

Montelukast Kullanımı Sonrası İntihar Düşüncesi ve Davranışı Gösteren Olgu

Suicide Behaviour After Montelukast Usage: A Case Report

Fatih ÇELMELİ¹, Gamze ÇELMELİ², Aslı SÜRER ADANIR³, Doğa TÜRKKAHRAMAN²

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Antalya, Türkiye

³Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Antalya, Türkiye



ÖZET

Bir lökötren reseptör antagonisti olan montelukast çocukluk çağı astım tedavisinde sıklıkla kullanılan bir ajandır. İlacın çeşitli nöropsikiyatrik yan etkileri giderek artan bir şekilde rapor edilmektedir. Bu olgu sunumunda, daha öncesinde genetik yatkınlığı ve psikolojik sorunu olmayan, montelukast kullanımı sonrası depresyon ve intihar düşüncesi/davranışı sergileyen, ilaç kesilmesi ile yakınmaları tamamen kaybolan bir olguyu rapor ediyoruz.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, İntihar, Lökötren reseptör antagonistleri, Montelukast, Nöropsikiyatri, Yan etki

ABSTRACT

Montelukast, a leukotriene receptor antagonist is a commonly prescribed medication in management of asthma in children. It has been associated with increased risk of various neuropsychiatric events. Here, we report a young boy who presents a number of unusual neuropsychiatric events (suicide behavior) after montelukast usage. The complete resolution of the symptoms was seen upon the withdrawal of the medication.

Key Words: Child, Suicide, Leukotriene receptor antagonists, Montelukast, Neuropsychiatry, Adverse effect

GİRİŞ

Lökötren reseptör antagonistleri (LTRA) son yıllarda çocukluk çağı astım tedavisinde ikinci basamakta sıklıkla önerilmektedir (1). Hafif persistan hasta grubunda oldukça etkindirler. İn hale kortikosteroid tedavisine eklendiğinde astım semptomlarının kontrol altına alınmasına katkı sağlar. Egzersizin tetiklediği bronkokonstriksiyon ve mevsimsel alerjik rinit gibi alerjik hastalıkların tedavisinde de sık olarak reçetelenmektedir. Giderek artan reçetelenme oranları ilacın ateş, öksürük, karın ağrısı, diyare, baş ağrısı, rinore, sinüzit, otit, influenza, döküntü, kulak ağrısı, gastroenterit, egzema, ürtiker, varisella, pnömoni, dermatit ve konjonktivit gibi yan etkilerinin sık olarak görülmesine neden olmaktadır (2). Daha nadir olarak görülen Stevens-Johnson sendromu, venöropsikiyatrik yan etkiler; baş ağrısı, sinirlilik, huzursuzluk, anksiyete, uykusuzluk, kabus görme, bitkinlik, depresyon, intihar düşünce ve/veya davranışı gibi fark edilmesi güç durumlar olarak klinisyenlerin karşısına çıkmaktadır. Literatürden nöropsikiyatrik yan etkilerin rapor edildiği olgu sayısı oldukça kısıtlıdır (3). Türkiye'den intihar düşünce ve davranışı

bildirilen olgu sunumu bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda, montelukast kullanımı sonrası depresyon ve intihar düşünce ve davranışı sergileyen, ilaç kesilmesi ile bu yakınmaları tamamen kaybolan bir olguyu sunmak istedik.

OLGU SUNUMU

13 yaşında erkek hasta hırıltılı öksürük, egzersiz ile ve gece artan nefes darlığı şikâyeti ile başvurdu. 3 yıldır astım tanısı ile düzensiz tedavi aldığı öğrenildi. Ailede akrabalık ve alerjik hastalık tanımlanmadı. Hastanın fiziksel gelişimi normaldi. Akciğer oskültasyonunda bilateral yaygın sibilanronküs ve solunum seslerinde azalma mevcuttu. Solunum sıkıntısı yoktu. Laboratuvar incelemesinde eosinofil %14.1, total IgE 90,8 İU/ml olarak saptandı. Solunum fonksiyon testinde (SFT) reversibilite mevcuttu. Epidermal prick testinde otlar-tahıllar, hayvan epiteli ve akarlar karşı duyarlılık vardı. Olguya hafif persistan astım tanısı ile inhale flutikazon propiyonat (2x125mcg/gün) başlandı.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Fatih ÇELMELİ
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
E-posta: fcelmeli@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 18.01.2014
Kabul tarihi / Accepted : 06.02.2014
DOI: 10.12956/tjpd.2014.69

Yapılan kontrolde gece semptomlarının gerilediği öğrenildi. Fakat hastanın gündüz, özellikle egzersiz sonrası şikayetlerinin belirgin olması nedeni ile montelukast (1x5mg Po) başlandı. Bir ay sonraki kontrolde sinirlilik yakınması annesi tarafından iletili. Fizik muayene bulguları ve SFT'si normal olan hastaya takip önerildi. Biray sonraki kontrolde hastanın intihar edeceği ve evin penceresinden atlamak istediği, annesi tarafından dile getirildi. Montelukast aile tarafından bir hafta önce kesilmişti. Hasta, çocuk psikiyatrisi ile konsülte edildi. Aile görüşmesinde hastanın eskiden beri titiz olduğu, evde diğer aile fertlerinin eşyalarını kullanmaktan kaçındığı, bulaş kaygısı ile yemeğini ayrı yediği, çamaşırlarını ayrı yıkattığı, ellerini çok sık yıkadığı öğrenildi. Okulda ise belirgin bir sorunu yoktu. Fakat hastanın son üç aydır ajitasyon, çok uyuma, iştah artışı, içe kapanma ve ölüm düşüncesi gibi semptomları belirginleşmişti. Aile olası başlatıcı etkenler açısından sorgulandığında travmatik bir yaşantı tanımlanmadı. Ancak montelukast sonrasında şikâyetlerinin arttığı ifade edildi.

Hastanın psikolojik semptomları montelukast başlanması ile ilişkiliydi. Ayrıca, ilaç kesiminden bir hafta sonra depresif şikâyetleri belirgin olarak gerilemişti. Psikolojik sorunların montelukastın yan etkisi olabileceği düşünülürdü. Hasta halen inhale steroid tedavisi altında takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Lökotrien reseptör antagonistleri, akciğer ve bronş ağacındaki sistenillökotrien cysLT1 reseptörüne bağlanarak lökotrien-D4 etkisini bloke eder ve lökotrienlerin neden olduğu bronkokonstriksiyonun azalmasına ve daha az inflamasyona sebep olur (4). Lökotrien reseptörlerinin beyinde bulunmasına rağmen montelukast %99'dan fazla oranda kan proteinlerine bağlandığı için kan-beyin bariyerini geçerek nöropsikiyatrik yan etki göstermesi beklenmez (5). LTRA'lerinin nöropsikiyatrik semptomlara ve intihar düşüncesi bozukluğuna ne ölçüde katkıda bulunduğu ve ne sıklıkta yaptığı net olarak bilinmemektedir. Astım, diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi kişisel ruh sağlığını etkileyebilmektedir. Bu yüzden genetik yatkınlığı olan bireylerde montelukast intihar düşüncesi ve davranışında tetikleyici bir rol oynayabilir.

Montelukast için yan etki güvenilirlik çalışması 2009 yılında Bisgaard ve ark. (6) tarafından 2751 hastada (6 ay-14 yaş arası) yapılmış ve plasebodan farklı bulunmamıştır. Wallerstedt ve ark. (7) yapmış oldukları diğer bir çalışmada, yan etki bildirim sisteminin 1998-2007 yılları arasında denetlenmesi sonucu, 48 çocuğun montelukast ile ilgili yan etki kaydının olduğu saptanmıştır. Bu yan etkiler; anksiyete, sinirlilik, uyku bozukluğu, hiperaktivite ve kişilik bozukluğu gibi yan etkilerdir. İntihar düşüncesi veya davranışı ise bildirilmemiştir. İlaç yan etkileri %80 olguda ilk bir haftada ortaya çıkmaktadır. Sekiz aylık kullanımda sinirlilik ve ajitasyon, iki yıllık kullanımda ise depresyon oluşabileceği

bildirilmiştir. 2009 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Med Watch yan etki raporlama sistemi verilerine dayanarak montelukastın yol açabileceği nöropsikiyatrik yakınmalar için dikkatli olunmasını ve nöropsikiyatrik semptom gelişmesi durumunda ilacın hemen kesilmesini önermiştir.

Philip ve ark. (8) 116 çift kör plasebo kontrollü çalışmayı inceledikleri geniş gözden geçirmede, 22.000 çocuk ve erişkin olgu değerlendirilmiş sonuç olarak montelukast grubu ile plasebo grubu arasında intihar davranışı açısından fark olmadığı belirtilmiştir. Fakat montelukast grubunda bir hastada intiharla ilişkili yan etki (intihar düşüncesi) rapor edilmiştir.

Literatürü incelediğimizde montelukast kullanımı ile ilgili Türkiye'den bildirilen intihara meyil (düşünce ve davranış) olgusu bulunmamaktadır. Hastamızın daha önceden depresyon şikâyetinin olmaması ve ilaç kullanımı sonrası giderek artan sinirlilik, içe kapanıklık ve intihar düşüncesinin oluşmasını ilacın yan etkisi olarak değerlendirdik. Hastanın ilaç kesiminden sonraki bir yıllık izleminde ise depresif yakınmaları tekrarlamadı. Ayrıca, Skillman ve ark. (9) montelukast ile ilişkili anksiyete tariflenen olgularda kullandıkları "Najango İlaç Yan Etki Olasılık Ölçeğini" kullandığımızda, hastamızın aldığı yüksek puan "muhtemel" ilaç yan etkisini göstermekteydi (10). Hastamızda ilaç kullanımı öncesinde psikiyatrik değerlendirme yapılmamıştır. Ancak montelukast kullanımı öncesi var olan ve devam eden obsesif-kompulsif kişilik bozukluğunun depresyon ve intihar davranışı için tetikleyici bir faktör olabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak, montelukastın psikiyatrik yan etkilerinin nedenleri ve tetikleyici faktörlerin neler olduğu henüz netlik kazanmamıştır. Bu sebeple, klinisyenler psikiyatrik yan etkiler açısından özellikle altta yatan psikolojik sorunlar varlığında oldukça dikkatli olmalıdırlar. Yan etkiler genellikle erken dönemde ortaya çıkmakla beraber uzun dönemde de görülebilmektedir. Ayrıca, astım gibi kronik hastalığı olan bireylerin ruh sağlığı açısından düzenli psikiyatrik takibi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31: 143-78.
2. Full Drug Prescribing information, MERCK & CO., INC. available at www.singulair.com/montelukast_sodium/hcp/asthma/prescribing-information.jsp accessed 17/09/10.
3. Philip G, Hustad CM, Malice MP, Noonan G, Ezekowitz A, Reiss TF, et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:699-706.
4. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Engl J Med* 1998;339:147-52.

5. Leukotriene inhibitors: Montelukast (marketed as Singulair), zafirlukast (marketed as Accolate), and zileuton (marketed as Zyflo and Zyflo CR). Healthcare Professional Sheet, Washington (DC): US Food and Drug Administration; 2009. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020829s051_020830s052_021409s028lbl.pdf.
6. Bisgaard H, Skoner D, Boza ML, Tozzi CA, Newcomb K, Reiss TF, et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:568-79.
7. Wallerstedt SM, Brunlof G, Sundstrom A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:858-64.
8. Philip G, Hustad C, Noonan G, Malice MP, Ezekowitz A, Reiss TF, et al. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:691-6.
9. Skillman KL, Stumpf JL. Montelukast-induced anxiety in two pediatric patients. *Pharmacotherapy* 2011;31:524
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.