

Siklosporin Kullanımına Bağlı Nadir Bir Yan Etki: Nöbet

●Hatice Şeyma Akça¹, ●Hayrullah Yönek¹, ●Murat Balcıoğlu¹, ●Serkan Emre Eroğlu¹

¹University of Health Sciences, Ümraniye Education and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Istanbul, Turkey

Özet

Siklosporinin en önemli klinik endikasyonu; transplantasyon sonrası organ reddinin profilaksisidir. immunosupresan etkinliğinin yanı sıra ayrıca; romatoid artrit, psöriazis, nefrotik sendrom, atopik dermatit, üveit gibi bazı otoimmün hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. 62 yaşında kadın hasta baygınlık geçirme ve nöbet şikayetiyle acil servise başvurdu. Genel durum orta, apatik, uykuya meyilli olan hasta postiktal olarak değerlendirildi. Vital bulguları normal olarak değerlendirilen ve muayene sırasında generalize tonik klonik nöbet görülen hastaya 10 mg i.v. diazepam tedavisi verildi. Levotirasetam 20 mg/kg intravenöz infüzyonu başlandı. Beyin BT (bilgisayarlı tomografi), Difüzyon MR(manyetik rezonans) ve MR(manyetik rezonans) çekilen ve nöroloji ile konsülte edilen hastada acil nörolojik patoloji saptanmadı. Özgeçmişinde hastanın lösemi tanısı olduğu, siklosporin tedavisi aldığı ve birkaç gün önce kür sağlandığı öğrenildi. Takip amaçlı yoğun bakım yatışı yapıldı. Olgu Çalışmamız nörotoksik etkisi olduğu bilinen siklosporinin yalnızca nöbet şikayetiyle de karşımıza çıkabileceğini ve etki mekanizması ile ilgili yeni araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermeyi hedeflemiştir.

Anahtar kelimeler: siklosporin, nöbet, malignite

Abstract

The most important clinical indication of cyclosporine is the prophylaxis of organ rejection after transplantation. Besides immunosuppressant activity; used in the treatment of some autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, psoriasis, nephrotic syndrome, atopic dermatitis, uveitis) It was aimed to show that seizures may occur due to cyclosporine use in patients diagnosed with cancer. 62-year-old female patient was admitted to the emergency service with complaints of fainting and seizure. The general condition was moderate, apathy and the patient was evaluated postictal. During the examination, a generalise tonic clonic seizure was seen. The patient whose vital signs were evaluated to be normal and who had generalized tonic-clonic seizure during examination was given 10 mg i.v. diazepam treatment was given. Levotiracetam 20 mg / kg intravenous infusion was started. No immediate neurological pathology was detected in the patient, who underwent brain CT (computed tomography), diffusion MRI (magnetic resonance) and MR (magnetic resonance) and was consulted with neurology. We was informed that the patient had leukemia diagnosis, received cyclosporine treatment, and was cured a few days ago. Follow-up intensive care hospitalization was performed. Our aim was to show that cyclosporine, known to be a neurotoxic effect, may be confronted with only a seizure complaint and that new research on the mechanism of action is needed.

Key words: cyclosporine, seizure, malignancy

Giriş

Siklosporin; tedavide oral, intravenöz ve oftalmik yollar ile uygulanmaktadır. Oral çözelti ve yumuşak jelatin kapsül formlarının yanı sıra, intravenöz infüzyon için konsantrasyon çözelti formu da bulunmaktadır. Siklosporinin en önemli klinik endikasyonu; transplantasyon sonrası organ reddinin profilaksisidir^{1,2}. Oral formülasyondan siklosporin absorpsiyonu; gastrointestinal kanaldaki safra tuzlarının varlığına ve pankreatik enzimler tarafından sindirilmeye bağlıdır. Bu nedenle formülasyonda siklosporin biyoyararlanımı düşüktür ve birey içi/bireyler arası değişkenlik göstermektedir^{1,3}.

1980 yılında immunosupresiyon etkinliğinin bulunması ile; organ reddi hızında ciddi bir azalma, başarı ile sonuçlanan nakiller ve artmış hasta uyumu görülmüştür^{1,4,5,6}.

İmmunosupresan etkinliğinin yanısıra ayrıca; romatoid artrit, psöriazis, nefrotik sendrom, atopik dermatit, üveit gibi

bazı otoimmün hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır^{1,7}. Kuru göz sendromu^{1,8}, vernal konjunktivit^{1,9}, atopik keratokonjunktivit gibi pek çok oküler hastalığın tedavisinde yaygın kullanımı bulunmaktadır^{1,10}.

Siklosporinin terapötik kullanımında karşılaşılan en önemli sorun; böbrekler üzerinde ciddi toksik etkilerin (nefrotoksosite) görülmesidir. Karşılaşılan diğer yan etkiler arasında; nörotoksosite, hepatotoksosite, hiperlipidemi, hirsutizm, gingivalhiperplazi, lenfoproliferatif tümör oluşumu, bulantı, kusma ve tremor bulunmaktadır^{1,11,12}. Bu olgu sunumunda kanser tanısı olan hastalarda, siklosporin kullanımına bağlı nöbet görülebileceğini göstermek amaçlandı.

Olgu Sunumu

62 yaşında kadın hasta baygınlık geçirme ve nöbet şikayetiyle acil servise başvurdu. Genel durum orta, apatik, uyk-

Corresponding Author: Hatice Şeyma Akça **e-mail:** drhaticeseyma@hotmail.com

Received: 20.11.2019 • **Accepted:** 20.10.2020

Cite this article as: Akca HS, Yonak H, Balcıoğlu M, Eroglu SE. Siklosporin kullanımına bağlı nadir bir yan etki:nöbet. Eurasian J Tox. 2020;2(3):73-75

ya meyilli olan hasta post iktal klinik olarak değerlendirildi. TA(tansiyon):134/79 mmhg, Nabız:117/dk, satürasyon:85 %, ateş:36,7, glukoz:316 mg/dl, EKG(elektrokardiyogram) normal sinüs ritmi olarak değerlendirildi. Hastane başvurusundan 10 dakika sonra ilk muayenesi sırasında tekrar nöbet geçiren hastanın kan gazı analizinde PH:7.4, PCO2:38.6 mmhg, HCO3:27.2, WBC (white blood cell):11 10³/µl, hemoglobin:12.6 g/dl, platelet:195 10³/µl. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal idi. Muayene sırasında hastada görülen nöbet generalize tonik klonik nöbet idi. 10 mg i.v. Dizepam verildi. Levatirasetam 20 mg/kg intravenöz serum fizyolojik içinde 30 dk infüzyon yapıldı. Sonra idame 20 mg/kg/gün intravenöz dozda levatirasetam infüzyonu başlandı. Nöbet sonrası TA:230/110 mmhg olarak belirlendi. Esmolol tedavisi intravenöz başlandı. Hastanın çekilen beyin BT (bilgisayarlı tomografi), difüzyon MR (manyetik rezonans) ve MR görüntülemeleri normal olarak değerlendirildi. Beta bloker (esmolol) tedavi sonrası TA:150/70 mmhg'a geriledi. Nöroloji ile konsülte edilen hastada acil nörolojik patoloji düşünülmeydi. Özgeçmişinde hastanın lösemi tanısı olduğu, siklosporin tedavisi aldığı ve birkaç gün önce kür sağlandığı öğrenildi. Takip amaçlı yoğun bakım yatışı yapıldı.

Tartışma

Nöronal ağların elektriksel aktivitesinde aşırı artışlara bağlı olarak nöbet görülür^{13,14}. Daha önce epilepsi tanısı almamış hastada görülen nöbetlerin %6'sı; status epilepticusun ise %9'unun ilaçlara bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir^{14,15}.

Nöbete neden olabilecek ilaç grupları; analjezikler (meperidin), anestezi ajanları (propofol), anti bakteriyel ajanlar (florokinolanlar), antidepresanlar (bupropion, maprotilin, trisiklik antidepresanlar), antineoplastik ajanlar (klorombusil), antipsikotik ajanlar (klozapin), kontrast madde, immünsüpresanlar ve immünomodülatörler idi. (interferonlar)^{16,17} Hastamızda siklosporin dışında nöbete neden olabilecek farklı bir ajan kullanımı bulunmamakta idi.

1-18 yaş arası 206 vakanın incelendiği retrospektif bir çalışmada siklosporin başlanan 17 vakanın altısında (%35.3) siklosporine bağlı yan etkiler görüldü. En fazla görülen yan etkiler hipertansiyon, hirsutizm, gingival hiperplazi, monoliyaz ve anemiydi¹⁸. Hastamızda nöbetle birlikte hipertansiyon da görüldü fakat ilk geliş muayenesinde tansiyon ölçümü normal sınırlarda olarak değerlendirildi.

Mendosa ve Tune^{15,16} siklosporin verdikleri hastalarında kreatinin yüksekliği, Kari ve ark.^{18,20} gingival hipertrofi ve böbrek tutulumu saptamışlar ve ilacın kesilmesiyle bu etkilerin düzeldiğini bildirmişlerdir. Hirano ve ark.^{18,21} %45,5 oranında kronik nefrotoksisite saptamışlardı. Hastamızın böbrek fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Chen LW ve arkadaşları 18 yaş altı hastalarda yaptıkları retrospektif bir çalışmada siklosporinin kronik kullanımının daha küçük yaşlarda daha fazla ensefolopatiye neden olduğunu göster-

mişlerdi²². Nöroloji tarafından da değerlendirilen hastada ensefolopati düşünülmeydi. Handreck A ve arkadaşları siklosporinin parenteral kullanımının ratlarda nöbet eşiğinde değişiklik yapmadığını göstermişlerdi²³.

Bizim vakamızda 2 kez nöbet gözlenmiş ve nöbet etyolojisinin araştırılmasında siklosporin yan etkisi dışında herhangi bir organik paterni olan nöbet düşünülmemiştir. Hastanın santral sinir sistemi görüntülemelerinde herhangi bir patolojiye rastlanılmadı. Rutin laboratuvar tetkiklerinde serum glukozu, serum Na'u normal sınırlarda idi, tekrarlayan tetkiklerde de değişim olmadı. Hastanın hipoksi öyküsü, akciğer hastalığı bulunmamakta idi. Siklosporinin 36 saate kadar uzayan yarı ömrünün olduğu belirtilmekte fakat bireysel farklılıklar gösterdiği bilinmekte idi.

Sonuç

Çalışmamız nörotoksik etkisi olduğu bilinen siklosporinin sadece nöbet şikayetiyle de karşımıza çıkabileceğini göstermiştir. Hem acil hekimleri hem de nöroloji hekimleri tarafından nöbet etyolojisini belirlerken, santral nedenler ile birlikte ilaç yan etkileri de düşünülmeli; bazı ilaçların, toksik olmayan dozlarda da olsa nöbete neden olabilecekleri unutulmamalıdır.

Sözlü Bildiri olarak sunulmuştur: 14.Ulusal Acil Tıp Kongresi, 5th Intercontinental Emergency Medicine Congress, 5th International Critical Care and Emergency Medicine Congress, 19-22 Nisan 2018, SS-076

Kaynaklar

1. Gülbağ S, Çelebi N, Siklosporin A ve Siklosporin A Formülasyonlarında Yeni Yaklaşımlar, FABAD J. Pharm. Sci., 2017(42):39-58.
2. Guada M, Beloqui A, Kumar M N, Préat V, Dios-Viéitez M C, Blanco-Prieto M J, Reformulating cyclosporine A (CsA): More than just a life cycle management strategy, J Control Rel, 2016(10);225:269-82. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.01.056.
3. Lindholm A, Henricsson S, Lind M, Dahlqvist R, Intraindividual variability in the relative systemic availability of cyclosporin after oral dosing, Eur. J. Clin. Pharmacol, 1988(34);5:461-4. Doi:10.1007/bf01046702.
4. European Multi centre Trial Group, Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: one-year follow-up of a multicentre trial, Lancet, 1983(8357);322:986-9. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)90978-9.
5. Kahan BD (1989), Cyclosporine, N Engl J Med, 1989(321);25:1725-38. Doi:10.1056/NEJM198912213212507.
6. The Canadian Multicentre Transplant Study Group, A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation, N Engl J Med, 1983(309);14:809-15. Doi:10.1056/NEJM198310063091401.
7. Azzi J R, Sayegh M H, Mallat S G, Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without, J. Immunol, 2013(191);12:5785-91. Doi: 10.4049/jimmunol.1390055.
8. Kunert K S, Tisdale A S, Gipson I K (2002), Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of

- patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine, *Arch. Ophthalmol.*, 2002(120);3:330-7. Doi:10.1001/archophth.120.3.330.
9. Gupta V, Sahu PK, Topical cyclosporin A in the management of vernal keratoconjunctivitis, *Eye(lond)*, 2001(15);Pt 1:39-41. Doi:10.1038/eye.2001.10.
 10. Lallemand F, Felt-Baeyens O, Besseghir K, Behar Cohen F, Gurny R, Cyclosporine A delivery to the eye: A pharmaceutical challenge, *Eur. J. Pharm. Biopharm*,2003(56);3:307-18. Doi:10.1016/s0939-6411(03)00138-3.
 11. Bennet WM, Norman DJ(1986), Action and toxicity of cyclosporine, *Annu. Rev. Med.*, 1986;37:215-24.
 12. Survase SA, Kagliwal LD, Annapure US, Singhal RS, CyclosporinA - A review on fermentative production, down stream processing and pharmacological applications, *Bio technol Adv*, 2011(29);4:418-35. Doi: 10.1016/j.biotechadv.2011.03.004.
 13. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475-82.
 14. Yeşil B, Kaplan M, Coşkun O, Gökbulut V, Bacaksız F, Öztaş et al. Teicoplanin induced seizure. *Ege Journal of Medicine* 2017;56(4):214-5.
 15. Pesola GR, Avasarala J. Bupropion seizure proportion among new-onset generalized seizures and drug related seizures presenting to an emergency department. *J Emerg Med* 2002;22(3):235-9.
 16. Akpınar Ç K, Doğru H, Cengiz N, Epileptic seizure associated with drugs: Report of two cases, *Gaziantep Med J* 2015(21);3:219-20. Doi: 10.5455/GMJ-30-174128.
 17. Reuther LO, Pedersen ST, Ronn AM, Drug-induced seizures. *Ugeskr Laeger* 2003(165);14:1447-51.
 18. Esmeray H, Emre S, Yılmaz A, Aksu B, Yıldırım Z N Y, Bilge I, Nefrotik Sendromlu Çocuklarda Tedavi Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi, *Çocuk Dergisi* 2017(17);1:30-5. Doi:10.5222/j.child.2017.030.
 19. Mendoza SA, Tune BM. Treatment of child hood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1992(3);4:889-94.
 20. Kari JA, Halawani M, Treatment of steroid resistant nephrotic syndrome in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010(21);3:484-7.
 21. Hirano D, Nishizaki N, Kanai H, Hara S, Ohtomo Y, Umino d, et al. Long-term out come of children treated with the ISKDC regimen for the first episode of INS. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2010;52(8):1029-36.
 22. Chen LW, Chen JS, Tu YF, Wang ST, Wang LW, Tsai YS et al. Age-dependent vulnerability of cyclosporine-associated encephalopathy in children, *Eur J Paediatr Neurol*. 2015(19);4:464-71. Doi: 10.1016/j.ejpn.2015.02.003.
 23. Handreck A, Mall EM, Elger DA, Gey L, Gernert M, *Epilepsy-Res*, 2015;112:1-17. Doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.02.006.