniden başladı. Mevcut nörolojik bulgular klaritromisin tedavisi başladıktan sonra geliştiğinden durumu değerlendirmek için Naranjo'nun ilaç yan etki olasılığı skalası kullanıldı (Tablo I). Hastamızın skorunun 8 olması nedeniyle kuvvetle muhtemel ilaç reaksiyonu olarak yorumlandı. Klaritromisin tedavisi kesilince hastanın yakınmaları dramatik bir şekilde geriledi. Pnömonisi düzelen hasta önerilerle taburcu edildi.

### TARTIŞMA

Klaritromisin çok büyük oranda hepatik eliminasyona uğradığı için böbrek yetmezliği hastalarında güvenle kullanılmaktadır. Burada, hemodiyaliz tedavisi gören ve pnömoni nedeniyle tedavi alan hastada gelişen nöro-psikiyatrik semptomlar klaritromisin ile ilişkilendirilmiştir.

Klaritromisin geniş antimikrobiyal spektrumlu, etkili bir makrolid antibiyotiktir. Pratikte genellikle sinüzit ve alt sonunum yolu enfeksiyonlarında tek başına ya da kombine olarak kullanılmaktadır. Oral biyoyararlanım ve yüksek doku penetrasyonu ile ana bileşik olan eritromisine göre daha uzun bir eliminasyon yarı ömrü mevcuttur. Tedavi başlangıcından 2 saat sonra maksimum serum konsantrasyonları elde edilebilir (1). Klaritromisinin büyük kısmı karaciğer üzerinden elimine olur. En sık görülen yan etkileri gastrointestinal rahatsızlıkları içerir. Bunu takiben hepatik kolestaz, alerjik deri döküntüleri, tinnitus, geçici veya geri dönüşümsüz sağırlık gelir. İntravenöz kullanımda ise damar yolunda ağrı ve tromboflebit yapabilmektedir (1,2).

İlaçların kullanımı esnasında nadiren nöro-psikiyatrik yakınmalar da görülebilmektedir. Psikiyatrik reaksiyonlara neden olabilen 200'den fazla ilaç mevcuttur. İnterferon-alfa, antihistaminikler, siklosporin ve oral kontraseptifler en sık ilişkili olan

**Tablo I:** Naranjo ilaç yan etki olasılığı skalası.

Soru	Evet	Hayır	Bilinmiyor	Olgu Skoru
Reaksiyon hakkında daha önce bildirilen kesin raporlar mevcut mu?	+1	0	0	+1
Yan etki, şüphelenilen ilaç uygulandıktan sonra mı gelişti?	+2	-1	0	+2
Yan etkide ilaç kesildiği veya spesifik antagonist uygulandığı zaman düzelmeye oldu mu?	+1	0	0	+1
Yan etki ilaç tekrar uygulandığı zaman tekrar ortaya çıktı mı?	+2	-1	0	+2
Gözlenen reaksiyona sebep olabilecek alternatif sebepler (ilaç dışında) mevcut mu?	-1	+2	0	+2
Reaksiyon, plasebo verildiği zaman tekrar ortaya çıktı mı?	-1	+1	0	0
İlaç, kanda (veya diğer vücut sıvılarında) toksik olarak bilinen dozlarda tespit edildi mi?	+1	0	0	0
Gözlenen reaksiyon ilaç dozu artırıldığı zaman ciddileşip, azaltıldığı zaman hafifledi mi?	+1	0	0	0
Hastanın aynı veya benzer ilaçlara daha önceki maruziyetlerinde benzer reaksiyonlar gelişmiş miydi?	+1	0	0	0
Yan etki objektif bir kanıt ile doğrulandı mı?	+1	0	0	0
<b>*Toplam skor:</b>				<b>8</b>

Naranjo Yan Etki Olasılığı Skalası; toplam skor ≤0: şüpheli ilaç reaksiyonu, 1-4: olası ilaç reaksiyonu, 5-8: kuvvetli ihtimal ilaç reaksiyonu, 9-13: kesin ilaç reaksiyonu olarak yorumlanmaktadır. 12 numaralı kaynaktan alınmıştır.

**Tablo II:** Literatürdeki ilaç ilişkili Hoigne sendromlarının özeti.

Yazar adı ve yayın tarihi	Hasta grubu	İlaç adı
Guarneri ve ark.(2017)	Psöriyazis tedavisi	Meglumin Antimoniate
Thompson ve ark.(2016)	Lokal anestezi amaçlı kullanım	Lidokain
Landais ve ark.(2014)	Enfeksiyon nedenli kullanım	Seftriakson
Rallis ve ark.(2009)	Rozacea hastalığı	Klaritromisin
Schmied ve ark. (1990)	Enfeksiyon nedenli kullanım	Penisilin G
Dolezalová ve ark. (1979)	Enfeksiyon nedenli kullanım	Penisilin G
Dowbor ve ark. (1977)	Enfeksiyon nedenli kullanım	Penisilin G

ilaçlardır (7). Antibiyotik kaynaklı psikiyatrik reaksiyonlar çok nadir görülmekle birlikte literatürde klaritromisin ile ilişkilendirilmiş tablolar olgu sunumları şeklinde bulunmaktadır. Hoigne sendromu (aynı zamanda antibiomania olarak da adlandırılır), genellikle antimikrobialların uygulanmasını takiben gelişen, akut bir psikiyatrik bozukluk olarak ortaya çıkan nadir bir durumdur (8). Hoigne sendromu ilk kez 1959 yılında penisilin tedavisine sekonder gelişen bir mani olarak tanımlanmıştır (9). Bu sendromda baş dönmesi, sersemlik, ajitasyon, halüsinasyonlar, bilinç kaybı, iştih problemleri görülebilmektedir. Hoigne sendromunda görülen çeşitli halüsinasyon türleri (görsel, işitsel, somatosensoryal) mevcuttur (8,9). Literatürdeki ilaç ilişkili Hoigne sendromları Tablo II’de belirtilmiştir.

Klaritromisin tedavisi alan hastalarda Hoigne sendromu gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Klaritromisin hepatik sitokrom P450 (CYP) CYP3A4 izo enziminin inhibisyonuna neden olur, bu, psikiyatrik reaksiyonların indüksiyonunda rol oynayabilir. Literatürde böbrek yetmezliği hastalarında klaritromisin ilişkili olduğu düşünülen Hoigne sendromu olgusu sınırlıdır (10). Hoigne sendromunun oluş mekanizması net değildir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda üreminin kendisi görsel halüsinasyonlar ile ilişkilendirilmemiş olsa da, klaritromisinin nörotoksik etkilerini kuvvetlendirmesi muhtemeldir. Zayıf böbrek fonksiyonu kan beyin bariyerinin yapısını değiştirerek klaritromisinin merkezi sinir sistemi konsantrasyonlarını artırır (10). Sersemlik, baş dönmesi, konfüzyon, uykusuzluk ve kulak çınlaması gibi yan etkiler özellikle yaşlı hastalarda yüksek doz (günde iki kez 1 g) klaritromisin tedavisi altında görülmektedir (11). Klaritromisin tedavisi esnasında kısa sürede maksimum serum konsantrasyonlarına ulaşıldığı için nöropsikiyatrik bulgular da uygulamadan kısa süre sonra gelişebilmektedir. Bizim hastamızda da literatürdeki olgulara benzer bir şekilde uygulamadan sonra 3-4 saat içinde semptomlar gelişmiştir. Hastamızda bu tabloyu açıklayacak metabolik ve santral olaylar ekarte edilmiş ve Naranjo’nun ilaç yan etki olasılığı skalasında (12) skoru 8 olarak çıkmıştır. Hoigne sendromu görülen hastalarda psikiyatrik bozukluğa sebep olan ilacın kesilmesi ile semptomlar hızlı bir şekilde gerilemektedir. Bizim hastamızda da ilaç kesildikten sonra tablo hızlı bir şekilde düzelmiştir.

Sonuç olarak, klaritromisin tedavisi verilecek böbrek yetmezlikli hastalarda psikiyatrik semptomlar gelişmesi halinde Hoigne sendromu akılda tutulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Mahashur A: Management of lower respiratory tract infection in outpatient settings: Focus on clarithromycin. Lung India 2018;35:143-149
2. Williams KN, Bishai WR: Clarithromycin extended-release in community-acquired respiratory tract infections. Expert Opin Pharmacother 2005;6:2867-2876
3. Kadota J, Mukae H, Ishii H, Nagata T, Kaida H, Tomono K, Kohno S: Long-term efficacy and safety of clarithromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. Respir Med 2003;97:844-850
4. Malkarnekar SB, Naveen L: Fixed drug eruption due to clarithromycin. J Res Pharm Pract 2013;2169-2171
5. Bandettini di Poggio M, Anfosso S, Audenino D, Primavera A: Clarithromycin-induced neurotoxicity in adults. J Clin Neurosci 2011;18:313-318
6. Rallis E, Moussatou V, Saltos L: Clarithromycin induced Hoigne syndrome in a patient treated for rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:1093-1094
7. Weis S, Büttner A: Neurotoxicology and drug-related disorders. Handb Clin Neurol 2017;145:181-192
8. Landais A, Marty N, Bessis D, Pages M, Blard JM: Hoigne syndrome following an intravenous injection of ceftriaxone: A case report. Rev Med Interne 2014;35:199-201
9. Ondrejicka M, Hollý D, Duris I: Hoigné syndrome--nonallergic reaction to depot penicillin. Bratisl Lek Listy 1969;52:703-708
10. Steinman MA, Steinman TI: Clarithromycin-associated visual hallucinations in a patient with chronic renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 1996;27:143-146
11. Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE: Drug intolerance to high-dose clarithromycin among elderly patients. Diagn Microbiol Infect Dis 1993;16:215-221
12. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981;30:239-245