

DOI: 10.17986/blm.1643

Adli Tıp Bülteni 2023;28(2):212-215

Gıda Aspirasyonunda Psikotrop İlaçların Rolü: Olgu Sunumu

The Role of Psychotropic Medicines in Food Aspiration: A Case Report

İsmail Çoban, Emre Mutlu

Adalet Bakanlığı, Adli Tıp Kurumu, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Yutma bozuklukları psikiyatrik hastalarda, özellikle de şizofreni hastalarında oldukça yaygın olmakla birlikte yeterince araştırılmamıştır. Yutma bozuklukları, şizofreni hastalarında hava yolu obstrüksiyonundan kaynaklanan akut asfiksi veya sinsi bir aspirasyon ve pnömoninin sonucu olarak önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır. Şizofrenideki çoğu yutma bozukluğu, hastalığın kendisine bağlı yeme ve yutmadaki değişiklikler ve psikotrop ilaçlarla ilgili etkiler olmak üzere başlıca iki sebebe bağlanmaktadır. Hastalıkla ilgili davranış değişiklikleri, çok hızlı yemek yemeyi veya uygun olmayan miktarda yiyecek almayı içerir. Tedaviye bağlı sorunlar ise çoğunlukla ilaca bağlı parkinsonizm, distoni ve geç diskinezi dahil olmak üzere ilaca bağlı ekstrapiramidal yan etkilerle ilişkilidir. Ayrıca ağız kuruluğu, siyalore ve sedasyonla ilgili değişiklikleri de içerebilir. Bu olgu sunumunda, gıda aspirasyonuna bağlı mekanik asfiksi gelişen bir şizofreni hastasında tespit edilen psikotrop ilaçların paylaşılması ve gıda aspirasyonunda olası etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Disfaji, antipsikotik, aspirasyon, ağız kuruluğu

ABSTRACT

Although swallowing disorders are quite common in psychiatric patients and especially in patients with schizophrenia, they have not been adequately studied. Swallowing disorders are an important source of morbidity and mortality in patients with schizophrenia as a result of acute asphyxia resulting from airway obstruction or an insidious aspiration and pneumonia. Most swallowing disorders in schizophrenia are attributed to two main causes: The changes in eating and swallowing due to the disease itself and the effects of psychotropic drugs. Behavioral changes related to the illness include eating too fast or taking in inappropriately large amounts of food. Treatment-related problems are most often associated with drug-induced extrapyramidal side effects, including drug-induced parkinsonism, dystonia, and tardive dyskinesia. Also include dry mouth, sialorrhoea, and sedation-related changes. In this case report, it is aimed to share the psychotropic drugs detected in a schizophrenic patient who developed mechanical asphyxia due to food aspiration and to examine their possible effects on food aspiration.

Keywords: Dysphagia, antipsychotic, aspiration, dry mouth



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Emre Mutlu, Adalet Bakanlığı, Adli Tıp Kurumu, İstanbul, Türkiye

E-posta: dremremutlu@yahoo.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2772-2364

Geliş tarihi/Received: 18.12.2022

Kabul tarihi/Accepted: 28.02.2023

GİRİŞ

Şizofrenide yutma bozuklukları her ne kadar yeterince araştırılmamış ve incelenmemiş olsa da oldukça yaygındır (1). Şizofrenideki yutma bozukluğu, hastalığın kendisine bağlı yeme ve yutmadaki bozukluklar ile tedavide kullanılan psikotrop ilaçlara bağlı olmak üzere başlıca iki etken sebebiyle oluşmaktadır (2). Yapılan çalışmalarda şizofrenide sık görülen anormal yeme davranışları tanımlanmış olup bunlar; çok hızlı yemek yemeyi (taşifaji), uygun olmayan miktarda bolus tarzında veya tıknırçasına yeme davranışını, yetersiz çiğnemeyi takiben çiğnenmemiş bolus yutmayı, gıda dışı maddeleri yutmayı ve yiyecekleri cebe sokmayı içermektedir (3). İlaveten psikiyatrik hasta popülasyonundaki yutma bozukluğu prevalansının %32 olduğu bildirilmiştir (4).

Antipsikotik ilaçlar disfaji, özofagus dismotilitesi ve aspirasyon gibi yan etkilere yol açarak aspirasyon pnömonisi, hava yolu obstrüksiyonu, boğulma veya beslenme bozukluğu riskini artırabilirler (5). Antipsikotik ilaçların yanında, trisiklik antidepressanlar, antikolinergikler, antihistaminikler, antiparkinson ajanları, anti epileptikler ve benzodiazepinler de orofaringeal fonksiyonu ve tükürük üretimini bozabilmekte, disfajiye sebebiyet verebilmektedir (6,7). İlaçların uzun süre kombine halde kullanımı, ilaçlar arası etkileşim olasılığını artırarak sinerjistik etki meydana gelmesi ve yutmayla ilgili komplikasyonların gerçekleşme olasılığının artmasına sebep olacaktır (6). Bütün bu bilgiler ışığında şizofreni hastalarında görülen yutma güclüğü ve aspirasyonların, hastalığın sebep olduğu yeme bozukluğu ve ilaçların iç içe geçmiş müşterek etkisi neticesinde gerçekleştiği söylenebilir. Bu olgu sunumunda, gıda aspirasyonu gelişen şizofreni hastasında olası ilaç etkisinin sunulması, etki mekanizmalarının incelenmesi ve tartışılması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Elli yedi yaşında erkek olgu yalnız yaşadığı ikametinin mutfağında ölü bulunmuştur. Yaklaşık 20 yıldır şizofreni hastası olduğu ve ilaç tedavisi gördüğü bildirilmiştir. Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi'nde yapılan otopsisinde dış muayenede; dil dişler arasına sıkışmış olup ağızda katı gıda içerik görüldü. İç muayenede; trakea lümeninin proksimalinde, epiglott seviyesinde, hava pasajını tamamen tıkayacak şekilde rima glottisi tamamen kapatan, hafif katı kıvamda gıda içerik ile dolu olduğu, gıda içeriğinin kord vokallerin ve epiglottun şeklini aldığı ve bu alandan nazofarenkse doğru gıda içeriğinin uzanım gösterdiği izlendi. Özofagus lümeninin başlangıcında epiglott seviyesinden gıda içerik ile tam tıkalı olduğu, sonrasında proksimal ve distalde makroskopik patoloji olmadığı görüldü. Otopsi esnasında alınan kan numunesinin GC/MS, LC/MS/MS ve LC-HR/MS (Q-TOF) yöntemleriyle yapılan analizinde; 427 ng/mL Ketiapin, 12 ng/mL Biperiden, 66 ng/mL 7-aminoklonazepam ve <1 ng/mL Alprazolam saptanmıştır. İdrar analizinde ise

Ketiapin, Biperiden, 7-aminoklonazepam ve Alprazolam tespit edilmiştir. Otopside herhangi bir travmatik bulgu saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Antipsikotik ilaçlar şizofreni tedavisinin temel taşı olmaya devam etmektedir. Fakat ekstrapiramidal semptomlar, prolaktin yükselmesi, metabolik sendrom ve kardiyovasküler etkiler dahil olmak üzere çeşitli yan etkilerle ilişkili oldukları bildirilmiştir. Ayrıca antipsikotiklerin neden olduğu yutma bozukluklarıyla da klinik uygulamalarda sıklıkla karşılaşmaktadır (3). Parkinsonizm, akut distonik reaksiyonlar, geç dizkinezi, siyalore, ağız kuruluğu ve sedasyonun yutma gücüne yol açan mekanizmalar arasında olduğu tanımlanmıştır. Nigrostriatal yolaktaki dopamin reseptörlerini bloke ederek ilaca bağlı parkinsonizme yol açabilirler (8). Oral faz sırasında zayıf dil hareketine, yavaşlamış ve düzensiz oral bolus oluşumuna, zayıf bolus kontrolüne ve yavaş bolus taşınmasına neden olabilirler (9). Yutmanın faringeal fazındaki değişiklikler aspirasyon veya asfiksi için daha belirleyici olabilir. Gecikmiş, yavaş ve eksik laringeal yükselme, zayıf faringeal peristaltizm, zayıf glottik korumaya bağlı penetrasyon ve aspirasyon ile piriform sinüslerde birikim gerçekleşebilir (10). Akut distonik reaksiyonlar gırtlaktaki kasların aralıklı, spazmodik veya sürekli istemsiz kasılmalarına sebep olabilirler. Tardif diskineziye yüz, çene ve dilde istemsiz hareketler görülebilir. Ayrıca kolinerjik blokaj yani ağız kuruluğu, özofagusta motilite bozukluğu ve tıkaç refleksinde bozulma da olası mekanizmalar arasındadır (11). Özellikle şiddetli kserostomi yiyeceklerin toplanmasına, oral ve faringeal geçişte ciddi zorluğa yol açabilmektedir. Antipsikotik kullanan 45 olguda yapılan bir incelemede, 16'sında parkinsonizme, 10'unda akut distonik reaksiyona, 11'inde tardif diskineziye, 10'unda siyaloreye, 2'sinde ağız kuruluğuna, 1'inde ise siyaloreye bağlı disfajiye rastlanılmış olup, sadece üç olguda 2 mekanizmanın rol oynadığı bildirilmiştir (12-15). Mevcut olguda da bu mekanizmaların etkili olduğunu düşünmekteyiz, ancak hangi mekanizmanın ön planda olduğu kesin olarak söylemek mümkün görünmemektedir. Diğer taraftan antipsikotik bir ilaç olan Ketiapin ile ekstrapiramidal yan etki tedavi ve profilaksisinde kullanılan Biperiden'in birlikte saptanması, antikolinergik mekanizmaların ön planda olabileceğini de düşündürmektedir.

1950'lerden beri klinisyenler antipsikotiklerin disfajiye neden olabileceğini gözlemlemişlerdir (3). 2005'te Amerika İlaç ve Gıda Dairesi antipsikotiklerle pnömoninin neden olduğu demanslı hastalardaki ölümler arasındaki ilişkiyi gözlemlemiş ve prospektüde "özofagus dismotilitesi ve aspirasyon" hakkında uyarı getirilmesini talep etmiştir (16). Aslında ilk antipsikotik olan Klorpromazin'in piyasaya sürülmesinden sonra yutma güçlükleri ve boğulmalar tanımlanmış ve birçok olgu raporu yayınlanmıştır. Bazı çalışmalar atipik antipsikotiklerin birinci

kuşak antipsikotiklere göre daha riskli olduğunu bildirmiş ise de diğer çalışmalarda ilaç grupları arasında risk açısından anlamlı fark tanımlanmamıştır (17-19). Özetle, herhangi bir antipsikotik ilaç bu etkileri yapabilir.

Yapılan bir araştırmada, 8 yıllık dönemde psikiyatri servisinde yatan hastalardan aspirasyon pnömonisine bağlı ölüm olayı gerçekleşen olgular incelenmiş, ölüm sebebi kanda saptanan nöroleptik ilaçlarla ilişkili olanlar ikinci en sık sebep olup bu ilaçların tartışılmaz risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (20). Danimarka'da psikiyatrik hasta kaydından yapılan retrospektif bir çalışmada ise, 1996 ile 2007 yılları arasında kayıtlı 26,760 şizofreni hastasından 123'ünde ileus saptanmış, bu durum opiat ilaçlar, antipsikotikler, trisiklik antidepresanlar ve antikolinerjik ilaç kullanımıyla ilişkilendirilmiştir (21). Kullanılan ilacın dozu ve hastanın yaşı da obstrüksiyon olgularındaki risk faktörleri arasında değerlendirilmiştir. Fransa Farmakovijilans Databaz'a 2011-2015 yılları arasında Ketiapine bağlı 8 iskemik ve/veya nekrotizan kolit olgusu bildirilmiş olup hastaların diğer antipsikotik ve antikolinerjik ilaçlar kullandığı da rapor edilmiştir (22).

Daha önceki bilgilere göre Ketiapin ve Biperiden'in birlikte kullanımının bağırsaklarda motilite bozukluğuna sebep olarak kolon veya ince bağırsaklarda psödo-obstrüksiyona yol açacağı bildirilmiştir (23). Mevcut olguda ise Ketiapin ve Biperiden kullanan hastada gıda maddeleri yutakta birikmiş olup obstrüksiyon gastrointestinal sistemin başlangıcında meydana gelmiştir. Önceki araştırmalarda benzodiazepinlerin tıkanma refleksi engelleyerek aspirasyon ve boğulma riskini artırabildiği belirlenmiştir (24). Bir çalışmada, benzodiazepin tedavisi alan 2 erişkin hastada yaygın farengeal paralizi ve aspirasyon, 2 çocuk hastada da benzodiazepine bağlı krikofarengeal gevşemede gecikme ve gıdaların hava yoluna kaçtığı bildirilmiş olup ilaçların beyin sapına olan etkileriyle bu komplikasyonların gerçekleştiği öne sürülmüştür (25,26). Bizim olgumuzda ise, hastanın kullanmış olduğu Ketiapin ve Biperiden dışında Alprazolam ve Klonazepam'ında obstrüksiyonun gelişmesine katkıda bulunduğunu ve ilaçlar arası sinerjistik etkileşim meydana geldiğini düşünmekteyiz. Literatürdeki bilgiler de incelendiğinde özellikle antikolinerjik etki açısından ilaçların sinerjizma sergilediği bildirilmiştir (3). Alprazolam ve Klonazepam'ın özellikle farengeal refleksleri bozarak orofarengeal obstrüksiyon gelişmesinde etkili olduğu söylenebilir. Farklı mekanizmalar aracılığıyla da bir sinerjistik etki gelişmiş olabilir. İlaveten ilaçların kullanım süresi, dozu, kombine halde uzun süreli kullanımı istenmeyen etki ve etkileşimlerin görülme olasılığını artıracaktır. Diğer taraftan literatürde disfaji gelişiminin ilaç dozuna kesin bağlı olmadığına dair bilgiler de yer almaktadır (15). Mevcut olguda da kişinin kanında saptanan ilaç etken maddeleri yüksek düzeyde değildir.

Şizofreni hastalarında anormal yeme ve yutma alışkanlıkları aspirasyon ve boğulmaların esas sebebi olarak görülmekle birlikte ilaçların da katkısının veya bir risk faktörü olduklarının göz önünde bulundurulması ve ilaçlar reçete edilirken gastrointestinal sistem üzerindeki komplikasyonların da dikkate alınması gerekmektedir. Yine hastaların yeme alışkanlıklarının ve diyetlerinin değiştirilmesi, sıvı gıdalar önerilmesi, yutkunma açısından sıkı takip edilmeleri, semptom görülen hastalarda ilaç dozunun düşürülmesi, ilacın değiştirilmesi, çiğneme açısından hastaların öz farkındalığının artırılması ve eğitimler verilmesi, konuşma ve yutma terapisi uygulanması gerekebilir. Uyum sağlamayan hastalarda hacim kontrol kapları, pipetler veya ince kesilmiş yiyeceklerin kullanılması gibi stratejiler planlanabilir. Ayrıca antipsikotiklerle disfaji, boğulma ve aspirasyon pnömonisi arasındaki ilişkiyi araştıran daha fazla farmakoepidemiolojik çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

ETİK

Etik Kurul Onayı: Bu çalışmada Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Danışman Değerlendirmesi: Dış danışmanlarca değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: İ.Ç., E.M., Konsept: İ.Ç., E.M., Dizayn: İ.Ç., E.M., Veri Toplama veya İşleme: İ.Ç., E.M., Analiz veya Yorumlama: İ.Ç., E.M., Literatür Arama: İ.Ç., E.M., Yazan: İ.Ç., E.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016;388(10039):86-97. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01121-6)
- Kulkarni DP, Kamath VD, Stewart JT. Swallowing Disorders in Schizophrenia. *Dysphagia*. 2017;32(4):467-471. <https://doi.org/10.1007/s00455-017-9802-6>
- Cicala G, Barbieri MA, Spina E, de Leon J. A comprehensive review of swallowing difficulties and dysphagia associated with antipsychotics in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(3):219-234. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1577134>
- Kohen I, Lester P. Quetiapine-associated dysphagia. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(4 Pt 2):623-625. <https://doi.org/10.1080/15622970802176495>
- Crouse EL, Alastanos JN, Bozyski KM, Toscano RA. Dysphagia with second-generation antipsychotics: A case report and review of the literature. *Ment Health Clin*. 2018;7(2):56-64. <https://doi.org/10.9740/mhc.2017.03.056>
- O'Neill JL, Remington TL. Drug-induced esophageal injuries and dysphagia. *Ann Pharmacother*. 2003;37(11):1675-1684. <https://doi.org/10.1345/aph.1d056>
- Dziewas R, Warnecke T, Schnabel M, Ritter M, Nabavi DG, Schilling M, et al. Neuroleptic-induced dysphagia: case report and literature review. *Dysphagia*. 2007;22(1):63-67. <https://doi.org/10.1007/s00455-006-9032-9>

8. Bazemore PH, Tonkonogy J, Ananth R. Dysphagia in psychiatric patients: clinical and videofluoroscopic study. *Dysphagia*. 1991;6(1):2-5. <https://doi.org/10.1007/bf02503456>
9. Leopold NA. Dysphagia in drug-induced parkinsonism: a case report. *Dysphagia*. 1996;11(2):151-153. <https://doi.org/10.1007/bf00417906>
10. Sokoloff LG, Pavlakovic R. Neuroleptic-induced dysphagia. *Dysphagia*. 1997;12(4):177-179. <https://doi.org/10.1007/pl00009533>
11. Fioritti A, Giaccotto L, Melega V. Choking incidents among psychiatric patients: retrospective analysis of thirty-one cases from the west Bologna psychiatric wards. *Can J Psychiatry*. 1997;42(5):515-520. <https://doi.org/10.1177/070674379704200509>
12. Gregory RP, Smith PT, Rudge P. Tardive dyskinesia presenting as severe dysphagia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(12):1203-1204. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.12.1203>
13. Nair S, Saeed O, Shahab H, Sedky K, Garver D, Lippmann S. Sudden dysphagia with uvular enlargement following the initiation of risperidone which responded to benztropine: was this an extrapyramidal side effect? *Gen Hosp Psychiatry*. 2001;23(4):231-232. [https://doi.org/10.1016/s0163-8343\(01\)00145-1](https://doi.org/10.1016/s0163-8343(01)00145-1)
14. Nieves JE, Stack KM, Harrison ME, Gorman JM. Dysphagia: a rare form of dyskinesia? *J Psychiatr Pract*. 2007;13(3):199-201. <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000271663.40211.56>
15. Bhat PS, Parda PK, Diwakar M. Dysphagia due to tardive dyskinesia. *Ind Psychiatry J*. 2010;19(2):134-135. <https://doi.org/10.4103/0972-6748.90347>
16. Food U. FDA Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances. <https://psychrights.org/drugs/FDAatypicalswarning4elderly.pdf> 2005.
17. Knol W, van Marum RJ, Jansen PA, Souverein PC, Schobben AF, Egberts AC. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(4):661-666. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01625.x>
18. Trifirò G, Gambassi G, Sen EF, Caputi AP, Bagnardi V, Brea J, et al. Association of community-acquired pneumonia with antipsychotic drug use in elderly patients: a nested case-control study. *Ann Intern Med*. 2010;152(7):418-425. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00006>
19. Aparasu RR, Chatterjee S, Chen H. Risk of pneumonia in elderly nursing home residents using typical versus atypical antipsychotics. *Ann Pharmacother*. 2013;47(4):464-474. <https://doi.org/10.1345/aph.1r510>
20. Craig TJ. Medication use and deaths attributed to asphyxia among psychiatric patients. *Am J Psychiatry*. 1980;137(11):1366-1373. <https://doi.org/10.1176/ajp.137.11.1366>
21. Nielsen J, Meyer JM. Risk factors for ileus in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012;38(3):592-598. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq137>
22. Pinzani V, Peyriere H, Javot L, Horowicz S, Bejan-Angoulvant T, Osmont M, et al., editors. Quetiapine-induced ischemic colitis: review of the French Pharmacovigilance database. *Fundamental & Clinical Pharmacology*; 2013.
23. Cuny P, Houot M, Ginisty S, Horowicz S, Plassart F, Mentec H, et al. Colite ischémique sous quetiapine associée à d'autres molécules anticholinergiques : à propos d'un cas [Quetiapine and anticholinergic drugs induced ischaemic colitis: A case study]. *Encephale*. 2017;43(1):81-84. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2015.12.027>
24. Murphy PJ, Erskine R, Langton JA. The effect of intravenously administered diazepam, midazolam and flumazenil on the sensitivity of upper airway reflexes. *Anaesthesia*. 1994;49(2):105-110. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1994.tb03363.x>
25. Wyllie E, Wyllie R, Cruse RP, Rothner AD, Erenberg G. The mechanism of nitrazepam-induced drooling and aspiration. *N Engl J Med*. 1986;314(1):35-38. <https://doi.org/10.1056/nejm198601023140107>
26. Buchholz DW. Oropharyngeal dysphagia due to iatrogenic neurological dysfunction. *Dysphagia*. 1995;10(4):248-254. <https://doi.org/10.1007/bf00431417>