

Akut distonik reaksiyon

Volkan HANCI (*)

SUMMARY

Acute dystonic reaction

By means of acute dystonic reaction associated with dehydrobenzperidol administration in one case and metoclopramid administration in other case, we discussed about the general properties of the treatment protocol of acute dystonic reaction and the side effects of dehydrobenzperidol and metoclopramid.

Key words: Acute dystonic reaction, dehydrobenzperidol, metoclopramid

Anahtar kelimeler: Akut distonik reaksiyon, dehidrobenzperidol, metoklopramid

Postoperatif bulantı ve kusma (PBK), yıllardır anestezi- nin en önemli problemlerinden biridir. Kapur ⁽¹⁾, 1991’de PBK için “Big Little Problem” tanımını kullanmıştır. Watcha ⁽²⁾ ise 2000 yılında Kapur’un bu tanımına değinirken, PBK için kendi görüşlerini “Big, Big Problem” tanımlaması ile özetlemiştir.

Postoperatif bulantı ve kusmayı önlemek için, bir olgumuzda dehidrobenzperidol (DHB), diğer olgumuzda ise metoklopramid tedavisi sonrasında gelişen akut distonik reaksiyon nedeniyle, akut distonik reaksiyonun genel özellikleri, tedavi yaklaşımı ve anestezi uygulamalarında sıkça kullandığımız dehidrobenzperidol ile metoklopramidin yan etkileri tartışılmıştır.

OLGULAR

Olgu 1: 37 yaşında, ASA I risk sınıfında, preoperatif dönemde devamlı kullandığı farmakolojik medikasyonu olmayan, bayan hasta. Elektif laparoskopik tüp ligasyonu operasyonu için tiopental sodyum, süksinil kolin indüksiyonu sonrası sorunsuz entübe edilen ve anestezi idamesinde N₂O, O₂ taşıyıcı gaz karışımı içerisinde isofluran kullanılan hastanın 25 dk. süren operasyon sırasında anestezi yönetimi sorunsuz seyretti. Ekstübasyonu takiben postoperatif dönemde bulantı ve kusma

gelişmesi üzerine 1.25 mg dehidrobenzperidol (DHB) intravenöz olarak yapıldı. İlacın yapılmasını takiben 15 dakika içerisinde boyunda kasılma, gözlerde sağa deviasyon, vücutta opistotonus duruşu meydana geldi. İlaç alındıktan 30 dk. sonra tüm vücutta seğirme tarzı yaygın kasılmalar, boyunda kasılma, disfazi, disfaji, hiperhidrozis gözlemlendi. Laboratuvar değerlendirmesinde; AST 48, ALT 84, LDH 335, CPK 246 olarak bulundu. Hastanın tablosu DHB’nin neden olduğu akut distonik reaksiyon olarak değerlendirildi. İntramusküler olarak biperidin uygulanan hastanın bulguları 45 dk. sonra geriledi ve 2 saat sonra tamamen normale döndü. Hasta ertesi gün sorunsuz olarak taburcu edildi.

Olgu 2: 16 yaşında ASA I, preoperatif dönemde herhangi bir ilaç kullanım öyküsü bulunmayan erkek hasta. Hidatik kist nedeniyle opere edilen hastada genel cerrahi servisindeki postoperatif takibinin ikinci gününde vücutta seğirme tarzı yaygın kasılmalar, boyunda kasılma, gözlerde deviasyon, disfazi, disfaji, parkinsonizm bulguları, hiperhidrozis, 37.8°C’ye kadar çıkan vücut ısısı gözlemlendi. Gönderilen laboratuvar değerlerinde AST 52, ALT 61, CPK 322 olarak bulundu. Tedavisi sefepim, metoklopramid ve omeprazol olarak düzenlenmiş olan hastanın tablosu, metoklopramidin neden olduğu akut distonik reaksiyon olarak değerlendirildi. Metoklopramid tedavisi durduruldu ve intramusküler olarak biperidin tedaviye eklendi. 1 saat sonra bulguları gerileyen hasta, 3 saat sonra tamamen normale döndü ve postoperatif takibi sorunsuz seyretti.

TARTIŞMA

Bulantı, öğürme ve kusma postoperatif dönemde genel, rejyonel ya da lokal anestezi sonrası gelişebilecek yakınmalar arasında en sık karşılaşılanlardandır. Bulantı, kusmaya yönelimin farkına varılması ile bütünleşmiş; öznel, hoş olmayan bir his olarak tanımlanır. Kusma ise gastroözofageal sfinkterin gevşemesi, diyafragmanın inmesi ve karın duvarı kaslarının güçlü bir şekilde kasılması ile birlikte mide içeriğinin ağızdan zorlu atılımıdır ⁽²⁾. Yapılan çalışmalarda, PBK sıklığı % 8-92 arasında değişmektedir ⁽³⁾. Jinekolojik girişimlerde ise bu sıklık % 58-77 gibi yüksek oranlara ulaşmaktadır ⁽⁴⁾.

Hızla gelişen anestezi biliminde PBK üzerine etkin, fe-

notiyazinler, butirofenonlar, antihistaminikler, antikolinerjikler, benzamidler gibi bir çok ajan kullanılmıştır (2, 5). Dehidrobenzperidol (DHB), butirofenon türevi nöroleptik bir ilaçtır. Moleküler yapısı haloperidole benzer. Dopamin reseptör antagonistidir. Santral sinir sisteminde nükleus kaudatus ve kemoreseptör trigger zonda (CTZ); serotonin, norepinefrin, ve dopamin reseptörlerinin aşımını etkiler (6,7). Droperidol düşük maliyet-etkinlik oranı ile dikkat çeken bir antiemetiktir. Çalışmalar, yetişkinlerde droperidolün ondansetron kadar güvenli ve etkili olduğu göstermiştir (8,9). Geniş, prospektif plasebo kontrollü bir çalışmada, 0.625 mg droperidol, 1.25 mg droperidol veya 4 mg ondansetron 2000 hastada PBK tedavisi amacıyla kullanılmış ve ilaçlar arasında PBK sıklığı açısından fark bulunamamıştır (9). Daha önemlisi, aynı çalışmada ilaçların yan etkileri arasında anlamlı farklılığa rastlanmamıştır. Bu bulgular Henzi ve ark. (10) tarafından 24 farklı droperidol kullanma rejimini içeren 76 çalışmanın sonuçlarının analiz ettiği bir meta-analiz ile de doğrulanmıştır.

DHB'ye bağlı gözlenen yan etkiler; lökopeni, nadiren aplastik anemi gibi hematolojik bozukluklar; ağız kuruluğu, üriner retansiyon, taşikardi gibi kolinerjik etkiler; periferik alfa adrenerjik reseptör blokajına bağlı özellikle hipovolemik hastalarda gözlenebilen hipotansiyon (11), hepatosellüler zedelenme, kolestatik sarılık gibi hepatik bozukluklar (6,7), QT uzaması, torsades des pointes gibi ileti bozuklukları (11-13), anjiödem gibi anafilaktik reaksiyonlar (14), dezoryantasyon, halüsinasyon, disfori, konvülsiyonlara eğilimde artış, ekstrapiramidal bozukluklar ve nöroleptik habis sendrom (6,11) olarak özetlenebilir.

Son yıllarda, droperidolün kardiyak yan etkileri sıklıkla tartışma konusu olmaktadır. Literatürde yüksek dozlarda droperidol ile artmış kardiyak morbidite ve mortalite; düşük dozda droperidol ile QT uzaması ve torsades des pointes sendromu tanımlanmıştır (13). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) verilerine göre Kasım 1997'den Ocak 2002'ye kadar olan sürede droperidole bağlı yan etki gözlenen 273 olgu ve droperidol ile ilişkili 89 ölüm bildirilmiştir. Fakat, bunlardan sadece 2 tanesi 2.5 mg veya daha az dozda droperidol verilmesi ile ilişkilidir. Ölümlerin büyük kısmında kullanılan droperidol dozu 25-250 mg arasında değişmektedir (12). Aynı raporda, torsades veya uzamış QT intervaline, ciddi yan etki gözlenen 127 hastanın 17'sinde rastlandığı bildirilmiştir. Kardiyak morbidite ise bu hastaların 74'ünde mevcut-

tur. Bu hastalardan 2.5 mg veya daha az droperidol kullanılan toplam 5 hastadan 2'sinde ventriküler taşikardi, 3'ünde ise torsades gözleendiği, tablonun hastalardan sadece birinde fatal sonuçlandığı belirtilmiştir (12).

İlaçların indüklediği torsades de pointes'in elektrofizyolojik mekanizması açık değildir. Bir serotonin reseptörü olan 5-hidroksitriptamin subtip 3'ün (5-HT₃) selektif antagonistlerini de içeren geniş bir yelpazedeki ilaç grubu da QT intervalini uzatıp, teorik olarak torsades de pointes nedeni olabilir (15). Dolasetronun aktif metaboliti olan hidrodolasetronun neden olduğu QT uzaması sağlıklı gönüllüler üzerindeki kontrollü klinik çalışmalarda gözlenmiştir (16).

Metoklopramid, benzamid türevi bir dopamin antagonistidir. Farmakolojik etki profili ana hatları ile nöroleptik ilaçlara benzemekte ve onlar gibi kemoreseptör trigger zonu (CTZ) inhibe ederek güçlü antiemetik etki yapmaktadır (17). Henzi ve ark. (18) 1999 yılında, metoklopramidin 18 değişik rejiminin kullanıldığı 3260 hastadan ve toplam 66 çalışmanın sonuçlarından oluşan meta analizlerinde; metoklopramidin yaklaşık 40 yıldan beri PBK'de etkin olarak kullanıldığını ve ucuz olduğunu, diğer antiemetiklerin metoklopramide belirgin üstünlüklerinin olmamasına karşın pahalı olduklarını; metoklopramidin yan etkilerinden ekstrapiramidal semptomların çocuklarda hiç rapor edilmediğini, erişkinlerde ise PBK'de kullanılan düşük dozlarda bunun nadir olduğunu; sedasyon, halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi dışında taşikardi, güçsüzlük gibi yan etkilerin de rapor edildiğini, ama bunların plasebo ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediğini bildirmişlerdir.

Metoklopramidin en sık gözlenen yan etkileri uyuşukluk, ağız kuruluğu, konstipasyon, ishal, halsizlik ve ciltte alerjik döküntülerdir. Bazen ajitasyon, methemoglobinemi, dilde ve orbitada ödem yapabilir. Uzun süreli veya yüksek dozda kısa süre kullanıldığında, distonilere ve parkinsonizm benzeri tremor, rijidite ve akineziye neden olabilir. Uzun süre kullanımı tardif diskineziye neden olabilir. Akatizi şeklinde diskinezinin hızlı iv. enjeksiyonu sonrası akut olarak gözlenebileceği belirtilmiştir. Epileptik hastalarında nöbet aktivitesini başlatabileceği, feokromositomalı hastalarda hipertansif krize neden olabileceği için bu hasta gruplarında kullanılmamalıdır. Sedatif ilaçların, nöroleptik ilaçların ve trisiklik antidepressanların etkinlik ve toksisitesini artırdığı için bu ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. MAO inhibitör-

lerinin de metoklopramidin toksisitesini artırdığı bilinmektedir (17).

Temel farmakolojik etkilerin uzantısı ve şiddetlenmiş şekli olarak kabul edilen ekstrapiramidal yan etkiler, bazal gangliyonların dopaminerjik reseptörlerinin blokajı sonucunda oluşur. Antidopaminerjik etkinliği güçlü ve antikolinergik etkinliği düşük ilaçlarla daha belirgin olarak meydana gelir. Dört tip ekstrapiramidal yan etki tanımlanmaktadır; akut distonik reaksiyonlar, akatizi, parkinsonizm ve tardif diskinezi (6,7,14).

Akut distonik reaksiyon ilaçların verilmesinden birkaç saat ile birkaç gün veya hafta sonra oluşabilmektedir. Çocuklarda ve genç erişkinlerde yaşlılara, bayanlarda erkeklere oranla daha sık gözlenmektedir. Göz, dil, yüz, ağız, boyun ve sırt kaslarında devamlı kas spazmı, buna bağlı olarak displastik tortikolis, boyunda hiperekstansiyon (opistotonus), perioral spazm, mandibüler tik, oküler kriz, disfaji, disfazi ve nadiren laringospazm oluşur (6,7,14). Laringeal disfonksiyon, ilaçların neden olduğu anjionörotik ödeme eşlik edebileceği gibi akut distoni belirtilerinden biri olarak da ortaya çıkabilmekte ve genellikle dispne ile kendini belli etmektedir (19).

Spastik belirtilerle birlikte hiperhidroz, solukluk ve belirgin anksiyete gözlenir. Hastalarda anksiyete nedeniyle taşikardi gözlenebilir. Geri dönüşümlü reaksiyonlar olmakla birlikte, difenhidramin, benzotropin, biperidin, triheksifenidil gibi santral antikolinergik antiparkinson ilaçlar ve diazepamla bu belirtiler düzeltilebilir. Bununla beraber, difenhidramin ve diazepam da akut distonik reaksiyona neden olabilmektedir (6,7,19-21).

Akut distonik reaksiyon nöroleptikler, ranitidin (22,23), eritromisin, kokain, fenobarbital, sisaprid, buspiron, fluvoksamin, metoklopramid (24,25) ve verapamil (26) gibi ilaçlarla ortaya çıkabilmektedir. Granisetron uygulaması ile kesinlikle ilişkili olan herhangi bir ekstrapiramidal etki ise rapor edilmemiştir (27). Droperidol uygulanan hastaların çok düşük bir yüzdesinde ekstrapiramidal bulgular oluşur. Literatürde droperidolün 0.65 mg gibi düşük dozlarında bile ekstrapiramidal reaksiyonlar tanımlanmıştır (6). İlk olgumuzda da 1.25 mg gibi düşük bir droperidol dozu ile ekstrapiramidal yan etkiler gözlenmiştir.

İntravenöz ve intramusküler uygulama dışında epidural droperidol uygulanması sonrasında da ekstrapiramidal

reaksiyonlar tanımlanmıştır. Yotsui ve ark., postoperatif bulantı ve kusmayı önleme amacıyla epidural droperidol kullandıkları iki hastada ekstrapiramidal belirtiler rapor etmişler, ancak bu reaksiyonları hastalara postoperatif antiemetik amaçlı, intravenöz yoldan verilen droperidol ve metoklopramid ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir (28). Shimada ve ark. ise, kronik ağrı tedavisi amacıyla 2.5 mg gün⁻¹ üstünde epidural yoldan droperidol uyguladıkları 3 hastada akut distonik reaksiyon gözlemiş ve oluşan bu yan etkileri kullandıkları yüksek doz droperidole bağlamışlardır (29).

Metoklopramidin neden olduğu ekstrapiramidal yan etkilerin oluşma sıklığı ise 1/500 olarak hesaplanmıştır ve ailesel bir özellik gösterdiğini iddia eden yayınlar mevcuttur (30).

Akut distonik reaksiyonların butirifenonlarla nadiren oluşan nöroleptik habis sendrom ile ayırıcı tanısı önem taşır. Nöroleptik habis sendrom klinik olarak habis hipertermiye benzemekle birlikte, oluşma mekanizmaları farklıdır. Nöroleptik habis sendromda ateş, kas rijiditesi, akinezi, bilinç bulanıklığı, dispne, titreme ve otonomik instabilite ile birlikte taşikardi, kardiyak aritmiler, kan basıncı değişiklikleri, lökositoz, serumda hepatik transaminaz ve kas kreatin fosfokinaz düzeyi artışı mevcuttur. Malnütrisyon, dehidratasyon, fiziksel egzersiz oluşumunu tetikleyebilecek risk faktörleri olarak belirtilmektedir. Fatal seyredebilir, mortalite oranı yaklaşık % 20'dir. Mekanik soğutma, nöroleptiğin kesilmesi, kas gevşeticiler, dantrolen, diazem ve bromokriptin (2-20 mg iv. 4x1) gibi dopaminerjik agonistler sağaltımda kullanılabilir (6,7,11).

Bu olgulardan yola çıkarak, antiemetik olarak önemli bir yere sahip olan ve sık kullanılan metoklopramid ve droperidolün ender gözlenen, hasta için çok rahatsız edici olan, ancak uygun tedavi ile hızla düzelen ekstrapiramidal yan etkilere sahip olduğunu vurgulamak isteriz.

KAYNAKLAR

1. Kapur PA: The big "little problem". Anesth Analg 73:243-245, 1991.
2. Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. Anesthesiology 77:162-184, 1992.
3. Camu F, Lauwers MH, Verbessem D: Incidence and aetiology of postoperative nausea and vomiting. Eur J Anaesthesiol 9(suppl 6):25-31, 1992.
4. Andrews PLR: Physiology of nausea and vomiting. Br J Anaesth

69(suppl 1):2-19, 1992.

5. Lerman J: Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 69(suppl 1):24-32, 1992.

6. Miller R: Droperidol. In *Anesthesia*, 5th edition, eds. Cucchiara RF, Miller DE, Reves GJ, Roizen MF, Savarese JJ: Churchill Livingstone, Inc, 257-259, 2000.

7. Kayaalp SO: Nöroleptik İlaçlar. In *Tıbbi Farmakoloji* ed. Kayaalp SO. Feryal matbaası, Ankara, 1862-1874, 1995.

8. Tang J, Watcha MF, White PF: A comparison of costs and efficacy of ondansetron and droperidol as prophylactic antiemetic therapy for elective outpatient gynecologic procedures. *Anesth Analg* 83:304-313, 1996.

9. Fortney JT, Gan TJ, Graczk S ve ark: A comparison of the efficacy, safety, and patient satisfaction of ondansetron versus droperidol as antiemetics for elective outpatient surgical procedures. S3A-409 and S3A-410 Study Groups. *Anesth Analg* 86:731-738, 1998.

10. Henzi I, Sonderegger J, Tramer MR: Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 47:537-551, 2000.

11. Anagnostou JM, Stoelting RK: Complications of Drug Used in Anesthesia. In *Anesthesia & Perioperative Complications*, second edition, eds. Benumof J, Saidman L, Mosby Inc, St Louis, Missouri, 161-191, 1999.

12. Bailey P, Norton R, Karan S: The FDA Droperidol Warning: Is It Justified? *Anesthesiology* 97:288, 2002.

13. Drolet B, Zhang S, Deschenes D ve ark: Droperidol lengthens cardiac repolarization due to block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10:1597-1604, 1999.

14. Palombaro JF, Klingelberger CE: Angioedema Associated With Droperidol Administration. *American College of Emergency Physicians* 27:379-381, 1996.

15. Passman R, Kadish A: Polymorphic ventricular tachycardia, long Q-T syndrome, and torsades de pointes. *Med Clin North Am* 85:321-341, 2001.

16. Zofran [package insert]: Research Triangle Park : GlaxoSmithKline; 2000.

17. Kayaalp SO: Emetik ve Antiemetik İlaçlar. In *Tıbbi Farmakoloji* ed. Kayaalp SO. Feryal matbaası, Ankara, 3210-3230, 1995.

18. Henzi I, Walder B, Tramer MR: Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized, placebo - controlled studies. *Br J Anaesth* 83(5):761-771, 1999.

19. Nielsen AS, Mors NP, Afdeling B ve ark: Atypical acute dystonia. *Ugeskr Laeger* 160(51):7441-7442, 1998.

20. Etzel JV: Diphenhydramine-induced acute dystonia. *Pharmacotherapy* 14(4):492-496, 1994.

21. Hooker EA, Danzl DF: Acute dystonic reaction due to diazepam. *J Emerg Med* 6:491-493, 1988.

22. Kapur V, Barber KR, Peddireddy R: Ranitidine-induced acute dystonia. *Am J Emerg Med* 17(3):258-260, 1999.

23. Wilson LB, Woodward AM, Ferrara JJ: An acute dystonic reaction with long-term use of ranitidine in an intensive care unit patient. *J La State Med Soc* 149(1):36-38, 1997.

24. Palop V, Jimenez MJ, Catalan C ve ark: Acute dystonia associated with fluvoxamine-metoclopramide. *Ann Pharmacother* 33(3):382, 1999.

25. Hagen EM, Farbu E, Bindoff: Acute dystonia caused by Metoclopramide (Afiþran) therapy. *Tidsskr Nor Laegeforen* 121(18):2162-2163, 2001.

26. Pina MA, Ara JR, Ramirez A, ve ark: Verapamil and acute dystonia. *J Clin Pharm Ther* 23:79-80, 1998.

27. Granisetron Hydrochloride: (003157) Mosby's Drug Consult Copyright © Mosby, Inc. 2002.

28. Yotsui H, Matsunaga M, Katori K, ve ark: Extrapyramidal reactions after epidural droperidol. *Masui* 49:1152-1154, 2000.

29. Shimada J, Akama Y, Tase C, ve ark: Problems of epidural droperidol administration. *Masui* 43:1248-1250, 1994.

30. Guala A, Mittino D, Ghini T, ve ark: Are metoclopramide dystonias familial? *Pediatr Med Chir* 14:617-618, 1992.