

Metoklopramid Kullanımına Bağlı Gelişen Akut Distoni Olgusu

Nuray Can Uluğ¹, Mehmet Uluğ²

ÖZET:

Metoklopramid kullanımına bağlı gelişen akut distoni olgusu

Metoklopramid, dopamin reseptör antagonisti olup, antiemetik olarak sık kullanılan bir ilaçtır. En önemli yan etkileri, acil tedavi gerektiren tardif diskinezi, parkinsonizm, akatizi, malign nöroleptik sendrom ve akut distonik reaksiyon gibi ekstrapiramidal semptomların varlığıdır. Çocuklarda insidansı %0,5–1 iken, adolesan ve yaşlılarda %25 civarındadır. Hastalar menenjit, ensefalit, hipokalsemi, nöbet ve tetanoz şeklinde yanlış tanı alabilmektedir. Bu raporda, acil polikliniğine uygun dozda metoklopramid kullanmakta iken akut distonik reaksiyon gelişmesi nedeniyle başvuran 24 yaşındaki bir bayan hasta sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Metoklopramid, akut distonik reaksiyon, erişkin, biperiden

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2011;21:70-72

ABSTRACT:

A case report of acute dystonia caused by a therapeutic dose of metoclopramide

Metoclopramide is a dopamine receptor antagonist, frequently used as an antiemetic drug. Side effects include extrapyramidal reactions such as tardive dyskinesia, Parkinsonism, akathisia, neuroleptic malignant syndrome, and acute dystonic reaction requiring acute intervention. While the incidence of acute dystonic reaction is 0.5-1% in children, it is 25% in young adults and elderly. Patients can be misdiagnosed with meningitis, encephalitis, hypocalcaemia, seizures, and tetanus. In this report, a 24-year-old woman with acute dystonia precipitated by a therapeutic dose of metoclopramide, is presented.

Key words: Metoclopramide, acute dystonic reaction, adult, biperiden

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2011;21:70-72

¹Uzm. Dr., Nöroloji Kliniği, ²Uzm. Dr., Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Özel Ümit Hastanesi, Eskişehir-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Mehmet Uluğ, Özel Ümit Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Batıkent Mah. Gerekli Sok. No:13 Eskişehir-Türkiye

Telefon / Phone: +90-532-447-5756

Elektronik posta adresi / E-mail address: mehmetulug21@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 20 Aralık 2010 / December 20, 2010

Bağıştı beyanı:

N.C.U., M.U.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Declaration of interest:

N.C.U., M.U.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Metoklopramid, dopamin-2 reseptör antagonisti olarak görev yapan, apomorfının santral ve periferik etkilerini inhibe eden ve sıklıkla kullanılan etkili bir antiemetiktir (1). Dokuları asetilkolinin etkilerine karşı duyarlı hale getirerek, üst sindirim sisteminin hareketlerini artırır. Özellikle mide antrumunda kontraksiyonların tonus ve şiddetini, duodenum ve jejunumda barsak hareketlerini artırırken, pilor sfinkterini ve duodenal bulbusu gevşetir. Böylece midenin boşalmasını ve yiyeceklerin barsaktan geçişini hızlandırır (2). Etkisi intravenöz verildiğinde 1–3 dakika, oral verildiğinde 15–20 dakikada ortaya çıkmaktadır. Yarı ömrü ise dört saattir (3). Karaciğerde ilk geçişte oldukça fazla metabolize olduğundan ve buradaki eliminasyon hızı bireyler arasında değişkenlik gösterdiğinden biyoyararlanımı da %30 ile %95 arasında değişmektedir (4).

Asteni, uyku hali, ekstrapiramidal diskinetik reaksi-

yonlar ve galaktore gibi nöroendokrin etkiler metoklopramid kullanımına bağlı görülebilen yan etkilerdir (5). Tardif diskinezi, parkinsonizm, akatizi, malign nöroleptik sendrom ve akut distonik reaksiyon (ADR) ise en sık görülen ekstrapiramidal yan etkilerdir (2,6). Ekstrapiramidal yan etkiler genellikle %0,5–1 oranında görülmekle birlikte, gençlerde ve yaşlılarda bu oran %25'e kadar yükselebilmektedir (7).

Bu raporda, metoklopramid kullanmakta iken ADR gelişmesi nedeniyle acil polikliniğimize başvuran bir erişkin olgu sunulmuş olup, bu ve benzeri ilaçların muhtemel yan etkilerine dikkat çekilmek istenmiştir.

OLGU

Yirmi dört yaşındaki bayan hasta, aniden başlayan boynunda istemsiz olarak arkaya doğru kasılma, gözlerin yukarı doğru kayması ve kollarda kasılma şikâyeti ile Özel BSK Kütahya Anadolu Hastanesi acil polikliniğine getiril-

di. Hastanın hikâyesinden, iki gün önce ateş, ishal, bulantı ve kusma şikâyeti ile Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvurduğu ve yapılan tetkiklerde gaita mikroskopisinde Entameoba histolytica trofozoitleri görülmesi üzerine hastaya metronidazol, metoklopramid (30 mg/gün) ve intravenöz sıvı tedavisi verildiği öğrenildi.

Hastanın yapılan fizik muayenesinde genel durumu orta derecede iyi, ateş 37,4°C, kan basıncı 110/70 mmHg, nabız 94/dk, solunum sayısı 18/dk idi. Nörolojik muayenede bilinç açık, huzursuz, koopere ve oryante idi. Pupiller izokorik, direkt ve indirekt ışık refleksleri alınıyordu, okülerlik kriz nedeniyle göz hareketleri değerlendirilemedi. Motor muayenesi normaldi. Kas tonusu normaldi ve rijidite saptanmadı. Derin tendon refleksleri dört ekstremitede eşit ve normoaktif idi. Duyu ve serebellar sistem muayenesi doğal idi. Ekstrapiramidal sistem muayenesinde ise tortikolis, kollarda distonik hareketler ve okülerlik kriz saptandı. Hastanın diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemelerinde, tam kan sayımı ve biyokimyasal değerlerde herhangi bir anormallik tespit edilemedi.

Hastanın şikâyetlerinin ani başlaması ve daha önce benzer şikâyetinin olmaması nedeniyle ADR'nin kullanmakta olduğu metoklopramide bağlı olarak geliştiği düşünüldü. Bu nedenle metoklopramid tedavisi kesilerek, hastaya 5 mg biperiden intramusküler yapıldı. Semptomların enjeksiyon sonrası yaklaşık bir saat içinde dramatik olarak kaybolduğu gözlemlendi. Hasta sekiz saat izlemden sonra ertesi gün Nöroloji polikliniğine kontrole gelmek üzere taburcu edildi. Kontrolde fizik muayenesi tamamen normal olan hastanın semptomlarının tekrarlamadığı öğrenildi ve hastaya bu grup ilaçlardan bir daha kullanmaması önerildi.

TARTIŞMA

Distoni istemsiz, süregelen, bükücü ve döndürücü nitelikte kas kasılmalarıyla nitelenen, geçici ya da kalıcı anormal postürlere yol açan bir hareket bozukluğudur. İlaçlara bağlı distoni potansiyel olarak tedavi edilebilir distoni nedenlerinden biridir (2). Distonin diğer nedenleri genellikle primer hastalığın bir parçasıdır ve tedaviye de dirençlidir (6). Antipsikotikler, antidepresanlar ve özellikle antiemetik olarak kullanılan metoklopramid ADR'ye neden olan başlıca ilaçlardır. Ayrıca antihistaminikler, dekonjestanlar, ekspektoranlar, antipiretiklerle birlikte kodein,

kokain, karbamazepin, fenitoin, klorokin ve diazepam kullanımında da ADR geliştiği bildirilmektedir (6,8).

Metoklopramid'in en sık görülen yan etkileri uyusukluk, ağız kuruluğu, kabızlık, ishal, halsizlik ve ciltte allerjik döküntülerdir. Bazen ajitasyon, methemoglobinemi, dilde ve orbitada ödem yapabilir (9). İlaçın ekstrapiramidal yan etkileri (tardif diskinezi, parkinsonizm, akatizi, malign nöroleptik sendrom ve ADR) bazal ganglionlardaki dopamin reseptör antagonizmasına bağlı olarak gelişir (10). Metoklopramide bağlı ADR'nin görülme sıklığı 28,6/1000000 olup, 12–19 yaş arası bayan ve ailesinde nörolojik hastalık hikayesi olan hastalarda daha sık görülmektedir (2,8). İlaça bağlı bu etkiler doza bağımlı olarak değil, idiosenkrazik olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak yan etkilerin, önerilen dozun üzerine çıktığında daha sık ortaya çıktığı ve tekrarlayan dozlarda birikici etkisinin olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (2,3,6). Bununla birlikte, Bateman ve ark. (4) metoklopramide bağlı ADR gelişiminin, ilaç plazma konsantrasyonu ile ilişkisiz olduğunu bildirmişlerdir. Cezard ve ark. (11) ise metoklopramide bağlı ADR gelişen 81 olguyu incelemişler ve yan etkilerin ortaya çıkmasında cinsiyetin ve doz-etki korelasyonunun etkili olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca Guala ve ark. (12) çalışmasında, metoklopramide bağlı ADR gelişmesinin ailevi olabileceği bu nedenle aile bireylerinden herhangi birinde gelişmiş distoni hikâyesi varlığında aynı ailedeki diğer bireylere de metoklopramid verilmemesi önerilmektedir. Van Der Padt ve ark. (13) çalışmasında ise metoklopramid uygulamasından sonra ADR gelişen iki hastada homozigot sitokrom P450 2D6 gen polimorfizmi gösterilmiştir.

ADR, ilaçların alımından birkaç saat ile birkaç gün veya hafta sonra oluşabilmektedir (9). Bateman ve ark. (10) çalışmasında metoklopramide bağlı gelişen ekstrapiramidal yan etkilerin %94'ünün ilk 72 saat içinde geliştiği belirtilmiştir. Sunulan rapordaki hastada ise belirtilen yan etkiler ilk 48 saat içinde gelişmiştir. ADR gelişen olgular da göz, dil, yüz, ağız, boyun ve sırt kaslarında devamlı kas spazmı, buna bağlı olarak displastik tortikolis, boyunda hiperekstansiyon, perioral spazm, mandibüler tik, okülerlik kriz, disfaji, disfazi ve nadiren laringospazm görülebilmektedir (9,14). Bu raporda sunulan hastada da literatür verileri ile uyumlu olarak tortikolis ve okülerlik kriz gelişmiş idi.

ADR'nin metoklopramide bağlı gelişip gelişmediğini belirlemek, ilaca bağlı yan etki olabileceği düşünülmeyen taktirde zor olabilir ve bu nedenle diğer bazı hastalıklarla

(menenjit, ensefalit, hipokalsemi ve hipomagnezemi, epilepsi, histeri, akrep ve böcek sokması vb.) karıştırılabilir (15). Yis ve ark. (3) çalışmasında ensefalit ve tetanoz ön tanısıyla getirilen iki, İncecik ve ark. (7) çalışmasında ise ensefalit ön tanısıyla gelen iki olguda, iyi bir anamnez ile belirtilerin hastanın kullandığı ilaca bağlı olduğu tespit edilmiştir. Sunulan olguda bulguların ani başlaması, hızlı ilerleme göstermesi, verilen tedaviye hızlı cevap vermesi ve daha önce tamamen sağlıklı olması nedeniyle distoni yapabilecek diğer nedenler ayırıcı tanıda düşünülmemiştir.

Metoklopramide bağlı gelişen ADR'nin tedavisinde genel tıbbi bakım, biperiden, benztropin, difenhidramin, prometazin, ve dirençli olgularda diazepam kullanılabilir (15). Bu hastalarda biperiden ve difenhidramin tedavisi ile

belirti ve bulguların ilk 24 saat içinde tamamen kaybolduğu bildirilmektedir (2,5-7,9). Bununla birlikte Cezard ve ark. (11) metoklopramid intoksikasyonu saptanan olguların %9,1'inin hastaneye yatış ihtiyacı olduğunu bildirmişlerdir. Sunulan olguda 5 mg biperiden tedavisi sonrası semptomların yaklaşık bir saat içinde dramatik olarak kaybolduğu görülmüş ve sekiz saatlik izlemden sonra taburcu edilmiştir.

Sonuç olarak, özellikle antiemetik olarak çok sık kullanılan metoklopramid, tedavi dozlarında dahi yan etki olarak ciddi ADR'ye neden olabilmektedir. Dolayısıyla acil servise ADR nedeni ile gelen her hastada mutlaka ilaç öyküsü sorgulanmalı ve eşlik eden diğer nörolojik bulgular açısından dikkatlice fizik muayene yapılmalıdır.

Kaynaklar:

1. Miller LG, Jankovic J. Metoclopramide-induced movement disorders. Clinical findings with a review of the literature. Arch Intern Med 1998; 149: 2486-92.
2. Halaç G, Ergüneş M, Kocael P. Metoklopramid kullanımına bağlı gelişen akut distonik reaksiyon: Olgu sunumu. Parkinson Hast Hareket Boz Derg 2009; 12: 35-8.
3. Yis U, Ozdemir D, Duman M, Unal N. Metoclopramide induced dystonia in children: two case reports. Eur J Emerg Med 2005; 12: 117-9.
4. Bateman DN, Craft AW, Nicholson E, Pearson ADJ. Dystonic reactions and pharmacokinetics of metoclopramide in children. Br J Clin Pharmacol 1983; 15: 557-9.
5. Balamtekin N, Doksal A, Gülgün M, Vurucu S, Akın R. Olgusu: Metoklopramide bağlı gelişen akut distoni. Gülhane Tıp Dergisi 2006; 48: 187-8.
6. Kızılelma A, Tekşam Ö, Haliloğlu G. Metoklopramid kullanımına bağlı gelişen akut distoni: Bir vaka bildirimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 162-4.
7. İncecik F, Önlen Y, Özer C, Özcan K. Metoclopramide induced acute dystonic reaction: Two case reports. Marmara Medical Journal 2008; 21: 159-61.
8. Van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. BMJ 1999; 319: 623-6.
9. Hancı V. Akut distonik reaksiyon. Göztepe Tıp Dergisi 2006; 20: 53-6.
10. Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapiramidal reactions with metoclopramide. BMJ 1985; 291: 930-2.
11. Cezard C, Nisse P, Quaranta S, Peucelle D, Mathieu-Noelf M. Acute dystonia from metoclopramide in children. Therapie 2003; 58: 367-70.
12. Guala A, Mittino D, Ghini T, Quazza G. Are metoclopramide dystonias familial? Pediatr Med Chir 1992; 14: 617-8.
13. Van Der Padt A, van Schaik RH, Sonneveld P. Acute dystonic reaction to metoclopramide in patients carrying homozygous cytochrome P450 2D6 genetic polymorphisms. J Med 2006; 64: 160-2.
14. Kerr GW. Dystonic reactions: two case reports. J Accid Emerg Med 1996; 13: 221-2.
15. Campbell D. The management of acute dystonic reactions. Aust Prescr 2001; 24: 19-20.