

Katamenial Epilepsili İki Olguda Fenobarbital Etkinliği

The Efficacy of Phenobarbital in Two Patients with Catamenial Epilepsy

M. Kemal DEMIRKIRKAN

Epilepsi 2003;9(2):88-90

Katamenial epilepsi menstrüel siklusun belirli dönemlerinde nöbetlerde artma ile kendini gösterir. Bu yazıda, menstrüasyon dönemlerinde jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan 17 ve 42 yaşında iki hasta sunuldu. İki hasta da sadece menstrüasyon döneminde nöbet geçiyor ve kullandıkları değişik anti-epileptik ilaçlardan (sodyum valproat ve fenitoin) fayda görmüyordu. Hastalarda düzenli fenobarbital tedavisi ile belirgin klinik düzelme gözlemlendi. İlk hastada 10, ikinci hastada 16 aydır nöbet görülmedi.

Anahtar Sözcükler: Antikonvulsan; konvulsiyon/ilaç tedavisi; epilepsi/fizyopatoloji/tedavi; menstrüel siklus; menstrüasyon; ovulasyon; fenobarbital/terapötik kullanım; gebelik; nöbet/etioloji/ilaç tedavisi.

Catamenial epilepsy is characterized by an increase in seizures during particular phases of the menstrual cycle. We present two patients, aged 17 and 42 years, who experienced generalized tonic-clonic seizures only during the menstrual cycles. Both patients did not benefit from antiepileptic agents used (sodium valproate, phenytoin). However, continuous phenobarbital treatment resulted in an obvious clinical improvement. The patients have been free of seizures for 10 and 16 months, respectively.

Key Words: Anticonvulsants; convulsions/drug therapy; epilepsy/physiopathology/therapy; menstrual cycle; menstruation; ovulation; phenobarbital/therapeutic use; pregnancy; seizures/etiology/drug therapy.

Katamenial epilepsi ilk kez 1885 yılında Gowers tarafından tanımlanmıştır;^[1] menstrüel siklusla ilişkili (menstrüasyon öncesi birkaç günde, menstrüasyonun ilk gününde, ovulasyon öncesi ve siklus ortası dönemde ortaya çıkan) epileptik nöbet aktivitesini anlatan bir terimdir.^[1,2] Menstrüasyonla ilişkili nöbet artışının gerçek sıklığı bilinmemektedir.^[3] Epilepsili kadınların yaklaşık %12'sinde katamenial nöbetlerin görüldüğü bildirilmektedir.^[4]

Katamenial epilepsinin üç tipi tanımlanmıştır. Nadir gözlenen tip 1'de perimenstrüel (menstrüasyondan önceki ve sonraki 3 gün) dönemde nöbetlerde artış görülür; bu artışın pre-

menstrüel progesteron düşmesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[2] Katamenial nöbetlerin tedavisinde progesteron, gonadotropin-releasing hormon analogları, asetazolamid gibi tedaviler önerilirken konvansiyonel anti-epileptik ilaçların etkilerinin sınırlı olduğu bildirilmiştir.^[5]

Bu yazıda, sadece perimenstrüel dönemde nöbetleri gözlenen iki kadın hasta, hastalığın nadir görülmesi ve fenobarbitale çok iyi yanıt vermesi nedeniyle sunuldu.

OLGULAR

Olgu 1– On yedi yaşında kadın hasta, dört yıl önce başlayan ve menstrüasyon dönemlerinde

Dergiye geliş tarihi: 18 Nisan 2003 Yayın için kabul tarihi: 7 Ağustos 2003

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği.

İletişim adresi: Dr. M. Kemal Demirkırcan, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, 03200 Afyon.
Tel: 0272 - 217 17 53 / 139 Faks: 0272 - 217 20 29 e-posta: kemaldem@turk.net

ortaya çıkan jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbetleri nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Hasta, 13 yaşında menarjla birlikte başlayan, menstrüasyondan önceki 1-2 gün içinde, genellikle sabah saatlerinde gözlenen JTK nöbetler tanımlıyordu. Menstrüasyon dönemi dışında nöbet hikayesi yoktu. Bu dönemde hastaya Luminaletten® (tablet, Bayer Türk) tedavisine başlandığı, ilaçtan yarar görmemesi üzerine sodyum valproata geçildiği öğrenildi. Nöbet sıklığı kısmen azalan (2-3 ayda bir kez) hasta daha sonra polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde bir özellik bulunmadı; soygeçmişinden bir kardeşinin febril konvulsiyon geçirdiği öğrenildi. Nörolojik muayenesi normaldi. Kranial bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi normal bulundu. Başlangıç (4.9.2001) interiktal EEG'si normal bulunan hastanın daha sonraki (13.6.2002) interiktal EEG'sinde normal zemin aktivitesi ile birlikte iki taraflı merkez-parietal bölgelerde 5-6 Hz yavaş dalga aktivitesi gözlemlendi. Folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinizing hormon (LH), estradiol ve progesteron düzeyleri normal bulundu. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği tarafından yapılan incelemede de bir özellik saptanmadı. Kullanmakta olduğu sodyum valproat, bölünmüş doz halinde 30 mg/gün'e çıkarılmasına rağmen nöbetlerin devam etmesi üzerine, tedaviye 50 mg/gün fenobarbital eklendi ve 100 mg/gün'e çıkarıldı. Nöbetlerin kesilmesi üzerine sodyum valproat azaltılarak kesildi. Halen 100 mg/gün fenobarbital kullanmakta olan hastada 10 aydır nöbet görülmedi.

Olgu 2- Kırk iki yaşında evli kadın hasta nöbet geçirme şikayetiyle başvurdu. İlk kez 1987 yılında 27 yaşındayken JTK nöbet geçirdiğini, nöbetlerin her menstrüasyon döneminde, mensten önceki 2-3 gün ve sonraki 1-2 gün içinde, genellikle sabah, uyanmasına yakın dönemde başladığını belirtti. Hastanın bu dönemde başladığını belirtti. Hastanın bu dönemde fenobarbital (200 mg/gün) tedavisi gördüğü ve nöbetlerin kontrol altına alındığı, yaklaşık yedi yıl nöbetsiz bir dönemden sonra ilacın azaltılarak kesildiği öğrenildi. İlaç kesildikten altı ay sonra nöbetlerin yeniden başlaması üzerine fenitoin (350 mg/gün) tedavisi uygulanan hasta, nöbet kontrolünün sağlanamaması nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Hastanın öz ve soygeçmişinde bir özellik bulunamadı; nörolojik muayenesi normaldi. Kranial BT bulguları ve değişik aralıklarla çekilen interiktal EEG'leri normaldi. Laboratuvar bulgularında (FSH, LH,

estradiol, progesteron) bir anormallik yoktu. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nce muayenesinde anormalliğe rastlanmadı.

Hastaya polikliniğimizde 150 mg/gün fenobarbital tedavisine başlandı; 200 mg/gün doz ile nöbet kontrolü sağlandı. İlacını düzenli kullanan hastada yaklaşık 16 aydır nöbet görülmedi.

TARTIŞMA

Üreme hormonları epilepsili kadınlarda nöbet eşiğini ve oluşumunu etkilemektedir.^[2] Epilepsili kadınların yaklaşık 1/3'ünde nöbetlerin puberte ve menarjla kötüleştiği bildirilmiştir.^[6] Ayrıca, epilepsili kadınlarda hormonal değişikliklere paralel olarak nöbet alevlenmeleri de gözlenmektedir.^[2,4] Katamenial epilepsi terimi başlangıçta perimenstrüel dönem süresince olan nöbetleri tanımlarken, son zamanlarda menstrüasyonun değişik dönemlerindeki artmış nöbet sıklığını da içermektedir.^[3]

Deneyssel epilepsi modellerinde, over hormonları ile nöronal hipereksitabilite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.^[7,8] Hayvan modellerinde, östrojenlerin epilepsi eşiğini düşürdüğü, progestinlerin nöbetler üzerinde koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir.^[3] Nöron membran eksitabilitesindeki değişikliğin gama aminobutirik asit ilişkili nöronal inhibisyona ve glutamat ilişkili nöronal eksitasyona neden olabileceği ileri sürülmüştür.^[9] Ayrıca, premenstrüel dönemdeki sıvı retansiyonuyla birlikte su ve elektrolit dengesindeki değişikliklerin ve hepatik enzimlerin etkilenmesiyle birlikte hormon düzeylerindeki ani düşmelerin antiepileptik ilaç düzeylerini düşürdüğü belirtilmiştir.^[10]

Herzog ve ark.^[2] katamenial epilepsili hastalarda üç ayrı tip tanımlamışlardır. Ovulatuvar sikluslarda perimenstrüel nöbet alevlenmesi (mens öncesi ve sonrası 3 gün); periovulatuvar alevlenme (mensten 10 gün sonra ve sonraki mensten 13 gün önce) ve anovulatuvar siklusta yetersiz luteal faz dönemindeki (bir sonraki adet tarihinden 12 ve 4 gün önce) nöbetler. Ovulatuvar siklustaki 98 kadının 70'inde katamenial epilepsi saptanmış; bunların 67'sinde (%95.7) perimenstrüel ve periovulatuvar nöbet türü görülürken, üçünde (%4.3) sadece perimenstrüel özellik gözlenmiştir.^[2] Aynı çalışmada kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerde katamenial nöbet alevlenmesi bildirilmiştir.^[2] Backstrom^[11] ise katamenial özellikte-

ki nöbetlerin sadece jeneralize nöbetlerde gözlemlendiğini belirtmiştir. Lim ve ark.^[12] katamenial epilepsili 20 kadının sadece birinde jeneralize nöbet gözlemişlerdir.

Reddy ve Rogawski^[5] katamenial epilepsi hayvan modelinde, diazepam ve valproik asit ile antikonvulsan aktivitenin değişmediğini ya da azaldığını gözlemişler; fenobarbitalin antikonvulsan aktiviteyi %24 oranında artırdığını saptamışlardır. Fenobarbitalin, nöroaktif steroidlere benzer tarzda, GABA A'nın pozitif allosterik modülatörü olarak etki yaptığı bildirilmiştir.^[13]

Katamenial epilepsi tedavisiyle ilgili pek çok tedavi stratejisi bildirilmiştir; ancak etkinliği kanıtlanmış özel bir tedavi şekli yoktur. Antiepileptik tedavi olarak, var olan tedaviye ilave dozlar eklenmesi, düşük östrojen/yüksek progesteronlu oral kontraseptivler, progesteron tedavisi,^[3] östrojen antagonistleri, sentetik gonadotropin releazing agonistleri,^[14] benzodiazepinler^[15] ve asetazolamid^[11] gibi değişik tedaviler önerilmektedir.

Sunulan iki hastada, sadece perimenstrüel dönemde JTK nöbetleri görülmüştür. Literatürde katamenial nöbetlerde konvansiyonel anti-epileptiklerin etkilerinin sınırlı olduğu bildirilmesine rağmen, iki hasta da fenobarbitalden yarar görmüştür. Fenobarbitalin nöroaktif steroidler gibi GABA A üzerinden etki göstermesi yanı sıra, uzun yarılanma ömrünün siklik değişikliklerden etkilenmesini önlediği düşünülebilir. Katamenial nöbetleri olan hastalarda, fenobarbitalin yeni tedavi stratejileri için iyi bir seçenek olabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Newmark ME, Penry JK. Catamenial epilepsy: a review. *Epilepsia* 1980;21:281-300.
2. Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:1082-8.
3. Zahn C. Catamenial epilepsy: clinical aspects. *Neurology* 1999;53(4 Suppl 1):S34-7.
4. Duncan S, Read CL, Brodie MJ. How common is catamenial epilepsy? *Epilepsia* 1993;34:827-31.
5. Reddy DS, Rogawski MA. Enhanced anticonvulsant activity of neuroactive steroids in a rat model of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:337-44.
6. Morrel MJ, Hamdy SF, Seale CG, Springer A. Self-reported reproductive history in women with epilepsy: pubertal onset and effects of menarche and menstrual cycle on seizures. *Neurology* 1998;50 Suppl 4:A448.
7. Nicoletti F, Speciale C, Sortino MA, Summa G, Caruso G, Patti F, et al. Comparative effects of estradiol benzoate, the antiestrogen clomiphene citrate, and the progestin medroxyprogesterone acetate on kainic acid-induced seizures in male and female rats. *Epilepsia* 1985;26:252-7.
8. Hom AC, Buterbaugh GG. Estrogen alters the acquisition of seizures kindled by repeated amygdala stimulation or pentylentetrazol administration in ovariectomized female rats. *Epilepsia* 1986;27:103-8.
9. Brann DW, Hendry LB, Mahesh VB. Emerging diversities in the mechanism of action of steroid hormones. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;52:113-33.
10. Rosciszevska D, Buntner B, Guz I, Zawisza L. Ovarian hormones, anticonvulsant drugs, and seizures during the menstrual cycle in women with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:47-51.
11. Backstrom T. Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Acta Neurol Scand* 1976;54:321-47.
12. Lim LL, Foldvary N, Mascha E, Lee J. Acetazolamide in women with catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:746-9.
13. Thompson SA, Whiting PJ, Wafford KA. Barbiturate interactions at the human GABAA receptor: dependence on receptor subunit combination. *Br J Pharmacol* 1996;117:521-7.
14. Bauer J, Wildt L, Flugel D, Stefan H. The effect of a synthetic GnRH analogue on catamenial epilepsy: a study in ten patients. *J Neurol* 1992;239:284-6.
15. Feely M, Gibson J. Intermittent clobazam for catamenial epilepsy: tolerance avoided. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1279-82.