

METOKLOPRAMİD KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN AKUT DİSTONİ: İKİ OLGU SUNUMU *ACUTE DYSTONIA SECONDARY TO USE OF METOCLOPR- AMIDE: TWO CASE REPORTS*

Özgür SÖĞÜT¹, Halil KAYA¹, Leyla SOLDUK¹, Mehmet Akif DOKUZÖĞLU¹

1 Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa

Başvuru Tarihi : 20.03.2010
Revizyon Tarihi : 09.04.2010
Kabul Tarihi : 09.04.2010

ABSTRACT

Metoclopramide is a dopamine receptor antagonist benzamide derivative, and is frequently preferred as a prokinetic agent to accelerate gastrointestinal passage in the treatment of gastroesophageal reflux disease and antiemetically in many diseases presenting with nausea and vomiting. It has both central and peripheral effects on the digestion system. It can easily overcome the blood-brain barrier and may create side effects on the extrapyramidal system. Among these side effects, acute dystonic reaction is an uncommon yet a situation needing emergency treatment. In this study, we present 2 separate cases with acute dystonic reactions; the case of a 29-year-old adult with reactions despite using metoclopramide in therapeutic doses, and the case of a 9-month infant with reactions secondary to high doses of metoclopramide administration. Diagnosis was made via anamnesis in both of the presented cases, with the treatment eliciting a dramatic response. It should be kept in mind that metoclopramide, a commonly used antiemetic in patients referred to the emergency service with acute dystonia, might have side effects. In this setting, a history of medication use must be examined from the patients, absolutely. Additionally, it should be remembered that dystonic reactions secondary to metoclopramide might occur idiosyncratically depending on overdose or independent from dosage thus, more care needs to be taken during dose adjustment.

Key words: Acute Dystonia, Infant, Adult, Metoclopramide, Side Effect.

Yazışma Adresi/Corresponding to:

Özgür Söğüt
Harran Üniversitesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi
Acil Tıp Anabilim Dalı, 63100, Şanlıurfa
e-mail: drosogut@harran.edu.tr
Tel: 0 506 248 66 68

ÖZET

Metoklopramid, dopamin reseptör antagonisti bir benzamid olup, gastroözefajial reflü hastalığının tedavisinde gastrointestinal pasajı hızlandırmak için prokinetik bir ajan olarak ve bulantı-kusma ile seyreden birçok hastalıkta antiemetik olarak sıklıkla tercih edilir. Sindirim sistemi üzerine hem santral hem de periferik etkilidir. Kan-beyin engelini kolayca aşar ve ekstrapiramidal sisteme ait yan etkiler oluşturabilir. Bu yan etkileri arasında akut distonik reaksiyon nadirdir ancak acil tedavi gerektiren bir durumdur. Bu yazıda, ilki 29 yaşında erişkin ve terapötik dozda metoklopramid kullanmasına rağmen, diğeri 9 aylık bir bebeğe hekim önerisiyle yüksek dozda metoklopramid verilmesine bağlı olarak akut distonik reaksiyon gelişen 2 ayrı olgu sunuldu. Sunulan her iki olguda tanı hikaye ile konuldu ve tedaviye dramatik olarak yanıt alındı. Akut distoni ile acil servise başvuran hastalarda, sık kullanılan bir antiemetik olan metoklopramidin yan etkisinin olabileceği unutulmamalı ve bu durumda, hastalarda mutlaka ilaç kullanım öyküsü sorgulanmalıdır. Ayrıca, metoklopramide bağlı distonik reaksiyonların doz-aşımına bağlı ya da dozdan bağımsız olarak idiosenkrazik olarak ortaya çıkabileceği hatırlanmalı, bu yüzden doz ayarlaması esnasında daha özenli davranılmalıdır.

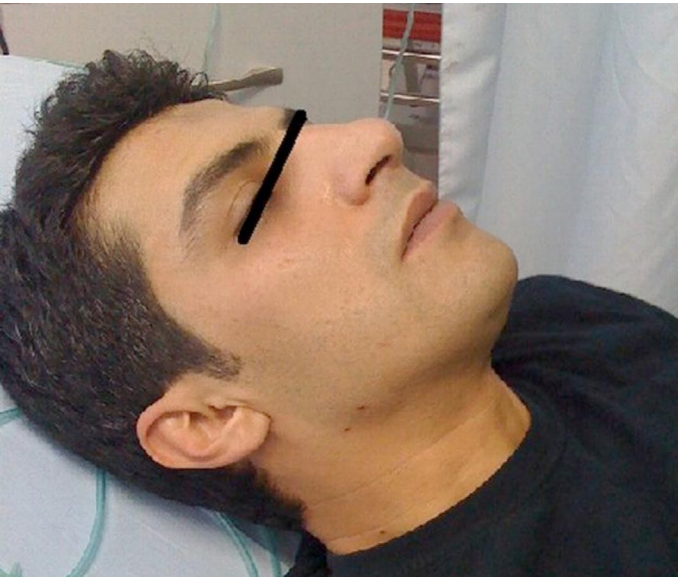
Anahtar Sözcükler: Akut Distoni, Bebek, Erişkin, Metoklopramid, Yan Etki.

GİRİŞ

Distoni yineleyici, bükücü, döndürücü istem dışı güçlü kas kasılması ve geçici veya kalıcı postür bozukluğu ile karakterize nörolojik bir tablodur. Akut distonik reaksiyon, özellikle yüz, boyun ve sırt kaslarında kontraksiyonlar, opistotonus, tortikolis, okulojirik kriz, dizatri ve trismus ile kendini gösterir.¹ Acil bir durumdur ve hemen tedavi edilmelidir. Tanı bulguların ani başlaması, hızlı ilerleme göstermesi ve ilaç kullanım öyküsünün sorgulanması ile konulur.

En sık karşılaşılan akut distonik reaksiyon tipi, ilaçlara bağlı gelişen tiptir. Çok sayıda ilaç (antipsikotikler, antiemetikler, antihistaminikler, dekonjestanlar, ekspektoranlar) tedavi dozlarında bile distonik reaksiyonlara neden olabilir.^{2,3} Özellikle antipsikotiklerden klorpromazin HCl (Largactil®) ve haloperidol (Norodol®), ayrıca antiemetik ilaçlar içinde trimethobenzamid (Emedur®, Antivomit®) ve metoklopramid (Metpamid®, Primperan®) bu duruma yol açmaktadır.^{3,4} Antiemetik ilaçlardan da en fazla akut distonik reaksiyona yol açan metoklopramiddir.⁴ Metoklopramid, santral ve periferik etkisi olan selektif dopamin reseptör (D2-R) antagonistidir.² Sindirim sistemi motilite bozukluklarına bağlı dispeptik şikayetlerde ve gastroözofageal reflüde midenin boşalmasını ve gıdaların bağırsaktan geçişini hızlandırmak amacıyla prokinetik bir ajan olarak kullanılır. Ayrıca, kemoterapi alan hastalarda ya da gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında karşılaşılan bulantı ve kusmalarda antiemetik olarak kullanılan bir ilaçtır.^{3,5} En önemli yan etkilerinden biri de ekstrapiramidal sisteme ait bir hareket bozukluğu olan ve dopamin reseptör antagonizmasına bağlı olarak gelişen akut distonik reaksiyondur.³

Bu makalede, acil servise ilki terapötik dozda, diğeri yüksek dozda metoklopramid tedavisi alırken akut distonik reaksiyonla başvuran 2 ayrı olgu sunulmuştur. Akut distonik reaksiyonla başvuran olgularda, dikkatli bir nörolojik muayenenin yanı sıra tanıya ulaşmada metoklopramid ve benzeri ilaçların yan etkilerinin hatırlanması ve öyküde ilaç kullanımının mutlaka sorgulanması gerektiği vurgulanmak istenmiştir.



Resim 1. Olgu 1'in çenesindeki ve boynundaki kasılmanın görünümü.

OLGU SUNUMU 1

Yirmi dokuz yaşında erkek hasta boyunda, kolda, çenede kasılma ve konuşmada güçlük şikayetleriyle acil servise başvurdu. Hastanın hikayesinden, üç gün önce bulantı, kusma ve ishal yakınmalarıyla başvurduğu hastanede 30 mg/gün tid metoklopramid tablet tedavisi verildiği anlaşıldı. Sonrasında hastanın bulantı ve kusmasının azaldığı ancak tedavinin üçüncü gününde, ilaç alımından 3-4 saat sonra boyunda, kolda ve çenede kasılmalar başlaması üzerine yakınları tarafından acil servise getirildiği öğrenildi.

Yapılan ilk değerlendirme esnasında oldukça endişeli görünümde olan hastanın çenesinde ve boynunda distoni mevcuttu (Resim 1). Fizik muayenede vucut ısısı 36.8oC, kan basıncı 120/70mmHg, nabız 110/dk, solunum sayısı 22/dk idi. Nörolojik muayenesinde bilinci açık, huzursuz, koopere, oryante, pupiller izokorik IR+/+ olup dizatri mevcut idi. Sağ kolda, el bileği ve parmaklarda belirgin distoni izlendi (Resim 2). Çekilen elektrokardiyografi'de (EKG) de sinüs taşikardisi saptandı. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde bir özellik yoktu. Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı, elektrolit değerleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Mevcut bulgular ve öykü ile hastada metoklopramide bağlı akut distonik reaksiyon geliştiği düşünüldü. Hastaya intravenöz sıvı başlandı ve 5 mg biperiden HCL (Akineton® ampül) intramüsküler yoldan yapıldı. Yaklaşık 45 dakika sonra hastanın semptomları azalmaya başladı.



Resim 2. Olgu 1'in sağ ön kolunda, el bileğinde ve parmaklarında belirgin distonik reaksiyon izlenmekte.

Altı saatlik gözlemden sonra bulguları tamamen düzelen ve fizik muayenesi normal olan hasta şifa ile taburcu edildi. Hastaya, bu grup ilaçlardan bir daha kullanmaması önerildi.

OLGU SUNUMU 2

9 aylık erkek bebek boyunda, çenede ve tüm vücutta kasılma, gözlerde yukarı kayma şikayetiyle ailesi tarafından acil servise getirildi. Ailesinden alınan öyküde bir gün önce kusma ve ishal şikayetiyle doktora gittiklerini ve günde üç defa olmak üzere intramüsküler olarak yarım ampul metoklopramid (15 mg/gün) tedavisi verildiği öğrenildi.

Tedavinin ikinci gününde, metoklopramid enjeksiyonundan yarım saat sonra başını geriye atmaya başlayan hastanın, gözlerinde yukarı kayma boyun, çene ve tüm vücutta kasılmalar gelişmesi üzerine ileri tetkik ve tedavi amacıyla hastanemize sevk edilmiş. Fizik muayenede vücut ısısı 37.5oC, nabız 175/dk, ağırlık 9250 gr idi. Nörolojik muayenesinde bilinç letarjik, IR+/, pupiller izokorik, her iki göz küresi yukarı doğru kaymış (okulojirik kriz) olarak tespit edildi (Resim 3). Extremitelerde derin tendon refleksleri canlı ve vücut opistotonik postürde idi. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı, elektrolit değerleri, sedimantasyon değeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi.

Aileden alınan hikayede şikayetlerinin ani başlaması, benzer yakınmalarının daha önceden olmaması, başka bir ilaç kullanım öyküsünün olmaması, özgeçmişte herhangi bir hastalık öyküsünün olmaması nedeniyle akut distonik reaksiyon metoklopramid enjeksiyonuna bağlandı. Hastaya intravenöz sıvı başlandı, 1mg/kg dozunda difenhidramin yaklaşık 2 dakikalık sürede intravenöz yoldan verildi. 30 dk içinde semptomları gerileyen hasta, 6 saat gözlem sonrası kontrol önerisiyle taburcu edildi. Aileye, bu grup ilaçlardan bir daha kullanmamaları önerildi.

TARTIŞMA

Metoklopramid, prokinetik bir ajan olup gastrointestinal sistem motilitesini arttırmakta ve mide boşalmasını hızlandırmaktadır. Ayrıca dopamin reseptör antagonisti olarak da bulantı ve kusma şikayetlerinin giderilmesinde kullanılmaktadır. Sindirim sistemi üzerinde hem santral hem de periferik olarak etki gösteren bir antiemetiktir. İntravenöz yoldan verildiğinde 1-3 dakikada, oral olarak alındığında 15-20 dakikada etkisi ortaya çıkmaktadır. Yarı ömrü 4 saattir. Karaciğerde metabolize olur ve idrarla atılır. Bu yüzden karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması yapılmalıdır.^{2,5,6} Metoklopramid kan-beyin engelini kolayca aşar ve ekstrapiramidal sisteme ait hareket bozuklukları (özellikle çocuklarda akut distonik reaksiyonlar) gibi yan etkiler oluşturabilir⁵. Oluşan hareket bozuklukları arasında parkinsonizm, tardif diskinezi (istem dışı hareketler), distonik reaksiyonlar (opistotonus, tortikolis, okulojirik kriz, dizartri, trismus, vb.) ve nöroleptik malignant sendrom sayılabilir.^{7,8}

Metoklopramid ile tedavi edilenlerin %0,5-1'inde akut distonik reaksiyon gelişebilmektedir. Sıklığı cinsiyet ve yaş ile ilişkili değildir^{1,9,10} İlaça bağlı yan etki doza bağlı olmayıp, idiosenkrazik olarak ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı tedavi dozlarında



Resim 3. Olgu 2'deki okulojirik kriz görüntüsü.

bile yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Ancak yan etkilerin, önerilen dozun üzerine çıktığında daha sık ortaya çıktığı ve tekrarlayan dozlarda birikici etkisinin olduğu rapor edilmiştir.^{2,6} Özellikle tardif disknezi ve parkinsonizm metoklopramidin yüksek doz veya kronik kullanımına bağlı olarak gelişebilir¹¹. Ayrıca, literatürde yüksek doz metoklopramid alımı sonrası bir çocukta hayatı tehdit eden laringospazm bildirilmiştir.¹² Metoklopramide bağlı olarak gelişen ekstrapiramidal yan etkilerin sıklığını araştıran bir çalışmada, semptomların ilaç alınımından sonraki ilk 72 saat içinde (%94) ve ilk 24 saat içinde (%63) geliştiği gösterilmiştir. Akut distonik reaksiyon ilacın alınımından 24-72 saat sonra ortaya çıkabildiği gibi saatler içinde de görülebilir.³

Bu yazıda, sunulan olgularda ise yetişkin olanında distonik reaksiyonlar üçüncü günde, pediatrik olguda ise ikinci günde akut olarak ortaya çıkmıştır. Acil polikliniğine başvuran bu iki hastamızdan dokuz aylık olana metoklopramid 15 mg/gün, 29 yaşında olana ise 30 mg/gün verilmiş olduğu; bu dozların dokuz aylık bebek için yüksek, 29 yaşında olan için ise tedavi dozunda olduğu dikkati çekmektedir. Metoklopramid için çocuk hastalarda önerilen doz aralığı Tablo 1'de gösterilmiştir⁽⁴⁾.

Yaş	Ağırlık (kg)	Önerilen Doz
1 yaşa kadar	10 kg'a kadar	1x1 mg
1-3	10-14	2 veya 3 x 1 mg
3-	15-19	2 veya 3 x 2 mg
5-9	20-29	3 x 2.5 mg
9-14	30 ve üzeri	3 x 5 mg

Akut gelişen distonik reaksiyonların metoklopramide bağlı gelişip gelişmediği, akla gelmediği sürece zor olabilir ve diğer bazı hastalıklarla karışabilir. Hastalar, menenjit, ensefalit, hisleri, hipokalsemi, besin zehirlenmesi, nöbet ve tetanoz şeklinde yanlış tanı alabilmektedir.^{6,9,13,14} Akut distonik reaksiyonların tedavisinde difenhidramin (Benadryl® şurup, Benison ampül) (1-2 mg/kg oral, intravenöz veya intramüsküler) ya da biperiden (2.5-5 mg intramüsküler veya intravenöz) kullanılmaktadır.^{7,9} Her iki olgumuzda da semptomların ani başlaması, özgeçmişte herhangi bir hastalık öyküsünün olmaması, metoklopramid dışında başka herhangi bir ilaç kullanım öyküsünün olmaması ve laboratuvar tetkiklerin normal olması nedeniyle mevcut distoni tablosu metoklopramide bağlı yan etki olarak düşünülmüştür. Yine her iki olgunun da tedaviye hızlı cevap vermesi ve distonik reaksiyona bağlı semptomların tamamen düzelmesi tanıyı doğrulamıştır.

SONUÇ

Akut distonik reaksiyonla acil servise başvuran hastalarda metoklopramidin yan etkisinin olabileceği akla gelmeli ve bu durumda ilaç kullanım öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Özellikle antiemetik olarak sıklıkla reçete edilen metoklopramidin neden olduğu distonik reaksiyonların doz-aşımına bağlı ya da dozdan bağımsız olarak idiosenkrazik olarak ortaya çıkabileceği hatırlanmalı, bu yüzden doz ayarlaması esnasında daha özenli davranılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapyrimal reactions with metoclopramide. *BMJ* 1985;291:930-932.
2. Dipalma JR. Metoclopramide: a dopamine receptor antagonist. *Am Fam Physician* 1990;41:919-924.
3. Miller LG, Jankovic J. Metoclopramide-induced movement disorders. Clinical findings with a review of the literature. *Arch Intern Med* 1989;149:2486-2492.
4. Carey MJ, Aitken ME. Diverse effects of antiemetics in children. *N Z Med J* 1994;107:452-453.
5. İsmet Dökmeci. Sempatolitikler. İsmet Dökmeci, Editör. Farmakoloji Temel Kavramlar. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2000. s.328.
6. Yis U, Ozdemir D, Duman M, Unal N. Metoclopramide induced dystonia in children: two case reports. *Eur J Emerg Med* 2005;12:117-119.
7. Hagen EM, Farbu E, Bindoff L. Acute Dystonia Caused by Metoclopramide (Afiplan) Therapy. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001;121:2162-2163.
8. Grimes JD, Hassan MN, Preston DN. Adverse neurologic effects of metoclopramide. *Can Med Assoc J* 1982;26:23-25.
9. Cezard C, Nisse P, Quaranta S, Peucelle D, Mathieu- Nolf M. Acute dystonia from metoclopramide in children. *Therapie* 2003;58:367-370.
10. Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapyrimal reactions with metoclopramide. *BMJ* 1985;291:930-932.
11. Putnam PE, Orenstein SR, Wessel HB, Stowe RM. Tardive dyskinesia associated with use of metoclopramide in a child. *J Pediatr* 1992;121:983- 985.
12. Tait PA. Supraglottic dystonic reaction to metoclopramide in a child. *Med J Aust* 2001;174:607-608.
13. İncecik F, Önlen Y, Özer C, Özcan K. Metoclopramide Induced Acute Dystonic Reaction: Two Case Reports. *Marmara Medical Journal* 2008;21:159-161.
14. Kızılelma A, Tekşam Ö, Haliloğlu G. Metoklopramid kullanımına bağlı gelişen akut distoni: Bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:162-164.