

Topikal siklopentolat kullanımına bağlı gelişen deliryum tablosu: Bir vaka takdimi

Hasan Ağın¹, Hakan Gerçek², Ayşe Kutlu³, Nesrin Gülez¹, Füsun Atlıhan⁴

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Asistanı, ³Çocuk Psikiyatrisi Uzmanı, ⁴Pediyatri Doçenti

SUMMARY: Ağın H, Gerçek H, Kutlu A, Gülez N, Atlıhan F. (Dr. Behçet Uz Childrens' Hospital, İzmir, Turkey). Delirium induced by topical cyclopentolate use: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 39-42.

Cyclopentolate is a frequently used topical mydriatic and cycloplegic drug for clinical diagnosis and preoperative evaluation. Cyclopentolate has rare systemic side effects as well as dose-dependent ocular effects. A six-year-old boy was admitted to the Ophthalmology Outpatient Clinic because of strabismus, and a total of 24 drops (3 drops for per eye for 4 times) cyclopentolate were instilled. Six or seven minutes after the last dose a gait ataxia was observed. The patient was admitted to the Emergency Department with the findings of gait ataxia, incoherent speech, smacking of the lips and continuous laughing. His blood pressure and pulse were normal. The pupils were maximally dilated and not reactive to light. His neurologic examination revealed no other pathologic findings. Laugh attacks and incoherent speech recovered in 40 minutes. Smacking of the lips, gait ataxia and dizziness lasted for five hours. There were no systemic or neurologic physical findings except for pupillary dilatation. He was discharged after 12 hours of clinical follow-up without any sequelae. Ophthalmologists should be aware of these infrequent systemic adverse effects of cyclopentolate and should warn the patients about possibility of these effects.

Key words: cyclopentolate, poisoning, delirium.

ÖZET: Siklopentolat, oftalmolojide klinik tanı amaçlı ve operasyon öncesi değerlendirme amacıyla sık kullanılan topikal midriyatik ve sikloplejik bir ilaçtır. Siklopentolatın doza veya başka nedenlere bağlı oküler yan etkileri yanı sıra nadir görülen sistemik yan etkileri de bulunmaktadır. Oftalmoloji polikliniğine gözlerinde kayma şikayeti ile getirilen altı yaşındaki erkek çocuğunun her iki gözüne muayene öncesi beşer dakika arayla dört kez üçer damla olmak üzere toplam 24 damla %1'lik siklopentolat damlatılmış ve son doz ilaçtan 6-7 dakika sonra dengeşizlik geliştiği öğrenildi. Acil servise nakledilen hastada dengeşizlik ile birlikte ataksik yürüyüş, anlamsız konuşma, kendi kendine sebepsiz yere kahkahalarla gülme ve ağız şapırdatma bulguları olduğu da görüldü. Hastanın kan basıncı ve nabızı normaldi, pupilleri ileri derecede dilateydi ve ışık reaksiyonu vermiyordu. Yapılan nörolojik muayenesinde başka herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. Anlamsız konuşma ve gülme atakları kırk dakika içinde düzeldi. Ağız şapırdatma, ataksik yürüyüş ve dengeşizlik ise yaklaşık beş saat sürdü. Pupillerinin dilate olması dışında hiçbir sistemik ve nörolojik anormal fizik muayene bulgusu yoktu. Acil servisteki 12. saatinde problemsiz bir şekilde taburcu edildi. Siklopentolat ile ilgili akut gelişen ve nadir görülen sistemik reaksiyonlara karşı oftalmologlar hem kendileri dikkatli olmalı hem de hastalarını uyarmalıdır.

Anahtar kelimeler: siklopentolat, zehirlenme, deliryum.

Siklopentolat, oftalmolojide klinik tanı amaçlı ve ameliyat öncesi değerlendirme amacıyla sık kullanılan topikal midriyatik ve sikloplejik bir tersiyer amin muskarinik reseptör antagonistidir¹. Antimuskarinik

etkisini asetilkoline kompetitif antagonizma yaratarak gösterir. İrisin sfinkter kasının kolinerjik stimülasyona cevabını önleyerek pupil dilatasyonuna, akomodasyon sağlayan siliyer kasın kolinerjik stimülasyonunu

engellerek sikloplejiye neden olur². Etkisinin daha çabuk başlaması ve etki süresinin daha kısa olması nedeniyle atropin ve skopolamine tercih edilir^{1,2}.

Tanısal oftalmik girişimlerin yanı sıra üveitis ve iritis tedavisinde de kullanılmaktadır. Damlatıldıktan sonra 30-60 dakika içinde en yüksek midriyatik etkisine ulaşır ve bu etki 24 saatte kadar uzayabilir; en yüksek sikloplejik etkisi ise 25-75 dakika içinde ortaya çıkar ve akomodasyonu tekrar sağlanabilmesi için 6-24 saatlik bir süre geçmesi gerekir. Tanısal amaçlı kullanımda erişkinlerde %0.1'lik solüsyondan bir damla damlatılıp 5-15 dakika sonra aynı dozun tekrarlanması yeterli olduğu bildirilmektedir^{1,3}. Çocuklarda %0.5'likten daha yoğun solüsyonlar uygulanmamalı, üç aylıktan küçük bebeklerde ise siklopentolat hiç kullanılmamalıdır^{4,5}.

Siklopentolat, ülkemizde siklopentolat hidroklorid %1'lik solüsyon şeklinde ticari olarak satılmaktadır.

Siklopentolatın %0.5'likten daha yoğun solüsyonlarının kullanılması durumunda ilaca bağlı istenmeyen yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle siklopentolat, mümkün olan en düşük konsantrasyon ve dozda kullanılmalı, gereksiz doz tekrarlarından kaçınılmalıdır.

Vaka Takdimi

Oftalmoloji polikliniğine gözlerinde kayma şikayeti ile getirilen, daha önceden herhangi bir psikiyatrik ve nörolojik sorunu olmamış, altı yaşındaki erkek çocuğun her iki gözüne muayene öncesi beşer dakika arayla iki kez üçer damla siklopentolat HCl damlatıldığı, muayene için beklerken yanlılıkla yeniden çağrılıp aynı doz tekrarlandığı; böylelikle her iki gözüne toplam 24 damla %1'lik siklopentolat HCl damlatılan hastada son doz ilaçtan 6-7 dakika sonra dengesizlik gelişince oftalmolog tarafından çocuk acil servisini gönderildiği öğrenildi. Acil servisine getirilen hastada dengesizlik ile birlikte ataksik yürüyüş, anlamsız konuşma, gülme atakları ve ağız şapırdatma bulguları olduğu görüldü. İntravenöz damar yolu açılıp monitörize edilen hastanın kan basıncı ve nabızı normal değerlerde ölçüldü. Pupilleri ileri derecede dilateydi ve ışık reaksiyonu vermiyordu. Yapılan nörolojik muayenesinde başka herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı.

Hastanın ruhsal değerlendirmesinde bilincinin dalgalı olduğu, zaman yöneliminin bozulmuş olduğu, duyu durumunun öforik olduğu tespit edildi. Kendisini nasıl hissettiği sorulunca çok iyi olduğunu, hiçbir sorunu olmadığını, acil servisin çok eğlenceli bir yer olduğunu, herkesin çok komik olduğunu ifade etti. Affektif uygunsuz, anlamsız konuşma ve gülme atakları vardı. Bu semptomları kırk dakika içinde düzeldi; buna rağmen ataksik yürüyüş ve dengesizlik devam ediyordu. Düşünce içeriği normaldi, düşünce akışında hızlanma vardı, çağrışımları çözüktü. Algısal düzeyde görsel halüsinasyonları olduğu gözlemlendi; ancak işitsel, taktik ve koku halüsinasyonları tespit edilmedi. Konuşma hızı ve motor aktivitesi artmıştı, dikkati dağınıktı, ancak ajitasyonu yoktu. Bir saat içinde yatışan bu duyu durum dalgalanmalarından sonra tekrar konuşulduğunda her şeyi hatırladığını söylemesine karşın ne yaşadığı konusunda sağlıklı bilgi veremiyordu. Yakın bellek bozukluğu vardı. Kendisini yorgun ve mutsuz hissettiğini ifade etti. Uykuya eğilimi gelişen hasta sonraki üç saatini sakin bir şekilde ve çoğunlukla uyuyarak geçirdi. Tüm bu bulguların başlangıcından itibaren beş saat sonra herhangi bir psikiyatrik ilaç uygulanmadan hasta remisyona girdi. Pupillerinin dilate olması ve ışık reaksiyonu vermemesi dışında hiçbir sistemik ve nörolojik anormal muayene bulgusu yoktu. Acil servisteki 12. saatinde, bundan sonraki oftalmolojik muayenelerde siklopentolat HCl kullanılmaması için bir uyarı yazısı verilerek, sorunsuz bir şekilde taburcu edildi.

Tartışma

Herhangi bir başka altta yatan hastalığı olmadan gözlerde kayma şikayeti ile oftalmoloji polikliniğine muayeneye gelen ve yanlılıkla aşırı doz siklopentolat HCl uygulanan altı yaşındaki bir erkek çocukta topikal ilaç kullanımına bağlı deliryum tablosu gelişmiştir. Deliryum, bellek ve algılama başta olmak üzere bilişsel işlevlerde bozulma, bilinçte azalma ya da dalgalanmalar, dikkati sağlama ve yönlendirme kapasitesinde bozukluk, yönelim bozukluğu, affektif bozukluklar, ilgisizlik, ajitasyon gibi davranış değişiklikleri, uyku ritm bozuklukları ile seyreden bir sendromdur⁶. Hasta daha önceden bir psikiyatrik yakınmasının olmaması, fizik bulgularının ani ve hızlı gelişmesi, nörolojik muayenesinin normal olması, tablonun kısa sürede gerilemesi nedeniyle,

DSM-IV tanı kriterlerine göre, siklopentolatın sistemik yan etkisine bağlı gelişen bir deliryum tablosu olarak değerlendirilmiştir⁷. Santral sinir sistemi etkileri dışında başka sistemik yan etkiler izlenmemiştir. Topikal siklopentolat kullanımında bile morbidite ve mortalite oranı yüksek olan deliryum tablosunun gelişmesi dikkat çekicidir.

Siklopentolatın sistemik yan etkilerinin görülme insidansının sadece doza bağımlı olduğunun söylemek zordur. Ancak yüksek konsantrasyon ve dozlarda siklopentolatın yan etki gösterme riski daha fazladır. Awan⁸ 1976 yılındaki çalışmasında %2'lik siklopentolat HCl damlatılan 66 erişkin hastanın 10'unda sistemik yan etkileri izlemiştir. Bu yüzden %2'lik solüsyonların kullanımı kısıtlanmıştır. Bununla birlikte sistemik yan etkiler alta yatan başka hastalığı olmayan uygun konsantrasyon ve dozda ilaç kullanılan hastalarda da görülebilmektedir^{9,10}. Huismans¹¹ sekiz yaşındaki bir erkek çocukta %1'lik solüsyondan uygun dozda siklopentolat verdikten sonra akut psikotik reaksiyon geliştiğini görünce ilacın farmakolojik analizini yaptırmış ve solüsyonun

siklopentolat kullanımı ile gelişen hipersensitiviteden de bahsetmek gerekir. Jones ve Hodes¹³ %1'lik solüsyondan uygulandıktan kısa bir süre sonra yüzlerinde başlayıp kollarına ve bacaklarına yayılan döküntü ve nefes alıp vermede zorluk ile hipersensitivite reaksiyonu gelişen iki çocuk hastayı bildirmişlerdir. Siklopentolatın sistemik ve oküler komplikasyonları Tablo I'de sıralanmıştır.

Hastamız yanlılıkla fazla doz siklopentolata maruz kalmış, dengesizlik, ataksik yürüyüş, anlamsız konuşma, sebepsiz gülme atakları ve ağız şapırdatma bulguları ile getirilmiştir. Akut psikiyatrik bulgular beş saat içinde tamamen düzelmiştir. İlk kez 1962 yılında Simcoe¹⁴ siklopentolatın santral sinir sistemi (SSS) üzerindeki toksik etkisini sekiz yaşındaki bir kız çocuğunda topikal kullanımı takiben gelişen ataksi, dizartri ve anlamsız konuşma şeklinde tanımlamıştır. 1975 sonrası literatür tarandığında alta yatan başka hastalığı olmayan hastalar irdelenmiş ve siklopentolatın SSS yan etkilerini gösteren sekiz adet makale bulunmuştur. Tablo II'de ayrıntılı olarak gösterilen bu makalelerde toplam dokuz vaka

Tablo I. Siklopentolatın oküler ve sistemik yan etkileri

Oküler yan etkiler	Sistemik yan etkiler
İntraoküler basınç artışı	Hipertansiyon, taşikardi, aritmi
Konjunktiva ve korneada pigmentasyon	Baş ağrısı, titreme
Lakrimal kanal blokajı	Sersemlik, bayılma hissi, solgunluk
Kornea endotelinde hasarlanma	Ataksi
Görmede bulanıklık	Halüsinasyon, konfüzyon
Maküler ödem	Dizoryantasyon
Hiperemi	Anlamsız konuşma ve davranışlar
Gözde rahatsızlık, batma hissi	Agresif davranışlar

%1'lik değil %1.31'lik olduğunu kanıtlanmıştır. Sato ve arkadaşları¹² 1992 yılında siklopentolatın kötüye kullanımı ile ilgili iki vaka bildirmişlerdir. Bunlardan biri olan 18 yaşındaki kadın hasta dört ay boyunca her iki gözüne günde 200-400 damla siklopentolat HCl damlatmış ve ilaç kesildikten sonra bulantı, kusma, güçsüzlük ve tremorlarla seyreden yoksunluk belirtileri göstermiştir. Hastalardan ikincisi ise 30 yaşında kronik alkolik bir bayan olup gözlerine günde 100 damla siklopentolat HCl damlatmıştır.

Bauer ve arkadaşları⁴ ise yenidoğanlarda siklopentolatın sistemik yan etkilerini göstermişlerdir. Yaşamın ilk üç ayında ampliyopi gelişme riski nedeniyle siklopentolatın kullanımı önerilmemektedir. Tüm bunlara ilaveten

tanımlanmıştır. Bu dokuz vakanın dördünü 14 yaşından küçük çocuklar oluşturmaktadır. Hemen tüm vakalarda anlamsız konuşmalar, uyumsuz anormal davranışlar, ataksi ve dizoryantasyon tanımlanmış, bununla birlikte cinsiyet ayırımı saptanmamıştır.

Çocukluk çağında siklopentolatın %0.5'likten daha yoğun solüsyonlarının kullanılması durumunda ilaca bağlı istenmeyen yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle siklopentolat, mümkün olan en düşük konsantrasyon ve dozda kullanılmalı, ampliyopi gelişme riski nedeniyle de yaşamın ilk üç ayında hiç kullanılmamalıdır. Bu konuda oftalmologlar hem kendileri dikkatli olmalı hem de hasta yakınlarını uyarmalıdır. Oftalmoloji polikliniklerinde, siklopentolatın

Tablo II. Siklopentolatın sistemik yan etkileri ile ilgili makaleler ve semptomların özeti

Yazar	Yaş, cinsiyet	Semptomlar
Ostler ¹⁵ (1975)	25, E	Anksiyete, hipersalivasyon, rijidite, tremor, bulantı, kusma
Awan ⁸ (1976)	27, K	Ataksi, ağlama, kas güçsüzlüğü, taşikardi
Huismans ¹¹ (1979)	8, E	Konfüzyon, dizoryantasyon, dizartri, dengesiz yürüyüş
Shihab ¹⁶ (1980)	48, E	Halüsinasyon, dizoryantasyon, amnezi, agresif davranışlar
Khurana ve ark ⁹ (1988)	7, E	Konfüzyon, huzursuzluk, halüsinasyon, anlamsız konuşmalar
Kellner ve Eser ¹⁷ (1989)	17, K	Halüsinasyon, dizoryantasyon, ataksi, anlamsız konuşmalar
Bhatia ve ark ¹⁸ (2000)	8, K 3, E	Halüsinasyon, uyumsuz davranışlar, anlamsız konuşmalar Yüzde ve gövdede kızarıklık, uyumsuz davranışlar, ateş
Mirshahi ve Kohnen ¹⁰ (2003)	56, K	Ataksi, bulantı, nedensiz gülmeler, bitkinlik, sersemlik

olası topikal yan etkilerine karşı parasempatolitik etkiyi antagonize eden pilokarpin damla ve sistemik yan etkilerine karşı ise intravenöz fizostigmin bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak ülkemizde siklopentolatın ticari şekilleri sadece %1'lik solüsyonlar halinde bulunduğundan kullanım endikasyonları titizlikle belirlenmeli ve tekrarlayan dozlardan kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Sweetman SC (ed). Cyclopentolate hydrochloride. In: Martindale-The Complete Drug Reference. (33rd ed). London: Pharmaceutical Pres; 2002: 465.
- Gordon DM, Ehrenberg MH. Cyclopentolate hydrochloride: a new mydriatic and cycloplegic agent: a pharmacologic and clinical evaluation. Am J Ophthalmol 1954; 38: 831-838.
- Chiaviello CT, Bond GR. Dilating the pupil in the pediatric emergency department. Pediatr Emerg Care 1994; 10: 216-218.
- Bauer CR, Trottier MC, Stern L. Systemic cyclopentolate toxicity in the newborn infant. J Pediatr 1973; 92: 501-505.
- Fitzgerald DA, Hanson RM, West C, Martin F, Brown C, Kilham HA. Seizures associated with 1% cyclopentolate eyedrops. J Pediatr Child Health 1990; 26: 106-107.
- Işık E (ed). Organik Psikiyatri. İstanbul: Tayf Matbaası; 1999: 167.
- America Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed). Text Revision. Washington DC, 2000'den çeviren Köroğlu E. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2001: 74.
- Awan KJ. Adverse systemic reactions of topical cyclopentolate hydrochloride. Ann Ophthalmol 1976; 8: 695-698.
- Khurana AK, Ahluwalia BK, Rajan C, Vohra AK. Acute psychosis associated with topical cyclopentolate hydrochloride (letter). Am J Ophthalmol 1988; 105: 91.
- Mirshahi A, Kohnen T. Acute psychotic reaction caused by topical cyclopentolate use for cycloplegic refraction before refractive surgery: case report and review of literature. J Cataract Refract Surg 2003; 29: 1026-1030.
- Huismans H. Intoxikationspsychose nach Cyclopentolat-HCl (Zyklolat). Klin Monatsbl Augenheilkd, 1979; 175: 100-102.
- Sato EH, De Freitas D, Foster CS. Abuse of cyclopentolate hydrochloride drops. N Engl J Med 1992; 326: 1363-1364.
- Jones LW, Hodes DT. Possible allergic reactions to cyclopentolate hydrochloride: case reports with literature review of uses and adverse reactions. Ophthalmic Physiol Opt 1991; 11: 16-21.
- Simcoe CW. Cyclopentolate (Cyclogyl) toxicity: report of a case. Arch Ophthalmol 1962; 67: 406-408.
- Ostler HB. Cycloplegics and mydriatics. Tolerance, habituation, and addiction to topical administration. Arch Ophthalmol 1975; 93: 432-433.
- Shihab ZM. Psychotic reaction in an adult after topical cyclopentolate. Ophthalmologica 1980; 181: 228-230.
- Kellner U, Eser J. Acute psychosis caused by poisoning with cyclopentolate. Klin Monatsbl Augenheilkd 1989; 194: 458-461.
- Bhatia SS, Vidyashankar C, Sharma RK, Dubey AK. Systemic toxicity with cyclopentolate eye drops. Indian Pediatr 2000; 37: 329-331.