

Yoğun Bakımda Nadir Bir Olgu; Fampridin toksisitesi; Olgu Sunumu

İlkay TÜRKÖZ¹, Melih Emre BACANAK¹, Pinar KARABACAK¹, Hacı Ömer OSMANLIOĞLU¹, Mustafa Soner ÖZCAN¹, Eyyüp Sabri ÖZDEN¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Isparta, Türkiye

Abstract

Fampridine, (4 AP, 4-Aminopyridine, dalfampridine) is a drug that acts by blocking potassium channels and is effective in nerve damage. It is used in the treatment of diseases such as multiple sclerosis (MS), spinal cord injuries, Lambert-Eaton syndrome and myasthenia gravis. There are very few cases of fampridine toxicity in the literature. There is no antidote treatment for toxic intakes of this drug, which has very serious side effects, but symptomatic treatment should be started early. Here, a case followed in the intensive care unit with fampridine toxicity is presented.

Keywords: Fampridine, Multiple sclerosis, Intoxication

Özet

Fampridine, (4-AP, 4-Aminopiridin dalfampridine), potasyum kanallarını bloke ederek etki eden ve sinir hasarında etkili olan bir ilaçtır. Multipl skleroz (MS), omurilik yaralanmaları, Lambert-Eaton sendromu ve miyastenia gravis gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Literatürde fampridin toksisitesine yönelik oldukça az sayıda olgu bulunmaktadır. Oldukça ciddi yan etkileri olan bu ilacın toksik alımlarında antidot tedavi bulunmamaktadır fakat semptomatik tedaviye erken başlanmalıdır. Burada fampridin toksisitesi ile yoğun bakımda takip edilen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Fampridine, Multipl skleroz, İntoksikasyon

Giriş

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sistemi beyaz cevherini tutan, ilerleyici, otoimmün nörolojik bir hastalıktır¹. Genç erişkinlerde sık görülen bu hastalık klinik basit yakınmalardan, ciddi nörolojik bulgulara kadar pek çok şekilde karşımıza çıkabilir. Tedavisi kesin değildir. Halen pek çok yeni ilaç denenmektedir². Fampridin (4-aminopyridine, dalfampridine), voltaj kapılı potasyum kanallarını seçici olarak bloke ederek, nöromusküler iletimi kolaylaştırarak etki gösteren bir ilaçtır ve MS, Myasthenia Gravis, Eaton-Lambert Sendromu ve nörolojik bozuklukların tedavisi için kullanılmaktadır^{3,4}.

Toksik dozlarda fampridin alımı, voltaja duyarlı K⁺ iyon kanallarını bloke ederek sinapslarda ve nöromusküler kavşaklarda asetilkolin seviyelerini artırır. Bunun sonucu olarak, hiperaktivite, baş dönmesi, deliryum, koreoatetoz ve nöbet gibi ciddi klinik tablolar görülebilir. Burada özkıyım amaçlı yüksek doz fampridin alan bir hasta ve yoğun bakım takip ve tedavi süreci sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Otuz dört yaşında kadın hasta evde baygın bulunması üzere acil serviste değerlendirildi. Yakınlarından alınan anamnezde yaklaşık sekiz yıldır MS, beş yıldır hipertansiyon ve diyabetes mellitus tanısı olduğu öğrenildi. Oral antidiyabetik, oral hipertansiyon ilacı ve MS tedavisi için fampridin (günde 2 kez 10 mg tablet) ve ocrelizumab (6 ayda 1) kullandığı belirtildi. Son zamanlarda depresif bulguları olduğu fakat tedavi almadığı öğrenildi. Evde kullandığı fampridin tablet kutusundan yaklaşık 35 adet eksik olduğu söylendi.

Fizik muayenede; bilinç açık, GKS 14 idi. Solunum takipneik ve oksijen saturasyonu %79, arteriyel kan basıncı 154/76 mm/Hg, kalp atım hızı 96 atım/dk, ateşi normotermik olarak saptandı. Hastaya intoksikasyon ön tanısı ile gastrik lavaj yapılarak aktif kömür tedavisi verildi. Yoğun bakıma takip ve tedavi amaçlı yatırıldı. Hastanın maksimum dozun (0,6 mg/kg) yaklaşık 6 katı gibi yüksek bir miktarda fampridin aldığı düşünüldü. Geçmişte sol fasiyal paralizi öyküsü olması nedeniyle sol üst göz kapağın-

Corresponding Author: Pinar KARABACAK e-mail: drpinara@gmail.com

Received: 05.04.2022 • **Revision:** 17.05.2022 • **Accepted:** 22.05.2022

Cite this article as: Türköz İ, Bacanak ME, Karabacak P, Osmanlioğlu HÖ, Özcan MS, Özden ES. Yoğun Bakımda Nadir Bir Olgu; Fampridin toksisitesi; Olgu Sunumu. Eurasian J Tox. 2022;4(2): 51–53

©Copyright 2018 by Emergency Physicians Association of Turkey - Available online at <https://dergipark.org.tr/ejtox>

da sekel düşüklük mevcuttu. Alt ekstremitte kas gücü 2/5 olarak saptandı, üst ekstremitte kas gücü normal idi, ancak üst ekstremitte kasılmaları mevcuttu. Hastanın Babinski refleksi bilateral pozitif idi. Patolojik başka refleksi olmayan hastanın takiplerinde bu kasılmalara bilinç değişikliği eşlik etmeye başladı. Oksijen saturasyonu düşen ve bilinci bozulan hasta entübe edildi. Mekanik ventilatöre bağlandı. Kasılmaları devam eden hastaya beyin bilgisayarlı tomografi (BBT) çekildi. BBT normal olarak raporlandı. Nöbet aktivitesi olmayan hastada mevcut kasılmalar fampiridin yüksek dozuna bağlandı. Hastaya midazolam infüzyonu başlandı. Hastanın laboratuvar sonuçlarında; kan glukozu: 260 mg/dl, CPK: 408 U/L, CK-MB: 58 U/L, myoglobin 428ng/ml olarak saptandı. Sodyum: 136mEq/L, Potasyum: 4,36mEq/L, Klor: 106 mEq/L, Bikarbonat: 14 mEq/L, Kreatinin: 0,9 mg/dL idi. Arter kan gazında Ph: 7,31, pCO₂: 29, pO₂: 37, SpO₂: %67, Anyon açığı: 11, Laktat: 3,3 mg/dl olarak saptandı. Etanol, asetaminofen düzeyleri ve diğer laboratuvar test sonuçları normal idi. EKG sinüs ritminde, kalp hızı 96 atım/ dk idi.

Acil serviste aranan zehir danışma tarafından, aritmi, kalp yetmezliği ve kardiyak arrest gelişme riski açısından takip edilmesi için yoğun bakım takibi önerildi. Hasta kardiyolojiye konsulte edildi ve hastaya EKG takibi yapıldı. İlacın antidotu olmaması neden ile hastaya yoğun bakımda semptomlarına yönelik tedavi uygulandı. Kardiyoloji tarafından hastaya 6 saatte 1 olacak şekilde troponin takibi önerildi. Takiplerinde troponin değerinde iki kat artış olan hastaya, ilacın potansiyel yan etkileride göz önüne alınarak üçlü antikoagülan tedavi başlandı. Hastaya nefroloji tarafından fampiridin dağılım hacmi yüksek olması nedeniyle diyaliz düşünülmedi. Yatışının yaklaşık yetmişinci saatinde genel durumu düzelen hastada oksijenlenme düzeldi ve ekstübe edildi. Hastanın sedasyon amacıyla 3 gün boyunca aldığı midazolam infüzyonu kesildikten sonra kasılmaları olmadığı görüldü. Takiplerinde troponin değerleri normale dönen, EKG de aritmi saptanmayan hasta yatışının dördüncü günü nöroloji servisine devredildi. Servise gitmeden önce psikiyatri ile görüşülerek sertralin 50 mg günde bir defa olacak şekilde başlandı ve sonrasında poliklinik kontrolü önerildi.

Tartışma

Multipl skleroz, patolojisinde çevresel veya genetik etkenlerin yer aldığı, miyelin hasarının başrolde olduğu kronik bir santral sinir sistemi hastalığıdır. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır ancak otoimmün sebepler sorumlu tutulmaktadır¹. Hastalar genellikle asemptomatik dönemden, akut alevlenmelerin yaşandığı atak dönemlerine dalgalı bir klinik seyir gösterirler. Parezi, paralizi gibi motor bulgular, optik nörit, çift görme gibi görsel bulgular, depresyon, uykusuzluk gibi duyu durum bozuklukları görülebilir. Bazen bu

bulguların varlığı ile tanı konulur. Genellikle genç yaşta ve kadınlarda erkeklere göre daha sık görülen bu hastalıkta bulguların nonspesifik olması nedeni ile tanı konulması zor bir hastalıktır. Özellikle iş gücü kaybı gibi sosyoekonomik sonuçları da olan oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. Bizim hastamızda olduğu gibi depresif semptomlar, özkıyım girişimi gibi ciddi sonuçlara sebep olabilir. Tanıda; atak sırasında yapılan fizik muayene, kan tetkikleri, nörokognitif testler, beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi (IgG ve oligoklonal bant görülmesi), MS plaklarının saptanması için manyetik rezonans görüntüleme yöntemi, uyarılmış potansiyel testleri kullanılabilir. Tedavide, hastalık modifiye edici ajanlar (İnterferon, Dimetil Fumarat), intravenöz ajanlar (Alemtuzumab, Natalizumab ve Mitoksantron), monoklonal antikorlar ve otolog hematopoetik kök hücre nakli kullanılır⁵⁻⁷.

Fampiridin, voltaj kapılı potasyum kanallarını seçici olarak bloke ederek, nöromusküler iletimi kolaylaştırarak etki gösteren bir ilaçtır. MS'de yürüme güçlüğü olan yetişkin hastalarda yürümeyi iyileştirmek için endikedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda fampridin aşırı dozu ile salivasyon, titreme, terleme, konvülsiyonlar ve kardiyak arrest gibi ciddi yan etkiler görülmüştür. Fakat insanlar üzerine etkisini gösteren sınırlı sayıda olgu bulunmaktadır. Nörolojik yan etkileri yanında ciddi kardiyak etkiler (aritmi, kalp yetmezliği ve kardiyak arrest) görülmektedir^{4,8}. Olgumuzda hafif nörolojik bulgular ve troponin yüksekliği gibi kardiyak bulgular olmasına rağmen ek problem yaşanmamıştır.

Literatürde fampiridin aşırı doz alımı ile ilgili az sayıda olgu sunumu bulunmaktadır. 100 mg fampiridin alımı sonrası nöbet aktivitesi görülen ve antiepileptik tedavi verilen hasta taburcu edilmiş ve yan etki olarak kısa süreli hafıza kaybı görülmüştür⁹. Özkıyım amaçlı yüksek dozda fampiridin alımı olan olgularda, klinik olarak koreiform hareketler ve nöbet görülmüş ve hastalardan biri entübe edilmiş ve sonrasında iki olguda antiepileptik tedavi ile taburcu edilmiştir^{10,11}. Aynı zamanda ülkemizde fampiridin yüksek doz alımı ile ilgili literatürde makaleye rastlanmamıştır.

Sonuç olarak; doz aşımında oldukça ciddi yan etkileri olabilen fampiridin toksik alımlarında antidot tedavi bulunmamaktadır. Hastamızda olduğu gibi hava yolunun güvenliğinin öncelikle sağlanması için entübasyonun geciktirilmemesi, yoğun bakımda takip ve tedavinin erken başlaması, mortalite ve morbiditeyi azaltması açısından oldukça önemlidir.

Kaynaklar

1. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. Semin Neurol. 2018; 38(2): 212-25.
2. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2015; 28(3): 193-205.

3. Hart FM, Bainbridge J. Current and emerging treatment of multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2016; 22(6): 159-70.
4. Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database SystRev*. 2011; 16;2011(2):CD003279.
5. Dilek F, Bitek DE, Erol Ö, Ünsar S. Multipl Skleroz'da üç Semptom ve Hemşirelik Yönetimi: Yorgunluk, Mesane Problemleri, Cinsellik. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2019; 22(4): 300-5.
6. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-7.
7. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120.
8. Hussein L, Leussink VI, Kieseier BC, Hartung HP. 4-Aminopyridin (Fampridin). Ein neuer Ansatz zur symptomatischen Therapie der Multiplen Sklerose [4-Aminopyridine (Fampridine). A new attempt for the symptomatic treatment of multiple sclerosis]. *Nervenarzt*. 2010;81(2):203-11.
9. Schwam E. Severe accidental overdose of 4-aminopyridine due to a compounding pharmacy error. *J Emerg Med*. 2011;41(1):51-4.
10. Fil LJ, Sud P, Sattler S. A Massive Overdose of Dalfampridine. *West J Emerg Med*. 2015;16(7):1177-9.
11. King AM, Menke NB, Katz KD, Pizon AF. 4-aminopyridine toxicity: a case report and review of the literature. *J Med Toxicol*. 2012;8(3):314-21.