



# Hipersomni Etiyolojisinde Nadir Karşılaşılan Bir Neden, Fenprobamat: Olgu Sunumu

## Phenprobamate as a Rare Cause of Hypersomnia: A Case Report

© Burak Yıldız, © Kezban Aslan Kara

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

### Öz

Gündüz aşırı uykululuk (GAU), klinik pratikte sık görülen yakınmalardan biridir. GAU ile başvuran hastalarda, basit önerilerle çözümlenebilecek nedenler de dahil, sorgulanması gereken birçok etiyolojik neden bulunmaktadır. Biz bu olgu sunumunda GAU yakınması ile başvuran, 70 yaşında erkek hastadaki etiyolojik nedenleri, uyku sorgulanmasındaki taniya gidiş basamaklarını ve sonucunu literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık. İleri yaştaki bireylerde direkt veya indirekt olarak santral etki yapabilecek ilaçları önerirken, yan etkileri ve mekanizmalarının gözden geçirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Gündüz aşırı uykululuk, hipersomni, uyku, kas gevşetici

### Abstract

Excessive daytime sleepiness (EDS) is a common complaint encountered in clinical practice. Numerous etiological factors require investigation in patients who present with EDS, including those that can be resolved via simple recommendations. This study reports a case of a 70-year-old man presenting with EDS. The possible etiological causes and diagnostic steps from sleep interrogation to the results with regard to previous literature was discussed. The side effects and mechanisms of drugs should be investigated for direct or indirect central effects in elderly individuals.

**Keywords:** Excessive daytime sleepiness, hypersomnia, sleep, muscle relaxant

### Giriş

Gündüz aşırı uykululuk (GAU), gün içerisinde uyanık ve aktif kalınması gereken dönemde istem dışı uyuklama isteği veya uyuklama durumudur (1). Toplumun %5-20'sinde bu yakınma ile karşılaşılmaktadır (2). Ülkemizde ise GAU, %5,4 oranında bildirilmiştir (2). GAU en sık nedenleri içerisinde uyku ilişkili solunumsal bozukluklar, santral nedenli uyku bozuklukları, sirkadiyen ritm bozuklukları, ilaç kullanımı, medikal durumlar, psikiyatrik bozukluklar sayılabilir (3).

GAU, altta yatabilecek nedenlerin çeşitliliği ve aşırı uykululuk durumuyla doğabilecek potansiyel tehlikeler ve sonuçlar (kaza, verimlilik azalması vb.) nedeniyle sık karşılaşılan önemli bir sağlık sorunudur.

İlaç kullanımı GAU etiolojisinde öyküde sorgulanması gereken faktörlerden biridir. Toplumda azımsanmayacak sıklıkta kullanıldığı ve GAU haline neden olabilen ve en çok bilinen ilaçlar içinde alfa adrenerejik blokerler, antikonvülzanlar, antidepresanlar, H1 reseptör blokerleri, opioidler, antiemetikler, beta blokerler, antimuskarinik ve antispasmodikler, antipsikotikler bulunmaktadır (4,5). Ancak daha nadir kullanılan ilaçlar poliklinik şartlarında göz ardı edilebilmektedir.

Burada GAU neden olan nadir bir etkeni tanımlamak ve literatür eşliğinde tartışmak istedik.

### Olgu Sunumu

Bilinen sistemik hastalığı olmayan 70 yaşında erkek hasta, kliniğimize, gün içerisinde aşırı uykululuk yakınması ile başvurdu. Öyküsünde, yakınmalarının 2011 yılında başladığı, oturur pozisyona ya da istirahat pozisyonuna geçiş geçmez uyuklamalarının olduğu, uykuya direnemediği 15-30 dk kadar uyuduktan sonra kendiliğinden uyanmadığı, uyandıığında/uyandırıldığında uykululuk halinin devam ettiği, gece uzun saatler uyusa dahi ertesi gün, gün içinde istirahat halinde iken tekrar uyukladığı öğrenildi. Yakınları tarafından horlamasının olduğu, tanıklı apnesinin olmadığı belirtildi. Hasta bazen sabahları yorgun kalktığını, nadiren sabah uyandıığında başının tepe kısmında sıkıştırıcı tarzda ağrısının olduğunu, ağız kuruluğu, sialore, baş boyunda terleme yakınmasının nadiren olduğu, nokturasinin olmadığını belirtti. Bununla birlikte katapleksi atağı, uyku paralizi, halüsinasyon gibi bulgular tariflememekteydi. Ayrıca, 2011 yılında boyun ağrıları nedeni ile yapılan incelemelerinde servikal bölgede disk hernisi saptandığı,

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Asistan Burak Yıldız, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Tel.: +90 538 523 71 33 E-posta: burakial10@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-3637-7558

Geliş Tarihi/Received: 15.12.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 23.08.2021

©Telif Hakkı 2022 Türk Uyku Tıbbı Derneği / Türk Uyku Tıbbı Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

kas ağrıları için 2011 yılında fenprobamat 400 mg/gün + parasetamol 400 mg/gün içeren preparat başlandığı, 9 yıldır her gün kullanmakta olduğu öğrenildi.

Özgeçmişinde 40 paket-yıl sigara kullanımı mevcuttu. Nörolojik muayenesinde bir patoloji saptanmadı.

Laboratuvar incelemeleri: Epworth uykululuk skalası skoru (EUS): 19/24, vücut kitle indeksi: 20 kg/m<sup>2</sup>. Rutin hemogram, tiroid uyarıcı hormon, ferritin, vitamin B12 tetkiklerinde bir patoloji saptanmadı. Birinci polisomnografi (PSG) incelemesinde; uyku latansı: 6,5 dk, REM latansı: 56 dk, uyku etkinliği: %90,5, uyku devamlılığı: %92,4, uyanma sıklığı: 8 kez/gece, REM epizodu: 3/gece. Apne-hipopne indeksi (AHI): 25,3/st, minimum O<sub>2</sub> satürasyonu: %88 olarak belirlendi (Grafik 1). PSG sonrasında AHI: 25,3/st çıkması nedeni ile çoklu uyku latans testi (ÇULT) yapılmadı. Takipte fenprobamat ilacı kesildikten sonra kontrol PSG planlandı. İkinci PSG incelemesinde uyku latansı 13,5/dk, uyku etkinliği %66,1, REM epizodu 4/gece, AHI: 6/st, minimum O<sub>2</sub> satürasyonu %89 olarak belirlendi (Grafik 2).

## Tartışma

GAU, etiyolojik spektrumu geniş olması mortatilitate nedeni olabileceği gibi hayat kalitesinin düşmesi, iş performansı ve kazalara neden olarak bireysel ve toplumsal kalitatif ve kantitatif bir çok kayıplara neden olmaktadır (6-8).

GAU'nun sübjektif ve objektif şekilde ölçülebilmesi bazı testler ile mümkündür. Elektroensefalografi, PSG ve ÇULT objektif yöntemler iken, EUS ve Stanford uykululuk skalası en sık kullanılan sübjektif testlerdendir (9,10).

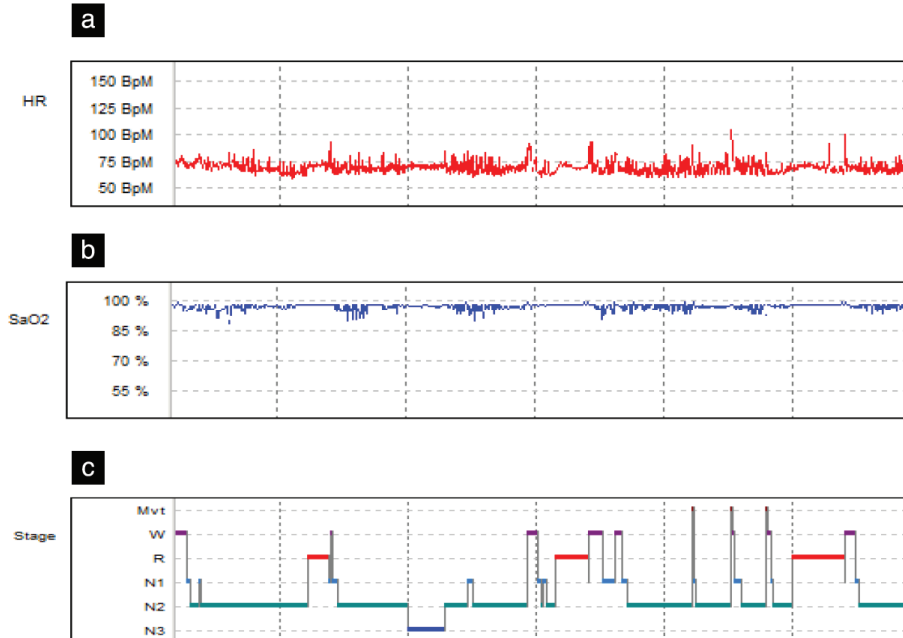
Hastamızda GAU nedenini irdelemek için PSG incelemesi ve gece kaydı sonrası, PSG sonucuna göre gerekirse ÇULT yapılması

planlandı. Hastanın semptomlarının başlama yaşı ve öyküsü göz önüne alındığında idiyopatik hipersomniler düşünülmedi. Bununla birlikte öyküsü uygun olmamakla birlikte nadir de olsa ayırıcı tanıda tip 2 narkolepsiyi dışlamak için ÇULT planlanmıştır. İlk gece PSG'de AHI: 25,3/st çıkması nedeni ile ÇULT yapılmadı. Uykululuğa neden olabilecek metabolik ve sistemik hastalık bulgularının olmaması ya da ileri yaşta ortaya çıkabilecek olan kognitif bozukluklarla birlikte gösteren sirkadiyen ritim bozukluğuna klinik bulguların olmaması nedeni ile bu etiyojiler dışlandı.

Hastamızda EUS 19/24 olarak belirlenmişti. EUS sübjektif bir inceleme yöntemi olup, obstrüktif uyku apneli (OUAS) hastaların AHI ağırlığı ve satürasyon düşüklüğü ile net olarak örtüşmediği ancak ÇULT ile korele olduğu bilinmektedir (11). EUS aynı zamanda akut gelişen uykululuk hali için de kullanılamamaktadır (12). Hastamızda AHI: 25,3/st olup, EUS skorunun oldukça yüksek olduğu görülmüştür.

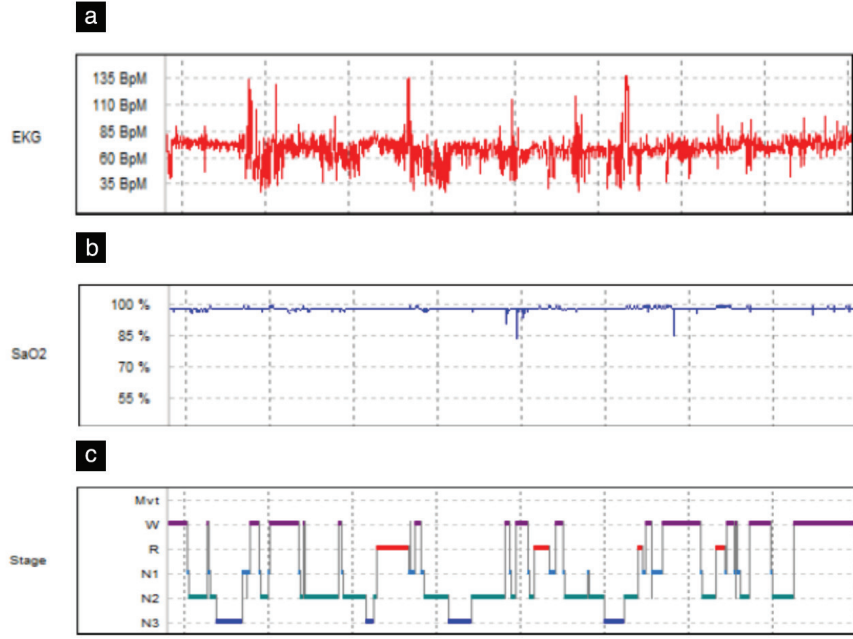
Hastanın yakınmalarının başladığı dönem için kesin bir süreç tanımlaması ve 9 yıl süre ile yakınmalarında progresyon ya da dalgalanma göstermemesi, yeni eşlikçi semptom eşlik etmemesi nedeni ile yakınmaların kullanmakta olduğu ilaç ile ilişkili olduğu düşünüldü.

İlaçların çoğunun sedatif etki oluşturarak (13), hava yolu kaslarını, uyku ilişkili solunum kaslarını indirekt yolla gevşetmesi ya da üst hava yolları ile interkostal kaslar ve diyafragmatik kasların koordinasyonsuz çalışmasını tetiklemesi (14), bazı hipnosedatiflerin ise karbondioksite yanıtı baskılayıp, üst hava yolu kaslarının gevşemesi (15,16) ile OUAS'ye neden olabileceği, sonrasında GAU hali ile sonuçlanabileceği bilinmektedir.



**Grafik 1.** Fenprobamat tedavisi altında yapılan polisomnografik inceleme ait histogramlar  
Birinci PSG'de nabız (a), oksijen satürasyon (b) uyku evreleri (c) histogramları

PSG: Polisomnografi



**Grafik 2.** Fenpropionat tedavisi kesildikten sonra yapılan polisomnografik inceleme ait histogramlar  
İkinci PSG’de nabız (a), oksijen saturasyonları (b) uykü evreleri (c) histogramları

PSG: Polisomnografi, EKG: Ekokardiyografi

Miyorelaksan ilaçlar, kas ağrıları ve spastisite nedeni ile nöroloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon, ortopedi ve beyin cerrahisi kliniklerinde sıkça kullanılmaktadır. Santral etkili kas gevşeticiler, santral sinir sisteminde internöronal sinaps geçişlerini engelleyerek kas gevşetici etkilerini oluşturmaktadırlar (17). Bunların arasında sık kullanılan ilaçlar ise; baklofen, siklobenzaprin, karisoprodol, meprobamat, metokarbamol, klorzoksazon, metoksalon, orfenadrin, benzodiazepinler ve tizanidin bulunmaktadır.

Fenpropionat santral etkili, sedatif, anksiyolitik ve antikonvülzan etkileri olan bir kas gevşeticidir. Etki mekanizması meprobamat ile benzerdir. Kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte, hayvan deneylerinde santral sinir sisteminde GABA-A reseptörlerine bağlanarak retiküler formasyondaki ve spinal kordda nöronal iletiyi azaltıp sedasyona ve diğer etkilerine neden olduğu gösterilmiştir. Amerika’da 1960’larda kısa etkili anksiyolitik olarak kullanılmaya başlandıysa da, sonrasında sedatif ve bağımlılık yapıcı etkilerinin keşfedilmesiyle kullanımı azaltılmıştır (18,19). Hastamızın servikal bölgede disk hernisi ve kas ağrıları için 2011 yılından beri fenpropionat 400 mg/gün kullanmakta olduğu öğrenildi. GAU yakınmaları benzer tarihte başlamıştı. PSG sonrası gerekli öneriler sonrası hasta ilaçlarını kesti. Takipte uyku bozukluğu yakınmasının kalmadığı (EUS: 2/24) ancak boyun ağrıları nedeni ile sık uyandırdığı öğrenildi.

Sonuç olarak özellikle ileri yaşta, GAU yakınmasıyla başvuran hastalarda, ilaçların ayrıntılı sorgulanması ve reseptör düzeyinde etkilerinin gözden geçirilmesi, özellikle benzodiazepin ve

türevlerinin başta olmak üzere, yaşlı grupta kullanıldığında yan etkileri konusunda dikkat edilmesi gerekmektedir.

#### Etik

**Hasta Onayı:** Hastanın uyku laboratuvarı kayıtlaması ve kayıtlamaların eğitim ve akademik amaçlı kullanılabilir olduğuna dair onamı mevcuttur.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: K.A.K., Konsept: K.A.K., Dizayn: K.A.K., B.Y., Veri Toplama veya İşleme: B.Y., Analiz veya Yorumlama: K.A.K., B.Y., Literatür Arama: B.Y., Yazan: B.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

#### Kaynaklar

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2014.
2. Yavuz S, Kandığer a, Sayın AA. Gündüz Aşırı Uyküluluğu. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2016;8:114-32.
3. Pagel JF. Excessive daytime sleepiness. Am Fam Physi-cian 2009;79:391-6.
4. Novak M, Shapiro CM. Drug-Induced Sleep Disturbances Focus on Nonpsychotropic Medications. Drug Saf 1997;16:133-49.

5. Pagel JF. Medications that Induce Sleepiness. In: Chiong TL, (ed). *Sleep: A Comprehensive Handbook*. John Wiley & Sons, Inc 2005. <https://doi.org/10.1002/0471751723.ch24>
6. Mulgrew AT, Ryan CF, Fleetham JA, Cheema R, Fox N, Koehoorn M, Fitzgerald JM, Marra C, Ayas NT. The impact of obstructive sleep apnea and daytime sleepiness on work limitation. *Sleep Med* 2007;9:42-53.
7. Uehli K, Mehta AJ, Miedinger D, Hug K, Schindler C, Holsboer-Trachsler E, Leuppi JD, Kunzli N. Sleep problems and work injuries: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2014;18:61-73.
8. Sleep in America 2009 poll highlights & key findings. National Sleep Foundation. 2009. <https://www.sleepfoundation.org/wp-content/uploads/2018/10/2009-POLL-HIGHLIGHTS.pdf>
9. Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, Hirshkowitz M, Daniel LL, Bailey D, Berry RB, Kapen S, Kramer M; Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep* 2005;28:113-21.
10. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
11. Kendzerska TB, Smith PM, Brignardello-Petersen R, Leung RS, Tomlinson GA. Evaluation of the measurement properties of the Epworth sleepiness scale: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2014;18:321-31.
12. Kapur VK, Baldwin CM, Resnick HE, Gottlieb DJ, Nieto F. Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep* 2005;28:472-7.
13. Shukla G, Gupta A, Agarwal P, Poornima S. Behavioral effects and somnolence due to levetiracetam versus oxcarbazepine - a retrospective comparison study of North Indian patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016;64:216-8.
14. Bassetti CL, Gugger M. Sleep disordered breathing in neurologic disorders. *Swiss Med Wkly* 2002;132:109-15.
15. Vaughn BV, D'Cruz OF. Obstructive sleep apnea in epilepsy. *Clin Chest Med* 2003;24:239-48.
16. Takhar J, Bishop J. Influence of chronic barbiturate administration on sleep apnea after hypersomnia presentation: case study. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:321-4.
17. Vardanyan VJ, Hruby V. Muscle Relaxants. *Synthesis of Essential Drugs* 2006;209-18. <https://doi.org/10.1016/B978-044452166-8/50015-7>
18. Tulunay FC, Onaran HO, Ergün H, Ucar A, Usanmaz S, Embil K, Tulunay M. Pharmacokinetics of phenprobamate after oral administration to healthy subjects. *Arzneimforschung* 1998;48:1068-71.
19. <https://www.chemeurope.com/en/encyclopedia/Phenprobamate.html>. Son erişim tarihi: 03.02.2022