

T. C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İLK VE ACİL YARDIM ANABİLİM DALI

**METOCLOPRAMİD'İN AKATİZİ OLUŞTURMA İNSİDANSI VE
ŞİDDETİNE VERİLİŞ YOLUNUN ETKİSİ**

118598

Dr. İsmet PARLAK
Uzmanlık Tezi

118598

**TC YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON BİRİMİ**

Tez Danışmanı:
Yrd. Doç. Dr. Rıdvan ATILLA

Mart 2002 - İzmir

ÖNSÖZ

Serincimizi, hüznümüzü, gecelerimizi, paylaştığımız acilin gençler
kahramanları, genç sahipleri olan asistan arkadaşlarımıza,
uzmanlarımıza, hemşire ve paramedik arkadaşlarımıza sergi ve
uygulamaları sunarım.
Sergili eşime, ve çocuklarıma

İçindekiler:

GİRİŞ	1
AMAÇ	2
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇLER VE YÖNTEM	21
BULGULAR	25
TARTIŞMA	37
ÖZET	43
İNGİLİZCE ÖZET	45
KAYNAKLAR	47
EK – 1 GÖNÜLLÜ BİLGİ FORMU	49
EK – 2 TEZ VERİ TOPLAMA FORMU	50
EK – 3 ETİK KURUL ONAYI	51

GİRİŞ

Acil servislerde Metoklopramit (MKP) bulantı, kusma ve son zamanlarda vasküler tip olduğu düşünölen baş ağrılarında sıkça kullanılmaktadır (1-5). Biz de acil servisimizde aynı endikasyonlarla MKP'i sıkça kullanmaktayız. Ancak MKP'in en önemli yan etkilerinden biri olan akatiziyi tanıma konusunda acil hekimlerinin tecrübe eksiki olduğunu düşünmekteyiz.

Akatizi hareketsiz kalamama, sürekli olarak ayak, bacak, ellerde ve gövdede hareket isteği ile birlikte değişik derecelerde iç sıkıntısı ve huzursuzluğun eşlik ettiği ajitasyon olarak tanımlanmaktadır (6-11). Ek olarak akatizinin bazı hastalarda intihar girişimlerine ve cerrahi tedavileri reddine neden olduğu bildirilmiştir (12,13). Bu önemli yan etki hekimler tarafından çoğu zaman basit bir ajitasyon olarak algılanmaktadır.

MKP günlük pratikte acil servislerde baş ağrısı, mide bulantısı, kusma endikasyonlarında sık kullanılan bir ajandır. Aynı endikasyonlarla özellikle ABD sıkça kullanılan proklorperazin' (PKP) in 10mg intravenöz (IV) 2 dakika(dk) hızlı infüzyon şeklinde uygulanmasının akatizi yan etkisi %36 ve %44 oranları arasında bildirilmektedir (14,15,16). PKP'nin akatizi insidansını azaltmaya yönelik hızlı infüzyon ile yavaş infüzyonu karşılaştıran çalışmanın sonucunda akatizi insidasını azaltması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (15). Türkiyede PKP'in preparatı yoktur. Acil serviste bulantı, kusma ve baş ağrısı endikasyonları ile MKP çok sık kullandığımız bir ilaçtır. Bununla beraber acil servislerde MKP'in tek doz 10 mg IV 2dk hızlı infüzyon ile IV yavaş infüzyon şeklinde uygulanmasının akatizi insidansına etkisi ile ilgili olarak çift kör randomize prospektif çalışmaya rastlayamadık. (Pub Med,HealthGate medikal

yayın sitelerinde; Keyword:; Akathisia, Metoclopramide, Akathisia and metoclopramide, migraine headache and treatment, nausea).

Yapılan çalışmalarda MKP'in akatizi yan etkisinin PKP ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede az görüldüğü dikkati çekmektedir (15,16,17,). Bu çalışmalarda MKP'ye bağlı akatizi yan etkisinin başlangıç zamanı, ne kadar devam ettiğini belirten çift kör çalışma yoktur. Ayrıca bu konuda yapılan çalışmaların çoğunda vaka sayıları yetersiz olduğu gibi bu çalışmaların çoğu da psikiyatri servislerinde, anestezi premedikasyon amaçlı yada onkoloji servislerinde (kemoterapi ilaçlarının neden olduğu bulantı kusmayı önlemek amaçlı) yapılmıştır (6,7,9,10,18). Genel olarak akatizi en sık psikiyatri servislerinde nöroleptiklerin yan etkisi olarak sıklıkla bildirilmektedir (7,9).

AMAÇ

MKP'in veriliş yolunun akatizi insidansına, şiddetine etkisi, akatizi' nin ortaya çıkma zamanı ve ne kadar sürdüğü konusundaki sorulara yanıt bulma amacıyla bu randomize, çift kör, klinik çalışma planlandı.

GENEL BİLGİLER

AKATİZİ

Kelime anlamıyla oturamama, yerinde duramamadır. Akatizi hakkında ilk tanımlama 1902 yılında Lad Haskovic tarafından yapılmıştır. Lad Haskovic iki erkek hastada sürekli zorlayıcı bir şekilde ayakta durma ve zorunlu oturma hareketlerini histeri'den dolayı olduğunu düşünmüştür. Bu konuda 17.yüzyılda tam aynısı olmasa da daha erken tanımlamalar Willis tarafından yapıldı ve George Beard bu sendromu nörasteninin bir parçası olarak tanımlamaya dahil etti (7-10). Bu semptomatolojinin nörolojik temelleri ortaya konmasına rağmen yine de, nörologlar tarafından bu olayın tam anlaşılması zaman aldı. Akatizi ile ilgili ilk detaylı çalışmaların yapıldığı 1980'lere kadar akatizi ihmal edildi (10).

Akatizinin anlaşılma güçlüğü'nün olması yanında, hekimler sıklıkla bunun önemini küçümserler (16). Disforik bozukluk bariz bir şekilde ortaya çıkmadıkça yani hasta majör akatizi olmadıkça klinik olarak saptamak zordur (6,7). Bu bozukluğun hekimler tarafından iyi bilinmemesi basit bir anksiyete bozukluğu yada altta yatan psikiyatrik bozukluğun alevlenmesi gibi yanlış tanımlar olabilir (6,7,19).

İlaçların neden olduğu akatizinin patofizyolojisi ve aynı zamanda tedavileri de çok açık bir şekilde ortaya konamamıştır (10,11). Yine de, akatizinin patofizyolojisi konusunda en çok kabul edilen görüş, en sık akatiziye neden olduğu bilinen nöroleptik ilaçlar üzerinden yapılmıştır (Tablo-2). Bu görüş postsinaptik D₂ (Dopamin₂) reseptörlerinin bazal ganglionda ve özellikle de mezokortikal yollardaki blokajının akatiziye neden olduğudur (6,7). Akut nöroleptik kaynaklı akatiziye neden olan ilaçların çoğu yüksek derecede

Dopamin D₂ reseptör antagonizması yapar (20). Ancak yine de bu ilaçların neden olduğu akatizinin patofizyolojisi çok açık bir şekilde ortaya konamamıştır.

Akatizinin tanısıyla ilgili birçok konu hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Birçok araştırmacı akatizinin iki komponenti olduğunu vurguladılar. Bunlardan birisi subjektif yani "psikolojik komponent", diğeri de objektif yada "hareket komponenti"dir. Akatiziyi anksiyeteden, huzursuzluktan, psikozun alevlenmesinden veya majör depresyondan ve başka bir psikiyatrik bozukluktan ayırt etmek oldukça güç olmasına rağmen tanısı iyi bir klinik gözlem ve fizik muayeneden geçer (7,10). Perminder Sachdev; 1993'deki yayınında (21) ilaçların neden olduğu akatizinin diagnostik kriterleri ve bu konudaki kavramlar hakkında önerilerde bulundu (tablo-1). Özellikle akatizinin tanımında bugüne kadar yapılan yayınlardaki eksikliği gördü ve kavramlardaki tutarlılığın önemini vurguladı (21). Yine Sachdev akatizinin bir mental bozukluk mu yoksa hareket bozukluğu mu olduğu konusunda tartışmaların sürdüğünü belirtti. Subjektif şikayetlerin olmadığı bir durumda, buna akatizi denip denemeyeceği konusu hala tartışmalıdır. İlaça bağlı hastalarda objektif skalasında artma yani; akatizinin hareket komponentinde artma olur, ancak subjektif komponentinde yani psikolojik komponentinde bir değişiklik yoktur. Bu durum psödo akatizi olarak da adlandırılır (10,21). Bu konuda hala tartışmalıdır.

Akatizinin ayırıcı tanısı içinde yer alan bozukluklar Tablo-3 ' de özetlendi. Hem objektif komponentte (hareket komponenti) hem de subjektif komponentteki (psikolojik komponent) artışla akatizi ile en çok karışacak hastalık olan Huzursuz Bacak Sendromu (Ekbom's Sendromu) dur.

AKATİZİNİN SINIFLANDIRILMASI

**Tablo-1 Perminder Sachdev tarafından tanımlanan akatizi sınıflandırması:
(Nöroleptik, ilaçlara bağlı gelişen akatizi)(21).**

I- AKUT AKATİZİ

1- İlaç tipinde değişiklik veya dozunda artış ve ilacın başlanmasından itibaren 6 hafta içinde semptomların başlaması.

2- Semptomların başlamasından önceki 2 hafta içinde aynı anda uygulanan terapötik ilaçların azaltılmaması veya kesilmemesi (sorumlu ilaç nöroleptik veya başka ilaç olabilir).

II- TARDİF AKATİZİ

1- Nöroleptik ilaç başlandıktan sonra semptomlar en az üçüncü ayda başlaması.

2- Ancak semptomlar başlamadan önce 6 hafta içinde ilacın tipinde bir değişiklik veya dozunda bir değişiklik yapılmamış olması.

3- Semptomların başlangıcından önceki 2 hafta içinde aynı anda kullanılan terapötik ilaçların dozunda bir azalma veya bu ilaçları kesmemiş olması.

III- WITHDRAWAL AKATİZİ (ÇEKİLME AKATİZİSİ)

1- Nöroleptik bir ilacın önemli derecede dozunda azaltılma olmaması veya bu ilacın kesilmesinin 6.haftası içinde semptomlarının başlaması veya anlamlı derecede bu ilacın dozunun azaltılması sonucu semptomların oluşması.

2- Hastanın bu nöroleptik ilacı en az 3 aydır alıyor olması.

3- Aynı anda kullanılan diğer ilaçların semptomları başlangıcından önce 2 hafta içinde kesilmemesi veya azaltılmaması.

IV- KRONİK AKATİZİ

1. Hastanın akut akatizi, tardive akatizi veya çekilme akatizisi tanısı aldıktan sonra semptomlarının 3 aydan daha fazla bir süredir devam ediyor olması.

AKATİZİYE NEDEN İLAÇLAR

Tablo-2 Akatiziye Neden Olan İlaçlar	
Akatiziye neden olduğu iyi bilinen ilaçlar:	
<ul style="list-style-type: none">- Fenotiazinler (özellikle, Proklorperazin)- Thioksantinler- Butirofenonlar- Metoklopramid	
Akatizi yapması olası ilaçlar	
<ul style="list-style-type: none">- Antihistamikler- Histamin-2 antagonistleri- Kalsiyum Kanal blokerleri- Fenitoin- Karbamazepin- Digoksin- Reserpin, tetrabenazine	<ul style="list-style-type: none">- α-metil dopa- Buspirone- Lityum- Amoksapin- Östrojen tedavisi + Trisiklik antidepresan kullanımı- Flunarizin- Sinnarazin

AKATİZİ AYIRICI TANISI

Tablo-3 Akatizi Ayırıcı Tanısı	
A. Psikiyatrik	C. Metabolik Bozukluk
Psikomotor	Hipertiroidizm
B. Nörolojik	Hipoparatiroidizm
Parkinson Hastalığı	Kronik Renal Yetmezlik
Ekbom's Syndrome	Hipoglisemi
Subtalamik lezyonlar	D. Diğer
Periferik nöropatiler	Fe ²⁺ eksikliği
Myelopatiler	Folat eksikliği
Myopatiler	Hamilelik
Tardif diskinezi	Vasküler hastalık

HUZURSUZ BACAĞ SENDROMU (Ekbom's Syndrome)

Bu sendromda hem objektif komponentte hem de subjektif komponentin semptomlarında artış mevcuttur. Bu sendromda alt ekstremitelerde özellikle tibia ön yüzde meydana gelen akatiziden daha kesin lokalize edilebilen ve bazen aşırı rahatsızlık verici olabilen bu durumdan kurtulmak için hastalar hareket ederler. Karakteristik özelliği hastanın rahatsızlığının yatarken (uzanmış pozisyon) olmasıdır. Özellikle de uyku periyodunun erken fazında olan ciddi bir bozuklukla genelde ilişkilidir. Akatiziye benzemeyen belirgin myoklonik jerkler (boşalmalar) vardır ve özellikle de gece olması bu sendromun özelliğidir

AKATİZİNİN KLİNİK ÖZELLİKLER

Akatizinin klinik özellikleri semptom ve bulgulara göre değişiklik gösterir.

Aynı zamanda bu klinik özellikler akatizinin derecesine göre de değişebilir (22).

Bu klinik özellikler **Tablo-4** ve **Tablo-5** ' de gösterildi.

Tablo-4. Akatizinin Derecesine Göre Semptomlar ve Bulguların Özeti		
	Semptom	Bulgu
Hafif Akatizi :	Hasta, rahatsızlık Anksiyete hissi	Anksiyöz yüz ifadesi
Orta Akatizi :	Aşırı korku, gerginlik	Ajitasyon, sürekli hareket etme, Amaçsız hareketler
Şiddetli Akatizi :	Aşırı rahatsızlık hissi Zorunlu hareket etme	Sürekli hareket etme dürtüsü

AKATİZİNİN MAJÖR KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Tablo-5. Akatizinin Major Klinik Özelliklerinin Özeti

Semptomlar	Bulgular
◆ Psikolojik hasta hissi	→ Endişeli, rahatsız yüz ifadesi
◆ Disfori (Kötü duygulanım hissi)	→ Ayakta sürekli hareket etme
◆ Korku, endişe, evham hissi	→ Yatakta sürekli oturup kalkmak, dönmek vs.
◆ Anksiyete (psişik veya somatik)	→ Bacak bacak üstüne atma/ atamama.
◆ Gerilim (Somatik veya psişik)	→ Bacaklarını ileri geri sallamak
◆ Sabırsızlık	→ Elerini kollarını açıp kapama
◆ İrritabilite	→ Ayak bileğinin rotasyonel hareketleri
◆ Dikkatin bozulması	→ Parmaklarda / ellerde sürekli hareket ettirme
◆ Bozulmuş konsantrasyon	→ Sürekli hareketli olma hali
◆ Özellikle alt vücut yarısında rahatsızlık hissi (Hareketsiz kalamama)	→ Ön kollarını katlayıp açma
◆ Sürekli hareket isteği	→ Vücudunu dışlaması
◆ Sürekli sabit duramama	→ Uyluğunu ve/veya dizlerini ovma
◆ Zorunlu hareket etme	→ Sandalyeyi ovma
◆ Sürekli hareket hali	→ Vücudu, yüzü ve saçını ile oynama, Belli bir noktada ileri geri yürüme
◆ Ani kas kasılmaları (Jerkler)	→ Ani ayağa kalkma

METOKLOPRAMİD (MKP)

MKP gastrointestinal (GİS) motiliteyi arttıran etkin bir bulantı gidericidir (23). Kimyasal olarak prokainamid'le ilişkilidir ve jenerik ismi (Methoxycloprokainamide) kimyasal isminden elde edilmiştir.

Prokainamid'le kimyasal benzer olmasına rağmen lokal anestezi ve /veya antiaritmik özelliklere sahip değildir. MKP orijinal olarak hamilelik sırasında bulantıyı tedavi etmek üzere geliştirilmesine rağmen, kemoteropatik ilaçların neden olduğu bulantı ve kusmada da çok faydalı olduğu görüldü. Radyolojik incelemeler sırasında ince barsakların görüntülenmesini kolaylaştırır. Faz 3 araştırma düzeyinde olan intranazal formu kemoteropatiklerin neden olduğu bulantıda ABD'de RiboGene tarafından araştırılmaktadır. MKP'in yeni formülasyonu olan Sesamide ve Neu-Sesamide glioblastoma ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin tedavisinde radyasyona duyarlaştırıcı bir ajan olarak kullanılmaktadır. MKP'in kullanımına ABD'de Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) kurumunca 1979'da izin verilmiştir.

ETKİ MEKANİZMASI

MKP'in etki mekanizması komplekstir. Etkilerini periferik ve santral olarak ikiye ayırabiliriz:

A. Periferik Etkiler

Periferik olarak MKP kolinerjik aktiviteyi arttırır. Bunu hem postganliyonik sinir sonlanmalarından asetilkolinin salınımına yol açmasıyla hem de düz kaslardaki muskarinik reseptörleri duyarlı hale getirmesiyle yapar. Vagotomi, MKP'in GİS üzerine etkisini inhibe etmez. Atropin vagotomiden daha fazla

MKP'in etkisini inhibe eder. MKP gastrik motiliteyi artırır. Daha şaşırtıcı olan konu MKP yüksek dozlarda GİS düz kaslarının mekanik aktivitesini deprese ederken, düşük dozlarda GİS düz kaslarının mekanik aktivitesini artırır. Artmış gastrik boşalma ile alt özefagial sfinkterin istirahat tonusuna etkileri birleştiğinde gastroözefagial reflüyü azaltır. Ancak bu etki gündüz geceden daha fazladır. MKP'in GİS üzerine olan bu etkisi dikkate değerdir.

B. Santral Etkiler (Baş ağrısı, bulantı/kusmada etki mekanizması)

MKP dopaminerjik reseptörleri bloke eder. Spesifik olarak D₂ alt tipini kemoreseptör trigger zonda bloke eder. Etkili bulantı giderici özelliği olan PKP ile etki mekanizması aynıdır (23,24,25,26) (13,14,17,18). MKP bilinen santral dopamin agonisti olan apomorfinin etkisini antogonize eder. MKP'in bulantı giderici etkisi esas olarak santral dopamin antogonizması ve gastrik motilitenin artmasının sonucudur. Bununla birlikte MKP azda olsa 5-HT₃ (Hidroksitriptamin-3) reseptör antogonizmasında sahiptir. MKP'in bu özelliğinin keşfi ondansetron ve granisetron gibi güçlü 5-HT₃ antogonize edici ajanların gelişmesine yol açmıştır. Santral dopaminerjik blokaj bulantı giderici özelliği sağlarken aynı zamanda sedasyon ve ekstrapramidal etkileri de oluşturur. Hipofiz ve hipotalamusta dopamin reseptörlerinin inhibisyonu prolaktin sekresyonunu artırır. Bu da başka yan etkilere neden olabilir.

Hem metoklopramid hem proklorperazin'nin migren tipi baş ağrısının tedavisinde ağrıyı giderme mekanizmasına; adrenerjik blokaj, seratonin inhibisyonu, mono amino oksidaz inhibisyonu (MAOI), antidopaminerjik etkiler, veya antiemetik ve sedatif etkiler dahil edilebilir (2,3)(18,21).

PROKLORPERAZİN

Proklorperazin (PKP) bir fenotiyazindir. MKP, fenotiyazinler gibi ne antipsikotik etkiye ne de trankilizan etkiye sahiptir. Piperazinli fenotiazin grubundan olan proklarperazine, fenotiazin grubunda en güçlü antiemetik özelliğe sahip ajanların başında gelir. Bu etkisini, hem Kemoreseptör Trigger Zonu deprese etmesine bağlı hem de postsnaptik mezolimbik dopamin antagonizmasına bağlıdır. Anti kolinerjik etkiye de sahiptir ve retiküler aktive edici sistemi deprese edebilir (24)

Son yayınlarda PKP gerilim ve/veya vasküler baş ağrılarının tedavisinde ve bulantı/kusmanın tedavisinde özellikle A.B.D.'de acil servislerde daha çok tercih edilmektedir (2,14). PKP' e bağlı akatizi insidansının sık olması bu yan etkinin azaltılmasına yönelik yeni çalışmalar yapılmasına neden olmuştur (15,16). Yapılan bazı çalışmalarda vasküler baş ağrısının önlenmesinde, PKP'in, MKP'den daha üstün olduğunu göstermiştir (1,2).

METOKLOPRAMİD'İN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

MKP oral ve parenteral olarak uygulanır. Araştırma aşamasında olan intra nazal formu da bu yolla iyi absorbe olur. Gastroparazi yokluğunda GİS'den MKP hızla absorbe olur. Oral alımdan sonra iki saat içinde plazma pik seviyesine ulaşır. Biyoyararlanımı aşağı yukarı %80+/-%15 dir. IV uygulamalardan sonra 1-3 dk etkisi başlar. İntramusküler (IM) uygulamalardan sonra 10-15 dk.'da, oral uygulamadan sonra 30-60 dk'da etkisi başlar. MKP anne sütüne geçer. Kan beyin bariyerinden ve plesentadan geçer. MKP plazma proteinlerine zayıf olarak bağlanır (yaklaşık %30 kadar).

MKP az metabolize olur fakat sülfirik asit ve glukronik asitle konjige olur. Majör metaboliti olan [(4-amino-5-chloro-2-methoxybenzoyl)amino] asetik asitin ise etkisi bilinmemektedir yada bilinen bir etkisi tespit edilememiştir. Plazma konsantrasyonu başlangıç fazında yaklaşık 5 dk. yarılanma ömrü ile ve son fazda 2,5-6 saatlik yarılanma ömrü ile bifazik bir biçimde azalır. 72 saat içinde oral dozun yaklaşık %85'i atılır, bununda %20 si hiç değişmeden idrarla atılır. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda glukronit ve sülfat olarak atılır. Oral dozun yaklaşık %5'i safra yoluyla feçes içinde atılır. Renal fonksiyonu bozuk olan hastalarda MKP'in atılımı ve yarılanma ömrü uzar. Farmakokinetikler renal fonksiyonun azalmasıyla paralel olarak değişir.

ENDİKASYONLARI

MKP'nin endikasyonları Tablo 6. da gösterildi. Bu kullanım endikasyonlarından hiçkırık, laktasyonu artırmak, akciğer kanseri, migren için kullanımına FDA tarafından hala onay verilmemiştir.

KLİNİK UYGULAMA ÖNERİLERİ

Dilüe MKP normal ışıkta bozulmaz. Oda sıcaklığında 24 saat'e kadar veya buzdolabında saklanıyorsa ve ışıktan korunursa 48 saat'e kadar bozulmaz. MKP normal salinle olan dilüsyonu en stabil solusyondur. Hatta bu şekilde derin dondurucuda 4 hafta (hf) bozulmaz. IV uygulama 10 mg 1-2 dk'da hızlı uygulanabilir. Dilüsyon için 50 ml %5 dekstroz, normal salin, 50 ml ringer solusyonu veya ringerli laktat solusyonu kullanılabilir.

METOKLOPRAMİD'İN KULLANIM ENDİKASYONLARI

Tablo-6. MKP'ın kullanım endikasyonları ve dozları		
Endikasyon	Erişkin Doz	Pediyatrik Doz
- <i>Diyabetik gastroparazi</i>	10mg oral 4x1 10mg IV tek doz	
- <i>Gastroözefagial reflü</i>	10-15mg oral 4x1	6-14 yaş: 2,5 mg IV tek doz (0,5mg/kg/gün en fazla) < 6 yaş: 0,1mg/kg IV. (0,5mg/kg/gün en fazla) 0.4-0.8mg/kg/gün oral 4 eşit doza bölünerek
- <i>Hıçkırık</i>	10mg IV/IM 10-20mg oral/IM/IV idame	
- <i>Laktasyonu artırmak</i>	10 mg oral 2-3 x1; 15 mg/gün idame (45mg/gün en fazla)	
- <i>Akciğer kanseri</i>	1-2mg/kg IV 30 dk'da 1-2mg/kg her 2-4 saatte	
- <i>Migren</i>	10mg IM veya IV puşe	
- <i>Bulantı, kusma</i>	10mg IM veya IV 0.25mg/kg	0,1-0,2mg/kg I.V her 6-8 saatte

METOKLOPRAMİD'İN KONTRENDİKASYONLARI

MKP'e aşırı duyarlılığı olanlar veya metabolitlerine intoleransı olan hastalarda ve (prokainamid'e yapısal olarak benzediği için) prokainamide duyarlılığı olanlara asla MKP yapılmamalıdır. Bazı preparatlar Na-meta bisülfite içerebilir. Bu nedenle sülfite duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Sülfite bronkospazm oluşturacağı için astımlı hastalarda MKP dikkatli kullanılmalıdır. Yine aynı şekilde bazı oral preparatlarda parabenz vardır. Bu nedenle parabenz duyarlılığı olan hastalarda MKP dikkatli kullanılmalıdır.

MKP, GİS'de düz kasları uyaracağı için GİS tıkanıklığı olan, ileusu olan ve barsak delinmelerinde kesin kullanımı önerilmez. Benzer nedenlerden dolayı GİS kanamalı hastalarda da kullanımı önerilmez.

MKP feokromastomalı hastalarda kontrendikedir. Çünkü katekolamin salınımını artırabilir ve bunun sonucunda hipertansif kriz oluşabilir. Bu nedenle hipertansif hastalar ve katekolamin salınımına duyarlı kalp hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

MKP'in kullanılan dozuna bağlı santral sinir sisteminde farklı reaksiyonlar oluşabilir. Parkinson hastalığı ve önceden bilinen epilepsisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Yaşlı hastalarda daha fazla olasılıkla tardif diskinezi gelişir ve baş dönmesi gibi Santral Sinir Sistemi' (SSS) ne bağlı yan etkilere daha duyarlıdırlar. MKP yüksek dozlarda hastaların %70' inde baş dönmesine neden olacağından bu hastalara uygun bir şekilde araba kullanmamaları ve iş makinelerinde çalışmamaları gerektiği anlatılmalıdır. SSS' de depresyon oluşturacağı için majör depresyon hikayesi olan hastalarda dikkatli

kullanılmalıdır. Çocuklarda; infantlar dahil ve adölesanlarda MKP'den dolayı daha fazla ekstrapramidal yan etkiler görülür.

Renal yetmezliği ve renal bozukluğu olan hastalarda olası birikimine ve toksisitesine bağlı olarak MKP dikkatli kullanılmalıdır. Kreatinin klirensine göre doz ayarlanması yapılmalıdır.

MKP prolaktin salınımını stimüle eder. Bazı meme kanserleri prolaktin bağımlı olabilir. Bu nedenle meme kanseri hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. MKP prolaktin salınımını artırarak sekonder olarak bazı kadın ve erkeklerde infertiliteye veya diğer endokrin anormalliklerine neden olur.

MKP FDA tarafından hamilelikte kategori B'de yer almaktadır. Son zamanlardaki hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen sonuçlar hamilelikte MKP kullanımı ile konjenital anomali arasında bir ilişki bulunduğunu destekleyen kanıt yoktur. Hiperemesis gravidarum tedavisinde risk yarar oranı temelinde bir yardımcı olarak kullanıldığı prospektüsünde belirtilmektedir. Hamileliğin birçok döneminde plasentadan geçişi bilinmemektedir. Sezeryandan hemen önce verilen IV dozlarda plasenta geçişi gösterilmiştir. Bunun prolaktin salgısı ve diğer hormonlara etkisi henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Kontrollü insan çalışması olmadığı için bu ilaç yalnızca gerekli olduğu durumda hamilelikte kullanılmalıdır. Emziren bir annenin aldığı doz günde 10 mg'ı geçmezse çocuğa sütle geçen miktar 1-45 mikrogram/kg/gün olur. Bu normalde infantta önerilen dozun (100-500 mikrogram/kg/gün) çok altındadır. Bu nedenle anlamlı bir risk oluşturmaz gibi görülmektedir. Özetle emziren

anneler günde 45 mg'ı geçmemelidirler. Ama yinede anneye olan yararı bebeğe olan potansiyel riskten daha fazla olduğu zaman bu ilaç kullanılabilir.

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

MKP gastrik boşalmayı hızlandırdığı için bazı ilaçların absorpsiyonunu hızlandırabilir. İnce barsakla temas süresini kısalttığı için asetaminofen, asetil salisilik asit (ASA), diazepam, lityum ve tetrasiklin gibi ilaçlar bu durumdan etkilenir.

Digoksin'in absorpsiyonunu ve biyoyararlanımını yine aynı mekanizmayla mideden geçiş hızını artırarak azaltabilir.

Etanol ile aynı anda kullanımı SSS'de depresyonu artırabilir. Anksiyolitikler, sedatifler ve hipnotikler ile birlikte kullanımı olası sedasyonu artırabilir.

METOKLOPRAMİD'İN ETKİLEŞTİĞİ İLAÇLAR

-Amantadin	-Etanol
-Amitriptiline	-Haloperidol
-Amoksapin	-Levodopa
-Verapamil	-Lityum
-Diazepam	-MAO inhibitörleri
-Antimuskarinikler	-Opiat agonistleri
-Anksiyolitik	-Fenotiazine
-Sedatifler ve Hipnotikler	-Scopolamine
-Aspirin	-Süksinilkolin
-Digoksin	-Tetrasiklin

Antimuskarinik, antikolinergik aktiviteye sahip olan ilaçlarla birlikte kullanıldığında GİS üzerine olan uyarıcı etkisini antogonize edebilir. Bu ilaçlara

örnek olarak atropin, benztropin, dicylomine, flavoxate, glycopyrolate, oxybutynin, propantheline, scopolamine ve trihexyphenidyl; belirli H₁ reseptör blokerleri (örn: chlorpromazine, mesoridazine, tioridazin, Triflupromazin) ve belirli trisiklik antidepresanlar (örn; amitriptiline, doksepin). Diğer bazı ilaçlarda GIS'in motilitesi üzerine antogonize edici etkiye sahiptir. Bunlardan bazıları; Difenoksilat, loperamit, opiat agonistleri, diltiazem ve verapamil gibi bazı kalsiyum antogonistleridir. Eldeki veriler yetersiz olmasına rağmen oral MKP'in siklosporinin kabaca %30 bioyararlanımını artırdığı gösterilmiştir. Eğer siklosporinle birlikte MKP kullanılıyor ise siklosporin düzeyi monitörize edilmelidir. MAO inhibitörleri kullanılan hastalarda MKP katekolaminlerin salınımını artırdığı için dikkatli olarak verilmelidir. Hipertansiyonu olan hastalarda da dikkatli verilmelidir.

MKP'in SSS'de dopamini antogonize edici etkisi olduğundan SSS'de dopamin agonisti etkisi olan amantadin, bromokriptin, levodopa, perpolid, ropinirol ve pramipexole'nin etkilerini antogonize edebilir.

MKP eğer santral dopamin antogonisti olan fenotiazinler, tioksantinler, amoksapin, droperidol, haloperidol, loksapin ve metyrozine gibi ilaçlarla birlikte kullanılırsa ekstrapramidal veya distonik reaksiyonlar artabilir. Süksinilkolin kullanılan hastalarda MKP nöromusküler blokajı uzatacağı için dikkatli kullanılmalı veya süksinilkolinin dozu azaltılabilir.

Diabetik hastalarda gastrik boşalmayı artırmasına yiyeceklerin barsaklardan hızlı geçişine bağlı kan glikoz seviyelerinde değişiklikler oluşturabilir ve buna bağlı antidiabetiklerin dozunu ayarlamak gerekebilir. MKP' in etkileştiği ilaçlar Tablo 7.' de gösterildi

METKLOPRAMİD'İN YAN ETKİLERİ

MKP normal önerilen dozlarında SSS'i etkilemesine bağlı olan yan etkileri kabaca %10 görülür. Bunlar arasında baş dönmesi, halsizlik, yorgunluk, aşırı bitkinlik dahil edilebilir. Kemoteropatiklerin neden olduğu bulantıyı gidermek için doz 1-2mg/kg çıktığı zaman yan etki oranı %70'e çıkar ve yan etkilerin şiddeti değiştiği gibi farklı yan etkilerde ortaya çıkabilir. Bunlar arasında uykusuzluk konfüzyon, yerinde duramama, huzursuzluk depresyon, az sıklıkla da baş ağrısı olabilir. Literatürlerde nadirde olsa nöbet ve halisünasyonlarda bildirilmiştir. MKP ile farklı SSS reaksiyonları oluşabilir. Bunların bir kısmı dozla ilişkilidir. Ekstrapiramidal ve/veya akut distonik reaksiyon MKP'le tedavi sırasında kabaca %0.2 olarak bildirilmektedir. Ekstrapiramidal yan etkilere şunlar dahil edilebilir; akatizi, bulbar tip konuşma, yüz buruşturma, istem dışı göz hareketleri, tortikolis ve trismus. Bu yan etkiler büyük olasılıkla genç erişkinlerde ve 12-20 yaş arası hastalarda görülür. Bu yan etki sıklığı yüksek doz MKP kullanımı ile %2'lere çıkabilir. Akatizi doz azaltılmasına cevap verebilir. Ekstrapiramidal yan etkilerin şiddetli olması durumunda ve şiddetli stridor ve/veya dispne durumunda difenhidramin kullanmak gerekir. Ekstrapiramidal yan etkiler genellikle ilk 24-48 saat içinde oluşur ve genellikle ilaç kesildikten sonraki 24 saat içinde kaybolur. Psödoparkinsonizm gelişebilir. Bunlar bradikinezi, tremor, diş kilitlenmesi, maske yüz olabilir.

Parkinsonizm benzeri semptomlar MKP kesildikten sonra 2-3 ay içerisinde genellikle geçer. MKP'in uzun dönem kullanımında tardif diskinezi gelişebileceği bildirilmiştir. Tardif diskinezi daha fazla yaşlı kadın hastalarda oluşur ve bu durum geri dönüşümsüz olabilir. Tardif diskinezi çoğunlukla uzun

sürelî tedaviden sonra veya yüksek dozlardan sonra oluşmasına rağmen bazen bu etki kısa süreli tedaviden sonrada oluşabilir.

MKP kolinerjik benzer etkileri gastrik ve duodenal motiliteyi artırır ve bunun sonucunda bulantı ve diare olabilir. MKP hipofiz bezinde dopamin reseptörlerini antogonize eder ve indirek olarak da prolaktin salgısı artar. Hiperprolaktinemi hem kadında hem erkekte gelişebilir. Bu da erkekte jinokomasti kadında da meme büyümesi ve galoktoreye neden olur. Erkekte hiperprolaktinemiye sekonder infertilite gelişebilir. Kadında da menstrüel düzensizliklere neden olabilir. Potansiyel olarak geçici infertilite veya fertilitede azalmaya neden olur. Bu etkiler ilaç bırakıldıktan sonra düzelir. Serum prolaktin düzeyi yaklaşık 1-hf içinde normale döner ve yan etkiler birkaç hf'dan birkaç aya kadar azalır.

MKP'in yan etkileri ile ilgili yayınlarda; MKP'nin yan etki sıklığının az olduğu veya sınırlı olaylar şeklinde bildirilmektedir. Kardiovasküler yan etkilerden; A-V blok, hipotansiyon, hipertansiyon. Sinüs bradikardisi, supraventriküler taşikardi görülebilir. Diğer yan etkiler hipersensivite reaksiyonları nonspesifik döküntüye, anjioödem, ürtiker, veya bronkospazmdir. Bunun nedeni de bazı MKP preparatları da sülfite içerir ve sülfite duyarlılığı olan bireylerde bu tür reaksiyonlar oluşabilir. Hepatotoksik potansiyeli olan ilaçlarla birlikte kullanıldığında sarılık yaptığı bildirilmiştir. Üriner yan etkilerden idrar yapma sıklığında artma ve idrar inkontinansı görülür. MKP' in yan etkileri Tablo 8.'de gösterildi.

METOKLOPRAMİD İLE OLUŞABİLECEK YAN ETKİLER

-Akatizi	-Hipertansiyon
-Anjioödem	-İmpotans
-Memede genişleme	-İnfertilite
-Bronkospazm	-Uykusuzluk
-Konfüzyon	-Adet düzensizlikleri
-Depresyon	-Pseudoparkinsonizm
-İshal	-Döküntü
-Başdönmesi	-Huzursuzluk
-Distonik reaksiyon	-Yerinde duramama
-Ödem	-Sinüs bradikardisi
-Halsizlik	-Supraventriküler taşikardi
-Galoktore	-Tardif dizkinezi
-Jinekomasti	-Trismus
-Baş ağrısı	-Ürtiker
-Hiiperprolaktinemi	

GEREÇLER VE YÖNTEM

Araştırmanın etik kurul onayı alındıktan sonra (12.07.2001 tarihinde) 12 temmuz 2001 ile 15 aralık 2001 tarihleri arasında 6 aylık dönem içinde Dokuz Eylül Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı bünyesinde 24 saat uzman kontrolünde hizmet veren 40.000 erişkin hasta / yıl kapasiteli Acil Servisinde yapılmıştır. Araştırmaya başlamadan önce uzman ve asistanlara konu ve araştırmanın basamaklarıyla ilgili brifing verildi. Acil Servis içinde 24 saat araştırmayı primer olarak kontrol edecek uzman ve/veya asistan bulundu.

Herhangi bir şikayetle acil servise başvuran hastalara bulantı, kusma veya baş ağrısı için MKP uygulanması düşünülenlerden çalışmaya alınmama kriterlerini taşımayanlar ve çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul edenler, çalışmaya alındı. Çalışmaya alma ve almama kriterleri Tablo-9'de belirtildi. Başvuran hastalara ilk gelişlerinde Tablo-10 'de gösterilen (21,15,16) akatizi skalası uygulandı (0. dk) . Bu skala'da 3'ün altında skoru olanlar çalışmaya alındı. Hastaların akatizi değerlendirmesi aynı skala kullanılarak 5., 15., 30., 60. dk.'larda tekrar yapıldı ve çalışma formuna kaydedildi. Major akatizi gelişen hastalara (akatizi skoru >12) acil hekiminin uygun gördüğü dozda difendiramin ya da benzodiazepin ile semptomatik tedavi yapılması önerildi. 60. dk sonunda çalışma sonlandırıldı ve hastalara tedavinin planlaması primer hekiminin kararına bırakıldı.

ÇALIŞMAYA ALMA VE ALMAMA KRİTERLERİ

Tablo 9: Çalışmaya alma ve almama kriterleri	
Çalışmaya ALMA Kriterleri	Çalışmaya <u>ALMAMA</u> Kriterleri
<ul style="list-style-type: none">• >17 yaş• Metoclopramide kullanım endikasyonu olan hastalar (bulantı - kusma, baş ağrısı, vs...)	<ul style="list-style-type: none">• Gebelik – Laktasyon• Kullanılan ajana alerjisi olan hastalar• Kontrolsüz HT, feokromasitoma, renal ve kardiyak hastalık• Huzursuz bacak sendromu – Parkinson Hastalığı• Daha önce bu çalışmada yer almış olmak• Antikolinergik ilaç kullanımının kontrendike olduğu durumlar (glokom, üriner retansiyon, barsak obstrüksiyonu vs...)• Son 3 gün içinde , antihistaminik, anti-psikotik ilaç kullananlar• Son 2 hafta içerisinde antidepresan, Lithium, barbiturat, benzodiazepin, opiat, sedatif-hipnotik kullananlar• Akatizi değerlendirmesinin yapılamayacağı kadar ciddi ajitasyon ve rahatsızlığı bulunan hastalar (ciddi renal kolik, MI, yerinde duramayacak derecede aşırı bulantı – kusma, GIS kanaması, akut batın ? vs...)• Organik beyin hastalığı olanlar (demans vs...), epilepsi• Akut psikiyatrik semptomlar nedeniyle acil servise gelenler• Bilinç durum değişikliği olan hastalar• Geliş akatizi skoru 3 ve daha fazla olanlar

AKATİZİ SKALASI

Tablo 10. Akatizi Skalası Tablosu					
Objektif Skala (0-4)					
Hastayı oturduğu yerde 2 dk gözleyin, 2 dk içindeki hareketleri aşağıdaki boşluklara 0-4 arasında puanlayarak yazın	0 dk	5 dk	15 dk	30 dk	60 dk
Hastanın oturuşu, hasta sabit mi yoksa sürekli hareket mi ediyor?					
Bacak veya ayak hareketleri Yarı amaçlı veya amaçsız					
Toplam					
Subjektif Skala (0-3)					
Aşağıdakileri 0-3 arasında puanlayarak değerlendiriniz	0 dk	5 dk	15 dk	30 dk	60 dk
Huzursuzluk, iç sıkıntısı hissediyor musunuz, özellikle bacaklarınızda hareket etme isteği var mı?					
Bacaklarınızı sürekli sabit tutamıyor musunuz?					
Hiç hareket etmeden, sabit olarak oturamıyor musunuz?					
Toplam					
AKATİZİ SKALA GENEL TOPLAM					
Değerlendirme : 3 – 7: Hafif Akatizi 8 – 12: Orta Akatizi 13 –17: Şiddetli Akatizi	Metoklopramid' e bağlı akatizi demek için; Objektif skala \geq 1 puan + Subjektif skala \geq 2 puan olmalıdır.				

OBJEKTİF SKALA: Hastanın iki dakikalık klinik izlem süresince oturduğu yerde veya ayakta iken izlenip normalden farklı olarak yaptığı hareketler 0 ile 4 arasında puan verilerek değerlendirilecektir. Bu puanlamanın nasıl yapılacağı aşağıda belirtilmiştir.

1. "0" puan: İzlem süresince tamamen normal hareketler. Hareket yüzdesi: (%5'in altında).
2. "1" puan: İzlem süresinin kısa bir zaman diliminde beklenmedik davranış ve hareketler göstermesi. Hareket yüzdesi: (%5-25).
3. "2" puan: İzlem süresinin yarısına yakın bir zaman diliminde beklenmedik davranış ve hareketler göstermesi. Hareket yüzdesi: (25-50).

4. "3" puan: İzlem süresinin tamamına yakın bir zaman diliminde beklenmedik davranış ve hareketler göstermesi. Hareket yüzdesi: (50-90).
5. "4" puan: İzlem süresince hasta sürekli beklenmedik davranış ve hareket içerisindedir. Hareket yüzdesi: (%90'ın üzerindedir).

SUBJEKTİF SKALA: Hastanın iki dakikalık klinik izlem süresince oturduğu yerde veya ayakta iken neler hissettiği sorulacak (sıkıntı, huzursuzluk, sinirlilik, tedaviyi redetme isteği, intihar düşüncesi v.b.) alınan yanıtlara göre sıfır ile üç arasında puan verilerek değerlendirilecektir. Puanlamanın nasıl yapılacağı aşağıda belirtilmiştir.

1. "0" puan: Yukarıda bahsedilen duygudurum değişikliklerini tarif etmemesi.
2. "1" puan: Hafif bir duygudurum değişikliği tarif etmesi.
3. "2" puan: Hastanın klinik izlem süresinin büyük kısmında yukarıda bahsedilen duygudurum değişikliklerinden tarif etmesi.
4. "3" puan: Hastanın klinik izlem süresi boyunca asla sabit duramayıp kendini ifade edememesi veya yukarıda bahsedilen duygudurum değişikliklerinden birden fazlasını tarif etmesi.

MKP'In neden olduğu klinik tabloya akatizi diyebilmek için objektif skalada en az 1 puan veya üzerinde ek olarak subjektif skalada en az 2 puan veya üzerinde olmalıdır.

BULGULAR

Çalışmamıza bulantı, başağrısı, bulantı+başağrısı şikayeti ile DEÜTF Acil Servisine başvuran ardışık 320 hasta alındı. Bu hastalardan 20 tanesi verilerin yetersizliği ve/veya çalışmanın tamamlanamaması sebebiyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya alınan hastaların 151'ine (%50.3) bulantı, 108'ine (%36) başağrısı, 41'ine (%13.7) başağrısı + bulantı sebebiyle MKP yapıldı. Çalışmaya alınan hastalarda 154'üne MKP 10 mg 100 cc SF içinde 15 dk IV yavaş infüzyon (Hızlı infüzyon grubu) şeklinde, 146'sına MKP 10 mg 2 dk IV hızlı infüzyon (hızlı infüzyon grubu) şeklinde yapıldı (**Tablo 11**).

	Sayı	Yüzde
Yavaş Infüzyon	154	51.3
Hızlı infüzyon	146	48.7
Toplam	300	100

Çalışmaya alınan hastalardan 235'i (%78.3) kadın, 65'i (%21.7) erkekti. Yavaş infüzyon ve Hızlı infüzyon grubu arasında yaş, kilo, cinsiyet açısından fark yoktu. (**Tablo 12. ve Tablo 13.**)

	n	Ortalama	SS	t	p	
Yaş	Yavaşinfüz.	154	39.94	16.30	-	0.157
	Hızlı Infüz.	146	42.67	17.10		
Kilo	Yavaşinfüz.	153	65.71	12.92	-	0.380
	HızlıInfüzyo	144	66.99	12.29		

Tablo 13. Demografik özellikler				
İlaç Veriliş Şekli	Kadın		Erkek	
	N	%	n	%
Yavaş İnfüzyon	120	51.06	34	52.30
Hızlı infüzyon	115	48.9	31	47.70
Toplam	235	100	65	100

p=0.859

Yavaş İnfüzyon ve Hızlı infüzyon grubu arasında diabet, hipertansiyon, sigara, alkol kullanımı alerji öyküsü, ilaç kullanımı (Ca kanal blokör, Beta blokör, H₂ blokör) açısından anlamlı fark yoktu. (**Tablo 14.**)

Tablo 14: Gruplar arasında ek hastalık, alışkanlıklar, alerji ve ilaç kullanımının dağılımı			
	Yavaş İnfüzyon	Hızlı İnfüzyon	Toplam
Diabet	6	3	9
Hipertansiyon	31	32	63
Sigara	46	50	96
Alkol	9	11	20
Allerji	19	20	39

MKP, Yavaş infüzyon ve Hızlı infüzyon grubunda kan basıncı, nabız, solunum sayısı ve ateş üzerine anlamlı bir değişiklik oluşturmadı. Yavaş İnfüzyon ve Hızlı infüzyon grubunda oluşan yan etkiler istatistiksel olarak farklı bulunmadı. Her iki grupta toplam 56 hastada (%18.7) yan etki oluştu (**Tablo 15**). En fazla görülen yan etki grubu olan diğerleri 48 hasta (%16) ile en büyük grubu oluşturmaktaydı (**Tablo 16**).

Diğerleri grubunda görülen yan etkiler ve dağılımları **Grafik 1.**' de gösterilmişti

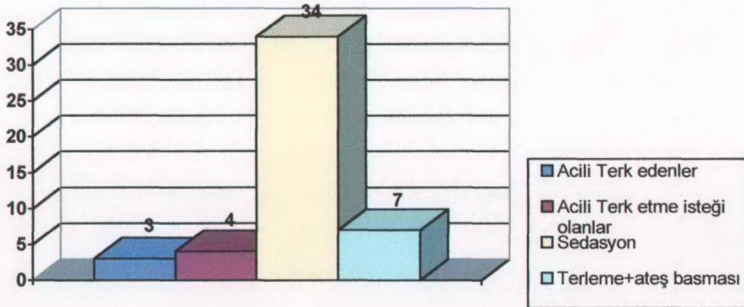
Tablo 15. Yan etkinin gruplar arasındaki dağılımı.

İlaç Veriliş Şekli	Yan Etki				Toplam	
	Var		Yok			
	N	%	n	%	n	%
Yavaş İnfüzyon	24	15.7	129	84,3	153	100,0
Hızlı İnfüzyon	32	21.9	114	78,1	146	100,0
Toplam	56	18.7	243	81.3	299	100,0

Fisher p=0.187

Tablo 16. Görülen yan etkilerin dağılımı

	Yan Etki	
	N	%
Alerjik reaksiyon	1	0.3
Distonik reaksiyon	1	0.3
Baş dönmesi	5	1.7
Tansiyon değişikliği	1	0.3
Diğerleri	48	16.1
Toplam	56	18.7

**Grafik 1.** Diğerleri grubundaki yan etkilerin dağılımı.

Her iki grupta çalışmanın 60.dk da değerlendirilen hasta memnuniyeti gruplar arasında istatistiksel fark olmamasına rağmen yüzde olarak Hızlı infüzyon grubu lehine memnuniyetsizlik vardı. Özellikle Hızlı infüzyon grubunda 6 hasta, yavaş infüzyon grubunda 2 hasta ilacı kesinlikle yaptırmam derken, yavaş infüzyon grubundan 134 hasta Hızlı infüzyon grubunda 119 hasta ilacı tekrar yaptırdım dedi. (Tablo 17)

Tablo 17:Gruplara göre hasta memnuniyeti								
İlaç Veriliş Şekli	Hasta Memnuniyeti						Toplam	
	Kesinlikle tekrar yaptırmam		Tekrar yaptırdım		emin değilim			
	N	%	N	%	N	%	n	%
Yavaş Infüzyon	2	1.3	134	87	18	11.7	154	100,0
Hızlı Infüzyon	6	4.1	119	81	21	14.4	146	100,0
Toplam	8	2.7	253	84	39	13	300	100,0

$$\chi^2=2.909 \text{ SD}=2 \text{ p}=0.234$$

Her iki grubu 60.dk da şikayetlerinin geçip geçmediğini evet hayır şeklinde verdiği cevaplara göre değerlendirdik. Infüzyon grubunun %90.8 nin,puşe grubunun %94.5 nin şikayetleri geçti. Şikayetlerinin geçmesi açısından iki grup arasında fark yoktu. (Tablo 18)

Tablo 18. İki grup arasında şikayetleri geçenler ve geçmeyenlerin oranları.

İlaç Veriliş Yolu	Şikayetiniz geçti mi?				Toplam	
	Evet		Hayır			
	n	%	n	%	n	%
Yavaş Infüzyon	139	90.8	14	9.2	153	100,0
Hızlı infüzyon	137	94.5	8	5.5	145	100,0
Toplam	276	92.6	22	7.4	298	100,0

$$\text{Fisher } p=0.272$$

İlacın yapılış nedeni ile şikayetlerinin geçmesi arasında fark bulunamadı , ilacın yapılış nedeninin genel dağılımında şikayetlerin her iki grupta geçme oranları (2 veri eksiktir). **Tablo 19.**

İlaç Yapılma Nedeni	Şikayetiniz geçti mi?					
	Evet		Hayır		Toplam	
	n	%	n	%	N	%
Bulantı	143	95.3	7	4.7	150	100,0
Başağrısı	95	88.8	12	11.2	107	100,0
Bulantı+başağrısı	38	92.7	3	7.3	41	100,0
Toplam	276	92.6	22	7.4	298	100,0

$$\chi^2=3.917 \text{ SD}=2 \text{ p}=0.141$$

Tablo 20. Yavaş infüzyon grubunda şikayetlerin geçme oranları.

İlaç Yapılma Nedeni	Yavaş İnfüzyon grubu. Şikayetiniz geçti mi?					
	Evet		Hayır		Toplam	
	N	%	n	%	N	%
Bulantı	72	94,7	4	5,3	76	100,0
Başağrısı	44	84,6	8	15,4	52	100,0
Bulantı+başağrısı	23	92,0	2	8,0	25	100,0
Toplam	139	90,8	14	9,2	153	100,0

$$\chi^2=3.852 \text{ SD}=2 \text{ p}=0.146$$

Tablo 21. Hızlı İnfüzyon grubunda şikayetlerinin geçme oranları.

İlaç Veriliş Şekli	Hızlı İnfüzyon grubu. Şikayetiniz geçti mi?					
	Evet		Hayır		Toplam	
	N	%	n	%	N	%
Bulantı	71	95,9	3	4,1	74	100,0
Başağrısı	51	92,7	4	7,3	55	100,0
Bulantı+başağrısı	15	93,8	1	6,3	16	100,0
Toplam	137	94,5	8	5,5	145	100,0

$$\chi^2=0.646 \text{ SD}=2 \text{ p}=7.24$$

Çalışmaya alınan 300 hastanın 45'inde (%15) akatizi, 4'ünde (%1.3) psödoakatizi geliştirdi. Yavaş infüzyonla hızlı infüzyon grubu karşılaştırıldığında anlamlı olarak hızlı infüzyon grubunda akatizi daha çok oluştu. (Tablo 22)

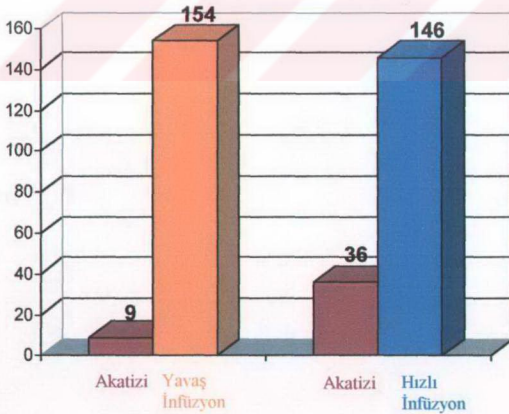
Tablo 22. Gruplara göre akatizi gelişme oranları

İlaç Veriliş Şekli	Akatizi				Toplam	
	Yok		Var		N	%
	N	%	n	%		
İnfüzyon	145	94.2	9	5.8	154	100,0
Puşe	110	75.3	36	24.7	146	100,0
Toplam	255	85.0	45	15	300	100,0

Fisher p= 0.000

- Yavaş İnfüzyon grubundaki 154 hastanın 9 'nda akatizi gelişti. Hızlı

İnfüzyon grubundaki 146 hastanın 36'sında akatizi gelişti (Grafik 2.).



Grafik 2. Toplam 300 hastada Yavaş İnfüzyon ve Hızlı İnfüzyon grubunda akatizi gelişen hasta sayısının dağılımı.

Akatizi gelişen 45 hastadan 35'i kadın 10'u erkekti. Akatizi gelişimi ile cinsiyet arasında bir ilişki bulunamadı (Tablo 23.) .

Tablo 23. Akatizi gelişimi ile cinsiyet arasındaki ilişki.

Cinsiyet	Akatizi						Toplam	
	Var		Yok		Psödo		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Kadın	35	14.9	197	83.8	3	1.3	235	100,0
Erkek	10	15.4	54	83.1	1	1.5	65	100,0
Toplam	45	15	251	83.7	4	1.3	300	100,0

Fisher p=1.00

Akatizi gelişen hastaların yaş, kilo ortalamalarının akatizi insidan ile arasında istatistiksel ilişki bulunmadı (Tablo 24.)

Tablo 24. Akatizi gelişen hastalarda yaş kilo ortalamaları.

		n	Ortalama	SS	T	p
Yaş	Yavaşinfüzyon	9	40.00	16.30	-	0.791
	HızlıInfüzyon	36	41.53	17.10		
Kilo	Yavaşinfüzyon	9	62.78	7.01	-	0.452
	HızlıInfüzyon	36	65.94	11.93		

Akatizi gelişen hastaların ek hastalıkları, alışkanlıkları, ilaç kullanmaları, ve alerjilerinin akatizi gelişimi üzerine istatistiksel bir etkisi görülmedi (Tablo 25.,26.,27.,28.,29.).

Tablo 25. Diabetik hastaların dağılımı.

Diabet	Akatizi						Toplam	
	Var		Yok		Psödo		n	%
	n	%	N	%	n	%		
Var	2	22.2	7	77.8	-	-	9	100,0
Yok	43	15.1	238	83.5	4	1.4	285	100,0
Toplam	45	15.3	245	83.3	4	1.4	294	100,0

$\chi^2=0.451$ SD=2 p=0.798

Tablo 26. Hipertansif hastaların dağılımı.

Hipertansiyon	Akatizi						Toplam	
	Var		Yok		Psödo		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Var	9	14.3	54	85.7	-	-	63	100,0
Yok	36	15.3	195	83.0	4	1.7	235	100,0
Toplam	45	15.1	249	83.6	4	1.7	298	100,0

$\chi^2=1.152$ SD=2 p=0.562

Tablo 27. Sigara kullananların dağılımı.

Sigara	Akatizi						Toplam	
	Var		Yok		Psödo		n	%
	n	%	N	%	n	%		
Var	17	17.7	79	82.3	-	-	96	100,0
Yok	28	13.9	169	84.1	4	2	201	100,0
Toplam	45	15.2	248	83.5	4	1.3	297	100,0

$\chi^2=2.547$ SD=2 p=0.280

Tablo 28. Alkol kullananların dağılımı.

Alkol	Akatizi						Toplam	
	Var		Yok		Psödo		n	%
	n	%	N	%	n	%		
Var	2	10.0	18	90.0	-	-	20	100,0
Yok	43	15.5	230	83.0	4	1.4	277	100,0
Toplam	45	15.2	248	83.5	4	1.3	297	100,0

$\chi^2=0.773$ SD=2 p=0.679

Tablo 29. Alerjisi olanların dağılımı

Alerji	Akatizi						Toplam	
	Var		Yok		Psödo		n	%
	n	%	N	%	n	%		
Var	7	17.9	31	79.5	1	2.6	39	100,0
Yok	37	14.9	208	83.9	3	1.2	248	100,0
Toplam	44	15.3	239	83.3	4	1.4	287	100,0

$$\chi^2=0.723 \text{ SD}=2 \text{ p}=0.697$$

Akatizi gelişimi ile ilgili olduğun düşünülen ilaçlardan Ca-bloker, Beta-Bloker, H₂-bloker, kullanımı istatistiksel olarak değerlendirildi. Akatizi gelişimi ile bir ilişkisi bulunamadı (**Tablo 30**).

Tablo 30. İlaç kullanımı ile akatizi gelişimi arasındaki ilişkinin dağılımı

Kullanılan İlaçlar	Akatizi						Toplam	
	Var		Yok		Psödo		n	%
	n	%	N	%	n	%		
İlaç yok	38	13.6	237	84.9	4	1.4	279	100,0
Beta-Bloker	1	16.7	5	83.3	-	-	6	100,0
Ca-Bloker	2	25.0	6	75.0	-	-	8	100,0
H ₂ -Bloker	2	40.0	3	60.0	-	-	5	100,0
Diğerleri	2	100	-	-	-	-	2	100,0
Toplam	45	15	251	83.7	4	1.4	300	100,0

$$\chi^2=15.051 \text{ SD}=8 \text{ p}=0.058$$

MKP'in yapılma nedeni ile akatizi oluşması arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu (**Tablo 31**.)

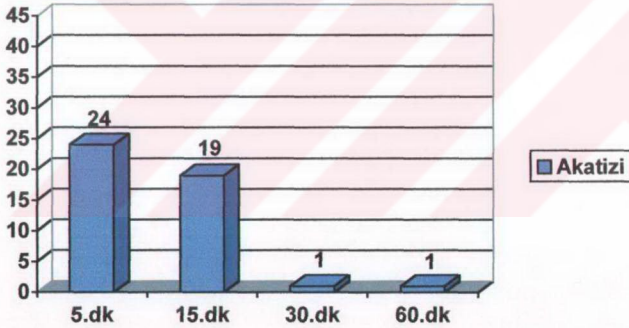
Tablo 31. İlacın yapılma nedeni ile akatizi gelişimi arasındaki ilişki

İlaç Yapılış Nedeni	Akatizi						Toplam	
	Var		Yok		Psödo		N	%
	N	%	n	%	n	%		
Bulantı	27	17.2	121	80.1	4	2.6	151	100,0
Başağrısı	11	10.2	97	89.8	-	-	108	100,0
Bulantı+başağrısı	7	17.09	33	82.9	-	-	41	100,0
Toplam	45	15	251	83.7	4	2.6	300	100,0

$$\chi^2=7.431 \text{ SD}=4 \text{ p}=0.115$$

Akatizi gelişen 45 hastanın akatizi başlama zamanına göre dağılımı.

Gelişen 45 akatizinin 43'ü ilk 15 dk da ortaya çıkmıştır. 30 ve 60.dk larda akatizi gelişen diğer iki hasta Yavaş infüzyon grubundadır. (Grafik 3.).



Grafik 3. Zamana göre akatizi görülme sıklığı

Gelişen 45 akatiziden 24 tanesi ilk 5 dakikada, 19 tanesi 15.dakikada, 1 tanesi 30.dakikada, 1 tanesi de 60.dakikada gelişti.

Akatizi gelişen hastaların yavaş infüzyon grubunda %22.2'sinde ilk 5dk.'da, puşe grubunda %58.3'ünde ilk 5 dk. da akatizi gelişmesine rağmen iki grup arasında akatizinin ortaya çıkış zamanı istatistiksel olarak anlamlı değildir

(Tablo 32.).

Tablo 32. İki grup arasında ilk 5 dk.'da akatizinin ortaya çıkış insidansı.

İlaç Veriliş Şekli	Akatizi 5.dakika				Toplam	
	Var		Yok			
	n	%	n	%	n	%
Yavaşİnfüzyon	2	22.2	7	77.8	9	100
Hızlıİnfüzyon	21	58.3	15	41.7	36	100
Toplam	23	51.1	22	48.9	45	100

Fisher p=0.071

İlk 15 dk.'da iki grup arasında akatizinin ortaya çıkışları insidansı istatistiksel olarak anlamlı değildi (**Tablo 33.**).

Tablo 33. İki grup arasında ilk 15 dk.'da akatizinin ortaya çıkış insidansı.

İlaç Veriliş Şekli	Akatizi 15.dakika				Toplam	
	Var		Yok			
	N	%	n	%	n	%
Yavaşİnfüzyon	4	44.4	5	55.6	9	100
Hızlıİnfüzyon	15	41.7	21	58.3	36	100
Toplam	19	42.2	26	57.8	45	100

Fisher p=1.00

Hızlı İnfüzyon grubunda 30.dk ve 60.dk.'larda akatizi oluşmadı.Yavaş İnfüzyon grubunda ise bir hastada 30.dk bir hastada 60.dk olmak üzere toplam iki hastada akatizi gelişti. Gelişen 45 akatizinin 13 tanesi majör akatizi olarak bulundu. Majör akatizilerden 11 tanesi hızlı infüzyon grubunda 2 tanesi de yavaş infüzyon grubunda oluştu. Majör akatizi gelişmesi hızlı infüzyon grubunda yavaş infüzyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (**Tablo 34.**).

Tablo 34. Majör akatizinin iki grup arasındaki dağılımı.

İlaç Veriliş Şekli	Major Akatizi				Toplam	
	Var		Yok			
	N	%	N	%	n	%
İnfüzyon	2	1.3	152	98.7	154	100,0
Puşe	11	7.5	135	92.5	146	100,0
Toplam	13	4.3	287	95.7	300	100,0

Fisher p=0.009

Majör akatizi gelişimi ile cinsiyet, yaş ve kilo arasında istatistiksel bir ilişki bulunamadı (Tablo 35. ve Tablo 36.).

Tablo 35. Majör akatizi ile cinsiyet ilişkisi.

Cinsiyet	Major Akatizi				Toplam	
	Var		Yok			
	N	%	N	%	n	%
Kadın	11	4.3	225	95.7	235	100,0
Erkek	2	4.6	62	95.4	65	100,0
Toplam	13	4.3	287	95.7	300	100,0

Fisher p=1.000

Tablo 36. Majör akatizi ile yaş kilo arasındaki ilişki.

	N	Ort. SS	T	P
Kilo var	12	66.58±8.27	-0.71	0.944
yok	285	66.32±12.77		
Yaş var	13	40.46±16.68	0.177	0.859
yok	287	41.30±16.75		

Kısaltmalar; SS, Standart Sapma; Ort, ortalama

Hızlı infüzyon grubunda;11 majör,12 orta,13 minör akatizi; yavaş infüzyon grubunda; 2 majör, 4 orta, 2 minör akatizi gelişti.

TARTIŞMA

Metaklopramid (MKP) bir çok Avrupa ülkesinde bulantı, kusma, başağrısı tedavisinde çok sık kullanılan bir ilaçtır. Biz de acil servisimizde aynı endikasyonlarla MKP'i kullanmaktayız. Sıkça kullandığımız MKP'in akatizi yan etkisinin yeterince tanınmadığını düşünüyoruz. Klinik pratikte MKP 2-3 dk hızlı infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. MKP'nin hızlı infüzyon şeklinde verilmesiyle akatizi insidansının %12 ila %32,3 arasında olduğu bildirilmektedir (15,27,28). Bir çok çalışmada özellikle dikkat edilmezse bu yan etkinin basit bir ajitasyon olarak yanlış tanı alabileceği, gözden kaçırılabilceği vurgulanmaktadır (3,16,19,22,26), ve hatta akatizinin, bazı hastaların tıbbi ve/veya cerrahi tedavisini red ederek hastaneden ayrılmalarına neden olacak kadar atipik davranışlara yol açabildiği bildirilmiştir (12,13). Özellikle Acil servislerde hızlı hasta trafiği ve iş yoğunluğu nedeniyle akatizinin daha sık gözden kaçabileceğini düşünüyoruz.

Proklorperazin (PKP) bulantı, kusma, başağrısı için ABD'de en sık kullanılan ajandır. PKP, MKP ile aynı endikasyonlarda kullanılan bir fenotiyazindir. Hem etkileri hem de yan etkileri MKP'ye benzer. Akatiziden sorumlu tutulan antidopaminergik etkilerin PKP'de daha güçlü olduğu bilinmektedir (14,18,19). Bundan dolayı da PKP nin etki ve yan etkilerine dair çalışmalarda, akatizi görülme sıklığının MKP'den anlamlı derecede fazla olduğu bildirilmektedir (14,15,18,19,27,28). Türkiye'de PKP' in preparatı yoktur. Biz ülkemizde aynı endikasyonlarda MKP'i kullanmaktayız. Yaptığımız literatür taramasında MKP'yi yavaş infüzyon ile hızlı infüzyon şeklinde vererek akatizi insidansını karşılaştıran acil servislerde prospektif randomize herhangi bir

çalışmaya rastlayamadık. Ancak MKP'in yavaş infüzyon şeklinde verilmesiyle akatizi insidansının azaltılabileceğine ilk dikkat çeken Bateman ve arkadaşlarıdır (27,29). Robert W. Beightol ve arkadaşları 1991 yılında (27) Bateman'ın yaptığı çalışmada ortaya koyduğu oral MKP alan erkek hastalarda akatizi gelişenlerde MKP'in pik plazma değerinin 100 nanogram/ml üzerinde olduğu sonucuyla birleştirerek 33 hastalık bir çalışmada 50 cc Serum fizyolojik içinde 10 mg MKP' nin. yavaş infüzyon şeklinde vererek akatizi yan etkisi insidansını araştırdılar. Çalışmalarının sonunda sadece bir kadın hastada akatizi geliştiğini söylediler. Bu çalışmaların MKP'nin yavaş infüzyonla verilerek akatizi insidansının azaltılabileceğinin gösterilmesi açısından önemli olduğunu düşünüyoruz. Yine bu çalışmalarda akatiziye nasıl hangi sürelerde bakıldığı konusunda bir bilgi yoktu. Bu çalışmalar randomize edilmemişti ve çift kör değildi ve olgu sayıları küçük çalışmalardı.

Eğer bu veriler dikkate alınırsa MKP ve PKP nin serum düzeylerinin akatizi oluşumundan sorumlu olabileceği söylenebilir. Hızlı infüzyon yerine yavaş uygulamanın akatizi oluşumunu azaltabileceğine dair ipuçlarının olması nedeniyle (27,29), çalışmamızda MKP' nin 2-3 dakika hızlı infüzyonla uygulanmasıyla %24.7 oranında, 15 dakika yavaş infüzyonla uyguladığımız da ise %5.8 oranında akatizi tespit ettik. MKP'yi yavaş ve hızlı infüzyon şeklinde vermekle ortaya çıkan akatizi insidansını iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğunu saptadık.

David R Vinson ve arkadaşları (15) başağrısı, bulantı, kusması olan hastalarda PKP'ye bağlı akatizinin önlenmesinde; PKP'in 2 dakika hızlı infüzyon ve 15 dakika intravenöz yavaş infüzyon şeklinde uygulanmasının akatizi

insidansına etkisini araştırdılar. PKP'e bağlı akatizi yavaş infüzyon grubunda %23.7, hızlı infüzyon grubunda %36.9 olarak tespit edildi. Infüzyon grubunda oluşan akatizi rölatif olarak azalmıştır. Ancak istatistiksel anlamı yoktu. Bu sonuçlar alışmamızda MKP ile oluşan akatizi oranlarından oldukça fazladır. Çalışmamızda MKP'in yavaş infüzyon şeklinde uygulanmasının akatizi insidansını istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığını tespit ettik.

MKP ve PKP ile yapılan çalışmalarda akatizi gelişmesinin tespiti 30 ve 60 dakikalarda yapılmıştır. Ancak bu çalışmalarda akatizi ilk 15 dakika içinde bakılmamıştır (15,27,28,14,15,16). Halbuki bizim her iki grupta saptadığımız akatizilerin %95.5'i ilk 15 dakikada içinde gelişmiştir ve hızlı infüzyon grubundaki akatizilerin hepsi ilk 15 dakikada gelişmiştir. Ayrıca bu akatizilerin %50 si ilk bir saat içinde düzelmiştir. Bu anlamda gerek MKP ile gerekse PKP ile yapılan akatizi insidansı çalışmalarında, 1.saatin sonunda akatizi gelişimini değerlendirmenin çok büyük bir eksiklik olduğunu düşünüyöruz

Tedavinin etkinliğine bakıldığında, Coppola ve arkadaşları (2) migren tipi baş ağrılarının tedavisinde, proklorperazin ile MKP'nin etkinliğini plasebo kontrollü olarak karşılaştırdıkları çalışmalarında ağrıyı 30 dk içinde değerlendirmişlerdir. Buna göre migren tipi baş ağrısında PKP, MKP ve plasebonun sırasıyla %82, %46, %29 başarılı olduğunu saptadılar. Bu alışmada MKP'yi plasebodan farklı bulmadılar. Oysa sonuçlarımıza göre bulantısı alan 143 hastanın (%95.3), başağrısı olan 95 hastanın (%88.8), hem başağrısı hem bulantısı olan 38 hastanın (%92.6) şikayeti geçmişti. Bu da hızlı ve yavaş infüzyonla uygulanan MKP' in hem başağrısını gidermede hem bulantıyı gidermede etkili olduğunu göstermektedir. Daha çok hastayı içeren bir

çalışmada MKP ile PKP'in hem tedavideki etkinliklerini hem de yan etkilerini çift kör randomize karşılaştırılmasının uygun olacağına inanıyoruz.

Catherina M Seviour ve arkadaşları (17) migren ağrısında MKP uygulamasının hasta memnuniyetine etkisini değerlendirdiler. Buna göre olguların %83' ü ilaçtan memnun olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda bu oranı yavaş infüzyon grubunda %87, hızlı infüzyon grubunda ise %81 düzeyinde bulduk. Çalışmamızda hasta memnuniyetini olumsuz yönde etkileyen en önemli etkeni akatizi olarak tespit ettik.

Çalışmamızda MKP'in hızlı infüzyon şeklinde verilmesi ile majör akatizi gelişmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Majör akatizi gelişen hastalar arasında tedaviyi kabul etmeme, hastaneyi izinsiz terk etme veya terk etme isteğinin diğer akatizi gelişen hastalarla kıyaslandığında önemli derecede fazla olduğunu gördük. Hayati tehdit edici veya acil tedavi edilmesi gereken hastaların tedaviyi kabul etmeden hastaneden ayrılmasının çok ciddi sakıncalar doğurabileceğini düşünüyoruz (12,13).

Majör akatizinin hızlı infüzyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek düzeyde olduğu göz önüne alındığında, akatizi gelişimi ile intravenöz uygulamada ilaç etkisinin 2-3 dakikada başlaması ve pik plazma düzeyleri ile arasında bir ilişki olduğunu düşünüyoruz. MKP verilmesi ile akatizi arasındaki ilişkinin mekanizmasının açıklanması elimizdeki veriler ile hala teorik düzeyde kalmaktadır. Biz klinik olarak plazma pik değerleri ile yan etki arasında ilişkiyi destekler klinik sonuçlar elde etmemize karşın benzer bir çalışma protokolüne serum MKP düzeylerinin de izlenmesi ile akatizi patogenezi açıklanmasına katkıda bulunabileceğine inanıyoruz.

Wynne HA ve arkadaşları yaptıkları çalışmanın sonucunda akatizi gelişiminin yaş ve kilo ile ilişkisinin olmadığını, MKP'in farmakokinetik farklılığından kaynaklanmadığını ve hedef bölgelerde veya spesifik reseptörde farmakodinamik değişikliklerle ilgili olabileceğini belirttiler (30). Bizde çalışmamızda akatizi gelişimi ile yaş, kilo arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulamadık.

Nöroleptik ilaç kullanan hastaların %20 sinde akatizi gözlenir (9). Bu nedenle ilaca bağlı akatizi yaptığı iyi bilinen fenotiazinler, tioksantinler, butirofenonlar ile akatizi yaptığı sanılan ilaçlardan (6) H₂ blokörler, anti histaminikler, Ca-kanal blokörleri ve beta blokörler gibi ilaçların MKP ile birlikte kullanılması gerekiyorsa çok dikkatli olunması gerektiği vurgulanır (9-12).

Julia A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (28) Ranitidin ve MKP'nin davranışlar üzerine, kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini değerlendirdiler. 123 hastada yaptıkları araştırmada sadece 10 mg MKP verilen hastaların %20'sinde akatizi gelişti. MKP + Ranitidin (50 mg) verilen grupta %32'sinde akatizi geliştiğini bildirdiler. En sık yan etkisinin de sedasyon olduğunu bildirildi. Çalışmamızda H₂ (Histamin) blokör (Ranitidin, Famotidin), Beta blokör ve Ca kanal blokör kullananlar ile akatizi insidansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bizim çalışmamızda da akatiziden başka en sık yan etki sedasyondur.

Sonuç olarak;

MKP'nin yavaş infüzyon şeklinde uygulanması akatizi insidansını anlamlı derecede azaltmıştır.

Majör akatizi gelişimi hızlı infüzyon grubunda daha fazladır.

Uygulama süresinden bağımsız olarak akatizi ilk 15 dakikada ortaya çıkmıştır.

Yaş, cins, kilo, ek hastalık, ilaç kullanımı, ilacın yapılış nedeni, alışkanlıklar ve alerji ile akatizi gelişimi arasında ilişki yoktur.

MKP'yi yavaş infüzyon şeklinde uygulamak hızlı infüzyon kadar başağrısı, bulantı/kusma da etkilidir.

Hasta memnuniyeti her iki grupta iyidir. Hasta memnuniyetini etkileyen en önemli faktör akatizi gelişimidir.

MKP'in, PKP' e göre- akatizi insidansının anlamlı derecede az olması nedeniyle acil servislerde vasküler başağrısında ve bulantıda MKP' in iyi bir tercih olacağı kanaatindeyiz.

MKP hem hızlı infüzyon grubunda hem de yavaş infüzyon grubunda tansiyon arteriyel , nabız üzerine anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır.

ÖZET

GİRİŞ

Acil servise bulantı/kusma, baş ağrısı nedeniyle başvuran hastalara metoklopramid (MKP) 'i 2 dk IV hızlı infüzyon veya 15 dk IV yavaş infüzyon şeklinde vermenin akatizi insidansına, şiddetine, görülme zamanına etkisini araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

METOD

Tek merkezli randomize prospektif klinik çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi acil servisinde 12 temmuz 2001 ile 15 aralık 2001 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmadan dışlama kriterleri dışında kalan ve bulantı/kusma, baş ağrısı nedeniyle MKP yapılan 17 yaş üstü bütün hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmaya ardışık olarak 320 hasta alınmıştır. Değerlendirmeye alınan 300 hastanın 235'i kadın 65'i erkekti. Bu hastaların 146'sına (%48.7) 10 mg MKP'i 2 dk IV hızlı infüzyon (hızlı infüzyon grubu), 154'üne (%51.3) ise 10 mg MKP'i 100 ml SF içinde 15 dk infüzyonla (yavaş infüzyon grubu) verildi. Hastaların yaş ve kilo ortalamaları, yavaş infüzyon ve hızlı infüzyon grubu için benzerdi. Hastaların 0 dk, 5 dk, 15 dk, 30 dk, 60 dk'daki akatizi skalası skorları hesaplandı. Bir saat sonunda hastaların şikayetlerinin geçip geçmediği evet hayır şeklinde değerlendirildi. Hasta memnuniyeti ve akatiziden başka diğer yan etkiler de çalışmamızda değerlendirildi.

BULGULAR

Hızlı infüzyon grubundaki 146 hastanın 36'sında (%24.7) akatizi gelişti. Yavaş infüzyon grubunda ki 154 hastanın 9 tanesinde (%5.8) akatizi gelişti. Akatizi oluşturma insidansı infüzyon grubunda hızlı infüzyon grubuna oranla daha az oldu. (p=0.000).Toplam 45 akatizinin;13'ü majör,16'sı orta, 15'i hafif akatizidir.

Hızlı infüzyon grubundaki akatizi gelişen 36 hastanın 11'inde major akatizi oldu. Major akatizi gelişme insidansı hızlı infüzyon grubunda, yavaş infüzyon grubuna göre daha fazla oldu (p=0.009). Oluşan akatizinin %95.5' i ilk 15 dk.da gelişti. Akatizi gelişimi ile yaş, cinsiyet, kilo, ek hastalık, alışkanlıklar, alerji, ilacın yapılış nedeni arasında istatistiksel ilişki bulunmadı.

Yavaş infüzyon grubundaki 154 hastanın 139'unun (%90.8), hızlı infüzyon grubundaki 146 hastanın 137'sinin (%94.5) 60.dk da şikayetleri geçti. Hasta memnuniyetini ilacın verilmiş şekli etkilemedi.

Akatiziden başka yan etkiler açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark olmadı. En sık görülen yan etki de her iki grupta sedasyon oldu.

SONUÇ ve YORUM

MKP'nin yavaş infüzyon şeklinde uygulanması akatizi insidansını anlamlı derecede azaltmıştır.

Majör akatizi gelişimi hızlı infüzyon grubunda daha fazladır.

Uygulama süresinden bağımsız olarak akatizi ilk 15 dakikada ortaya çıkmıştır.

Yaş, cins, kilo, ek hastalık, ilaç kullanımı, ilacın yapılış nedeni, alışkanlıklar ve alerji ile akatizi gelişimi arasında ilişki yoktur.

MKP'yi yavaş infüzyon şeklinde uygulamak hızlı infüzyon kadar başağrısı, bulantı/kusma da etkilidir.

Hasta memnuniyeti her iki grupta iyidir. Hasta memnuniyetini etkileyen en önemli faktör akatizi gelişimidir.

MKP'in, PKP'e göre akatizi insidansının anlamlı derecede az olması nedeniyle acil servislerde vasküler başağrısında ve bulantıda MKP'in iyi bir tercih olacağı kanaatindeyiz.

MKP hem hızlı infüzyon grubunda hemde yavaş infüzyon grubunda tansiyon arteriyel, nabız üzerine anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır.

SUMMARY

INTRODUCTION: We aimed to observe the akathisia incidence, magnitude, and onset time in patients who present with nausea/vomiting and/or headache and managed either with slow intravenous (iv) infusion or bolus iv infusion of 10 mg of metoclopramide (MCP).

METHODS: We made this randomized, prospective, clinical study in Dokuz Eylul University Hospital Department of Emergency Medicine between July 12, 2001 and December 15, 2001. Consecutively 300 patients were randomized in two groups which 146 of 300 patients were given 10 mg MCP iv with bolus infusion in 2 minutes (BIG) and 154 of 300 patients were given 10 mg MCP iv in 100 ml normal saline with a slow infusion (SIG) in 15 minutes. Akathisia scores were measured in 0, 5th, 15th, 30th, 60th minutes with modified Sachdev akathisia scale.

RESULTS: Akathisia were observed in 36 of 146 patients (%24.7) in BIG and in 9 of 154 patients (%5.8) in SIG. Akathisia incidence is significantly smaller in SIG than in BIG ($p=0.000$). Major akathisia is observed in 11 of 36 patients in BIG and incidence of major akathisia is significantly higher than SIG ($p=0.009$). Percentage of akathisia in first 15 minutes in BIG and SIG were %100 and %77, respectively. Presenting symptoms resolved in 60 minutes in 139 of 154 patients (%90.8) in SIG and in 137 of 146 patients (%94.5) in BIG. There were not any statistical relations between onset of akathisia and age, gender, weight, comorbid diseases, history of allergy, and other characteristics of patients. Side effects other than akathisia did not differ in both groups. Sedation was the most common side effect in both groups.

CONCLUSION: Akathisia is much less observed in patients who were treated with slow infusion of metoclopramide. There is no significant difference in efficacy of metoclopramide either with bolus infusion or slow infusion in patients with nausea/vomiting and/or headache. We suggest slow infusion of metoclopramide in 15 minutes and also close observation of patients in the first 15 minutes for the symptoms of akathisia.



KAYNAKLAR

1. George L Ellis, MD, John Delaney, MD, David A Dehart, MD, Ada Owens MD. The efficacy of Metoclopramide in the Treatment of Migraine Headache. *Annals of Emergency Medicine*, 1993; 22:2.
2. Marco Coppola, DO, Donald M Yealy, MD, Robert A Leibold, MD. Randomized Placebo Controlled Evaluation of Prochlorperazine Versus Metoclopramide for Emergency Department Treatment of Migraine Headache. *Annals of Emergency Medicine*. 1995; 26:5.
3. Robert Bell, MD, David Montoya MD, Asphaa Shuaib, MD, Mary Ann Lee. A Comparative Trial of Three Agents in the Treatment of Acute Migraine Headache. *Annals of Emergency Medicine*. 1990; 19:10.
4. Deniz S Tek, MD, David S McClellan, MD, Jonathan Solsbaker, MD, Christopher L Allen, DO, Donald C Arthur, MD. A Prospective, Double –Blind Study of Metoclopramide Hydrochloride for the Control of Migraine in the Emergency Department. *Annals of Emergency Medicine*, 1990; 19:10.
5. Michael Schull. Headache and Facial Pain. In: Judith E. Tintinalli, Gabor D. Kelen, J. Stephan Stapczynski. *Emergency Medicine. A Comprehensive Study Guide*. Fifth edit. McGraw-Hill Inc. New York, 2000: 1422-9
6. Lucinda G.Miller, Pharm D, Joseph Jankovic MD. Metoclopramide-Induced movement disorders. *Arch Intern Med*. 1989; 149: 2486-2492.
7. Perminder Sachdev MD, PhD, Franzco Jane Kruk, Bsc (Hons) Arch. Clinical Characteristics and Predisposing Factors in Acute Drug-Induced Akathisia. *Gen Psychiatry* 1994;51: 963-973.
8. Friedman JH. Wagner RL. Am. Akathisia: The syndrome of motor restlessness. *Fam Physician* 1987; 35: 145-9.
9. WM Braude, TR Barnes and SM Gore. Clinical Characteristics of Akathisia. A systematic investigation of acute psychiatric inpatient admissions. *The British Journal of Psychiatry* 1983; 143: 139-150.
10. Thomas RE, Barnes, MB, BS, MRC Psych, Walter M, Braude, MB, ChB, DPM, MRCP Sych. Akathisia Variants and Tardive Dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry*. 1985; 42: 874-8

11. Linda Ganzini, MD, Daniel E Casey, MD, William F. Hoffman, PhD, MD, Anthony L. McCall, MD, PhD. The Prevalence of Metoclopramide-Induced Tardive Dyskinesia and Acute Extrapiramidal Movement Disorders. *Arch Intern Medicine*. 1993; 28:1469-1474.
12. Robert E. Drake, MD, PhD., and Joshua Ehrlich. Suicide Attempts Associated With Akathisia. *Am J Psychiatry* 1985;142: 4.
13. John La Gorio, MD, A. Thompson, MD. Douglas Sternberg, Pema Dorje, MD. Akathisia and Anesthesia: Refusal of Surgery After the Administration of Metoclopramide. *Anesthesia Analgesia* 1998; 87: 224-7.
14. Drott, DL, Vinson DR. Prochlorperazine Induces Akathisia in Emergency Medicine Patients. *Annals of Emergency Medicine*. 1998; 34: 469-475.
15. David R Vinson and Alexander FA Migala. Slow Infusion for the Prevention of Akathisia Induced by Prochlorperazine. A Randomized Controlled Trial. *J of Emergency Medicine*. 2000; 20: 113-8.
16. David R Vinson and Daniel L. Drotts. Diphenhydramine Prevents Akathisia Induced by Intravenous Prochlorperazine A Randomized Controlled Trial. *Ann of Emergency Medicine*. 2001; 37: 125-131
17. Catherine M Seviour, David W Harrison and Riyad B Abu-Laban. Incidence of Akathisia from Intravenous Metoclopramide for Migraine Headache. *Academic Emergency Medicine*. 2000; 7: 536-b (abstract).
18. Stewart B. Fleishman MD, Micheal R. Lavin MD., Marsha Sattler RN and Helen Szarka RN. Antiemetic-Induced Akathisia in Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Am. J. Psychiatry*. May 1994; 151: 5.
19. The syndrome of motor restlessness a treatable but unrecognized disorder. *Postgrad Med. J*. 1997; 73: 529-530.
20. Richard A. Harrigan, William J. Brady Antipsychotics. In: Judith E. Tintinalli, Gabor D. Kelen, J. Stephan Stapczynski. *Emergency Medicine. A Comprehensive Study Guide*. Fifth edit. McGraw-Hill Inc. New York, 2000: 1086-1088.
21. Perminder Sachdev. Research diagnostic criteria for drug-induced akathisia: Conceptualization, rationale and proposal. *Psychopharmacology* 1994;114:181-186.

22. D.G. Cunningham Owens, Akathisia. In: D.G. Cunningham Owens. A Guide to the Extrapramidal Side-Effects of Antipsychotic Drugs. Cambridge University Press. 1st edit. Edinburg. 1999:130-165
23. <http://cp.gsm.com/monograph/metoclopramide.htm> (Accessed in February 18, 2001)
24. Scuden PE, Weaver RG, Jr. James RL et al. A randomized double-blind, placebo-controlled comparison of droperidol, ondansetron, and metoclopramide for the prevention of vomiting following outpatient strabismus surgery in children. *J. Clin. Anesth.* 1997; 9: 551-8.
25. Lewis JH. Hiccups: Causes and Cures. *J Clin Gastroenterol.* 1985; 7: 539-52.
26. Kolodzik PW. Eilers MA. Hiccups (singultus): Review and Approach to Management. *Ann Emerg Med.* 1992; 20: 565-72.
27. Robert W Beightol, John J. Coupal, Wei-Jen Shih. Prevention of Metoclopramide-Induced Akathisia During Gastric Emptying Imaging. *The Journal Of Nuclear Medicine* 1991;32:8
28. Julia A, Schroeder, MD, Walter M. Wolfe et al. The Effect of Intravenous Ranitidine and Metoclopramide on Behavior, Cognitive Function, and Affect. *Anasth Analog* 1994; 78: 359-364.
29. Bateman DM, Kahn C, Davies DS. Concentration effect studies with oral metoclopramide. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8: 179-182.
30. Wynee HA, Yelland C, Cope LH, Boddy A, Woodhouse KW, Bateman DN. The association of age and frailty with the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metoclopramide. *Age Ageing.* 1993; 22: 354-9.

GÖNÜLLÜ BİLGİ FORMU

Bu çalışmaya katılmak için karar vermeden önce sizi bilgilendirecek olan bu belgeyi incelemeniz önemlidir. Yine de konuya ilişkin sorunuz olduğu takdirde lütfen doktorunuzla görüşmekten çekinmeyiniz.

Şu anda size yapacağımız ilaç tedaviniz için normalde uyguladığımız bir ilaçtır. Bu ilacın bazen huzursuzluk, sıkıntı, hareket etme isteği yaptığı bilinmektedir. Biz bu yan etkinin olup olmayacağını araştırıyoruz. Bu amaçla size belli aralarla sorular soracağız. Cevap verdiğiniz takdirde bu ilacın yan etkisini saptamada bize önemli katkı sağlayacaksınız. Bu yan etkiyi tesbit ettiğimiz andan itibaren gerekirse bu sıkıntınızı gidermek için ek tedavi isteğiniz doğrultusunda yapılacaktır.

Eğer bu çalışmada yer almak istemiyorsanız; bunu belirtmeniz yeterli olup, bu durum bundan sonraki tedavinizi etkilemeyecektir. Çalışmaya katılmaya karar vererseniz araştırmadan istediğiniz zamanda çekilmeye hakkınız vardır. Araştırmanın yürütülmesi sırasında endişelendiğiniz herhangi bir konu hakkında bir sorunuz olursa lütfen doktorunuza başvurmadan çekinmeyiniz.

Doktorunuzun adı, soyadı..... ve tel no: 259 59 59 dahili hat 2733 dur.

Çalışmaya katılmaya karar vererseniz; kimliğinizin saklı kalması koşuluyla bu araştırmadan elde edilen bilgi ve bulguların, istendiğinde ilgili makamlara verilebileceğini ve yayınlanabileceğini önceden kabul etmiş durumundasınız.

Yukarıda gönüllü araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın Adı, soyadı:

İmzası:

Adresi:

Araştırma sorumlu doktoru:

Ar. Gör. Dr. İsmet PARLAK

İş tel: 259 59 59 dahili 2733

Ev tel: 279 06 88 cep tel: 0(542) 487 01 08

Rıza alınma işleminde başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin;

Adı-soyadı:

İmzası

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

Metoclopramid'in Akathisia Oluşturma İnsidansı ve Şiddetine Veriliş Yolunun Etkisi

Dr. İsmet Parlak - TEZ ÇALIŞMASI

Çalışmaya ALMA Kriterleri	Çalışmaya ALMAMA Kriterleri
<ul style="list-style-type: none">>17 yaşMetoclopramid kullanım endikasyonu olan hastalar (bulantı - kusma, başağrısı, vs...)	<ul style="list-style-type: none">Gebelik – Laktasyon (akatizi skoru toplamı ≥ 3 olanlar)Kullanılan ajana allerjisi varsaKontrolsüz HT, feokromasitoma, renal ve kardiyak hastalıkHuzursuz bacak sendromu – Parkinson HastalığıDaha önce bu çalışmada yer almışAntikolinergik kullanımı kontrendike olduğu durumlar (glukom, üriner retansiyon, barsak obstrüksiyonu vs.)Son 3 gün içinde Ca-kanal blokleri, antihistaminik, anti-psikotik ilaç kullananlarSon 2 hafta içerisinde antidepresan, lityum, barbiturat, benzodiazepin, opioid, sedatif-hipnotik kullananlarAkatizi değerlendirilmesinin yapılamayacağı kadar ciddi ajitasyon ve rahatsızlığı bulunan hastalar (ciddi renal kolik, MI, yerinde duramayacak derecede aşırı bulantı – kusma, GIS kanaması, akut batın ? vs...)Organik beyin hastalığı olanlar (demans vs...), epilepsiAkut psikiyatrik semptomlar nedeniyle acil servise gelenlerBilinc durum değişikliği olan hastalar
Hastayla İlgili Bilgiler	
Adı: _____ Sex: <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> E Soyadı: _____ Dosya No: _____ Tel: _____ GSM: _____ Yaş: _____ Kilo: _____ DM: <input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok HT: <input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok Sigara: <input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok Alkol: <input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok Allerji: <input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok Kullandığı ilaçlar: _____ Diğer Hst.: _____	Başvuru şikayeti: Niçin Yapıldığı: Enjektör No: _____ (100cc. SF 15dk. da l.v. inf.) (enjektör 2dk.da l.v. puşe) Çalışma başlama saati: _____ Çalışma bitiş saati: _____

	TA	NB	SS	Ateş
0. saat - geliş				
15. dk				
30.dk				
60. dk				

AKATİZİ SKALASI

Objektif Skala (0-4)	0 dk	5 dk	15 dk	30 dk	60 dk
Hastayı oturduğu yerde 2 dk gözleyin, 2 dk içindeki hareketleri aşağıdaki boşluklara 0-4 arasında puanlayarak yazın					
Hastanın oturuşu, hasta sabit mi yoksa sürekli hareket mi ediyor?					
Bacak veya ayak hareketleri Yarı amaçlı veya amaçsız					
Toplam					
Subjektif Skala (0-3)	0 dk	5 dk	15 dk	30 dk	60 dk
Aşağıdakileri 0-3 arasında puanlayarak değerlendiriniz					
Huzursuzluk, iç sıkıntısı hissediyormusunuz, özellikle bacaklarınızda hareket etme isteği varmı?					
Bacaklarınızı sürekli sabit tutamıyormusunuz?					
Hiç hareket etmeden, sabit olarak oturamıyormusunuz?					
Toplam					
AKATHISIA SKALA GENEL TOPLAM					
Değerlendirme	Metpamide bağlı akathasia demek için; •Objektif skala ≥ 1 puan + Subjektif skala ≥ 2 puan olmalı				
<ul style="list-style-type: none">3 – 7: Hafif Akathisia8 – 12: Orta Akathasia13 –17: Şiddetli Akathasi					

İlaçla İlgili Hasta Memnuniyeti: A) Bu ilacı kesinlikle tekrar yaptırmam B) Tekrar yaptırmırım C) Emin değil	Tesbit ettiğiniz yan etkiler varmı? <input type="checkbox"/> Allerjik rxn (Ürtiker – Angioedema) <input type="checkbox"/> Distonik reaksiyon <input type="checkbox"/> Baş dönmesi <input type="checkbox"/> Hipo – hipertansiyon Diğer: _____
Şikayetiniz geçti mi? Evet Hayır	

Çalışma tamamlanmadıysa, nedeni: _____

DOKUZ ELÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İLAÇ ARAŞTIRMALARI YEREL ETİK KURULU
35340 ; İnciraltı - İZMİR

Toplantı Tarihi: 12.07.2001

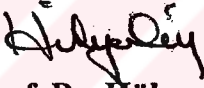
Karar No: 01/12-01


Fakültemiz İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerinden Dr. İsmet PARLAK'ın Yard. Doç. Dr. Rıdvan ATILLA'nın denetim ve sorumluluğunda Uzmanlık Tezi olarak planlanan "Metoklopramid Akatizi Oluşturma İnsidansı ve Şiddetine Veriliş Yolunun Etkisi. Randomize,Çift Kör Prospektif Klinik Çalışma" isimli tez araştırma protokolu


Gerekçe ,amaç, yaklaşım ve yöntemler ve gönüllü bilgilendirilmiş olur formu dikkate alınarak Fakültemiz İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulunca incelenmiş ve Etik yönden uygun bulunmuştur.


Ayrıca Sağlık Bakanlığının ilgili yönetmeliği uyarınca , araştırma süresince elde edilen bilgi ve sonuçlar ile gönüllü hastalara ait hastanemizce verilen hasta protokol numaralarının bildirilmesi gerektiği,

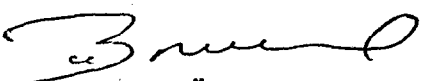
Oy birliği ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Hülya GÜVEN
Başkan

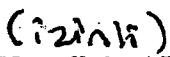

Prof. Dr. Atilla BÜYÜKGEBİZ
Üye


Prof. Dr. Zuhale AMATO OKUYAN
Üye

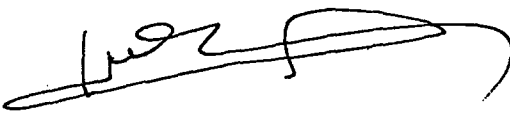

Prof. Dr. Emek ÖZEN
Üye


Prof. Dr. Banu ÖNVURAL
Üye


Prof. Dr. Levent ÜSTÜNES
Üye


Prof. Dr. Nurullah AKKOÇ
Üye


Doç. Dr. İzge GÜNAL
Üye


Doç. Dr. Hale AKPINAR
Danışman Üye