

# Aripiprazole Bağlı Gelişen Bir Hıçkırık Olgusu

Abdullah Yıldırım<sup>1</sup>, Şenol Turan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uzm. Dr., Van Erciş Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Van-Türkiye

<sup>2</sup>Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Şenol Turan

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Fatih, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-414-3000/22183 Faks / Fax: +90-212-473-2634 E-posta / E-mail: senolturan81@yahoo.com.tr

Geliş tarihi / Date of receipt: 16 Temmuz 2014 / July 16, 2014

Kabul tarihi / Date of acceptance: 13 Ağustos 2014 / August 13, 2014

## ÖZET:

Hıçkırık, diyafram ve solunum kaslarının istemsiz bir şekilde kasılması neticesinde glottisin aniden kapanmasıyla ortaya çıkan, tekrarlayıcı karakteristik sestir. Hıçkırık organik, psikojenik ya da idiyopatik nedenlerden kaynaklanabilir. Bu olguda, yeni bir antipsikotik olan aripiprazol ile hıçkırık gelişen bir obsesif kompulsif bozukluk hastası sunulmaktadır. Bu yazıda, nadir görülen bu yan etkinin klinik özelliklerinin ve alta yatan muhtemel nörotransmitter mekanizmalarının tartışılması amaçlanmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** hıçkırık, aripiprazol, obsesif kompulsif bozukluk

New/Yeni Symposium Journal 2014;52(1):24-26

## ABSTRACT:

Aripiprazole induced hiccups: a case report

Hiccups are defined as a characteristic sound followed by repeated, involuntary, spasmodic contractions of the diaphragm and inspiratory muscles ending with abrupt closure of the glottis. Hiccups can arise from idiopathic, psychogenic and organic causes. In this case report, a patient diagnosed with obsessive compulsive disorder who developed hiccups with a novel antipsychotic aripiprazole is presented. Underlying possible mechanisms in the etiopathogenesis of hiccups and clinical aspects of this rare adverse effect are also discussed.

**Key words:** hiccups, aripiprazole, obsessive compulsive disorder

New/Yeni Symposium Journal 2014;52(1):24-26

## GİRİŞ

Hıçkırık, diyafram ve solunum kaslarının istemsiz bir şekilde kasılması neticesinde glottisin aniden kapanmasıyla ortaya çıkan, tekrarlayıcı karakteristik sestir.<sup>1,2</sup> Hıçkırığın fizyolojik olarak işlevi bilinmemektedir ve kişiye rahatsızlık veren bu durum çoğunlukla 48 saat içinde kendiliğinden kaybolmaktadır. Hıçkırık süresi 48 saat- 1 ay arasında olursa “inatçı”, 1 aydan daha uzun devam ederse “dirençli” olarak tanımlanır.<sup>3,4</sup>

Hıçkırık, çok sayıda hastalığın belirtisi olarak ortaya çıkabilmektedir. Merkezi sinir sisteminin lezyonları, baş-boyun, toraks ve batin bölgelerindeki patolojiler, metabolik hastalıklar ve çeşitli ilaçlar hıçkırığa yol açabilir.<sup>5</sup> Bu yazıda yeni bir antipsikotik olan aripiprazolün kullanımından sonra ortaya çıkan hıçkırık olgusunun tartışılması amaçlanmıştır.

## OLGU

25 yaşında, bekâr, lise mezunu erkek hasta, yaklaşık üç yıldır devam eden kirlenme obsesyonları, temizlik kompülsiyonları ve simetri obsesyon ve kompülsiyonları nedeniyle psikiyatri polikliniğine başvurmuştur. Hastaya yapılan psikiyatrik değerlendirme sonrasında DSM-V6'e göre obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tanısı konulmuş ve ilk değerlendirme sırasında uygulanan Yale-Brown Obsesyon-Kompülsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y-BOCS) puanı 25 olarak saptanmıştır. Fluvoksamin 100 mg/gün/p.o. tedavisi başlanmış ve doz kademeli olarak 12 hafta içerisinde 300 mg/gün'e arttırılmıştır. Fluvoksamin 300 mg/gün/p.o. tedavisinden 6 hafta sonra şikâyetlerinde kısmen düzelme olduğunu belirten hastaya uygulanan Y-BOCS puanı 18 olarak bulunmuştur. Şikâyetlerinde kısmi bir düzelme olması

üzerine hastanın tedavisine güçlendirme amacıyla aripiprazol 2,5 mg/gün/p.o. eklenmiştir. Aripiprazol tedavisine başlandıktan yaklaşık 24 saat sonra hasta acil polikliniğine 18 saattir devam eden hıçkırık şikâyetiyle başvurmuştur. Alınan öyküden, hastanın daha önceden hıçkırık şikâyetinin olmadığı, aripiprazol 2.5 mg tek doz aldıktan yaklaşık 5-6 saat sonra hıçkırığının başladığı ve aralıksız bir şekilde devam ettiği öğrenilmiştir. Acil serviste hıçkırık için klorpromazin ampul 12,5 mg, i.m. enjeksiyon uygulandığını ancak şikâyetinde düzelme olmadığını belirtmiştir. Nöroloji ve dâhiliye tarafından değerlendirilen hastanın fizik muayenesi normal bulundu; hemogram, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri ve elektrolit düzeylerinde dikkate değer bir özellik yoktu. Yapılan toraks, batin ve kranial bilgisayarlı tomografi tetkiklerinde patoloji saptanmadı. Hıçkırığı açıklayabilecek herhangi bir özellik saptanmadığı için, bu şikâyet ilaç kullanımına bağlandı ve aripiprazol kesildi. Aripiprazol tedavisinin kesilmesinden yaklaşık 20 saat sonra hıçkırığın geçtiği gözlemlendi. Yaklaşık üç hafta sonra tekrar değerlendirilen hastaya aripiprazol 2,5 mg/gün/p.o. tedavisi tekrar başlandı. 12 saat sonra hıçkırık şikâyeti tekrar başladı ancak bir saat içerisinde kendiliğinden düzeldi. Birkaç kez çok kısa süreli hıçkırığı olan hastanın, ikinci kez aripiprazol başlanmasının ikinci gününden sonra hıçkırığı tekrarlamadı.

## TARTIŞMA

Hıçkırığın patogenezi karmaşıktır ve hâlâ tam olarak aydınlatılamamıştır.<sup>7</sup> Frenik, vagus ve sempatik sinirlerin oluşturduğu afferent liflerin ilettiği somatik ve duyu-sal sinyaller, efferent lifler aracılığıyla diyafram ve interkostal kaslara iletilir. Bu uyarım neticesinde diyafram ve interkostal kaslarda oluşan kontraksiyonların hıçkırığa neden olduğu bilinmektedir.<sup>8</sup> İstemsiz bir medüller refleks olarak tanımlanan hıçkırığın oluşumundaki santral süreçler ise daha az bilinmektedir ve hıçkırığın oluşum mekanizmasının alt beyin sapında yer alan bir nöronal ağ tarafından idare edildiği düşünülmektedir.<sup>9</sup>

Hıçkırığın gelişiminde rolü olan nörotransmitterlerin dopamin, serotonin ve GABA olduğu söylenmektedir. Hipo/hiperdopaminerjik durumların, serotonin ve

GABA sistemlerindeki değişikliklerin hıçkırık oluşumunda önemli rollere sahip oldukları ve bu nörotransmitterler üzerinden etki eden ilaçların hıçkırığın tedavisinde etkili oldukları bilinmektedir.<sup>10</sup>

Aripiprazol hem tipik antipsikotiklerden hem de atipik antipsikotiklerden farklı bir mekanizmaya sahip yeni bir antipsikotik ajandır. Aripiprazolün, diğer atipik antipsikotiklerden farklı olarak dopamin D2 reseptörlerine ve serotonin 5-HT1A reseptörlerine kısmi (parsiyel) agonistik etkisi ve serotonin 5-HT2A reseptörlerine antagonistik etkisi mevcuttur.<sup>11</sup> OKB ile ilgili yapılan çalışmalar, antipsikotiklerin özellikle ekleme tedavisinde kullanıldığını ve aripiprazolün bu amaçla kullanıldığında etkili olduğunu göstermiştir.<sup>12</sup> Bizim olgumuzda da aripiprazol tedavisi, OKB tanısı konulmuş bir hastaya tedaviyi güçlendirmek amacıyla eklenmiştir.

Literatürde, aripiprazol kullanımına bağlı nadir görülen yan etki olarak akut geçici myopi ve diplopi<sup>13</sup>, disfaji<sup>14</sup>, kekeleme<sup>15</sup>, siyalore<sup>16</sup> ve priapizm<sup>17</sup> görülen olgu bildirimleri bulunmaktadır. Diğer nadir görülen yan etkilerden biri olan hıçkırığın geliştiği dört olgu bildirimi vardır ve bu hastaların iki tanesinde beyin hasarı, bir tanesinde hiponatremi gibi yatkınlık oluşturabilecek risk faktörleri varken diğerinde herhangi bir risk faktörü bulunmamaktadır.<sup>10,18,19</sup> Bizim olgumuzda da hıçkırığa yatkınlık oluşturabilecek herhangi bir neden bulunmamıştır ve bu durum hıçkırık şikâyetinin 48 saat sonra kendiliğinden ortadan kalkmasının nedeni olabilir. Öte yandan aripiprazol başlanmasından sonra ortaya çıkan hıçkırıkta, eğer yatkınlılaştırıcı bir neden yoksa aripiprazole tekrar başlanabileceği, tekrar başlandığında hıçkırığın yeniden ortaya çıksa dahi dirençli olmadığı ve kendiliğinden gerileyebileceği ifade edilebilir.

Hıçkırığın oluşumunda hipo/hiperdopaminerjik durumların rolünün olduğu ifade edilmektedir. Aripiprazolün, dopamin D2 reseptörleri üzerine olan kısmi agonist etkisi nedeniyle göreceli olarak hem hipodopaminerjik hem de hiperdopaminerjik duruma yol açarak hıçkırığa yol açtığı düşünülebilir.<sup>10</sup> Hıçkırık oluşumunda önemli rolü olduğu söylenen diğer nörotransmitter serotoninidir ve aripiprazolün serotonin 5-HT1A reseptörlerine kısmi agonistik etkisi ve serotonin 5-HT2A reseptörlerine ise antagonistik etkisi bulunmaktadır.

Aripiprazolün 5-HT1A reseptörleri üzerine olan kısmi agonistik etkisi ve 5-HT2A reseptörleri üzerine olan antagonistik etkisi sonucu frenik sinirin aktivitesini etkileyerek hıçkırığa neden olduğu söylenmektedir.<sup>19</sup>

Sonuç olarak, yeni bir antipsikotik olan aripiprazol nadiren de olsa hıçkırığa neden olabilir. Altta yatan beyin

hasarının ya da medikal tıbbi bir durumun hıçkırık oluşumunu kolaylaştırdığı söylenebilir. Eğer yatkinlaştırıcı bir neden yoksa aripiprazole tekrar başlanabileceği ifade edilebilir. Öte yandan hıçkırığın oluşumundaki mekanizmaların tam olarak aydınlatılabilmesi için daha ileri çalışmalarla ihtiyaç olduğu göz ardı edilmemelidir.

## KAYNAKLAR

1. Krakauer EL, Zhu AX, Bounds BC, Sahani D, McDonald KR, Brachtel EF. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 6-2005. A 58-year-old man with esophageal cancer and nausea, vomiting, and intractable hiccups. The New England Journal of Medicine 2005; 352(8): 817-25.
2. Full-Young C, Ching-Liang L. Hiccup: mystery, nature and treatment. J Neurogastroenterol Motil 2012; 18: 123-30.
3. Cymet TC. Retrospective analysis of hiccups in patients at a community hospital from 1995-2000. J Natl Med Assoc 2002; 94(6): 480-83.
4. Moretto EN, Wee B, Wiffen PJ, Murchison AG. Interventions for treating persistent and intractable hiccups in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2013; 1:CD008768.
5. Pearce JM. A note on hiccups. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74(8): 1070.
6. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı (Çev.: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013: 129-31.
7. Marinella MA. Diagnosis and management of hiccups in the patient with advanced cancer. J Support Oncol 2009; 7: 122-27.
8. Becker DE. Nausea, vomiting, and hiccups: a review of mechanisms and treatment. Anesth Prog 2010; 57: 150-56.
9. Arita H, Oshima T, Kita I, Sakamoto M. Generation of hiccup by electrical stimulation in medulla of cats. Neurosci Lett 1994; 175: 67-70.
10. Ray P, Zia Ul Haq M, Nizamie SH. Aripiprazole-induced hiccups: a case report. General hospital psychiatry 2009; 31(4): 382-84.
11. Mazza M, Squillacioti MR, Pecora RD ve ark. Effect of aripiprazole on self-reported anhedonia in bipolar depressed patients. Psychiatry Res 2009; 165: 193-96.
12. Sayyah M, Sayyah M, Boostani H, Ghaffari SM, Hoseini A. Effects of aripiprazole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder (a double blind clinical trial). Depress Anxiety 2012; 29(10): 850-54.
13. Selvi Y, Atli A, Aydin A, Yener HI. Aripiprazole-related acute transient myopia and diplopia: a case report. J Clin Psychopharmacol 2011; 31(2): 249-50.
14. Lin TW, Lee BS, Liao YC, Chiu NY, Hsu WY. High dosage of aripiprazole-induced dysphagia. Int J Eat Disord 2012; 45(2): 305-06.
15. Rocha FF. Aripiprazole-induced stuttering treated with risperidone. Rev Bras Psiquiatr 2009; 31(4): 388 (in Portuguese).
16. Praharaj SK, Jana AK, Sinha VK. Aripiprazole-induced sialorrhea. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009; 33(2): 384-85.
17. Hsu WY, Chiu NY, Wang CH, Lin CY. High dosage of aripiprazole induced priapism: a case report. CNS Spectr 2011; 16(8): 177.
18. Behere RV, Venkatasubramanian G, Naveen MN, Gangadhar BN. Aripiprazole-induced hyponatremia: a case report. The Journal of clinical psychiatry 2007; 68(4): 640-41.
19. Yeh YW. Persistent hiccups associated with switching from risperidone to aripiprazole in a schizophrenic patient with cerebral palsy. Clinical neuropharmacology 2011; 34(4): 135-36.