

Metoklopramid kullanımına bağlı gelişen akut distoni: Bir vaka takdimi

Avidan Kızılelma¹, Özlem Tekşam², Göknur Haliloğlu³

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Araştırma Görevlisi, ²Pediyatri Öğretim Görevlisi, ³Pediyatri Doçenti

SUMMARY: Kızılelma A, Tekşam Ö, Haliloğlu G. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Acute dystonia caused by metoclopramide: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 162-164.

Metoclopramide, a drug with antidopaminergic effects, is used as a prokinetic agent to increase upper gastrointestinal tract motility and as an antiemetic agent. It is widely used in the pediatric population, in which adverse effects are most commonly seen, even at recommended doses. The primary side effect is acute extrapyramidal reactions requiring acute intervention. We present a 13-year-old boy admitted to our pediatric emergency department with acute dystonia precipitated by therapeutic dose of metoclopramide. Metoclopramide-induced dystonia is frightening both for the patient and the family. Therefore, it is important that the physician prescribing metoclopramide be aware of these potential side effects and their treatment.

Key words: metoclopramide, dystonia, child.

ÖZET: Metoklopramid, üst gastrointestinal sistem motilitesini arttırmak için prokinetik bir ajan olarak ve kusmayı engellemek için antiemetik olarak kullanılan antidopaminergik etkili bir ilaçtır. Çocuklarda çok sık kullanılmakta ve yan etkilere en çok bu dönemde rastlanmaktadır. En önemli yan etkisi acil tedavi gerektiren akut ekstrapiramidal semptomların varlığıdır. Bu yazıda, çocuk acil polikliniğine uygun dozda metoklopramid kullanmakta iken akut distonik reaksiyon gelişmesi nedeniyle başvuran 13 yaşındaki bir erkek hasta sunulmuştur. Metoklopramidin neden olduğu akut distoni, hastalar ve aileleri için korkutucudur. Bu nedenle, bu ilacı yazan doktor tarafından gelişebilecek yan etkilerin ve tedavisinin iyi bilinmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: metoklopramid, distoni, çocuk.

Çocukluk çağında akut başlayan ekstrapiramidal semptomlar tıbbi acil olarak kabul edilirler ve hemen tedavi edilmeleri gerekir. Ekstrapiramidal semptomlar arasında, distonik reaksiyonla seyreden diskinezi, akatizi, akinezi, parkinsonizm ve tardif diskinezi yer almaktadır. Bu semptomların dopamin reseptör antagonisti özelliği olan ilaçların kullanımına ikincil olarak gelişebildiği ise uzun zamandan beri bilinmektedir. Daha çok prokinetik bir ajan olarak kullanılan metoklopramid bu ilaçların başında gelir¹.

Metoklopramid, santral ve periferik antidopaminergik etkisi olan selektif dopamin reseptör (D2-R) antagonistidir. Çocuklarda en sık gastroösofageal reflünün tedavisinde, kemoterapi alan hastalarda ya da gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında karşılaşılan bulantı ve

kusmalarda antiemetik olarak kullanılan bir ilaçtır^{1,2}. Ekstrapiramidal semptomlar en sık görülen yan etkileridir. Özellikle yüz, boyun ve sırt kaslarında kontraksiyonlar, opistotonus, tortikolis, okulogirik kriz, dizartri ve trismus ile kendini gösteren akut distonik reaksiyon ile birlikteliği sık olarak bildirilmiştir. Ancak diğer ekstrapiramidal semptomlar da metoklopramid kullanımına ikincil olarak gelişebilmektedir. Akut distonik reaksiyonların tedavisinde difenhidramin (1 mg/kg oral, intravenöz veya intramüsküler), biperiden (5 mg) ve prometazin (25-50 mg) kullanılmaktadır^{3,4}.

Bu yazıda çocuk acil polikliniğine terapötik dozda metoklopramid kullanmakta iken akut distonik reaksiyon gelişmesi nedeniyle başvuran bir vaka sunulmuş ve özellikle pediatrik

yaş grubunda bu ve benzeri ilaçların olması muhtemel yan etkilerinin iyi bilinmesi ve ilacın getirdiği faydalar yanında risklerinin de göz önünde bulundurularak hastalara önerilmesi gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

Vaka Takdimi

On üç yaşındaki erkek hasta boyunda, çenede ve kollarda kasılma, konuşmada güçlük şikayeti ile çocuk acile başvurdu. Hastanın hikayesinde üç gün önce kusma şikayetinin olduğu ve bu nedenle gittikleri bir doktor tarafından günde 0.5 mg/kg (üç dozda) metoklopramid tedavisi verildiği, tedavi sonrası kusmalarının azaldığı, ancak hastaneye başvurmadan yarım saat kadar önce boyunda kasılmalarının başladığı ve giderek arttığı öğrenildi. Yapılan ilk değerlendirme sırasında hastanın bilinci açık ve oldukça endişeli görünümdeydi. Kan basıncı 120/70 mmHg, nabız 92/dk, solunum sayısı 18/dk olup ateşi yoktu. Fizik muayenesinde trismus, konuşma güçlüğü, kollarda distonik hareketleri saptandı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Hastanın muayenesi tamamlanırken dakikalar içinde istemsiz hareketlerinin arttığı ve opistotonik postürün geliştiği görüldü. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, elektrolit, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde herhangi bir anormallik saptanmadı.

Hastanın şikayetlerinin ani başlaması ve daha önce benzer şikayetinin olmaması nedeniyle akut distonik reaksiyonun kullanmakta olduğu metoklopramide bağlı olarak geliştiği düşünüldü. Bu nedenle metoklopramid tedavisi kesilerek, hastaya 5 mg biperiden intramusküler yapıldı. Semptomların enjeksiyon sonrası yaklaşık on dakika kadar kısa bir süre içinde dramatik olarak kaybolduğu gözlemlendi. Sekiz saat izlemden sonra ertesi gün kontrole gelmek üzere gönderildi. Kontrolde fizik muayenesi tamamen normal olan hastanın semptomlarının tekrarlamadığı öğrenildi. Hastaya bu grup ilaçlardan bir daha kullanmaması önerildi.

Tartışma

Metoklopramid, çocuklarda prokinetik bir ajan olarak üst gastrointestinal sistem motilitesini arttırması ve mide boşalmasını hızlandırması nedeniyle gastroösofageal reflünün tedavisinde ve kemoreseptör tetikleyici bölgedeki dopamin reseptör antagonizması nedeniyle kusmanın önlenmesinde kullanılan bir ilaçtır. Etkisi

intravenöz verildiğinde 1-3 dakikada, oral verildiğinde 15-20 dakikada çıkmaktadır. Yarı ömrü dört saattir^{5,6}.

Ekstrapiramidal yan etkileri dopamin reseptör antagonizmasına bağlı olarak gelişir. Çocuklarda sık kullanılmasına rağmen, yan etkilere bağlı semptomlar aile fark edinceye kadar kendiliğinden saatler içinde düzelebildiğinden kliniğe başvuran hasta sayısı azdır. Ekstrapiramidal bulgu görülme sıklığı %0.2-25 arasında değişmektedir. İlaça bağlı bu etkiler doza bağımlı olarak değil, idiosenkrazik olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle tedavi dozlarında dahi yan etkiler ortaya çıkabilir. Ancak yan etkilerin, önerilen dozun üzerine çıktığında daha sık ortaya çıktığı ve tekrarlayan dozlarda birikici etkisinin olduğunu bildiren yazılar da vardır^{1,6,7}. Ayrıca iki ailedeki dört vakada metoklopramide bağlı ekstrapiramidal yan etkilerin bildirilmesi nedeniyle, metoklopramide bağlı akut distonik reaksiyon gelişmesinin ailevi olabileceği; bu nedenle aile bireylerinden herhangi birinde gelişmiş distoni hikayesi varlığında aynı ailedeki diğer bireylerde de metoklopramidin uygulanmaması gerektiği önerilmektedir⁸. Başka bir çalışmada ise metoklopramid sonrasında akut distonik reaksiyon gelişen iki hastada homozigot sitokrom P 450_{2D6} gen polimorfizmi olduğu gösterilmiştir⁹.

Metoklopramide bağlı olarak gelişen ekstrapiramidal reaksiyonların sıklığını araştıran bir çalışmada semptomların, en çok ilacın alımından sonraki 24 saat içinde (%63), %94'ünün de ilk 72 saat içinde geliştiği görülmüştür. Bu çalışmada ekstrapiramidal etkilerin yaşa ve cinse bağlı olarak değişmediği tespit edilmiştir³.

Tardif diskinezi, metoklopramidin özellikle küçük çocuklarda distoni ve diskineziye oranla daha az sıklıkta görülen bir yan etkisidir. Tardif diskinezi gelişmesi için yüksek doz ve uzun süreli kullanımın risk faktörü olduğu bildirilmiştir¹⁰.

Akut gelişen distonik reaksiyonların metoklopramide bağlı gelişip gelişmediğini belirlemek, akla gelmediği sürece zor olabilir ve bu nedenle diğer bazı hastalıklarla karıştırılabilir. Ülkemizden yapılan iki vaka takdiminde, atipik pnömoni tanısı konulan ve öksürük nöbetleri sırasında gelişen kusmaları nedeniyle metoklopramid başlanan bir hastada iki gün sonra opistotonus, ense sertliği ve disartri gelişince, öncelikli olarak ensefalit olabileceği düşünülmüş; ancak hastanın hikayesinden kullandığı ilacın öğrenilmesiyle

metoklopramide bağlı akut distonik reaksiyon olduğuna karar verilmiştir. Benzer şekilde kusma nedeniyle 0.5 mg/kg metoklopramid verilen diğer hastada da tedavinin üçüncü gününde baş ağrısı, akatizi, ense sertliği, okulogirik kriz, trismus, boyun kaslarında kasılma şikayetinin başlaması ve on gün önce yaralanma öyküsünün olması nedeniyle tetanoz düşünülmüştür. Ancak ilaç öyküsünün öğrenilmesinden sonra hastaya difenhidramin intravenöz (1 mg/kg) verilerek tüm semptomların gelebileceği izlenmiştir⁶.

Metoklopramid dışında distonik reaksiyonlara neden olan ilaçların listesi oldukça uzundur. Antihistaminikler, dekonjestanlar, ekspektoranlar ve antipiretiklerle birlikte olan kodein veya dekstrometorfan içeren karışımlar da terapötik dozlarda akut distonik reaksiyona neden olabilir. Epileptik çocuklarda da terapötik dozlardaki fenitoin ve karbamazepin sonrasında ilerleyici distoni geliştiği görülmüştür. Distoninin diğer nedenleri daha ileri yaşlarda ortaya çıkar ve genellikle primer hastalığın bir parçasıdır ve tedaviye de dirençlidir. Özellikle bu yaş grubunda ayırıcı tanısının hassasiyetle yapılması gerekmektedir¹¹⁻¹⁶.

Hastamızda metoklopramidin yan etkileri terapötik dozda kullanmakta iken 48-72. saatler arasında ortaya çıkmıştır. Bizim hastamızda bulguların ani başlaması, hızlı ilerleme göstermesi, biperidene hızlı cevap vermesi ve daha önce tamamen sağlıklı olması nedeniyle distoni yapabilecek diğer nedenler ayırıcı tanıda düşünülmemiştir.

Sonuç olarak; özellikle antiemetik olarak çok sık reçete edilen metoklopramid tedavi dozlarında bile çocuklarda azımsanamayacak oranlarda yan etki olarak ciddi akut distonik reaksiyona neden olabilmektedir. Metoklopramide bağlı ekstrapiramidal etkiler, aileler ve hastalar için oldukça korkutucudur. Akla geldiği anda yapılan tedaviye alınacak hızlı cevap ise oldukça yüz güldürücü olmaktadır. Özellikle çocuk yaş grubunda bu ve benzeri ilaçların olması muhtemel yan etkileri ve tedavisi konusunda yeterli bilgiye sahip olunması ve ilacın getirdiği faydalar yanında yaratacağı risklerin de göz önünde bulundurularak hastalara önerilmesi gerekmektedir. Uygun endikasyonlarla kullanılması ilaca bağlı bu isten-

meyen etkilerin görülme sıklığını da azaltacaktır. Ayrıca çocuk acil polikliniğine akut distonik reaksiyon nedeni ile başvuran hastalarda mutlaka ilaç öyküsü sorgulanması ve eşlik eden diğer nörolojik bulgular açısından dikkatli fizik muayene yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dipalma JR. Metoclopramide: a dopamine receptor antagonist. *Am Fam Physician* 1990; 41: 919-924.
2. Batts KF, Munter DW. Metoclopramide toxicity in an infant. *Pediatr Emerg Care* 1998; 14: 39-41.
3. Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapyramidal reactions with metoclopramide. *BMJ* 1985; 291: 930-932.
4. Fahn S. Systemic therapy of dystonia. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 528-532.
5. Veyrat-Follet C, Farinotti R, Palmer JL. Physiology of chemotherapy induced emesis and antiemetic therapy. Predictive models for evaluation of new compounds. *Drugs* 1997; 53: 206-234.
6. Yis U, Ozdemir D, Duman M, Unal N. Metoclopramide induced dystonia in children: two case reports. *Eur J Emerg Med* 2005; 12: 117-119.
7. Low LC, Goel KM. Metoclopramide poisoning in children. *Arch Dis Child* 1980; 55: 310-311.
8. Guala A, Mittino D, Ghini T, Quazza G. Are metoclopramide dystonias familial? *Pediatr Med Chir* 1992; 14: 617-618.
9. Van Der Padt A, van Schaik RH, Sonneveld P. Acute dystonic reaction to metoclopramide in patients carrying homozygous cytochrome P 450 2D6 genetic polymorphisms. *J Med* 2006; 64: 160-162.
10. Mejia NI, Jankovic J. Metoclopramide-induced dyskinesia in an infant. *Mov Disord* 2005; 20: 86-89.
11. Carey MJ, Aitken ME. Diverse effects of antiemetics in children. *N Z Med J* 1994; 107: 452-453.
12. Graudins A, Fern RP. Acute dystonia in a child associated with therapeutic ingestion of dextromethorphan containing cough and cold syrup. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33: 475-567.
13. Joseph MM, King WD. Dystonic reaction following recommended use of a cold syrup. *Ann Emerg Med* 1995; 26: 749-751.
14. Choonara IA, Rosenbloom L. Focal dystonic reaction to phenytoin. *Dev Med Child Neurol* 1984; 26: 677-678.
15. Crosley CJ, Swender PT. Dystonia associated with carbamazepine administration: experience in brain-damaged children. *Pediatrics* 1979; 63: 612-615.
16. Polizzi A, Incorpora G, Ruggieri M. Dystonia acute adverse reaction to cough suppressant in a 3-year-old girl. *Eur J Paediatr Neurol* 2001; 5: 167-168.