



Behçet Üveitli Bir Olguda Oral Metilprednisolon Tedavisine Bağlı İnatçı Hıçkırık

Intractable Hiccups Induced by Oral Methylprednisolone Treatment in a Patient with Behçet's Uveitis

Hasan Ali Tufan, Ömer Kocabıyık, Sedat Arıkan, Baran Gencer, Selçuk Kara, Fahri Güneş*

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Özet

Kortikosteroidler, üveit tedavisinde kullanılan en önemli ilaç grupları arasında yer almaktadır. Bu ajanların topikal, sistemik veya göz çevresine olan kullanım şekilleri, inflamasyonun yeri ve şiddetine göre değişmektedir. Sistemik steroidler; iştah ve davranış değişiklikleri, flushing, sıvı retansiyonu gibi kısa süreli veya osteoporoz, miyopati, hipertansiyon, Cushing sendromu, katarakt ve glokom gibi uzun süreli yan etkilere neden olabilmektedir. Bu çalışmada Behçet üveiti nedeniyle sistemik metilprednisolon başlanan bir hastada gelişen inatçı hıçkırık tablosu sunulmuştur. (*Turk J Ophthalmol 2013; 43: 471-3*)

Anahtar Kelimeler: Metilprednisolon, inatçı hıçkırık, Behçet hastalığı, üveit

Summary

Corticosteroids are one of the most important drug groups that are used to treat uveitis. Topical, systemic, or periocular administration of these agents vary according to the location and severity of inflammation. Systemic steroids may cause short-term side effects including appetite and behavior changes, flushing, water retention, or long-term side effects including osteoporosis, myopathy, hypertension, Cushing syndrome, cataract, and glaucoma. In this study, we report a patient with Behçet's uveitis who developed persistent hiccups due to the systemic methylprednisolone treatment. (*Turk J Ophthalmol 2013; 43: 471-3*)

Key Words: Methylprednisolone, intractable hiccups, Behçet's disease, uveitis

Giriş

Hıçkırık, diafragma ve aksesuar solunum kaslarının istemsiz ve spazmodik kasılması ile birlikte glottisin eşzamanlı olarak kapanması ile oluşan refleks bir eylemdir.¹ Tıpta, senkronize diafragmatik flater veya singultus olarak da isimlendirilen hıçkırık, latince "hıçkırarak, kişinin nefes yakalama eylemi" anlamına gelen singult kelimesinden türemiştir. Temelde solunum yollarını özefajial aspirasyonlara karşı korumayı amaçlayan, fetal yaşamda dahi fizyolojik olarak görülebilen basit bir reflekstir.² Bu refleks arkın aferentlerini n. frenikus, n. vagus ve dorsal sempatik sinirler, eferentini n. frenikusun motor lifleri ve koordinasyonunu supraspinal polisinaptik merkezler oluşturur.^{2,3}

Hıçkırık sıklıkla klinik bir öneme sahip olmayan ve kendiliğinden geçen niteliktedir. Bu tür hıçkırıklar genellikle,

hızlı mide distansiyonuna neden olan hızlı yemek yeme, gazlı veya baharatlı yiyecek tüketimi, hava yutma veya yenilen yiyeceğin ısındaki ani değişiklikler nedeniyle tetiklenmektedir. Kırk sekiz saate kadar süren 'sürekli' ve iki aydan fazla süren 'inatçı' hıçkırık, klinik öneme sahip patolojik hadiselerdir. İnatçı hıçkırık, bitkinlik, yorgunluk, kilo kaybı, dehidratasyon ve hatta ölüm gibi ciddi problemler doğurabilmektedir.⁴ Refleks arkta yapısal veya fonksiyonel bozulmaya neden olan sinir sistemi patolojileri, başta gastroözefajial reflü olmak üzere gastrointestinal patolojileri, miyokard iskemisi, enstürümentasyon (atrial pace takılması, kateterizasyon, bronkoskopi, vb.) ve çeşitli ilaçlar (anestezik ajanlar, kemoterapötikler, steroidler, benzodiazepinler, antibiyotikler, anti-parkinson ve psikiyatrik ilaçlar) patolojik hıçkırığa neden olabilir.⁵

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hasan Ali Tufan, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye Tel.: +90 505 319 23 69 E-posta: ha_tufan@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 09.01.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.04.2013

Bu yazıda Behçet hastalığına bağlı hipopiyonlu üveit tablosu nedeniyle oral steroid başlanan ve takibinde inatçı hıçkırık gelişen bir olgu sunulmuştur.

Olgu

Otuz beş yaşında erkek hasta, iki gündür sol gözde hafif kızarıklık, ağrı ve bulanık görme şikayeti ile başvurdu. Hastanın özgeçmişinde 2007 yılında Behçet hastalığı tanısı aldığı ve yaklaşık dört yıl immünsüpresan (siklosporin 100 mg 3x1 ve azatiopirin 50 mg 3x1) tedavi ile ve son 1 yıldır ilaçsız olarak romatoloji ve fizik tedavi ve rehabilitasyon (FTR) bölümlerince takip edildiği öğrenildi. Hastanın dört yıl önce sol gözden komplikasyonsuz katarakt cerrahisi geçirdiği ve iki yıldır sol göze antiglokoma tedavisi kullandığı öğrenildi. Hasta dört yıldır üveit atağı geçirmediğini ifade etmekteydi. Hastanın sağ göz muayenesinde düzeltilmiş görme keskinliği tam olup biyomikroskopi ve fundus bulguları olağandı. Sol göz muayenesinde görme keskinliği el hareketi düzeyindeydi. Biyomikroskopide sol gözde hipopiyonlu non-granülatöz üveit tablosu olduğu ve psödotakik olduğu izlendi. Arka segment yoğun vitreus kondansasyonu nedeniyle değerlendirilemedi. Yapılan sol göz ultrasonografisinde yoğun vitreus kondansasyonu olduğu ve retinanın yatışık olduğu izlendi. Göziçi basıncı sağ gözde ilaçsız 17 mmHg, sol gözde timolol maleat-dorzolamid tedavisi altında 16 mmHg olarak ölçüldü. Sol göz fundus değerlendirilemediği için, hastalık aktivasyonu açısından çekilecek floresein anjiyografi fundusun aydınlandığı bir tarihte olmak üzere ertelendi. Olası intraoküler enfeksiyonlar dışlanmadığı için intraoküler steroid enjeksiyonu düşünülmeden hasta, sistemik steroid uygulaması açısından dermatoloji ve FTR bölümlerine konsülte edildi. Üveitin şiddeti ve azatiopirinin etkisinin geç başlayacağı göz önünde bulundurularak hastaya topikal steroid ve sikloplejik ile eş zamanlı olarak oral metilprednisolon 80 mg/gün ve mide koruyucu tedavi başlanması uygun görüldü. Hastanın takibininin 48. saatinde spontan olarak düzelmeyen, uykuya dalmayı geciktiren ancak uyku ile geçen hıçkırık (12 defa/dakika) şikayeti başladı. Hastanın hıçkırığı konvansiyonel metotlara (nefes tutma, soğuk su içme, birkaç dakika süreyle bir kese kağıdına soluma, valsava) cevap vermediği için hasta gastroenteroloji, göğüs hastalıkları ve nöroloji bölümlerine inatçı hıçkırık etyolojisi açısından konsülte edildi. Bu bölümlerde hastanın fizik muayenesi, çekilen toraks tomografisi ve kranial MR'ı olağan olarak belirtildi ve metoklopramid (20 mg/gün) tedavisi başlandı. Hıçkırığın 48 saat boyunca devam etmesi üzerine hastada inatçı hıçkırık tanısı konularak klorpromazin 25 mg/gün tedavisi başlandı. Klorpromazin tedavisine rağmen hıçkırığın 24 saat daha devam etmesi üzerine, steroid kullanımına bağlı hıçkırık gelişmiş olabileceği düşünüldü ve oral metilprednisolon tedavisi kesilerek azatiopirin 150 mg/gün başlandı. Steroid tedavisinin kesilmesinden yaklaşık 12 saat sonra hastanın hıçkırığının tamamen düzeldiği izlendi. Hastanın 3. hafta kontrolünde sol gözde görme keskinliğinin üç metreden parmak sayma düzeyine yükseldiği, üveit tablosunun gerilediği ve hıçkırığın bir daha tekrarlamadığı görüldü.

Tartışma

İnatçı hıçkırığın fizyopatolojisi günümüzde halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Çoğu olgu refleks arkın affentlerinde patolojik inervasyon artışı ile ilişkilendirilse de pekçok faktörün bu eylemde devreye girdiği düşünülmektedir. İnatçı hıçkırık etiyojisinde en sık nedenin gastrointestinal problemler olduğu ve bu grupta da en sık nedenin reflü özofajit olduğu belirtilmektedir.^{6,7} Gastrointestinal sistemin irritasyonu, akut dilatasyonu, inflamatuvar hastalıkları ve karsinomları diğer inatçı hıçkırık nedenlerindedir. Santral sinir sistemin enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıkları, iskemik hadiseleri, travmaları, vasküler anevrizmaları, konjenital malformasyonları da inatçı hıçkırığa neden olabilmektedir. Lenfadenopati, tümörler, hiatal herni, subfrenik apse, pnömoni, akciğer ödemi ve miyokard iskemisi inatçı hıçkırığa neden olan başlıca mediastinal hastalıklardır. Mesane, prostat, uterus kanserleri ve gebelik ile de ilişkilendirilmiştir. Üremi, hiponatremi, hipopotasemi, diabetik ketoasidoz ve alkol ile ilişkili metabolik ve toksik nedenler de inatçı hıçkırığa neden olabilir. Çeşitli farmakolojik ajanların da inatçı hıçkırığa neden olduğu bilinmektedir. Hıçkırığa yol açtığı bildirilen ilaçlar Tablo 1'de özetlenmiş olup bu ilaçların başında kortikosteroidler, antidepresanlar, nörolojik ilaçlar (antiparkinson ilaçlar) ve antibiyotikler yer almaktadır.⁸ Kortikosteroidlerin, orta beyinde sinaptik ileti eşliğini düşürerek doğrudan hıçkırık refleksi arkı uyardığı düşünülmektedir. Oral, intramusküler ve intravenöz deksametazon uygulaması sonucu hıçkırık geliştiği bildirilmiştir.⁹⁻¹¹ Gliom cerrahisi öncesi üç farklı zamanda oral deksametazon (başlangıçta 10 mg sonrasında 4x4 mg) tedavisi verilen bir hastada her defasında yarım saat ile 12 saat arasında olmak üzere hıçkırık başladığı bildirilmiştir.¹² Multipl myelom nedeniyle kemoterapi alan bir hastaya 40 mg oral deksametazon başlandığında 12 saat içinde 4-8 defa/dakika hıçkırık başladığı bildirilmiştir.¹³ Bu hastada deksametazon kesildiğinde hıçkırığın sonlandığı, test dozu uygulandığında tekrar hıçkırık başladığı görülmüştür. Yüksek doz intravenöz

Tablo 1. Hıçkırığa yol açtığı bildirilen ilaçlar

Kortikosteroidler (deksametazon, metilprednisolon, betametazon)
Antidepresanlar
Dopaminerjik antiparkinson ilaçlar
Dijital preparatlar
Antibiyotikler (betalaktamlar, makrolidler, florokinolonlar)
Kemoterapötikler (karboplatin, sisplatin, siklofosamid, etoposid, irinotekan, paklitaksel)
Opiadlar (morfin, hidrokodon)
Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
Benzodiazepinler
Alfa-metil dopa
Fenitvoin
Progesteron
Perpenazin

metilprednisolon infüzyonu sonrası inatçı hıçkırık geliştiği görülmüştür.¹⁴ İntraartiküler betametazon uygulaması sonrası yine rekürren hıçkırık geliştiği bildirilmiştir.¹⁵ Beyaz, epidural triamsinolon enjeksiyonu sonrası inatçı hıçkırık geliştiğini bildirmiştir.¹⁶ Bizim olgumuzda da hipopiyonlu Behçet üveiti nedeniyle oral metilprednisolon tedavisi başlanmasını takiben 48. saatte inatçı hıçkırık gelişmiş ve tüm tedaviler aynı şekilde devam ederken steroid tedavisi kesildiğinde 12 saat içinde şikayetleri düzelmiştir.

İnatçı hıçkırık etiolojisinin araştırılması hem altta yatan ciddi bir rahatsızlığın tesbiti açısından hem de ideal tedavinin uygulanabilmesi açısından önemlidir. Altta yatan pekçok sebep olması nedeniyle sistematik bir şekilde hastaların ayrıntılı öyküsü alınmalı, varsa kullandığı ilaçlar dikkatle gözden geçirilmeli, fizik muayene ve destekleyici laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Bu durum, bitkinlik, yorgunluk, kilo kaybı, dehidratasyon ve hatta ölüm gibi önemli komplikasyonlara neden olabilmektedir.⁴ Bu nedenle hıçkırığı durdurmaya yönelik tedbirler de en kısa süre içinde alınmalıdır. Hıçkırık tedavisinde uygulanabilecek

yöntemler Tablo 2'de özetlenmiştir. Steroid kullanımına bağlı gelişen inatçı hıçkırık olgularında ilacın kesilmesinin veya başka bir steroid preparatı ile değiştirilmesinin uygun olabileceği belirtilmiştir.¹⁷

Sonuç olarak inatçı hıçkırık, klinikte nadir rastlanan bir durum olup sistemik hastalıkların belirtisi veya kullanılan ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalarda sistemik muayene ve zorunlu olan ilaçlar dışındaki ilaçların kesilmesi önem arz etmektedir. Zira başta kortikosteroidler olmak üzere değişik yollarla uygulanan pek çok ilaç inatçı hıçkırığa neden olabilmektedir. Oftalmologlar tarafından da sık olarak kullanılan steroidlerin nadir de olsa inatçı hıçkırığa neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Becker DE. Nausea, vomiting, and hiccups: a review of mechanisms and treatment. *Anesth. Prog* 2010;57:150-6.
2. Straus C, Vasilakos K, Wilson RJ, et al. A phylogenetic hypothesis for the origin of hiccough. *BioEssays*. 2003;25:182-8.
3. Arita H, Oshima T, Kita I, Sakamoto M. Generation of hiccup by electrical stimulation in medulla of cats. *Neurosci Lett*. 1994;175:67-70.
4. Howard RS. Persistent hiccups. *BMJ*. 1992;305:1237-8.
5. Bagheri H, Cismondo S, Montastruc JL. Drug-induced hiccup: a review of the France pharmacologic vigilance database. *Therapie*. 1999;54:35-9.
6. Cabane J, Desmet V, Derenne JP, et al. Chronic hiccups. *Rev Med Interne*. 1992;13:454-9.
7. Yaşa MH. Clinic Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics*. 2008;1:17-21.
8. Thompson DF, Landry JP. Drug-induced hiccups. *Ann Pharmacother*. 1997;31:367-9.
9. Cersosimo RJ, Brophy MT. Hiccups with high dose dexamethasone administration: A case report *Cancer*. 1998;82:412-4.
10. Jaime Vázquez J. Persistent hiccup as a side-effect of dexamethasone treatment *Hum Exp Toxicol/Hum Exp Toxicol*. 1993;12:52.
11. Kanwar AJ, Kaur S, Dhar S, Ghosh S. Hiccup--a side-effect of pulse therapy. *Dermatology*. 1993;187:279.
12. LeWitt PA, Barton NW, Posner JB. Hiccup with dexamethasone therapy. *Ann Neurol*. 1982;12:405-6.
13. Lossos IS. Drug-induced hiccups. *Ann Pharmacother*. 1997;31:1264.
14. Baethge BA, Lidsky MD. Intractable hiccups associated with high-dose intravenous methylprednisolone therapy. *Ann Intern Med*. 1986;104:58-9.
15. Gutierrez-Ureña S, Ramos-Remus C. Persistent hiccups associated with intraarticular corticosteroid injection. *J Rheumatol*. 1999;26:760.
16. Beyaz SG. Persistent hiccup after lumbar epidural steroid injection. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012;28:418-9.
17. Kang JH, Hui D, Kim MJ, et al. Corticosteroid rotation to alleviate dexamethasone-induced hiccup: a case series at a single institution. *J Pain Symptom Manage*. 2012;43:625-30.

Tablo 2. Hıçkırık tedavisinde uygulanabilecek tedavi yöntemleri

Evde uygulanabilecek basit tedaviler
• Valsalva manevrası
• Nefes tutma
• Kese kağıdı veya torbaya soluma
• Soğuk su içmek
• Enseye ve göğüze soğuk uygulama
• Diyet
Medikal uygulamalar
• Nazogastrik sonda takma veya endoskoplara kardiya bölgesine masaj
• Vagal stimülasyon: Karotis sinüs masajı, rektal masaj
• Lidokain veya salin nebulizasyonu
• Psikiyatrik önlemler
• İlaçlar
o Klorpromazin, fetioin, amitriptilin, nifedipin, metoklopramid, haloperidol, baklofen, gabapentin
İnvazif Uygulamalar
• Glossofarenjeal sinir bloğu, servikal epidural blok, frenik sinirin kesilmesi