

# Beyin Sapı Lezyonlarında Ortaya Çıkan Dirençli Hıçkırık Tedavisinde Baklofen Kullanımı

## *The Use of Baclofen at Treatment of Persistent Hiccup in Brainstem Lesions*

Faruk Ömer Odabaş, Haluk Gümüş

*Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

### **Özet**

Hıçkırık ani başlangıçlı, diafragma ve interkostal kasların düzensiz kasılması ve bunu takiben larengeal kapanma ile karakterize bir tablodur. Genellikle kendi kendini sınırlayan bir durumdur. Bununla birlikte 48 saatten uzun süreler dirençli, 2 aydan daha uzun süreli olan hıçkırık inatçı hıçkırık olarak tanımlanır. Hıçkırığın farmakolojik tedavisinde klorpromazine, gabapentin, baklofen, serotonerjik ajanlar ve lidokain kullanılabilir. Non-farmakolojik tedaviler sinir blokajı, akupunkturdur. Bu vaka sunumunda beyin sapı lezyonlarına bağlı dirençli hıçkırığı olan ve baklofen ile tedavi ettiğimiz 3 vakayı sunmaktayız.

**Anahtar kelimeler:** Dirençli hıçkırık, beyin sapı lezyonu, baklofen

### **Abstract**

Hiccup is the sudden onset of erratic diaphragmatic and intercostal muscle contraction and followed by immediate laryngeal closure. Hiccup is usually a self-limited disorder; however when it is prolonged beyond 48 hours, it is considered persistent whereas longer than 2 months are called intractable. The pharmacotherapy of hiccup includes chlorpromazine, gabapentin, baclofen, serotonergic agonists and lidocaine. Non-pharmacological approaches are nerve blockade and acupuncture. We report 3 cases presenting with persistent hiccup in brain stem lesions and treated with baclofen.

**Key words:** Persistent hiccup, brainstem lesions, baclofen

### **GİRİŞ**

Hıçkırık ani başlangıçlı, diafragma ve interkostal kasların düzensiz kasılması ve bunu takiben larengeal kapanma ile karakterize bir tablodur. Beyin sapı lezyonlarında özellikle bulberenfarktlarda hıçkırık sık karşılaşılan bir durumdur. Ancak mezensefalonda enfarktlarında izole hıçkırık ile prezentasyon literatürlerde çok bildirilmemiştir. Bu yazımızda klorpromazine cevap vermeyen ancak baklofen tedavisi ile olumlu yanıtlar aldığımız yutma güçlüğü ve hıçkırık ile prezente olan bulberenfarktı olan bir hasta, sadece hıçkırık ile prezente olan mezensefalonda enfarkt olan bir hasta ve mezensefalonda ve talamus tutulumu olan nörobeçetli bir hasta sunmaktayız.

### **OLGU**

#### **Olgu 1**

İlk vakamız yutma güçlüğü ve hıçkırık nedeni ile acil servisimize müracaat etti. Çekilen diffüzyon magnetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde sol bulber bölgesinde akut enfarkt alanı mevcuttu. Nörolojik muayenesinde şuur açık ve koopereydi, uvulası hafif düzeyde sağa doğru deviyeydi ve öğürme refleksi azalmıştı ve hıçkırığı mevcuttu. Diğer nörolojik muayenesinde de belirgin bir özellik yoktu. Hasta servisimize yatırılarak nörolojik açıdan gerekli tedavisi düzenlendi. Hıçkırık için klorpromazin başlandı, 100 mg/gün dozuna kadar çıkıldı ve 2 hafta boyunca tedavisine devam edildi ancak hıçkırık ara dönemlerde azalsa da tam olarak düzelmedi. Tedavisine baklofen 20 mg/gün eklendikten sonraki 24 saat içinde hıçkırığı tamamen düzeldi. Hastanın mevcut lezyonu Şekil 1'de gösterilmiştir.

#### **Olgu 2**

İkinci vaka, izole hıçkırık şikayeti ile polikliniğimize müracaat etti. Alınan anamnezinden, şikayetinin son birkaç gündür olduğu, çeşitli tedaviler denendiği ancak faydası olmadığını anlaşıldı. Nörolojik muayenesinde hıçkırık haricinde özellik yoktu. Hastaya çekilen diffüzyon MRG'ın da mezensefalonda orta hatta akut enfarkt tespit edildi. Servise yatılarak gerekli tedavisi düzenlendi. Hıçkırık için klorpromazin tedavisine başlandı, 100 mg/gün dozuna çıkıldı ancak yeterli yanıt alınamayınca tedaviye baklofen 20 mg/gün eklendi ve bu hastada da 24 saat içinde tam yanıt alındı. Hastanın mevcut lezyonu Şekil 2'de gösterildi.

#### **Olgu 3**

Üçüncü vakamız, öncesinde Behçet hastalığı hikayesi olan hasta, sağ tarafında güçsüzlük, konuşma bozukluğu ve hıçkırık şikayetleri ile müracaat etti. Çekilen beyin MRG'ında sol talamus, internal kapsül arka bacağında mezensefalonda sol pedinkülünde 3x2 cm boyutlarında hafif kontrast tutulumu izlenen lezyon tespit edildi (Şekil 3). Klinik tablo Behçet hastalığının santral tutulumu olarak değerlendirildi. On gün süre ile intravenöz metilprednizolon 1 gr/gün uygulandı. Hıçkırık tedavisi için klorpromazin 100 mg/gün başlandı ancak yanıt alınamadı bunun üzerine baklofen 20 mg/gün başlandı ve şikayetlerde dramatik bir şekilde düzelme izlendi.

### **TARTIŞMA**

Hıçkırık ani başlangıçlı, diafragma ve interkostal kasların düzensiz kasılması ve bunu takiben larengeal kapanma ile karakterize bir tablodur. Genellikle kendi kendini sınırlayan bir durumdur, ancak uzun

sürelile olabilir. Kırk sekiz saatten uzun süreler dirençli, 2 aydan daha uzun süreli olan hıçkırık inatçı hıçkırık olarak tanımlanır. Santral sinir sistemi ile ilgili nedenler sıklıkla inme, vasküler hastalıklar, sistemik lupus eritamatozusun vasküler tutulumu, anevrizmalar, astrositom, kavernom, beyin sapında yer kaplayıcı tümöral lezyonlar, multiplsklerozis gibi demyelinizan hastalıklar ve kafa travmaları gibi nedenlerdir. Bununla birlikte periferik nedenler mediastinal hastalıklar, myokardiskemisi, ösofagus tümörleri gastroösafajial reflü hastalıkları, mide volvulusu, H. pylorienfeksiyonu, jinekolojik tümörler, ilaç kullanımı (Parkinson tedavisinde kullanılan bazı ajanlar, anestezi ajanlar, steroidler ve kemoterapi ajanlar, azitromisin ve morfin kullanımı) hıçkırık nedeni olabilir. Bunların haricinde elektrolit imbalansı, etanol kullanımı, tüberküloz ve kronik renal yetmezliği de bağlı olarak hıçkırık gelişebilir (1).

Hıçkırık refleksinin patofizyolojik olarak 3 komponenti vardır. Bunlar (i.) frenik sinir, vagal sinir ve somatik ve visseral duysal sinyalleri ileten afferent lifler, (ii.) beyin sapında santral yapılar ile (3.) diafragmayı innerve eden frenik sinir ile interkostal kasları innerve eden aksesör sinir motor lifleriyle seyreden efferent daldır. Bununla birlikte halen hıçkırığın santral süreci tam olarak anlaşılammıştır. Ancak sadece medulla değil beyin sapı ve servikal medullaspinalise komşu santral sinir sisteminin diğer bölgelerinin de bu sürece dahil olduğu düşünülmektedir (2). Hıçkırığın santral komponentinin genellikle periaquaduktal gri madde ve subtalamiknükleusta yerleşen kemoreseptörler olduğu düşünülmektedir (3). Bu nörotransmitterler arasında dopamin ve GABA'nın hıçkırık sürecinde rol aldığı düşünülmektedir (2).

Sonuç olarak fiziksel ve kimyasal iritanlar ve inflamatuvar ve neoplastik durumlar hıçkırık refleks sistemini etkileyerek hıçkırığa neden olabilirler. Maalesef hıçkırık refleks arkını da içeren diffuz santral prosesler ve afferent ve efferent sinirlerin uzun seyri nedeniyle, artkaki lezyonların doğru tanısı ve dirençli vakalardaki patolojik prosesleri sonlandırmaya çalışmak sıklıkla zordur. Her şeye rağmen hıçkırığın santral süreci halen anlaşılammıştır (4).

Santral sinir sistemi ile ilgili olarak astrositom, kavernomve beyin sapı tümörlerinin ciddi hıçkırığa neden olduğu raporlanmıştır. Bu sebeple bu lezyonların cerrahi rezeksiyonundan sonra hıçkırık genellikle düzelir (5). Serebellar arter anevrizması da hıçkırığa sebep olabilir ve cerrahi tedavi ile düzelir (6). Ayrıca bulantı ve kusma gibi beyin sapı semptomları, optik sinir ve spinal kordu tutan inflamatuvar bir hastalık olan nöromyelitoptica hıçkırığa neden olabilir (7).

De Seze ve ark. yayınladıkları bir makalede multiplsklerozlu hastaların %10 kadarında özellikle kronik dönemde patolojik gülme ve inatçı hıçkırık geliştiğini ancak erken dönemde de görülebileceğini ifade etmişlerdir. Erken dönemdeki hastalarında medulla oblongatada ve mezensefalonda lezyon tespit etmişlerdir (8).

Hıçkırığın farmakolojik tedavisinde klorpromazine, gabapentin, baklofen, serotonerjik ajanlar ve lidokain kullanılabilir. Non-farmakolojik olarak sinir blokajı, akupunktur denenebilir (1). Tedavide ilk akla gelen ajan klorpromazindir. Yine gabapentin voltaj bağımlı kalsiyum kanallarında çeşitli nörotransmitterlerin salınımını azaltarak diafragmatik aktiviteyi düzenleyebilir ve hıçkırık tedavisinde güvenle kullanılabilir. Etkinliği %66.7-88.4 olarak belirtilmiştir (9). Thompson (10) inme tedavisi alan hastalarda klorpromazinden sonra ikincil ajan olarak gabapentinin kullanışlı olabileceğini, daha iyi tolere edilebildiğini ve daha az yan etkiye sahip olduğunu ifade etmiştir. Baklofen, GABA-B reseptör agonisti bir ajandır. GABA-B reseptör stimülasyonunu sağlayarak dopamin salınımını azaltır ve hıçkırık reflex arkını etkileyerek etki gösterir. Mirijello ve ark., 7 hastalık bir seride dirençli hıçkırığı olan hastalarda baklofen

kullanımının oldukça etkili olduğunu göstermişlerdir (11). Ancak özellikle yaşlılarda nefrotoksiste, aşırı sedasyon, ataksi ve konfüzyon gibi yan etkilerinden dolayı dikkatli kullanılmalıdır (12-13).

Sonuç olarak hıçkırık hastaların yaşam kalitelerini etkileyen bir durumdur ve etkin bir şekilde tedavi edilmelidir. Bu çalışmada, hıçkırık ile başvuran santral sinir sinir sistemini tutan farklı olgu tiplerinde baklofenin etkinliğini tartışıldı. Ancak santral sinir sistemi kaynaklı hıçkırığın farmakolojik tedavisinde etkili ajanlar konusunda daha fazla klinik tecrübe ve çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Full-Young Chang and Ching-Liang Lu. Hiccup: Mystery, nature and treatment. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18(2):123-30.
2. Becker DE. Nausea, vomiting and hiccups: a review of mechanisms and treatment. *Anesth Prog* 2010; 57(4):150-6.
3. Hansen BJ, Rosenberg J. Persistent postoperative hiccups:a review. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37(7):643-6.
4. Wilcox SK, Garry A, Johnson MJ. Novel use of amantadine to treat hiccups. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38(3):460-5.
5. Redondo-Cerezo E, Vinuelas-Chicano M, Perez-Vigara G, et al. A patient with persistent hiccups and gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2008; 57(6):763-71
6. Gambhir S, Singh A, Maindiratta B, et al. Giant PICA aneurysm presenting as intractable hiccups. *J Clin Neurosci* 2010; 17(7):945-6.
7. Takahashi T, Miyazawa I, Misu T, et al. Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(9):1075-8.
8. De Seze J, Zephir H, Hauteceur P, et al. Pathologic laughing and intractable hiccups can occur early in multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 14; 67(9):1684-6.
9. Porzio G, Aielli F, Verna L, et al. Gabapentin in the treatment of hiccups in patient with advanced cancer: a 5-year experience. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33(4):179-80.
10. Thompson DF, Brooks KG. Gabapentin therapy of hiccups. *Ann Pharmacother* 2013; 47(6):897-903.
11. Mirijello A, Addolorato G, D'Angelo C, et al. Baclofen in the treatment of persistent hiccup: a case series. *Int J Clin Pract* 2013; 67(9):918-21.
12. Chou CL, Chen CA, Lin SH et al. Baclofen-induced neurotoxicity in chronic renal failure patients with intractable hiccups. *South Med J* 2006; 99(11):1308-9.
13. Schuchmann JA, Browne BA. Persistent hiccups during rehabilitation hospitalization: three case reports and review of the literature. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86(12):1013-8.