



# Fenoksi-Metil-Penisilin ile Uyarılan Manik Belirtiler: Bir Olgu Sunumu

İsmet Kırpınar<sup>1</sup>, Neriman Aras<sup>2</sup>, Elif Oral<sup>3</sup>, Erol Ozan<sup>3</sup>

## ÖZET:

Fenoksi-metil-penisilin ile uyarılan manik belirtiler: Bir olgu sunumu

Antibiyotiklerin uyardığı psikiyatrik durumlar, ender fakat önemli bir yan etki olarak görülmektedir. Prokain penisilin ve diğer antibiyotiklerin (klaritromisin, azosilin, gentamisin, benzilpenisilin vb.) kullanımına bağlı olarak gelişen psikiyatrik belirtiler ve sendromlarla ilgili birçok olgu bildirimini mevcuttur. Ancak bu olguların hepsi kasiçi veya damariçi enjeksiyonlara bağlı olarak gelişmiştir.

Bu yazıda, geçirdiği üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle günlük 2 doz halinde ağızdan kullanması önerilen fenoksi-metil-penisilin ikinci dozundan 2 saat sonra manik belirtiler göstermeye başlayan 37 yaşında bir erkek hastadan söz edilmektedir.

Bildiğimiz kadarıyla bu yazı, ağızdan fenoksi-metil-penisilin alımından sonra ortaya çıkan manik belirtileri bildiren ilk olgu sunumudur.

**Anahtar sözcükler:** Oral fenoksi-metil-penisilin, hoigne sendromu, manik belirtiler

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:428-430**

## ABSTRACT:

Oral phenoxy-methyl-penicillin induced manic symptoms: a case report

Antibiotic-induced psychiatric conditions are rare but important side-effects of antibiotics. There have been many reports about psychiatric symptoms or syndromes due to procain penicillin and the other antibiotics (i.e. klaritromycin, azocillin, gentamycin, benzylpenicillin). But all of these cases had been occurred with intramuscular or intra venos injections.

In this document, we report a 37 years old male patient who developed manic-like symptoms two hours after the second dose oral phenoxy-methyl-penicillin for upper respiratory tract infection.

To the best of our knowledge, this is the first report about manic symptoms occurred with oral phenoxy-methyl-penicillin.

**Key words:** orally phenoxy-methyl-penicillin, hoigne's syndrome, manic symptoms

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:428-430**

TPD 11. Yıllık Toplantı-Bahar Sempozyumunda poster bildiri olarak sunulmuştur.

<sup>1</sup>Prof. Dr., <sup>2</sup>Arşt. Görev. Dr., <sup>3</sup>Yard. Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı Erzurum-Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. İsmet Kırpınar, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, 25240 Erzurum-Turkey

Telefon / Phone: +90-442-231-6950

Faks / Fax: +90-442-231-1228

Elektronik posta adresi / E-mail address: ikirpinar@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 15 Şubat 2009 / February 15, 2009

## Bağıntı beyanı:

İ.K., N.A., E.O., E.O.: yok.

## Declaration of interest:

İ.K., N.A., E.O., E.O.: none.

## GİRİŞ

Antibiyotiklerin 1930'larda kullanıma girmesi ile birlikte enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde büyük bir devrim gerçekleşmiştir. En çok tüketilen ilaçlar arasında en üst sıralarda yer alan bu ilaçların sık veya ender görülen birçok yan etkisi de bulunmaktadır. Nöropsikiyatrik yan etkilerin sıklık oranlarının tahmini, tanımlama güçlükleri ve altta yatan genel tıbbi durumların varlığı nedeniyle güç gibi görünse de, bildirilen olguların sayısı giderek artmaktadır (1).

Penisilinler, molekülünün antibakteriyel etkisinden sorumlu çekirdek kısmında beta-laktam halkası içerdiği için, beta-laktam antibiyotikler grubu içinde yer alırlar. Güçlü bakterisid etkileri yanında toksisiteleri görece düşük olan ve sık kullanılan doğal ve yarı sentetik antibiyotiklerdir. İlk defa 1951'de Batchelar ve arkadaşları, prokain penisilin kullanımını izleyerek ortaya çıkan ve yoğun endişe, ajitasyon-eksitasyonla belirgin ciddi bir psikiyatrik tablo

bildirmişlerdir (2). 1959'da Hoigne, kas içi ve sıvı prokain penisilin uygulamasını izleyerek ortaya çıkan bir psödoanafilaktik veya psödoallerjik tepki olarak Hoigne sendromunu tanımlamıştır (3). Bu bozukluk tablosunda konfüzyonla beraber ciddi psikomotor ajitasyon, bütünlüştürmemeye duygusu, derealizasyon, beden biçiminde değişiklik algısı, görsel ve işitsel hallüsinasyonlar ve panik benzeri anksiyete gibi nöropsikiyatrik değişiklikler baskın görünmektedir (4). Daha sonra yapılan çok sayıda bildirim, bu durumun klaritromisin, azosilin, gentamisin, azosilin gibi diğer antibiyotiklerle de oluştuğunu belirtmektedir (5,6).

Bildirilen sendromlar içinde manik atak olguları giderek artmaktadır. Geçmiş öyküde herhangi bir duygudurum bozukluğu atağı olsun ya da olmasın, antibiyotik kullanımının manik atak gelişimi için bir risk etmeni olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (5). Yakın zamanda literatür ve Dünya Sağlık Örgütü raporlarını gözden geçiren Abouesh ve ark. (2002) antibiyotiklerin uyardığı manik ataklar bildi-

ren 22 rapor ve yayımlanmamış 82 olgu buldular ve bu sendromu “antibiomania” olarak isimlendirdiler (7).

Patogenezi, ayırım ve sınıflandırması henüz kesinlik kazanmayan bu komplikasyonla ilgili literatürdeki olguların tümü kasiçi veya damariçi enjeksiyonlar sonucu gelişen olgulardı.

Bu yazıda, bildiğimiz kadarıyla ilk defa ağızdan fenoksi-metil-penisilin alımından 2 saat sonra mani benzeri belirtiler gelişen bir olgu sunulmaktadır.

## OLGU SUNUMU

37 yaşında, erkek hasta, acil servise son 6 saattir devam eden taşkınlık ve garip davranışlarda bulunma yakınmaları ile getirildi.

Ailesinden alınan ilk bilgilerde, madde kullanım bozukluğu veya başka bir psikiyatrik bozukluk öyküsü yoktu. Acil birimine başvurusundan 24 saat öncesine kadar bir kamu kurumunda mühendis olarak alışlagelmiş etkinliklerini yerine getiriyordu. Bir önceki gün ateş, burun tıkanıklığı ve ağrılı yutkunma yakınmalarıyla Devlet Hastanesine başvurmuştu. Tıbbi muayene ve bazı kan tahlillerinden sonra üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı konarak ağızdan günde 2 defa 1.200.000 Ü fenoksi-metil-penisilin ve 500 mg parasetamol reçete edilmişti. İkinci dozdan 2 saat sonra kendisinde huzursuzluk ve tuhaflık hissettiğini söylemeye ve sonrasında fazla konuşmaya başladı. Sonra ki 6 saat içinde giderek daha çok konuşmaya, sinirlenmeye ve taşkınlığa devam etti. Bu durumu üzerine yakınları tarafından ikna edilerek hastanenin acil servisine getirildi.

Eşi ve arkadaşları, sonradan kendisinin de doğruladığı gibi hastanın alkol veya herhangi bir başka madde kullanmadığını, geçmiş öyküsünde ilaç allerjisi, travma veya psikiyatrik bir bozukluk olmadığını ifade ettiler. Ateş, kan basıncı ve nabız normal değerlerde idi. Nörolojik muayenesi normaldi ve herhangi bir kafa travması belirtisi ve ense sertliği yoktu. Muayenede oskültasyonla akciğer alanları açıktı, kardiyak üfürüm veya galloplar ya da batın hassasiyeti tesbit edilemedi. Tonsiller hiperemikti. Temel laboratuvar değerlendirmede WBC: 7600, NE: 49.7%, MO: 17.5%, HgB: 15.6 g/dL, HTC: 44.0%, PLT: 159.000, URE: 45 mg/dL, GLU: 120 mg/dL (açlık kan şekeri değeri), BUN:121 mg/dL, CRE: 1.4 mg/dL, NA: 135 mmol/L, K: 3.8 mmol/L. normal değerleri bulundu.

Yapılan ilk psikiyatrik değerlendirmede kabarmış duy-

gudurum, dünyadaki tüm yanlışlıkları düzeltip tüm savaşları durduracağına ilişkin konuşmalarla belirli bir grandiyozite saptandı. Konuşma basınçlı ve ses tonu yüksek idi ve araya girilemiyordu. Konuşma içeriği özellikle dinsel konulardı. Çok hareketli idi ve ilişki kurmak gücü.

Hastaya 10 mg haloperidol ve 2mg biperiden kasiçi enjekte edildi. Sonraki 6 saat boyunca gözlenen hastada belirtiler giderek azaldı. “İlaça bağlı mani benzeri sendrom” olarak değerlendirildi, fenoksi-metil-penisilin kesildi ve ertesi gün psikiyatri polikliniğine başvurusu önerildi.

İki gün sonra psikiyatri polikliniğine normal bir ruhsal durumda başvurdu. Hafif bir huzursuzluktan, arada sırada gelen “ölüm korkusu”ndan ve az uyuyabilmekten yakın-yordu. Daha önce yakınlarından alınan, geçmişinde psikiyatrik bozukluk, kaza, travma öyküsü olmadığı bilgilerini yeniden doğruladı. Ailesinde “iki uçlu duygulanım bozukluğu” veya başka bir psikiyatrik bozukluk öyküsü tarif etmedi. Herhangi bir madde kullanımı, belirtilerin ortaya çıkmasından önce kuşku uyandıracak bir gıda veya sıvı alımı yoktu. “İki uçlu duygulanım bozukluğu” olasılığı nedeniyle bir süre ağızdan 5 mg olanzapin alması önerilerek kontrollere çağrıldı.

1 ay sonraki başvurusunda psikiyatrik değerlendirmede herhangi bir psikiyatrik belirti saptanmadı ve olanzapin kesildi. 6 aylık izlemde herhangi bir psikiyatrik belirti gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Bu olguda ağızdan fenoksi-metil-penisilin kullanımı ile mani benzeri belirtiler arasında açık bir ilişki kuruldu. Belirtiler ağızdan 1.200.000 Ü fenoksi-metil-penisilin alımından 2 saat sonra ortaya çıkmıştı.. Hastanın bir psikiyatrik bozukluk, kafa travması veya alkol-madde kullanım öyküsü yoktu. Fiziksel ve laboratuvar değerlendirmede üst solunum yolu enfeksiyonu dışında herhangi bir genel tıbbi durum saptanmadı. Belirtileri penisilin kesilmesinden sonra hızlıca düzelmeye gösterdi. Parasetamolün benzer etki yaptığına ilişkin bir bildirim literatürde rastlanmadığından kesilmesine gerek görülmedi. Literatürde parenteral antibiyotik uygulamasını izleyerek ortaya çıkan mani benzeri psikiyatrik bozukluklarla ilgili olgu sunumları bulunmaktadır (6,7). Abouesh ve ark (2002) antimikrobiklerin indüklediği psikiyatrik olguları gözden geçirdikleri yazılarında, klaritromisin ve siprofloksasin başta

olmak üzere birçok antibiyotiğin kullanımına bağlı mani olguları görüldüğünü bildirmektedirler (7).

Literatürdeki bu olguların tümü kasiçi veya damariçi enjeksiyonlarla oluşmuştu. Olgumuz, manik belirtilerin ağızdan alınan penisilinle de oluşabileceğini gösteren bildiğimiz kadarıyla ilk yayındır. Ağızdan alınan penisilinlere bağlı bazı ciddi yan etkiler ve hatta ender de olsa anafilaktik tepkiler daha önce rapor edilmişti (8). Ancak, biz literatürde ağızdan alınan penisilinlere bağlı psikiyatrik komplikasyonlarla ilgili yayına rastlamadık.

Başlangıçta antibiyotiklere bağlı psikiyatrik durumlar dozdan ve süreden bağımsız (idiosenkritik) bir tepki olarak ele alınmakta idi. İlk olgu sunumlarında, bu tepkilerin kötü enjeksiyon tekniklerine bağlı olarak venöz sisteme kaçışlarla ilgili akut embolik-toksik tepkiler olduğu da iddia edilmiştir (9). Oral alınan penisiline bağlı bu ilk olgumuz, bu sendromun gelişmesi ile ilgili varsayımlardan en azından enjeksiyon teknikleri ile ilgili olanları dışlayacak niteliktedir.

### Kaynaklar:

1. Sternbach H, State R. Antibiotics: neuropsychiatric effects and psychotropic interactions. *Harvard Rev Psychiatry* 1997; 5:214-26.
2. Batchelar RCL, Horne GO, Rogerson HL. An unusual reaction to procaine penicilin in aqueous suspension. *Lancet* 1951; 2:195-8.
3. Hoigne R, Schoch K. Anaphylactischer Schock und akute nichtallergische Reaktionen nach Procain-Penicillin. *Schweiz Med Wochenschr* 1959; 89: 1350-1355
4. Schreiber W, Krieg JC. Das Hoigne-Syndrom. *Der Nervenarzt* 2001; 72: 546-548
5. Ortiz-Dominguez A, Berlanga C, Gutierrez-Mora D. A case of clarithromycin-induced manic episode (antibiomania). *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7:99-100.
6. Bhalerao S, Talsky A, Kingstone E, Karim Z, Fung I. Ciprofloxacin-induced manic episode. *Psychosomatics* 2004; 47:539-540.
7. Abouesh A, Stone C, Hobbs WR. Antimicrobial-induced mania (antibiomania): a review of spontaneous reports. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 71-82.
8. Kaufman DW. Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2003; 12: 195-202.
9. Kryst L, Wanyura H. Hoigne's syndrome: its course and symptomatology. *Journal of Maxillofacial Surgery* 1979; 7: 320-326.
10. Gerner R, Merrill J. Cerebrospinal fluid prostoglandin E in depression, mania, and schizophrenia compared to normals. *Biol Psychiat* 1979; 18: 565-569.
11. Araskiewicz A, Rybakowski JK. Hoigne's syndrome: A procaine-induced limbic kindling. *Medical Hypotheses* 1994; 42(4): 261-264.
12. Barbaccua M, Roscetti G, Trabucchi M. Isoniazid-induced inhibition of GABAergic transmission enhances neurosteroid content in the rat brain. *Neuropharmacology* 1996; 35, 1299-1305.
13. Yeung J, Canning K, MacDonald JF, Orse BA. Blockade of tonic and synaptic GABAergic current in murine neurons reveals two populations of GABA-A receptors. *Anesthesiology* 2002; 96:A768
14. Brambilla P, Perez J, Barale F, Schettini G, Soares JC. GABAergic dysfunction in mood disorders. *Molecular Psychiatry* 2003; 8:721-737.
15. Ahuja N, Lloyd A. Antibiomania and ciprofloxacin-induced mania. *Psychosomatics* 2007; 48:363.