

Tolterodin Kullanımı ile İlişkili Diskinezi Olgusu

A Case of Dyskinesia Associated with Tolterodine

Dr. Caner F. DEMİR,^a
Dr. M. Said BERİLGİN^b

^aNöroloji Servisi,
Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Elazığ
^bNöroloji AD,
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ

Geliş Tarihi/Received: 03.02.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 02.05.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. M. Said BERİLGİN
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD, Elazığ,
TÜRKİYE/TURKEY
msberilgen@firat.edu.tr

ÖZET Diskinezi, anormal istemsiz hareketleri ifade eden genel bir terimdir. Tardif diskinezi uzun süre dopamin reseptör bloke edici ajan kullanımı sonrasında ortaya çıkan sıklıkla oral, lingual mandibular bölgeleri içeren, bazen gövde ve ekstremitte bölgelerinin de katıldığı yineleyici, stereotipik ve koreik hareketlerle karakterizedir. Aşırı aktif mesane, genellikle sık idrara çıkma ve/veya sıklık hissinin nedeni olan idrar kaçırma ile birlikte görülebilen bir durumdur. Aşırı aktif mesanenin tedavisinde oksibutin, tolterodin, trospium klorid gibi antikolinergik ajanlar kullanılmaktadır. Bu olgu sunumunda, 67 yaşında üriner inkontinans nedeni ile tolterodin kullanan bir kadında bu ilacın kullanılması sonrasında ortaya çıkan diskinezi tablosunu tanımladık. Ortaya çıkan diskinezi tolterodin kesilmesinden sonra düzeldi ve hastanın inkontinans şikâyetleri için tekrar kullanıldığında hareket bozukluğu bir kez daha oluştu ve ilaç kesilince tekrar düzeldi. Bu yazıda sık kullanılan tolterodinin daha önce bildirilmeyen bu yan etkisinin de akılda bulundurulması gerektiğini vurgulamak istedik.

Anahtar Kelimeler: Diskinezi, ilaça ilişkili; tolterodin; aşırı aktif mesane

ABSTRACT Dyskinesia is the generic term that applies to abnormal movements. Tardive dyskinesia appears over the course of prolonged neuroleptic treatment usually in the orolingual-mandibular, sometimes truncal and limb regions. It manifest as repetitive stereotyped and choreatic movements of these areas. Overactive bladder is associated with symptoms of urinary urgency with or without urge incontinence, increased urinary frequency. Anticholinergic agents such as oxybutynin, tolterodine, and trospium chloride are used in the treatment of overactive bladder. In this case report we identified a 67-year-old woman who treated with tolterodine for urinary incontinence. This patient has dyskinesia that is developed after tolterodine used. Dyskinesia improved after the withdrawal of tolterodine treatment and dyskinesia was reoccurred when the same treatment was reinstated for the same urinary symptoms. After the cessation of this drug treatment dyskinesia disappeared again. In this report we wanted to emphasize this unknown side effect of tolterodine which uses commonly should be kept in mind.

Key Words: Dyskinesia, drug-induced; tolterodine; urinary bladder, overactive

Türkiye Klinikleri J Neur 2009;4(2):68-70

Diskinezi, anormal istemsiz hareketleri ifade eden genel bir terimdir. Tardif diskinezi, uzun süre dopamin reseptör bloke edici ajan kullanımı sonrasında ortaya çıkan sıklıkla oral, bukkal, lingual bölgeleri içeren çeşitli olgularda boyun, omuz kaslarının da katıldığı hızlı, yineleyici ve stereotipik hareketlerle karakterize komplikasyonu ifade etmek için kullanılır. Diğer taraftan bazıları tardif diskinezi terimini oral diskine-

zi ile eş anlamlı kullanmıştır. Tardif sözcüğünün bir nöroleptik komplikasyonu olduğu ve bu nedenle yalnızca bu hastalıklara özgü olduğunun altını çizmek gerekir. Sık olarak antikolinergik ya da diğer ilaçları kullanan hastalar ağız kuruluğu ile birlikte oral diskinezi gösterirler.¹

Aşırı aktif mesane (AAM) genellikle sık idrara çıkma ve/veya sıkışıklık hissine neden olan idrar kaçırma ile birlikte görülebilen bir durumdur. Mesanenin dolumu sırasında ortaya çıkan anormal, istemsiz kas kasılmalarından kaynaklanır. Aşırı aktif mesanenin insidansı yaşla birlikte artar ve 65 yaş üstü bireylerde yaklaşık ¼ oranındadır. AAM'nin tedavisinde ilk seçenek olarak oksibutinin, tolterodin, trospium klorid gibi antikolinergik ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır. Semptomların iyileşmesinde klinik olarak etkili olmakla birlikte sıklıkla ağız kuruluğu, konstipasyon ve görme bulanıklığı gibi yan etkiler görülmektedir. Bu yan etkiler bazen tedavinin durdurulmasını gerektirecek kadar ciddi olabilir, antikolinergik ajanların bu yan etkileri muskarinik kolinerjik reseptörlerin mesanenin yanı sıra diğer organlardaki varlığı ile ilgilidir. Kolinerjik nöronlar merkezi sinir sistemi (MSS)'nde pek çok alanda bulunurlar ve sıklıkla kognisyon, hafıza ve lokomotor sistemde görev alırlar.²⁻⁴

OLGU SUNUMU

Altmış yedi yaşında sağ elini kullanan kadın hasta istemsiz baş, boyun, ağız ve dil hareketleri şikâyeti ile polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde ve özgeçmişinde idrar kaçırma nedeni ile bir aydan beri tolterodin 2 mg/gün kullanımı dışında özellik yoktu. Nöroleptik ve/veya herhangi bir ilaç kullanımı sorgulandı. Muayenesinde baş, boyun, ağız ve dilde belirgin hızlı, istemsiz hareketleri vardı. Bu hareketler konuşma güçlüğüne neden oluyordu. Nörolojik muayenede derin tendon refleksleri normal, patolojik refleks ve lateralizasyon gösteren kuvvet kusuru yoktu. Beyin sapı ve bazal gangliyonların patolojisine yönelik beyin manyetik rezonans görüntüleme planlandı ve normal olarak değerlendirildi. Diğer laboratuvar incelemeleri normal sınırlardaydı. Bu şikâyetlerin tolterodin kullanımına bağlı olabileceği düşünülerek ilacın kesilmesi istendi. İlaç kullanımı kesildikten 3 gün

sonra belirgin şekilde konuşması ve çiğnemesi düzeldi, istemsiz hareketlerin şiddeti azaldı. Bir ay sonra kontrole çağrıldığında istemsiz hareketler tamamen kaybolmuştu. Bu arada idrar kaçırma şikâyetinin devam etmesi nedeni ile üroloji kliniğine başvuran ve tekrar tolterodin kullanmaya başlayan hastada benzer klinik ortaya çıktı. Tolterodin kullanımı kesilen hastanın yine üç gün içinde semptomları hafifledi. Bir ay sonra kontrole çağrıldığında istemsiz hareketleri tamamen düzelmişti.

TARTIŞMA

Bir ilacın MSS'de etkisinin ortaya çıkabilmesi için öncelikle kan beyin bariyerini geçmesi gerekir. Kan beyin bariyerini geçebilmesi için lipofilit (lipid çözünürlüğü), polarite (düşük derecede iyonizasyon), moleküler küçüklük gibi bazı kolaylaştırıcı özelliklerinin olması gerekir. Trospium klorid bir kuaterner amindir, polaritesi yüksek, lipofilitesi düşüktür, bu nedenle tolterodin ve oksibutinine göre MSS'ye geçişi daha düşüktür. Tersiyer amin olması ile birlikte tolterodinin lipofilikliği düşük ancak moleküler olarak küçük hacimlidir. Oksibutinin lipofilikliği yüksek, nötral ve molekül olarak küçük hacimlidir. Bu özelliklere göre MSS'ye geçiş sırasıyla oksibutinin, tolterodin ve trospium bromid şeklinde olacaktır.^{5,6}

Beş farklı muskarinik (M) reseptör vardır. Detrusör kasında M2 ve M3 reseptörleri daha baskındır, ancak daha az olmasına rağmen insan detrusör kasında kontraksiyondan sorumlu olan reseptörlerin M3 reseptörleri olduğu gösterilmiştir. Muskarinik reseptörlerin 5 alt grubunun tümü beyinde mevcuttur.⁵⁻⁸ İn vivo çalışmalarda intrastriatal lokal ilaç uygulaması ile striatal dopamin salınımının azaldığı, M1 ve M2 tipi muskarinik asetilkolin reseptörlerinin (mAChRs) arttığı gösterilmiştir. İn situ mRNA hibridizasyon çalışmaları ile muskarinik asetilkolin reseptörlerinin tamamının kolinerjik hücreler içeren MSS sahalarında eksprese edildikleri gösterilmiş, bu reseptörlerin presinaptik asetilkolin salınımının düzenlenmesine katkıda bulunduğu ifade edilmiştir. Buna ilaveten M1 reseptörü nakavt farelerde striatumda ekstrasellüler dopamin seviyesinde belirgin artış ile birlikte lokomotor aktivitede artış olduğu görülmüştür. Bu bul-

gular, dopamin salınımında artışı düzenleyebileceği ihtimalini düşündürmektedir. Striatumda M1 alt grubu bol miktardadır ve ekstrapiramidal motor döngüde kolinerjik iletiyi düzenlediği düşünülmektedir.⁹⁻¹⁵

Dopamin reseptör bloke edici ajanlar dışındaki ilaçların neden olduğu diskinezilerin hangi patofizyolojik mekanizma ile ortaya çıktığını anlamak güçtür. Örnek olarak Miller ve Jankovic, dopamin reseptör bloke edici ajan olmayan bir ilaç olan flekainid kullanan ve diskinezi olan böyle bir hastayı tanımlamıştır.¹

AAM tedavisinde antikolinerjik tedavi seçiminde etkinliğin yanı sıra MSS güvenliği de dikkate alınmalıdır.^{16,17} Muskarinik asetilkolin reseptörlerini daha selektif modüle eden ajanların geliştirilmesi SSS ile birlikte periferik sinir sistemini ilgilendiren birçok patolojik durum için ümit verici olabilir. Bu yazıda özellikle yaşlılarda AAM için kullanılan antikolinerjik ajanlardan tolterodinin, SSS üzerinde yan etki olarak literatür taramamızda rastlamadığımız diskineziye neden olabileceğini (bu durumda uygun tedavi seçeneklerinin denenebileceğini) belirtmek istedik.

KAYNAKLAR

- Fahn S, Jankovic J. Tardif sendromlar. In: Akbostancı MC, ed. Hareket Bozuklukları İlkeler ve Uygulamaları. 1st ed. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008. p.480-518.
- Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001;87(9):760-6.
- Andersson K-E, Appell R, Cardozo L, Chapelle C, Drutz H, Fourcroy J, et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. 3rd International Consultation on Incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. Incontinence. Volume 2. Plymouth, UK: Health Publication Ltd; 2005. p.809-55.
- Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 1998;50(2):279-90.
- Levey AI, Kitt CA, Simonds WF, Price DL, Brann MR. Identification and localization of muscarinic acetylcholine receptor proteins in brain with subtype-specific antibodies. *J Neurosci* 1991;11(10):3218-26.
- Rouse ST, Marino MJ, Potter LT, Conn PJ, Levey AI. Muscarinic receptor subtypes involved in hippocampal circuits. *Life Sci* 1999; 64(6-7):501-9.
- Lee KW, Tian YH, You IJ, Kwon SH, Ha RR, Lee SY, et al. Blockade of M1 muscarinic acetylcholine receptors modulates the methamphetamine-induced psychomotor stimulant effect. *Neuroscience* 2008;153(4):1235-44.
- Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol* 2001;41(6):636-44.
- Cornford EM, Hyman S. Blood-brain barrier permeability to small and large molecules. *Adv Drug Deliv Rev* 1999;36(2-3):145-163.
- Pak RW, Petrou SP, Staskin DR. Trospium chloride: a quaternary amine with unique pharmacologic properties. *Curr Urol Rep* 2003; 4(6):436-40.
- Nilvebrant L. Tolterodine and its active 5-hydroxymethyl metabolite: pure muscarinic receptor antagonists. *Pharmacol Toxicol* 2002; 90(5):260-7.
- Smolders I, Bogaert L, Ebinger G, Michotte Y. Muscarinic modulation of striatal dopamine, glutamate, and GABA release, as measured with in vivo microdialysis. *J Neurochem* 1997; 68(5):1942-8.
- Xu M, Mizobe F, Yamamoto T, Kato T. Differential effects of M1- and M2-muscarinic drugs on striatal dopamine release and metabolism in freely moving rats. *Brain Res* 1989;495(2): 232-42.
- Caulfield MP. Muscarinic receptors--characterization, coupling and function. *Pharmacol Ther* 1993;58(3):319-79.
- De Klippel N, Sarre S, Ebinger G, Michotte Y. Effect of M1- and M2-muscarinic drugs on striatal dopamine release and metabolism: an in vivo microdialysis study comparing normal and 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Brain Res* 1993;630(1-2):57-64.
- Scheife R, Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther* 2005;27(2):144-53.
- Cappon GD, Bush B, Newgreen D, Finch GL, Alper RH. Tolterodine does not affect memory assessed by passive-avoidance response test in mice. *Eur J Pharmacol* 2008;579(1-3):225-8.