

Risperidon Kullanımına Bağlı Gelişen Doz Bağımlı Sialore: Bir Olgu Sunumu

Dose-Dependent Sialorrhea Due To Risperidone Use: A Case Report

Meltem BAŞLI¹, Çiçek HOCAOĞLU²

ÖZ

Sialore, tükürüğün aşırı salgılanması ve ağız köşesinden akması olarak tanımlanır. Fiziksel ve psikososyal pek çok komplikasyona yol açabilen ve kişinin yaşam kalitesini önemli ölçüde düşüren bu durumun tedavisi için altta yatan nedenin doğru belirlenmesi önemlidir. Etiyolojisinde pek çok faktör rol oynadığı gibi klinikte ilaç kullanımına bağlı yan etki olarak da ortaya çıkabilmektedir. Psikiyatride kullanılan ilaçlar arasında sialore ile en çok ilişkilendirilen ilaç klozapin olmasına rağmen diğer birçok psikotrop ilaç nedeniyle de sialorenin ortaya çıkabileceğini belirten yayınlar bulunmaktadır. Bu nedenle psikotrop ilaç kullanan kişilerde, sialore etiyolojisinde ilaç yan etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yazıda, organik olmayan psikoz tanısıyla takip edilen 59 yaşında kadın hastada risperidon kullanımına bağlı sialorenin literatür bulguları ışığında tartışılarak mevcut literatüre katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hipersalivasyon, Sialore, Risperidon, Antipsikotik

ABSTRACT

Sialorrhea is defined as excessive saliva secretion and flowing from the corner of the mouth. Correct identification of the underlying cause is important for the treatment of this condition, which can lead to many physical and psychosocial complications and significantly reduces the person's quality of life. Many factors are involved in its etiology, and it may also appear as a side effect due to drug use in the clinic. Although clozapine is the drug most associated with sialorrhea among the drugs used in psychiatry, there are publications indicating that sialorrhea may also occur due to many other psychotropic drugs. Therefore, drug side effects should also be considered in the etiology of sialorrhea in people using psychotropic drugs. In this article, it is aimed to contribute to the existing literature by discussing sialorrhea due to risperidone use in a 59-year-old female patient followed up with a diagnosis of non-organic psychosis, in the light of literature findings.

Keywords: Hypersalivation, Sialorrhæ, Risperidone, Antipsychotic

¹ Arş.Gör.Dr, MeltemBAŞLI, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drmeltembasli@gmail.com, ORCID No: 0009-0006-2935-1287

² Prof. Dr., Çiçek HOCAOĞLU, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, cicekh@gmail.com, ORCID No: 0000-0001-6613-4317

İletişim/Corresponding Author:

Meltem BAŞLI

Geliş Tarihi/Received : 03.01.2024

E-posta/E-mail:

drmeltembasli@gmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 26.03.2024

Yayın Tarihi/Published: 30.04.2024

GİRİŞ

Siyalore, tükürüğün aşırı salgılanması ve ağız köşesinden akması olarak tanımlanmaktadır (1). Bebekte normal olarak kabul edilen bu durum, motor ve duyuşsal fonksiyonların gelişmesiyle 15-18. aylarda genellikle kaybolurken 4 yaşıñ üstünde ise patolojik kabul edilmektedir (1,2). Etiyolojisinde nöromüsküler/duyuşsal disfonksiyon yapan nedenler (mental retardasyon, serebral palsy, parkinson gibi), anatomik nedenler (makroglossi, diş maloklüzyonu, ortodontik problemler, baş-boyun cerrahi kusurları gibi) ve gastroözofageal reflü, enfeksiyon, toksinler gibi aşırı tükürük salgılanmasına neden olan durumlar olmak üzere birçok faktör yer almaktadır (3).

Siyalore, birçok fiziksel ve psikososyal komplikasyonları olan ve hastanın hayat kalitesini düşüren bir yan etkidir. Bu yan etki, hafif rahatsız edici semptomlardan yaşamı tehdit eden sorunlara kadar değişen birçok probleme neden olabilir (4). Hastanın günlük işlevselliğini bozan ve ilaç uyumsuzluğu yaratabilen siyaloreyi tedavi etmek boğulma hissi, ses kısıklığı, perioral tahriş, keilit, uyku bozuklukları, aspirasyon gibi pek çok komplikasyonu önlemek açısından da önemlidir (5). Özellikle altta yatan nörolojik problemi olan hastalarda siyalorenin etiyojisi tedavi açısından önemlidir (6). Tedavisinde sakız çiğnemek gibi davranışçı yöntemler, ilaç dozunu hastanın fayda gördüğü en düşük doza indirmek, siyalorenin karakterine göre semptomatik yardımcı ilaç tedavileri etkili olabilir (7). Antikolinergik ajanlar (atropin, glikopirolat, skopolamin,benztropin), klonidin gibi alfa-2 adrenerjik reseptör agonistleri, botulinum toksini, terazosin, moklobemid, bupropion ve n-asetil sistein siyalorenin tedavisinde kullanılabilen ajanlardır (5,7).

Siyalore, aynı zamanda birçok ilacın yan etkisi olarak da görülebilmektedir (3). Psikotrop ilaçların, sıklığı nadirden yaygına değişmekle birlikte birçok yan etkisi vardır ve siyalore de bu yan etkilerden biridir (8). Antipsikotiklere bağlı siyalorenin patofizyolojisinde üç mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bunlar; postsinaptik alfa adrenerjik reseptörlerin blokajına bağlı tükürük miktarının artması, muskarinik M4 reseptör aktivitesinin artışı ve yutma refleksinin bozulmasıdır (9,10). Patofizyolojisi konusunda görüş birliği olmamakla birlikte, görülme sıklığı da antipsikotikler arasında farklılık göstermektedir (5).

Bir atipik antipsikotik olan klozapin kullanımında hastalarda %90'a varan oranlarda siyalore bildirilmiştir. Bu durumun ortaya çıkmasında M1, M2, M3, M5 muskarinik reseptörleri ve alfa 2 reseptörünün antagonizması ile M4 muskarinik reseptör stimülasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir (11). Antipsikotik ilaçlardan klozapin; siyalore ile en çok ilişkilendirilen antipsikotik olsa da aripiprazol, risperidon, olanzapin, ketiapin gibi diğer atipik antipsikotiklerin kullanımına bağlı siyalore vakaları da bildirilmiştir (12). Bu çalışmada organik olmayan psikoz tanısıyla takip edilen ve risperidon kullanımına bağlı doz bağımlı olarak gelişen siyalore vakasını sunacağız. Amacımız; kişinin yaşam kalitesini oldukça düşüren, fiziksel ve psikososyal birçok komplikasyonu beraberinde getiren bu yan etkinin literatürde sık rapor edilen antipsikotikler dışında risperidona bağlı da ortaya çıkabileceğini göstermek ve mevcut literatüre katkı sağlamaktır.

OLGU SUNUMU

A.N., 59 yaş, kadın hasta, bekar, okuryazar, ev hanımı hasta, üvey annesi ile beraber yaşamaktadır. Hastanın yaklaşık 1,5 ay önce başlayan iče kapanma, durgunluk, insanlardan uzaklaşma, uyku miktarında artış gibi belirtileri, etrafındaki kişilerden kötülük göreceğine dair düşünceleri mevcuttu. Hastaneye gelmeyi reddeden hastanın Türk Medeni Kanunu'nun 432. maddesi kapsamında ailesi ve güvenlik güçleri eşliğinde kliniğimize getirilerek zorunlu yatışı sağlandı. Hasta ve yakınından alınan anamnezde persekütif, referansiyel, erotomanik sanrıları olan hastanın ilk olarak yaklaşık 18 yıl önce uteral kitle nedeniyle geçirdiğı operasyon sonrasında

ameliyatını gerçekleştiren hekime yönelik erotomanik sanrılarının başladığı öğrenildi. Bir sene sonra subtotal tiroidektomi ameliyatı olan hastanın şikayetlerinde artış ile birlikte işlevselliğinde bozulma olması, çevresine ve kendine zarar verme riski olması nedeniyle ilk kez 2018 senesinde yakınları tarafından psikiyatri kliniğine götürüldüğü bilgisi alındı. Tıbbi tedavi başlanan ancak hastalığını reddeden ve tedavi almak istemeyen hastanın sonrasında psikiyatri başvurusu ve ilaç kullanımını olmadığı öğrenildi.

Hastanın premorbid kişilik özellikleri sorgulandığında ailesi tarafından içe kapanık, sosyal ortamlara girmek istemeyen, asosyal olarak tanımlandı. Hipotiroidi ek tanısı olan hastanın daha önce psikiyatrik yatış öyküsü mevcut değildi. İntihar girişimi öyküsü yoktu. Sigara, alkol veya madde kullanımı olmadığı belirtildi. Hastanın soy geçmişinde belirgin özellik yoktu. Ailede bilinen herhangi bir nörolojik ve psikiyatrik hastalık öyküsü tanımlanmadı.

Geliş ruhsal durum muayenesinde yaşında görünen, giyimi sosyokültürel düzeyiyle uyumlu, öz bakımı olağan kadın hasta bilinci açık, kişi-yer-zaman oryantasyonu tam, koopere olarak değerlendirildi. Görüşmeye ve görüşmeciye ilgisizdi, göz teması kurmuyordu ve iş birliğine yatkın değildi. Konuşma hızı, miktarı ve ses tonu olağandı. Duygudurumu disforik, duygulanımı duygudurumu ile uyumluydu. Dikkat ve konsantrasyon azalmıştı. Bellek değerlendirilemedi. Algı patolojisi saptanmadı. Zeka düzeyi eğitim seviyesiyle uyumluydu; soyut düşünme, gerçeği değerlendirme ve muhakeme yetisi bozulmuştu, içgörüsü yoktu. Düşünce sürecinde çağrışımları hafif dağınıktı. Düşünce içeriğinde persekütif, erotomanik ve referans sanrıları mevcuttu. Psikomotor aktivasyon artmıştı.

Vital bulguları normal aralıkta olup nörolojik muayene ve diğer sistem muayeneleri doğaldı. Yatışı esnasında yapılan rutin laboratuvar tetkiklerinde patoloji saptanmadı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde patolojik bulgu görülmemiş olup çekilen uyanıklık elektroensefalografisi normal olarak değerlendirildi. Psikometrik değerlendirme için yatışı sırasında yapılan Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği: 66/108, Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS): 51/170, Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS): 30/115 olarak değerlendirildi.

Hastaya DSM-5 tanı ölçütlerine göre Organik Olmayan Psikotik Bozukluk tanısı ile haloperidol 5 mg 2x1(p.o), biperiden 2 mg 1x1(p.o), klorpromazin 100 mg 1x1(p.o) tedavisi başlandı. Yatışının 5. gününde yapılan laboratuvar incelemesinde TSH: 6.69, Serbest T4: 1.46, Serbest T3: 3.59 olarak gelen hasta endokrinoloji ve metabolizma hastalıklarına konsülte edildi. Levotiroksin 50 mcg 1x1 olarak tedaviye eklendi. Tedavisinin 13. gününde yapılan değerlendirmede hastanın yakınmalarında azalma olduğu saptandı. Yatışının 15. gününde konuşmasında ve hareketlerinde yavaşlama olduğu gözlenen hastanın tedavisi için bir atipik antipsikotik geçiş yapılması planlandı ve tedaviye 1 mg/gün risperidon eklendi. Haloperidol tedavisi azaltılarak kademeli olarak kesildi ve risperidon tedavisi 3 mg/gün olarak düzenlendi. İlaç dozunun arttırılması ile hastanın tükürük miktarında artış olduğu ve sabah uyandığında yastığının ıslak olduğu izlendi. Risperidonun hastada siyaloreyi tetiklemiş olabileceği düşünülerek risperidon dozu 2 mg/gün'e düşürüldü. Ertesi gün ilaç dozu düşürülen hastanın şikayetlerinde gerileme izlendi. İki gün sonunda siyalore şikayeti kalmamıştı. Hastaya Naranjo Advers İlaç Reaksiyonu Olasılığı Ölçeği uygulandı ve 8 puan/muhtemel yan etki olarak değerlendirildi. Yatışının 23.gününde yapılan SAPS: 11/170, SANS: 17/115 olarak değerlendirildi. Yirmi dört günlük yatışın ardından hasta kısmi salah ile taburcu edildi. Taburculuktan on gün sonraki ilk poliklinik kontrolünde hasta yan etki tarifilemedi. Psikotik belirtilerinde alevlenme olmamıştı. Hastanın mevcut risperidon 2 mg/gün tedavisine devam edildi. Çalışma öncesi hasta ve yakınından bilgilendirilmiş onam alındı.

TARTIŞMA

Klozapin; siyalore ile en çok ilişkilendirilen antipsikotik olsa da aripiprazol, ketiapin, olanzapin, risperidon gibi diğer ikinci kuşak antipsikotiklere bağlı vakalar da bildirilmiştir (12). Klozapin dışında psikotrop ilaç kullanımına bağlı siyalore bildirilen 12 vaka raporunun incelendiği güncel bir gözden geçirme çalışmasında lityum, risperidon, aripiprazol, olanzapin, ketiapin, sertralin, benzodiazepinlere bağlı siyalore görülebildiği bildirilmiştir (8). Geçmişte yayınlanan bir vaka raporunda da risperidon monoterapisi alan şizofreni tanılı bir hastada doz 6 mg/gün'e yükseltildiğinde şiddetli siyalore meydana geldiği, doz 4 mg/gün'e düşürüldüğünde bir gün içerisinde şikayetlerinin azaldığı gözlenmiştir. Naranjo Advers İlaç Reaksiyonu Olasılığı Ölçeği'nin 6 olarak değerlendirilmesi ve doz artışıyla eş zamanlı olarak şikayetlerin ortaya çıkması göz önünde bulundurulduğunda risperidonun doz bağımlı siyalore etkisi olduğu düşünülmüştür (4). Nitekim bizim vakamızda da risperidon dozu 3 mg/gün'e yükseltildiğinde siyalore görülmüş ve doz düşürüldüğünde hastanın şikayetlerinde gerileme olmuştur. Hastaya Naranjo Advers İlaç Reaksiyonu Olasılığı Ölçeği uygulanmış ve 8 puan/muhtemel advers etki olarak yorumlanmıştır. Yeniden doz artışı denenirse de hastada doz artışı ile yan etki ortaya çıkması, doz düşürüldüğünde de yan etkinin ortadan kalkması ve olası diğer siyalore nedenlerinin dışlanması, hastadaki siyalorenin risperidona bağlı olduğunu ve bu yan etkinin önceki yayınlarla uyumlu olarak doz bağımlı olduğunu düşündürmüştür.

Risperidon, alfa-2 reseptörlerin güçlü bir antagonistidir ancak muskarinik reseptörler üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur. Bu nedenle risperidona bağlı gelişen siyalorenin alfa-2 adrenerjik reseptör blokajına bağlı ortaya çıktığı düşünülmektedir (4,6). Şizoaffektif bozukluk tanılı risperidona bağlı siyalore gelişen bir hastanın sunulduğu yakın tarihli bir vaka raporunda 4 mg/gün risperidon ile beraber bölünmüş dozda 0.2 mg klonidin alan hastada hafif düzeyde siyalore görülürken, klonidin tedavisi kesilip doz 6 mg/gün'e arttırıldıktan sonra siyalorenin çok şiddetlendiği gözlenmiştir. Risperidon kesilip başka bir antipsikotik tedavisine geçilince şikayetleri geçen hastanın bir alfa-2 adrenerjik reseptör agonisti olan klonidin alırken yan etkilerinin hafif olması ve klonidin kesildikten sonra siyalorenin aniden çok şiddetli şekilde ortaya çıkması, doz artışı etkisi dışında klonidin yan etkiyi hafifletmiş olabileceğini de düşündürmüştür. Bu da risperidona bağlı siyalorede alfa-2 adrenerjik reseptör blokajının anahtar mekanizma olduğu görüşünü desteklemektedir (5).

Literatürde bildirilen risperidona bağlı gelişen siyalore vakalarında biperiden ve klonidin tedavisinden fayda gördükleri bildirilmiştir (9,13). Bizim vakamızda risperidon dozu tekrar 2 mg/gün'e düşürüldükten sonra hastanın psikotik semptomlarında kötüleşme olmamasıyla beraber siyalore şikayeti de ortadan kalkmış, bu nedenle ek tedaviye ihtiyaç duyulmamıştır. Risperidon tedavisinden fayda gören, ancak yan etki nedeniyle doz düşürüldüğünde şikayetlerinde artış olan hafif-orta derece siyalore bildiren hastalarda, risperidonun metaboliti olan ve alfa-2 adrenerjik reseptörler üzerinde daha zayıf etkinliği olan paliperidona geçişin düşünülebileceğine dair yayınlar da bulunmaktadır (5).

Klozapine bağlı gelişen siyalore olgusunda tedaviye sülpirid eklenmesinin erken dönemde etkili olduğu, ancak sonraki dönemlerde yeniden ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu nedenle kısa süreli izlem yapılan çalışmada sülpiridin ilaca bağlı siyalorede etkili olduğu gözlenirse de uzun süreli tedavide tatmin edici etkinliği olduğu kanıtlanamamıştır (10). Risperidona bağlı siyalore gelişen 14 yaşındaki bir vakada da tedaviye bir antihistaminik olan 50 mg/gün difenhidramin eklenmesiyle şikayetlerinin gerilediği gözlenmiştir. Bununla birlikte risperidon kaynaklı hipersalivasyon tedavisinde difenhidraminin etkinliğine dair veriler kısıtlıdır ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (6).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Siyalore, kişinin hem mesleki hem sosyal hayatını etkileyen, hayat kalitesini oldukça düşüren, fiziksel ve psikososyal komplikasyonlara neden olabilen önemli bir yan etkidir. Patofizyolojisi net olarak açıklanamamakla birlikte sıklığı da ilaçlar arasında değişkenlik göstermektedir. Birçok psikiyatrik ilacın yan etkisi olarak görülebilen siyalorenin yönetimi hastanın yaşam kalitesini arttırmak ve tedaviye uyumun bozulmasını engellemek açısından önemlidir. Bu nedenle psikiyatrik ilaç kullanımı olan hastalarda bu yan etkinin sorgulanması ve uygun müdahalenin yapılması önem arz etmektedir. Doz bağımlı gelişen siyalore olgularında ilaç dozunu düşürmenin etkili olabileceği görülmektedir. Ayrıca davranışçı önerilerde bulunulabilir, yetersiz olduğu durumlarda ek medikal ve cerrahi girişimler uygulanabilmektedir. Bununla birlikte siyalore patofizyolojisi ve tedavisi için kanıtlar sınırlıdır. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Orhan Özturan, Ömer Faruk Çalım. Siyaloreli hastaya yaklaşım ve tedavi yönetimi. no. 39–47, Kulak Burun Boğaz Uygulamaları Dergisi, 2018.
2. Heikel T, Patel S, Ziai K, Shah SJ, Lighthall JG. Botulinum toxin a in the management of pediatric sialorrhea: a systematic review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2023 Feb;132(2):200-206. doi: 10.1177/00034894221078365. Epub 2022 Feb 18. PMID: 35176902; PMCID: PMC9834812.
3. Hockstein NG, Samadi DS, Gendron K, Handler SD. Sialorrhea: a management challenge. *Am Fam Physician.* 2004 Jun 1;69(11):2628-34. PMID: 15202698.
4. Liang CS, Liao WC, Yang FW, Ho PS. Risperidone-induced sialorrhea: dose-related? *Pharmacopsychiatry.* 2010 Nov;43(7):282-3. doi: 10.1055/s-0030-1265197. Epub 2010 Oct 6. PMID: 20927701.
5. Torrico T, Kahlon A. Pathophysiology and management of risperidone-induced sialorrhea: case report. *Front Psychiatry.* 2023 Jul 13;14:1185750. doi: 10.3389/fpsy.2023.1185750. PMID: 37520231; PMCID: PMC10372792.
6. Usta MG, Tufan AE, Cüceloğlu EA. Diphenhydramine use in the treatment of risperidone-induced sialorrhea. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2012 Jun;22(3):254-5. doi: 10.1089/cap.2011.0097. Epub 2012 Apr 26. PMID: 22537186.
7. Cuvelier E, Gressier B, Fovet T, Simon N, Décaudin B, Amad A. Prise en charge de l'hypersialorrhée iatrogène : revue de la littérature et recommandations pratiques [treatment options for drug-induced sialorrhea: prescribing guidelines]. *Encephale.* 2022 Dec;48(6):700-711. French. doi: 10.1016/j.encep.2022.03.013. Epub 2022 Aug 18. PMID: 35989107.
8. Halder A, Ravindran NP, Nagda P, Harshe D, Harshe G. Review of psychotropic agents associated with sialorrhoea, except clozapine. *Indian J Psychol Med.* 2023 Jan;45(1):14-18. doi: 10.1177/02537176211025789. Epub 2021 Aug 9. PMID: 36778614; PMCID: PMC986114.
9. Panagiotidis PT, Fountoulakis KN, Siamouli M, Magiria S, Iacovides A, Kaprinis G. Risperidone-induced sialorrhea responsive to biperiden treatment. *Schizophr Res.* 2007 Jul;93(1-3):410-1. doi: 10.1016/j.schres.2007.03.006. Epub 2007 Apr 25. PMID: 17462863.
10. Prljača E, Bećirović E, Hasanović M, Pajević I, Brigić A. Clozapine-induced hypersalivation treated with sulpiride - is it a solution? *Psychiatr Danub.* 2021 Spring;33(Suppl 4):1230-1232. PMID: 35354192.
11. Mutlu E, Özçelik Eroğlu E, Coşkun FÖ, Koçyiğit D, Canpolat İKN, Avcı H, Ertuğrul A, Anıl Yağcıoğlu AE. A systematic chart review of pharmacological interventions in patients with clozapine-induced hypersalivation. *Schizophr Res.* 2023 Aug 17:S0920-9964(23)00262-1. doi: 10.1016/j.schres.2023.08.004. Epub ahead of print. PMID: 37597972.
12. Burk BG, Donaldson V, Jackson CW, Cates ME, Birur B. Paliperidone-associated sialorrhea: a case report with review of current literature. *J Clin Psychopharmacol.* 2022 Sep-Oct 01;42(5):480-484. doi: 10.1097/JCP.0000000000001588. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35943409.
13. Gajwani P, Franco-Bronson K, Tesar GE. Risperidone-induced sialorrhea. *Psychosomatics.* 2001 May-Jun;42(3):276. doi: 10.1176/appi.psy.42.3.276. PMID: 11351120.