

Düşük doz meperidin uygulamasına bağlı konvülsiyon: Olgu sunumu

Convulsion due to application of low dose meperidine: a case report

Halit ÖZKAYA,¹ Abdullah Barış AKCAN,¹ Gökhan AYDEMİR,¹ Mert AKBAŞ²



Özet

Meperidin pediatrikte çeşitli durumlarda kullanılan opioid analjeziktir. Meperidinin aktif metaboliti olan normeperidin merkezi sinir sistemi üzerine uyarıcı etkilidir. Meperidinin iritabilite, hiperrefleksi, tremor, miyoklonus ve nadiren konvülsif nöbete yol açabildiği literatürde yer almaktadır. Bu risk özellikle yüksek meperidin dozunda, hepatik enzimleri indükleyen ilaç kullanımında, böbrek yetersizliğinde ve nöbet eşiğini düşüren fenotiazinlerin kullanımı durumunda artmaktadır. Böbrek işlevi normal hastalarda meperidin kullanımına bağlı konvülsif nöbet literatürde nadir olarak bildirilmektedir. Femur kırığına bağlı şiddetli postoperatif ağrıları olan ve bu amaçla tedavide düşük doz meperidine kullanılan ve meperidine bağlı tonik-klo-nik konvülsif nöbet geçiren böbrek fonksiyonları normal 10 yaşındaki erkek hastayı sunmayı uygun bulduk.

Anahtar sözcükler: Meperidin; nöbet; opioid analjezikler.

Summary

Meperidine is an opioid analgesic used in a variety of clinical situations. The active metabolite, normeperidine, is a central nervous system excitatory agent and has the ability to cause irritability, hyperreflexia, tremor, myoclonus and seizures. Previously identified risk factors for the development of meperidine-related seizures include renal failure, high meperidine dosages, and co-administration of hepatic enzyme inducing medications or phenothiazines which decreases seizure threshold. Patients with normal renal function rarely manifest seizure activity when given meperidine. Here we report a 10 year old boy with a femur fracture who had normal renal function. We used low dose meperidine due to post operative pains.

Key words: Meperidine; seizures; analgesics opioid.

¹GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, Antalya

¹Department of Pediatrics, GATA Haydarpaşa Teaching Hospital, Istanbul, Turkey

²Department of Anesthesiology, Division of Algology, Akdeniz University, Faculty of Medicine, Antalya, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted) 18.06.2011 Düzeltme sonrası kabul tarihi (Accepted after revision) 18.10.2011

İletişim (Correspondence): Dr. Abdullah Barış Akcan. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, 34668 İstanbul, Turkey.

Tel: +90 - 216 - 542 20 20 **e-posta (e-mail):** barisakc@hotmail.com

Giriş

Meperidin, hızlı ve etkin bir opioid analjezik ilaçtır. ABD ve Kanada'da genellikle meperidin ya da ticari adı olan Demerol olarak bilinir. Meperidin kristallendirilerek saflaştırılır. Analjezik etkisi morfine göre 10-15 kat daha azdır. Solunum sistemi üzerine zararlı etkisi yoktur. Morfinden farklı olarak analjezik etkiyle beraber spazmolitik etkisi de vardır. 100 mg meperidin 10 mg morfine eşdeğerdir.^[1]

Meperidin uzun etkili bir narkotik analjeziktir. Özellikle kas iskelet kaynaklı ağrılarda, baş ağrılarında, kanser ağrılarında, lomber disk hernilerinde, her türlü postoperatif ağrıda, sedasyon analjezi uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır.^[1] Meperidin metaboliti olan normeperidinin analjezi, sedasyon etkileri yanında sinirlilik, hiperrefleksi, tremor, miyoklonus, nadiren generalize tonik klonik nöbet ve merkezi sinir sistemi yan etkileri bildirilmiştir.^[2] Meperidin'in bütün metabolitleri böbrekten metabolize olmaktadır. Bu nedenle özellikle yüksek doz meperidin kullanılan hastalarda veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yan etkilere rastlanmaktadır.^[2] Olgumuzda düşük doz meperidine bağlı olarak konvülsif nöbet meydana geldi. Böbrek fonksiyonları da normal olduğu için olguyu sunmayı uygun gördük.

Olgu Sunumu

On yaşındaki erkek hasta sağ femur kırığı nedeni ile ortopedi ve travmatoloji kliniğinde ameliyat edildi. Özgeçmişinde herhangi bir özelliği bulunmayan hastanın vital bulguları stabildi. Hastamız son adet tarihine göre 39 haftalık olarak sezeryan ile doğmuştu. 1. ve 5. dk Apgar skorları 9 ve 10'du. Nöromotor gelişim öyküsünde zamanında başını dik tuttuğu, destekli ve desteksiz oturduğu, emekleme, yürüme ve konuşmaya beklenen zamanlarda başladığı öğrenildi. Febril konvülsiyon ve epilepsi öyküsü yoktu. Bu yaşına kadar herhangi bir nörolojik hastalık veya havale geçirmemişti ve tamamen sağlıklı idi.

Hastanın fiziki muayene bulguları şöyle idi: Nabız 90/dk ritmik, vücut ısısı 36.5°C aksiler, tansiyon 110/75 mmHg, kilo 34 kg (%50 persentil), boy 137 cm (%50 persentil). Herhangi bir böbrek enfeksiyonu geçirmemişti ve böbrek fonksiyon testleri normal idi. Hastamızın vital bulguları (ateş, nabız, tansiyon

arteriale) normaldi. Hastanın sistemik muayenesinde ameliyat edilmiş femur kırığı dışında patolojik bulguya rastlanmadı. Ameliyat sonrası ağrıları olan hastaya öncelikle 60 mg/kg parasetamol 4 dozda uygulandı. 1 saat sonra ağrıları geçmeyen hastaya 10 mg/kg ibuprofen uygulandı. 1 saat sonra bununla da ağrıları düzelmeyen hastaya çok ağrı çektiğini belirtmesi üzerine hasta monitörlene edilerek intravenöz (İ.V.) 100 cc izotonik içinde 25 mg meperidin (pethidine HCL, Aldolan ampül 100 mg/2 ml 30 dk'da infüzyon tarzında uygulandı. İnfüzyon sonrası ağrısının hafiflediğini ifade eden hasta, yaklaşık 30 dk sonra kasılmaya ve tonik klonik nöbet geçirmeye başladı. Konvülsif nöbet esnasında hastanın hava yolu açıklığı devam ettirildi, solunum desteği sağlandı ve entübasyona hazırlık yapıldı. Nöbet 0.3 mg/kg İ.V. diazepam yavaş infüzyonu ile durduruldu. Bu esnada bakılan kan şekeri normal sınırlar içerisinde idi. Hastanın EKG'si çekildi ve normal olarak yorumlandı. Çekilen manyetik rezonans görüntüleme patolojik bulguya rastlanmadı. Hasta nöbetten 5 yıl sonrasına kadar 6 aylık periyotlar ile izlendi. Bu dönemde herhangi bir nöbeti olmadı. Halen nöroloji polikliniğimizde takip edilmektedir. Olgunun ailesinden "bilgilendirilmiş olur" alınmıştır.

Tartışma

Petidin ilk defa sentetik opiyad olarak potansiyel antispazmotik olarak eczacı Otto Eislib tarafından 1932 yılında sentez edilmiştir.^[3] Petidin orta ve şiddetli ağrıda kullanımı endikedir. Hidroklorid tuzu tablet, şurup olarak veya parenteral kullanımı mevcuttur. 20. yüzyılın büyük bir bölümünde petidin ilk tercih edilen opiyad idi. 1983 yılında doktorlar petidini %60 akut ağrıda ve %22 kronik şiddetli ağrıda reçete ettiler.^[4]

Petidin morfin ile kıyaslanırsa daha güvenlidir, daha az bağımlılık riski taşır. Özellikle billiyer spazm ve renal kolikte antispazmolitik etkisinden dolayı morfine üstünlüğü vardır.

Petidin nöbetlere yol açabilmesi, delirium ve nöropsişik yan etkilerinin olmasından dolayı son zamanlarda daha az tercih sebebi olmuştur. Sadece özel endikasyonlarda kullanılmaktadır.^[5] Bazı ülkeler, örneğin Avusturya kullanımına sıkı denetim getirmiştir. Bununla birlikte birçok hekim hala peti-

dini opioid olarak ilk sırada kullanmaktadır.

Petidin monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile birlikte kullanılır ise şiddetli ve tehlikeli reaksiyonlara yol açabilir (örn. furazolidon, izokarboksazid, moklobemid, fenelzin, prokarbazin, selejilin, tranilsipromin). Bu reaksiyonlar ajitasyon, deliriyum, baş ağrısı, konvülsiyonlar ve/veya hipertermi olabilir. Bu reaksiyonların sebebi serebral serotonin konsantrasyon artışıdır. Petidinin reaksiyona girdiği diğer ilaç grupları kas relaksanları, bazı antidepresanlar, benzodiazepinler ve alkoldür. Petidin ayrıca karaciğer ve böbrek hastalığı olanlarda, nöbet veya epilepsi öyküsü olanlarda, prostat veya üriner retansiyon problemi olanlarda, hipotroidizmi ve astımı olanlarda ve Addison hastalığı olanlarda kullanımı relatif olarak kontrendikedir. Petidinin istenmeyen yan etkileri bulantı, kusma, sedasyon, sersemlik, terlemedir.

Diğer opioidlerin aksine miyozise yol açmaz. Aşırı dozda kas seyirmesi, solunum depresyonu, soğuk cilt, havale, hipotansiyon ve komaya yol açabilir. Serotonin sendromu birlikte selektif serotonin geri emilimini inhibe eden ilaç kullanımında veya mono amino oksidaz enzim inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında meydana gelir. Parenteral petidin kullanan hastalarda kronik olarak ilaç kullanılır ise ilacın plazma metaboliti olan normeperidine birikimine bağlı olarak konvülsif nöbetler bazen gözlenebilir. Oral veya parenteral aşırı doz kullanımı ölümlere yol açabilir.^[6,7]

Ameliyat sonrası dönemde kullanılan analjeziklerden birisi de meperidindir. Pediatrik yayınlara 25 mg gibi düşük dozlarda meperidine bağlı merkezi sinir sistemi yan etkilerinden birisi olan konvülsiyon literatürde bildirilmemiştir. Olgumuzda düşük doz meperidin ile konvülsif nöbet oluşumu yanında, nöbet oluşumuna predispozisyon oluşturabilecek geçirilmiş nöbet hikayesi, febril konvülsiyon öyküsü, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi ek hastalıklarda mevcut değildi. Ayrıca nöbetten 5 yıl sonrasına kadar izlenen hastada tekrarlayan nöbet aktivitesinin olmadığı görüldü.

Meperidin ana yıkım yoluyla inaktif metabolite ve ikinci yıkım yolu olan N-metilasyon ile de metaboliti olan normeperidine indirgenme şeklinde olmak

üzere iki ana metabolik yolla vücutta yıkıma uğramaktadır. Normeperidin meperidine göre analjezik etkisi yarı yarıya az iken nörotoksik etkisi iki kat daha fazladır.^[8] Tekrarlayan kullanımı ile sinir sistemi yan etkilerinin görülme oranı artmaktadır.^[9]

Meperidinin metaboliti olan normeperidinin prokonvülsif etkisi hala tam anlamıyla anlaşılammıştır. Presinaptik sonlanmalarda serotonin geri emilimini inhibe etmesiyle merkezi sinir sistemi yan etkileri açıklanmaktadır.^[10] Meperidinin konvülsif nöbet oluşturabilme potansiyelinden dolayı kullanımı giderek azalmaktadır.^[11] Yapılan çalışmalarda 10 mg/kg/gün'ü aşan, uzun süreli kullanımlarda hastaların %12'sinde merkezi sinir sistemi yan etkilerine rastlanmaktadır.^[12]

Meperidine bağlı konvülsif nöbet oluşumunun tetiklenmesi bazı nedenlere bağlıdır. Yüksek meperidin dozu (yetişkinde 1200 mg/gün'ü geçen dozlarda (çocuklarda yüksek doz için bir miktar belirtilmemiştir), böbrek yetersizliği, idrarı alkalileştiren ilaç kullanımı (meperidin atılımını geciktirir), hepatik enzimleri indükleyen ilaç kullanımı (meperidinin metabolizma hızını artırır) ve aynı anda nöbet eşiğini düşüren ilaç kullanımı (fenotiazinler).^[13] Olgumuzda sayılan risk faktörlerinin hiç birisi mevcut değildi.

Meperidine bağlı konvülsif nöbette, yoksunluk sendromuna neden olabileceği nedeni ile nalakson kullanılmamalı bunun yerine benzodiazepinler kullanılmalıdır.

Meperidin hasta kontrollü analjezide yıllardır ameliyat sonrası dönemde kullanılmaktadır.^[2] Kuzey Amerikada meperidinin konvülsif nöbet yapabilme yan etkisi bilinmesine rağmen ameliyat sonrası analjezide en sık kullanılan narkotik analjeziktir.^[2,3]

Böbrek işlev bozukluğu olmayan genç hastalarda da yüksek doz meperidin kullanımına bağlı konvülsif nöbet olguları bildirilmiştir.^[2,7,8] Düşük dozlarda uzun süreli meperidin kullanımına bağlı kümülatif olarak fazla dozlardan dolayı konvülsif nöbet olguları bildirilmiştir.^[2,9]

Sonuç olarak, pediatrik ameliyat sonrası dönemde yaygın olarak kullanılan narkotik analjezik ajanlar-

dan meperidinin nadir görülen konvülsif yan etkisi böbrek yetersizliği gibi predispozan bir etken olmadan da ya da kümülatif olarak yüksek doz olmadan da düşük dozlarda oluşabilir. Pediatride meperidin kullanırken konvülsif nöbet oluşumunu tetikleyebilecek faktörler gözden geçirilmeli, özellikle pediatri- de meperidin kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Kaynaklar

1. Barsan WG, Tomassoni AJ, Seger D, Danzl DF, Ling LJ, Bartlett R. Safety assessment of high-dose narcotic analgesia for emergency department procedures. *Ann Emerg Med* 1993;22(9):1444-9.
2. Beaulé PE, Smith MI, Nguyen VN. Meperidine-induced seizure after revision hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004;19(4):516-9.
3. Michaelis M, Schölkens B, Rudolphi K. An anthology from Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2007;375(2):81-4.
4. Kaiko RF, Foley KM, Grabinski PY, Heidrich G, Rogers AG, In-turrisi CE, et al. Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *Ann Neurol* 1983;13(2):180-5.
5. Donna Wong (2002-03-15). "Notes on Meperidine". Wong on Web Papers. Elsevier. <http://www.mosbysdrugconsult.com/WOW/op024.html>. Retrieved 2007-04-13.
6. Baselt R. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 8th ed. Foster City, CA: Biomedical Publications; 2008. p. 911-4.
7. Package insert for meperidine hydrochloride. Boehringer Ingelheim, Ridgefield, CT: 2005.
8. Goetting MG, Thirman MJ. Neurotoxicity of meperidine. *Ann Emerg Med* 1985;14(10):1007-9.
9. Latta KS, Ginsberg B, Barkin RL. Meperidine: a critical review. *Am J Ther* 2002;9(1):53-68.
10. Gordon DB, Jones HD, Goshman LM, Foley DK, Bland SE. A quality improvement approach to reducing use of meperidine. *Jt Comm J Qual Improv* 2000;26(12):686-99.
11. Simopoulos TT, Smith HS, Peeters-Asdourian C, Stevens DS. Use of meperidine in patient-controlled analgesia and the development of a normeperidine toxic reaction. *Arch Surg* 2002;137(1):84-8.
12. Marinella MA. Meperidine-induced generalized seizures with normal renal function. *South Med J* 1997;90(5):556-8.
13. Kussman BD, Sethna NF. Pethidine-associated seizure in a healthy adolescent receiving pethidine for postoperative pain control. *Paediatr Anaesth* 1998;8(4):349-52.