

DİAZEPAMIN BİR AGORAFOBİ OLGUSUNDA GÖRÜLEN NADİR ADVERS REAKSİYON: HIÇKIRIK

Mustafa Kaan Keleş¹, Dünya Gözde Çapar¹, Özlem Çıtak Ekici¹

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara

Giriş: Agorafobi, Diagnostic and Statistical Manual 5'e (DSM-5) göre; kişinin kaçmanın güç olabileceği veya yardımın sağlanamayacağını düşündüğü durumlarda panik benzeri belirtiler ya da diğer rahatsız edici/engelleme semptomları yaşayacağı düşüncesiyle belirgin kaygı duyması veya bu durumlardan kaçınması ile karakterize bir anksiyete bozukluğudur. Hiçkırık; diafragmanın ve yardımcı solunum kaslarının ani kasılması ile ortaya çıkan, afferenti vagus ile frenik sinir, santrali nucleus tractus solitarius (NTS) ve/veya nucleus ambiguus çekirdekleri ve efferenti frenik ile laringeal sinirlerinden oluşan, "hık" sesi ile karakterize bir refleks fenomendir. Normalde benign ve kısa süreli iken; uzun sürdüğünde nörolojik, gastrointestinal ya da farmakolojik nedenlerin araştırılması gerekir. Literatürde özellikle rektal yolla ve anestezi öncesi intravenöz uygulanan diazepamın hiçkırık ile ilişkili olabileceği FDA ürün etiketlerinde ve çeşitli derlemelerde belirtilmiş olsa da, literatür taramalarımızda doğrudan oral diazepam terapisine bağlı olgu bildirimini bulunamamıştır. Bu durum sunduğumuz olgunun özgün değerini artırmaktadır. Bu olgu sunumunda, agorafobi tanılı bir hastanın tedavisinde karşılaşılan, literatürde nadiren bildirilen hiçkırık advers etkisi tartışılacaktır. Hastadan yazılı aydınlatılmış gönüllü onam alınmıştır.

Yöntemler / Olgu Sunumu: Yirmi dört yaşında, bekar, tıp fakültesi öğrencisi kadın hasta; daha önce psikiyatri polikliniğine başvuru veya psikotrop ilaç kullanım öyküsü bulunmamaktaydı. COVID-19 pandemisi sonrası başlayan ve giderek artan kalabalık ortamlara girememe, toplu taşıma araçlarını kullanamama, özellikle metro kullanımı ile yoğun kaygı hissetme, sosyal ortamlarda uzun süre bulunamama yakınmaları mevcuttu. Yanında güvendiği biri olduğunda bu şikayetlerini tolere edebiliyor ancak mide bulantısı, titreme, terleme ve çarpıntı şikayetleri devam ediyordu. Tarafımıza başvurusundan kısa süre önce, sözlü sınavlar öncesinde mide bulantısı, kusma, heyecan, ellerde titreme ve çarpıntı şikayetlerinin belirgin şekilde arttığı, bu nedenle uykuya dalmakta zorlandığı, sosyal işlevselliğinde gerileme olduğu, sık kusma ve mide bulantısına bağlı olarak kilo kaybettiği ve beslenme güçlüğü yaşadığı öğrenildi. Psikiyatri dışı nedenlere yönelik tetkikler olağan saptandı. Agorafobi tanısı ile diazepam 2x5 mg/gün ve essitalopram 5 mg/gün başlandı, essitalopramın 10 mg/gün'e artırılması planlandı. Takiplerde tedavinin ilk gününden itibaren olan, diazepam alımından yaklaşık 2 saat sonra başlayan, ortalama 3 saat süren ve kendiliğinden gerileyen

hiçkırık epizotları geliştiği görüldü. 4. günde Diazepam dozu 7,5 mg'a düşürüldüğünde hiçkırık şikayetlerinin gerilediği ve tekrarlamadığı izlendi. Hastanın takipleri essitalopram 10 mg/gün ile devam etmekte.

Sonuçlar: Diazepam, oral uygulamadan sonra biyoyararlanımı %90'ın üzerinde olan ve doruk plazma konsantrasyonuna 0,25–2,5 saatte ulaşan, yüksek lipofilik bir benzodiazepindir. Plazma proteinlerine güçlü bağlanır (~%98), dağılım hacmi geniştir (0,8–1,0 L/kg) ve redistribüsyona uğraması nedeniyle konsantrasyon-zaman eğrisi bifazik seyredir: kısa bir dağılım fazı sonrası uzun bir eliminasyon fazı izlenir. Benzodiazepinler, GABA-A reseptörlerine bağlanarak inhibitör nörotransmitter GABA'nın etkisini potansiyalize eder, hücre içine klor iyonu girişini artırarak sedatif, anksiyolitik, miyorelaksan ve antikonvülsan etki gösterir. Diazepam, uzun etkili bir benzodiazepin olup anksiyete bozukluklarında hızlı etki başlatıcı, semptom kontrolündeki etkinliği ve genellikle iyi tolere edilen yan etki profili nedeniyle sık tercih edilmektedir. Diazepamın hiçkırık patofizyolojisindeki rolünün, diğer benzodiazepinlerde olduğu gibi GABA-A aracılı merkezi sinir sistemi inhibisyonunun solunum merkezleri üzerindeki etkisi ve vagal-frenik sinir tonusundaki değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Hiçkırık, benzodiazepinlerle sıkça bildirilmiş bir advers etkidir; literatürdeki textbooklar, sistematik derlemeler, farmakoepidemiolojik gözlemler benzodiazepinleri ilişkili ilaç sınıfları arasında saymaktadır. Diazepamın uygulama yoluna göre (rektal uygulamada %1-10) hiçkırık advers etkisinin görülme sıklığının değiştiği bilinmektedir.

Tartışma ve Sonuç: Diazepamın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri; ilacın yüksek lipofilik olması ve plazma proteinlerine güçlü bağlanması nedeniyle santral sinir sistemine hızla geçer. İlacın hızla redistribüsyona uğraması erken merkezi sinir sistemi (MSS) etkilerinin eliminasyondan çok daha hızlı kaybolmasını açıklar; nitekim Avrupa İlaç Otoritesi'nin (Health Products Regulatory Authority, HPRA) kısa ürün bilgisinde diazepamın "ilk etkilerinin yağ dokusu ve dokulara hızla dağılma" ile azaldığı vurgulanmaktadır. Dolayısıyla, oral alım sonrası 2,5–3. saatte başlayan ve 5–6 saat içinde kendiliğinden kaybolan hiçkırık atağı, diazepamın akut MSS etkisinin redistribüsyon ile hızla azalmasıyla uyumludur. Ayrıca diazepam dozunun düşürülmesi ile (dechallenge) advers reaksiyonun kaybolması nedenselliği desteklemektedir. Bununla birlikte, literatürde bildirilen hiçkırık

advers etkisi, uluslararası ilaç izlem sistemlerinde raporlanmış ve ilaç prospektüslerinde yer almasına rağmen Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından yayımlanan kısa ürün bilgisinde ve kullanma talimatlarında yer almamaktadır. Bu durum, klinisyenler tarafından gözden kaçma olasılığını artırmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde doğrudan oral

diazepam terapisiyle ilişkili olgu sunumları bulunmamaktadır. Bu yönüyle olgumuz bilgi birikimine katkı sağlayan, ulaşabildiğimiz literatürdeki ilk olgudur.

Anahtar Kelimeler: diazepam, hıçkırık, benzodiazepin, yan etki, agorafobi