

Uzun Süreli Difenil Hidantoin Kullanımına Bağlı Gelişen Serebellar Atrofinin Komputerize Tomografi İle İncelenmesi

Mehmet ZARİFOĞLU*
Engin DENİZ**
Nihat BALKIR***
Erhan OĞUL***
Sadık SADIKOĞLU***

ÖZET

Difenilhidantoinin (DPH) toksik etkiyle akut serebellar tablo ortaya çıkarılması yanında uzun süreli kullanımında serebelluma etkileri üzerinde klinik, radyolojik ve histopatolojik çalışmalar yayınlanmıştır. Bu konuda hala bazı aydınlatılmamış noktalar vardır.

Çalışmamızda uzun süreli DPH kullanan 50 epileptik hastanın klinik ve radyolojik bulguları incelenmiş ve aradaki ilişki araştırılmıştır.

SUMMARY

CT Study of Cerebellar Atrophy Secondary to Long Term DPH Therapy

Beyonds the acute cerebellar findings of DPH, there are clinical, radiological and hystopathological studies about the long term DPH therapy. This subject needs further investigations with it's still unlightened points.

- * Yard. Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.
** Dr.; U.Ü. Tıp fak. Nöroloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.
*** Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

In our study, we investigated the clinical and radiological findings and the correlations between them of 50 epileptic patients who are under long-term DPH therapy.

DPH 1938'den beri antiepileptik olarak kullanılmakta, bugün de epilepsi tedavisinde yerini korumaktadır^{1,2}. Önemli yan etkilerden biri de yüksek doza bağlı gelişen serebellar bulgulardır. Uzun süreli kullanımı sırasında ise klinik bulgu vererek ya da vermeksizin serebellar atrofiye neden olmaktadır. 1980'de Melain ve ark. ile 1981'de Koller ve ark. DPH'nin uzun süre kullanımına bağlı meydana gelen serebellar atrofiye ait ilk komputere tomografi (CT) bulgularını yayınlamışlardır.

Biz çalışmamızda uzun süre tek ilaç DPH kullanan epileptik hastalarda serebellar atrofinin gelişip gelişmediğinin CT ile tetkiki ve klinik bulgularla korelasyonunu araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya U.Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi Polikliniğinde takip edilen ve en az 3 yıldan beri tek ilaç DPH kullanan 50 epileptik hasta alınmıştır. Hastaların 30'u erkek, 20'si kadın olup yaşları 11-70 (Ort. 36.5) dir. Ortalama DPH kullanım süreleri 7.75 yıldır. Hastaların belli aralarla nörolojik muayeneleri, kan sayımları, DPH kan düzey tayinleri, EEG ve en az bir kez CT tetkikleri yapılmıştır.

Kontrol grupları olarak 30 sağlıklı kişi ve yeni tanı konup DPH başlanan 10 epileptik hasta alınmıştır. Normal grup 16 erkek 14 kadından oluşmakta olup 12-60 yaşları arası (Ort. 31.12) dir. DPH'e yeni başlayan grup ise 11-60 yaşları arası (Ort. 29.6) 7 kadın ve 3 erkekten oluşmaktadır.

CT tetkiki Philips Tomoscan 350 üçüncü jenerasyon cihaz ile posterior fossa 3 mm. lik kesitlerle incelenerek yapılmıştır.

Serebellar atrofiye karar vermek için aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığının gerektiği kabul edilmiştir^{3,4,5,6}.

- 1- Serebellar sulkusların 1 mm. den daha geniş olmaları,
- 2- Serebellopontin sisterna genişliğinin 1,5 mm. yi geçmesi,
- 3- 4. ventrikülün 4 mm. den daha geniş olması,
- 4- Süperior serebellar sisternanın genişlemiş olması.

BULGULAR

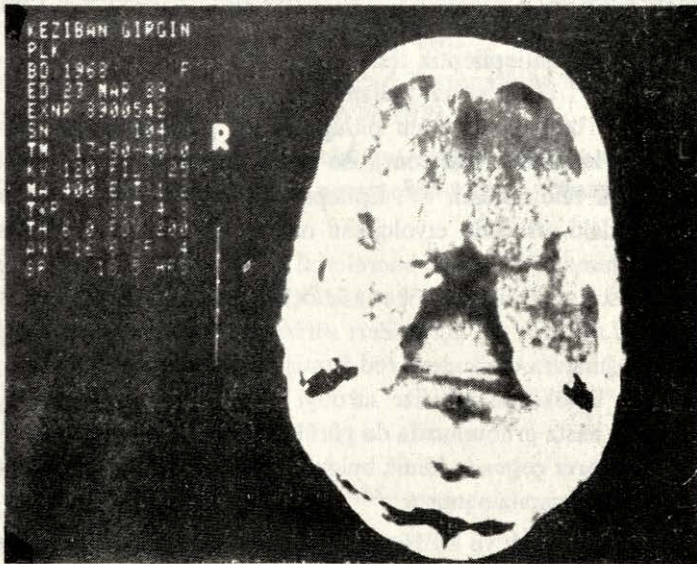
Uzun süreli DPH kullanan grup ve diğer iki kontrol grubunun CT tetkikleri yukarıdaki 4 kriter ışığında objektif ölçümleri ve subjektif değerlendirilmeleri yapılmış ve sonuçlar Tablo I'de sunulmuştur.

Tablo: I-

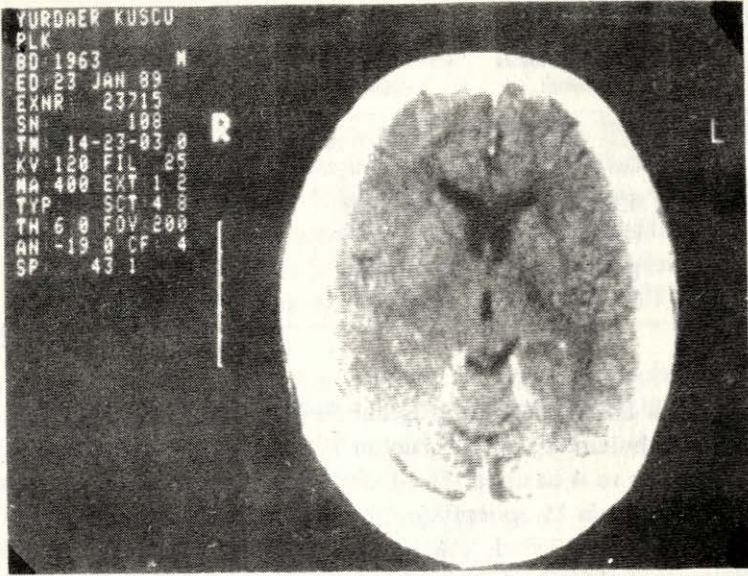
	Serebellar sulkus genişliği	Serebellopontin sisterna	IV. Ventrikül genişliği	Süperior serebellar sisterna genişliği
Normal Grup	0.5 - 1 mm Or. (0.8 mm)	0.5 - 1.5 mm (1.4 mm)	2 - 5 mm (3.1 mm)	Normal
DPH'e yeni başlayan	0.5 - 2 mm (1 mm)	1 - 3 mm (1.5 mm)	2.5 - 5 mm (3.75 mm)	Normal
Uzun süre DPH kullanan	1 - 2.5 mm (1.6 mm)	1 - 3 mm (1.8 mm)	2 - 6 mm (4.3 mm)	Geniş

Uzun süreli DPH kullanan gruptaki 50 hastanın 19'unda (% 38) ikiden fazla kriter pozitif bulunmuştur. Bu gruptan 7 hastada (% 14) iki kriter, 8 hastada (% 16) üç kriter ve 4 hastada (% 8) dört kriter pozitif olarak bulunmuştur. 50 kişilik hasta grubunda 15 epileptikte (% 30) serebellar sulkus, 21'inde (% 42) serebello pontin sisterna, 7'sinde (% 14) IV. ventrikül, 18'inde (% 36) süperior serebellar sisterna geniş bulunmuştur (Resim: 1, 2).

Serebellar atrofi 19 hastanın sadece 4'ünde nörolojik muayenelerinde serebellar bulgular saptanmıştır. 3'ünde nistagmus, 1'inde ise entansiyonel tremor, nistagmus olan 2 hastada bilateral dismetri bulunmuştur. Atrofisi olmayan grupta ise sadece 2 hastada nistagmus tesbit edilmiştir. 50 hastanın hiçbirinde sık nöbet anamnezi olmayıp nöbetleri kontrol altındadır.

**Resim: 1**

IV. ventrikül ve serebellopontin sistemada genişleme



Resim: 2
Serebellar sulkuslarda belirginleşme

TARTIŞMA

Serebellar atrofi özellikle 60 yaş üzerinde fizyolojik olarak görülmele beraber bazı dejeneratif grup nörolojik hastalıklarda, toksik ajanlarla (alkol, fenitoin) uzun süre karşılaşıldığında, karsinomalarda ve bazı psicotiklerde görülmektedir^{6.7.8}. DPH'nin antiepileptik tedavi sırasında geçici serebellar semptomlara yol açtığı bilinir^{1.2}. Uzun süreli kullanımına bağlı olarak ise organik hasarın yol açtığı serebellar bulgulara neden olduğu klinik gözlem olarak ileri sürülmüştür^{1.2.9}. CT'nin kullanımından sonra ise klinik olarak sessiz fakat serebellar atrofi olan hastalar bildirilmiştir^{2.5.7}. Epileptik hastalarda gelişen serebellar ve Ammon boynuzundaki atrofinin etyolojisini ortaya koymada tartışmalar ortaya çıkmıştır². Serebellumdaki Purkinje hücrelerini ve Ammon boynuzundaki nöronlar anoksiye hassastırlar. Epilepsi nöbetinde ortaya çıkan hipoksinin nöron kaybına neden olarak atrofiye yol açtığı ileri sürülmüştür². Bazı araştırmacılar ise bunu deneysel çalışmalara dayanarak reddetmiş ve fenitoinin toksik etkisiyle geliştiğini, jeneralize hipoksinin lokalize atrofiyi izah edemeyeceğini belirtmişlerdir^{1.2}. Ayrıca bizim hasta grubumuzda da görüldüğü gibi serebellar atrofi olmasına rağmen bu hastaların çoğunda klinik bulgu olmadığına işaret edilmiş fakat tatmin edici bir açıklama yapılamamıştır^{1.2.5.9}.

Çalışmamızda sağlıklı ve DPH'e yeni başlayan gruplarda serebellar atrofi bulgularının olmadığı, buna karşın uzun süreli DPH kullanan grupta ise kabul edilen atrofi kriterlerinin varlığı görülmüştür. Hasta grubunun tama yakınının

nöbetlerinin kontrol altında olması bize gelişen serebellar atrofinin ilacın toksik etkisine ait olduğunu düşündürmüştür.

Hala bazı açıklanmamış noktalar bulunan bu konuyu aydınlatmada, anatomik yapıyı gösteren tetkikler yanında fonksiyonel durumu ortaya koyan incelemeler ve histokimyasal tetkikler yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. BALER, W. K., BECK, U., DOOSE, H.: Cerebellar Atrophy Following Diphenylhydantoin Intoxication. *Neuropediatrics*, 15: 76-81, 1984.
2. GHATAK, N.R., SANTOSO, R.A., MC KINNEY, W.M.: Cerebellar degeneration following long-term phenytoin therapy. *Neurology*, 26: 818-820, 1976.
3. LEE, S.H., RAO, K.C.V.G.: Cranial Computed Tomography. Mc Graw-Hill Co., New York, 1983, p. 193-195.
4. LEE, SH., ALTAMARINO, L.S., TOGLIA, J.U.: Cerebellar Atrophy: Pneumoencephalography and Computerized Tomography Correlation. *Neuroradiology*, 16: 179-180, 1978.
5. ALLEN, J.H., MARTIN, J.T., MC LAIN, L.: Computed Tomography in Cerebellar Atrophic Processes. *Radiology*, 130: 379-382, 1979.
6. BAKER, H.L., HOUSER, O.W.: Computed Tomography in the diagnosis of Posterior Fossa Lesions. *The Radiologic Clinics of North America*, 14: 129-144, 1976.
7. KOLLER, C. W. et al.: Cerebellar Atrophy Relationship to aging and cerebral atrophy. *Neurology*, 31: 1486-8, 1981.
8. HAUBEK, A., LEE, K.: Computed Tomography in Alcoholic Cerebellar Atrophy. *Neuroradiology*, 18: 77-79, 1979.
9. MORRIS, J.C. et al.: Phenytoin and carbamazepine, alone and in combination: Anticonvulsant and neurotoxic effects. *Neurology* 37: 111-1118, 1987.

Yard. Doç. Dr. Mehmet ZARİFOĞLU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı
BURSA