



T.C.

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YENİ KUŞAK ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN
KLİNİK ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİLERİ**

Dr. Necla YÜCE

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2009



T.C.

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YENİ KUŞAK ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN
KLİNİK ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİLERİ**

Dr. Necla YÜCE

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mehmet Sait OKAN

BURSA – 2009

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	38
Bulgular.....	42
Tartışma ve Sonuç.....	68
Kaynaklar.....	86
Ekler.....	93
Teşekkür	94
Özgeçmiş	95

ÖZET

Epilepsi, aileleri ve hekimleri sıkıntıya düşüren tüm yaş gruplarını etkileyen ve çocukluk çağının sık rastlanan kronik nörolojik hastalığıdır. Epilepsi tedavisi, nöbetlerin durdurulmasını veya kontrolünün sağlanmasını ile aynı zamanda uygun maliyetli yaklaşımı ve ilaçların yan etkilerinin önlenmesini kapsamaktadır. Günümüzde de çok sayıda ilacın varlığına ve iyi tıbbi bakıma rağmen epileptik hastaların önemli bir bölümü nöbetlerden kurtulmuş değildir. Pratikte bu dirençli olgular da bazen ilacın yüksek dozda kullanımı tercih edilmekte veya birkaç ilaç beraber kullanılmakta bunların da yan etkisi fazla olmaktadır. Bu da hastanın yaşam kalitesini azaltmakta, maliyeti arttırmakta ve yüksek morbiditeye yol açabilmektedir.

Çocuklarda aktif olarak kullanılan bu ilaçlara bağlı; santral sinir sistemi, retiküloendotelial sistem ve kemik iliği, gastrointestinal sistem, hepatobilyer sistem, deri ve kutanöz dokular, motor hareket bozuklukları, uyku bozukluğu, duyu durumu ve ruh hali değişikliği, allerjik ve kozmetik birçok yan etkiler olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmamızın amacı; epilepsili çocuklarda yeni kuşak antiepileptik tedavilerin klinik etkinliği, eski ve yeni kuşak antiepileptiklerin monoterapi ve politerapi olarak karşılaştırılması ve çocuklarda yeni kuşak antiepileptiklerin klinik ve labaratuvar yan etkilerinin gözden geçirilmesidir.

Çocuk Nöroloji Bilim Dalı polikliniğinden 01.01.2007 – 01.01.2009 tarihleri arasında epilepsi tanısıyla izlenen 630 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Yeni kuşak antiepileptik ilaç ile kombine tedavi alan 309 hasta ile tek bir eski kuşak antiepileptik ilaç ile monoterapi alan 181 hasta olmak üzere toplam 490 hasta çalışmaya alındı. Hastalarımızın 274'ü (%55,9) generalize epilepsi, 170'i (%34,6) parsiyel epilepsi, 36'sı (%7,3) epileptik sendrom ve 10'u (%2) sınıflandırılmayan epilepsi tipine sahipti. Hastaların demografik ve karakteristik özellikleri, muayene bulguları, labaratuvar ve radyolojik tetkik sonuçları incelenerek, dosyalardaki kayıtlardan, hastalar ve ailelerinden tedavilerin etkinliği ve yan etkileri

hakkında bilgiler alındı. Bu iki grubun verileri için değişkenler arasındaki ilişkiler SPSS 16.0 istatistik programı kullanarak incelendi.

Hastalarımızın (180 hasta) % 36.7'sinde klinik yan etki gelişti. Bunların 117'si eski kuşak antiepileptik tedavi, 63'ü ise yeni kuşak antiepileptik tedavi alırken gelişti. Sistemik ve lokal yan etkiler arasında, MSS'ne ait yan etkiler 108 hastada (%22) gelişti. Diğer sık rastlanan yan etkiler ise gastrointestinal sistem (%16.7) yan etkileri ile ruh hali ve davranış değişiklikleri (%16.5) ve deri allerjik yan etkileri (%15.5) idi. Valproik asit kullanan hastalarımızda %24.3, karbamazepin kullananlarda %25.7, fenobarbital ile %23.4, fenitoin ile %20 gibi benzer oranlarda yan etki gelişirken, yeni kuşak antiepileptiklerden; lamotrijine bağlı %22.6, topiramata bağlı %15.8, levetirasetama bağlı %22.8 ve vigabatrine bağlı %23.8 oranında yan etki geliştiği gözlemlendi. Ayrıca eski kuşak antiepileptiklerin (26.6±13.6 ay) kullanılma süreleri yeni kuşak AEİ kullanılma (18.1±11.4 ay) süresine göre uzun ve istatistiksel anlamlı idi (p:0.042). İlaçların epilepsi tedavisindeki etkinlikleri; eski kuşak antiepileptiklerden valproik asit ile %71.5, fenobarbital ile %67.8, fenitoin ile %64.9 ve karbamazepin ile de %62.7 oranında çok iyi nöbet kontrolü (%75 ve üzerinde nöbet kontrolü) sağlanırken, yeni kuşak antiepileptiklerden; topiramata ile (%59.6), lamotrijin ile (%57.1), vigabatrin ile %52.3 ve levetirasetam ile %49.9 oranında çok iyi nöbet kontrolü (%75 ve üzerinde nöbet kontrolü) elde edildi.

Çalışmamızın sonunda yeni kuşak antiepileptiklerin klinik uygulama süreleri eski kuşak antiepileptik ilaçlara göre daha kısa olduğunu görmekteyiz. Belki bu nedenle yan etki potansiyellerini düşük saptadık. Ancak uzun vadeli yan etkilerinin artacağını düşünmekteyiz ve bu yönden kıyaslanmalarının şimdilik zor olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: Çocuk, epilepsi, yeni antiepileptik, yan etki.

SUMMARY

Clinic Effect and Side Effects of New Antiepileptic Drugs

Epilepsy is a neurological disease common among children as well as all age group and put strains on both families and doctors. Epilepsy treatment aims at preventing or controlling the seizures besides applying a convenient cost while reducing the side effects of the drugs. Most of the patients with epilepsy still suffer from seizures despite a wide variety of the antiepileptic drugs and proper medical care.

In serious cases, the preferred method is sometimes to increase the dosage or use several drugs simultaneously in practice thus resulting more side effects. As a result, the quality of the patient's life spoils, the cost of the treatment increases and therefore high morbidity may be resulted. The adverse effects of these drugs used by children involve disturbance of central nerve system, reticuloendothelial system and bone marrow, gastrointestinal system, hepatobiliary system, skin and cutaneum tissue, disturbance of motor system, sleep disorder, mood disorder and emotional state alterations, allergic and cosmetics side effects.

This study will evaluate the clinical effectiveness of the antiepileptic treatments of children with epilepsy, the comparison of new and old types of antiepileptic drugs on the basis of monotherapy and polytherapy, and monitoring the clinical and laboratory side effects of new antiepileptic drugs used by the children.

Between 01.01.2007 and 01.01.2009, the files of 630 patients with epilepsy in Department of Child Neurology were studied retrospectively. 409 patients were analyzed and 309 of them used new antiepileptic drugs with combined treatment while 181 of those used one type of antiepileptic drug with monotherapy. 274 (55.9%) patients suffered from generalized epilepsy, 170 (34.6%) partial epilepsy, 36 (7.3%) epileptic syndrome, and 10 (2%) of them suffered from unknown epilepsy type. We analyzed the demographic

and characteristics features, findings resulted from examinations, the results of laboratory and radiology tests of the patients and we obtained data related to the effectiveness of the treatment and side effects from the families of the patients and thorough their files. SPSS 16.0 was administered to analyze the relations between the variables. 36.7% (180 patients) of the patients developed clinical side effects. While 117 patients using old antiepileptic treatment developed side effects, side effects occurred in 63 patients with new antiepileptic drug treatment. Side effects of MSS developed in 108 (22%) among systemic and local side effects. Gastrointestinal side effects (16.7%), side effects regarding alterations of emotional and behavioral states (16.5%) and allergic side effects on skin (15.5%) consist of other common effects. It was observed that 24.3% side effects occurred in patients using valproic acid, 25.7% in patients using carbamazepin, 23.4% in those using phenobarbital and 20% in those using phenytoin and among new antiepileptic drugs lamotrigine developed 22.6% side effects, topiramate 15.8%, levetiracetam 22.8% and vigabatrin 23.8% respectively. Also, the amount of time with respect to old antiepileptic drugs (26.6 ± 13.6 months) was significant and longer statistically when compared to that of new AEI drugs (18.1 ± 11.4 months) ($p:0.042$). The effectiveness of the drugs in the treatment is as following; among old antiepileptic drugs, valproic acid provided 71.5%, phenobarbital 67.8%, phenytoin 64.9%, carbamazepin 62.7%, resulting in an effective seizure control (75% and over seizure control); on the other hand, among new antiepileptic drugs, topiramate did 59.6%, lamotrigine 57.1%, vigabatrin 52.3%, levetiracetam 49.9%, resulting in controlling the seizure effectively (75% and over seizure control).

We can conclude that evaluation of comparison related to the long term side effects of old and new antiepileptic drugs is difficult at present although it looks that new antiepileptic drugs has little side effects since the clinical administration time of the new drugs is shorter when compared to that of old drugs.

Key words: Child, epilepsy, new antiepileptic drugs, side effects.

GİRİŞ

Beyindeki bir gurup nöronun kontrolsüz, istemsiz, düzensiz, aşırı, anormal, hipersenkron elektriki boşalımı konvülsiyon veya nöbet olarak isimlendirilir. Konvülsiyonlar bazen bir kez olup daha sonra hiç görülmezken bazı durumlarda tekrarlayıcı olabilir. Konvülsiyonların devamlı ve tekrarlayıcı bir karakter kazanması EPİLEPSİ olarak adlandırılır

Epilepsi, aileleri ve hekimleri sıkıntıya düşüren tüm yaş gruplarını etkilemekle beraber çocukluk çağının sık rastlanan kronik nörolojik hastalığıdır. Toplumdan topluma değişmekle birlikte epilepsi insidansı yılda 20-50/100.000 olarak bildirilmektedir. Aktif epilepsi prevalansı ise 4-10/1000 olarak verilmektedir. Etyolojide birçok neden sayılabilirken çocukluk çağı epilepsilerinin önemli bir kısmında da sebep bulunamamaktadır.

Epilepsinin beyinle ilişkili olduğu ilk olarak Hipokrat (MÖ 460-377) tarafından belirtilmiş olsa da medikal tedaviye ilk kez 1850'lerde bromid'in kullanımıyla başlanmıştır. Epilepsinin etyopatogenezinin hızla aydınlatılması ve bilim adamlarının çalışmaları sonucunda antiepileptik ilaçların sayısı da giderek artmıştır (1). Eski kuşak antiepileptik ilaçların uzun yıllar kullanılmasına rağmen ilaçlara dirençli nöbetler karşısında yeni arayışlara girilmiştir. Özellikle son 16 yılda değişik etki mekanizması ve farmakolojik özelliği olan çok sayıda yeni antiepileptik ilaç kullanılmaya başlanmıştır. Erişkinlerde daha fazla tecrübe edilen ancak çocuk epilepsi hastalarında da giderek yaygın kullanılmaya başlanan bu ilaçlar 'Yeni kuşak antiepileptikler' olarak bilinmektedir.

Epilepsi tedavisi, nöbetlerin durdurulmasını veya kontrolünün sağlanmasını ile aynı zamanda uygun maliyetli yaklaşımı ve ilaçların yan etkilerinin önlenmesini kapsamaktadır. Tedavi seçimi sırasında hastanın yaşı, epilepsinin tipi, nöbetin şekli, eşlik eden sistemik ve sendromik hastalıklar veya ilave organ patolojisinin olup olmaması göz önünde bulundurulmalıdır.

Günümüzde de çok sayıda ilacın varlığına ve iyi tıbbi bakıma rağmen epilepsi hastalarının önemli bir bölümü nöbetlerden kurtulmuş değildir. Bu

hastalarının yaklaşık %30'unun nöbetleri büyük ölçüde ilaçlara yanıtıdır. Ayrıca bu ilaçlara uyum (tolerabilite) konusunda bazı sorunlarda bulunmaktadır. Pratikte dirençli olgular da bazen ilacın yüksek dozda kullanımını tercih edilmekte veya birkaç ilaç beraber kullanılmakta bunların da yan etkisi fazla olmaktadır. Bu da hastanın yaşam kalitesini azaltmakta, maliyeti arttırmakta ve yüksek morbiditeye yol açabilmektedir. Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçların klinik etkinliğini ve yan etkileri yetişkin hastalarda daha iyi değerlendirilirken çocuk yaş grubunda, bu değerlendirme çocuğun sıkıntılarını ifade edememesinden dolayı yetişkinlerdeki kadar kolay değildir. Ayrıca aynı ilaçlar erişkinlerde ve çocuklarda farklı klinik yanıtlara ve yan etkilere neden olabilmektedir. Bu yan etkiler sistemik veya lokal, kısa veya uzun süreli olabilir, ayrıca ilaçta doz azaltımına hatta ilacın değiştirilmesine neden olabilir.

Çocuklarda aktif olarak kullanılan bu ilaçlara bağlı; santral sinir sistemi, retiküloendotelial sistem ve kemik iliği, gastrointestinal sistem, hepatobiliyer sistem, deri ve kutanöz dokularda yan etkiler, motor hareket bozuklukları, uyku bozukluğu, duyu durumu ve ruh hali değişikliği, allerjik ve kozmetik birçok yan etkilerinin olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmamızın amacı; epilepsili çocuklarda yeni kuşak antiepileptik tedavilerin klinik etkinliği, eski ve yeni kuşak antiepileptiklerin monoterapi ve politerapi olarak karşılaştırılması ve çocuklarda yeni kuşak antiepileptiklerin klinik ve laboratuvar yan etkilerinin gözden geçirilmesidir.

Epilepsi

Epilepsi, insanlık tarihinin başlangıcından beri bilinmektedir ve İsa'nın nöbetleri olan bir çocuğa şifa vermesi ile İncil'de, Shakespeare'nin Othello'su gibi teatral karakterler ile edebiyatta kendine yer bulmuştur. Ayrıca Dostoyevski ve Van Gogh gibi büyük sanatçılarda bulunup onları etkilemiştir (2). Bunun yanı sıra St. Paul, Jan Darc ve Marthin Luther gibi dini düşünürleri etkilediği için epilepsinin batılı medeniyetler üzerinde katkısı olduğu düşünülmektedir (3).

Epilepsi tüm dünyada yaygın bir sağlık sorunudur. Gelişmekte olan ülkelerde yaşa göre genel epilepsi insidansı yılda 20–50/100.000 kişi olup ömür boyu kümülatif epilepsi sıklığı ise %3-4'dür. Prevalansı ise yaklaşık 4-10/1000 olarak bildirilmiştir. Epilepsi yaşamın uç noktaları diyebildiğimiz çocukluk dönemi ve ileri yaşlarda sık görülmektedir. Bu sıklık yaşamın ilk yılında en yüksek seviyede olup, daha sonraki yıllarda giderek azalma göstermektedir (1, 4). Epilepsi insidansı çocuklarda 3–6/1000 gibi yüksek orandadır (5, 6).

Türkiye' de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji bilim dalı tarafından 1995 yılında çocuklarda nörolojik hastalıkların prevalansının araştırıldığı 559 çocuk hastanın alındığı çalışmada epilepsi prevalansı % 0.9 olarak bulunmuştur (7). Yine Türkiye' de yapılan başka bir çalışmada ise epilepsi prevalansı %0.8 olarak bulunmuştur (8).

Konvülsiyon ve epileptik olayları incelerken; özellikle hastanın iyi gözlenmesi, ilk nöbetin ne zaman başladığı, hangi şartlarda geldiği (yaşı, ateşin eşlik edip etmediği, uykuda veya uyanıkken olduğu, ağlayıp ağlamadığı, prodromal semptomlar, aura, uyarıcı faktörler, nöbetin süresi ve sıklığı) ayrıntılı bir biçimde öğrenilmeli ayrıca hastaya daha önceden tedavi başlandıysa kullanılan ilaçlar ve dozları, kullanım şekilleri, tedaviye alınan yanıt, izlem süresi bilinmelidir. Hastanın aile hikayesi ve gelişim öyküsü de dahil özgeçmişini araştırılmalıdır. Fizik ve nörolojik muayene, gelişimsel testler ayrıntılı olarak yapılmalıdır.

Çocuklarda epilepsi insidansının yüksek olmasının gelişimsel faktörler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çocukluk ve ergenlik döneminde epilepsi geçirenler tipik olarak tıbbi ve eğitimsel komplikasyonlarla karşı karşıya kalmakta ve nöbetleri nedeni ile sosyal zorluklar yaşamaktadır (9).

Etiyoloji

Epilepsi ve nöbetlerin patogenezi anlamada ilerlemeler olmasına rağmen insanlarda epilepsinin hücresel temeli hala aydınlatılamamıştır. Epileptogenez; hastalığın klinik bulguları öncesinde oluşarak beyni kendiliğinden tekrarlayıcı nöbetlere eğilimli kılarken epilepsiyi tedaviye dirençli hale getiren patolojilerdir. Epilepsinin temel nedenleri üzerinde yapılan çalışmalar epileptogenezde farklı mekanizmaların etkili olduğunu göstermiştir (10, 11).

Başlangıçta genetik malformasyonlar, kafa travmaları, inme ve enfeksiyonlar gibi hasarlar epileptogeneze neden olurken, bunu sessiz bir dönemden sonra tekrarlayan nöbetler izlemektedir (12).

Popülasyon bazlı çok sayıda çalışmada epilepsi ile ilgili spesifik etiyolojik risk faktörleri tanımlanmakla birlikte vakaların %70'inde herhangi bir sebep bulunamamıştır (13, 14). Yaşamın ileri dönemlerinde görülen epilepsi ile çocukluk çağı epilepsilerinin risk faktörleri arasında farklılık mevcuttur (15). Çocukluk çağı epilepsileri için risk faktörleri arasında kafa travması, perinatal hipoksi, konjenital yapısal bozukluklar, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu, metabolik bozukluklar, birçok akut ve kronik sistemik hastalıklar ve febril konvülsiyonlar sayılabilir (16, 23).

Epilepsi etiyojisinde genetik faktörlerinde katkısı son zamanlarda çok daha iyi anlaşılmıştır (24-26). Ülkemizde de yaygın olan akraba evliliği, epilepsi dahil monogenik resesif hastalıkların insidansında artışa neden olabilmektedir .

Sınıflama

Etiyolojilerine göre epileptik nöbetler; idiyopatik, kriptojenik ve semptomatik olarak sınıflanabilir (27). Anatomik olarak lokalize edildiğinde ise; temporal lob, frontal lob, parietal lob ve oksipital lob epilepsileri olarak ayrılabilir (28). Epilepsilerde prognoz, etiyoloji, klinik seyir ve dolayısı ile tedavi yaklaşımının çok farklı olacağı dikkate alındığında tek başına semiyolojik ve anatomik sınıflama yetersiz kalmaktadır (29, 30). Bu nedenle Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği (ILAE–International League Against Epilepsy) birçok kez epilepsi sınıflaması yapmış ve zaman zaman da bu

sınıflamaları düzenleme gereksinimi duymuştur. Tüm dünyada kabul görmüş bu sınıflamalar; ILAE-1981 ve ILAE-1989 yıllarında düzenlenmiştir. Klinik tecrübelerin artmasıyla; epilepsi tiplerinde tedavilerin çok farklı olduğu gerçeğine ulaşılmca fokal epilepsilere yaklaşımı kolaylaştıran 2001 sınıflaması yapılmıştır (31).

ILAE-2001 Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması

Bebeklik ve Çocukluk Çağının İdyopatik Fokal Epileptik Sendromları

- Bening infantil nöbetler
- Santro-temporal dikenlerle giden bening çocukluk çapı epilepsisi
- Erken başlangıçlı çocukluk çağı bening oksipital lob epilepsisi (Panayiotopoulos tipi)
- Geç başlangıçlı çocukluk çağı bening oksipital lob epilepsisi (Gastaut tipi)

Ailesel Fokal Epilepsiler

- Selim ailesel yenidoğan nöbetleri
- Selim ailesel süt çocuğu nöbetleri
- Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi
- Ailesel temporal lob epilepsisi
- Değişken odaklı ailesel fokal epilepsi

Semptomatik Fokal Epilepsiler

- Limbik epilepsiler
 - Hipokampal skleroz ile giden mezial temporal lob epilepsisi
 - Özgül etiyolojilere bağlı mezial temporal lob epilepsisi
 - Diğer tipler
- Neokortikal epilepsiler
 - Rasmussen sendromu
 - Hemikonvülsiyon-hemipleji sendromu
 - Diğer tipler
 - Bebeklik döneminin yer değiştiren parsiyel nöbetleri

İdiyopatik Generalize Epilepsiler

- Bebeklik döneminin selim myoklonik epilepsisi
- Miyoklonik absanslarla giden epilepsi
- Miyoklonik-astatik nöbetlerle giden epilepsi
- Çocukluk çağı absans epilepsisi
- Çeşitli fenotiplerin görülebildiği idiyopatik generalize epilepsiler
 - Juvenil absans epilepsi
 - Juvenil myoklonik epilepsi
 - Yalnızca generalize tonik-klonik nöbetlerle giden epilepsi
- Febril nöbet artı generalize epilepsiler

Refleks Epilepsiler

- İdiyopatik ışığa duyarlı oksipital lob epilepsisi
- Diğer görsel duyarlı epilepsiler
- Primer okuma epilepsisi
- İrkilme Epilepsisi

Epileptik Ensefalopatiler

- Erken miyoklonik ensefalopati
- Ohtahara sendromu
- West sendromu
- Dravet sendromu
- İlerleyici olmayan ensefalopatilerdeki miyoklonik status
- Lennox-Gastaut sendromu (LGS)
- Landau-Kleffner sendromu
- Yavaş dalga uykusunda sürekli diken-dalgı epilepsi
- Hypothalamic (gelastic) epilepsi

İlerleyici Miyoklonik Epilepsiler

- Seroid lipofuksinozis
- Sialidoz
- Lafora hastalığı
- Unverricht-Lundborg hastalığı
- Miyoklonik epilepsi ve ragged red fiber (MERRF)

- Dentatorubropallidoluysian atrofi
- Diğer

Epilepsi Tanısını Gerektirmeyen Epileptik Nöbetler ile Giden Durumlar

- Bening yenidoğan nöbetleri
- Febril nöbetler
- Refleks nöbetler
- Alkol çekilme nöbetleri
- İlaç ilişkili nöbetler
- Erken posttravmatik nöbetler
- Tek nöbet veya izole küme nöbetler
- Seyrek tekrarlayan nöbetler

Epileptik nöbetler klinik özelliklerine göre generalize ve fokal olmak üzere iki temel gruba ayrılmıştır (32). Epilepsili hastalarda nöbet tipinin tanımlanması tedavinin planlanması ve prognozun belirlenmesi açısından önemlidir. Parsiyel başlangıçlı nöbetler, beraberinde generalize nöbetler olsun olmasın en sık görülen nöbet tipi olup prognozu generalize epilepsiden daha kötüdür (33-35). Bu nedenle nöbet tiplerine görede sınıflamadan da faydalanmak gereklidir.

Epileptik Nöbetlerin Uluslararası (ILAE) Sınıflaması (1989)

I. Parsiyel (Lokal, Fokal) Nöbetler

A. Basit Parsiyel Nöbetler (Bilinç bozukluğu yoktur)

1. Motor semptomlu nöbetler
2. Somatosensoriyel veya özel duysal semptomlu nöbetler
3. Otonomik semptom veya bulguları olan nöbetler
4. Psşik semptomlu nöbetler.

B. Kompleks Parsiyel Nöbetler (Bilinç bulanıklığı vardır)

1. Basit parsiyel başlangıçlı bilinç bulanıklığının izlediği nöbetler
2. Başlangıçtan itibaren bilinç bulanıklığı olan nöbetler

C. Sekonder Generalize Olan Parsiyel Nöbetler

1. Basit parsiyel şeklinde başlayıp generalize olan nöbetler
2. Kompleks parsiyel şeklinde başlayıp generalize olan nöbetler

3.Basit parsiyel şekilde başlayıp, kompleks parsiyele dönüşüp generalize olan nöbetler.

II. Generalize Nöbetler (Konvülsif veya Nonkonvülsif)

- A. Absans nöbetler
- B. Myoklonik nöbetler
- C. Tonik nöbetler
- D. Klonik nöbetler
- E. Atonik nöbetler
- F. Tonik-klonik nöbetler

III. Sınıflandırılmayan Epileptik Nöbetler

Fizyopatoloji

Beyinde epileptik boşalmaların başlamasına, yayılmasına ve durmasına neden olan spesifik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Öne sürülen görüşler şöyle özetlenebilir.

1. Nöronlarda iyonik iletide bir bozukluğa yol açabilecek kanal değişiklikleri; (voltaja bağımlı Na⁺ kanalları)

2. İnhibitör yetersizliğe ya da eksitator fazlalığa yol açacak anormal nörotransmitter sentezi; (GABA ve Glutamat)

3. Nöronların ve glial hücrelerinin, genetik kontrollü hücre içi enzim yetersizliğinin olması (iyon pompalama ve repolarizasyon işlemleri gerçekleşemez).

Bu mekanizmaların hiçbiri tam olarak kanıtlanamamış olsa da antiepileptik ilaç çalışmalarında yol gösterirler.

Epilepsi Tedavisi

Etiyolojinin aydınlatılamaması ve patofizyolojik mekanizmaların tam anlaşılabilmesi nedeniyle, epilepsi tedavisine yaklaşım, epilepsiye yol açan nedenlerin ortadan kaldırılması ve antiepileptik ilaç kullanımı, ketojenik diyet, vagal uyarım ve epilepsi cerrahisi şeklinde olmaktadır (36,38,40). Antiepileptik ilaçlar epileptogenezis boyunca beyin dokusunda gelişmiş olan uyarılabilirliği azaltmakla birlikte, patolojik hücreler üzerinde inhibisyonu artırmak suretiyle nöbetlerin oluşmasını önlemektedirler (41,42).

Antiepileptik ilaçlarla (AEİ), esas olarak merkezi sinir sistemine zarar vermeden ve solunumu deprese etmeden epileptik nöbetlerin baskılanması hedeflenmektedir (43).

Epilepsi tedavisinde etkinliği bilinen en eski ilaçlardan, bromürlerden başlanarak birçok madde, 1858'den günümüze kadar antikonvülsan olarak kullanılmaktadır. Özellikle 1937'den sonra hızlanan araştırmalar ile nöbet tiplerine göre etkili antikonvülsanlar tedavide yerini almaya başlamıştır (44). Bu çalışmaların öncüsü olarak, Parke Davis tarafından geliştirilmiş bir hayvan nöbet modeli kullanılarak, difenilhidantoinin (fenitoin) antiepileptik özellikleri irdelenmiştir. Trimetadion, etosüksimit, karbamazepin ve valproik asit gibi diğer antikonvülsan ilaçlar, 1938'den sonra kullanıma girmiştir. Ancak bu ilaçların ciddi yan etkilerinin çıkmaya başlamasıyla hem yeni ilaçların kabul görmesinde hemde kullanılmakta olan ilaçların güvenilirliği konusunda sıkıntılar olmuştur. İşte tüm bu nedenlerden dolayı 1978'den 1993'e kadar hiçbir yeni antikonvülsan ilaç Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmamıştır (45). Buna karşın son 16 yılda kullanımına başlanan birçok yeni ilaç hakkında da klinik deneyimler atmaya başlamıştır.

Günümüzde 20'den fazla ajan antiepileptik ilaç olarak kullanılmaktadır. Eski kuşak ilaçlar 'fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, valproik asit, benzodiazepinler' ve yeni kuşak ilaçlar 'okskarbazepin, lamotirijin, vigabatrin, tiagabin, topiramet, gabapentin, levatirasetam' olarak bilinmektedir (Tablo-1).

Antiepileptik ilaçları sekiz değişik kimyasal gruba ayırarak incelemek mümkündür (46).

- Üreit yapısı taşıyan bileşikler (Barbitüratlar, Hidantoin grubu, Oksazolidindion grubu, Etosüksinimit)
- Benzodiazepinler (Klonazepam, Diazepam, Lorazepam, Klobazam)
- Sekonder veya tersiyer alkoller
- Dibenzazepin türevleri (Karbamazepin, Okskarbazepin)
- Valproik asit türevleri (Valproik asit, Sodyum Valproat)
- GABA analogları (Vigabatrin, Gabapentin)
- Hormonlar (Steroidler) ve enzim inhibitörleri

- Diğer ilaçlar (lamotrigine, topiramate, levetriasetam, primidon, sultiam, felbamate)

Tablo-1: Eski ve yeni kuşak antiepileptik ilaçlar.

Eski kuşak AEİ	Yeni kuşak AEİ
Fenitoin	Felbamate
Fenobarbital	Gabapentin
Primidon	Lamotrigine
Karbamazepin	Levetriasetam
Valproik asit	Topiramate
Klobazam	Tiagabin
Etosiksumit	Vigabatrin
Diğer benzodiazepinler	Okskarbamazepin
	Zonisamid

Başarılı bir epilepsi tedavisi için epilepsinin ve epileptik nöbetin doğru olarak teşhis edilmesi ve verilecek antiepileptik ilaçların bu yönde seçilmesi büyük önem taşımaktadır (47).

Bu ilaçlar tedavi edici dozlarda sedatif veya hipnotik olmamalı ve kronik dozlarda bile bu etkiler gözlenmemelidir. Hastanın tüm hayatı boyunca antiepileptik alma ihtiyacı da olabileceğinden ilaçların toksisitesi de düşünülmelidir. Antiepileptik ilaçların; kemik iliği depresyonu, karaciğer ve böbrek zedelenmesi, gastrointestinal rahatsızlıklar, uykusuzluk, saç dökülmesi, hafıza bozuklukları ve ruh halinde değişiklik yapma gibi bu ve buna benzer birçok yan etkiye neden olabileceği anlaşıldıktan sonra hekimlerin bu tedaviye akılcı bir sistemle yaklaşması şart olmuştur (43-46). (Tablo-2’de bu akılcı yaklaşımda dikkat edilmesi ve önceden planlanması gereken hususlara değinilmiştir).

Tablo-2: Akılcı antiepileptik tedavide çözüm bekleyen başlıca sorunlar (47).

Tedaviye ne zaman başlanılmalı?
Tek nöbet geçirmiş hastada ne yapılmalı?
Monoterapi mi? Politerapi mi seçilmeli?
Tedaviye hangi ilaçla başlanmalı?
Hangi doz ve doz aralıkları seçilmeli?
Hastanın yaşı tedaviye nasıl yansıyacaktır?
Hastanın tedaviye uyumu nasıl sağlanacaktır?
Başlangıçtaki tedavi başarısız ise tedavi nasıl düzenlenecektir?
İlaçlara dirençli hastalarda tedavi nasıl olmalı?
Tedavi hastanın yaşam modalitelerini nasıl etkileyecektir?
EEG'nin tedaviyi izlemede yeri var mıdır?
İlaç kan düzeyi takibi ve tedavinin düzenli izlenmesi önemli midir?
Tedaviye ne zaman ve nasıl son verilecektir?

Geçmişte ateşli veya ateşsiz ilk nöbet sonrasında antiepileptik ilaç tedavisi başlanması önerilirdi. Bunun nedeni tek nöbeti olan çocuğun nöbetlerinin tekrarlayacağı, kısa sürse bile bunun beyne zarar vereceği ve nöbetlerin giderek dirençli hale geleceği düşüncesiydi. Oysa bugün bu varsayımların geçersiz olduğu kabul edilmektedir. Eldeki bilimsel veriler, ilk nöbetin gelecekte yeni nöbet oluşumunu artırmayacağı, pek çok epileptik çocuğun nöbetlerinin kendiliğinden duracağı ve kısa nöbetlerin akut nörolojik bir olay olmadığı sürece nadiren beyin hasarı yapacağını göstermiştir (39-41).

Epilepsili çocuk hastalarda tek nöbetten sonra genellikle tedavi başlatılmamalıdır. Ancak bu çocuklarda iki yıl içerisinde genel olarak nöbetin tekrarlama riski %40–50 civarındadır. Bu nedenle bu grup çocukları konvülsiyon tekrarı açısından yüksek ve düşük riskli olarak takip etmek, yüksek riskli hastalara ilaç başlamak gerekmektedir. Yüksek riskli gruptaki hastalarda nöbetin tekrarlama oranı %80–90 civarındadır. Bu gruptaki hastalar; ciddi nörolojik buzukluğu olanlar, kompleks parsiyel nöbet geçirenler, EEG de epileptik bulgusu olanlar ve beyin görüntülemesinde

önemli organik patolojisi olanlar şeklinde sıralanabilir. Düşük riskli gruptaki hastalarda ise nöbetin tekrarlama oranı %30 civarındadır. Bu grupta; nörolojik muayenesi normal olanlar, generalize tonik-klonik nöbet geçirenler ve EEG'si normal olan hastalar olarak sıralanabilir (42-44). İkinci nöbet sonrası ise iki yıl içinde nöbetin tekrarlama riski %80–90 civarındadır. Bu nedenle ikinci nöbet sonrası genellikle tedavi başlanılmalıdır. Ancak iki nöbet arasındaki süre bir yıldan daha uzun ise, nöbet sadece aura şeklinde belirmişse veya basit parsiyel şekilde ise ilaç başlanmasında acele edilmeyebilir.

Tedaviye her zaman tek ilaç ile başlanır. Tedavi süresince belirli aralıklarla verilen ilacın yan etkileri ve kan düzeyinin saptanması gerekir. Özellikle ilacın etkisiz olduğu veya iki ilacın bir arada kullanıldığı durumlarda bu önemlidir. Kombine tedavide ilaç etkileşimini bilmek önemlidir. Uzun süreli tedavide ilaçların yan etkileri göz önüne alınmalıdır. Bu nedenle belirli aralıklarla ilacın yan etkisine göre de laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır (45, 46).

Genel olarak iki yıl ve üzeri nöbeti olmayan hastalarda ilaç ile remisyona sağlanma olasılığı çok yüksektir. İki-dört yıl ilaç kullanımı ile nöbetsiz kalan hastalarda ilaç kesim sonrası %60–75 remisyona sürdüğü gösterilmiştir. İlaç kesiminde EEG'de patolojinin varlığı nüks için risk oluşturmaktadır. Ortalama iki veya dört yıl konvülsiyon geçirmeyen hastalarda ilaç yavaş yavaş azaltılıp kesilebilir. Nöbetlerin tekrar başlama ihtimaline karşı ilacın kesilmesi ortalama altı ay sürmelidir. İlaç kesildikten sonra nöbet tekrarlama oranı %20–25 iken, bu tekrarın %70–80'i ilk yıl içinde olmaktadır (47-49).

Tedaviye başlamadan önce hastalık hakkında aile ile ayrıntılı ve yeterli zaman verilerek konuşulmalı bilgi verilmelidir. Tanının tam olarak netleşmediği durumlarda hastalığın epilepsi olarak aileye bildirilmesi ailede korku ve endişe yaratabileceği için dikkatli olunmalıdır. Ayrıca epileptik hastaların yaşam tarzı düzenli olmalı, bu çocuklar her türlü aşırılık, yorgunluk ve uykusuzluktan uzak tutulmalıdır. Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçların sayısı gittikçe artmaktadır. İlaç seçiminde öykü en önemli rolü oynar. Bunun

yanı sıra nörolojik muayene, EEG ve görüntüleme yöntemleri tanı ve ilaç seçiminde yardımcıdır (50).

Günümüzde, 'Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları göz önüne alınarak tedavinin başarılı olma olasılığının önceden bilinip bilinmeyeceği' sorusuna yanıt aranmaktadır. Bu nedenle ilaç seçiminde ilacın etki mekanizması önemli bir ölçüt olmaktadır (44).

Antiepileptiklerin Etki Mekanizmaları

Antiepileptik ilaçların başlıca etki mekanizmaları:

1. Nöron membranında yer alan voltaja bağlı Na kanallarını bloke ederek, yüksek frekanslı tekrarlayıcı aksiyon potansiyellerinin ateşlenmesini önleyenler; (karbamazepin, fenitoin, lamotrijin, okskarbazepin, valproik asit)

2. GABA'ya (g-aminobutirik asit) bağımlı inhibisyonu reseptör üzerinden kendi bölgelerine bağlanarak artırır; (fenobarbital, benzodiazepin, topiramet)

3. GABA transaminaz inhibisyonu; Vigabatrin inhibitör nörotransmitter olan GABA analogudur ve yıkımını sağlayan GABA transaminaz enzimini irreversibl olarak inhibe eder (51).

4. Eksitator aminoasit olan glutamatın reseptörünü bloke ederek ya da doğrudan glutamatın salınımını inhibe ederek etki edenler; (topiramet, lamotirijin) (52).

5. Kalsiyum kanal blokajı yapanlar; (valproik asit, etosüksinimit, lamotrijin, levetriasetam, gabapentin).

Uzun yıllar boyunca epilepsi hastalarında kullanılan ve etki mekanizmaları gün geçtikçe daha iyi anlaşılan ve eski kuşak antiepileptik olarak isimlendirilen; fenitoin, fenobarbital, valproik asit, karbamazepin ve benzodiazepinler çocuk hastalarda da birinci basamak tedavide sık tercih edilen ilaçlardır. Pratikte kullanımları dünyanın her yerinde ve tüm yaş gruplarında yaygın olan bu ilaçlar, zaman zaman da yan etkileri ile dikkat çekmektedirler. Bazen hafif, bazen de çok ciddi olan yan etkiler son 30 yılda hem vaka sunumları şeklinde hem de çoklu hasta gruplarında gösterilmiş çalışmalarla literatür de yoğun şekilde yer almaya başlamıştır. Ayrıca birçok hastada da nöbetler üzerinde istenen mükemmel etkiye ulaşamadığı ve kür

sağlanamadığı için hızla yeni arayışlara girilmiştir. Özellikle çocukluk dönemi epilepsilerinde bu ilaçların çok uzun süre belki hayat boyu kullanılması gerekebileceği düşünülürse, başarılı bir tedavi için hem nöbetler üzerindeki etkinlik hem de yan etkilerin göz önüne alınarak kâr-zarar karşılaştırılmasının yapılması zorunludur. Önceleri politerapi olarak uygulanan yeni kuşak AEİ'lerin birçoğu artık monoterapi olarak önerilmeye başlanmıştır. Ülkemizde de yoğun şekilde hem erişkin hemde çocuk hastalarda kullanılmaya başlanan bu ilaçların yan etkileri gözlenmeye başlanmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1993 yılından beri toplam 9 yeni AEİ onay almıştır. Bu ilaçlar "Yeni Kuşak AEİ ve/veya ikinci kuşak AEİ" olarak adlandırılmaktadır. Yeni kuşak AEİ'lerin çoğunun mekanizmaları hala bilinmemektedir. Yeni kuşak AEİ başlangıçta yardımcı tedaviler olarak onay almış olsalar da, bazıları daha sonrasında erişkin ve çocuklarda çeşitli nöbet tiplerinde monoterapi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Yeni kuşak AEİ'lerin, eski kuşak AEİ'lara göre tedavide daha başarılı oldukları yönünde bilgiler yetersiz olsa da, daha düşük yan etki potansiyeli taşımaları ve daha az ilaç etkileşimlerinin olması nedeni ile tercih edilme oranları artmaya başlamıştır.

Eski kuşak antiepileptiklerin klinik kullanımı sırasında serum düzeyi tayini yapılabildiğinden ilacın etki ve yan etkilerinin kontrolü daha kolay olmaktadır. Bu antiepileptikleri kullanan hastaların %60 kadarında iyi nöbet kontrolü sağlanırken %40 kadarında ise erken ve yeterli dozda antiepileptiğe rağmen başarısızlık gözlenmektedir. Bu nedenle çoklu antiepileptik ilaç kullanımı pratikte sık başvuru olan bir tedavi yöntemidir. Bazen eski kuşak antiepileptikler arasında bazende eski ve yeni kuşak antiepileptikler arasında farklı mekanizmalar ile aynı etki yapabilecek eşleşmeler ile tedaviye devam edilir (53-55).

Yeni tanı konmuş ilk kez antiepileptik ilaç kullanılacak epilepsili bir hastada tedaviye tek ilaçla başlamak kural sayılmaktadır (56). Gerçekten de, günümüzde uygun seçilmiş ve yeterli dozda kullanılacak bir antiepileptik ile hastaların %60-70 gibi büyük bir oranında tam nöbet kontrolü sağlanır. Buna karşılık hastaların %30-40 ında tek ilaç yetersiz kalır. Çoklu antiepileptik ile tedavide gebelerdeki teratojenite dahil, her türlü yan etki riski de artmakta ve

ayrıca tedavinin maliyeti de yükselmektedir. Bununla birlikte çoklu antiepileptik kullanımında ilaç seçerken farmakokinetik olumsuz etkileşimlerden kaçınarak ve farmakodinamik açıdan sinerjik, fakat farklı mekanizmalarla benzer etki gösterebilecek ilaçlar seçilmelidir (43).

Antiepileptik İlaçların Özellikleri

Fenitoin

Difenilhidantoin 1937'de Putnam ve Merrit tarafından keşfedilmiş, antiepileptik olarak 1938 yılında kullanılmaya başlanılmıştır (50). Voltaja bağımlı hızlı sodyum kanallarını bloke ederek sodyumun hücre içine aktif ve pasif geçişini önler. Merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferdeki bütün nöronlarda membran stabilizasyonu yapar. Ayrıca fenitoinin inhibitör bir transmitter olan GABA konsantrasyonunu ve GABA'erjik iletimi artırıcı etkiside vardır. Oral biyoyararlanımı diğer AEİ göre düşük ve emilimi sınırlıdır. İntravenöz kullanım en etkili kullanım yoludur. Dakikalar içinde etki gösterir. Dolaşımda %85-90 geri dönüşümlü olarak albumine bağlanır. Karaciğerde metabolize edilir. Eliminasyon yarı ömrü 7-42 saat arasında (ortalama 24 saat) ve non-lineer (doza bağımlı) farmakokinetik özellik gösterir. Çocuklarda önerilen günlük doz 5-10 mg/kg ve plazma konsantrasyonunda 10-20 mcg/ml'dir (56, 57).

Yan Etkileri

1. Nörolojik yan etkiler: ataksi, nistagmus, uykusuzluk, sinirlilik, tremor, plazma konsantrasyonu 40 mcg/ml üzerinde ise delirium ve koma görülür. Ayrıca uzun süre kullanımda periferik nöropatiye neden olabilir.

2. Kognitif fonksiyonlar: koordinasyon bozukluğu ve bilişsel değişiklikler yapabilir

3. Ruh hali ve davranış değişikliği: çok nadiren hiperaktivite geliştiği bildirilen vakalar bulunmaktadır.

4. Gastrointestinal sistem yan etkileri: aç olarak alındığında bulantı, kusma, karın ağrısına neden olduğu ve bu nedenle çok fazla ilaçla uyumsuzluk geliştiği bilinmektedir.

5. Deri ve Allerjik yan etkileri: genellikle ilk 10 gün içerisinde görülür ve hafiftir. Sıklıkla maküler erupsiyonlar görülsede Stevens-Johnson sendromu

(SJS) gelişen hastalarda bildirilmiştir. Bu yan etkiler ilaç kesilmesi ile geriye dönüşümlüdür.

6. Kosmetik yan etkileri: gingiva hipertrofisi fenitoin kullananların yaklaşık %30'unda görülür. Genellikle uygulamanın ilk 6 ayında ortaya çıkar. Çocuklarda daha sık görülür. Bu durumun tükrükteki fenitoine bağlı olduğu düşünülmüştür ve geri dönüşümsüz bir yan etkidir. Hirsutizm özellikle ergen ve bayan hastalarda ciddi bir yan etkidir.

7. Hematolojik bozukluklar: Fenitoini para-hidrokstilasyona uğratan enzimin kofaktörü folik asittir. Bundan dolayı uzun süre kullanılmasına bağlı olarak (en az 5 yıl) folat eksikliği sonucu makrositik anemiye neden olur. Bu etki fenobarbital ve primidon ile de görülmektedir. Ancak eksikliklerin önlenmesi için rutin olarak folik asit verilmesine gerek yoktur. Çünkü söz konusu hematolojik belirtiler fazla sorun teşkil etmez, fazla folik asit vermek para-hidroksilasyonu artırarak ilacın plazmadaki düzeyini düşürür. Nadiren agranulositoz ve Lupus Eritematosusa neden olur.

8. Diğer yan etkiler: D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm (fenitoin ve fenobarbital'in karaciğerde enzim indüksiyonu yolu ile D vitamini yetersizliğine neden olur) gelişebilir. Bunun önlenmesi için koruyucu olarak D vitamini vermek gerekir. Serbest ve total T4 düzeyini düşürür, ancak genelde tiroid fonksiyonlarında bir bozukluğa neden olmaz. Serum K vitamini düzeyini düşürdüğünden bu ilaçla tedavi olan gebelerin çocuklarında kanamalar olduğu bildirilmiştir. Teratojenik etkisi vardır. Gebeliğin ilk üç ayında kullanıldığında Fetal Fenitoin sendromuna neden olur. Kraniofasiyal anomaliler (kısa burun gibi), tırnak ve distal falanks hipoplazisi, gelişme gecikmesi, mental retardasyon, ekstremitte bozuklukları ve konjenital kalp hastalığı gibi birçok patolojiye neden olur.

Fenobarbital

Antiepileptik etkisinin epileptik odakta baskılama etkisine ve kısmen bunun sonucu oluşan sedatif etkiye bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Nöron membranındaki GABA A reseptör kompleksi üzerindeki barbitürat bağlanma yerini aktive ederek klor iletimini artırıp nöron sisteminde gabaerjik transmisyonu kuvvetlendirir. Çok iyi oral biyoyararlanıma sahiptir ve plazma

proteinlerine %40-60 oranında bağlanır. Plazmada etkili konsantrasyonu 20-40 mg/ml'dir. Terapotik doz ile toksik doz sınırı kişiden kişiye şaşırtıcı değişiklikler gösterir. Büyük oranda karaciğerde metabolize olur. Çocuk dozu 3-5mg/kg/gün'dür. İlaç ani kesilirse toksisite bulgularına benzeyen; letarji, konvülsiyonlar ve parlak halüsinasyonlar şeklinde şikayetler gelişebilir.

Yan Etkileri

1. Nörolojik yan etkiler: Sedasyon, uyuşukluk hali, baş dönmesi, ataksi, nistagmus ve bazen diplopi, histerik nöbetler, depresyon oluşturabilir. Uykunun REM fazını kısaltarak uyku kalitesini düşürür.

2. Kognitif fonksiyonlar: Bebek ve küçük çocuklarda uzun süre verildiğinde zeka ve diğer kognitif fonksiyonların gelişmesini bozabilir.

3. Ruh hali ve davranış bozukluğu: küçük çocuklarda hiperaktivite ve huzursuzluk hali yapabilir

4. Gastrointestinal sistem yan etkileri: iştahsızlık, bulantı, kusma ve nadiren sekresyonlarda artış bildirilmiştir.

5. Deri ve allerjik yan etkileri: Maküler ve morbiliform döküntülerden SJS'a kadar geniş bir yan etki yelpazesi vardır.

6. Diğer yan etkiler: anemi, raşitizm, osteomalazi, osteoporoz ve K vitamini eksikliğine bağlı kanamalar, lökopeni ve trombositopeni görülebilir.

Karbamazepin

Karbamazepin bir iminostilben türevidir ve yapı bakımından imipramine benzer. Parsiyel ve generalize nöbetlerde kullanılabilir. Karbamazepin, karaciğerde sitokrom P-450 (CYP450) enzim sistemi tarafından metabolize edilir (46, 57).

Günlük dozu çocuklarda ise 10-20 mg/kg/gün dozunda başlanarak 40 mg/kg/gün dozuna kadar artırılabilir. Düşük dozda başlayarak, kademeli olarak ilaç dozunun artırılması önerilmektedir (58).

Yan Etkileri

1. Nörolojik bozukluklar: halsizlik, uyuşukluk, ataksi, baş dönmesi, bulanık görme, diplopi, nistagmus, periferik nöropati ve tremora neden olabilir.

2. Ruh hali ve davranış değişikliği: depresyon ve akut psikoza neden olabilir.

3. Gastrointestinal sistem bozuklukları: Bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık, ishal, bazen kabızlık, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk (KCFB), kolestatik ve fulminan hepatit gelişebilir. Ayrıca ağız kuruluğu sık rastlanan Őikayetlerdir.

4. Deri ve Allerjik yan etkiler: Genellikle ilaç tedavisinin başlangıcında görülür. Karaciğer enzim sistemi ve hematolojik bozukluklarının eşlik ettiği ağır febril döküntülere neden olduğu bildirilmiştir. Bu yan etkiler ilaç kesimine neden olabilmekte ya da doz azaltılmasını gerektirmektedir.

5. Hematolojik bozukluklar: kemik iliği depresyonu, seyrek olarak lökopeni, trombositopeni, agranülositosis ve aplastik anemi yapabilir. Generalize lenfadenopati, çok nadiren de lenfoma geliştiği bildirilmiştir.

6. Diğer yan etkileri: antikolinerjik yan etkiler (midriasisiz, yakın görmede bozulma, idrar retansiyonu ve ağız kuruluğu) bildirilmiştir. Dilüsyonal hiponatremi, uygunsuz vazopressin salgılanmasına ve buna bağlı su retansiyonu ve dilüsyonal hiponatremiye neden olmaktadır. Kraniyofasiyal defektler, tırnak hipoplazisi ve gelişme geriliği nadiren görülse de gebelikte ilk tercih edilen antiepileptiktir. Hipertansiyon, hipotansiyon, sol ventrikül yetmezliği, dispne, kardiyovasküler kollaps, tromboflebit görülebilir.

Valproik Asit

Kimyasal yapısı, dipropilasetat adı verilen sekiz karbonlu bir yağ asitinden oluşur. Yapı bakımından, beyin dokusunun önemli bir inhibitör nörotransmitteri olan gama amino bütirik asite (GABA) benzer. Yaklaşık 30 yılı aşan bir süredir epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır. Absans, myoklonik nöbetler ve tonik klonik nöbet gibi primer generalize nöbetlerin yanısıra parsiyel nöbetler, Lennox-Gastaut sendromu (LGS), West sendromu ve febril nöbetler gibi pek çok nöbet tipinde etkili çok geniş spektrumlu ilaç olduğu gösterilmiştir. Epilepsi dışında affektif bozukluklar, migren baş ağrıları ve Sydenham koresi gibi pek çok hastalıkta da kullanılmaktadır (57).

Plazma proteinlerine %90-95 oranında bağlanır. Oral kullanımı için 10-15 mg/kg/gün üç doza bölünerek verilir ve 30 mg/kg/gün düzeyine çıkarılır. Eğer başlangıçta yüksek dozda uygulanırsa belirgin sedasyon, somnolans ve hatta koma yapıcı etkisi bildirilmiştir. İlacın sedasyon yapıcı etkisine karşı birkaç haftada tolerans geliştiğinden, dozun giderek yükseltilebilir verilmesi halinde önemli bir sorun oluşturmaz. Valproik asit karaciğerde metabolize edilir ve çok sayıda metaboliti oluşur. Metabolitlerin bir kısmı güçlü antiepileptik etki gösterirken bazıları valproik asidin hepatotoksik ve teratojenik etkilerinden sorumludur (57,58).

Yan Etkileri

1. Nörolojik yan etkiler: dozla ilişkili olarak tremor, uyuşukluk, ataksi ve sedasyon yapabilir. Toksik dozlarında koma, akut ensefalopati hatta nadir olarak ölümlerle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir (59).

2. Kognitif fonksiyonlarda bozukluk ve ruh hali davranış değişikliği ilaç etkileşimleri sonucunda nadiren görülmektedir.

3. Gastrointestinal sistem yan etkileri: Özellikle tedavinin başında belirgin olmak üzere dispepsi, bulantı, kusma yapabilir. Dozla ilişkili olarak geçici karaciğer enzim yükseklikleri dışında dozdan bağımsız ciddi hepatotoksik yan etkiler de bildirilmiştir. Kronik valproik asit kullanımı sonucu gelişen karnitin eksikliğinin, amonyak seviyesinde yükselme gibi pek çok yan etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Geçici amilaz yükseklikleri yanısıra, fatal hemorajik pankreatit olguları bildirilmiştir (57).

4. Dermatolojik ve allerjik yan etkiler: deri döküntüleri ve erupsiyonlar ciddi allerjik deri reaksiyonları yapabilir

5. Kosmetik yan etkileri: hirsutizim ve saç dökülmesi hatta kişiden kişiye değişmekle beraber saçın renginin değişmesi ve saçın uzamasının değişimi gibi etkiler görülebilir.

6. Hematolojik yan etkiler: Daha çok dozla ilişkili olmak üzere trombositopeni trombosit fonksiyon bozukluğu ve lökopeni yapabilir.

7. Aşırı kilo alımı: Yapılan çalışmalar antiepileptikler arasında özellikle valproik asit ile hafiften ağır derecelere varan oranlarda kilo alımının olduğunu göstermiştir. Valproik asitin neden olduğu İnsülin ve proinsülin sekresyonunun artırılması, karbohidratlara karşı iştahın artması, enerji harcanmasının kısıtlanması, karnitin eksikliğine bağlı olarak leptin seviyesinin ve yağ asitlerinin beta oksidasyonunun azalması gibi mekanizmalar kilo alımından sorumlu tutulmaktadır (69).

8. Endokrin yan etkiler: Özellikle 20 yaşın altında tedaviye başlanan bayan hastalarda daha sık olmak üzere polikistik over, hiperandrojenemi, menstrüel disfonksiyon görülebilmektedir. Bu yan etkilerin valproik asit dışında, epilepsi ile de ilgili olabileceği düşünülmektedir (70).

9. Teratojenik etki: Dismorfi, nöral tüp defektleri ve multipl malformasyonlar yapabilmektedir. Gebeliğin ilk dönemlerinde kullanımının %1-2 oranında nöral tüp defektleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (71).

Benzodiazepinler

Diazepam, Lorazepam, Nitrozepam

Klorozepat, Klobazam, Klonozepa

Diazepam

Anksiyolitik ve sedatif etkili olup, antikonvulsan etkinliği 1968'de kabul görmüştür. Özellikle status tedavisinde intravenöz kullanımı ile iyi sonuçlar alınmaktadır. Kortikal ve subkortikal dokularda (en çok frontal ve oksipital) yer alan benzodiazepin GABA-iyonofor kompleksine etkilidir. Oral emilimleri iyidir. BOS'a kolay geçer maksimum yoğunluk beyinden ziyade KC'dedir. İntravenöz kullanımda 1-2'dk da EEG değişiklikleri meydana gelir.

Antiepileptik etkinliği pirimer olarak iktal deşarjların supresyonu ve yayılımının önlenmesidir.

İntravenöz uygulanan diazepamın çok küçük dozları bile generalize diken burstlerinin ve diken dalga komplekslerinin geçici blokajı için yeterlidir.

Yan Etkileri

1. Nörolojik yan etkileri: uyuklama, bitkinlik, baş ağrısı, dengesizlik, diplopi, bulanık görme, dizartri, vertigo, depresyon, uykusuzluk, öfke, sıkıntı ve halusinasyonlar görülebilir

2. Diğer yan etkileri: özellikle intravenöz kullanımda solunum depresyonu cilt döküntüleridir. Ayrıca tükrük salgısını artırır. Akut aşırı kullanımda koma ve solunum depresyonu yaparken, uzun süre kullanımda serebellar motor kayıp (ilaç azaltılarak kesilse bile) gelişebilir. Ani kesimlerde status tablosu gelişebilir.

Valproik asit alan hastalarda diazepamın AEİ etkinliği artar. Sonuçta diazepamın MSS'yi deprese edici etkisi potansiyalize edilmiş olur.

Klonozepam

Antiepileptik olarak 1972 yılında kullanılmaya başlanılmıştır. Benzodiazepin türevi antiepileptiktir. Benzodiazepin reseptörleri ile etkileşerek, GABA-A reseptör cevaplarını artırır. Etki süresi oldukça uzundur. Çocuklarda başlangıçta dozu 0.01-0.03 mg/kg/gün ve maksimum günlük 0.1-0.2mg/kg'dır.

Yan Etkileri

1. Nörolojik yan etkileri: uyuşukluk hali ve ataksi görülür. Nistagmus ve dizartri yapabilir.

2. Agresif davranışlar ve huzursuzluğa neden olabilir

3. Nadiren de olsa solunum depresyonu geliştiği bilinmektedir.

4. Tedavi sonlanırken ilacı azaltarak kesmek gerekir, aksi takdirde status epileptikus görülür.

Birinci kuşak antiepileptik ilaçların genel özellikleri ve yan etkileri hakkındaki bilinenler hızla artmaktadır. (Tablo-3.'de bu özellikler gösterilmiştir.)

Tablo-3: Antiepileptik İlaçlar.

İlaç	Etki mekanizması	Kullanıldığı Nöbet Tipleri	Doz	Yan etkileri
Fenobarbital	GABA'yı artırır, Glutamat aktivitesini azaltır	Generalize tonik/klonik Parsiyel, Status epileptikus	3-5 mg/kg/gün, 2 dozda	Hiperaktivite, irritabilite, dikkat eksikliği, uyku bozukluğu, Stevens-Johnson sendromu, bilişsel işlevlerde bozukluk
Fenitoin	Na kanal blokajı yapar	Fokal, Generalize tonik/klonik Status epileptikus	5-10 mg/kg/gün 2 dozda	Hirsutizm, diş eti hipertrofisi, ataksi, döküntü, Stevens-Johnson sendromu, nistagmus, bulantı, kusma, hematolojik bozukluklar, osteomalazi, folat eksikliği
Valproik asit	Na ve Ca kanal blokajı, GABA'yı artırır	Generalize tonik/klonik Absans, Miyoklonik, parsiyel	10-60 mg/kg/gün 2-3 dozda	Bulantı, kusma, iştahsızlık, uyku hali, amenore, kilo alımı, saç dökülmesi, hepatotoksisite, kemik iliği süpresyonu
Karbamazepin	Na kanal blokajı	Parsiyel, Generalize tonik/klonik	10-35 mg/kg/gün 2-3 doz (max: 45mg/kg/gün)	Baş dönmesi, uyku hali, diplopi, ataksi Karaciğer disfonksiyonu, kemik iliği süpresyonu, döküntü, Stevens-Johnson sendromu, aritmi, Uygunsuz ADH salgısı
Benzodiazepinler	GABA'yı artırır	Absans, Miyoklonik, Akinetik nöbetler Parsiyel, Lennox-Gastaut, İnfanıl spazm	Clz:0,01-0,2 mg/kg/gün Cbz:0,1-0,8 mg/kg/gün 1-2 doz	Uyku hali, irritabilite, davranış bozuklukları, depresyon, hipersalivasyon
Lamotrijin	Na kanal blokajı, Ca kanal blokajı	Diğer ilaçlara yanıtız tüm konvülsiyonlar	Valproik asitle beraber alındığında 1-5mg/kg/gün Valproik asitle beraber kullanılmıyorsa 5-15mg/kg/gün 2 dozda	Döküntü, baş dönmesi, ataksi, Uyku hali, diplopi, baş ağrısı, kusma Stevens- Johnson sendromu
Topiramet	Na kanal blokajı, GABA'yı artırır, Glutamat aktivitesini azaltır	Diğer ilaçlara yanıtız tüm konvülsiyonlar	5-9 mg/kg/gün 1-2 dozda	Ataksi, dikkat bozukluğu, somnolans, böbrek taşı, terleme azlığı, kilo kaybı, bulantı kusma
Vigabatrin	GABA'yı artırır	İnfanıl spazm, Diğer ilaçlara yanıtız konvülsiyonlar	50-150mg/kg/gün 2 dozda	Hiperaktivite, ajitasyon, uyku hali, ağırlık artması, optik nörit
Levetirasetam	Hücre içi Ca salınımını azaltır, Ca kanal blokajı	Generalize tonik/klonik Miyoklonik, parsiyel	5-60mg/kg/gn 2 dozda	Baş dönmesi, Uyku hali, baş ağrısı, yorgunluk

GABA; gama amino bütirik asit, Clz; klonazepam, Cbz; klobazam, VA; valproik asit,

İkinci Kuşak Antiepileptiklerin Özellikleri

İdeal bir antiepileptik ilaç; geniş spektrumlu olmalı, iyi nöbet kontrolü sağlamalı, hızlı klinik etki göstermeli, paradoksik etkileri olmamalı ve etkinliği uzun dönem devam etmelidir. Tolerabilite için, idiosenkreatik reaksiyonların minimal olması veya akut etkilerinin, teratojenitesinin olmaması ve yüksek terapötik indeksinin olması önemli parametrelerdir. İdeal klinik özellikler, ilaç etkileşiminin olmaması, terapötik bir başlangıç dozu, günde bir veya iki defa dozlama gerektirecek uzun yarılanma ömrü, uygun formulasyon (çocukluk çağı epilepsisinde özellikle önemlidir) ve tüm hasta grupları için uygunluk parametrelerini içermelidir (57).

Yeni AEİ genellikle dirençli epilepsi vakalarında eski AEİ'lara ilave olarak kullanılmaktadır. Pratik uygulama böyle olmakla birlikte, yeni AEİ'ların özellikle parsiyel epilepsili hastalarda etkileri eski AEİ'lardan daha az olmayıp, yan etki ve ilaç etkileşimleri açısından eski AEİ'lara üstünlükleri vardır. Tercihin eski AEİ'lardan yana kullanılma nedeni düşük maliyet, bu ilaçlarla klinik deneyimin fazla olması ve yıllardan beri monoterapi olarak çocuk hastalarda başarı ile kullanılmış olmasıdır. Ayrıca zaman geçtikçe ve uzun klinik izlemler yapıldıkça yeni antiepileptik ilaçlarında istenmeyen yan etkilerin çıkma ihtimalinin bilinmeside önemlidir.

Lamotrijin

Lamotrijin (LTG) ile ilgili ilk çalışmalarda, 1960'da folat redüktazı inhibe ettiği gösterilmiş, sonraki çalışmalarda antikonvülsan etkisi tespit edilmiştir. 1991 yılında klinik kullanıma girmiştir. Feniltiazin türevi ve folik asit antimetabolitidir. Ancak bu antifolat etkinin antiepileptik etkisi ile ilgisi yoktur. Lamotrijin nöronların voltaja bağımlı hızlı sodyum kanallarını inhibe eder. Sinir uçlarından glutamat ve daha düşük derecede aspartat salıverilmesini engeller. Yüksek dozda kalsiyum kanallarını da bloke eder (hayvan deneylerinde). Bu çok yönlü özellik, şüphesiz epileptik nöbetler için etkinliğin geniş sepktrumuna katkıda bulunmaktadır.

Oral biyoyararlanım % 100'e yakındır. Besinlerle alındığında absorpsiyonu yavaşlar. Plazma proteinlerine yaklaşık % 55 oranında bağlanır. Bu nedenle birlikte kullanıldığı ilaçlardan nadiren etkilenir. Lineer

(doz bağımsız) farmokokinetiği vardır. Karaciğerde esas olarak konjugasyonla inaktive edilir. Metabolitleri aktif değildir ve böbreklerden atılır. Böbrek yetmezliği olanlarda yarı ömrü uzar. Kullanım dozu çeşitli durumlara göre düzenlenmelidir. Örneğin, lamotrijin ve valproik asiti birlikte kullanmayan çocuklarda, 2-12 yaş arasında 2 dozda 5-15 mg/kg/gün, valproik asit ile birlikte alan hastalarda günlük 0.5 mg/kg olarak başlanarak idamesine 1-5 mg/kg dozunda devam edilir (60).

Lamotrijin yaklaşık 18 yıldan beri kullanılmaktadır. Çocukluk çağı nöbetlerinde lamotrijin kullanımı ile ilgili çalışmaların neredeyse tamamı politerapi olarak yapılmıştır ve çoğu hastada dirençli epilepsi vardır. Bu ilacın hem generalize hem de parsiyel epilepsilerde etkinliği gösterilmiştir. Lennox-Gestaut sendromunda, düşme atakları ve generalize tonik-klonik nöbetler önemli oranda azaltılabilmektedir. Miyoklonik ve atipik absans nöbetlerde de tedaviye yanıt alınabilir. Progresif myoklonik epilepsisi bulunan hastaların bazılarında iyi cevap alınırken, bazı hastalarda nöbetleri artırmaktadır. Ayrıca süt çocuğunun bazı myoklonik epileptik sendromlarında nöbetleri artırabilir. İlacın valproik asit ve vigabatrinle kombine kullanımları ümit vericidir.

Lamotrijinin iyi bir terapötik doz aralığı vardır ve şu ana kadar, kronik yan etkileri ve teratojenitesi saptanmamıştır. Lamotrijin monoterapide veya valproik asitle birlikte kullanılacaksa, yarılanma ömrü günde bir veya iki kez vermeye yetecek kadar uzundur; eğer enzim uyarıcıları ile birlikte, özellikle de fenitoin ile birlikte kullanılacaksa muhtemelen daha sık aralıklarla verilmelidir. Küçük bebeklerde herhangi bir yan etki görülmemiştir. Ancak lamotrijinin hipersensitivite reaksiyonuna neden olduğu bilinmemektedir (61).

Yan Etkileri

Genellikle iyi tolere edilen bir ilaçtır. Hepatik ve hematolojik fonksiyonlar üzerine etkisi yoktur. Teratojenite de kanıtlanmamıştır.

1. Nörolojik yan etkiler: baş ağrısı, dengesizlik, diplopi, bulanık görme, asteni, somnolans, insomnia, tremor ve nöbetlerde artışa neden olabilir. Genellikle tedavinin başlangıcında ve hızlı doz artırılması durumunda bu yan etkiler çıkabilir ve doz azaltılması ile geri dönüşümlüdür.

2. Kognitif bozukluklar: kognitif fonksiyonlar üzerine yan etkisi görülmemektedir.

3. Ruh hali ve davranış değişiklikleri: depresyon ve psikoz yapabileceği gösterilmiştir.

4. Gastrointestinal sistem yan etkileri: bulantı ve kusma sık görülen yan etkilerden biridir. Tedaviye yüksek dozda başlanması ve hızlı artışlarla devam edilmesi ile ilişkilidir.

5. Deri ve allerjik yan etkileri: en sık görülen yan etkisi cilt döküntüleridir (%3-10). Lamotrijin başlandığında, klinik etkinlik hemen başlamayabilir, bu nedenle hızlı doz artırılmasına gidilmemelidir. Tedavi başında eğer yüksek dozlar kullanılırsa döküntü gelişme olasılığı armaktadır, özellikle valproik asit ile birlikte kullanılırsa, ilacın yarılanma zamanı uzamaktadır. Aceleci davranarak hızlı doz artırılması ve tedavinin erken döneminde yüksek dozda ilaç kullanılması, makülopapüler veya eritematöz döküntülerin en sık sebebidir. Bu durum genellikle tedavi başladıktan 2-8 hafta sonra görülmektedir. Özellikle çocuklarda anjiyonötik ödem, Stevens Johnson sendromu (SJS) ve daha ağır klinik formu olan Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) gelişen vakalar bildirilmiştir. Bu ilaca bağlı SJS ve TEN gelişme riski 1/1000 olarak bildirilmiştir. Lamotrijine bağlı ciddi cilt reaksiyonlarının araştıran bir çalışmada SJS olguların %74'ünde, TEN'li olguların %64'ünde eş zamanlı valproik asit kullanımı saptanmıştır (62).

İlaç etkileşimi; Lamotrijin karaciğer enzimlerini indüklemez. Ancak fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve primidon lamotrijini inaktive eden enzimleri indükleyerek yarılanma ömrünü 16 saate düşürürler. Enzim indükleyici ilaçlarla birlikte kullanıldığında daha yüksek dozda alınır. Hem lamotrijin hemde valproik asit hepatik glukuronidasyon ile elimine olup, etkileşim valproik asitin lamotrijin ile yarışa girmesi sonucudur. Bu nedenle valproik asit ile birlikte alındığında Lamotrijin çocuklarda 1-5 mg/kg günlük doz olarak kullanılmalıdır.

Topiramate

Topiramate 1995 yılında İngiltere'de AEI olarak lisans almıştır. Kimyasal yapısı 2.3.4.5-Bi-O-(1-metil) etilen, B-D-fruktopranoz-sulfamat'dır. Voltaj bağımlı sodyum ve kalsiyum kanallarını hızlı bloke eder. GABA'ya bağlı klor akımlarını artırdığı gösterilmiştir. Zayıf bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. Antiepileptik özelliklerinin bir kombinasyon ile gerçekleştiği kabul edilmektedir (61) (Tablo-3).

Topiramate geniş spektrumlu antiepileptik ilaçtır. Yarı ömrü 18-24 saattir. Proteine bağlanma oranı düşüktür (%9-20). Büyük bir bölümü metabolize edilmeden atılır. Hepatik ve renal atılımı vardır. Çocuk dozu 5-9 mg/kg gündür. Daha önce erişkinler üzerinde yapılan çalışmalarda parsiyel nöbetlerde iyi etkinlik sağladığı gösterilmiştir. Bu ilaç ile 2-16 yaş arasındaki çocuklarda, sekonder generalize olan ve olmayan parsiyel nöbetlerde uzun süre kontrol sağlanmıştır. West sendromu ve tuberosklerozlu hastalarla yapılan çalışmalar ilacın etkinliğini gösteren önemli verilerdir. West sendromlu hastalarda bu ilaçla (en az %30-50 oranında azalma) iyi derecede nöbet kontrolü sağlanmıştır. Topiramate ayrıca Lennox-Gastaut sendromunda da oldukça faydalı olmuştur, atipik absans, miyoklonik nöbetler ve düşme ataklarında kayda değer tedavi başarıları bildirilmiştir (58, 63).

Yan Etkileri

1. Nörolojik yan etkileri: baş dönmesi, yorgunluk, ataksi, uykuya eğilimin artması, genel yavaşlama, gelişme geriliği, nistagmus, parestezi, diplopi, ataksi ve daha nadiren tremor geliştiği bilinmektedir.

2. Kognitif bozukluklar: özellikle büyük çocuk ve erişkinlerden görülen ciddi yan etkilerinden biride kognitif fonksiyon bozukluğudur. Hafıza yavaşlaması, konuşmanın bozulması ve öğrenme güçlüğü diğer yan etkileridir.

3. Ruh hali ve davranış değişikliği: emosyonel labilite ve anormal düşünme ve düşünmenin yavaşlaması gibi yan etkileri vardır

4. Gastrointestinal sistem yan etkileri: bulantı, kusma ve iştahda azalma, karın ağrısı, ağız kuruluğu, ciddi beslenme bozukluğu ve kilo kaybına neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

5. Diğer yan etkiler: böbrek taşı (düşük oranda), hipertermi ve enfeksiyona eğilimin artması şeklinde sıralanabilir.

Uyku durumu, iştah ve bilinç fonksiyonları üzerindeki yan etkileri en aza indirmek için topiramatin düşük dozda başlanması nedeniyle nöbet kontrolü hızlı olamamaktadır. Pratik uygulamada, küçük çocuklarda da kolaylıkla kullanılabilir. Özellikle, uzun süren beslenme sorunları olan ve bilişsel yetenekleri sınırlı küçük ve nörolojik diğer hastalıkları olan çocukları tedavi ederken klinisyenlerin bu yan etkiler açısından dikkatli olması gerekmektedir.

Karbonik anhidraz enzim inhibisyonu sonucu ilacın diüretik etkisi ortaya çıkar, ayrıca idrarda potasyum kaybı ve hipokalemi oluşur (64). Vücuttan bikarbonat kaybına neden olarak metabolik asidoz geliştirir ve idrar alkalileşir (61). Yapılan in vivo çalışmalarda topiramatin, eritrosit karbonik anhidraz izozimlerini (karbonik anhidraz II ve IV) asetazolamide kıyasla daha hafif inhibe etme özelliği bulunmuştur. Bu nedenle tedavi sırasında böbrek taşı oluşumu potansiyeli bulunmaktadır (64-66).

Özet olarak, topiramet güçlü, geniş spektrumlu bir AEİ olmakla birlikte yan etkileri göz önünde tutularak kullanılmalıdır.

Levetirasetam

Levetirasetam bir S-enantiomer pirolidin türevidir. Yeni kuşak antiepileptik ilaçların çoğunluğunda olduğu gibi levetirasetamında etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bilinen antikonvülzan mekanizmalara benzer herhangi bir mekanizması tesbit edilememiştir. Buna rağmen varsayılan mekanizmaları, N tipi voltaj kapılı kalsiyum kanallarının parsiyel inhibisyonunu ve GABA ile glisin-aracılı inhibisyonun azaltılmasını içermektedir (67, 68).

Levetirasetam gastrointestinal kanaldan tam absorpsiyon özelliğine sahiptir (%100 biyo-yararlanım) ve yüksek oranda protein bağlayıcılığı yoktur (%10), linear farmokinetikleri takip eder ve yoğun hepatik eliminasyona maruz kalmaz (67). Levetirasetamın böbrekler aracılığı ile vücuttan uzaklaştırılır. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalar için dozaj ayarlamaları yapılmalıdır. Birçok klinik çalışmada diğer antiepileptik ilaçlarla

levetirasetamın farmakokinetik ilaç etkileşimleri değerlendirilmiştir ve karbamazepin, gabapentin, lamotrijin, fenobarbital, primidon veya valproik asitle klinik olarak önemli bir etkileşimi görülmemiştir (68).

Levetirasetam 1999'da erişkinlerde parsiyel başlangıçlı nöbetlerin ek tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Haziran 2005'de parsiyel başlangıçlı nöbetlere sahip 4 yaş ve üstü çocuklarda ek tedavi olarak kullanılması önerilmiştir. Son olarak da levetirasetam 12 yaş ve üstündeki miyoklonik nöbetli hastalar için de ek tedavi olarak onay almıştır. 4-16 yaş arası çocuklarda önerilen başlangıç dozajı 10-20 mg/kg/gün'dür ve her iki haftada bir 20 mg/kg günlük artışlarla yaklaşık 60 mg/kg/gün tedavi dozuna ulaşılır (57). Klinik çalışmalarda 314 mg/kg/güne kadar olan daha yüksek dozlar kullanılmıştır. Adölesan (16 yaş üstü) ve erişkinlerde levetirasetamın ilaç dozu günlük iki kez 500 mg ile başlanılır ve her iki haftada bir 500 mg/doz arttırılır. Bu yaş grubunda önerilen maksimum doz günde iki kez 1500*mg olsa da, yapılan çalışmalarda 3000 mg'dan daha fazla miktarlarda dozlar da kullanılmıştır.

Yan Etkileri

1. Nörolojik yan etkiler: uykuya meyilin artması, baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, güçsüzlük ve nöbet sıklıklarında artışlar yapabilir

2. Kognitif bozukluklar: hafıza bozukluğu ve unutkanlık gibi yan etkileri olabilir.

3. Ruh hali ve davranış değişikliği: çocuk hastalarda kontrolsüz çalışmalarda en yaygın ve en rahatsız edici yan etkiler agresyon, hiperaktivite ve ajitasyon gibi davranışsal ve psikiyatrik etkilerdir. Bu etkiler uzun dönem tedaviden sonra çocuk hastalarda erişkinlere oranla daha sıklıkla meydana gelmektedir.

4. Gastrointestinal sistem ile deri allerjik yan etkileri ve hematolojik yan etkileri genellikle görülmemektedir.

Vigabatrin

Vigabatrin yapıcı GABA'ya benzeyen sentetik bir ilaçtır (Gama-vinil-GABA). Bilim adamlarının çalışmaları sonucunda 1977 yılında sentezlenmiştir. GABA-transaminazı geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek

GABAerjik aşırımı güçlendirir. Hayvan ve insan çalışmalarında beyinde GABA düzeylerini artırdığı gösterilmiştir.

Oral biyoyararlanımı oldukça iyidir. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve metabolize edilmeden ve değişmeden böbreklerden atılır. Bundan dolayı diğer ilaçlarla ve antiepileptiklerle etkileşmez. Doz çocuklarda 50-150 mg/kg/gün verilir. Günde iki dozda vermek gerekir (57).

Parsiyel ve parsiyel başlayan sekoner generalize epilepsilerde etkilidir. Absans ve myoklonik nöbetlerde verilmez iken, west sendromunda (özellikle tuberoskleroza bağlı) ve LGS'de sıklıkla kombine ilaç tedavisinde tercih edilir.

Özellikle tedaviye dirençli generalize olan ve olmayan kompleks parsiyel epilepsilerde etkinliği kanıtlanmıştır.

Yan Etkiler

1. Nörolojik yan etkileri: Uyuşukluk, ataksi, baş dönmesi ve baş ağrısı gibi yan etkilere neden olduğu bildirilmiştir.

2. Kognitif fonksiyonlar: çok ciddi yan etkiler bildirilmemiştir.

3. Ruh hali ve davranış değişikliği: ciddi davranış bozukluğu, irritabilite, ajitasyon, depresyon, çocuklarda hiperkinezi geliştiğini gösteren çalışmalar vardır. Uykusuzluk ve psikoz yaptığı bildirilmiştir. Özellikle öz geçmişinde depresyon ve psikoz öyküsü olanlarda dikkatli olunmalıdır.

4. Gastrointestinal sistem yan etkileri: iştah artışı ve kilo almaya neden olabilir.

5. Optik yan etkileri: vigabatrin kullanımı ile ilgili en endişe verici yan etki görme alanında daralmadır ki; bu yüzden Amerika'da bu ilacın kullanımı halen FDA tarafından onaylanmamıştır. Üstelik bu görme bozukluklarının bir kısmı ilaca devam edildiği taktirde kalıcı özellik gösterbilmektedir (69).

Görme bozuklukları gözönünde bulundurularak çocuklarda vigabatrin kullanımı ile ilgili öneriler bir pediatrik tavsiye grubu tarafından British Medical Journal'de yayınlanmıştır. Bu önerilerde vigabatrin kullanımına ilacın riskleri ve faydalarının iyi değerlendirilerek karar verilmesi gereği desteklenmiştir. Önceden görme bozukluğu olan ya da görme bozukluğu gelişme riski olan çocuklarda fayda risk oranının düşük olacağını belirtmişlerdir. Ancak tamamen görmeyen çocuklarda endikasyon durumunda vigabatrin

kullanımında yarar risk oranı yüksek olabilir. Bunların yanısıra grubun önerisi; tedavi alan çocukların tümünün her 6-9 ayda bir görme alanlarının test edilmesi ve 9 yaşından büyük çocuklarda perimetri değerlendirmelerinin yapılmasıdır.

Yeni kuşak antiepileptik ilaçlar, eskiden beri kullanılan ilaçlarla karşılaştırıldığında lamotrijin, vigabatrin, topiramat, okskarbazepin ve levetirasetam eski kuşak AEİ'dan karbamazepin ve valproat ile etkinlik ve tolere edilebilirlik açısından karşılaştırıldığında birçok çalışmada eşdeğerlik gösterdiği gözlemlenmiştir (70). Yeni kuşak antiepileptik ilaçlarla ilgili çalışmalar hızla devam etmektedir. Bu konuda cochrane grubunun yaptığı meta-analizler ile gerek plasebo ve gerekse bire bir yapılan karşılaştırmalar eşliğinde bu ilaçların kullanımına dair çekinceler ortadan kalkmaya başlamıştır. Yeni kuşak ilaçların etkinliği ve yan etkileri gün ışığına çıktıkça ve ilgili erişkin deneyimleri arttıkça çocuk popülasyonunda da hızla tedavi rejimleri arasındaki yerini almaya başlamıştır.

Çocuk epilepsi hastalarında da sıkça başvurulan ve yukarıda da özelliklerini geniş şekilde anlattığımız yeni kuşak antiepileptik ilaçlar Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk sağlığı ve hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından takip ve tedavi edilen birçok epilepsili çocuk hastada kullanılmaktadır.

Biz bu çalışmamızda; Çocuk Nöroloji Bilim Dalında takip edilen ve yeni kuşak antiepileptik tedavisi alan hastalarımızın demografik özellikleri belirtilerek bu ilaçların etkinlik ve tolere edilebilirlik düzeyleri, hastalarımızın tedaviye devam etme oranları ve bu ilaçlardan kaynaklanan yan etkileri incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Polikliniğinden epilepsi tanısıyla takibe alınmış ve 01.01.2007 - 01.01.2009 tarihleri arasında tedavisine yeni kuşak antiepileptik ilaçlardan (levetirasetam, topiramet, lamotrijin, vigabatrin) herhangi biri eklenmiş olan hastaların dosyaları rastgele seçilerek incelendi.

Hastaların dosya kayıtlarından;

1. Adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, doğum tarihi, şikayetin başlama yaşı
2. Doğum yeri, doğum şekli, doğum kilosu, doğumda hipoksi varlığı
3. Prenatal, natal ve postnatal risk faktörlerinin olup olmadığı
4. Menenjit, ensefalit, akut dissemine ensefalomyelit varlığı
5. Travma, intrakranial kanama, tromboz ve serebral enfarkt varlığı
6. İntrakranial kitle, hidrosefali varlığı
7. Febril, afebril nöbet öyküsü
8. Mental durumu, konuşma ve/veya öğrenme bozukluğu gibi eşlik eden hastalık varlığı
9. Serebral felç'in eşlik edip etmediği
10. Nöbet tipi, epilepsi türü, status epileptikus geçirip geçirmediği ve sayısı
11. Tedavi şekli; monoterapi, politerapi
12. Monoterapi ya da politerapi olarak kullanılan ilaçlar ve hastaların toplam kullandığı ilaç sayısı
13. Hastaya ilk antiepileptik tedavinin başlanma yaşı, tedavi başladığında epilepsi süresi, başlangıç dozu (kg. başına düşen doz ve total günlük doz), birinci hafta, birinci ay ve altıncı ay da kullanılan ilaç dozları, yan etki gelişip gelişmediği ve yan etki gelişme süresi, ilaça devam etme süresi, ilaç kesilme nedenleri, yan etki gelişimine neden olan ilaç dozu, ilaç kan düzeyleri ile ilgili bilgiler toplandı.

14. Tedavi başlagıcında laboratuvar tetkikleri; hemogram, rutin biyokimya, antiepileptik ilaç düzeyi, kan aminoasitleri, kranial görüntüleme sonuçları (Mağnetik Görüntüleme=MRI ve Bilgisayarlı beyin tomografisi=BBT), Elektroensefalogram sonuçları (EEG), Görsel Uyarılmış Potansiyelleri (VEP), Beyin Sapı Uyarılmış potansiyelleri (BERA), Denver gelişimsel tarama testi (DGTT) sonuçları
15. Yeni kuşak antiepileptik ilacın başlanma yaşı, ilaca devam etme süresi, ilacın nöbetler üzerine etkinliği, ilaca karşı her hangi bir klinik veya laboratuvar yan etki gelişip gelişmediği ne kadar sonra yan etki geliştiği ve ilaç kesimine neden olup olmadığı kaydedildi.
16. Yeni kuşak antiepileptik tedavi başlanırken ve çalışma süresinin sonunda (en az 6-24 ay sonrasında) her hastanın laboratuvar tetkikleri; hemogram, rutin biyokimya, antiepileptik ilaç düzeyi, kan aminoasitleri, kranial görüntüleme sonuçları (Mağnetik Görüntüleme=MRI ve Bilgisayarlı beyin tomografisi=BBT), Elektroensefalogram sonuçları (EEG), Görsel Uyarılmış Potansiyelleri (VEP), Beyin Sapı Uyarılmış potansiyelleri (BERA), Denver gelişimsel tarama testi (DGTT) sonuçları
17. Yan etkiler lokal ve sistemik olarak sorgulandı (klinik ve laboratuvar yan etkiler);
- **Nörolojik yan etkileri:** şuur bulanıklığı, letarji, stupor, somnolans, koma, güçsüzlük, yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi, tremor, ataksi, nistagmus, diplopi
 - **Kognitif fonksiyon bozukluğu:** konsantrasyon bozukluğu ve dikkat dağınıklığı, hafızanın bozulması, öğrenme güçlüğu, unutkanlık, konuşmanın bozulması
 - **Duygu durum ve ruh hali değişikliği:** ajitasyon, huzursuzluk, hırçınlık, hiperaktivite, depresyon
 - **Gastrointestinal sistem:** hipersalivasyon, bulantı-kusma, karın ağrısı, kabızlık, ishal, kilo kaybı, aşırı kilo artışı

- **Deri ve allerjik yan etkileri:** döküntüler, mukozit, eritema multiforme, Stevens Johnson sendromu (SJS), Toksik Epidermal Nekroliz (TEN)
- **Kozmetik problemler:** saç dökülmesi, hirsutizm, dişeti hipertrofisi
- **Hepatobilyer sistem:** transaminaz yüksekliği, safra taşı, kolestatik enzim yüksekliği (GGT, ALP, serum safra asitleri), hepatit gelişmesi
- **Uyku bozukluğu:** uykuda artış, uyuyamama
- **Hematolojik yan etkiler:** anemi, lökopeni, trombositopeni
- **Ürogenital sistem yan etkileri:** böbrek taşı oluşumu vs.
- **Endokrinolojik yan etkiler:** tiroid fonksiyon bozukluğu, hiperlipidemi vs.
- **Optik yan etkiler:** optik nörit, görme bozukluğu ve görme alanı defekti.

Çalışma planlandıktan sonra Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komite'sinden onay alındı. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların aileleriyle en az birkez poliklinik kontrolünde görüşülerek eksik bilgiler tamamlandı, ilaçlara bağlı oluşabilecek tüm yan etkilerin öyküsü tekrar alındı. Hastalarımızın dosya bilgileri ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Değişkenler arasındaki ilişkiler SPSS 16.0 istatistik programı kullanarak incelendi. Kategorik değişkenler arasındaki farklar chi-square testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenler için iki grup arasındaki dağılım student's t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Bağımlı iki grup karşılaştırmasında ise Wilcoxon testi ve bağımlı örneklem t testi kullanıldı. İki'den fazla grupların karşılaştırmasında ise tek yönlü varyans analizi veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tedavi süreleri ve ilaçların kesilme oranları ve grupların karşılaştırmasında Kaplan-Meier testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki istatistikler Pearson korelasyon

ve Spearman korelasyon katsayıları kullanılarak hesaplandı. Anlamlılık düzeyi $\alpha = 0.05$ ($p < 0.05$) alındı.

BULGULAR

Çocuk Nöroloji Bilim Dalı polikliniğinden 01.01.2007 – 01.01.2009 tarihleri arasında epilepsi tanısıyla izlenen 630 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Yeni kuşak antiepileptik ilaç ile kombine tedavi alan 309 hasta ile tek bir eski kuşak antiepileptik ilaç ile monoterapi alan 181 hasta çalışmaya alındı. Diğer 240 hastanın dosyasındaki verilerin eksik olması, ailelere ulaşılamaması, ilaçların doğru ve düzenli kullanılmaması, düzenli takiplere gelmemeleri nedeniyle çalışma dışında bırakıldı.

Çalışma grubumuzu oluşturan 309 hastamız, uygun dozda ve etkin plazma düzeyinde bir ya da daha fazla eski kuşak antiepileptik ilacın yanında bir yeni kuşak antiepileptik ilaç tedavisi almaktaydı. Bu hastaların 149'unda daha öncesinde değişik yeni kuşak antiepileptik tedavileri de uygulanmış ancak çeşitli nedenlerden dolayı kesilmişti. Bu hastalar politerapi grubu olarak kabul edildi. Yeni kuşak antiepileptik ilaçların akut ve kronik olarak neden oldukları klinik ve labaratuvar yan etkilerinin karşılaştırması için tek bir antiepileptik ilaç tedavisi alan 181 hasta monoterapi grubu olarak çalışmaya alındı ve kontrol grubu olarak kabul edildi. Kontrol grubumuzu oluşturan tüm hastalar eski kuşak antiepileptik tedavisi almaktaydı. Hastalarımızın demografik ve karakteristik özellikleri, epilepsi tanısı, süresi, tedavisi, kullanılan antiepileptik ilaçların nöbet etkinliği ve ilaç kesilme nedenleri ile ilaç yan etkilerinin karşılaştırılması yapıldı. İstatistiksel çalışma için eski ve yeni kuşak antiepileptik tedavi alan hastaların verileri karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen 490 hastanın 309'u (%63) politerapi grubunda idi ve bir yeni kuşak antiepileptik yanında en az bir veya daha fazla eski kuşak antiepileptik ilaç almaktaydı. Monoterapi grubunu oluşturan 181 (%37) hastanın hepsi farklı bir eski kuşak antiepileptik ilaç kullanmaktaydı.

Hastaların demografik özellikleri Tablo-4'de gösterilmiştir.

Tablo-4: Hastaların demografik ve karakteristik özellikleri.

	Politerapi (n)	Monoterapi (n)
Total hasta sayısı	309	181
Yaş, ay (Ort ± SS)	84.6 ± 43.8	78.4 ± 49.1
Tanı yaşı, ay (Ort ± SS)	37.8 ± 36.8	45.8 ± 45.0
Yaş aralığı (ay)	1-192	1-172
Yaş dağılımı		
<6yaş,(%)	%67.9	%68.5
>6yaş,(%)	%32.1	%31.4
Cinsiyet (K/E)	143/166	102/79
Epilepsi türü		
Generalize Epilepsi	143	131
Parsiyel epilepsi	130	40
Epileptik sendrom	26	10
Sınıflandırılmayanlar	10	0
Etyoloji		
İdiyopatik	199	127
Semptomatik	81	48
Kriptojenik	29	6
Epilepsi süresi ay (Ort ± SS)	46.1 ± 31.9	32.6 ± 27.2
(en kısa-en uzun süre)(ay)	(6-156)	(6-118)
Tedavi kullanma süresi ay (Ort ± SS)	27.1 ± 14.5	21.8 ± 13.5
(en kısa-en uzun süre) (ay)	(1-110)	(6-78)
MMR / Total hasta sayısı	195/309	67/181
CP / Total hasta sayısı	64/309	13/181
BBT patoloji	21/309	7/181
MRI patoloji	103/309	31/181
EEG (tedavi başlangıcında)		
Normal	66/309	59/181
Epileptik	200/309	98/181
Disritmik	43/309	24/181

MMR: Mental Motor retardasyon, CP: Serabral felç, BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografi, MRI: Manyetik Rezonans görüntüleme. EEG: Elektroensefalogram (Ort. ± SS: ortalama ± standart sapma)

Hastalarımızın tanı yaşı ortalamaları politerapi grubunda (37.8 ± 36.8 ay), monoterapi grubuna (45.8 ± 45.0 ay) göre daha düşüktü ($p: 0.049$).

Hem monoterapi grubu hem de politerapi grubundaki hastaların büyük çoğunluğu <6 yaş idi.

Hastaların epilepsi tipine göre dağılımlarına bakıldığında; 274'ü (%55.9) generalize epilepsi, 170'i (%34.6) parsiyel epilepsi, 36'sı (%7.3) epileptik sendrom ve 10'u (%2) sınıflandırılmayan epilepsi tipine sahipti. Generalize epilepsi; hastalarımızda en sık rastlanan epilepsi türü olmakla birlikte, politerapi grubundaki hastaların %46.2'si ile monoterapi grubundaki hastaların %72.3'ünde generalize epilepsi tanısı almıştı (p:0.02). Parsiyel epilepsi hastalarımızda ikinci sıklıkta görülen epilepsi türü olup, politerapi grubundaki hastaların %42'si ile monoterapi grubundakilerden %22'sinde tesbit edilmiştir. Parsiyel epilepsilerde politerapinin daha fazla uygulanmış olması anlamlı bulundu (p: 0.019).

Etiyolojik açıdan hastalarımızın; 326'sı (%66.5) idiyopatik, 129'u (%26.3) semptomatik epilepsi grubunda idi. İdiyopatik epilepsili hasta sayımız hem tüm vakalarımız arasında hem de her iki grubun kendi içinde en yüksek oranları temsil etmektedir (p: 0.04).

Bu iki grup arasında epilepsi süreleri karşılaştırıldığında; politerapi grubundaki hastaların ortalama epilepsi süreleri (46.1 ± 31.9 ay) monoterapi grubuna göre (32.6 ± 27.2 ay) istatistiksel olarak anlamlı uzun saptandı (p: 0.039).

Antiepileptik tedavi sürelerine bakıldığında; politerapi grubundaki hastaların (27.1 ± 14.5 ay), monoterapi grubuna (21.8 ± 13.5 ay) göre tedavi sürelerinin anlamlı derecede uzun olduğu görüldü (p: 0.039).

Vakalarımızın 262'sinde (%53.4) MMR saptandı. Politerapi grubunun %63.1'in de, monoterapi alan hastalarımızın ise %37'sinde MMR mevcuttu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0.029).

Vakalarımızın 77'sinde (%15.7) serebral felç saptandı. Politerapi grubunun %83.1'inde monoterapi alan hastalarımızın ise %16.9'unda serebral felç mevcuttu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0.03).

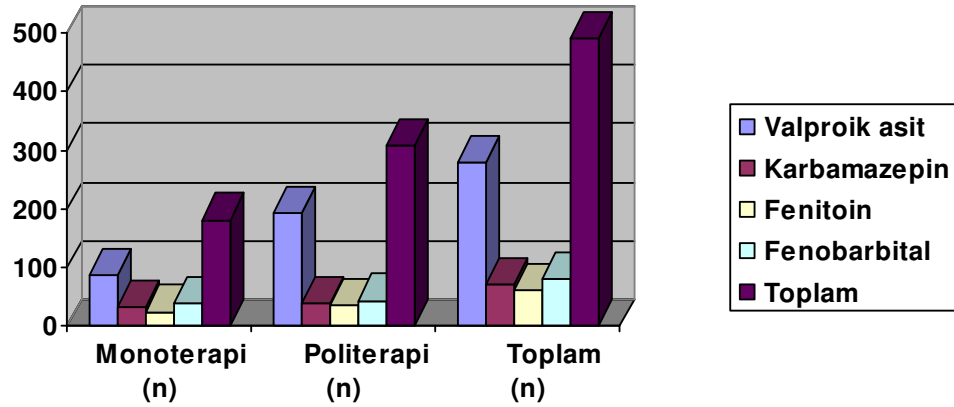
Vakalarımızın kraniyal görüntülemelerini incelediğimizde; tüm hastalarımıza KR MR çekilmiş olup, sadece 132'sine (%26.9) BBT'ne gerek görülmüştü. Vakalarımızın 134'ünde (%27.3) KR MR'da patoloji saptandı.

Politerapi alan hastalarımızın %33.3 ünde, monoterapi alan hastalarımızın ise %17.1'inde KR MR'da patolojisi mevcuttu (p: 0.03). BBT çekilen hastalarımızın (132 hasta) 28'inde (%21) patolojik bulgu saptandı. BBT'de patoloji saptanan hastaların 21'i politerapi grubunda idi ve patoloji saptanan hastaların %75'ini oluşturuyordu. Monoterapi grubundaki hastaların sadece 7'sinde BBT'sinde patoloji vardı. BBT patolojisinde gruplar arasında anlamlı fark saptandı. (p: 0.021)

Tüm hastalarda Çocuk Nöroloji uzmanı tarafından tedavi başlangıcında ve 6. ayın sonunda EEG değerlendirilmesi yapıldı. Vakalarımızın 298'inde (%60.8) EEG sonucu; fokal, multifokal veya generalize epileptiform bozukluk ile uyumlu bulundu. Politerapi grubunda 200 (%64.7), monoterapi grubunda 98 (%48) hastada epileptik EEG saptandı. Bu oranlar her iki grupta da yüksek olmakla birlikte politerapi grubundaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0.02). Vakalarımızın 125'inde (%25.5) tedavi başlangıcında konvulsiyonlara rağmen EEG'de patoloji saptanmadı. Monoterapi grubundaki hastalarımızın %32.5'un da EEG normal saptanırken, politerapi grubunda ise bu oran %21,2 olarak bulundu (p: 0.044). Hastalarımızın 67'sinde (%13.6) tedavi başlanmadan önce EEG'de disritmi saptandı. Disritmik EEG'si olan hastalarımızın %64.1'i politerapi grubunda idi (p: 0.041).

Tablo-5: Vakalarımızın kullandığı eski kuşak antiepileptik ilaçlar.

Eski kuşak Antiepileptikler	Toplam vaka sayısı ve oranı n (%)	Monoterapi n (%)	Politerapi n (%)
Valproik asit	279 (%56.9)	87 (%48.0)	192 (%62.1)
Karbamazepin	70 (%14.2)	32 (%17.6)	38 (%12.2)
Fenitoin	60 (%12.2)	24 (%13.2)	36 (%11.6)
Fenobarbital	81 (%16.5)	38 (%20.9)	43 (%13.9)
Toplam	490 (%100)	181 (%36.9)	309 (%63)



Şekil-1: Eski kuşak AEİ alan monoterapi ve politerapi grupları.

Vakalarımızın %56.9'u valproik asit, %16.5'u fenobarbital, %14.2'si karbamazepin, %12.2'si fenitoin tedavisi gibi eski kuşak antiepileptik tedavileri almaktaydı. Monoterapi grubunun %48'i ile politerapi grubunun %62.1'i valproik asit tedavisi alıyordu (Tablo-5).

Eski kuşak antiepileptik tedavisi alan hastalarımızın karakteristik özelliklerinden Tablo-6'da gösterilmiştir.

Eski kuşak antiepileptik ilaçlar; yaş dağılımı ve epilepsi tanı yaşı ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında, fenobarbital kullanan hastalarımızın ortalama değerleri diğer 3 ilaca göre anlamlı düşük bulundu

(p; 0.01). Valproik asit, karbamazepin ve fenitoin için bu değişkenler arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 0.067) (Tablo-6).

Yaş dağılımına bakıldığında popülasyonumuzdaki hastalarımızın %66.1'inin (324 hasta) epilepsi tanısını 6 yaşından önce almıştı. Ancak valproik asit ve fenobarbital tedavisi alan hastaların tanı yaşlarının karbamazepin ve fenitoin tedavisi alan gruba göre anlamlı düşük olduğu görüldü (p: 0.001) (Tablo-6). Özellikle fenobarbital, valproik asit ve fenitoin alan hastalarımızın epilepsi tanı yaşlarının < 6 yaş olduğu, karbamazepin tedavisi alan hastaların ise anlamlı derecede > 6 yaş olduğu görüldü (p: 0.01).

Epilepsi türü ve nöbet tipi açısından kullanılan ilaçlar arasında; valproik asit grubu ile fenobarbital grubu benzer bulunurken, karbamazepin grubunun ise fenitoin grubu ile benzer olduğu görüldü (p: 0.032). Valproik asit ve fenobarbital grubunda; çoğunlukla generalize epilepsi tanısı alan ve tonik, tonik-klonik ve myoklonik nöbet tipi olan hastalar vardı (p: 0.02). Karbamazepin ve fenitoin ise hem parsiyel hemde generalize epilepsilerde kullanılmıştı.

Tablo-6: Eski kuşak antiepileptik tedavisi alan hastaların karakteristik özellikleri.

	VA (n/279)	KBZ (n/70)	DFN (n/60)	FENOBARBITAL (n/81)
Total hasta sayısı	279	70	60	81
Yaş (Ort ± SS) ay	82.9 ± 43.6	111.4 ± 41.9	78.1 ± 46.8	51.4 ± 35.3
Tanı yaşı (Ort ± SS) ay	38.2 ± 37.2	66.5 ± 50	47.4 ± 46.4	26.5 ± 26.3
Yaş aralığı (ay)	4-192	24-192	12-198	8-112
Yaş dağılımı				
<6 yaş n (%)	197 (%70.6)	29 (%41.4)	33 (%55)	75 (%92.5)
>6 yaş n (%)	82 (%29.3)	41 (%58.5)	27 (%45)	6 (%7.5)
Cinsiyet (K/E)	127/152	34/36	40/20	44 / 37
Epilepsi tipi				
Generalize Epilepsi	194/279	10/70	13/60	73/81
Parsiyel epilepsi	65/279	60/70	40/60	8/81
Epileptik sendrom	20/279	0/70	2/60	3/81
Sınıflandırılmayanlar	10/279	0/70	5/60	0/81
Nöbet tipi*				
Tonik	76	28	34	34
Klonik	5	14	3	6
Tonikklonik	42	20	15	22
Myoklonik	96	2	8	7
Absans	33	1	0	1
Atonik	10	3	0	4
İnfanıl spazm	17	2	0	7

Tablo-6: Eski kuşak antiepileptik tedavisi alan hastaların karakteristik özellikleri.

	VA (n/279)	KBZ (n/70)	DFN (n/60)	FENOBARBITAL (n/81)
Epilepsi süresi (Ort ± SS) ay	44.4 ± 30.2	44.1 ± 31.6	42.8 ± 39.9	29.7 ± 22.9
(en kısa-en uzun süre) ay	(6-143)	(12-122)	(10-176)	(6-136)
Tedavi başlama yaşı (Ort ± SS) ay	50.1 ± 39.6	82.1 ± 40.7	58.5 ± 42.6	24.6 ± 23.2
(en düşük-en büyük yaş) ay	(2-156)	(22-182)	(1-192)	(1-144)
Tedavi kullanma süresi (Ort ± SS) ay	32.4 ± 18.9	27.6 ± 22.4	28.4 ± 17.1	18.3 ± 13.3
(en kısa-en uzun süre) ay	(6-74)	(12-49)	(6-48)	(6-53)
AEİ tedavi başlangıç dozu Ort ± SS (mg/kg/gün)	19.8 ± 7.1 (mg/kg/gün)	9.2 ± 3.4 (mg/kg/gün)	5.1 ± 1.3 (mg/kg/gün)	4.7 ± 1.56 (mg/kg/gün)
AEİ altıncı aydaki dozu Ort ± SS (mg/kg/gün)	38.2 ± 15.1 (mg/kg/gün)	23 ± 7.3 (mg/kg/gün)	15.9 ± 7.7 (mg/kg/gün)	14.5 ± 7.2 (mg/kg/gün)
AEİ tedavi başlangıç dozu Ort ± SS (mg/gün)	308 ± 150 (mg/gün)	217 ± 111 (mg/gün)	95 ± 54 (mg/gün)	52 ± 32 (mg/gün)
AEİ birinci aydaki dozu Ort ± SS (mg/gün)	463 ± 225 (mg/gün)	347 ± 162 (mg/gün)	167 ± 97 (mg/gün)	80 ± 52 (mg/gün)
AEİ altıncı aydaki dozu Ort ± SS (mg/gün)	684 ± 331 (mg/gün)	541 ± 231 (mg/gün)	229 ± 161 (mg/gün)	109 ± 51 (mg/gün)
AEİ plazma düzeyi Ort ± SS	92 ± 57.7	11 ± 3.2	22.5 ± 10.6	35.6 ± 15.7

Ort ± SS: ortalama ± standart sapma, VA: Valproik asit, KBZ: Karbamazepin, DFN: Fenitoin

*: Bazı hastalarda birden fazla nöbet tipi vardı

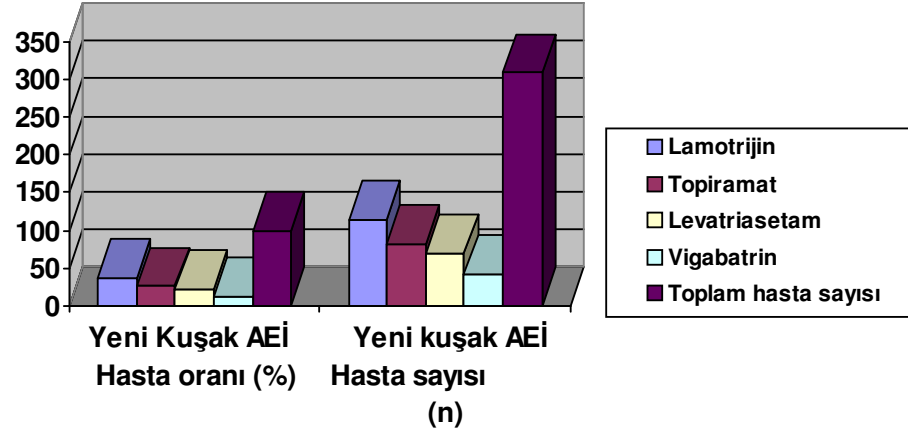
Hastalarımızın epilepsi sürelerinin; valproik asit, karbamazepin ve fenitoin tedavisi alanlar için benzer, fenobarbital tedavisi alanlar için ise diğerlerinden kısa olduğu saptandı (p: 0.01). Tedavinin başlanma yaşı; valproik asit ve fenitoin için benzer, fenobarbitalin düşük, karbamazepin tedavisinin başlanma yaşının ise diğer ilaçlara göre anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (p: 0.029). İlaçların ortalama kullanma sürelerinin; valproik asit için diğer ilaçlara göre anlamlı uzun, fenobarbital için anlamlı kısa, karbamazepin ve fenitoin için ise benzer olduğu bulundu (p: 0.016).

Çalışmamızdaki hastaların %63'ü (309) politerapi (kombine tedavi; eski kuşak AEİ + yeni kuşak AEİ) grubunu oluşturuyordu. Yeni kuşak AEİ kullanan hastalarımız da bu grupta idi.

Tablo-7: Yeni kuşak antiepileptik tedavi alan hastalarımız.

Yeni kuşak antiepileptikler	Yeni Kuşak AEİ Hasta oranı (%)	Yeni kuşak AEİ Hasta sayısı (n)
Lamotrijin	37.2	115
Topiramet	26.5	82
Levatriasetam	22.6	70
Vigabatrin	13.5	42
Toplam hasta sayısı	100	309

Yeni kuşak antiepileptik ilaç kullanan hastalarımızın % 37.2'si lamotrijin, %26.5'u topiramet, % 22.6'sı levatriasetam ve %13.5'u vigabatrin kullanıyordu. Bu hastalar çalışmamız sırasında sadece bir yeni kuşak antiepileptik ilaç alıyordu. Ancak daha öncesinde bu ilaçlardan birkaçını kullanmış ve çeşitli nedenlerden dolayı tedavileri kesilmiş ya da değiştirilmiş olan hastalarda vardı. (Tablo-7)



Şekil-2: Yeni kuşak antiepileptik alan hastalarımızın dağılımı.

Yeni kuşak antiepileptik tedavi alan hastalarımızın karakteristik özellikleri Tablo-8'de gösterildi.

Tablo-8: Yeni kuşak AEİ alan hastaların demografik ve karakteristik özellikleri.

Yeni kuşak AEİ	LTG (n)	TPM (n)	LEV (n)	VGB (n)
Hasta sayısı	115	82	70	42
Yaş (Ort ± SS) ay	83.5 ± 47.3	69.5 ± 37.6	91 ± 38.6	76.4 ± 38.8
Tanı yaşı (Ort ± SS) ay	42.1 ± 38.2	29.8 ± 22.8	63.7 ± 46	35.7 ± 23.9
Yaş aralığı (ay)	6 – 136	4 – 122	22 – 182	18-144
<6yaş (%)	80 (%69.5)	56 (%68.2)	21 (%30)	18 (%42.8)
>6yaş (%)	35 (%20.5)	26 (%21.8)	49 (%70)	24 (%57.1)
Cinsiyet (K/E)	60 / 55	29 / 52	37 / 33	20 / 22
Epilepsi tipi				
Generalize Epilepsi	53	28	40	22
Parsiyel epilepsi	35	40	28	10
Epileptik sendrom	15	8	2	10
Sınıflandırılmayanlar	12	6	0	0
Etyoloji				
İdiyopatik	82	45	44	28
Semptomatik	20	30	20	10
Sınıflandırılmayanlar	13	7	5	4
EEG (tedavi başlangıcında)				
Normal	26	22	12	6
Epileptik	80	50	40	30
Disritmik	9	10	18	6
EEG (tedaviden sonra)				
Normal	40	20	8	10
Epileptik	60	42	46	28
Disritmik	15	20	16	2

Tablo-8: Yeni kuşak AEİ alan hastaların demografik ve karakteristik özellikleri.

Yeni kuşak AEİ	LTG (n)	TPM (n)	LEV (n)	VGB (n)
Epilepsi süresi (Ort ± SS) ay	44.4 ± 33	46.1 ± 33	45.9 ± 29.9	52.4 ± 30.5
Tedavi başlama yaşı (Ort ± SS) ay	64.4 ± 41.4	47.4 ± 32.2	92.1 ± 35	57.6 ± 35
Tedavi kullanma süresi (Ort ± SS) ay	22.2 ± 10.2	23.5 ± 17.5	14.2 ± 10	12.7 ± 6.5
Beraber alınan eski AEİ				
Valproik asit	79	51	36	26
Karbamazepin	14	8	13	3
Fenitoin	8	8	15	5
Fenobarbital	14	15	6	8
Yeni AEİ tedavi başlangıç dozu	0.69 ± 0.28	1.31 ± 0.48	16.9 ± 7	34.7 ± 11.6
Ort ± SS (mg/kg/gün)	(mg/kg/gün)	(mg/kg/gün)	(mg/kg/gün)	(mg/kg/gün)
Yeni AEİ 6. aydaki dozu	5.8 ± 1.94	6.9 ± 1.87	45.4 ± 13.6	111 ± 31.7
Ort ± SS (mg/kg/gün)	(mg/kg/gün)	(mg/kg/gün)	(mg/kg/gün)	(mg/kg/gün)
Yeni AEİ tedavi başlangıç dozu	13.8 ± 8	22.5 ± 11.9	425 ± 155	565 ± 265
Ort ± SS (mg/gün)	(mg/gün)	(mg/gün)	(mg/gün)	(mg/gün)
Yeni AEİ 1. aydaki dozu	75.8 ± 36.1	87.3 ± 34.1	863 ± 336	1267 ± 449
Ort ± SS (mg/gün)	(mg/gün)	(mg/gün)	(mg/gün)	(mg/gün)
Yeni AEİ 6. aydaki dozu	121 ± 65.6	125.6 ± 63.6	1200 ± 487	1852 ± 624
Ort ± SS (mg/gün)	(mg/gün)	(mg/gün)	(mg/gün)	(mg/gün)

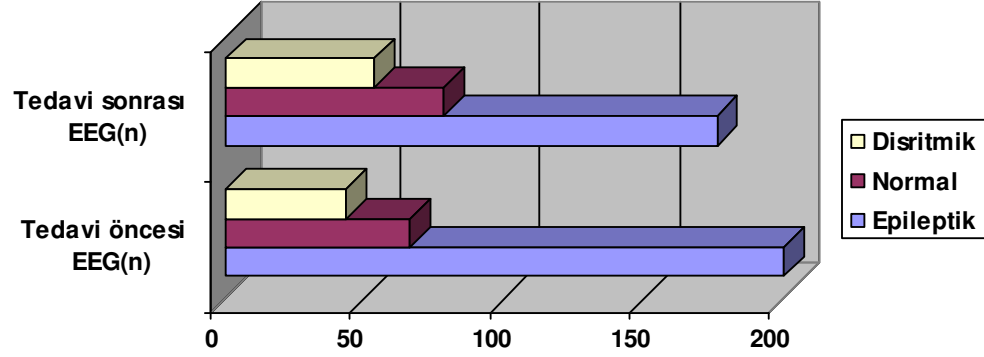
LTG: lamotirijin, TPM: topiramet, LEV: levetirasetam, VGB: vigabatrın
Ort ± SS: Ortalama ± Standart Sapma

Politerapi grubunu oluşturan ve yeni kuşak antiepileptik tedavi alan hastalarımızın (309) ortalama yaş dağılımına bakıldığında; levetriasetam tedavisi alan grubun ortalama yaşı diğer üç ilacı kullananlara göre anlamlı olarak yüksek iken diğerleri birbirine benzer ve daha düşük yaş ortalamalarını içeriyordu (p: 0.049). Hastalarımızın epilepsi tanısı aldığı yaş ortalamaları ve tedaviye başlama yaşı ortalamaları; lamotrijin, topiramet ve vigabatrin grubunda benzer olup, levetriasetam grubuna göre anlamlı düşük görüldü (p: 0.035). Tedavi kullanma süreleri açısından lamotrijin ile topiramet grubundaki sürelerin benzer olup, levetriasetam ve vigabatrin grubuna göre anlamlı uzundu (p: 0.05).

Yeni kuşak AEİ tedavisi alan hastalarımızın %56.6'sı (175 hasta) < 6 yaşında iken, lamotrijin ve topiramet grubundaki hastaların büyük çoğunluğu < 6 yaş idi. Levetriasetam ve vigabatrin alan hastaların çoğunluğu > 6 yaş üzerindeydi (p: 0.042). Cinsiyet bakımından gruplarımız arasında anlamlı fark bulunamadı.

Hastalarımızın yeni kuşak AEİ tedavisi başlangıcında ve tedaviden en az 6 ay sonra çekilen EEG sonuçları karşılaştırıldığında; EEG'lerin %12 hastada düzeldiği ancak disritmik EEG sayısında da %18 artış olduğu, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. (p: 0.67). (Şekil-3)

Hastalarımızın yeni kuşak AEİ ile beraber kullandıkları eski kuşak AEİ dağılımına baktığımızda; %62.1 valproik asit, %13.9'u fenobarbital, %12.2'si karbamazepin ve %11.8'i de fenitoin ile kombine tedavi alıyordu.



Şekil-3: Yeni kuşak AEİ alan hastalarımızın tedavi öncesi ve sonrası EEG'leri.

Hastalarımızın (180 hasta) % 36.7'sinde klinik yan etki gelişti. Bu yan etkilerin bir kısmı objektif iken büyük kısmı ailelerden ya da doğrudan hastadan aldığımız subjektif verilere dayanıyordu. Hastalarımızın %32.2'sinde 2 ve daha fazla yan etki eş zamanlı ve / veya tedavinin ilerleyen dönemlerinde gelişti. Sistemik ve lokal yan etkiler arasında, MSS'ne ait yan etkiler 108 hastada (%22) gelişti. Bu tüm yan etkilerin %60'ını oluşturuyordu (Tablo 9). Diğer sık rastlanan yan etkiler ise gastrointestinal sistem (%16.7) yan etkileri ile ruh hali ve davranış değişiklikleri (%16.5) idi. Hastalarımızda AEİ neden olduğu klinik yan etkiler Tablo-9'da gösterildi.

Politerapi ve monoterapi grubundaki hastalarımızdan eski kuşak antiepileptiklere bağlı 117 (490 hastanın) hastada yan etki gelişirken, yeni kuşak antiepileptik tedavisine bağlı 63 (390 hastanın) hastamızda klinik yan etki gelişti. Eski kuşak antiepileptiklerin yan etki geliştirme oranı yeni kuşak antiepileptiklere göre yüksek bulundu (p:0.07). Ayrıca eski kuşak antiepileptiklerin (26.6±13.6 ay) kullanılma süreleri yeni kuşak AEİ kullanılma (18.1±11.4 ay) süresine göre uzun ve istatistiksel anlamlı idi (p:0.042).

Tablo-9: Antiepileptiklerin neden olduğu klinik yan etkiler.

Yan etki bölgesi ve tipi	Yan etki gelişen			< 6 yaş	> 6 yaş
	hasta sayısı	oran(%)			
Generalize SSS	108	%22		38	70
Somnolans	2	%0.4			
Güçsüzlük	40	%8.1			
Yorgunluk	19	%3.8			
Baş dönmesi	13	%2.6			
Baş ağrısı	17	%3.4			
Genel yavaşlık	14	%2.8			
Nistagmus	3	%0.6			
Motor problemler	66	%13.4		28	38
Tremor	25	%5.1			
Ataksi	35	%7.1			
Hareket bozukluğu	6	%1.2			
Gastrointestinal sistem	83	%16.7		43	40
Kilo kaybı	5	%1			
Aşırı kilo alma	23	%4.6			
Hipersalivasyon	13	%2.6			
Bulantı-kusma	25	%5.1			
İştahsızlık	17	%3.4			
Kognitif bozukluklar	55	%11.2		15	40
Konsantrasyon bozukluğu	23	%4.6			
Hafızanın bozulması	2	%0.4			
Öğrenme güçlüğü	11	%2.2			
Unutkanlık	6	%1.2			
Konuşma bozukluğu	13	%2.6			
Ruh hali ve davranış bozukluğu	82	%16.5		32	50
Ajitasyon	23	%4.6			
Hiperaktivite	26	%5.3			
Depresyon	15	%3			
Huzursuzluk	18	%3.6			
Deri ve sistemik allerjik etkiler	76	%15,5			
Döküntü	41	%3.6			
Mukozit	19	%3.8			
SJS	3	%0.6			
TEN	1	%0.2			
Kosmetik problemler	22	%4.4		6	16
Saç dökülmesi	9	%1.8			
Kıllanma artışı	7	%1.4			
Diş ve jinjiva problemleri	6	%1.2			
Uyku bozukluğu	19	%3.8			
Çift görme	4	%0.8			

SJS: Stevens johnson sendromu, TEN: Toksik epidermal nekrolizis, SSS: Santral Sinir Sistemi.
Bazı hastalarımızda birden fazla yan etki oluşmuştur.

Yan etki gelişme sıklığı hastalarımızın yaş dağılımına görede değişmekteydi (Tablo 10). Eski kuşak antiepileptik tedavi alan 490 hastanın 117'sinde (%23.8) yan etki gelişirken yeni kuşak antiepileptik tedavi alan 309 hastamızın 63'ünde (%20.3) klinik olarak yan etki saptanmıştı. Tüm yan etki gelişen hastalar arasında (180 hastanın) %65'i eski kuşak antiepileptiklere bağlı iken, %35'i yeni kuşak antiepileptiklere bağlı gelişmişti (p:0.05).

Hastalarımızın yaş dağılımına baktığımızda; <6 yaş grubunda olan 334 hastamızın 60'ında (%17.9) eski kuşak antiepileptiklere bağlı yan etki gelişmişti ve tüm yan etki gelişen hastaların %35.5 kadarını oluşturuyordu. Altı yaşından büyük grupta olan 156 hastanın 57'sinde (%35.8) yan etki gelişmişti ve tüm yan etki gelişen hastalarımızın %31.6'ını oluşturuyordu (p: 0.05) (Tablo 10). Eski kuşak AEİ'lerden valproik asit kullanan 279 hastanın 68'inde (%24.3), karbamazepin alan 70 hastanın 18'inde (%25.7), fenitoin alan 60 hastanın 12'sinde (%20), fenobarbital alan 81 hastanın 19'unda (%23.7) yan etki tesbit edildi. Bu ilaçlar arasında yan etki sıklığı açısından İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ancak yaş dağılımına göre diğer üç ilaçta daha sık olarak <6 yaş olanlarda yan etki gelişirken, valproik asit tedavisi alan hastalarımızda >6 yaş olanlarda anlamlı daha fazla yan etki saptandı (p: 0.04).

Yeni kuşak antiepileptik ilaçlar arasında yan etki sıklığı bakımından anlamlı fark saptanmadı. Ancak yaş dağılımına göre levetriasetam grubunda diğer 3 ilaca göre > 6 yaş grubunda daha fazla yan etki olduğu görüldü (p: 0.043) (Tablo-10).

Tablo-10: Yaş dağılımına ve AEİ göre yan etki gelişen hasta popülasyonu.

AEİ	İlaçlar	Yan etki oluşan hasta sayısı < 6 yaş (n/334)	Yan etki oluşan hasta sayısı >6 yaş (n/156)	Toplam hasta (n/490)	p değeri
Eski kuşak antiepileptikler	Valproik asit (n: 279)	27	41	68	0.04
	Karbamazepin (n: 70)	12	6	18	0.07
	Fenitonin (n: 60)	8	4	12	0.1
	Fenobarbital (n: 81)	13	6	19	0.052
	Toplam yan etki oluşan hasta	60	57	117	0.05
Yeni kuşak antiepileptikler	Lamotrijin (n: 115)	16	10	26	0.089
	Topiramet (n: 82)	5	8	13	0.057
	Levatriasetam (n: 70)	3	13	16	0,043
	Vigabatrin (n: 42)	3	5	8	0.72
	Toplam yan etki n (%)	87 (%48.3)	93 (%51.6)	180	0.74

Eski ve yeni kuşak ilaçları kombine olarak kullanan hastalarımızdan; VA ve LTG beraber alan 79 hastanın 13'ünde (%17.3) yan etki gelişirken, KBZ ve LTG beraber kullanan toplam 23 hastadan 7'sinde (%30.4) yan etki gelişti. KBZ'in LTG ile beraber kullanıldığında daha fazla yan etki gelişmişti. (p: 0.015) TPM, LEV ve vigabatrine bağlı yan etkilerin büyük çoğunluğu VPA ile kombine kullanıldığı hastalarda bulundu. Ancak bu ilaçların KBZ, fenitoin (DFN) ve FB ile kombine olduğu hasta sayıları çok az olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Antiepileptik ilaçların yan etki potansiyellerinin politerapi ve monoterapi olarak karşılaştırılması VA için yapılabilir. Hastalarımızda 192'si politerapi

olarak 87'side monoterapi olarak VA alıyordu (Tablo-5). Bu hastaların 68'inde yan etki saptanmıştı (Tablo-10). VA alan ve yan etki gelişen hastaların 47'si (%69.1) politerapi grubunda iken 21'i (%30.8) monoterapi grubunda idi. Politerapiye bağlı VA'nın yan etki potansiyelinde anlamlı artış olmuştu (p:0.021). Aynı zamanda yan etki şiddetinde ve süresinde de klinik olarak anlamlı artış olduğu görüldü.

Hastalarımızdan 58'inde (180 hastanın, %32.2) tedavinin ilerleyen dönemlerinde iki ya da daha fazla yan etki geliştiği görüldü. Bu da ilaçlardan bağımsız olarak bazı hastaların yan etki geliştirme potansiyeline sahip olduğunu gösteriyordu. Ancak bu istatistiksel anlamlı bulunmadı (p:0.08).

İlaçların başlangıcından itibaren yan etki görülme zamanlarına göre hastalarımızın dağılımı Tablo-11'de gösterilmiştir. Genel SSS, gastrointestinal sistem, deri bulguları ve allerjik reaksiyonlar ile uyku bozuklukları tedavinin erken dönemlerinde ve dozdan bağımsız (1-10 hafta) gelişmişti ve istatistiksel analizleri anlamlı idi (Tablo-11). Motor ve hareket bozuklukları ise tedavi dozuna bağımlı ancak süreden bağımsız olarak gelişmişti (p:0.056). Kognitif bozukluklar, kosmetik problemler ve uyku bozukluklarının bir kısmı tedavinin ilerleyen dönemlerinde kümülatif ilaç birikimine bağlı gelişen yan etkilerdi. Ruh hali ve davranış bozuklukları tedavinin erken dönemlerinde kendini gösterse de, önemli bir kısmı tedavi başlangıcından uzun süreler sonra klinik olarak belirdi (p:0.01) (Tablo-11).

Popülasyonumuzda subjektif verilerimize göre sistemik ve lokal tüm yan etkiler göz önüne alındığında; VA, KBZ ve LTG yan etki potansiyeli en fazla olan ilaçlardı. Ruh hali ve davranış bozukluğu en fazla LEV alan hastalarımızda görülürken, kognitif bozukluklar ise VA, FB ve yeni kuşak AEİ'dan TPM kullanan hastalarımızda gelişti (Tablo-11).

Deri bulguları ve allerjik reaksiyonlar; eski kuşak AEİ sırasıyla VA (33 hasta), KBZ (16 hasta), DFN (8 hasta) ve FB (8 hasta) kullanımına bağlı görülen sık yan etkilerdi. Yeni kuşak AEİ'lardan ise LTG (13 hasta) kullanan hastalarda hem erken dönemde hemde daha ciddi klinik bulgularla giden deri ve allerjik yan etkiler gelişti. Diğer yeni kuşak AEİ'larla bu yan etkiye rastlanmadı (Tablo-11).

Valproik asit ve karbamazepine bağlı allerjik ve deri yan etkileri ilaç dozu ve plazma düzeyleri ile (valproik asit yan etki gelişen hastaların ortalama ilaç düzeyi, 87.6 ± 21.4 mcg/ml, karbamazepin yan etki gelişen hastaların ortalama ilaç düzeyi, 9.1 ± 4.4 mcg/ml) doğrudan ilişkili idi. Lamotrijine bağlı gelişen deri yan etkileri dozdan bağımsız ancak ilaç dozunun hızlı artırılması ile ilişkili bulundu (lamotrijinle yan etki gelişen ortalama dozu: 4.6 ± 2.8 mg/kg/gün ve 45 ± 30.7 mg/gün) (p: 0.043).

Tablo-11: AEİ yan etki geliştirme süreleri ve doz-yan etki ilişkileri.

AEİ'ların yan etki geliştirme süreleri

Yan etkiler	İlaç başlangıcı (0-2 hafta) (n)	(3-10 hafta) (n)	(11-23 hafta) (n)	(≥ 24 hafta) (n)	En sık neden olan AEİ (n)	Zaman - yan etki ilişkisi
Genel SSS (108 hasta, %)	64, %59	19, %17.5	10, %9.2	15, %13.8	VPA (31) > LTG(14)> KBZ (10) > LEV (8)	p: 0.036
Motor bozukluklar (66 hasta, %)	18, %27.2	20, %30.3	10, %15.1	18, %27.2	VPA (23) > LTG(16)> KBZ (14) > TPM(8)	p: 0.056
Kognitif bozukluklar (55 hasta, %)	13, %23.6	10, %18.1	9, %16.3	23, %41.8	VPA (22) >TPM(12)> LEV=FNT=FB (10)	p:0.044
Ruh hali ve davranış bozuklukları (82 hasta, %)	23, %28	8, %9.7	12, %14.6	39, %47.5	LEV (13) > VPA=FB(10)> LTG=KBZ=TPM (8)	p:0.01
Gastrointestinal sistem (83 hasta, %)	34, %40	10, %12	14, %16.8	25, %30	VPA (30) > LTG(20)> KBZ(18) >FNT(12)	p:0.01
Deri ve allerjik bozukluklar (76 hasta, %)	36, %47,3	18, %23.6	12, %15.7	10, %13.1	VPA (33)> KBZ (16)> LTG (13)> FNT=FB(8)	p:0.023
Kosmetik prolemler (22 hasta, %)	0, %0	2, %9	3, %13.6	17, %77.2	VPA (12)> FNT(6)> KBZ(4)	p:0.01
Uyku bozukluğu (19 hasta, %)	9, %47.3	5, %26.3	3, %15.7	2, %10.5	FB (5) > LEV=KBZ (4) > VIG(3)	p: 0.01

Eski ve yeni kuşak AEİ'lerin nöbet etkinlikleri, yan etkileri ve her ikisinin ilacın kesilmesiyle ilişkileri Tablo-12'de gösterilmiştir.

Tablo-12: AEİ'lerin nöbet etkinliği ile gelişen yan etki lerin ilaç kesilmesi ile ilişkisi.

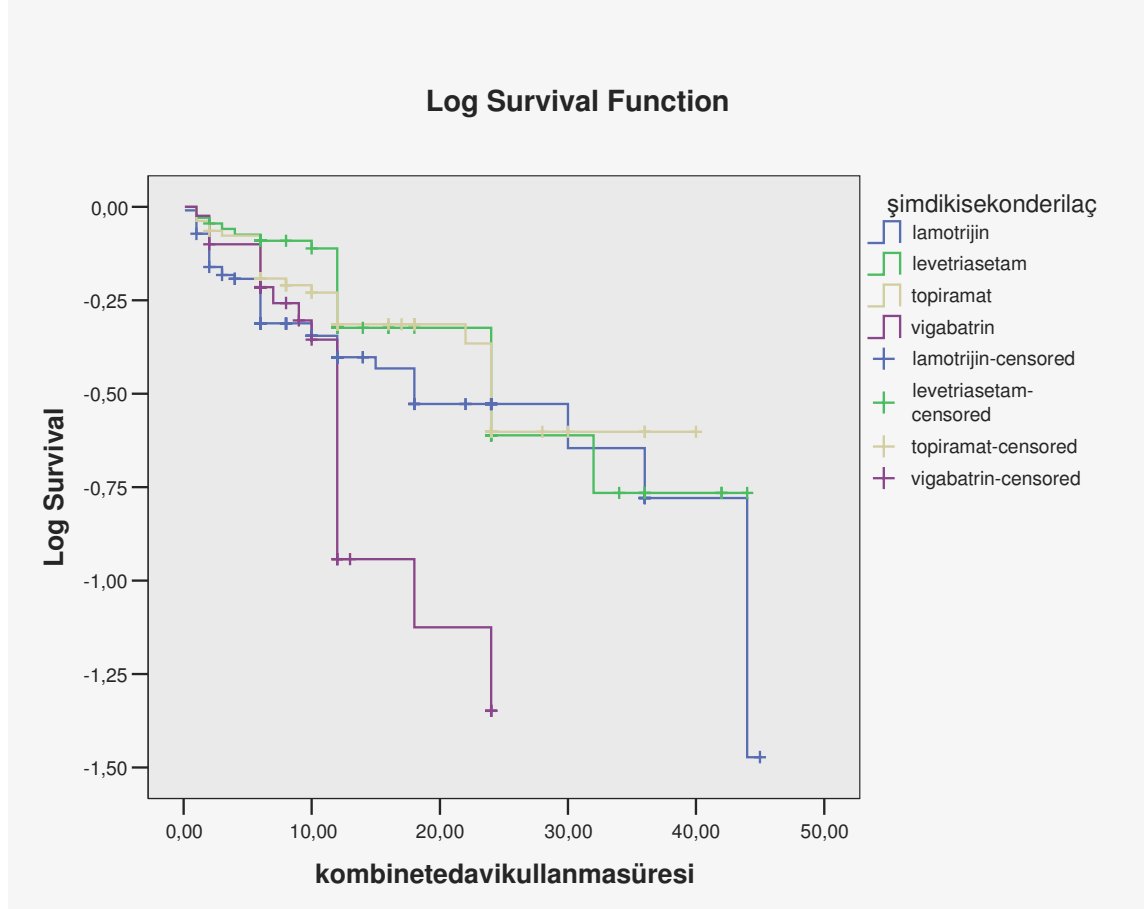
AEİ	AEİ ilk 6 ay nöbet kontrolü (n)				Yan etki gelişen hasta sayısı	Yan etki nedeniyle ilaç kesilen hasta sayısı	AEİ kesilen hasta sayısı	İlaç kesilmesi bakımından (p değeri)
	Tam kontrol (%99-100)	Çok iyi (%75-99)	İyi (%25-75)	Etkisiz (<%25)				
Valproik asit n:279 (%)	130 (%46.5)	70 (%25)	61 (%21.8)	18 (%6.4)	68 (%24.3)	6	28	p: 0.089
Karbamazepin n:70(%)	24 (%34.2)	20 (%28.5)	17 (%24.2)	9 (%12.8)	18 (%25.7)	5	19	p: 0.036
Fenitoin n:60(%)	19 (%31.6)	20 (%33.3)	16 (%26.6)	5 (%8.3)	12 (%20)	5	16	p: 0.025
Fenobarbital n:81(%)	25 (%30.8)	30 (%37)	20 (%24.6)	6 (%7.4)	19 (%23.4)	6	21	p: 0.031
Lamotrijin n:115(%)	32 (%27.8)	44 (%29.3)	16 (%13.9)	23 (%20)	26 (%22.6)	9	37	p: 0.011
Topiramet n:82(%)	24 (%29.2)	25 (%30.4)	17 (%20.7)	15 (%18.2)	13 (%15.8)	5	26	p: 0.049
Levatisasetam n:70 (%)	15 (%21.4)	20 (%28.5)	19 (%27.1)	16 (%22.8)	16 (%22.8)	4	20	p: 0.034
Vigabatrin n:42(%)	13 (%30.9)	9 (%21.4)	10 (%23.8)	10 (%23.8)	8 (%19)	5	18	p:0.01

Nöbet etkinliği açısından ilaçlar karşılaştırıldığında; Valproik asit %71.5, fenobarbital %67.8, fenitoin %64.9 ve karbamazepin ile de %62.7 oranında çok iyi nöbet kontrolü (%75 ve üzerinde nöbet kontrolü) sağlandı. Eski kuşak antiepileptik ilaçların nöbet etkinliği birbirine benzerdi ve

aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yeni kuşak antiepileptiklerden; topiramet %59.6, lamotrijin %57.1, vigabatrin %52.3 ve levetirasetam %49.9 oranında çok iyi nöbet kontrolü (%75 ve üzerinde nöbet kontrolü) elde edildi. Yeni kuşak antiepileptiklerden nöbet etkinliği bakımından topiramet ve lamotrijin tedavilerinin sonuçları benzer ve vigabatrin ile levetirasetama göre anlamlı daha iyi nöbet kontrolü sağladığı görüldü (p:0.044). Ancak eski kuşak antiepileptik ilaçların tümünün nöbet etkinliği yeni kuşak antiepileptik ilaçlardan daha yüksekti (p:0.04).

Klinik takipleri sırasında hastalarımızdan 175'inde (%35.7) ilaç tedavisi kesilerek değiştirilmesi gerekti. Bu hastalardan sadece 45'inde (%25.7) şiddetli yan etki geliştiği için ilaç kesildi. Diğer 124 (%70.8) hastamızda AEİ ile nöbet kontrolü sağlanamadığı ya da yetersiz olduğu için ilaç kesimine gidildi (p:0.046). Bunlar dışında 6 hastamızda da (3 hasta vigabatrin, 1 hasta topiramet, 1 hasta fenobarbital ve 1 hasta levetirasetam) aile ve tedavi uyumsuzluğu olduğu için ve ailelerin isteği üzerine ilaç kesildi.

Hastalarımızın yaklaşık 50 haftalık izlemleri sonucunda yeni kuşak AEİ ile kombine tedavilerinin süresi ve kesilme zamanları log survival (Kaplan Meier) istatistik grafiği aşağıda gösterilmiştir.



Şekil-4: Yeni kuşak antiepileptik tedavilerin kesilme eğrileri.

Şekil-4'de görüldüğü gibi ilk 50 haftalık zaman süresinde yeni kuşak antiepileptik ilaçların kesilme oranlarını karşılaştırdık. Buna göre lamotrijin tedavisinin ilk 10 hafta içinde daha sıklıkla sonlandırıldığı 20. haftadan sonra nadiren ilaç kesimine gidildiği görüldü. Topiramata kullanan hastalarımızda ise başlangıçtan itibaren zamana bağlı olmaksızın 50. haftaya kadar ilaç kesiminin devam ettiğini görmekteyiz. Levetriasetamın kesilme (log survival) eğrisi topiramata benzer şekilde devam etmektedir. Vigabatrin eğrisinde de ilk haftalarda daha sık ilaç kesimi olmakta ve özellikle 10. haftadan sonra çok fazla ilaç kesimine gidilmemektedir.

Hastalarımızın AEİ tedavisi öncesinde ve tedavinin 6. ayında ağırlık, boy ve vücut kitle indekslerini karşılaştırdık. Hastalarımızın epilepsi ile birlikte ek hastalıkları olup olmadığını da göz önünde bulundurduk. Daha öncesinde

beslenme ve kilo alma sorunu olan hastalardaki kilo farkını yan etki olarak kabul etmedik (Örneğin; politerapi tedavi grubumuzdaki hastalarımızdan 64'ünde serebral palsy ve 195'inde çeşitli derecelerde MMR vardı. Bu hastalarımızdan 41'inde beslenme problemi ve kilo alamama veya çok yavaş kilo alma problemi vardı. Bu nedenle bu hastalardaki kilo ve büyüme geriliğini yan etki olarak değerlendirmedik). Altı ayın sonunda hastalarımızdan 6'sında (%1.9) kilo kaybı olduğunu saptadık. Bu hastaların 5'i topiramate, biri ise lamotrijin tedavilerini alıyordu (p:0.033). Ayrıca hastalarımızın 23'ünün (%7.4) 6 ayın sonunda hızlı kilo aldığını ve en azından ağırlık eğrisinde bir persentil artış olduğunu gördük (Tablo-13). Aşırı kilo artışının yeni kuşak AEİ'lerden lamotrijin alan hastalarda daha fazla olduğu görüldü. Ancak monoterapi alan özellikle valproik asit tedavisini monoterapi olarak alan hastalarımızda kilo artışının daha fazla olduğu saptanınca bu yan etkinin yeni kuşak antiepileptiklerden çok, kombine tedavide kullanılan eski kuşak AEİ ilişkili olduğu görüldü. Özellikle ergenlik döneminde ve kız çocuklarında valproik tedavisi altında aşırı kilo artışı olduğu görüldü (p. 0.043).

Tablo-13: AEİ bağılı kilo artışı olan hastalar ve VKİ üzerine etkisi.

AEİ	Tedavi öncesi VKİ	Tedavi sonrası VKİ	Aşırı kilo artışı olan (n)	Eski kuşak AEİ (n)	p değeri
Lamotrijin	16.7±1.4	18.9±2.5	15	VA(11),KBZ(3), FB(1)	0.043
Topiramate	16.4±1.7	17.1±1.8	2	VA(2)	0.067
Levatriasetam	17.9±2.4	18.4±2.1	4	FNT(2),KBZ(1)	0.087
Vigabatrin	15.7±1.4	16.1±1.6	2	VA(2)	0.088

Hastalarımızın yıllık enfeksiyon geçirme sıklığında AEİ etkisinin olup olmadığını sorguladığımızda 19 hastamızın (%6.1) en az 12 aylık AEİ tedavisi altında iken 4 -7 atak/yıl ciddi olmayan üst solunum yolu enfeksiyonu ve/veya ateşli döküntülü hastalık geçirdiğini gördük. Topiramet alan 9 hasta (%10.9), lamotrijin alan 7 hasta (%6) ve levatriasetam alan 3 hastanın enfeksiyon sıklığında artış olmuştu. Bu artış istatistiksel olarak sadece topiramet kullanan hastalardaki anlamlı bulundu (p: 0.047).

Çalışma grubumuzun yeni kuşak AEİ başlangıcında ve en az 6 ay kullanımdan sonraki karaciğer (Kc) enzim düzeyleri karşılaştırıldı. İlk 6 ay içinde 17 hastamızda normalin en az 2 kat ve üzerinde AST, ALT yüksekliği oldu. Ancak bu transaminaz yükseklikleri uzun sürmedi ve ilaç kesilmesi gerekmedi. Bu enzim yüksekliğinin ilaç dozu ve hızlı doz artırılması ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: 0.077). Enzim yüksekliği olan hastaların 10'u lamotrijin, diğer 3'ü topiramet ve levetriasetam ve 1'i vigabatrin ile kombine tedavi alıyordu (p:0.057).

Kombine tedavi alan hastalarımızın Kc enzimlerinin tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerlerinde normal sınırlara yakın olmakla birlikte anlamlı bir artış vardı (p:0.04) (Tablo-14).

Tablo-14: AEİ'lerin karaciğer enzimleri üzerine etkileri.

AEİ	Tedavi öncesi (ort±standart sapma)		Tedavi sonrası (ort±standart sapma)	
	AST	ALT	AST	ALT
Lamotrijin	31±8.3	18.6±8.9	42.3±13	27.8±11.6
Topiramet	32.2±9.4	17.4±8.1	37.6±11	32.1±11.6
Levatriasetam	39.4±8.1	23.8±8.1	43.2±11.2	35.5±14.1
Vigabatrin	34.2±10.6	23.4±11.6	40.6±10.4	39.1± 3.6

Çalışma grubumuzda ilk 6 ayda gelişen hematolojik yan etkiler çok ciddi değildi. Toplam 4 hastamızda lökopeni, 2 hastamızda trombositopeni ve 1 hastamızda da pansitopeni gelişti. Bu hastalarımızdan 4'ü lamotrijin ile valproik asit, biri topiramet ile karbamazepin, biride levatriasetam ile valproik asit tedavisi alıyordu. Bu hastaların hiçbirinde yan etkiler ile yeni kuşak antiepileptik ilacın ilişkisi gösterilemedi. Karbamazepin alan hastamızın ilaç düzeyi normal sınırlarda iken, valproik asitle kombine tedavi alan 3 hastamızın plazma ilaç düzeyleri (126 mcg/ml, 134 mcg/ml, 160 mcg/ml) yüksekti.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Epilepsi tüm dünyada yaygın görülen kronik bir sağlık problemi olup yaşamın uç noktalarından biri olan çocukluk döneminin en sık görülen nörolojik hastalığıdır. İnsidansı çocuklarda 3–6/1000 gibi yüksek orandadır. Araştırmaların hızlanmasına ve yeni alternatiflerin bulunmasına rağmen nöbetlerin durdurulması konusunda istenen başarılarla maalesef ulaşılamamıştır.

Antiepileptik tedavinin başarılı yönetiminde, tedaviye ne zaman hangi ilaçla başlanacağı, hastanın hangi aralıklarla takip edileceği, tedaviyi kesme zamanı, tedavi başarısızlığında izlenecek yol, ek ilaç başlama ya da ilaç değişiklikleri, tedavinin sonlandırılma zamanları ve ilaçların olası yan etkileri ile ilgili bilgilerin aile ile paylaşılması konusunda klinisyenin dikkatli olmasını gerekmektedir. Başarılı bir epilepsi tedavisi için epilepsinin, epileptik sendromun ve epileptik nöbetin doğru olarak teşhis edilmesi ve verilecek antiepileptiklerin bu yönde seçilmesi, büyük önem taşımaktadır (15, 19, 20).

Tedaviye her zaman tek ilaç ile başlanır. Ancak tek ilaçla yanıt alınamayan hastalarda birden fazla antiepileptik ilacın kombine kullanımı pratikte sık başvurulan bir tedavi yöntemidir. Kombine tedavilerde ilaçlara uyum sorunu yaşandığından ilaç etkileşimlerinin göz önünde bulundurulması önemlidir.

Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçların klinik etkinliğini ve yan etkileri yetişkin hastalarda daha iyi değerlendirilirken; yan etkilerinin değerlendirilmesi çocuklarda kolay olamamaktadır. Ayrıca bu ilaçlar yetişkinlerde ve çocuklarda farklı klinik yanıtlara ve yan etkilere neden olabilmektedir. Bu yan etkiler sistemik veya lokal, kısa veya uzun süreli olabilir, ayrıca ilaçta doz azaltımına hatta ilacın kesilmesine neden olabilir.

Vakalarımız tümü yeni kuşak antikonvülsan ilaçları kombine tedavi olarak aldı. Eski kuşak antiepileptik ilaçlar ise hem monoterapide hem de kombine tedavide kullanıldı.

Lamotrijin ile kombine tedavi alan toplam 115 hastamızın 79'u (%68.6) eski kuşak antiepileptik ilaçlardan valproik asit ile kombine tedavi alıyordu. Valproik asitle lamotrijini kombine kullanan hastalarımızın 32'sinde (%40.5) çok iyi nöbet kontrolü sağlandı (24'ünde tam kontrol). Thome-Souza ve ark. (71) generalize ve parsiyel epilepsi tanısı olan 4-16 yaş arasındaki 24 hastada lamotrijin ve valproik asit kombine tedavisinde nöbet etkinliğini değerlendirmişler. Hastalar ortalama 4.2 mg/kg/gün lamotrijin tedavileri almışlar ve 6 hastada (%21.4) tam nöbet kontrolü sağlamışlar. Kendi grubumuzla karşılaştırıldığında; Hastalarımıza ortalama 5.8 mg/kg/gün dozunda lamotrijin tedavisi uyguladık ve iyi nöbet kontrolü sağlanan hasta sayımız (32 hasta %40.5) daha yüksekti. Bizim iyi nöbet kontrolü sağlama oranımızın çalışmacılara göre yüksek olması lamotrijin dozunu daha yüksek kullanmamızdan kaynaklanabilir. Ayrıca diğer çalışmacılara göre bizim hastalarımızda eşlik eden nörolojik bozukluğun daha düşük oranda olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Trevanthan ve ark. (72) generalize tonik klonik (GTKK) epilepsi tanısı olan 2-19 yaş arasında (45 hastanın) 24 haftalık izleminde lamotrijin ile değişik kombine tedaviler alan hastalarda nöbet etkinliğini %48 olarak bildirmişler. Lamotrijinle kombine tedavi alan tüm vakalarımızda başarılı nöbet kontrolümüz %40.5 olmasına karşılık bunlar içerisinde GTKK olan vakalarda bu oranımız %54.1 olarak bulundu. Nöbet etkinliği açısından generalize tonik klonik (GTKK) epilepsi için sonuçlarımız yukarıdaki çalışmacılarla benzerlik göstermekteydi.

Bizim çalışmamızda lamotrijinle kombine tedaviye bağlı 26 hastamızda (%22.6) bir ya da daha fazla yan etki gelişti. Bu hastaların 9'unda ciddi yan etki geliştiği için ilaç kesilmesi gerekti. Yan etki sıklığına baktığımızda bunlar; gastrointestinal %17,3 (20 vaka), motor bozukluklar %13.9 (16 vaka), genel santral sinir sistemi bozuklukları %12.1 (14 vaka) , biri ciddi SJS olmak üzere 13 vakada da (%11.3) döküntü geliştiğini gördük. Baş ağrısı, baş dönmesi ve çift görme gibi yan etkilere çok rastlamadık. Lamotrijin tedavisi alan hastalarımızın %70'i <6 yaş olması ve bu yakınmaları tarif edememesinden kaynaklanmış olabilir düşüncesindeyiz.

Literatürdeki lamotrijin çalışmalarında hastaların yaş aralıkları çok çeşitlilik göstermekle birlikte bizim grubumuza en yakın yaş ortalamasına sahip Nieto-Barrera ve ark. (73) yapmış olduğu çalışmada; lamotrijin tedavisi alan hastaların %7'sinde yan etki olarak döküntü saptamışlardır. Bizim döküntü yan etki oranımız (%11.3) bu çalışmalara göre daha yüksekti. Bunun nedeni hastalarımızın lamotrojeni (büyük çoğunluğu valproik asitle olmakla birlikte, KBZ, DFN ile beraber kullanılması) allerjik döküntü yapma potansiyeli olan diğer eski kuşak antiepileptiklerle kombine olarak alması olabilir.

Kombine tedavi alan hastalarımızın 19'unda (%6.1) yıllık enfeksiyon ataklarında artış oldu (genellikle nazofarenjit gibi üst solunum yolu enfeksiyonu ve daha seyrek olarak alt solunum yolu enfeksiyonu). Lamotrijinle kombine tedavi alan 7 (lamotrijin alan 115 hastanın %6'sı) hastamızın sık enfeksiyon atağı geçirdiği görüldü. Trevanthan ve ark. (72) lamotrijin ile kombine tedavi alan hasta grubunda yaptıkları çalışmada %14 oranında üst solunum yolu enfeksiyonu (nazofarenjit), Nieto-Barrera ve ark. (73) 2-12 yaş grubunda yaptıkları bir çalışmada %8 oranında da farenjitis ataklarında artış olduğunu bildirdiler. Bizim enfeksiyon ataklarındaki artış oranlarımız bu çalışmalara göre düşük olmasının nedeni; Hastalarımızın poliklinik kontrol randevuları acil durumlar dışında yoğunluk nedeniyle uzun tutulduğu için aradaki enfeksiyon atakları sorgulanmamış bu nedenle aileler ayrıca enfeksiyon ataklarını söylememiş olabilir.

Lamotrijine bağlı mide bulantısı ve diğer gastrointestinal sistem yan etkiler, uzun dönemli çalışmalarda sıklıkla bildirilmiştir. Literatürdeki benzer çalışmalarda lamotrijine bağlı %6.3-18 oranında bulantı ve kusma gibi yan etkilerin geliştiği bildirilmiştir (74). Bizim çalışmamızda da lamotrijin kullanımına bağlı 20 hasta da (%17,3) gastrointestinal sistemle ilgili yan etki görüldü.

Lamotrijin ile karbamazepini karşılaştıran Nieto-Barrera ve ark. (73) yaptığı çalışmada, karbamazepinin lamotrijine oranla daha fazla sayıda hastada yan etkiye yol açtığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde karbamazepin alan hastalarımızda (%25.7 yan etki gelişti), lamotrijin tedavisi (%22.6 yan etki gelişti) alan hastalara göre daha fazla oranında yan

etki gelişti. Ancak literatürdeki birçok çalışmada lamotrijin kullanımına bağlı ciddi yan etki görülme oranı daha yüksek olarak verilmiştir. Nitekim bizim çalışmamızda da en sık ciddi yan etki gelişen antiepileptik ilaç eski kuşak antiepileptikler de dahil olmak üzere lamotrijin idi. (p: 0.011) Bu nedenle yan etkiye bağlı ilaç kesimi en çok lamotrijin alan hastalarda uygulandı. (9 hastanın ciddi yan etki nedeniyle tedavisi değiştirilmişti)

Coppola ve ark. (75) lamotrijin alan hastalarında baş ağrısı, sinirlilik, iştah artışı ve çift görme gibi yan etkiler geliştiğini bildirmişler. Vakalarımızın yaş ortalaması düşük olduğundan benzer yan etkiler konusunda detaylı bilgi alınamadığından bu konuda sonuç bildiremiyoruz.

Lamotrijin tedavisi alan hastalarımızın 16'sında (%13.9) hafif ve kısa süreli tremor (motor bozukluk) gelişti. Bunların 12'si ek tedavi olarak valproik asit alırken 4' karbamazepin alıyordu. Culy ve ark. (76) yaptığı bir çalışmada lamotrijin ve valproik asit tedavisi alan hastalarda tremorlar görülmüş ve bu yan etkinin valproik asit kullanımında doza bağımlı olduğu gösterilmiştir. Hastalarımızın kullandığı eski kuşak AEİ plazma düzeyleri normal sınırlarda iken ve lamotrijin dozu artırılırken tremor gelişmişti.

Vakalarımızın izlemi sırasında deri bulguları ve allerjik reaksiyonlar; valproik asit ve lamotrijin kullananlarda hem daha erken dönemde hemde daha ciddi klinik bulgularla gelişti. Vakalarımızın sadece 70'i karbamazepin alıyordu ve bunların 16'sında allerjik reaksiyon gelişmişti. Valproik asit ve karbamazepine bağlı allerjik ve deri yan etkileri ilaç dozu ve plazma düzeyleri ile doğrudan ilişkili iken, lamotrijine bağlı gelişen deri ve allerjik yan etkileri dozdan bağımsız ancak ilaç dozunun hızlı artırılması ile ilişkili bulundu (p: 0.043).

Das KB ve ark. (77) yaptığı çalışmada karbamazepin tedavisine lamotrijin eklendiğinde karbamazepinin yan etkilerinde artış bildirilmiştir. Eski ve yeni kuşak AEİ kombine kullanan hastalarımızın; valproik asit ve lamotrijin beraber alan 79 hastanın 13'ünde (%16.4) yan etki gelişirken, karbamazepin ve lamotrijin beraber kullanan toplam 23 hastadan 7'sinde (%30.4) yan etki gelişti. Literatürle uyumlu olarak lamotrijinle birlikte kullanımı karbamazepinin yan etki potansiyelini artırmış idi.

Lamotrijin tedavisinin ilk 6 ayda devam etme ve kesilme oranlarına baktığımızda; yan etki gelişmesi nedeniyle Duchowny ve ark. (74) 14 hastanın (n: 252, %5.5), Nieto-Barrera ve ark. (73) 8 hastanın (n:89, %8.9), Coppola ve ark. (75) 6 hastanın (n:38, %15.7) tedavisinin kesildiğini bildirmişler. Bizim çalışmamızda yan etki nedeniyle ilaç kesilme oranlarımız literatürle uyumlu idi. Hastalarımızdan 9'unda (n:115, %7.8) ciddi yan etki gözlenmesi nedeniyle tedavi kesilerek değiştirilmişti.

Vakalarımızın 82'si yeni kuşak antiepileptik ilaçlardan topiramatu diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılmaktaydı. Bunlardan 28'i (%34.1) generalize epilepsi, 40'ı (%48.7) parsiyel epilepsi, 8'i (%9.7) epileptik sendrom ve 6'sı (%7.3) sınıflandırılmayan epilepsi tanısı almıştı.

Topiramatu kullanan 82 hastanın 49'unda (%59.7) çok iyi nöbet kontrolü (%75-100 nöbet kontrolü) elde edildi (24'ünde %29.2 tam nöbet kontrolü sağlandı). Vakalarımız 15'inde (%18.2) ise nöbet şiddetinde ve sayısında değişiklik olmadı ve tedavinin etkisiz olduğu kabul edildi.

Epilepsi tipine göre topiramatin hastalarımızdaki nöbetlere etkinliğine baktığımızda; generalize epilepsili hastalarımızın 16'sinde (%57.1), parsiyel epilepsili hastalarımızın 25'inde (%62.5), epileptik sendromlu hastalarımızın 6'sında (%75) ve sınıflandırılmayan epilepsili hastalarımızın sadece 2'sinde (%33.3) çok iyi nöbet kontrolü sağlandı.

Genel olarak diğer yeni kuşak antiepileptik ilaçlar ile karşılaştırıldığında topiramatin nöbet kontrolünde daha etkili olduğunu gösteren literatür bilgileri vardır. Erişkinlerle yapılan çalışmalarda diğer antiepileptik ilaçlara göre topiramatla daha yüksek oranda tedaviye yanıt elde edildiği gösterilmiştir (78, 79). Çocuklarla yapılan çalışmalarda tedaviye yanıt verme oranları %20 ile %88 arasında değiştiği ve nöbet olmama oranının ise %2 ile %63 arasında yer aldığı rapor edilmiştir (74). Bizim vakalarımızda %59.7 oranında nöbetlerde iyi kontrol sağlanırken %29.2 oranında da tam nöbet kontrolü sağlandı. Tedavi etkinlik oranlarımız literatürdeki diğer çalışmalara göre ortalama değerlerin üzerinde idi. Ayrıca hastalarımızın kullandığı ortalama ilaç dozları (6.9 ± 1.8 mg/kg/gün ve 125 ± 63 mg/gün total doz) diğer çalışmalara göre düşük idi (84-86).

Parsiyel epilepsi, dirençli generalize epilepsi ve Lennox-Gestaut sendromu olan hastalarda ek tedavi olarak kullanılan topiramatin etkinliği, çift kör, plasebo-kontrollü çalışmalarla kanıtlanmıştır. Aynı zamanda Amerikan Nöroloji Akademisi ve Amerikan Epilepsi Topluluğu'nun en son değerlendirmelerinde de Lennox-Gestaut sendromu, dirençli generalize ve parsiyel epilepsi tedavisinde ek bir ilaç olarak topiramat kullanımına onay verilmiştir (80-83).

Ritter ve ark. (87) kısa süreli etkinlik çalışmalarında; 2-16 yaş arasında 83 parsiyel epilepsili çocuğu kapsayan ve ortalama 4-22 mg/kg/gün dozunda topiramat tedavisinin diğer ilaçlarla kombine kullanıldığı çalışmalarında ilk 3 ayda %57-64 oranında tedaviye yanıt alındığını ve bu hastalarda en az %65 oranında nöbetlerde azalma olduğunu bildirdiler. Bizim parsiyel (ve sekonder generalize) epilepsili hastalarımızda 6 aylık klinik izlemimiz sonucunda %62.5 oranında iyi nöbet kontrolü (%75 ve üzerinde nöbet azalması) elde edildi. Bu hastalardaki ilaç etkinlik oranlarımız literatür ile uyumlu idi. Topiramatin kombine tedavisi ile hastalarımızdan parsiyel epilepsi ve epileptik sendrom tanısı alanlarda en iyi tedavi yanıtları alındı. Buda literatürdeki diğer birçok çalışmanın sonuçlarıyla benzerdi.

Nieto-Barrea ve ark. (88) çalışmalarında 2-22 yaş arasında 18 generalize epilepsili (myoklonik nöbetleri olan) hastada topiramat ile kombine tedavinin sonuçlarını değerlendirmişler. Ortalama 4.7-13.3 mg/kg/gün dozunda topiramat ile 6-18 ay klinik izlemlerinin sonunda tedavi yanıtının %72 olduğunu ancak tam nöbet kontrolünün %16.6 olduğunu bildirmişler. Bizim topiramat kombine tedavisi uyguladığımız generalize epilepsili (28 hasta) hastalarımızdan 14'ünde myoklonik nöbet tipi vardı. Bu hastalarımızın tamamında topiramat valproik asitle kombine edilmişti. Bunlardan 8 hastada (%57.1) çok iyi nöbet kontrolü sağlanırken (%75'in üzerinde nöbetlerde azalma) sadece 1'inde (%7.1) tam nöbet kontrolü elde edildi. Diğer 6 hastanın nöbetlerin şiddeti azalmakla birlikte nöbet sıklığında azalma elde edilemedi. Bu çalışmaya göre bizim tedaviye yanıt oranlarımız biraz düşük olmakla birlikte bu izlem süremizin daha kısa ve doz artışlarımızın daha yavaş olmasından kaynaklanmış olabilir.

West sendromu (11 hasta) ve Lennox-Gestaut sendromlu (97 hasta) hastalarla ilgili çalışma yapan Glauser ve ark. (85,91) tarafından %55-64 arasında tedaviye iyi yanıt oranları elde edilirken %15-36 arasında tam nöbet kontrolü gözlemlenmiştir . Topiramate tedavisi alan hastalarımızdan 6'sında West sendromu tanısı, 2'sinde de Lennox-Gestaut sendromu tanısı mevcuttu. Bu hastaların 6'sında (%75) çok iyi nöbet kontrolü sağlanırken hiçbir hastada tam nöbet kontrolü elde edilemedi. Glauser ve ark. (85) çalışmasında günlük ilaç dozu (8.3-23 mg/kg/gün) bizim kullandığımız dozlardan (hastalarımız ortalama 6.9 ± 1.8 mg/kg/gün dozunda topiramate kullandı) yüksek idi. Takibimizdeki hastalara daha düşük dozlarda tedavi başlayıp daha yavaş doz arttırmıştık.

Literatürde 2 yaşından küçük çocuklarda topiramate kullanımı belirtilmemesine rağmen çoğu uzman bu yaş grubundaki (özellikle west sendromlu) hastaların tedavisi için topiramate hem politerapi hemde monoterapi olarak kullanmışlardır (89,90). Bizim hastalarımızda 17'si (%20.7) 2 yaşın altında idi ve bu hastaların 9'unda topiramate tedavisi ile (%52) çok iyi nöbet kontrolü sağlandı. Ancak hiçbir hastamızda topiramate monoterapi olarak kullanılmadı. Literatürde de topiramate monoterapisinin çocuk hastalarda erişkinler kadar istenen başarıya ulaşmadığı bildirilmektedir. Çocuk hastalarda Glauser ve ark.'ları (91) yaptıkları pilot çalışmanın uzun dönemli (ortalama süre 18 ± 6 ay) takibiyle elde ettikleri sonuçları yayınladılar. Takip eden uzun dönemde hastaların sadece %27'sinde topiramate monoterapiye devam edilmiş diğer hastalarda nöbet kontrolü için ek tedaviler başlanması gerektiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte daha uzun dönemde tüm hastalarda politerapiye geçildiğini bildirmişlerdir .

Topiramate'nin etkinliğinin gösterilmiş olmasına rağmen erişkin hastalarda tedaviye devam etmeme oranları da yüksektir. Çünkü topiramate'nin diğer yeni kuşak antiepileptik ilaçlarla karşılaştırıldığında olumsuz etkilere sebebiyet verme insidansı bazı yayınlarda daha yüksek olarak bildirilmektedir. Bazı uzun dönemli çalışmalarda topiramate ile tedaviye devam etmeme oranları %70'in üzerinde bildirilmiştir (92). Amerikadaki 14 epilepsi

merkezinde yapılan satış sonrası analizlerde erişkinlerde %40.7 oranında tedaviye devam etmeme durumu rapor edilmiştir (93). Avusturalya'da geçmişe dönük topiramate kullanım kayıtları ve klinisyenlerin reçete kayıtları 5 yıllık bir periyod için incelenerek çocuklarda ve ergenlik çağındakilerde %60 tedaviye devam etmeme oranı bulunmuştur (94). Çalışmamız da topiramate tedavisi altında olan hastalarımızın 21'inde (%25.6) nöbetlere etkisiz olduğu için ve 5 hastamızda da ciddi yan etki geliştiği için ilaç kesimine gidildi. Toplam 26 (%32) hastamızın tedavisi ilk 6 ayda sonlandırıldı. Bu oran Valencia ve ark. (90) bildirdiği %15 oranından yüksek, Wheless ve ark. (99) bildirdiği %46 oranından anlamlı düşüktü. Ritter ve ark. (87) yayınlarında 83 hastanın 21'inde (%25) nöbetlerde etkisiz olduğu ve nöbetleri arttırdığı için tedavi kesimi bildirdiler. Gilliam ve ark. (95) yaptığı bir çalışmada da topiramate monoterapisinde nöbetlere etkisiz olduğu için %22 ilaç kesimine gidilmişti. Literatürdeki birçok çalışmayla karşılaştırıldığında tedavi kesime ve değiştirilme oranlarımız benzerlik göstermekteydi. Ancak bu çalışmaların bir çoğunda klinik izlem süreleri (16 hafta gibi) bizimkinden daha kısa olduğu için tedavi kesme oranları bizden biraz daha düşük olabilir.

Topiramate kullanımına bağlı 21 hastamızda (%25.6) yan etki gelişti. Hastalarımızdan 16'sında (%19.5) bir ya da daha fazla aynı anda hafif derecede yan etki gelişirken, 5 hastamızda (%6) biraz daha ciddi yan etki gelişti ve bu nedenle ilaç değişimi yapıldı. Bu yan etkilerin 3'ü nöbetlerde artış, biri renal taş oluşması ve biri de ciddi dikkat bozukluğu ve apati şeklindeydi.

Topiramate'nin literatürde belirtilen en yaygın yan etkileri uyku, yorgunluk, kilo kaybı, anoreksia, sinirlilik, baş ağrısı, ruh hali değişiklikleri ve davranış problemleridir. Topiramate ile ilgili en büyük sorun teşkil eden yan etkiler ise SSS bozuklukları ile kilo kaybı'dır (74). Topiramate ile ilişkili SSS yan etki oranları %7 ile %80 arasında rapor edilmiştir ve bunlar topiramate tedavisine devam edilmemesinin en yaygın sebebidir (84, 85). Oranların bu kadar değişken olması yan etkilerin dağılımı, SSS yan etki kriterleri, çalışmaların süreleri, doz aralıkları ve bilgilerin toplanma metodlarındaki farklılıklardan kaynaklanabilir.

Çocuklarda en sık görülen SSS ile ilgili yan etkiler, erişkinlerde rapor edilenlere benzerdir. Bu yan etkiler uyku, yorgunluk, anoreksia, sinirlilik, konsantrasyon bozukluğu ve dikkat dağılması ve hafızada zorlanmalardır (96, 97). Çocuk hastalarda daha az sıklıkla rapor edilen SSS'nin spesifik yan etkileri baş dönmesi, psikomotor yavaşlama, parestezi, ataksi, nistagmus, konfüzyon, konuşmanın bozulması ve düzensizleşmesidir (97).

Topiramate alan hastalarımızın (82 hasta) 12'sinde (%14.6) kognitif bozukluk (dikkat bozukluğu, konuşmanın bozulması, öğrenme güçlüğü, hafızanın bozulması gibi), 8 (%9.7) hastamızda SSS yan etkisi (yorgunluk, sinirlilik ve güçsüzlük), 8 (%9.7) hastamızda hafif ve orta derecede ataksi gelişirken, 5 (%6) hastamızda da kilo kaybı saptandı. Kilo kaybı saptadığımız hasta oranımız literatüre göre düşüktü. Ancak çalışma grubumuzdaki hastalarımızda epilepsiye eşlik eden MMR ve Serebral felç gibi beslenme problemlerine neden olabilecek hastalıkların fazla olması nedeniyle tedavi öncesinde de kilo alamama problemi olanlar yan etki grubuna dahil edilmedi. Sachdeo ve ark. (98) bir seride topiramate kombine tedavisine bağlı yan etki oranını %10-42 arasında bildirdiler. Bu çalışmada en sık SSS, en az kilo kaybı yan etkisi geliştiğini gösterdiler. Elterman ve ark. (86) serilerinde 125-400 mg/gün tedavi dozunda 16 haftalık değerlendirme sonuçlarına göre %12-15 oranında kognitif bozukluk ile %15 oranında SSS yan etkileri bildirilirken hastaların hiçbirinde tedavi kesimine gerek kalmadığını belirtmişler. Bu çalışmalardaki yan etki oranları bizim çalışmamız ile benzerdi. Ancak bizim hastalarımızın 57'si (%70'i) <6 yaş grubunda idi ve subjektif bu yan etkilerin birçoğunun bu yaşta çocuklar tarafından ifade edilememiş olduğunu hatırlamakta yarar olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca izlem süremizin uzamasıyla da yan etki oranlarımızın artacağını düşünmekteyiz.

Hastalarımızda gelişen yan etkilerden SSS yan etkileri ve ataksi tedavinin erken dönemlerinde dozdan ve doz artırılmasından bağımsız gelişirken, kognitif yan etkiler ve kilo kaybı tedavinin uzun süreli izleminde ve alınan kümülatif ilaç dozu arttığında (>24 hafta) ortaya çıktı. (p:0.044) Wheless ve ark. (99) yüksek ve düşük doz topiramate tedavisini monoterapi

olarak karşılaştırdıkları çalışmalarında yan etkilerin dozdan bağımsız geliştiğini bildirmişler.

Epilepsili çocuk hastalarda yapılan birçok çalışmada %12-25 oranlarında topiramata tedavisine bağlı ateş ve enfeksiyon ataklarında artış olduğuna değinilmiş (74). Bizim hastalarımızın 9'unda (%10,9) enfeksiyon ataklarında ve ateş bulgusunda anlamlı artış saptandı ve bu hastalarımızın hepsi 6 yaş altındaki grupta idi.

Topiramata bağlı gelişen önemli ancak nadir yan etkilerden biride üriner taş oluşturma potansiyelidir. Topiramata antiepileptik etkilerinin yanında bir karbonik anhidraz enzim inhibitörüdür. Üriner taşın bu etki sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Literatürde Topiramata kullanımının üriner taş oluşumunu normal popülasyona göre 2-4 kat arttırdığı bildirilmiştir. Saptanan taşların çok büyük bir çoğunluğu kalsiyum fosfat taşlarıdır. Uzun süreli izleme dayalı bazı çalışmalarda topiramata kullanımına bağlı renal taş sıklığı %1,5 – 2 olarak belirtmişlerdir. Hastalarımız tedavi öncesi ve tedavinin devamı sırasında düzenli aralıklarla idrar tekisi ve batın USG ile takip edildi. Sadece 1 hastamızda (%1,2) tedavinin 6. ayında taş saptandı ve tedavisi sonlandırıldı (100-104). Sonuçlarımız literatürle uyumlu idi.

Çocuk hastalarda levetirasetam kullanımı ile ilgili yayınlanmış çalışmaların büyük çoğunluğu retrospektif derlemeler ile küçük, açık uçlu ek terapili çalışmaları içermektedir. Muhtemel çalışmaların çoğunluğu için uygulamalar benzerdir. Bütün çalışmalarda dirençli nöbetli çocuk hastalarda ek tedavi olarak levetirasetam kullanımı değerlendirilmiştir. Hastaların yaşları 2 ay- 16 yaş arası ve kullanılan dozlar 6-314mg/kg/gün arasında değişmektedir. Bu çalışmalarda tedaviye yanıt verme oranları %20-64 arasındadır ve nöbetlerin tamamen yok olduğu hastaların oranları %2.6-27'dir (105-110).

Vakalarımızın 70'inde levetirasetam kombine tedavisi ortalama 45 ± 13.6 mg/kg/gün ve 1200 ± 487 mg/gün dozunda kullanıldı. Bu hastaların 35'sinde (%49) çok iyi nöbet kontrolü (%75-100 nöbet kontrolü) elde edildi (bunların 15'inde, %21.4 tam nöbet kontrolü sağlandı). Hastalarımızdan 16'sında (%22.8) ise nöbetlerde azalma görülmedi ve tedavi etkisiz oldu.

Tedaviye yanıt oranlarımız literatürle uyumlu iken bu çalışmaların sürelerinin birbirinden çok farklı olması nedeniyle (8 hafta-3yıl) sonuçlarımızı karşılaştırmamız da güçleşti. Glauser ve ark. (105,106) yaptığı benzer bir çalışmada; 4-16 yaş arasında 198 hastaya 20-60 mg/kg/gün dozunda levetirasetam tedavisi verilmiş. Sonuçta %44.6 oranında tedaviye yanıt bildirmişler. Tedaviye yanıt oranımız %49 literatürle uyumlu idi.

Levetirasetam parsiyel ve juvenil miyoklonik epilepside kullanımı için onaylanmış olmasının yanısıra diğer epilepsi tiplerinde de etkili olduğu retrospektif olarak gözlemlenmiştir. Çalışmamızda generalize epilepsili 40 (%57.1), parsiyel epilepsili 28 (%40) ve epileptik sendromlu 2 (%2.8) hastada levetirasetam tedavisi uygulandı. Generalize epilepsi hastalarımızın 16'sında (%40), parsiyel epilepsili hastalarımızın 18'inde (%64.2) çok iyi nöbet kontrolü (%75-100 nöbet kontrolü) elde edildi. Opp ve ark. (109) 285 çocuk hastanın oluşturduğu çok merkezli çalışma grubunu incelemişler. Parsiyel epilepsi ile generalize epilepsili hastalar için tedaviye yanıt verme oranları sırasıyla %26.1, %18.4 bulmuşlardır. Bu bulgular bizim oranlarımızdan düşüktü. Fakat bu çalışmanın süresi 86 hafta kadar olup bizim süremizden oldukça uzun ve bu çalışmaya göre tedavi izleminin erken safhalarında başarı oranı yüksekken uzun süreli izlemde tedavi başarısı düşmüştür. Sonuç olarak bizim tedavi izlem süremizin bu çalışmacılara göre kısa olması oranımızın yüksek görülmesine neden olmaktadır.

Literatürde birçok kontrolsüz çalışmanın sonucunda, levetirasetam alan çocuk hastalarda yan etki insidansının %8 ile %51 arasında olduğu rapor edilmiştir (106, 108, 112, 114). Çalışmamızda levetirasetama bağlı 16 (%22.8) hastamızda yan etki saptanırken bunların 4'ünde ciddi yan etki (bir hastada ciddi baş ağrısı, iki hastada ajitasyon ve davranış bozukluğu, bir hastada da depresyon ve genel yavaşlama) gelişti. İlaç değiştirilmesi gerekti. Yeni kuşak antiepileptikler içinde en fazla subjektif yan etki gördüğümüz ilaç levetirasetam idi. Bunun nedeni ilacın primer kendisinden kaynaklandığı gibi, bu gruptaki hasta yaş ortalamalarının diğer gruplara göre anlamlı yüksek olmasından da kaynaklanabilir (p: 0.043).

Vakalarımızın birçoğunda aynı anda birkaç değişik yan etkinin gelişebildiği saptandı. Santral SS yan etkisi 8 hastada (%11.4), kognitif bozukluk 10 hastada (%14.2), ruh halindeki değişiklik ve davranış bozukluğu 13 hastada (%18.5) izlendi. Ayrıca %9.6 oranında hastamızda da uykuya meyilde artış olduğunu gördük. Literatürdeki birçok çalışmanın sonuçlarına benzer oranda olan bu yan etkilerimizin en önemli farkı, vakalarımızda bu yan etkilerin tedavinin geç dönemlerinde ortaya çıkması idi. Bunun nedeni diğer çalışmalara göre daha düşük dozlarda tedaviye başlamamıza ve daha yavaş doz arttırmamıza bağlı olabilir.

Yapılan çift kör kontrollü çalışmalarda yüksek oranlarda ruh hali ve davranış bozukluğu gibi yan etkilerin geliştiği bildirilmiştir. Opp ve ark. (109) tarafından yapılan kapsamlı kontrolsüz çalışmada hastaların %44.9'un da yan etki geliştiği kaydedilmiştir. Yan etkilerin büyük çoğunluğu doz yükseltilmesi döneminde meydana gelmiş ancak ilacın kesilmesine yol açmamıştır. Uyku bozukluğu bu çalışmada en sık gelişen yan etki (%18.2) olarak bildirilmiştir. Bizim vakalarımızdan 4'ünde (%9.6 oranında) uyku kalitesinde düşme ve daha uzun uyku ihtiyacı geliştiği görüldü. Yan etki oranımızın düşük olması tedaviye daha düşük dozlarla başlayıp etkin doza yavaş çıkmamızdan kaynaklanmış olabilir diye düşünmekteyiz. Literatürdeki diğer çalışmalarda levetirasetamın %12-37 oranında davranış bozukluğu semptomlarına neden olduğu görülmüştür. Bu davranışsal semptomlar; ajitasyon, depresyon, duygusal değişkenlik, düşmanca davranışlar, sinirlilik, konfüzyon ve kişilik bozuklukları olarak bildirilmiştir. Ayrıca çocuk hastalarda kontrolsüz çalışmalarda ilaç değiştirilmesine ve kesilmesine neden olan yan etkiler olarak agresyon, hiperaktivite, ajitasyon, ruh hali değişikliği ve davranış bozuklukları olarak bildirilmiştir (112, 113, 115-116).

Hastalarımızda yan etki olarak en sık ruh hali değişikliği ve davranış bozukluğu (%18.5) gelişti. Oranlarımız literatürdeki birçok çalışmaya göre düşüktü. Ancak bu çalışmalarda hastaların mental ve bilişsel yetileri hakkında yeterince bilgi verilmemiştir. Bizim vaka grubumuzda mental geriliği ve önceden davranışsal problemleri ile bilişsel işlevlerde geriliği olanların fazla olması (levetirasetam alan 32 hastamızda (%45.7) hafif orta derecede, 4

hastamızda da (%5.7) ağır derecede MMR vardı) nedeniyle ilacın bu yan etkisi hastalar tarafından ifade edilememiş olabilir. Coppola ve ark. (113) büyük oranda mental geriliği olan (%46.6) hastaların oluşturduğu bir çalışmada levetirasetam için yan etki ve nöbetlere etkinliği bakımından benzer sonuçlar gözlemlemişlerdir.

Levetirasetam tedavisi alan 70 hastamızın 16'sında nöbet etkinliği sağlanamadığı için ve 4 hastada da ciddi yan etki görüldüğü için %28.5 oranında tedavi sonlandırılıp değişiklik yapıldı. Grosso ve ark. (108) 110 hastalık serilerinde %59 oranında, Koukkari ve Guarino (107) 52 hastalık serilerinde %50 oranında, Opp ve ark. (109) 285 hastalık serilerinde %17.2 oranında levetirasetam tedavisinin başka bir AEİ ile değiştirildiği (%8.3-66 oranında geniş bir aralık) literatürde bildirilmiştir.

Vigabatrin Lennox-gastaut sendromu, west sendromu, generalize nöbetler ve parsiyel nöbetlerin dahil olduğu değişik nöbetlere sahip çocuk hastalardaki etkinliği sebebiyle hala tercih edilmekte pratikte de kullanmakta olduğumuz bir ilaçtır.

Vakalarımızın 42'sine yeni kuşak antiepileptik ilaçlardan vigabatrin diğer ilaçlarla kombine tedavi olarak verildi. Bunlardan 22'i (%52.3) generalize epilepsi, 10'u (%23.8) parsiyel epilepsi, 10'u (%23.8) epileptik sendrom tanısı almıştı. Hastalarımızın 21'sinde (%49) çok iyi nöbet kontrolü (%75-100 nöbet kontrolü) sağlanırken, bunların 13'ünde (%30.9) tam nöbet kontrolü elde edildi. Hastaların 10'unda (%23.8) tedavi ile nöbet kontrolü sağlanamadı ve tedavi değişikliği yapıldı. Grubumuzdaki hastaların 8'inde west sendromu, 2'sinde LGS ve 4 hastamızda da tuberoskleroz tanısı vardı.

West sendromlu hastalarımızın 5'inin (%45.4) nöbetlerinde %75'in üzerinde azalma sağlandı. Bu literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu idi (117-120).

Vigevano ve Cilio (121) tedavilerinde vigabatrin alan 42 çocuk hastada yanıtı dayalı çapraz kesitsel bir çalışma yürütmüşlerdir. Vigabatrin grubunun %40'ında spazmlar durmuştur (p= 0.052). Vigabatrinin spazmları durdurma etkisi kortikotropinle karşılaştırılan bu çalışmanın sonuçları bizim oranlarımızla benzerdi.

Çalışmalar perinatal hipoksi ve iskemik hasarlarda kortikotropinin daha etkili olduğunu gösterirken, tuberokleroz ve serebral malformasyonlarda vigabatrinin daha etkili olduğunu ortaya çıkarmıştır (120, 121). Bu tuberoklerozlu 4 hastamızın 3'ünde vigabatrın ile tedavide çok iyi yanıt almış olmamızı desteklemektedir.

The Vigabatrın Pediatric Advisory Group; tuberoklerozda vigabatrının etkisi (%78-100 yanıt verme) ve iyi tolere edilebilmesinden ötürü çocuklarda bu ilacı kortikotropinden önce kullanılacak birinci-basamak tedavisi olarak değerlendirmişlerdir. Literatürde prospektif ve retrospektif vigabatrın çalışmalarından elde edilen bilgiler toplanmış ve kortikotropin ile yapılan 8 çalışmada elde edilen bilgilerle karşılaştırılmıştır. Toplanan bilgilerle vigabatrınle %49 oranında (n= 426) kortikotropinle %58 oranında (n=451) tedaviye yanıt alındığı gösterilmiştir (74, 122). Klinik uygulamamızda west sendromu tedavisinde her iki ilacıda kullanılmaktayız. Ancak her iki ilacında avantajlarını ve dezavantajlarını hasta bazında göz önüne alarak kullanılmaktayız. Biz çalışmamızda sadece vigabatrının klinik yanıtını ve yan etkilerini gözden geçirdik.

Parsiyel epilepsili 10 hastamızdan sadece 3'ünde (%30) çok iyi nöbet kontrolü olduğu gözlemlendi. Bu hastaların 5'inde nöbet sayısında, sıklığında ve şiddetinde azalma olmadığı için ilaç değişikliği yapıldı. Literatürde parsiyel nöbetli çocuk hastalarda vigabatrın ile tedaviye yanıt alınma oranları %28 ile %80 arasında değişmektedir. Bizim bu grupta yanıt oranlarımız literatürdeki birkaç çalışmada olduğu gibi düşüktü. Benzer çalışmalarda olduğu gibi parsiyel epilepsili olup vigabatrınle tedaviye yanıt vermeyen hastalarımızın diğer birçok AEİ tedavisine de yanıtız dirençli vakalar olduğunu belirtmemiz gerekmektedir.

Dirençli generalize epilepsili 3 hastamızda ve west sendromlu 2 hastamızda da ve tedavinin erken döneminde nöbetlerde artışa neden olduğu için vigabatrın başka AEİ ile değiştirildi. Ayrıca hastalarımızın ilaca devam etme ve bırakma sürelerine baktığımızda, ilaç kesilen hastalarımızda tedavinin erken dönemlerinde vigabatrın kesilerek ilaç değişikliği yapılmıştı. Bunun nedeni tedirgin edici yan etkisinden dolayı iyi nöbet etkinliği

sağlanamayan hastalarda erken dönemde tedavileri sonlandırmamız olabilir. Nitekim tedavi etkinlik oranlarını yüksek bildiren yayınların yapıldığı dönemler ciddi yan etkilerin belirlenmesinden önceki tarihleri kapsayan ve daha uzun süreli klinik izlemlerin yapılabildiği çalışmalardan ibarettir (123, 124).

Vigabatrinin görme fonksiyonu üzerine ciddi yan etki potansiyelinin olmasından dolayı görme muayenesinin rahat yapılabildiği 6 yaş ve üzerinde kullanılması uygun görülmüştür (124). Buna rağmen epileptik sendromlarda özellikle west sendromunda etkinliği kanıtlanmış olduğu çok küçük yaşlarda dahi kullanımı ile ilgili klinik deneyimler mevcuttur.

Vigabatrinin LGS'da klinik etkinliği biliniyor olsa da, bu hastalarda miyoklonik nöbetlerin artmasına neden olabileceğinden dikkatli olunması önerilmiştir (123, 124). Biz de hastalarımızın miyoklonik nöbetlerin de bu ilacı tercih etmiyoruz. Bizim Lennox-Gastaut sendromlu 2 hastamızda Vigabatrinle orta derecede nöbet kontrolü sağlandı (%25-75 oranda nöbetlerde azalma).

Vigabatrin kullanımı ile ilgili en endişe verici yan etkisi görme alanını sınırlamasıdır ki; bu yüzden Amerika'da bu ilacın kullanımı halen FDA tarafından onaylanmamıştır. Bu yan etkinin en erken 6 ayda oluştuğunu bildiren yayınlar olsada genelde uzun süre kullanımından kaynaklandığı bilinmektedir. Bu nedenle hem tedavi öncesi hemde 6 aylık aralıklarla göz hastalıkları uzmanından görme muayenesi istenmelidir. Görme bozuklukları gözönünde bulundurularak çocuklarda vigabatrin kullanımı ile ilgili öneriler bir pediatrik tavsiye grubu tarafından British Medical Journal'de yayınlanmıştır. Bu önerilerde vigabatrin kullanımına ilacın riskleri ve faydalarının iyi değerlendirilerek karar verilmesi gereği desteklenmiştir (125, 126). Bu grup önceden görme bozukluğu olan ya da görme bozukluğu gelişme riski olan çocuklarda fayda-risk oranının düşük, kör çocuklarda vigabatrin kullanımında yarar-risk oranını yüksek olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca her 6-9 ayda bir bütün çocuklarda görme alanlarının test edilmesi ve 9 yaşından büyük çocuklarda perimetrielerin değerlendirilmesi bu grup tarafından önerilmiştir (122).

Vigabatrin kullanan hastalarımızın 18'inde (%42.8) tedavi değişimine gidildi. Hastalarımızın 10'unda nöbet etkinliğinin olmaması nedeniyle ve 5

hastamızda da yan etki gelişmesi nedeniyle tedavi kesilirken, diğer 3 hastamızda da tedaviye yanıt alındığı halde ailelerin ciddi yan etkilerden dolayı endişelerinin olması nedeniyle ilaç kesilmesi gerekti. Hastalarımızın önemli bir kısmında MMR olması ve bilişsel geriliğin eşlik etmesi görme muayenelerinin yapılamamasına ve yan etkilerin optimal değerlendirilememesine neden olmuştur. Sadece 1 hastamızda hafif görme alanı kusuru geliştiği için tedavi kesildi. Çok ciddi bir görme bozukluğu gelişen hastamız olmadı.

Hastalarımızdan 8'inde (%19) davranış bozukluğu (hiperaktivite ve dikkat dağınıklığı) gelişirken bunun ilaç dozunun hızla artırılması ile ilişkili olduğu görüldü (150 mg/kg/güne bir haftada çıkılmış). Ayrıca 3 (%7.1) hastamızda uyku bozukluğu ve sinirlilik saptandı. Bu yan etkiler doz azaltımına gidilince geriledi ve ilaç değişikliğine ya da ilaç kesilmesine neden olmadı.

Sonuç olarak; epilepsi çocukluk döneminin en sık görülen kronik nörolojik hastalığıdır. Günümüzde tüm gelişmelere rağmen epileptik nöbetlerin %40 kadarında erken ve yeterli dozda antiepileptiğe rağmen tedaviye yanıt ya yetersiz olmakta ya da hiç alınamamaktadır. Bu nedenle birden fazla AEİ kombine tedavi olarak kullanılmaktadır. Ne yazıkki bu ilaçlara bağlı istenmeyen ya da önceden bilinmeyen birçok yan etki gelişmektedir. Bu hem tedavinin başarısını hem de hastanın yaşam kalitesini düşürür. Ayrıca kombine tedaviler hem yan etki gelişimini kolaylaştırmakta hem de hangi ilaçla ilgilendirileceği konusunda kargaşa yaratmaktadır. Klinisyenlerin hastaların ve ailelerin arzuladığı epilepsi tedavisi, en düşük dozla yüksek nöbet etkinliği sağlayan ve yan etkisi olamayan en azından tolere edilebilen yan etki potansiyeline sahip bir ilaçla tedavidir. Bir dönem için antiepileptik ilaç çalışmaları yavaşlamış olsa da geçen 20 yıl içinde çok sayıda yeni kuşak antiepileptik ilaç tedavide yerini almıştır. Yeni kuşak AEİ erişkinlerde hem kombine tedavilerde hemde tekli tedavi olarak uzun yıllar gözlemlenmiş olsa da çocuklar için bu ilaçlar hakkında klinik deneyimler henüz tatmin edici değildir.

Dünyada birçok merkezde olduğu gibi kliniğimizde de çocuk hastalarda yeni kuşak AEİ kombine tedavinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. Hastalarımızın epilepsi tipini, nöbet türünü, yaşını ve eşlik eden diğer hastalıklarını göz önüne alarak en sık kullandığımız antiepileptikler eski kuşak ilaçlardır. Nitekim hastalarımızın kullandığı AEİ'lerin tedavi etkinliğine baktığımızda; valproik asit ile %71.5, fenobarbital ile %67.8, fenitoin ile %64.9 ve karbamazepin ile de %62.7 oranında çok iyi nöbet kontrolü (%75 ve üzerinde nöbet kontrolü) sağlanırken, yeni kuşak antiepileptiklerden; topiramata ile (%59.6), lamotrijin ile (%57.1), vigabatrin ile %52.3 ve levetirasetam ile %49.9 oranında çok iyi nöbet kontrolü (%75 ve üzerinde nöbet kontrolü) elde edildi. Eski kuşak ilaçlara tedavi yanıtı yeni kuşak ilaçlara göre anlamlı yüksek bulunmuş olsada (p:0.04) yeni kuşak ilaçların kullanıldığı kombine tedavi grubunu dirençli epilepsili ve/veya ciddi nörolojik bozukluğu olan hastaların oluşturduğu göz ardı edilmemelidir.

Eski kuşak AEİ kullanan 117 hastamız ile yeni kuşak AEİ kullanan 63 hastamızda yan etki gelişti (toplam 180 hasta, % 36.7). Valproik asit kullanan hastalarımızda %24.3, karbamazepin kullananlarda %25.7, fenobarbital ile %23.4, fenitoin ile %20 gibi benzer oranlarda yan etki gelişirken, yeni kuşak antiepileptiklerden; lamotrijine bağlı %22.6, topiramata bağlı %15.8, levetirasetama bağlı %22.8 ve vigabatrine bağlı %23.8 oranında yan etki geliştiği gözlemlendi. Hastalarımızda yeni kuşak antiepileptiklerin klinik kullanım süreleri eski kuşak antiepileptiklere göre daha kısa olmakla birlikte benzer oranlarda yan etkiler geliştiği görüldü. Yeni kuşak antiepileptiklerin uzun dönem izleminde yan etki oranlarımızın artacağını öngörebiliriz.

Hastalarımızın 334'ü (%68.1) 6 yaşından küçüktü ve bunların 87'sinde yan etki gelişirken, 6 yaşından büyük 156 hastamızın (%31.8) 93'ünde yan etki gelişti. Özellikle eski kuşak AEİ'lardan valproik asit ile yeni kuşak AEİ'lardan levetirasetam, topiramata ve vigabatrine ait yan etki gelişen çocukların büyük çoğunluğu 6 yaşın üzerindeki hastalarımız idi. Bu da küçük çocuklarda ilaçların bazı yan etkilerinin aileler ve klinisyenler tarafından fark edilemediğini gösteren bir bulgu olarak göz önüne alınabilir.

Eski ve yeni kuşak antiepileptik ilaç kullanımına bağlı gelişen yan etkilerin sıklığına baktığımızda literatürle uyumlu olarak; %22 genel SSS yan etkileri, %16.7 gastrointestinal yan etki, %16.5 ruh hali değişikliği ve davranış bozukluğu ve %15,5 oranında deri ve allerjik yan etkiler gelişti. En fazla valproik asite bağlı yan etki gelişirken en az topiramata bağlı yan etki gelişti. Yan etki nedeniyle en fazla lamotrijin tedavisi sonlandırılırken, en sık tedavi kesimine neden olan ise deri ve allerjik yan etkileri idi.

Çalışmamızın sonunda yeni kuşak antiepileptiklerin klinik uygulama süreleri eski kuşak AEİ göre daha kısa olması nedeniyle yan etki potansiyelleri düşük gibi görülsede uzun vadeli yan etkilerinin kıyaslanmalarının şimdilik zor olduğunu söyleyebiliriz.

Bu ilaçların dirençli epilepsilerde politerapi ve ek tedavi olarak klinik etkinliklerinin olduğu, açıktır. Zaman geçtikçe bu ilaçlar da eski kuşak AEİ arasına dahil olacaklardır. Uzun yıllar kullanımı sonucu eski kuşak AEİ'lerin istenmeyen yan etkilerine karşı, en azından benzer klinik etkinlikte ancak tahammül edilebilir yan etki potansiyeline sahip yeni AEİ arayışları devam edecek görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Griffin J, Wyles M. *Epilepsy: towards tomorrow*. London: Office of Health Economics, 1991.
2. Ozer IJ. Images of epilepsy in literature. *Epilepsia* 1991;32:798-809.
3. Foote-Smith E, Bayne L. Joan of Arc. *Epilepsia* 1991;32:810-5.
4. Commission on Epidemiology and Prognosis of the International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592-6.
5. Trostle JA, Hauser WA, Sharbrough FW. Psychologic and social adjustment to epilepsy in Rochester, Minnesota. *Neurology* 1989;56 (Suppl 2):185-94.
6. Sander JWAS, Shorvan SD. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: A review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:829-39.
7. Okan N, Okan M, Eralp O, Aytakin AH. The prevalence of neurological disorders among children in Gemlik (Turkey). *Dev Med Child Neurol* 1995;37:597-603.
8. Serdaroğlu A, Özkan S, Aydın K, et al. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol* 2004;19:271-4.
9. O'Donohoe NV. *Epilepsies of Childhood*. 3rd edition. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd; 1994.1-5.
10. Bora İ, Taşkapıoğlu Ö. Epilepsi tedavisinde yeni yönelimler. *Epilepsi* 2003;9: 91-102.
11. McNamara JO. Emerging insights into genesis of epilepsy. *Nature* 1999; 399: 15-22.
12. Sutula TP, Hagen J, Pitkanen A. Do epileptic seizures damage the brain? *Curr Opin Neurol* 2003;16:189-95.
13. Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA. Causes of epilepsy: Contributions of the Rochester epidemiology project, *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 570-5.
14. Holmes GL. Epilepsy and other seizure disorders. In: Berg BO (ed). *Principles of Child Neurology*. New York: McGraw-Hill; 1996, 223-84.
15. Hauser WA. Seizure disorders. the changes with age. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 4): 6-14.
16. Annegers JE, Garbow JD, Groover RV, et al. Seizures af ter head trauma: a population study. *Neurology* 1980;30: 683-9.
17. Ascroft PB. Traumatic epilepsy af ter gunshot wound of the head. *Br Med J* 1941; 1: 739-44.
18. Bergamsco B, Benna P, Ferrero B, Gavinelli R. Neonatal hypoxia and epileptic risk. *Epilepsia* 1984; 25: 131-6.
19. Rantakallio P, Von Wendt L. A prospective comparative study of the aetiology of cerebral palsy and epilepsy in a one-year birth cohort from northem Finland. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 586-92.

20. Nicolosi A, Hauser WA, Behi E, Kurland LT. Epidemiology of central nervous system infections in Olmsted county, Minnesota, 1950-1981. *J Infect Dis* 1986; 154: 399-408.
21. Rocca WR, Sharbrough FW, Hauser WA, Annegels JF, Schoenberg BS. Risk factors for complex partial seizures: a population-based case-control study. *Ann Neurol* 1987; 21: 22-31.
22. Nelson KB, Pllenberg GH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976; 295:1029-33.
23. Esch AV, Steyerberg EW, Berger MY, Offringa M, Lubsen GD, Habberna JDF. Family history and recurrence of febrile seizures. *Arch Dis Child* 1994; 70: 395-99.
24. WHO, Epilepsy: a etiogy, epidemiology and prognosis. Fact sheet N165, Revised February 2001.
25. Eisner V, Pauli LL, Livingston S. Epilepsy in the families of epileptics. *J Pediatr* 1960; 56: 347-54.
26. Khoury SA, Massad D. Consanguineous marriages in Jordan. *Am J Med Genet* 1992; 43: 769-75.
27. Patsalos PN, Fröscher W. The impotance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43: 365-378.
28. Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure* 2002; 306-14; 315-6.
29. Heaney DC, MacDonald BK, Everitt A, et al. Socioeconomic variation in incidence of epilepsy: prospective community based study in south east England. *BMJ* 2002; 325:1013-6.
30. Morgan CLI, Ahmed Z, Kerr MP. Social deprivation and prevalence of Epilepsy and associated health usage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000;69:137.
31. Engel J Jr. A Proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy. Report of the ILAE Task Force on Classification an Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
32. Commission on Classification and Termibology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1984;22:489-501.
33. Shovon SD. Epidemiology, classification, natural history and genetics of epilepsy. *Lancet* 1990;336:93-6.
34. Dreifuss F. Classification of epileptic seizures. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy; A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997:517-24.
35. Shafer SQ, Hauser WA, Annegers JF, Klass DW. EEG and other early predictors of later epilepsy remission: a community study. *Epilepsia* 1988;29:590-600.
36. Aicardi J. Epilepsies with typical absence seizures. In: Aicardi J, ed. *Epilepsy in Children*. New York: Raven Press; 2004;12:351-2.
37. Donner EJ, Snead OC III: New drugs in the treatment of epilepsy in children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 35: 398-419, 2006

38. Gururaj A, Sztriha L, Hertecant J, Eapen V. Clinical predictors of intractable childhood epilepsy. *J Psychosom Res* 2006; 61:343–7.
39. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* 1996;98:216-225.
40. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL et al. The risk of recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: A prospective study. *Pediatrics* 1990;85:1076–85
41. Maytal J, Shinnar S, Moshe SL, Alvarez LA. The low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1980;83:323–31.
42. Löscher W. New vision in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur J Pharmacol* 1998; 342: 1-13.
43. Perucca E. Principles of Drug Treatment. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D (eds). *The Treatment of Epilepsy*. London: Blackwell Science; 1996. 152 -68.
44. Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res* 2003;53:1-17.
45. Schmidt D, Elger C, Holmes GL. Pharmacological overtreatment in epilepsy mechanism and management. *Epilepsy Res* 2002; 52:3-14.
46. Kayaalp O. Antiepileptik İlaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. cilt. 6.baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık; 1992. 2129-131.
47. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia* 1996; 37: 24–30.
48. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Smith-Rapaport S, Beckerman MS. Early development of intractable epilepsy in children: A prospective study. *Neurology* 2001;56:1445–52.
49. Emerson RD, Souza BJ, Vining EP, et al. Stopping medication in children with Epilepsy: Predictors of outcome. *N Eng J Med* 1981;304:1125–29.
50. Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Ped Neurology* 2002;27:186–91.
51. Gilroy J. Epilepsi. Karabudak R (editör). *Temel Nöroloji*. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2002. 85-123.
52. Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *The Lancet Neurology* 2004;3:618-21.
53. Kramer G. Vigabatrin. In: Pellock JM, Dodsan WE (eds). *Pediatric Epilepsy Diagnosis and Therapy*. 2nd edition. New York: DEMOS Medical; 2001. 499-506.
54. Stanislaw Czuczwar J, Borowicz Kinga K. Polytherapy in epilepsy: the experimental evidence. *Epilepsy Res* 2002;52:15-23.
55. Yamatogi Y. Principles of antiepileptic drug treatment of epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004;58:3-6.

56. Ochoa JG, Riche W. Antiepileptic drugs: an overview. *eMedicine Journal* 2004. Available:URL: http://www.emedicine.com/neuro/topic_692.htm.
57. Blaise F.D. Bourgeois. Valproate. In: Wyllie E (ed). *The Treatment of Epilepsy Principles and Practice*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins; 2001; 843-53.
58. Panayiotopoulos CP. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. 2nd edition. London: Springer; 2007. 508-34.
59. Shareef A, Buss DC, Shetty HG, Routledge PA. The effect of repeated-dose activated charcoal on the pharmacokinetics of sodium valproate in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43: 109-11.
60. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric Dosage Handbook*. 12th edition. Hudson (NY): Lexi-Comp; 2005.
61. Schlienger RG, Knowles SR, Shear NH. Lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Neurology* 1998;51:1172-5.
62. Schlumberger E, Chavez F, Palacios L, et al. Lamotigine in treatment of 120 children with epilepsy. *Epilepsia* 1994;35: 359-67.
63. Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:763-8.
64. Guyton AC. *Tibbi Fizyoloji 1. cilt, 7 Baskı. Nobel Tıp Kitabevi*. 1989. 596, 629-45,715.
65. Maryanoff BE, Nortey SO, Gardocki JF, et al. Anticonvulsant 0-alkyl sulfamates.2,3:4,5-bis-O-(1-methylethylidene)- β D-fructopyranose sulfamate and related compounds. *J Med Chem* 1987;30:880-7.
66. Wasserstein AG, Rak I, Reife RA. Nephrolithiasis during treatment with topiramate. *Epilepsia* 1995;36(Suppl 3):153.
67. Lukyanetz EA, Shkryl VM, Kostyuk PG. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia* 2002; 43: 9-18
68. Hovinga CA. Levetiracetam: a novel antiepileptic drug. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1375-88.
69. Riikonen R. Infantile spasms: Therapy and Outcome. *J Child Neurol* 2004;19:401-4.
70. Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology* 2003; 60 (Suppl4):S2-12.
71. Thome-Souza S, Freitas A, Fiore LA, et al. Lamotrigine and valproate: efficacy of co-administration in a pediatric population. *Pedr Neurol* 2003; 28:360-4.
72. Trevanthen E, Keris SP, Hammer AE, et al. Lamotrigine adjunctive therapy among children and adolescents with primary generalized tonic-clonic seizures. *Pediatrics* 2006; 118: e371-8.
73. Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G, et al. Lamictal vs. Carbamazepine Study Group. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2001; 46: 145-55.

74. Chung AM, Eiland LS. Use of second-generation antiepileptic drugs in the pediatric population. *Pediatr Drugs* 2008;10: 217-54.
75. Coppola G, Auriechio G, Federico R, et al. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an openlabel, randomized, parallel-group study. *Epilepsia* 2004; 45: 1049-53.
76. Culy CR, Goa KL. Lamotrigine; a review of its use in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs* 2000; 2; 299-330.
77. Das KB, Harris C, Smyth DP, et al. Unusual side effects of lamotrigine therapy. *J Child Neurol* 2003; 18; 479-80.
78. Peeters K, Adriaenssen I, Wapenaar R, et al. A pooled analysis of adjunctive topiramate in refractory partial epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 108; 9-15.
79. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, et al. The new antiepileptic drugs; a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997; 38; 859-80.
80. Biton V, Montouris GD, Ritter F, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 1999;52:1330-7.
81. Biton V, Bourgeois B. Topiramate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol* 2005; 62: 1705-8.
82. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. I: treatment of new onset epilepsy. Report of the therapeutic and technology assessment subcommittee and quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 52: 1252-60.
83. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. II: treatment of refractory epilepsy. Report of the therapeutic and technology assessment subcommittee and quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261-73.
84. Glauser TA, Clark PO, Strawsburg R. A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1998; 39: 1324-8.
85. Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, et al. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2000; 41: 86-90.
86. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. *Neurology* 1999; 52: 1338-44.
87. Ritter F, Glauser TA, Elterman RD, et al., on behalf of the Topiramate YP Study Group. Effectiveness, tolerability, and safety of topiramate in children with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 82-5.
88. Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M, et al. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure* 2000; 9: 580-94.

89. Hosain SA, Méchant S, Solomon GE, et al. Topiramate for the treatment of infantile spasms. *J Child Neurol* 2006; 21: 17-9.
90. Valencia I, Fons C, Kothare S, et al. Efficacy and tolerability of topiramate in children younger than 2 years old. *J Child Neurol* 2005; 20: 667-70.
91. Glauser TA, Clark PO, McGee K. Long-term response to topiramate in patients with West syndrome. *Epilepsia* 2000; 41: 91-4.
92. Grosso S, Galimberti D, Farnetani MA, et al. Efficacy and safety of topiramate in infants according to epilepsy syndromes. *Seizure* 2005; 14: 183-9.
93. Tatum WO, French JA, Faught E, et al. Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia* 2001; 42: 1134-40.
94. Reith D, Burke C, Appleton DB, et al. Tolerability of topiramate in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 416-9.
95. Gilliam FG, Reife R, Wu S-C. A dose-comparison trial of TPM as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 196-201.
96. Jones MW. Topiramate: safety and tolerability. *Can J Neurol Sci* 1998; 25: 135.
97. Levisohn PM. Safety and tolerability of topiramate in children. *J Child Neurol* 2000; 15: 22-6.
98. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G. A double-blind randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 1999;52:1885-7.
99. Wheless JW, Neto W, Wang S. Topiramate, carbamazepine, and valproate monotherapy: Double-blind comparison in children with newly diagnosed epilepsy. *J Child Neurol* 2004; 19:135-41.
100. Shorvon SD. Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia* 1996; 37(Suppl 2): 18-20.
101. Akyol B. Asemptomatik Türk Çocuklarında İdrarla Kalsiyum Atılımı ve idiyopatik hiperkalsiüri sıklığı. (Uzmanlık tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2000.
102. Ramsay L, Kuo MD. Topiramate induced nephrolithiasis. Case report. *J Endourol* 2002;16:229-31.
103. Gilliam FG, Reife R, Wu SC. Topiramate monotherapy: randomized controlled trial in patients with recently diagnosed localization-related epilepsy. *Neurology* 1999;52 (Suppl 2):248.
104. Natsch S, Hekster YA, Keyser A, et al. Newer anticonvulsant drugs: role of pharmacology, drug interactions and adverse reactions in drug choice. *Drug Saf* 1997;17: 228-40.
105. Glauser T, Pellock J, Bebin M, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial. *Epilepsia* 2002; 43: 518-24.
106. Glauser TA, Gauer LJ, Chen L, et al. Multicenter, double-blind, placebo controlled trial of adjunctive levetiracetam (Keppra) therapy (up to 60 mg/kg/day) in pediatric patients with refractory partial epilepsy [abstract]. *Epilepsia* 2004; 45:186.

107. Koukkari MW, Guarino EJ. Retrospective study of the use of levetiracetam in childhood seizure disorders. *J Child Neurol* 2004; 19: 944-7.
108. Grosso S, Franzoni E, Coppola G, et al. Efficacy and safety of levetiracetam: an add-on trial in children with refractory epilepsy. *Seizure* 2005; 14: 248-53.
109. Opp J, Tuxhom I, May T, et al. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: a multicenter open label study in Germany. *Seizure* 2005; 14: 476-84.
110. Tan MJ, Appleton RE. Efficacy and tolerability of levetiracetam in children aged 10 years and younger: a clinical experience. *Seizure* 2004; 13: 142-5.
111. Frost MD, Gustafson MC, Ritter FJ. Use of levetiracetam (LEV) in children younger than 2 years. *Epilepsia* 2002; 42: 57.
112. Mandelbaum DE, Kugler SL, Wenger EC, et al. Clinical experience with levetiracetam and zonisamide in children with uncontrolled epilepsy [abstract]. *Epilepsia* 2001; 42(Suppl 7): 182.
113. Coppola G, Mangano S, Tortorella G, et al. Levetiracetam during 1-year follow up in children, adolescents, and young adults with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2004; 59: 35-42.
114. Nakken KO, Eriksson AS, Lossius R, et al. A paradoxical effect of levetiracetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 42-6.
115. Vigeveno F. Levetiracetam in pediatrics. *J Child Neurol* 2005;20:87-93.
116. Abou-Khalil A. Benefit-risk assessment of levetiracetam in the treatment of partial seizures. *Drug Saf* 2005; 28: 871-90.
117. Hancock E, Osborne JP. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: Literature review. *J Child Neurol* 1999;14:71-4.
118. Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA, et al. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 2001; 57: 1416-21.
119. Nabbout R, Melki I, Gerbaka B, et al. Infantile spasms in down syndrome: good response to a short course of vigabatrin. *Epilepsia* 2001; 42: 1580-3.
120. Appleton RE, Peters ACB, Mumford JP, et al. Randomized, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1999; 40: 1627-33.
121. Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin vs ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized prospective study. *Epilepsia* 1997; 38:1270-4.
122. Riikonen R. Long-term outcome of West syndrome: A study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia* 1996;37:367.
123. Gidal BE, Privitera MD, Sheth RD, et al. Vigabatrin: a novel therapy for seizure disorders. *Ann Pharmacother* 1999; 33:1277-86.

124. Gobbi G, Pini A, Bertani G, et al. Prospective study of first-line vigabatrin monotherapy in childhood partial epilepsies. *Epilepsy Res* 1999; 35: 29-37.
125. Vigabatrin Paediatric Advisory Group. Guideline for prescribing vigabatrin in children has been revised. *BMJ* 2000; 320: 1404-5.
126. Appleton RE. Guideline may help in prescribing vigabatrin. *BMJ* 1998; 317: 1322.

EKLER

Kısaltmalar

- AEİ: Antiepileptik ilaç
MRI: Magnetik rezonans görüntüleme
EEG: Elektroensefalografi
VEP: Görsel Uyarılmış Potansiyelleri
BERA: Beyin Sapı Uyarılmış potansiyelleri
DGTT: Denver gelişimsel tarama testi
SE: Status epileptikus
MMR: Mental Motor Retardasyon
CP: Serebral Felç
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
ILAE: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği
SJS: Steven-Johnson sendromu
TEN: Toksik Epidermal Nekroliz
WS: West Sendromu
LGS: Lennox Gastaut sendromu
GTK: Generalize Tonik Konvülsiyon
GABA: Gama amino bütirik asit
Clz: Klonazepam
Cbz: Klobazam
VA: Valproik asit
KBZ: Karbamazepin
DFN: Fenitoin
FB: Fenobarbital
LTG: Lamotrijin
TPM: Topiramet
LEV: Levetirasetam
VGB: Vigabatrin

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi sunarken, baŐta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. Nihat SAPAN olmak üzere Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesinde geçen asistanlık dönemimde eğitimime katkıda bulunan tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma, ayrıca başasistanlığım döneminde bana tecrübeleriyle yol gösteren Őuan emekli olan Prof. Dr. Ünsal GÜNAY'a

Tez çalıŐmamın her aŐamasında bana destek olan ve yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. M.Sait OKAN'a

Asistanlık eğitimim boyunca dostluk, arkadaşlık ve yardımlarını esirgemeyen, Uzm. Dr. Yasin KARALI, Dr. Zuhâl KARALI, Dr. Aysun BEYAZIT'a ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık süresi boyunca birlikte çalıŐtıėım uzman abla ve ağbilerim; Özlem ÖZDEMİR, Metin DEMİRKAYA, Birol BAYTAN, Oğuzhan DURMAZ ve Taner ÖZGÜR'e

Hastaların takibinde yardımcı olan Pediatri Nöroloji polikliniği uzmanları, hemŐire, personel ve teknik elemanlarına,

Varlıklarıyla her zaman yanımda hissettiğim, sevgilerini ve yardımlarını benden asla esirgemeyen emektar ve sevgili annem ve babama sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Necla YÜCE

ÖZGEÇMİŞ

10 Mayıs 1977 yılında Sivas'ta doğdum. İlkokul öğrenimimi Sivas Recep Handan İlkokulu'nda, ortaokul ve lise öğrenimimi Sivas Çok Programlı Gazi Meslek Lisesinde tamamladım. 1994 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrah Paşa Tıp Fakültesini kazanarak tıp öğrenimime başladım. 2000 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. Aynı yıl Sivas Yıldızeli Devlet Hastanesinde göreve başladım. 2004 Nisan TUS'unda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasını kazandım. Ağustos 2004 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan olarak uzmanlık eğitimime başladım.

Dr. Necla YÜCE