

LATERAL MEDULLER SENDROMUN BİR BULGUSU OLARAK HIÇKIRIK VE TEDAVİSİ: DÖRT OLGU SUNUMU*

Zerrin PELİN, Melda BOZLUOLCAY,
Gökhan ERKOL, Gülcan BUGAY,
Hayrūnnisa DENKTAŞ

Background.- Hiccup is a reflex originated activity that is characterized by an intermittent contraction of diaphragm followed by glottic closure. Among the various systemic causes including gastrointestinal system and cardiovascular system disorders, this activity is also seen as a symptom of lateral medullary syndrome. If hiccup becomes a sustained activity, beginning to treatment is unevitable. In this report, chronic hiccup as a sign of lateral medullary syndrome was evaluated in 4 cases and the alternatives of treatment against hiccup was debated.

Observation.- 4 cases with an acute onset neurological symptoms together with hiccups were diagnosed as lateral medullary syndrome based on their neurological examinations and cranial imagings. Hiccup is evaluated as a symptom of lateral medullary syndrome and treated with different medications. Chlorpromazine, valproic acid and baclofen constituted treatment alternatives against hiccup in different dosages and combinations. The full recovery from hiccups was observed in all patients.

Pelin Z, Bozluolcay M, Erkol G, Bugay G, Denктаş H. Hiccups; as a sign of lateral medullary syndrome: reports of four cases. *Cerrahpaşa J Med* 2001; 32: 115-119.

* *Anahtar Sözcükler:* Hiçkırık, lateral medüller sendrom, baklofen; *Key words:* Hiccup, lateral medullary syndrome, baclofen; *Alındığı Tarih:* 22 Aralık 2000; Uzm. Dr. Zerrin Pelin, Uzm. Dr. Melda Bozluolcay, Doç. Dr. Gökhan Erkol, Prof. Dr. Hayrūnnisa Denктаş: İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı; Dr. Gülcan Bugay: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı; *Yazışma Adresi (Address):* Dr. Z. Pelin, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Cerrahpaşa, İstanbul.

E-mail: kzpelin@turk.net

http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2001v32/s2/012o2.htm

Wallenberg tarafından 1895 yılında tanımlanan ve bu bilim adamının adıyla da anılan lateral medüller sendrom; inferior oliver nükleusun posteriorunda uzanan lateral medullanın genellikle tıkayıcı lezyonları sonucunda ortaya çıkar. Bu tablo vertebral arter, posterior inferior serebellar arter, üst, orta ya da alt medüller arterlerin tıkayıcı lezyonlarında görülmekle birlikte, vertebral arter diseksiyonları, posterior inferior serebellar arterin anevrizmaları, medüllayı etkileyen demiyelinizan süreçler, travmalar ve malign süreçler sırasında da ortaya çıkabilmektedir.¹

Lateral medüller sendromda lezyon tarafında beşinci kranyal sinir nükleusu ve inen traktusunun tutulumuna bağlı olarak yüz ağrısı, uyuşukluk ve duyu kaybı; korpus restiformis, serebellar hemisfer, olivoserebellar lifler ve spinoserebellar traktus tutulumuna bağlı dengesizlik, yürüme ve ekstremitate ataksisi; vestibüler nükleus ve bağlantılarının tutulumuna bağlı vertigo, nistagmus, diplopi, bulantı, kusma; desandan sempatik traktusun etkilenmesiyle Horner sendromu, dokuz ve onuncu kranyal sinir tutulumu ile disfaji, ses kısıklığı, vokal kord paralizisi ve yutma refleksinde azalma ile nükleus traktus solitarius tutulumuna bağlı olarak tat duyusunda azalma görülebilmektedir. Lezyonun karşı tarafında ise nadiren yüzü de etkileyebilen, gövde ve ekstremitelerde ağrı ve ısı duyusu kaybı görülmektedir.²

Lateral medüller sendromun seyri sırasında %23 oranında görülebilen bir semptom olan hiçkırık, diafragmanın ve eksternal (inspiratuar) interkostal kasların ani kasılması ve glottisin kapanması sonucu ortaya çıkar.³ Hiçkırığı ortaya çıkaran yapılar tam olarak ortaya konmamakla birlikte kedilerde medüller retiküler formasyonun çok küçük bir bölgesinin uyarılması ile hiçkırığın oluştuğu ve hiçkırık refleksinin alt beyin sapında yer alan nöronal bir ağ tarafından idare edildiği

düşünölmektedir.⁴ Bu refleksin GABA(B) reseptörleri yoluyla inhibe edildiği ve tedavide sıklıkla önerilen ilaçlardan biri olan baklofenin bu reseptörler aracılığı ile etki ettiği öne sürölmektedir.⁵

Akut hıçkırık klinik olarak önem taşımamakla birlikte kronik hıçkırık adı verilen ve 48 saatten uzun süren ya da tekrarlayan episodlar halinde seyreden bu semptom ise araştırılması gerekli bir klinik tablodur. Kronik hıçkırığa sebep olabilecek nörolojik ve nörolojik kökenli olmayan yaklaşık yüz neden arasında, gastro-intestinal traktus en yaygın tutulum bölgesi, gastro-özofageal reflü de en sık neden olarak gösterilmektedir.⁶ Nörolojik nedenler arasında ise serebral tümörler, menenjit, ansefalit, serebral kanamalar, medulla tümörleri ve lateral medüller sendrom yer almaktadır.⁷

Bu yazıda nörolojik kökenli kronik hıçkırık nedenleri arasında en sık görölen klinik tablolardan biri olan lateral medüller sendrom tanısı konulan, klorpromazin, baklofen ve valproik asit tedavi seçeneklerinden biri veya bu ilaçların kombinasyonu ile hıçkırık semptomunun tedavi edildiği dört olgu sunulmuştur.

OLGULAR

Kliniđimize akut gelişen nörolojik tablolar (hemihipoestezi, yutma güçlüğü, ses kısıklığı, vertigo, ataksi) ile başvurmuş, yaşları 45-64 arasında değişen, dört erkek hastanın üçünde başvuru şikayetleri içerisinde, birinde ise klinik seyir sırasında gelişen, 48 saatten uzun süreli hıçkırık şikayeti bulunmaktaydı. Hıçkırık tüm hastalarda ileri derecede rahatsızlık verici olup yemek yemelerine ve konuşmalarını kısıtlayıcı düzeydeydi.

Hastalara, nörolojik muayeneleri ve yapılan kranyal MR incelemeleri sonucunda lateral medüller sendrom tanısı konularak, gelişen kronik hıçkırığın lateral medüller sendromun bir bulgusu olduğuna karar verildi.

Olgu 1: Sol kol ve bacakta ani gelişen uyuşma, yutma güçlüğü, ses kısıklığı ve hıçkırık

şikayetleriyle başvuran 56 yaşındaki erkek hastada kliniğimize başvurduğü döneme kadar on yıllık hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı dışında herhangi bir rahatsızlık bulunmadığı öğrenildi. Nörolojik muayenede sağ da velum faringeum refleksinin alınmadığı, ses kısıklığı ve yutma güçlüğüünün bulunduğu, solda kolda belirgin yüzü içermeyen ağrı ve ısıya karşı hemihipoestezinin varlığı ile konuşmanın dizartrik nitelikte olduğu tespit edildi. Yapılan kranyal MR incelemede sağ bulbus lateralinde infarkt alanı tespit edildi. Antiagregan olarak 300 mg/gün asetilsalisilik asit başlandı.

Olgu 2: Başdönmesi, ses kısıklığı, yutma güçlüğü ve hıçkırık şikayeti ile başvuran 55 yaşındaki erkek hastada 10 yıldır hipertansiyon ve diabetes mellitus öyküsü olduğu öğrenildi. Nörolojik muayenede solda Horner sendromunun (miyosis ve ptoz) bulunduğu, velum faringeum refleksinin alınmadığı, dismetri ve disdiadokokinezinin varlığı tespit edilirken sağ beden yarısında ağrı duyusunun azaldığı belirlendi. Kranyal MR incelemesinde herhangi bir patoloji saptanmayan hastanın vertebrobaziler ve karotis sisteminin Doppler incelemesinde sol vertebral arter akımın sola göre yüksek olduğu, sağ arteria kommunis bifurkasyonunda yerleşip, sağ arteria karotis internaya uzanan aterom plağı ve %70 stenoz saptandı. Hastanın kranyal MR tetkikinde bulbus lateraline ait bir patoloji saptanmakla birlikte klinik tablonun lateral medüller sendrom ile uyumlu olduğu düşünöldü. Kliniđimize yatışının ikinci gününde göğüs ağrısı başlayan hastanın yapılan kardiyak incelemeleri sonucunda miyokard enfarktüsü tanısı da konulduğundan antikoagölan (warfarin sodyum 5 mg/gün) ve antiiskemik tedavi (heparin 24000 U/ 24 saat) başlandı.

Olgu 3: Sol bacağa hakim olamama, sola doğru düşme, bulantı ve kusma şikayetleri ile kliniğimize başvuran 45 yaşındaki erkek hastanın 5 yıldır hipertansiyon öyküsü olduğu ve 20 senedir günde bir paket sigara kullanımının bulunduğu öğrenildi. Nörolojik muayenede solda Horner sendromunun (miyosis ve ptoz) olduğu, velum-faringeum refleksinin alınmadığı, trigeminal sinir maksiller ve mandibuler dalların innerve ettiği alanlarda hipoestezi bulunduğu ve ataksinin var olduğu tespit edilirken sağ beden yarısında ise ağrı ve ısıya

karşı hipoestezi saptandı. Yapılan kranyal MR anjiyografide baziler tipin yüksek yerleşimli olduğu, baziler arterin ileri derecede dolikoektazik değişiklikler gösterdiği, baziler tip düzeyinde sol serebral pedinkülün laterale doğru deviye olduğu ve baziler arterin kompresyonu nedeniyle medulla spinal bileşkeye orta hattan ve soldan ileri derecede kompresyon yaptığı belirlendi. Kliniğe yatışının beşinci gününde hastanın şikayetlerine vertigo ve hıçkırık eklendi. Klinik bulgular ve kranyal MR anjiyografi bulguları birlikte değerlendirildiğinde hasta, lateral medüller sendrom olarak değerlendirildi. Antiagregan tedavi olarak 300mg/gün asetilsalisilik asit başlandı.

Olgu 4: Ses kısıklığı, hıçkırık, bulantı ve kusma yakınmaları ile başvuran 64 yaşındaki erkek hastanın özgeçmişinde 5 yıldır bronşial astım bulunuyordu. Hıçkırık şikayetinin başvurudan 3 gün önce başladığı ve sadece uyku sırasında kaybolduğu öğrenildi. Nörolojik muayenesinde patolojik bulgu saptanmayan hastanın larengoskopik muayenesinde sağda vokal kord felci tespit edildi. Kranyal MR incelemesinde medulla oblongatanın sağ tarafında, lateral sulkustan tegmentuma dek uzanım gösteren, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens, T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens olan, patolojik kontrast tutulumu olmayan, infarktüs ile uyumlu lezyon saptandı. 300mg/gün asetilsalisilik asit başlandı. Hastada mevcut olan kronik hıçkırık şikayetinin lateral medulladaki lezyona bağlı olduğu düşünüldü.

Olgularımızın dördünde de hıçkırık semptomu ileri derecede rahatsızlık verici ve süreliydi. Uykuda ortadan kalktığı gözlenen bu semptom, hastaların konuşmalarını, yemek yemelerini ve nefes almalarını güçleştiriyordu. Bu nedenle tüm hastalara serebro vasküler hastalık için verilen tedaviye ek olarak hıçkırık için de tedavi düzenleme gereksinimi duyuldu.

Birinci hastaya günde iki kez, 25 mg. klorpromazin tedavisi başlandı. Hastanın hıçkırık yakınması iki gün içerisinde tamamen düzeldi. Tedavi yedinci günün sonunda sonlandırıldı. Hastada hıçkırık tekrarı gözlenmedi.

İkinci hastaya günde 2 kez 12.5 mg. Klorpromazin başlandı. Yanıt alınamaması üzeri-

ne hastanın kardiyak problemleri de dikkate alınarak klorpromazin dozu arttırılmadı. Günde 2 kez 500 mg. valproik asit tedavi olarak verildi. Hıçkırık valproik asit başlanmasının beşinci gününde ortadan kalktı ve tekrarlamadı.

Üçüncü hastaya kronik hıçkırık semptomu için günde 3 kez 25 mg. klorpromazin başlandı. Tedaviye yanıt alınamaması üzerine toplam 150 mg. klorpromazin, üçe bölünmüş doz halinde uygulandı. Bu tedavi ile hıçkırık ortadan kalktı. Sekizinci günde tedavi sonlandırıldı ve tekrarlamaya gözlenmedi.

Dördüncü hastaya günde 30mg baklofen, üç eşit doz halinde verildi. Hıçkırığın tedaviye yanıtızsızlığı nedeniyle günde 150 mg klorpromazin tedaviye eklendi. 3 gün içerisinde hıçkırık tamamen düzeldi. Baklofen azaltılarak bir hafta içerisinde kesildi, ardından klorpromazin 2 hafta daha sürdürüldü ve azaltılarak kesildi. Bu hastamızda da hıçkırık tekrarlamadı.

TARTIŞMA

Hıçkırık, diafragma ve eksternal interkostal kasların ani olarak kasılması ve bu sırada glottisin kapanması sonucu oluşur. İstemsiz bir medüller refleks olarak da tanımlanan hıçkırığın alt beyin sapında yer alan nöronal bir ağ tarafından idare edildiği düşünülmektedir.⁴ Bu refleksin afferentlerini ikinci ve dördüncü servikal bölgede yer alan faringeal pleksus ile altıncı dorsal bölgeden on ikinci dorsal bölgeye kadar uzanan sempatik zincir oluşturur. Efferentlerini ise diafragmayı innerve eden frenik sinir, interkostal kasları innerve eden eksternal interkostal sinirler ile skalen kasları innerve eden skalenius antikus siniri oluşturmaktadır.⁸

Kırk sekiz saatten kısa süreli hıçkırık semptomu akut hıçkırık olarak tanımlanırken, bu süreyi aşan hıçkırıklar kronik olarak adlandırılmaktadır.² Kronik hıçkırıklarda nedene yönelik araştırmanın yapılması gerekliliği bildirilmektedir.⁹ Olgularımızın tümünde hıçkırık semptomu 48 saatten uzun sürmüş, uyku dönemi dışın-

da semptomsuz dönem tedavi başlangıcına kadar gözlenmemiştir.

Kronik hıçkırık nedenleri pratik olarak sistemik ve santral kökenli olarak iki grupta değerlendirilebilir. Gastrointestinal sistem kökenli hastalıklar en sık görülen sistemik nedenler arasında yer alırken merkezi sinir sistemi tümörleri ve enfeksiyöz hastalıkları, iskemik ve hemorajik serebrovasküler hastalıklar en sık görülen santral nedenleri oluşturmaktadır. Lateral medüller sendrom, genellikle iskemik bir serebrovasküler hadise sonucunda ortaya çıkan ve kronik hıçkırık nedeni olarak karşımıza çıkabilen bir klinik tablodur.² 1, 3 ve 4'üncü olgulara klinik ve radyolojik değerlendirmelerde lateral medüller sendrom tanısı konularak kronik hıçkırık sendrom ile ilişkilendirilmiştir. İkinci olgumuzda ise hıçkırık semptomu serebrovasküler hadise ile birlikte başlamakla birlikte ilk 48 saat içerisinde akut miyokard infarktüsü de geliştiğinden hıçkırığın kronikleşmesinde miyokard enfarktüsünün etkisi de düşünülebilir.

Kronik hıçkırık, akut dönemde uygulanan ve vagal uyarılma sağlayarak hıçkırığın sonlanmasını sağlayan yemek yemek, su içmek, sık ve kapalı ortamda soluyarak respiratuar alkaloz yaratmak gibi fiziksel manevralar ile giderilememektedir. Nöroleptik bir ajan olan klorpromazin kronik hıçkırık tedavisinde kullanılan en eski tedavi seçeneklerinden biridir.¹⁰ Ancak tüm hastalarda yeterli cevabın alınamaması, hipotansiyon ve aritmi gibi ciddi kardiovasküler yan etkilerinin olması, klorpromazinin özellikle serebrovasküler hadiseler bağlı kronik hıçkırıklarda kullanımını kısıtlamaktadır.¹¹

Baklofen son yıllarda kronik hıçkırık tedavisinde en sık önerilen ilaçlardan biridir.^{2,9-12} GABA reseptörlerini etkileyerek hıçkırık refleksini yönlendiren nöronları inhibe ettiği düşünülmektedir.⁵ Sedasyon, dengesizlik, güçsüzlük ve konfüzyon gibi yan etkileri bulunmaktadır. Hıçkırık kesil-

dikten sonra ilacın kademeli olarak azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. İlacın ani kesilmelerinde epileptik nöbetler ortaya çıkabilmektedir.¹²

Karbamazepin,¹³ valproik asit,¹⁰ gabapentin¹⁴ gibi antikonvülsanlar kronik hıçkırıkta tek tedavi ya da kombine tedavide önerilen ilaçlar arasında yer almaktadır. Kalsiyum kanal blokerleri,¹¹ kısa etkili benzodizepinler¹⁵ tedavide kullanılacak ajanlar arasında yer almaktadır. İlaç tedavisine dirençli vakalarda vagus sinirinin dekompresyonu ve frenik sinire yönelik cerrahi girişimler uygulanabilmektedir.¹⁶

Olgularımızın tümünde fiziksel manevralar uygulanmış, ancak cevap alınamamıştır. Tedavi seçenekleri arasında klorpromazin, valproik asit ve baklofen yer almış, üç olguda değişik dozlarda olmak üzere tek bir ilaç ile tam düzelme sağlanmıştır. Bir hastada ise baklofene yanıt alınamamış, ve klorpromazin kombinasyonu ile iyileşme gözlenmiştir.

Kronik hıçkırık tedavisinde kullanılan ilaçların birbirine üstünlüğü kanıtlanmamış olduğundan, sunmuş olduğumuz tedavi seçenekleri hekimlerin tercihinine göre değişkenlik gösterebilir. Bu konuda karşılaştırmalı çalışmaların yapılması tedavi seçimini kolaylaştıracaktır.

ÖZET

Hıçkırık diafragmanın aralıklı olarak kasılması ve bu kasılmalar sırasında glottisin kapanması ile karakterize refleks orijinli bir aktivitedir. Lateral medüller sendromun seyri sırasında da ortaya çıkabilen bu aktivite süreklilik kazandığında tedavi edilmesi gerekli bir semptom olarak karşımıza çıkmaktadır. Akut başlangıçlı nörolojik semptomlar ile birlikte hıçkırık yakınması bulunan dört olguya nörolojik muayene ve kranyal görüntüleme tetkikleri sonucunda lateral medüller sendrom tanısı konmuş, hıçkırık bu sendromun bir bulgusu olarak değerlendirile-

rek tedavi edilmiştir. Kronik hıçkırık tedavisinde kullanılabilecek ilaçlar olarak bildirilen klorpromazin, valproik asit, baklofen kullanımı yazıda vurgulanmış, diğer tedavi alternatifleri de tartışılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Simon RP. Breathing and nervous system. *Neurology and General Medicine*. Ed. Aminoff MJ. Second edition. New York, Churchill Livingstone, 1995; 19-20.
2. Nickerson RB, Atchinson JW, Van Hoose JD, Hayes D. Hiccups associated with lateral medullary syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 1997; 76: 144-146.
3. Kolodzik PW, Eilers MA. Hiccups (singultus): review and approach to management. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 565
4. Arita H, Oshima T, Kita I, Sakamoto M. Generation of hiccup by electrical stimulation in medulla of cats. *Neurosci Lett* 1994; 175: 67-70.
5. Oshima T, Sakamoto M, Tatsuta H, Arita H. GABAergic inhibition of hiccup-like reflex induced by electrical stimulation in medulla of Cats. *Neurosci Res* 1998; 30: 287-93.
6. Federspil PA, Zenk J. Hiccup. *HNO* 1999; 47: 867-875.
7. Fotstad H, Nilsson S. Intractable singlitis: a diagnostic and therapeutic challenge. *Brit J Neurosurg* 1993; 7: 255-260.
8. Kahrilas PJ, Shi G. Why do we hiccup. *Gut* 1997; 41: 712-713.
9. Guelaud C, Similowsky T, Bizec JL, Cabane J, Whitelaw WA, Derenne JP. Baclofen therapy for chronic hiccup. *Eur Res J* 1995; 8: 235-237.
10. Lipsky MS. Chronic hiccups. *Am Fam Phys* 1986; 34: 173-177.
11. Friedman NL. Hiccups: a treatment review. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 986-995.
12. Walker P, Watanabe S, Bruera E. Baclofen, a treatment for chronic hiccup. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 125-132.
13. Kumar A, Dromerick AW. Intractable hiccups during stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 697-699.
14. Petroianu G, Hein G; Stegmeier-Petroianu A, Bergler W, Rufer R. Gabapentin "add-on therapy" for idiopathic chronic hiccup. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 321-324.
15. Wilcock A, Twycross R. Midazolam for intractable hiccup. *J Pain Symp Manage* 1996; 12: 59-61.
16. Johnson DL. Intractable hiccups: treatment by microvascular decompression. *J Neurosurg* 1993; 78: 813-816.