

Disulfiram Tedavisi Sonrası Gelişen Epileptik Nöbet: Olgu Sunumu

Deniz Deniz Özturan,¹ Zeynep Bebek Yılmaz,²
Merve Bilgin Koçak,³ Fatma Çoker³

¹Dr. Öğr. Üyesi, Ordu Üniversitesi Eğitim
Araştırma Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı,
Ordu/Türkiye

²Uzm. Dr., Samsun Gazi Devlet Hastanesi,
Nöroloji Bölümü, Samsun/Türkiye

³Uzm. Dr., Samsun Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, Samsun/Türkiye

Yazışma Adresi: Deniz Deniz Özturan, Ordu
Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Ordu / Türkiye

Telefon: +90 505 241 91 49

Faks : +90 452 225 23 44

E-mail: dr.denizdeniz@gmail.com

Geliş tarihi: 14 Ocak 2019

Kabul tarihi: 06 Ağustos 2019

ÖZ

Disulfiram alkol kullanım bozukluğu tedavisinde kullanılan farmakolojik bir ajandır. Alkol ile birlikte kullanıldığında bazı toksik reaksiyonlara yol açabilmektedir. Alkol kullanımı olmadan disulfiram kullanımının yorgunluk, karaciğer toksisitesi, optik nörit, dermatit gibi yan etkileri görülebilirken, epilepsi yan etkisi ise nadirdir. Bu yazıda disulfiram tedavisinin yedinci gününde epilepsi gelişen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Disulfiram, epilepsi, alkol kullanım bozukluğu

ABSTRACT

Epileptic Seizure after Disulfiram Treatment: A Case Report

Disulfiram is a pharmacological agent which is used for the treatment of alcohol use disorder. Toxic reactions may be occur if it used with alcohol. The using of disulfiram without alcohol can make adverse affects like fatigue, liver toxicity, optic neuritis, dermatitis but epilepsy is rare. In this report, a case that developed epilepsy in the seventh day of the disulfiram treatment is presented.

Key words: Disulfiram, epilepsy, alcohol use disorder

GİRİŞ

Alkol kullanım bozukluğunun tedavisinde uygulanan farmakolojik tedaviler hastalıkla ilgili temel eğitimi, bireysel ve grup terapilerini, sosyal desteği içeren tedavi planlarının bir parçası olarak etkin bulunmuştur.¹ Yoksunluk tedavisinin ardından alkol tüketimini azaltmada disülfram ve naltrekson gibi opioid antagonistlerinin görece etkin olduğu belirtilmektedir.²

Disülfram asetaldehid dehidrogenaz enzimini inhibe etmekte ve kanda toksik etkilere yol açan asetaldehid birikimine neden olmaktadır.^{3,4} Bunun dışında dopamin hidroksilaz enzimini de inhibe ederek beyinde dopamin konsantrasyonunda artış ve nörepinefrin düzeyinde azalmaya neden olur.⁵ Disülframın yıkım ürünü olan dietildityokarbonat ise, dopamin β hidroksilaz enzimini bloke ederek dopaminin nöradrenaline dönüşümünü önleyerek deliryum, paranoid durumlar, konsantrasyon eksikliği, bellek bozukluğu, depresyon, ataksi ve dizatri gibi nöropsikiyatrik yan etkilere neden olabilir.^{6,7} Disülframın nadir de olsa epilepsi yan etkisi görülmektedir. Bu yazıda disülfram tedavisi sonrası epilepsi gelişen bir olgu sunulmuştur. Bu olgu, literatürde çok az rastlanan disülfram kullanımına bağlı gelişen epileptik nöbet vakalarına klinisyenlerin dikkatini çekmek adına değerlidir.

OLGU

B.B., 23 yaşında, lise mezunu, erkek hasta. Hastadan ve yakınlarından alınan öyküden, hastanın yaklaşık 4 yıldır her gün alkol kullanımının olduğu, günlük alkol alım miktarının daha önceden 35 cl iken son bir yıldır günde 70 cl'ye yükseldiği bilgisi edinildi. Alkol kullanmadığı zamanlarda sinirlilik, terleme, uykusuzluk, titreme belirtilerinin olduğu ancak herhangi bir epileptik nöbet geçirmediği, alkol kullanımı yüzünden çalışmadığı, alkol kullanımına en fazla 15-20 gün kadar ara verebildiği öğrenildi. Son bir aydır ise hiç alkol almadığı öğrenildi. Hasta bu şikayetleri başladıktan bir yıl sonra, ailesinin isteğiyle psikiyatri polikliniğine başvurmuş.

Hastaya psikiyatri polikliniğinde diazepam 10 mg/gün ve sitalopram 20 mg/gün tedavileri başlanmış. O dönem 15 gün kadar alkol kullanımı olmayan hasta tekrar alkol almaya başlamış. Birkaç kez daha psikiyatri polikliniğine ailesi tarafından götürülen hasta Samsun Gazi Devlet Hastanesi acil servisine başvurduğunda son bir haftadır dış merkezde alkol bağımlılığı tanısıyla disülfram 500 mg/gün tedavisi alıyordu. Aile ve hasta disülfram tedavisinin yan etkileri ve alkol ile alındığında oluşabilecek etkiler ile ilgili bilgilendirilmişti. Hastanın abisinden alınan öyküden tedavinin 7. gününün akşamı evde hastanın birden bilincini kaybettiği, yere düştüğü, tüm vücudunda kasılmalar meydana geldiği, ağzından köpük geldiği, sonrasında Samsun Gazi Devlet Hastanesi acil servisine başvurduğu bilgisi edinildi. Yakınlarından alınan bilgiden hastanın evde geçirdiği nöbetin yaklaşık 4 dakika sürdüğü öğrenildi. Acil serviste müşahadeye alınan hastanın tekrar nöbet geçirdiği nöroloji uzmanı tarafından gözlemlendi ve klinik gözlem neticesinde nöbet jeneralize tonik-klonik nöbet olarak değerlendirildi. Hastayı acil serviste değerlendiren nöroloji uzmanından nöbetin 3-4 dakika kadar sürdüğü ve 15 dakika süren postiktal konfüzyon gözlemlendiği bilgisi alındı. Hastanın 23 yaşına kadar herhangi bir epileptik nöbet geçirmediği ve ailesinde de epilepsi hastalığının olmadığı öğrenildi. Hastanın acil serviste yapılan tetkiklerinde tam kan, biyokimya değerleri normaldi. Kanında alkol saptanmadı ve nöbetten üç saat kadar sonra uygulanan EEG sonucu normaldi. Beyin manyetik rezonans görüntüleme sonucu normal olarak değerlendirildi. Hastanın kullanmakta olduğu disülfram tedavisi aynı gün kesildi. Hasta sitalopram 20 mg/gün tedavisi ile taburcu edildi. Hastanın bir ay sonraki takibinde yapılan kontrolünde tekrar nöbet geçirmediği ve herhangi bir şikayetin olmadığı öğrenildi. Hastanın herhangi bir ek tıbbi hastalığı bulunmuyordu.

TARTIŞMA

Epilepsi, disülframın önemli bir yan etkisi olarak görülebilmektedir. Bu olguda disülfram tedavisi başlanan bir alkol kullanım bozukluğu hastasında tedavinin 7. gününde epilepsi nöbeti geliştiği saptanmıştır.

Disülframın epilepsi yan etkisinin altındaki mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır ancak disülframın epilepsi eşiğini düşürdüğü belirtilmektedir.⁸ Epilepsi hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda postsinaptik nörepinefrin ve serotonin reseptör yoğunluğunda azalma ve/veya fonksiyonlarında bozulma olduğu bildirilmiştir.⁹ Disülframın beyinde norepinefrin

düzenini düşürdüğü ve dopamin düzeyini arttırdığı, bu nedenle epilepsi nöbet eşiğini düşürdüğü düşünülmektedir.¹⁰

Alkol yoksunluğuna bağlı gelişen belirtiler, tipik olarak aşırı ve sürekli alkol kullanımının kesilmesinden sonraki 6-24 saat içinde görülür. Yoksunluk süresince görülen belirtilerin çoğu, alkolün sürekli alınması sonucunda oluşan nörotransmitter, nöropeptid ve nöroendokrin sistemlerindeki uyumsal değişikliklerle (plastisite ya da allostazis) ilişkili gibi görünmektedir.¹¹ Alkol yoksunluk döneminde beyin başta GABA ve glutamat olmak üzere birçok baskılayıcı ve uyarıcı nörotransmitter sistemlerinde birbirleriyle ve diğer nörotransmitter ve nöropeptid sistemleriyle çok karmaşık biçimde ilişkili değişiklikler olmakta ve bunun sonucunda artmış uyarılmışlık, anksiyete, otonomik aşırı aktivite bulguları, uyku bozuklukları, depresif duygudurum ve epileptik nöbetler ortaya çıkmaktadır.¹² Alkol yoksunluğuna bağlı epileptik nöbet, ciddi alkol yoksunluğu olan hastaların üçte birinde gözlenmektedir.¹³ Alkol yoksunluğunda görülen nöbetler genellikle jeneralize tonik-klonik özelliktedir.^{14,15}

Hastamızın bir aydır alkol kullanmıyor olması ve yoksunluk belirtilerinin gözlenmemesi alkol yoksunluğuna bağlı epileptik nöbeti dışlamamıza neden olmuştur. Nöbet geçirdiği için getirilen (özellikle acile) ve alkol kullanma hikayesi olduğu öğrenilen kişilerde nöbetin muhtemel sebebi olabilecek, kafa travmaları ve yaralanmaları, MSS enfeksiyonları, MSS tümörleri ile uzun süre ciddi alkol kullanımına bağlı olarak gelişen ve nöbetle birlikte olabilen hipoglisemi, sodyum ve magnezyum eksikliği üzerinde durulmalıdır.¹⁶ Hastamızın yapılan kan tetkiklerinde elektrolitlerinin normal olduğu, hipoglisemisinin olmadığı, beyin MR görüntülemesinin normal olduğu saptanmış; organik etiyolojiler dışlanmıştır.

Disülframa bağlı epileptik nöbet görülen olgu sayısı oldukça azdır. Yapılan bir olgu çalışmasında disülfram kullanımına bağlı hipertansiyon ve epileptik nöbet gözlenmiştir.¹⁷ Bizim olgumuza benzer olarak yapılan bir olgu sunumunda ise 35 yaşında, 20 gündür alkol almayan bir erkek hastada organik etiyolojiler dışlanmış ve epileptik nöbetin disülfram kullanımına bağlı olduğu düşünülmüştür.¹⁸

Disülfram kullanımı nadir de olsa tek başına epileptik nöbet neden olabilir. Sonuç olarak disülframın bu yan etkisi akılda tutulmalı, daha önce epileptik nöbet öyküsü olan hastalarda bu ilaç dikkatli kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gatch MB, Lal H. Pharmacological treatment of alcoholism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998; 22: 917-944.
2. Evren C, Bozkurt M. Alkol Kullanım Bozukluğunda Farmakolojik Tedavi Seçenekleri. *Dusunen Adam J Psychiatry Neurol Sci* 2015; 28: 283-300.
3. Johansson B. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of disulfiram and its metabolites. *Acta Psychiatrica Scand* 1992; 362: 15-26.
4. Pike MG, Mays DC, Macomber DW, Lipsky JJ. Metabolism of a disulfiram metabolite S-methyl N,N-diethylthiocarbamate by flavin monooxygenase in human renal microsomes. *Drug Metabolism Disposition* 2001; 29: 127-132.
5. Vaccari A, Saba PL, Ruii S, Collu M and Devoto P. Disulfiram and diethylthiocarbamate intoxication affects the storage and release of striatal dopamine. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 139: 102-108.
6. Fuller RK, Gordis E. Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? *Addiction* 2004; 99: 21-24.
7. O'Shea B. Disulfiram revisited. *Hosp Med* 2000; 61: 849-851.
8. McConchie RD, Panitz DR, Sauber SR, Shapiro S. Disulfiram-induced de novo seizures in the absence of ethanol challenge. *J Stud Alcohol* 1983; 44: 739-743.
9. Toczec MT, Carson RE, Lang L, Ma Y, Spanaki MV, Der MG ve ark. PET imaging of 5-HT1A receptor binding in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003; 60(5): 749-756.
10. Price TR, Silberfarb PM. Disulfiram induced convulsions without challenge by alcohol. *J Stud Alcohol* 1976; 37: 980-982.
11. Koob GF. Alcoholism: allostasis and beyond. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 232-243.
12. Eşel E. Alkol Yoksunluğunun Nörobiyolojisi: Baskılayıcı ve Uyarıcı Nörotransmitterler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006; 17(2): 129-138.
13. Alldredge BK, Lowenstein DH. Status epilepticus related to alcohol abuse. *Epilepsia* 1993; 34: 1033-1037.

14. Freedland ES, McMicken DB. Alcohol-related seizures, Part I: pathology, differential diagnostic, and evaluation. *J Emerg Med* 1993; 11: 463–473.

15. Mattson RH. Seizures associated with alcohol use and alcohol withdrawal. In *Epilepsy: Diagnosis and Management*, Feldman B ed. Boston: Little Brown, 1983: 325–332.

16. Musa Tosun. Alkol ile ilişkili acil durumlar. *Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu* 1999: 173-208.

17. Kulkarni RR, Bairy BK. Disulfiram induced reversible hypertension: A prospective case study and brief review. *Indian J Psychol Med* 2013; 35: 217–219.

18. Vrishabhendraiah SS, Gopal Das CM, Jagadeesh MK, Mruthyunjaya N. Disulfiram induced seizures with convulsions in a young male patient: A case study. *Indian J Psychiatry* 2015; 57 (3): 309-310.