

Asepromazin: Yenidoğanda seyrek görülen bir nörotoksisite nedeni

Fuat Emre Canpolat¹, Didem Armangil², Ayşe Korkmaz³

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

SUMMARY: Canpolat FE, Armangil D, Korkmaz A. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Asepromazine: an unusual cause of neurotoxicity in the newborn infant. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 2009; 52: 85-87.

Neuroleptic drugs are very rare causes of neurotoxicity in newborn infants. We report a newborn infant who was prescribed and received an overdose of asepromazine, a potent neuroleptic drug, and developed a full clinical picture of the toxicity with serious central and autonomic nervous system and cardiovascular system dysfunction findings. Special emphasis is given on appropriate drug prescription and dosing in newborn infants.

Key words: newborn, phenothiazine, toxicity.

ÖZET: Nöroleptik ilaçlar yenidoğanda nörotoksisitenin oldukça seyrek görülen bir nedenidir. Bu yazıda hıçkırık nedeniyle reçete edilen asepromazinin yanlışlıkla yüksek doz verildiği ve ilaca ait kardiyovasküler ve nörolojik yan etkilerin gözlemlendiği bir yenidoğan hasta sunulmuştur. Dünyanın birçok ülkesinde kullanılmayan, daha çok veteriner ilacı olarak piyasaya sürülen bu ve benzeri ilaçların yan etkileri de göz önünde tutularak, yenidoğanlara ilaç reçete edildiği durumlara ve doz ayarlamasına daha fazla dikkat edilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: yenidoğan, fenotiazinler, toksisite.

Fenotiazin grubu nöroleptik ilaçlardan asepromazin, şizofreni, organik psikozlar ve diğer akut idiyopatik psikotik atakların tedavisinde kullanılmaktadır. Fenotiazinlerin bulantı ve kusma önleyici (antiemetik) etkileri, ağrı kesicilerin, yatıştırıcıların (sedatifler) ve genel anesteziğin etkilerini artırma gibi özellikleri de vardır. Ancak asepromazin en çok tranquilizan bir veteriner ilacı olarak kullanılmaktadır^{1,2}.

Asepromazin, fenotiazin ve fenotiazin grubu ilaç zehirlenmeleri erişkinlerde daha çok intihar girişimi sonrası bildirilmiştir³⁻⁶. Çocukluk yaş grubunda ise sadece birkaç vaka sunumu bulunmaktadır⁷⁻⁹. Yenidoğanda asepromazin zehirlenmesi ile ilgili olarak 72 yenidoğan zehirlenme vakası içinde iki yenidoğan vakasından başka literatürde bir bilgiye rastlanmamıştır¹⁰. Asepromazin zehirlenmesinin yenidoğan bebekte neden olduğu bütün yan etkileri içeren klinik bir vaka takdimi daha önce yayınlanmamıştır. Bu yazıda infantil kolik ve hıçkırık yakınmaları

nedeniyle asepromazin reçete edilen ve ilacın birçok toksik belirti ve bulgularını gösteren bir yenidoğan sunulmuştur.

Vaka Takdimi

On beş günlük bir kız bebek, emmeme, hareketlerinde azalma ve solunum düzensizliği nedeniyle Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne getirildi. Öyküsünden sorunsuz bir gebelik sonunda, 38 haftalık olarak, sezaryen ile 3000 gr doğduğu öğrenildi. Sadece anne sütü ile beslenen bebeğin, yeterince kilo aldığı, sıklıkla kolik ve hıçkırık yakınmalarının olduğu ve tarama testlerinin yapılması için götürüldüğü bir ana-çocuk sağlığı merkezinde bu yakınmalarına yönelik asepromazin maleat (Plegicil ® Drops, Sanofi Pharma) günde üç kere beş damla (3x0.5 mg) reçete edildiği öğrenildi. Bebeğin annesinin ilacı yanlışlıkla günde üç kere beş damla yerine 10 damla (3x1 mg) olarak iki gündür verdiği anlaşıldı.

İlk günden sonra bebekte uyanmama, hareket azlığı ve beslenememe ortaya çıkması ve ikinci gün sonunda solunum düzensizliği ve soluk tutma gelişmesi üzerine hastanemizin Çocuk Acil Ünitesi'ne getirildiği öğrenildi.

Bebegin ilk fizik muayenesinde, hipoaktif olduğu, solunumunun yüzeysel ve düzensiz olduğu, 20 saniyeden daha uzun süren apne ataklarının olduğu görüldü. Vital bulguları değerlendirildiğinde, vücut ısısının aksiler 38 °C, nabzın dakikada 200, solunum sayısının dakikada 20 (düzensiz) olduğu, kan basıncının 40/18 mmHg (düşük) ve nabız oksimetre ile ölçülen saturasyonunun %92 olduğu tespit edildi. Nörolojik muayenesinde belirgin olarak hipoaktif ve letarjik olduğu, derin tendon reflekslerinin azaldığı görüldü. Hastanın arama, emme, yakalama ve moro refleksleri alınamadı.

Laboratuvar incelemelerinde akciğer grafisi normaldi. Elektrokardiyografide sinus taşikardisi ve ekokardiyografide patent foremen ovale dışında patolojik bir bulguya rastlanmadı. Tam kan sayımında hemoglobin 14.5 gr/dl, beyaz küre sayısı 10800/ml ve trombosit sayısı 251000/ml bulundu; periferik kan yaymasında sola kayma ya da toksik granülasyon gibi enfeksiyon bulgusu yoktu. Serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlar içerisindeydi. Arteriyel kan gazı incelemesinde belirgin metabolik alkalozunun olduğu görüldü (pH 7.68, bikarbonat 40.5 mEq/L, baz açığı 20.4, pCO₂ 34.8 mmHg, pO₂ 92.2 mmHg, saturasyon 96%). Serum C-reaktif protein düzeyi normal sınırlar içinde olan hastanın, kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Kan asepromazin düzeyi hastanemizde çalışılmadığından ölçüm yapılamadı.

Çocuk Acil Ünitesi'nde bebeğe en son ilacın üç saat önce verildiği öğrenildikten sonra midesi yıkanıp Yenidoğan Ünitesi'ne yatırıldı. Küvöze alınarak monitörize edildi, nazal CPAP ile solunum desteği yapıldı, intravenöz sıvı başlandı. Hipotansiyonuna yönelik dopamin başlanan hastada, sepsis dışlanamadığından antibiyotik (ampisilin ve aminoglikozit) tedavisi başlandı. Hastanın ateşi 48 saat boyunca 38-38.5 °C arası, nabızı ise dakikada 160-220 arası gittikten sonra azalarak normal sınırlar içine döndü. Hipoaktivitesi düzeldi ve yenidoğan refleksleri birinci günün sonunda alınmaya başlandı. Metabolik alkalozu 12 saat içinde

düzeldi. Bebek 48 saat içinde düzenli solumaya ve beslenmeye başladı. Daha sonraki izleminde ek nörolojik anormallik gözlenmedi.

Tartışma

Asepromazin [acepromazine maleate (2-acetyl-10, 3-dimethylaminopropyl phenothiazine hydrogen maleate)] ağırlıklı olarak akut psikozlarda kullanılan fenotiazin türevi bir nöroleptik ilaçtır. Son yıllarda hayvanların genel anesteziye hazırlanması sırasında tranquilizan amaçlı kullanılmaktadır. Diğer fenotiazinler gibi beyin sapını ve eksitator dopamin reseptörlerini antagonize ederek beyin sapı ile serebral korteks ilişkisini baskılar. Etkisi 6-8 saat arası sürer ve karaciğer tarafından metabolize edilir^{1,2}.

Asepromazinin farklı sistemlerde etkileri şöyle sınıflandırılabilir; (a) santral sinir sisteminde sedasyon, depresyon ve ekstrapramidal etkiler, (b) otonom sinir sisteminde periferik kolinerjik ve α -adrenerjik sistemi bloke eder, (c) kardiyovasküler sistemde α -adrenerjik inhibisyonuna bağlı hipotansiyon ve taşikardi görülür. Toksik reaksiyonlar ilacın farmakolojik aktivitesi ile ilgili olarak, derin sedasyon, ekstrapramidal belirtiler (rijidite, tremor), ağır hipotansiyon, taşikardi, hipotermi veya fatal hipertermi, asit-baz bozuklukları, kabızlık ve üriner retansiyon olarak sıralanabilir¹.

Çocuklarda fenotiazin zehirlenmeleri ilacın bulantı ve kusma önleyici etkileri için reçete edildiğinde veya evcil hayvanlara reçete edilmiş ilaçların kaza ile içilmesinden sonra ortaya çıkmıştır⁷⁻⁹. Klinik bulgular çocuklarda genellikle uykuya eğilim, ekstrapramidal etkilerden kas sertleşmesi, distoni, opistotonus, tortikollis, ataksi, tremor, hiperrefleksi ve konvülsiyonlardır. Uykuya eğilim ilacı yanlışlıkla içme sonucunda vakaların çoğunda görülürken, ekstrapramidal yan etkiler genellikle ilacın bir süre kullanılmasından sonra ortaya çıkar⁹. Ancak yenidoğan bebeklerde fenotiazin toksisitesinin ne gibi bulguları ortaya çıkardığı daha önce açık bir şekilde tanımlanmamıştır.

Bu vakada asepromazinin en belirgin etkileri, santral, otonomik sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde gözlenmiştir. Hipoaktivite, hipotoni ve yenidoğan reflekslerinin alınamaması bu bebekteki en önemli nörolojik bulgular olmuştur. Kardiyovasküler sistemde ise belirgin hipotansiyon ve taşikardi en önemli iki bulguydu ve yaklaşık iki gün içinde tamamen düzeldiği

gözlendi. Taşikardi, sinüs taşikardisi olarak yorumlandı ve kalpte ek bir kardiyak aritmi belirlenmedi. Asepromazinin, miyokardın dolaşan katekolaminlere duyarlılığını azaltarak antiaritmik etki yaptığı gösterilmiştir¹. Sağlıklı köpeklerde asepromazin maleatın kalp debisini, ventriküler atım hacmini, sistemik arteriyel kan basıncını ve pulmoner kapiller basıncı azalttığı gösterilmiştir¹¹.

Literatürde sadece bir çalışmada iki yenidoğan vakasından söz edilmiştir. Bu vakalarda belirti ve bulgular kas tonusu artışı ve tremorla sınırlı olup ve diğer sistemik bulgular ile ilgili bir gözlem yoktur. Ancak bizim hastamızda ekstrapramidal belirti ve bulgulara rastlanmamıştır. Bu çalışmada bütün yenidoğan zehirlenmeleri içerisinde asepromazin zehirlenmesi %3.3 oranında görülmüştür¹⁰.

Akut zehirlenmelerde belirti ve bulgular 24-48 saat içinde ilacın kesilmesi ile bareber kendiliğinden düzelir. Fenotiazin zehirlenmesinin özgün bir tedavisi yoktur, ancak solunum, dolaşım desteği, sıvı elektrolit tedavisi, asit-baz dengesizliklerinin düzeltilmesi ve hipotansiyon durumunda vazopressör ajanların kullanılması gerekir. Ancak daha büyük çocuklarda özellikle ekstrapiramidal sendromlar ve nöroleptik malign sendrom gibi durumlarda özgün tedaviler kullanılabilir⁸⁻⁹.

Yenidoğan bebeklerde fenotiazinlerin eliminasyonu karaciğer immatüresine bağlı olarak yetersiz olabilir ve bu belirtilerin uzamasına neden olabilir¹. Ancak bizim vakamızda bütün belirti ve bulgular ilacın kesilmesinden sonra iki gün içinde tamamen geriledi ve kayboldu.

İlaç zehirlenmelerinde kanda ve diğer vücut sıvılarında ilaç düzeyinin belirlenmesi tanı ve tedavi için oldukça önemlidir. Asepromazin ve metabolitlerinin gaz likit ve "high-performance" likit kromatografi (HPLC) yöntemleri ile kandaki düzeyi belirlenebilir ancak hastanemizdeki teknik şartlar nedeniyle bu yapılamamıştır⁵.

Sonuç olarak, yenidoğan bebeklerde ilaç zehirlenmeleri diğer yaş gruplarındaki çocuklardan daha az sıklıkla görülmektedir Ancak gelişmekte

olan ülkelerde yenidoğanlar seyrek olarak karşılaşılan ve yaşamı tehdit edebilen bazı ilaçlar ile karşılaşabilirler. Asepromazinin yenidoğanda oldukça seyrek bir nörotoksosite nedeni olması ve literatürde çok az bilgi bulunması nedeniyle bu vaka sunulmuş ve tartışılmıştır. Yenidoğanlarda asepromazin kontrendikedir ve kesinlikle reçete edilmemelidir. Yenidoğanlara ilaç reçete edilirken ve doz ayarlaması yapılırken oldukça dikkatli olunması, ailenin eğitimi ve yan etkiler yönünden bilgilendirilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F (eds). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (7th ed). New York: Mc Millan Publishing Company, 1985: 387-445.
2. Mitchell SC. The toxicity of phenothiazine. Drug Metabol Drug Interact 1994; 11: 201-235.
3. Bryant SM, Mycyk MB. Human exposure to pet prescription medications. Vet Hum Toxicol 2002; 44: 218-219.
4. Stowell LI. Suicide with the veterinary drug acepromazine. J Anal Toxicol 1998; 22: 166-168.
5. Tracqui A, Kintz P, Mangin P. A fatality involving two unusual compounds: zolpidem and acepromazine. Am J Forensic Med Pathol 1993; 14: 309-312.
6. Clutton RE. Attempted suicide with acepromazine maleate: a case report. Vet Hum Toxicol 1985; 27: 391.
7. Berns SD, Wright JL. Pediatric acepromazine poisoning: the importance of child-resistant packaging for veterinary drugs. Am J Emerg Med 1993; 11: 247-248.
8. Knight ME, Roberts RJ. Phenothiazine and butyrophenone intoxication in children. Pediatr Clin North Am 1988; 33: 299-309.
9. Gupta J, Lovejoy FH. Acute phenothiazine toxicity in childhood: a five-year survey. Pediatrics 1967; 39: 771-774.
10. Kurtoğlu S, Caksen H, Poyrazoğlu MH. Neonatal poisonings in middle Anatolia of Turkey: an analysis of 72 cases. J Toxicol Sci 2000; 25: 115-119.
11. Stepien RL, Bonagura JD, Bednarski RM, Muir WW. Cardiorespiratory effects of acepromazine maleate and buprenorphine hydrochloride in clinically normal dogs. Am J Vet Res 1995; 56: 78-84.