

Gabapentin ve Duloksetin Tedavisi Altında Gelişen Tonik Klonik Epileptik Nöbet: Olgu Sunumu

Tonic Clonic Epileptic Seizure Developed Under the Treatment of Gabapentin and Duloxetine: Case Report

Şebnem Koldaş Doğan, Nihan Cüzdan, Saime Ay, Deniz Evcik
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Antidepresanların yüksek doz kullanımının epileptik nöbet eşiğini düşürebildiği bilinmektedir. Serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri daha güvenli olarak kabul edilseler de epilepsi öyküsü olan bir hastada duloksetin kullanımına bağlı myoklonik nöbet tanımlanmıştır. Burada lomber disk hernisine bağlı nöropatik ağrı sendromu nedeniyle 1 aydır 60 mg/gün duloksetin ve 2700 mg/gün gabapentin kullanımı ile jeneralize tonik klonik nöbet geçiren 47 yaşında bir kadın hasta sunulmaktadır. Duloksetin tedavisinin kesilmesi ile nöbet tekrarı olmamıştır. (*FTR Bil Der 2010;13:108-11*)

Anahtar kelimeler: Duloksetin, gabapentin, tonic clonic seizure, epilepsi

ABSTRACT

It is known that using high dose antidepressants may reduce epileptic seizure threshold. Although serotonin norepinefrin reuptake inhibitors are considered safer, myoclonic seizure associated with duloxetine use was described in a patient who has an epilepsy history. Herein, a 47 years old female patient who experienced generalized tonic clonic seizure after using 60 mg/day duloxetine and 2700 mg/day gabapentin for 1 month by reason of neuropathic pain syndrome associated with lumbar disk herniation is presented. There was no recurrence of seizure after duloxetine therapy was discontinued. (*J PMR Sci 2010;13:108-11*)

Keywords: Duloxetine, gabapentin, tonic clonic seizure, epilepsi

Yazışma Adresi Corresponding Author

Şebnem Koldaş Doğan
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 204 42 62

E-posta: sebnemkoldas@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 23.07.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 14.09.2010

Giriş

Nöropatik ağrı sendromu tedavisinde antidepresan ve antikonsülsan ilaçların tek başına veya kombine olarak kullanımı önerilmektedir (1). Antidepresan ilaçların hemen hemen tümünün nöbet eşiğini düşürebilme potansiyeli bulunmaktadır (2). Trisiklik ve tetrasiklik antidepresanların tedavi edici dozlarında görülebilen nöbet sıklığı %0,4 ile %1-2 arasında değişmektedir. Yüksek dozlarda kullanıldığında bu risk daha da artmaktadır (3). Yeni kuşak antidepresanlar olarak kabul edilen selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) ve

serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNGI) daha güvenli olarak kabul edilmektedir (1). Bununla beraber, venlafaksin uzun salımlı formunun tedavi edici dozlarda kullanımı ile tetiklenen generalize tonik klonik (grand mal) epileptik nöbet ve duloksetin kullanımı ile myoklonik nöbet tanımlanmıştır (4, 5).

Epilepsi tedavisi için kullanılan antiepileptik ilaçların nöbet sıklığı veya şiddetinde artma, yeni nöbet tiplerinin ortaya çıkışı gibi prokonvülsif etkilerinin olabileceği bilinmektedir (6). Epilepsi dışında nöropatik ağrı sendromu, psikiyatrik bozukluklar ve hareket bozukluklarında kullanım yeri olan gabapentinin

absans ve myoklonik tipte nöbetleri kötüleştirebildiği bildirilmiştir (7,8). Bu sunumda lomber disk hernisine bağlı nöropatik ağrı sendromu nedeniyle başlanan gabapentin tedavisine duloksetin eklenmesi ile tetiklenen generalize tonik klonik nöbet geçiren bir olgu anlatılmaktadır.

Olgu Sunumu

Kırk yedi yaşındaki bayan hasta bel ve bacağı yayılan ağrı şikayetleri ile başvurdu. Hastanın yaklaşık 3 aydır devam eden, belden bacaklara doğru yayılan, künt karakterde, hareketle artan istirahatle azalmayan tipte ağrısı mevcuttu. Aynı zamanda her iki bacakta uyuşma ve karıncalanma şikayetleri eşlik ediyordu. Bu şikayetlerle başvurduğu beyin ve sinir cerrahisi bölümü tarafından elektromiyografi (EMG) istenen hastanın sinir iletim çalışması normal imiş. İğne EMG'de ise sol tibialis anterior ve ekstansör hallusis longus kaslarında polifazik motor ünit aksiyon potansiyelleri ve interferansta hafif seyrelme saptanarak hafif kronik süreçte L5 radikülopati ile uyumlu olarak rapor edilmiş. Cerrahi önerilen hastanın kabul etmemesi üzerine gabapentin 2700 mg/gün şeklinde başlanmış. Gabapentin tedavisine 1 aydır devam eden hasta şikayetlerinin devam etmesi ve uyku bozukluğu

nedeniyle nöroloji bölümüne başvurmuş ve hastanın tedavisine duloksetin 60 mg/gün eklenmiş. Şikayetlerinde gerileme olmayan hastanın mevcut şikayetleri, EMG bulguları ve Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANNS) İndeksine (9) göre lomber disk hernisine bağlı nöropatik ağrı sendromu tanısı konarak kliniğimize yatırıldı.

Hasta özgeçmişinde diabetes mellitus öyküsü vardı. Epileptik nöbet öyküsü yoktu. Soygeçmişinde özellik yoktu. Bilinci açık, koopere, oryente olan hastanın fizik muayenesinde vücut ısısı: 36,1°C TA: 110/70 mmHg, nabız: 80/dakika idi. Hareket sistemi muayenesinde üst ekstremitelerde tüm eklemlerde hareket açıklığı tam ve ağrısızdı. Bel bölgesinde lomber lordozda artış vardı. Antefleksiyon, ekstansiyon ve lateral fleksiyon yönlerinde hareket açıklığı tam ve ağırlı idi. Siyatik sinir germe testi ve faber testi bilateral negatifti. Alt ekstremitelerde de tüm eklemlerde hareket açıklığı tam ve ağrısızdı. Nörolojik muayenesi normaldi.

Hastanın tam kan, biyokimya, sedimentasyon, C-reaktif protein tetkikleri normal sınırlarda idi. Çekilen ön-arka akciğer grafisi ve elektrokardiyografisi normaldi. Lomber magnetik rezonans görüntüleme L4-L5 disk dejenerasyonu ve periferik disk kabarıklığı, L5-S1 faset eklemler hipertrofisi mevcuttu.



Şekil 1. Sol temporooksipital bölgede keskin yavaş dalga aktivitesi

Hastanın kliniğimizde izlemi süresince bel bölgesine yüzeysel sıcak paket, TENS, paravertebral bölgeye derin ısıtıcı olarak ultrason tedavileri ve lazer tedavisi başlandı.

Hastanın fizik tedavi programının 6. günü ve duloksetin tedavisinin 1. ayında gece yaklaşık 5 dakika süren jeneralize tonik klonik epileptik nöbet geçirdi. Eş zamanlı olarak idrar inkontinansı da olan hasta nöbetin postiktal döneminde yarım saat konfüze olarak kaldı. Nöroloji bölümüne konsulte edildi. Elektroensefalografi (EEG), kontrastlı beyin bilgisayarlı tomografisi (BT), böbrek fonksiyon testleri (BFT) ve elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), tam kan ve açlık kan şekeri istendi. Hastanın kan sonuçları normal sınırlarda geldi. Kontrastlı beyin BT'si normal olarak rapor edildi. Hastanın EEG tetkikinin sonucunda sol temporooksipital bölgede keskin yavaş dalga aktivitesi saptandı (Şekil 1). Bu bulgular parsiyel başlangıçlı epilepsiye işaret edebilir şeklinde rapor edildi. Hastanın sonuçları nöroloji bölümüne danışıldı. Daha önceden epileptik nöbet öyküsü olmayan hastanın duloksetin tedavisi kesilerek antiepileptik olarak levetiracetam 250 mg/gün başlanıp yavaş olarak artırılarak 1000mg/gün olan idame dozu ile devam edildi.

Yatışı boyunca ve taburculuk sonrası 3 aylık dönemde ek sorunu olmayan hasta tekrar epileptik nöbeti geçirmedi.

Tartışma

Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü olan duloksetin ve venlafaksin, nöropatik ağrı sendromu tedavisinde etkili olarak kabul edilmektedir (1,10). Yeni kuşak antidepressanlar olarak da kabul edilen bu ilaçların trisiklik antidepressanların (TSA) aksine adrenerjik, muskarinik, histaminerjik reseptörlerle etkileşime girmedikleri için sedasyon yapımı, kilo artışı, antikolinerjik yan etkileri azdır. Tolerabilite profilleri daha iyidir ve daha güvenli olarak bilinmektedirler. Bu ilaçların tedavi edici dozlarda kullanımında epileptik nöbet görülme riski %0,0-0,4 arasında bildirilmiştir (1). Bu oran TSA ilaçlara göre oldukça düşüktür (3). Serotonin geri alımının blokajı sonucu serotonin seviyesindeki değişikliklerin miyoklonik nöbet eşliğini düşürebilmektedir. Ancak nöbet gelişiminde serotonin etkisinin mekanizması açık değildir (5). Serotonin geri alım inhibitörleri ve SNGI kullanımında görülen nöbetlerde antidiüretik hormonun uygunsuz salınımına bağlı gelişen hiponatremi de sorumlu tutulmaktadır (11).

Venlafaksinın uzun salımlı formunun tedavi edici dozlarda 1 aylık kullanımı ile daha önceden epilepsi öyküsü olan bir olguda generalize tonik klonik (grand mal) epileptik nöbet bildirilmiştir (4). Duloksetin kullanımına bağlı uygunsuz antidiüretik hormon sendromu ile ilişkili nöbet geçiren bir olgu da Maramattom tarafından rapor edilmiştir (12). Yine çocukluk çağında ensefalit ve buna bağlı epilepsi öyküsü olan 49 yaşında bir erkek hastada farklı zamanlarda hem duloksetin hem de paroksetinin tedavi edici dozlarda kullanımına bağlı miyoklonik nöbet bildirilmiştir (5). Kullanılan antidepressanların

kesilmesi ile tekrar nöbet görülmemiştir. Tüm bu olgularda önceden tanı konmuş epilepsi öyküsü vardır. Bizim olgumuzda ise bunlardan farklı olarak önceden tanı konmuş epilepsi, ailede epilepsi öyküsü veya geçirilmiş bir nörolojik hastalık öyküsü yoktu. Ancak ilacın kesilmesi ile nöbetin tekrarlama-ması ve EEG'de epilepsiye işaret eden bulguların olması tedaviye duloksetinin eklenmesiyle tetiklenen bir nöbet olduğunu düşündürmektedir.

Antidepressan kullanımı sırasında ilacın dozu ve predispozan faktörler epileptik nöbet görülme riskini arttırmaktadır. Bu predispozan faktörler arasında daha önceki epilepsi öyküsü, epilepsi tanısı olmadan nöbet geçirme öyküsü, ailede epilepsi öyküsü, ilacın yüksek dozda kullanımı veya dozun hızlı bir şekilde yükseltilmesi, elektrolit dengesizlikleri, hipoglisemi, hiperglisemi, nörolojik bozukluklar, alkol bırakma sendromu, ileri yaş, ilaç etkileşimleri sayılabilir (1,13-15). Olgumuzda nöbet sonrası yapılan biyokimyasal tetkiklerde elektrolit bozukluğuna rastlanmamıştır. Diabetes mellitus öyküsü de olduğundan bakılan kan şekeri seviyesi normal sınırlarda olarak saptanmıştır. Benzodiazepin, lityum gibi ilaçların da antidepressanlarla birlikte kullanımında ilaç etkileşimlerine bağlı nöbet eşliğinin düştüğü bilinmektedir (3). Ancak olgumuzda sözü edilen ilaçların birlikte kullanımı söz konusu değildir.

Antiepileptik ilaçlar da epilepsisi olan hastalarda prokonvulsif etki gösterebilmektedir. Aynı zamanda nöropatik ağrı sendromu tedavisinde de kullanılan gabapentin, pregabalin gibi antiepileptik ilaçların miyoklonik nöbetleri ağırlaştırabileceği bildirilmiştir (8, 16). Görülen nöbetlerin mekanizması ise gama amino bütirik asit (GABA) aracılı transmisyonun artışına bağlı hiperpolarizasyon ile açıklanmaktadır (15). Olgumuzun da yaklaşık 2 aylık gabapentin kullanımı öyküsü mevcuttu ancak sadece gabapentini kullandığı 1 aylık dönemde nöbet geçirmemiştir. Nöbetin duloksetinin tedaviye eklenmesi sonucu olması, hem gabapentin hem de duloksetinin nöbet eşliğini düşürücü etkileri nedeniyle epileptik nöbetin tetiklenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç

Serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri kullanılacak hastalarda epileptik nöbet öyküsü, ailede epilepsi öyküsü iyi sorgulanmalı ve ilaç başlandıktan sonra hastalar iyi takip edilmelidir. Beraberinde antiepileptik ilaç da kullanılıyorsa nöbet eşliğini düşürücü etkinin daha da artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Pharmacological Management Of Chronic Neuropathic Pain-Consensus Statement And Guidelines From The Canadian Pain Society. J Pain Res Manage 2007;12:13-21.
2. Montgomery SA. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. Int J Clin Pract 2005;59:1435-40.

3. Lee KC, Finley PR, Alldredge BK. Risk of seizures associated with psychotropic medications: emphasis on new drugs and new findings. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2:233-47.
4. Ateş MA, Algül A, Semiz ÜB, Geçici Ö, Noyan O, Çetin M. Venlafaksin uzun salımlı formunun kullanımı sonucu tetiklenen epileptik nöbet: bir olgu sunumu. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2008;45:62-4.
5. Melani F, Rosati E, Chiocchetti B, Muscas GC. Antidepressant-associated myoclonic status in a patient with symptomatic generalized epilepsy: does risk occur with therapeutic doses? *Epilepsy Behav* 2009;14:681-3.
6. Gayatri NA, Livingston JH. Aggravation of epilepsy by anti-epileptic drugs. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:394-8.
7. Vossler DG. Exacerbation of seizures in Lennox Gestaut syndrome by Gabapentin. *Neurology* 1996;46:852-3.
8. Wong IC, Lhatoo SD. Adverse reactions to new anticonvulsant drugs. *Drug Saf* 2000;23:35-56.
9. Yuçel A, Senocak M, Kocasoy Orhan E, Cimen A, Ertan M. Results of the Leeds assessment of neuropathic symptom and signs pain scale in Turkey: a validation study. *Jpain* 2004;5:427-32.
10. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P; EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006;13:1153-69.
11. Flores G, Perez-Patrigeon S, Cobos-Ayala C, Vergara J. Severe symptomatic hyponatremia during citalopram therapy—a case report. *BMC Nephrol* 2004;5.
12. Maramattom BV. Duloxetine-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and seizures. *Neurology* 2006;66:773-4.
13. Castilla-Guerra L, del Carmen Fernández-Moreno M, López-Chozas JM, Fernández-Bolaños R. Electrolytes disturbances and seizures. *Epilepsia* 2006;47:1990-8.
14. De Reuck J. Management of stroke-related seizures. *Acta Neurol Belg* 2009;109:271-6.
15. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007;62:345-54.