

Naltrekson İmplant Uygulaması Sonrasında Gelişen Bilinç Kaybı: Olgu Sunumu



Oğuzhan DOĞAN^{ID}

ÖZET

Naltrekson başlıca alkol ve opioid kullanım bozukluğunda kullanılan μ opioid reseptör antagonisti bir ajandır. Naltrekson tolerans ve bağımlılık oluşturmaz, ilacın kesilmesi yoksunluk semptomlarına sebep olmaz. Oral kullanımında hasta uyumunun yetersiz olması nedeniyle uzun salınımlı (injektabl - implant) formları geliştirilmiştir. Ülkemizde sadece cilt altı implant şeklinde uzun salınımlı formu bulunmaktadır.

Sunduğumuz olguda uzun salınımlı naltrekson implant uygulanmasının muhtemel ciddi bir yan etkisi tartışılmıştır. Alkol kullanım bozukluğu tanısı almış 36 yaşında erkek hastada naltrekson implant uygulanmasından yaklaşık bir saat sonra ani bilinç bulanıklığı gelişmiş ve sonrasında yaklaşık 8-10 saatlik anterograd amnezi tanımlanmıştır. Bilinç değişikliği bir dahili veya nörolojik sebebe bağlanamamış ve naltrekson implantın çıkartılması ile düzelmiştir. Bu olgu bilginiz dahilinde naltrekson implantla ilişkili olabilecek bilinç değişiklikleri ve anterograd amnezi bildiren ilk olgudur.

Anahtar Sözcükler: Naltrekson İmplant, Yan Etki, Alkol Kullanım Bozukluğu, Letarji, Bilinç

ABSTRACT

Loss of Consciousness After Naltrexone Implantation: A Case Report

Naltrexone is an μ opioid receptor antagonist that is used in alcohol and opiate use disorder. Naltrexone does not constitute tolerance and dependence, and cessation of the drug does not cause withdrawal symptoms. Sustained release form of naltrexone has been developed due to patient compliance issues. There is currently only one sustained-release form available in Turkey, which is inserted subcutaneously.

In this case report, we present, a probable serious side effect of sustained release naltrexone implant. A 36 years old male with alcohol use disorder, developed a sudden clouding of consciousness one hour after the naltrexone implant application followed by anterograde amnesia in the next 8-10 hours. We were not able to detect any medical or neurological reasons for the altered mental status but after the removal of the naltrexone implant, the symptoms improved. To the best of our knowledge, this is the first case to report clouding of consciousness and anterograde amnesia after naltrexone implantation.

Keywords: Naltrexone Implant, Side Effect, Alcohol Use Disorder, Lethargy, Consciousness

GİRİŞ

Naltrekson, merkezi sinir sistemindeki μ opioid reseptörlerinin yarışmacı bir antagonistidir. Beyindeki ve omurilikteki kappa reseptörlerinde de benzer etkiye sahiptir ancak kısmi agonist aktivitesi de vardır. Omurilik ve periferik sinir sistemindeki delta reseptörlerinde çok az aktivite gösterir veya hiç göstermez (Sudakin 2016). İnsanlarda standart bir oral 50 mg naltrekson dozundan sonra, beyin görüntüleme çalışmaları ile serebral μ opioid reseptörlerinin %95'inin bloke olduğunu gösterilmiştir. (Weertss ve ark. 2018). Oral naltrekson, opioid bağımlılığını tedavi etmek için uzun yıllardır kullanılmaktadır ve 1984'te alkol kullanım bozukluklarının tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration*

(FDA)) tarafından onaylanmıştır. Naltrekson mezolimbik opioid aktiviteyi azaltır ve böylece alkolün dopamin aracılığı ile yaptığı ödüllendirici etkilerini modüle ederek alkol tüketimini azaltır (Volpicelli ve ark. 1992). Oral naltrekson ile tedaviye uyumun zayıf olması ile ilgili sorunlarının üstesinden gelmek için, alkol ve opioid bağımlılığında kullanılmak üzere bir dizi sürekli salımlı implant geliştirilmiştir (Kimberly ve ark. 2011). İmplant edilebilir ve oral naltrekson dozları genel olarak iyi tolere edilebilirler. Yaygın yan etkiler baş ağrısı, uykusuzluk, depresyon, yorgunluk, bulantı, kusma, ishal, yüksek tansiyon, karaciğer enzimlerinde artış, öksürük, bronşit, zatürre, yaygın döküntü ve yara yeri enfeksiyonlarıdır (Ak ve Gürel 2020, Krupitsky ve ark. 2019). Varolan literatür incelemesinde naltrekson molekülünün yan etki profili içinde bilinç

Geliş Tarihi: 16.06.2021, **Kabul Tarihi:** 30.06.2022, **Çevrim İçi Yayın Tarihi:** 21.11.2023

¹Uzm., Mersin Toros Devlet Hastanesi, AMATEM Bl., Mersin.

Dr. Oğuzhan Doğan, e-posta: doganodo@hotmail.com

bulanıklığı (konfüzyon), anterograd amneziye rastlanmamıştır. Bizim olgumuzda naltrekson implant takıldıktan bir saat sonra başlayan yaklaşık 8-10 saat süren ve implantın çıkartılmasından 8-10 saat sonra düzelen bilinç bulanıklığı (konfüzyon) ve bu süreçte gelişen anterograd amnezi tartışılmıştır.

OLGU

36 yaşında, erkek hasta hiç evlenmemiş ve anne, baba, ağabeyiyle aynı evde yaşıyormuş. Berberlik ve balıkçılık yaparak geçimini sağlıyormuş. İlk kez 14 yaşında esrar (delta-9-tetrahydrocannabinol) kullanarak madde kullanımına başlamış. Sonrasında ekstazi (3,4-metilen dioksi metamfetamin) ve damar içi yol ile eroin (diacetyl morphine) kesintisiz yaklaşık 5 yıl kullanmış. Toplamda 6 yıl cezaevinde kalan hasta tahliye olduktan sonra 4 yıl temiz kalmayı başarmış. Ancak son 3 yıldır yoğun ve düzenli alkol kullanımı başlamış. Son bir yıldır her gün ortalama 1000 mL rakı (ev yapımı) kullanıyormuş. Alkol kullanımı sosyal ve mesleki işlevselliğini etkilemeye başlayan hasta tedavi için kliniğimize başvurdu. Ruhsal durum muayenesinde bilinç açık yönelimi tam idi. Konuşması açık anlaşılır, amacına yönelikti. Duygudurumu ötimik, duygulanımı uygun idi. Çağrışımları düzenliydi. Algı bozukluğu saptanmadı, düşünce içeriğinde sanrı yoktu, alkol kullanımı nedeniyle yaşadığı güçlükler ile ilişkili düşünceleri mevcuttu. Alkol kullanım miktarı ve sıklığı, yoksunluk belirtileri, tolerans gelişmesi, sosyal ve mesleki işlevselliğinin bozulması nedeniyle hastaya DSM-5 kriterlerine göre alkol kullanım bozukluğu tanısı konarak servise yatırıldı. Hastaya daha önce almakta olduğu klomipramin 75 mg 2x1 ve hipertansiyonu için aldığı amlodipin 10 mg/gün tedavisine diazepam 5 mg 2*1 olanzapin 10 mg 1x1 eklenerek devam edildi. Vitamin replasmanı yapıldı. Alkol Yoksunluğu Değerlendirme Ölçeği (*Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised (CIWA-Ar)*) skoru takip edilen hastanın arınma dönemi sorunsuz olarak kaydedildi. Yatışı sırasında yapılan tetkiklerinde beyaz küre:11,83 (4,5-11,5 10⁹/L), C-reaktif protein (CRP): 8,74 (0-8), Anti-streptolizin-o (ASO): 388 (0-200) hepatit belirteçleri negatif, serbest T3, serbest T4, TSH, biyokimya tetkikleri, vitamin B12 ve folat düzeyi normal sınırlarda saptandı. Covid-19 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction, Covid-19 PCR) testi negatif olarak rapor edildi. Hastanın almakta olduğu diazepam dozu tedavisinin son gününe kadar 2*5 mg olarak devam edildi. Arındırması tamamlanan psiko-eğitim alan ve motivasyonel görüşmeleri tamamlanan hastaya naltrekson implant tedavisi ilk kez olmak üzere planlandı. İntravenöz sefazol 1 g ve 40 mg metilprednizolon ön uygulaması ile tedavisinin 9. gününde hastaya idrarda toksikoloji tarama testi (opiyat/kokain/amfetamin-metamfetamin/buprenorfin/benzodiazepin/tetrahidrokannabinol) benzodiazepin dışında negatif olarak saptandı. Naltrekson implant 765 mg genel cerrahi uzmanı tarafından uygulandı. İmplantasyondan yarım saat sonra vital bulguları stabil biçimde hasta taburcu edildi. İmplantın

uygulanmasından yaklaşık bir saat sonra baş dönmesi, denge bozukluğu, tüm vücutta yaygın güçsüzlük, halsizlik ve bilinç kaybı şikâyetlerinin geliştiği hasta ve yakınlarından öğrenildi. Daha önceden hipertansiyon dışında kronik bir hastalığı olmayan, gelişen bilinç bulanıklığı sonrası yakınları tarafından acile götürülen hastanın yapılan değerlendirilmesinde: Ateş:37.3°C, Nabız:134 atım/dakika, kan basıncı:120/70 mmHg, O2 saturasyonu: %92 olarak ölçülmüştür. Acil serviste ilk yapılan tetkiklerinde: Kanda etanol düzeyi: 0(sıfır) mg/dl, hemogramda beyaz küre: 15,3 (4,5-11,0 10⁹/L), hemoglobin: 12,8 (13,5-17,5 g/dl), hematokrit: 39,8 (41-53 %), nötrofil: 12,62 (2-8 10³/uL), diğer değerler normal sınırlarda saptanmış. Biyokimya tetkiklerinde: glukoz: 156 (74/106 mg/dl), üre: 13,33 (15-50 mg/dl), LDH: 360 (120-246 IU/L), fosfor: 2,28 (2,4-5,1 mg/dl) olarak ölçülmüş olup diğer değerler normal sınırlardaymış. Covid-19 PCR testi yine negatif olan hastanın yapılan Torax BT tetkiki: “Her iki akciğer üst lob apikal segmentlerde buzlu cam alanları ve interlobuler septal kalınlaşmalar izlenmektedir, bulgular Covid -19 pnömonisi açısından düşük-orta dereceden şüphelidir. PCR ile ileri tetkiki önerilir.” şeklinde raporlanmıştır. Hastada bilinç bulanıklığı sırasında çekilen beyin BT incelemesi normal olarak raporlanmış, difüzyon MR incelemesi ise görüntüler değerlendirme açısından uygun değildir, tetkik tekrarı önerilir diye yorumlanmıştır. Bu esnada yapılan nöroloji konsültasyonunda hastada ön planda akut nörolojik patoloji düşünülmeyi intoksikasyon yönünden değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Hastanın takibinde genel bilinç bulanıklığının devam etmesi, bunu açıklayacak nörolojik ya da dahili başka bir neden olmaması, hastanın naltrekson implantı uygulanmasından yarım-bir saat sonra şikâyetlerinin başlaması, bu sırada herhangi bir madde alım öyküsünün olmaması nedeniyle bu durum naltrekson yan etkisi olarak değerlendirilmiş ve hastadan implantın çıkartılması tarafınca önerilmiştir. Hasta genel cerrahi bölümüne konsülte edilerek naltrekson implant takılmasından 9 saat sonra çıkartılmıştır. Hastanın yoğun bakımda takibine devam edilmiştir. Yapılan (ertesi gün) ikinci nöroloji konsültasyonu: “Bilinç açık, koopere, oryante, hafif uykuya eğilimli” bunun dışında patolojik nörolojik bulgu saptanmadı. Beyin Tomografisi, Diffüzyon MR normal, elektroensefalografi (EEG): “Normal sınırlarda saptanmıştır.” şeklinde sonuçlanmıştır. Hastadan acil gözlemi sırasında herhangi bir enfeksiyon etkeni için kültür alınmamıştır.

Hasta yoğun bakımda takibi sırasında bilincinin açılması, genel durumunun düzelmesi üzerine psikiyatri kliniğimize nakledildi. İmplant çıkartıldıktan 36 saat sonra hastanın yapılan ruhsal durum muayenesinde, bilinç açık, koopere, yer ve zaman yönelimi tam olarak değerlendirildi. Çağrışımları düzenli, amacına uygun olarak saptandı. Düşünce içeriği olağandı, sanrı ve varsanı saptanmadı. Hastada implant uygulamasından yaklaşık 1 saat sonra başlayan ve 10-12 saat sonra yoğun bakımda sona eren bu zaman aralığındaki yaşam olaylarını anımsayamadığı anterograd amnezi süreci tanımlandı. Bunun

dışında bellek olağandı. Hastanın yapılan takiplerinde genel durumu doğal olarak devam etti ve devam eden anterograd amnezi dışında psikiyatrik bir patoloji saptanmadı. Hasta yatışının 15. gününde şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Oral naltrekson alkol ve opioid bağımlılığının tedavisinde onay almış bir ajandır. Ancak oral naltrexon kullanımda genellikle hasta uyumu sorunludur ve opioid kullanımına geri dönmeye neden olur (Hulse ve Basso 2000). Bu nedenle oral naltrekson tedavisine alternatif olarak hastaların ilaca uyumunu kolaylaştıracak sürekli salınımlı naltrekson preparatları geliştirilmiştir (Comer ve ark. 2007).

Naltreksonun yan etkileri içinde baş ağrısı, uyku bozuklukları, halsizlik, sinirlilik, karın ağrısı ve krampları, bulantı, kusma, eklem ve kas ağrısı, güçsüzlük, döküntü en yaygın yan etkiler olarak bildirilmiştir. Oral naltrekson ile tedavide kalma ve tedaviye uyma oranları düşüktür. Mersin Toros Devlet Hastanesi'ne bağlı Alkol ve Uyuşturucu Madde Bağımlıları Tedavi ve Araştırma Merkezi (AMATEM) Kliniği'nde kullanılan implant 765 mg naltrexone hydrochloride içeren ve 2 ng/mL'nin üzerinde naltrekson terapötik kan seviyelerini 2-3 ay boyunca sağladığı belirtilen preparattır. (Krupitsky Blokhina 2010) Kliniğimizde yaklaşık 4 yıldır naltrekson implant formu alkol ve opioid kullanım bozukluğunun tedavisinde yaygın biçimde kullanılmaktadır. Dört yılda 1560 adet naltrekson implant uygulaması yapılmıştır. Bu uygulamalarda en fazla görülen yan etkiler implant bölgesinde enfeksiyon ve alerjik reaksiyonlar, bulantı, kusma ve kas-eklem ağrısı ve kasılmalarıdır. Bu enfeksiyonların bir kısmı doku kaybına kadar giden şiddette ve nekrotik seyretmiştir. Bu yan etkileri kliniğimizde yordayacak bir bulgu (yaş cinsiyet kullanılan maddenin cinsi, arındırma süresi, implant türü vb.) saptanamamıştır. Yine cerrahi olarak uygulanan naltrekson yan etkiler ile ilgili bilgiler sınırlıdır (Akan ve ark. 2020). Avustralya'da yapılan bir çalışmada implant uygulanan ve yan etki gelişince hastane başvurusu olan 12 hasta incelenmiştir. Bunların altısında hızlı opioid detoksifikasyonu ve naltrekson implant tedavisine bağlı olarak gelişen şiddetli dehidratasyon ve şiddetli kusma, ishal, karın krampları, ajitasyon, uyuşukluk ve işlemiden hemen sonra başlayan genel ağrılar gibi opioid yoksunluk belirtileri saptanmıştır. Beş vakada ise başvuru sebepleri apse, özkıyım düşüncesi, ağrı gibi çeşitlilik göstermiştir. (Lintzeris ve ark. 2008), ancak naltrekson implantından hemen sonra olan bilinç bulanıklığına (konfüzyon) ve anterograd amnezi ile ne literatürde ne de kendi klinik uygulamamızda karşılaşılmamıştır. Naltreksonun yarılanma ömrü 3,9-10,3 saattir (Crabtree 1984). Bu hastada implant uygulamasından hemen sonra başlayan, implantın çıkartılmasından yaklaşık 10 saat sonra düzelen nörolojik ya da dâhili nedenlerle açıklanamayan bilinç bulanıklığı ve anterograd amnezi oluşmuştur. Bu şikâyetlerden bilinç bulanıklığı tam olarak düzelmiş, hasta sosyal ve mesleki işlevselliğine geri

dönmüş ancak anterograd amnezi düzelmemiştir. Naranjo ilaç yan etki skalasına göre 4-5 puan alan bu durum 'muhtemel' ilaç yan etkisi sınıfına girmektedir (Naranjo ve ark. 1981). Nörolojik muayenesi tamamen normale dönen, EEG, Beyin BT ve Beyin Difüzyon MR sonuçları normal saptanan hastanın klinik tablosunun naltrekson implant ile ilişkili olduğu kanaatine varılmıştır.

Literatürde naltrekson molekülünün alkol, opioid ve amfetamin bağımlılığındaki etkinliğine dair birçok çalışma vardır, çoklu madde bağımlılığının tedavisi için etkili bir farmakolojik tedavi olabileceği belirtilmiştir (Tiihonen ve ark. 2012) Bağımlılıkta umut veren bu molekülün yan etkileri de tartışılmalıdır ve bu literatür geliştirilmez. Uzun salınımlı form şeklindeki ilaçların yan etkilerini gidermek bazen zor olabilir. Bu tür ilaçlarda öncelikle günlük doz ile hasta toleransının gözlenmesi yeğlenen bir yoldur. Alkol ve opioid kullanım bozukluklarında tedavi seçenekleri sınırlı ve hastaların uyumu sorunludur. Bu nedenle uzun salınımlı naltrekson bu iki bozuklukta gelecekte belki patolojik kumar ve başka bağımlılık modellerinde iyi bir tedavi seçeneği olarak önemli olacaktır. Bu hastada yaşanan beklenmedik ve ciddi yan etki olan bilinç bulanıklığı (konfüzyon) ve anterograd amnezi açısından klinisyenler dikkatli olmalı ve naltrekson implantının çıkartılmasının tedavi konusunda en önemli seçenek olduğunu akılda bulundurmalıdır.

KAYNAKLAR

- Ak S, Can Gürel Ş (2020), Drug Eruption After Sustained Release Naltrexone Pellet Implantation. Turk Psikiyatri Derg Summer; 31:146-7.
- Akan M, Toplu SA ve ark. (2020) Naltrekson İmplantına Bağlı Gelişmiş Lokal Komplikasyonlara Multidisipliner Yaklaşım: Olgu Sunumu Current Addiction Research 4: 28-34.
- Comer SD, Sullivan MA ve ark. (2007) Sustained-release naltrexone: novel treatment for opioid dependence. Expert opinion on investigational drugs. 16:1285-94.
- Crabtree BL (1984) Review of naltrexone, long acting opiate antagonist Review Clin Pha May-Jun 3:273-80.
- JR Alterman A, Hayashida M ve ark. (1992) Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry Nov 49:876-80.
- K Hulse, MR Basso G (2000) The association between naltrexone compliance and daily supervision. Drug and Alcohol Review. 19:41-8.
- Kjome KL, Moeller FG (2011) Long-Acting Injectable Naltrekson for the Management of Patients with Opioid Dependence Subst Abuse. 5:1-9. Published online 2011 Feb 6.
- Krupitsky E, Blokhina E ve ark. (2019) Slow-release naltrexone implant versus oral naltrexone for improving treatment outcomes in people with HIV who are addicted to opioids: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. The Lancet HIV. 6:e221-e9.
- Lintzeris N, Lee S ve ark. (2008) Unplanned admissions to two Sydney public hospitals after naltrexone implants. Medical journal of Australia 188: 441-4.
- Naranjo CA, Busto U ve ark. (1981) A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 30:239-45.
- Sudakin D (2016) Naltrexone: Not Just for Opioids Anymore J Med Toxicol 12:71-5.
- Tiihonen J, Krupitsky E ve ark. (2012) Naltrexone implant for the treatment of polydrug dependence: A randomized controlled trial. Am J Psychiatry 2012;169:531-6. Volpicelli.