

# **Okskarbazepin Toksisitesine Bağlı Aşağı Vurucu Nistagmus**

## **Downbeat Nystagmus Due to Oxcarbazepine Intoxication**

**Gül Yalçın Çakmaklı, Neşe Dericioğlu**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Turk Norol Derg 2009;15:149-152**

### **ÖZET**

Aşağı vurucu nistagmus santral sinir sisteminin yapısal lezyonlarına bağlı olarak veya ilaç intoksikasyonlarıyla ilişkili olarak ortaya çıkabilen bir nistagmus tipidir. Burada okskarbazepin intoksikasyonuna bağlı aşağı vurucu nistagmusu olan ve ilaç dozunun azaltılması sonrası bulguları tamamen düzelen bir epilepsi hastası sunulmaktadır. Okskarbazepin intoksikasyonuna bağlı aşağı vurucu nistagmus daha önce bildirilmemiştir. Antiepileptik ilaç kullanan hastalarda aşağı vurucu nistagmusun bir intoksikasyon belirtisi olabileceği akıldatılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Nistagmus, patolojik, okskarbazepin.

### **ABSTRACT**

#### **Downbeat Nystagmus Due to Oxcarbazepine Intoxication**

**Gül Yalçın Çakmaklı, Neşe Dericioğlu**

Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

Downbeat nystagmus is associated primarily with structural lesions of the central nervous system and may be observed as a manifestation of drug intoxication. Herein we present an epileptic patient that presented with downbeat nystagmus related to oxcarbazepine intoxication and completely recovered following dose reduction. To the best of our knowledge this is the first report of downbeat nystagmus related to oxcarbazepine intoxication. Moreover, clinicians should be aware that downbeat nystagmus could be a manifestation of antiepileptic drug intoxication.

**Key Words:** Nystagmus, pathologic, oxcarbazepine.

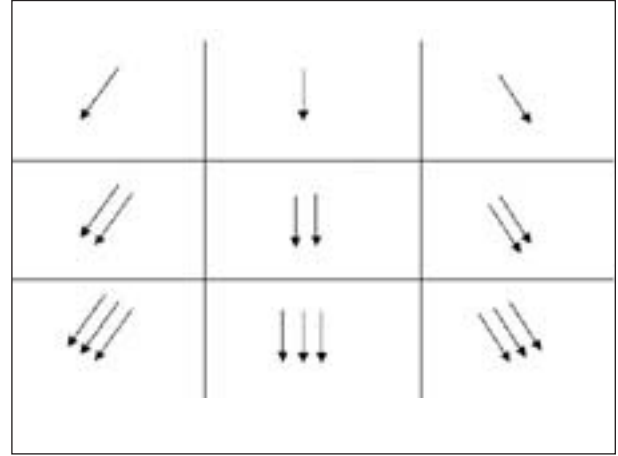
## GİRİŞ

Aşağı vurucu nistagmus (AVN), santral vestibüler nistagmuslar arasında en sık görülenidir. Santral vestibüler nistagmusun periferik olandan farkı fiksasyonla inhibe olmamasıdır. Etiyolojisinde vestibüloserebellumu etkileyen dejeneratif hastalıklar, kraniyoservikal bileşke lezyonları, ilaç intoksikasyonları ve vertebral ektazi bulunur (1). Ayrıca, vitamin B<sub>12</sub> düzeyi düşüklüğü ve magnezyum düşüklüğü de AVN nedenleri arasında yer almaktadır (2). İlaçlardan en sık lityum ve anti epileptiklere bağlı intoksikasyonlar AVN'ye neden olur (1). Burada okskarbazepin intoksikasyonuna bağlı AVN'si, bulantı, kusma ve dengesizliği olan ve ilaç dozunun azaltılmasını takiben yakınmaları tamamen düzelen bir hasta sunulmaktadır.

## OLGU

On sekiz yaşında başlayan epileptik nöbetler nedeniyle başka bir merkezde izlenmekte olan 55 yaşındaki erkek hasta hastanemize baş dönmesi, dengesizlik, konuşma bozukluğu, bulantı, kusma ve bulanık görme yakınmalarıyla başvurdu. Öyküsünden hastanın 18 yaşından beri yanıt-sızlık ve ağzını ovuşturma şeklinde kompleks parsiyel ve bu şekilde başlayıp daha sonra kollarda ve bacaklarda kasılma ile yere yığılmasına neden olan, idrar kaçırma ve dil ısırmanın eşlik ettiği sekonder jeneralize nöbetlerinin olduğu; bugüne kadar uygun dozlarda ve farklı kombinasyonlar halinde difenilhidantion, karbamazepin, primidon, gabapentin, valproik asit, okskarbazepin ve levetirasetam gibi anti epileptik ilaçları kullandığı halde en fazla bir ay süreyle nöbetsiz kaldığı öğrenildi. Son dönemde valproik asit 1250 mg/gün, okskarbazepin 2400 mg/gün ve levetirasetam 2500 mg/gün kullanılmaktaydı. Öz geçmişinden hipertansiyonunun olduğu, 2005 yılında bir jeneralize nöbet sırasında kafa travmasına bağlı subdural kanama geçirdiği ve hematomunun "burrhole" aracılığıyla boşaltıldığı öğrenildi. Bu durumu takiben hastanın kliniğine yeni bir nöbet tipinin eklenmediği ve nöbet sıklığında herhangi bir değişiklik olmadığı belirtildi. Ailesinde epilepsi öyküsü olmayan hastanın soy geçmişinde annesinde demans, babasında koroner arter hastalığı bulunmaktaydı.

Hasta polikliniğimize 1.5 aydır olan özellikle anti epileptik ilaçlarını aldıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkan bulantı, kusma, bulanık görme, ellerde titreme, dengesizlik ve baş dönmesi nedeniyle başvurdu. Yüksek dozlarda almakta olduğu anti epileptik tedavilere rağmen nöbet sıklığının da son dönemde artmış olduğu, daha önce tanımlanan kompleks parsiyel tipteki nöbetlerin haftada 1-2 kez sıklığında ve daha şiddetli olmaya başladığı bildirildi. Nörolojik muayenesinde konuşması hafif dizartrik olan hastada primer bakış dahil her yöne bakışta ortaya çıkan, aşağı ve laterale bakışlarda amplitüdü artış gösteren AVN, iki yanlı postüral ve aksiyon tremoru ve tek çizgide yürüyüşte bozukluk mevcuttu (Şekil 1). Elektroensefalog-

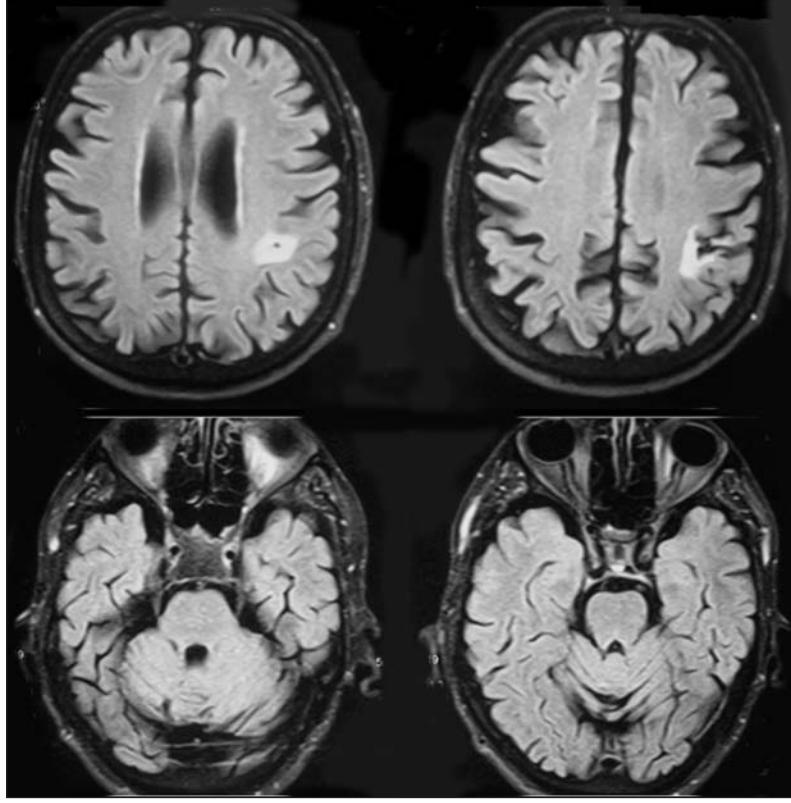


**Şekil 1.** Nörolojik muayenede, primer bakış ve diğer bakış yönlerinde saptanan nistagmusun yönü ve şiddeti.

rafi (EEG)'sinde frekans yavaşlaması ile karakterize hafif ve yaygın zemin aktivitesi bozukluğuna ek olarak sol temporo-pariyeto-okspital yavaş dalga aktivitesi şeklinde paroksizmal bozukluk izlendi. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, tam kan sayımı, vitamin B<sub>12</sub> ve folat düzeyleri normal sınırlarda olan hastanın serum valproik asit düzeyi 105 µg/mL (50-100) olarak saptandı. Hastanın serum magnezyum düzeyine bakılmadı. Yakınmaları ortaya çıktıktan sonra yapılan beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de serebral ve serebellar hafif atrofiye ek olarak sol posteroparietalde periventriküler-subkortikal beyaz cevherde T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens, T2 ve FLAIR ağırlıklı kesitlerde ise hiperintens olarak izlenen ensefalomalazi alanı mevcuttu, beyin sapı ve iki taraflı hipokampusler normal olarak izlendi (Resim 1).

Hastada bu klinik bulgular ile anti epileptik ilaçların yüksek dozlarda kullanımına bağlı bir intoksikasyon tablosu bulunduğu düşünüldü. İlk planda serum valproik asit düzeyi üst sınırın hafif üzerinde olduğundan günlük doz 500 mg'a düşürüldü. İki gün sonrasındaki nörolojik muayenesinde benzer bulguların devam ediyor olması serum düzeyi değerlendirilememekle birlikte, alışılmışın oldukça üzerindeki bir dozda kullanmakta olduğu okskarbazepine bağlandı. Günlük okskarbazepin dozunun 1800 mg'a düşürülmesini takiben birkaç gün içinde AVN'nin ve diğer bulguların tamamen ortadan kalktığı izlendi.

Bir ay sonraki kontrolünde hastanın bir ayda toplam üç kompleks parsiyel nöbeti olduğu ve bunların önceki nöbetlerine göre daha kısa süre ve şiddette olduğu öğrenildi. İntoksikasyon belirtisi ve bulgularının bilateral hafif postüral ve aksiyon tremoru dışında tamamen düzelmiş olduğu gözlemlendi. İlaça dirençli semptomatik parsiyel epilepsi nedeniyle hastanın video-EEG monitörizasyonu gibi daha ileri tetkiklerle incelenmesine karar verildi.



**Resim 1.** Beyin MRG'de FLAIR ağırlıklı kesitlerde üstte sol posteropariyetalde periventriküler-subkortikal beyaz cevherde hiperintens olarak izlenen ensefalomalazi alanı, altta ise hafif serebellar atrofi görülmektedir.

### TARTIŐMA

AVN, sık görülen bir edinilmiŐ, istemsiz oküler osilasyon türüdür. Çoğunlukla kraniyoservikal malformasyonlar ve serebellar dejenerasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Yapısal lezyonlar dışında intoksikasyonlara bağlı olarak da görülebilir (1). İlaç intoksikasyonlarının hangi mekanizmayla oküler motor bozukluklara neden oldukları tam olarak bilinmemekle birlikte bu bozuklukların vestibülo-serebellumun iŐlevinin farmakolojik olarak bozulmasına bağlı olduğu öne sürülmüŐ ve ortaya çıkıŐlarının serum seviyeleriyle ilişkili olduğu bildirilmiŐtir (3). Antiepileptik ilaç intoksikasyonlarında ve hatta terapötik düzeylerinin st sınırlarında nistagmus geliŐtięi bilinmektedir, bu daha çok bakış ile uyarılan tipte bir nistagmustur. Antiepileptiklere bağlı AVN ise oldukça ender görülmektedir. Bugüne kadar fenitoin, karbamazepin, lamotrijin ve felbammat intoksikasyonlarına bağlı AVN çok az sayıda hastada bildirilmiŐtir (4-7).

Hastamızın kraniyal MRG'sinde lezyon görülmekle birlikte nistagmusa yol açabilecek bir lokalizasyonda değildir. Ayrıca hastada nistagmus akut olarak baŐlamıŐ ve bulantı-kusma, bulanık görme, dengesizlik ve baş dönmesi gibi diğer intoksikasyon belirtileri ile birlikte seyretmiŐtir. Belirtilerin ilaç alımı ile zamansal iliŐki göstermesi ve yüksek ilaç dozlarına rağmen nöbet sıklığının artması da intoksikasyo-

nu düŐündürmektedir, zira antikonvülzan ilaç toksisitesinin nöbet sıklığını arttırdığı bilinmektedir (8).

Hastamızda semptomların okskarbazepin dozunun azaltılmasından sonra geçmesi AVN'den bu ilacın sorumlu olduğunu düŐündürmektedir. Okskarbazepin, karbamazepinin 10-keto analog olan ve aktif mono-10-hidroksi türevi aracılığıyla klinik etki gösteren bir antiepileptiktir. Yüksek dozlarda kullanıldığında (> 1800 mg/gün) yorgunluk, nistagmus, bulanık görme, bulantı, kusma, baş dönmesi, baş ağrısı ve ataksi gibi yan etkilere neden olabilmektedir (9). Literatürde daha önce okskarbazepin intoksikasyonuna bağlı AVN bildirilmemiştir. Hastamızda olduğu gibi, günlük dozun az bir miktarda azaltılmasının kısa sürede diğer intoksikasyon belirtilerini ortadan kaldırdığı ifade edilmektedir (9).

Burada, antiepileptik ilaçlara dirençli bir epilepsi olgusunda yüksek dozlarda l antiepileptik tedavi kombinasyonunun kullanımı sırasında ortaya çıkan intoksikasyon tablosu sunulmuŐtur. Daha önce farklı antiepileptiklere bağlı olarak ortaya çıktığı bildirilen AVN'nin okskarbazepine bağlı olarak da geliŐebileceęi ilk kez ortaya konmuŐtur. Okskarbazepine bağlı yan etkiler günlük dozun az miktarda bile azaltılması ile kısa sürede geçebilmektedir.

**KAYNAKLAR**

1. Leigh RJ, Zee DS. *Diagnosis of nystagmus and saccadic intrusion*. In: Leigh RJ, Zee DS (eds). *The Neurology of Eye movements*. 4<sup>th</sup> ed. New York: Oxford University Press, 2006:475-558.
2. Wagner JN, Glaser M, Brandt T, Strupp M. *Downbeat nystagmus: Aetiology and comorbidity in 117 patients*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:672-7.
3. Esser J, Brandt T. *Pharmacologically-caused eye movement disorders-differential diagnosis and mechanisms of action*. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1983;51:41-56.
4. Berger JR, Kovacs AG. *Downbeat nystagmus with phenytoin*. *J Clin Neuroophthalmol* 1982;2:209-11.
5. Chrousos GA, Cowdry R, Schuelein M, Abdul-Rahim AS, Matsuo V, Currie JN. *Two cases of downbeat nystagmus and oscillopsia associated with carbamazepine*. *Am J Ophthalmol* 1987;103:221-4.
6. Alkawi A, Kattah JC, Wyman K. *Downbeat nystagmus as a result of lamotrigine toxicity*. *Epilepsy Res* 2005;63:85-8.
7. Heang TL, Still CN, Jones JE. *Reversible downbeat nystagmus and ataxia in felbamate intoxication*. *Neurology* 1995;45:846.
8. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. *Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures*. *Epilepsia* 1998;39:5-17.
9. Striano S, Striano P, Di Nocera P, Italiano D, Fasiello C, Ruosi P, et al. *Relationship between serum mono-hydroxy-carbazepine concentrations and adverse effects in patients with epilepsy on high-dose oxcarbazepine therapy*. *Epilepsy Res* 2006;69:170-6.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence**

Asistan Dr. Gül Yalçın Çakmaklı  
 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
 Nöroloji Anabilim Dalı A Katı  
 06100 Sıhhiye, Ankara/Türkiye  
**E-posta:** gulyalcin@yahoo.com

geliş tarihi/received 28/01/2009

kabul edilmiş tarihi/accepted for publication 23/03/2009