

FARKLI İKİ HASTA, AYNI GENETİK ÖZELLİKLER: MONOZİGOT İKİZLERDE RİSPERİDON İNTOKSİKASYONU - OLGU SUNUMU

TWO DIFFERENT PATIENTS WITH SAME GENETIC MAKE-UP: RISPERIDONE INTOXICATION IN MONOZYGOTIC TWINS - CASE REPORT

Metin UYSALOL^{*}, Sinem ORAL CEBECİ^{*}, Zeynep Güneş ÖZÜNAL^{**}

ÖZET

Çocuk acil polikliniklere başvuru nedenleri arasında çocukluk yaş grubunda zehirlenmeler önemli yer tutmaktadır. Yaygın olarak kullanılan, istenmeyen etki olasılığı yüksek ilaçların uygunsuz kullanımı bu nedenler arasında dikkat çekecek sıklıktadır. Bu olgu sunumunda, aynı anda başlayan distonik kasılma şikayetiyle başvuran, öncesinde herhangi bir sağlık sorunu olmayan yedi yaşında monozigotik ikiz kardeşler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Zehirlenme; risperidon; monozigot ikiz

ABSTRACT

Intoxication among children is frequently observed among patients visiting pediatric emergency clinics. Inappropriately taken dosages of frequently used drugs which have adverse effects are among remarkably frequent reasons of these visits. In this case report the focus is on 7-year-old monozygotic twins with no previous health problems, who came to the pediatric emergency clinic with a dystonic contraction complaint starting simultaneously in both of them.

Keywords: Intoxication; risperidone; monozygotic twins

GİRİŞ

Ülkemizde çocukluk çağı kazaları arasında zehirlenmeler trafik kazası, düşme ve yanıklardan sonra 4. sıklıkta görülür (1). Zehirlenme etkenleri bölgelere göre değişmekle birlikte ülkemizde farklı bölgelerden yapılan çalışmalarda farmakolojik ajanlar arasında santral sinir sistemi ilaçları ve analjezik-antipiretik etkili ilaçlar birinci ve ikinci sıklıkta bulunmuştur (2, 3). Zehirlenmeye neden olan etkenler en sık oral olarak alınmaktadır (4). Risperidon; atipik antipsikotik ilaçlar grubunda, geleneksel antipsikotiklere göre hızlı başlangıçlı, şizofrenide rastlanan negatif semptomlar üzerine güçlü etkili ve göreceli düşük ekstrapiramidal yan etki sıklığı nedeniyle son yıllarda giderek daha sık tercih edilen bir antipsikotik ajan olmuştur (5). Ancak uygunsuz kullanıma açık bu tip ilaçların evlerde yaygın olarak bulunması olası ev kazaları açısından önemli bir risk faktörüdür. Bu vaka çocukluk yaş grubunda çocuk acil polikliniklerine başvurular arasında önemli bir yer tutan zehirlenme olgularına dikkat çekmek ve

monozigot ikiz hastalarda metabolik enzim sistemlerinin genetik olarak aynı olmasına bağlı zehirlenme sonrası istenmeyen etki sürecinin benzerliğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

OLGU:

Bilinen bir hastalığı olmayan 7 yaşındaki monozigot ikiz kardeşler hemen hemen aynı zamanda vücutlarında başlayan kasılma şikayetleri ile aileleri tarafından fakültemiz çocuk acil polikliniğine getirildiler. Hastaların sabah uykudan uyandıklarında bir şikayetlerinin olmadığı, sonrasında evde kısa bir süre yalnız kaldıkları öğrenildi. Öğle saatlerine doğru hemen hemen aynı saatte vücutlarında kasılma gözlemlendi, anlamsız konuşmaya başladıkları annesi tarafından ifade edildi. Ailede benzer bulgusu olan vaka yoktu. Özgeçmişlerinde özellik olmayan hastaların, düzenli ilaç kullanım öyküsü bulunmamaktaydı. Soygeçmişlerinde ağabeylerinin hiperaktivite nedeniyle fluoksetin hidroklorür, risperidon ve metilfenidat

Date received/Dergiye geldiği tarih: 28.04.2016 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 30.05.2016

* İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, ** Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: zeynepgunes.ozunal@gmail.com)

Istanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 79 • Sayı / Number: 3 • Yıl/Year: 2016

kullanmakta olduğu öğrenildi. Yapılan fizik muayenelerinde aralıklı meydana gelen tonik kasılmalar dışında bir özellik yoktu. Zehirlenme şiddet skorlamasına (PSS) göre orta düzeyde zehirlenme olarak değerlendirildi (6).

Her iki hastanın yapılan laboratuvar tetkiklerinde normal sınırların dışında saptanan değerler sırasıyla Na 132 mmol/l, 134 mmol/l; K 3,3 mmol/l, 3,4 mmol/l idi. Çekilen elektrokardiyografide her iki hastada da patolojik bir bulguya rastlanmadı. Evde bulunan ilaçlar incelendiğinde Risperdal® suspansiyonunun şişede olması gerekenden daha az miktarda kaldığı belirlendi. Önplanda uygunsuz risperidon kullanımına bağlı zehirlenme düşünülen hastalardan tahmini ilacı alma zamanlarının 6. saatinde risperidon kan düzeyi çalışıldı. Çocuk acil müşahadede takip altına alınan hastaların elektrolit dengesizliğini düzeltmek amacıyla Na ve K replasmanı intravenöz yoldan verildi. Başvurularının 2. saatinde kısa aralıklarla her ikisinde de distonik kasılma gözlenmesi üzerine 2 mg IV biperiden uygulandı. Sonrasında 1 numaralı ikizde 5. saatte; 2 numaralı ikizde 5 ve 7. saatlerde distonik kasılmalar tekrarladı. Hastalardan 1 numaralı ikizin risperidon düzeyi 7,7 ng/ml; 2 numaralı ikizin risperidon düzeyi 8,4 ng/ml olarak saptandı. Yapılan elektrolit kontrollerinde Na ve K düzeylerinin normal sınırlara geldiği görüldü. Takiplerinde şikayetleri olmayan hastalar başvurularının 48. saatinde kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Türkiye’de yıllık ortalama 150.000 zehirlenme vakası yaşanmaktadır (7). Çocukluk yaş grubunda tüm zehirlenme olguları arasında kaza sonucu ilaç alınma sık rastlanır (8). Önlenabilir nedenlerin olabildiğince engellenmesi oluşabilecek zararların ortadan kalkması açısından önem taşır.

Risperidon serotonin 5-hidroksitriptamin (5HT₂) ve dopamin D₂ reseptör antagonist özelliği olan tek antipsikotik ilaçtır (5). Risperidonun birçok istenmeyen etkisinden sorumlu tutulan alfa-1, alfa-2 adrenerjik ve histamin-1 reseptör antagonisti özelliği de bulunmaktadır (9). Risperidonun oral biyoyararlanımı %70-85’tir ve karaciğerde CYP2D6 ile aktif metaboliti olan 9-hidroksirisperidona metabolize edilir. Risperidon ve bu metaboliti eşgüçtedir ve klinik etki iki bileşiği de yansıtır. Oral alımdan sonra risperidon ve 9-hidroksirisperidon zirve plazma konsantrasyonuna sırasıyla 1 ve 3 saatte ulaşır. Her iki bileşiğin de ortalama eliminasyon yarı ömrü 22 saattir (10). Risperidon için ortalama populasyon değerleri göz önüne alındığında dağılım hacmi 0,7-1,2 L/kg, klirens aralığı 44-394 mL/dk belirtilmiştir (11). Distonik şikayetlerin ortaya çıkma süresi ilacın farmakokinetik özellikleri ile örtüşmektedir. Risperidonun istenmeyen etkileri arasında letarji, anksiyete, ekstrapiramidal semptomlar, taşikardi ve hipertansiyon bulunmaktadır. Vakada sunulan hastalarda anksiyete, taşikardi ve hipertansiyon saptanmamıştır.

Etkili doz aralığı 2-16 mg/gün olarak bildirilmiştir. 6 mg/gün’ün üzerinde alınan dozlarda ekstrapiramidal yan etkilere daha sık rastlanmaktadır (12). Retrospektif olarak yapılan 2 çalışmada yüksek doz risperidon alan

37 hasta değerlendirilmiş, bu hastalarda hafif santral sinir sistemi etkileri, nöromusküler etkiler, taşikardi ve bir hastada hipertansiyon ortaya çıktığı bildirilmiştir (13, 14). Çocuklarda atipik antipsikotiklerle zehirlenmelerde bulguları karşılaştıran bir çalışmada risperidon alan vakalarda santral sinir sistemi bulguları Zehirlenme şiddet skorlamasına göre hafif ve orta düzeyde görülmüştür, uykuya eğilim en sık görülen bulgu olmuştur (6).

İlaç düzeyi etkili doz aralığında olan hastalarda da istenmeyen etkiler ortaya çıkabilmektedir. Birçok antipsikotik ilaç non-psikotik bireylerde öznel hoş gitmeyen etkilere neden olabilmektedir. Psikiyatrik hastalığı olmayan hastalara çok düşük dozda bile antipsikotik ilaç verilmesi psikomotor ve psikometrik testlerle desteklenen bozulmuş performansla neden olabilir (15). İlaç kan düzeyi için örnek alınma zamanı zirve plazma konsantrasyonundan yaklaşık 6 saat sonradır.

Hastaların klinik bulguları olası alınmış ilaçlar arasında risperidon ile ilişkilendirilmiş, biperiden ile belirtilerin azalması tanıyı desteklemiştir. İlaç düzeyi sonuçları da ayırıcı tanıları dışlamıştır.

İlaçlara verilen yanıt bireyler arasında değişkenlik gösterir. İlaç yanıtında yaş, cinsiyet, organ yetersizlikleri, ilaç-ilaç etkileşimleri gibi çok sayıda etkenin yanı sıra farmakogenetik farklılıklar da önemli rol almaktadır. Geçmişte tek yumurta ikizleri arasında bireyler arasındaki fenotip farklılıklarının, diğer ikizler ve yaş, ağırlık için eşleştirilmiş gruplara göre daha az olması genetiğin rolünü destekleyen bulguları oluşturmaktadır. Bu çalışmalar genetiğin görelî önemini göstermekte yararlı olmakla beraber bugün moleküler tekniklerin ilerlemesiyle daha çok veri tanımlanmıştır. Tek yumurta ikizleri araştırmaları ikizlerin ayrı ortamda yaşasalar ve sosyoekonomik şartları farklı olsa bile farmakokinetik ve ilaç yanıtı açısından sadece birkaç dakika farklı olduğunu göstermiştir, bu durum diğer ikizler ve popülasyondaki hastalarda sıklıkla saptanan bireyler arasındaki geniş farkla kıyaslandığında önemlidir (16). Farmakokinetik ve farmakodinamik süreçlerdeki genetik farklılıklar ilaç etkisinde ve istenmeyen etkilerinde önemli olabilmektedir. Farmakogenetik kılavuzlar kanıtlar ışığında risperidonun metabolizmasında rol alan CYP2D6 polimorfizmlerinin değerlendirilmesi sonucunda ilacın istenmeyen etki sıklığı yüksek olabileceği nedeniyle hastalara risperidon dışı ilaç kullanımı önerisinde bulunmaktadır (17). Enzimlerin aktiviteleri hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenmektedir (18). Risperidonla birlikte CYP2D6 enziminin aktivitesini değiştiren diğer ilaçlar gibi etkenler de bulunmaktadır. Vakada eşlik eden ilaç kullanımı bilgisi bulunmamıştır. Bu nedenle ikizlerle yapılan çalışmalar, çeşitli fenotiplerdeki genetik ve çevresel etkileşimi tanımlamak için yaygın olarak tercih edilmiştir (19, 20). Çocukluk çağı zehirlenmelerinde günümüzde yaygın kullanılması nedeniyle antipsikotik ilaçlar önemli yer tutmaktadır. Bireyler arası yanıt değişiklikleri nedeniyle acile başvuran ilaç zehirlenmelerinin multidisipliner bir şekilde değerlendirilmesi ve ilaç kan düzeyi ölçümü gibi tetkiklerden yararlanılması önemini korumaktadır.

CYP2D6 gibi ilaç istenmeyen etkilerinde önemli rolü olabilen enzim polimorfizmlerinin araştırılması ek katkı sağlayacaktır.

Olguya tanı sırasında toksikoloji konusundaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Pınar Yamantürk Çelik'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR:

1. Erkal S, Şafak Ş, An evaluation of the poisoning accidents encountered in children aged 0-6 years in Kırıkkale. Turk J Pediatr 2006;48:294-300.
2. Kahveci M., Çeltik C., Karasalihoğlu S., Acunaş B., Bir üniversite hastanesi acil servisine başvuran çocukluk çağı zehirlenmelerinin değerlendirilmesi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2004;13:19-21.
3. Güzel IŞ, Kibar AE., Vidinlisan S, Çocuk acil servisine başvuran zehirlenme olgularının demografik özelliklerinin incelenmesi. Genel Tıp Derg 2011;21(3): 101-7.
4. Ağin H, Çalkavur Ş, Olukman Ö, Ural R, Bak M, Çocukluk çağında zehirlenmelerin son 2 yıldaki olguların değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2002;11(4):186-93.
5. Grant S, Fitton A, Risperidone--A review of its pharmacology and therapeutic potential in the treatment of schizophrenia. Drugs 1994;48:253-73.
6. Persson HE., Sjöberg GK., Haines JA., Pronczuk de Garbino J., Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1998;36:205-213.
7. Oto GN., İkinciogulları D., Harmancı N., Ulusal Zehir Merkezine yapılan çocukluk çağı vaka başvurularının 5 yıllık retrospektif değerlendirilmesi. J Pediatr 2006;2:1-4.
8. Teske J, Weller JP, Larsch K, Tröger HD, Karst M, Fatal outcome in a child after ingestion of a transdermal fentanyl patch. Int J Legal Med 2007;121:147-51.
9. Livingston MG, Risperidone. Lancet 1994;343:457-60.
10. Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Boldessarini RJ, Tarazi FI, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics: Digital Edition, 11th E. McGraw-Hill Companies, Inc., New York, NY 2006;476.
11. Burton Michael E., Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring 4th ed. Lippincott Williams&Wilkins 2006;832.
12. Prescribing Information: Risperdal (risperidone). Janssen Pharmaceuticals 1994.
13. Heather GS, Vicas IM, Risperidone overdose: A case series. Vet Hum Toxicol 1994;36:371.
14. Kuspis D, Dean B, Krenzelok EP, Risperidone overdose assessment. J Clin Toxicol 1995;33:552.
15. Katzung BG., Trevor AJ., Masters SB., DeBattista C. Basic and Clinical Pharmacology, Antipsychotic Agents&Lithium, 13th Ed. Mc Graw-Hill 2015;978.
16. Tozer TN, Rowland M, Introduction to Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: The Quantitative basis of drug therapy, Variability, Lippincott Williams Wilkins 2006;225
17. Swen JJ., Nijenhuis M., de Boer A., Grandia L., Maitland-van der Zee AH., Mulder H., et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. Clin Pharmacol Ther 2011;89(5):662-73. doi: 10.1038/clpt.2011.34.
18. Meyer UA, The molecular basis of genetic polymorphisms of drug metabolism. Journal of Pharmacy and Pharmacology 1994;46: 409-15.
19. Jordan, J, Brabant G, Brinsuk M, Tank J, Horn R, Luft FC, Busjahn A, Heritability of free and receptor-bound leptin in normal twins. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol 2005;288:1411-6.
20. Rasmussen B.B., Brix T.H., Kyvik, K.O. & Brøsen, K. The interindividual differences in the 3-demethylation of caffeine alias CYP1A2 is determined by both genetic and environmental factors. Pharmacogenetics 2002;12:473-8.