



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİLERİNDE
LEVETİRASETAM MONOTERAPİSİNİN ETKİNLİĞİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uz. Dr. Müjgan Arslan

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK NÖROLOJİSİ BİLİM DALI

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Serdal Güngör

MALATYA -2015



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİLERİNDE
LEVETİRASETAM MONOTERAPİSİNİN ETKİNLİĞİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uz. Dr. Müjgan Arslan

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK NÖROLOJİSİ BİLİM DALI

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Serdal Güngör

MALATYA -2015

TEŞEKKÜRLER

Yandal uzmanlık eğitimim boyunca deneyim ve birikimlerini aktararak beni yönlendiren, her zaman desteğini hissettiğim, hekim olarak örnek aldığım değerli hocam sayın Prof. Dr. Serdal Güngör'e; istatistiksel analizime yardımcı olan Prof. Dr. Saim Yoloğlu'na; hastaların toplanması ve EEG çekimleri sırasında gösterdikleri özen nedeniyle çocuk nörolojisi bölümündeki tüm çalışma arkadaşlarıma; ihtisasım süresince birlikte olduğum ve iyi kötü pek çok şeyi paylaştığım hocalarım, asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Ayrıca yandal asistanlık dönemimde her zaman yanımda olan değerli eşime, biricik oğluma ve aileme anlayışlarından dolayı teşekkür ederim.

Dr. Müjgan Arslan

Malatya-2015

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar DİZİNİ.....	III
KISALTMALAR.....	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epilepsi.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Patofizyoloji.....	5
2.1.4. Etiyoloji.....	7
2.1.5. Sınıflama.....	9
2.1.6. Epilepsi tedavisi.....	11
2.1.7. Antiepileptikler.....	12
2.1.8. Antiepileptik ilaç yan etkileri.....	14
2.2. Levetirasetam.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	30
7. ÖZET.....	32
8. SUMMARY.....	34
9. KAYNAKLAR.....	36
10. EKLER.....	41

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: Epilepsiye yol açtığı bilinen genlerin ana grupları.....	7
Tablo 2: Epilepside etiyolojik sınıflama.....	8
Tablo 3: ILAE 2010 Sınıflaması.....	10
Tablo 4: Antiepileptik ilaçlar.....	13
Tablo 5: Antiepileptik ilaçların sistemlere göre yan etkileri.....	15
Tablo 6: Hastaların kraniyal MRG bulguları.....	20
Tablo 7: İlaç dozunun tedavi yanıtına etkisi.....	21
Tablo 8: Epilepsi yaşı-tedavi dozu ilişkisi.....	21
Tablo 9: Nöbet şekli-tedavi yanıtı ilişkisi.....	22
Tablo 10: Tedaviye yanıt-nöbet etiyolojisi ilişkisi.....	22
Tablo 11: Tedavi yanıtı-EEG bulgusu ilişkisi.....	23
Tablo 12: Epilepsi yaşının nöbet kontrolüne etkisi.....	23
Tablo 13: İlk AEİ alan grupla önceden AEİ alan grubun tedavi yanıtının karşılaştırılması.....	24
Tablo 14: Levetirasetam öncesinde kullanılan AEİ.....	24
Tablo 15: Yan etki-ilaç dozu ilişkisi.....	25

KISALTMALAR

AEİ	: Antiepileptik ilaç
AVM	: Arteriyovenöz malformasyon
CYP450	: Cytochrome P450
DNET	: Disembriyoplastik Nöroepitelyal Tümör
EEG	: Elektroensefalografi
FDA	: Food and Drug Administration
GABA	: Gama amino bütirik asit
ILAE	: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
JTK	: Jeneralize Tonik Klonik
KZP	: Karbamazepin
LTG	: Lamotrijin
LEV	: Levatiresetam
LGS	: Lennox-Gastaut Sendromu
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MS	: Multipl skleroz
MÖ	: Milattan Önce
NCL	: Nöronal Ceroid Lipofuksinozis
NF	: Nörofibromatozis
NMDA	: N-metil-D Aspartat
OD	: Otozomal dominant
OXC	: Okskarbazepin
PB	: Fenobarbital
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SPECT	: Single photon emission computed tomography
SSS	: Santral sinir sistemi
TPM	: Topiramet
TSC	: Tuberoskleroz
VPA	: Valproik asit
YD	: Yenidoğan

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk ve ergenlik döneminde en sık karşılaşılan nörolojik hastalık grubunu oluşturmakta olan epilepsinin prevalansı %0,5-1 olarak bildirilmektedir. Çocukluk çağındaki nöbetler yaşamı olumsuz etkilemekte, mental-motor gelişme geriliğinin yanı sıra ölümlere de yol açmaktadır (1-4). Doğru tanı konulup tedavi edildiğinde hayat kalitesi belirgin olarak artmaktadır. Halen epilepside altta yatan patolojik mekanizmalar bilinmemekte, dolayısıyla da tedavi yaklaşımları varolan antikonvülzan ilaçlarla sadece epileptik nöbetleri baskılamak şeklinde olmaktadır.

Epilepsi tedavisinde amaç, epilepsi ve nöbet tipine uygun tek ilaç ve minimal yan etki ile nöbetleri kontrol edebilmektir. Parsiyel epilepsilerin %30'unda, generalize epilepsilerin ise %25'inde nöbetler ilaçlarla kontrol altına alınamamaktadır (5). Son yıllarda yeni antiepileptik ilaçların kullanıma girmesine rağmen hastalarda tam nöbet kontrolü sağlanamamış ve ilaçlarla olguların yalnızca %12-29'unda nöbet sıklığında %50'den fazla azalma görülmüştür. Dirençli epilepsi vakalarının bu kadar çok olması ve tedavide çoklu ilaç kullanımı ile ilaçlara bağlı değişik yan etkiler ortaya çıkmaktadır (6, 7).

Levetirasetam, 1999 yılından beri erişkin hastalarda parsiyel başlangıçlı nöbetlerde kullanılan yeni antiepileptik ilaçlardandır. Etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, özellikle presinaptik düzeyde sinaptik vezikül proteini SV2A'ya spesifik olarak bağlandığı bilinmektedir. Levetirasetam, 2004 yılından beri de dört yaşından büyük, 2012 yılından sonra da bir aydan büyük çocuklarda parsiyel nöbet tedavisinde kullanılmaktadır. Epilepsi sınıflamasına göre levetirasetam etkinliği literatürde açık değildir. Parsiyel epilepsilerde daha etkin olduğunu bildiren çalışmaların

yanı sıra (8), jeneralize ve parsiyel epilepsilerde etkinlik yönünden fark olmadığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (9).

Bu çalışmada, levetirasetam kullanan epilepsili çocuk hastalarda ilacın monoterapide etkinlik ve güvenilirliğini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2.1.1. Tanım

Epilepsi sozcugu Yunanca tutmak, yakalamak anlamına gelen ‘epilembanein’ kelimesinden türemiştir. Epilepsi tarihi ise çok daha eskilere dayanmaktadır. Epilepsi ile ilgili tarihi ilk bilgiye milattan önce (MÖ) 2080 yılında yayınlanan Hammurabi Kanunları’nda rastlanılır. Bu kanunda ateş ile konvulziyon arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir (10). MÖ 175’de Galen, beyinden kaynaklanan idiyopatik nöbetlerden ve vücudun herhangi bir bölgesinden kaynaklanan semptomatik nöbetlerden söz etmiştir.

Ondokuzuncu yüzyıl sonlarında sendrom yaklaşımı olguların yaş, cinsiyet, nöbet özellikleri ile sınırlıyken, 20. yüzyıl ikinci yarısından sonra EEG ve görüntüleme olanaklarının artması, 21. yüzyılda ise insan genom çalışmaları ve teknolojik gelişmelerin ışığında daha detaylı hale gelmiştir. Epilepsi konusunda ilk gerçek tanımı bundan yirmi beş asır önce Hipokrat’ın yaptığı görülmektedir. Hipokrat epilepsinin orijininin beyinden geldiğini bildirmiş, kutsal hastalık anlamına gelen “On the Sacred Disease” tanımını kullanmış ve epilepsinin diyet ve ilaçların yardımı ile tedavi edilebileceğini söylemiştir (11). Yüzyıllar sonra Jackson; çalışmaları ile yeni bir dönem açarak epilepsinin ilk bilimsel tanımını yapmıştır. Jackson’un klasik tanımlamasına göre (1931) ‘epilepsi’ gri maddenin zaman zaman ortaya çıkan, ani, aşırı, hızlı ve lokal boşalmıdır (12).

Epilepsi, değişik nedenlerle beyinde nöronal hücrelerin anormal elektriksel boşalımıyla ortaya çıkan epizodik serebral disfonksiyon olarak tanımlanır. Epileptik

atak bir hastalık olmayıp, farklı etkenlere bağılı ortaya çıkan bir semptomdur. Klinik ve elektroensefalografi bulguları olayın başladığı ve yayıldığı lokalizasyona göre değişiklik gösterir. Bilinç kaybı, anormal duyuşal veya motor aktivite (tonik veya klonik kasılmalar), vejetatif, entellektüel veya davranışsal fonksiyon bozukluğu şeklinde görülebilen nöbetler, tekrarlayıcı nitelikte ise epilepsi deyimi kullanılır. Diğer bir tanıma göre iki veya daha fazla provakasyonsuz (refleks ve okuma epilepsisi hariç) konvülsiyon geçirme epilepsi olarak tanımlanmaktadır (13).

Çocuk nörolojisinde en önemli kronik hastalık grubunu oluşturan epilepsinin prevalansı %0,5-1 olarak bildirilmektedir. İlaç ve diğer tedavi yöntemleriyle ancak hastaların %50-60'ı tedavi edilebilmektedir (14).

Elektroensefalografi (EEG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografi (PET), manyetik rezonans anjiyografi, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve diğer laboratuvar yöntemleri ile etiyoloji kısmen aydınlatılabilmektedir. Epilepside kesin tanı koymadan tedavi başlamak genelde başarısızlık ile sonuçlanmaktadır. Hastanın bulgularının nöbet olup olmadığı, nöbetin klinik sınıflamada hangi gruba girdiğı, etiyolojisinin ne olduğı, nöbetin tipini belirleyen EEG bulgusunun doğru olarak değerlendirilip değerlendirilemediğı, hangi dozda ve hangi antikonvülsif ilacın verilmesi gerektiğı sorularına cevap verildikten sonra tedaviye başlanmalıdır (5,15). Ayrıca epilepsi tedavisi verilen hastalarda antikonvülsan ilaçların yan etkilerinin ve tedaviye yanıtının yakından izlenmesi önemlidir (13). Uluslararası epilepsi ile savaş derneğı epileptik konvülsiyonların uluslararası sınıflandırılmasını ilk kez 1981 yılında yapmış, epilepsi ve epileptik sendromları ise 2010 yılında tekrar gözden geçirerek sınıflandırmıştır (5,15). Epilepsinin tanımlaması ve klasifikasyonu zorluklarla doludur. Epilepsi gibi tek bir terim nöbet oluşumunu, klinik spektrumunu ve sayısız paternlerini açıklamaya yetmez. Bütün bu güçlükler epilepsinin bir "hep ya da hiç" fenomeni olmadığını göstermektedir (16).

2.1.2. Epidemiyoloji

Epilepsi ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar hastalığın tüm dünyada yaygın bir şekilde görüldüğünü ve hiçbir etnik fark, cinsiyet ayrımı ve yaş sınırı tanımadığını göstermektedir. Ancak, epilepsi epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalardan elde edilen sonuçlar büyük farklılıklar gösterebilmektedir (17).

Dünyada her yıl yeni tanı konulan yaklaşık 3.5 milyon epilepsi hastasının %40'ı 15 yaşın altındadır ve bunların %80'i gelişmekte olan ülkelerde yaşayan çocuklardır. Gelişmekte olan ülkelerde yıllık epilepsi prevalansı 61-121/100000, gelişmiş ülkelerde ise 41-50/100000 arasındadır. 15 yaş altında en az bir kez geçirilen toplam epileptik nobet insidansı %1-1,7 arasındadır ve %0,7'sinde tekrarlayan epileptik nöbetler mevcuttur (17). Ülkemizde son yıllarda yapılan geniş bir çalışmada 0-16 yaş grubu çocuklarda epilepsi prevalansı %0,8 bulunmuştur. Aynı çalışmada mevcut epilepsi hastalarının %55,2'si jeneralize epilepsi, %39'u parsiyel epilepsi ve %5,8'i ise sınıflandırılmayan epilepsi olarak saptanmıştır (18).

2.1.3. Patofizyoloji

Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize sık görülen bir durumdur. Halen epilepside altta yatan patofizyolojik mekanizmalar bilinmemekte, dolayısıyla da tedavi yaklaşımları varolan antikonvülzan ilaçlarla sadece epileptik nöbetleri baskılamak şeklinde olmaktadır.

Epileptogenez terimi, klinik belirti ile birlikte ya da herhangi bir klinik belirti olmaksızın elektroensefalografik olarak nöbet aktivitesinin kayıtlandığı, tekrarlayıcı şekilde yeterli sayıda nöronun ateşlenmesine bağlı nöbet aktivitesinin oluşması olarak ifade edilir (19). Epileptogenez bir beyin hasarı sonrası beyindeki hücresel ve moleküler değişikliklere bağlı olarak eksitabilitenin artması ve tekrarlayıcı spontan nöbetlerin görülmesi olarak da tariflenebilir. Halen epileptogenezin moleküler mekanizmasının etyoloji ile ilişkisi, epileptogenez sırasında nöronal ağdaki değişiklik spektrumunun farklı klinik etiyolojiler sonucu aynı olup olmadığı, epileptogenezin benzer olup olmadığı gibi önemli sorulara yanıt aranmaktadır (20).

Epilepsi oluşum mekanizmalarına yaklaşım idiyopatik ve semptomatik/kriptojenik epilepsiler için farklıdır. İdiyopatik epilepsilerde daha çok serebral maturasyonun erken evrelerinde oluşan genetik bir defekt sorumlu tutulurken semptomatik epilepsiler için saptanan ya da saptanamayan yapısal lezyonun varlığı kabul edilir. Bu lezyonlar; 1. Dendritik dallanmanın oluşumunu bozarak dikensi çıkıntıları ortadan kaldırır ve eksitator sinapsları akson tepciğine yaklaştırabilirler. 2. İyon kanallarında yeni bir organizasyona neden olabilirler. 3. Sinaptik terminalleri tahrip ederek geriye kalan aksonların yeniden filizlenmesine ve nöronal

senkronizasyona yol açarak tekrarlayıcı kollateral eksitasyonlara yol açabilirler. 4. Senkronizasyonun güçlenmesine neden olabilirler.

Afferent girdilerde yapısal veya fonksiyonel değişimler spesifik transmitterlerin kullanımını değiştirir. Reseptörlerin tekrar yapılanmasına neden olurlar. Moleküler düzeyde proteinlerin konfigürasyonundaki değişimler presinaptik ve postsinaptik Ca^{++} iyon dengesini değiştirerek sinaptik bağlantıları etkiler. Sonuçta iyonik mikroçevrede değişen su ve Ph dengesi nöronal enerji metabolizmasını değiştirir. Eşlik eden glial doku değişimleri sonucunda transmitterlerin de aktivasyonu bozulur ve nöronal ateşleme paternleri farklılaşır.

Son yıllarda insan epileptik dokusunda yapılan araştırmalar özellikle insan beyninin hücrel ve moleküler özelliklerini, bazı nöronal şebekelerini saptamada ve bir dizi epileptik mekanizmanın detaylarını ortaya çıkarmada yardımcı olmuştur (21). Epilepsi oluşumunda rolü olduğu kabul edilen güçlü hipotezler: 1. Nöronal reseptörlerin yeniden organize olarak dağılımlarının değişimi (up veya down regülasyon), 2. GABAerjik inhibisyonun epileptogenezi baskılamak yerine, paradoksal olarak fonksiyonel değişimler yaratması ve epileptik aktiviteyi arttırması olarak kabul edilir (22).

Beynin fonksiyonel aktivitesi uyarılma ve inhibisyon arasındaki karşılıklı bir etkileşim sonucunda ortaya çıkar. Nöronal ağdaki senkronizasyonun uyarı ve inhibisyon arasındaki bir denge ile gelişen sinaptik aktiviteye bağımlı olduğuna inanılmaktadır (23, 24). Sinaptaki uyarıcı ve inhibe edici girişler bağımsız bir şekilde düzenlenirken, nöronlar aktivite bağımlı yolla uyarılma ve inhibisyon arasındaki dengenin kurulmasını sağlarlar. Sonuç olarak nöronal ateşlemedeki değişiklikler, hem uyarılma hem de inhibisyon tarafından kontrol edilir (25, 26).

Nöronal elektiksel aktivite başlıca glutamat ve gama amino bütirik asit (GABA) olmak üzere birçok nörotransmitter veya nöromodülatör tarafından düzenlenmektedir. Bu düzenleyici maddelerin iyon kanalları üzerine etki yaparak; başta nöronal uyarılabilirlik ve inhibisyon olmak üzere birçok nöronal özelliği ve aktiviteyi değiştirebildiği bilinmektedir (27- 29).

2.1.4. Etiyoloji

Epilepsi etiyolojisinde genetik faktörler, kortikal malformasyonlar, akut beyin travması, metabolik hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve febril konvülsyonlar yer almaktadır.

Toplumdaki hastalıkların çoğu bir veya daha fazla gen ile çevresel faktörlerin etkileşimini içeren kompleks bir etiyolojiye bağlı olarak gelişir. Bu hastalıklarda bazen tek bir gen hastalığı neden olurken, bazen de diğer genler veya çevresel faktörler genetik yatkınlığa eklendiği zaman hastalık gelişir. Toplumda sık görülen diğer hastalıklar gibi epilepsi sendromlarının da bazıları Mendel tipi kalıtım özelliği gösterirken, çoğu kompleks kalıtım özelliği gösterir (30).

Epilepsilerin en az %40'ının etiyolojisinde genetik faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Çoğunlukla basit kalıtım özelliği gösteren, epilepsinin fenotipinin sadece bir kısmını oluşturduğu ve farklı nörolojik bulguların bir arada olduğu 200'den fazla tek gen hastalığı bilinmektedir. Bu hastalıklar çoğunlukla semptomatik epilepsilerdir ve tüm epileptik sendromların ancak %1'inden sorumludur (31). Epilepsi olgularının yaklaşık yarısını ise idiyopatik jeneralize epilepsiler oluşturur (32).

Tablo 1. Epilepsiye yol açtığı bilinen genlerin ana grupları.

Gelişimi kodlayan genler
Nöronal migrasyon anomalileri, lizensefali, polimikrogiri, heterotopi
Beyin enerji metabolizmasına etkili olanlar
Mitokondriyal genler
Nörodejenerasyonda rol oynayanlar
Progresif miyoklonik epilepsi
Nöronal eksitabilite genleri
İyon kanalları
Nörotransmitter reseptörleri, transportörler

Tablo 2: Epilepside etiyolojik sınıflama

İdiyopatik epilepsi	Tek gen defekti	Benign familyal neonatal nöbetler, OD nokturnal frontal lob epilepsisi
	Multipl gen defekti	İdiyopatik jeneralize epilepsi
Semptomatik epilepsi		
Genetik/ gelişimsel	Çocukluk çağı epilepsi sendromları	West Sendromu, LGS
	Progresif miyoklonik epilepsi	Lafora Hastalığı, NCL
	Nörokutanöz sendromlar	TCS, NF, Sturge Weber Sendromu
	Kromozom fonksiyon bozukluğu	Angelman Sendromu, Rett Sendrom Wilson Hastalığı
	Serebral yapının gelişimsel anomalileri	Hemimegalensefali, Fokal Kortikal Displazi, Araknoid Kist
Edinsel	Hipokampal skleroz	
	Perinatal, infantil sebepler	YD nöbetleri, Serebral Palsi, Aşı
	Serebral travma	Açık/kapalı travma, epilepsi cerrahisi
	Serebral tümör	Glioma, Ganglioma, DNET
	Serebral enfeksiyon	Ensefalit, Menenjit, Abse
	Serebrovasküler olay	Kanama, Enfarkt, AVM
	Serebral immünolojik bozukluk	Rasmussen Ensefaliti, SLE
	Dejeneratif, diğer sebepler	MS, Hidrosefali, porencefali
Provoke edilen nöbetler	Provoke eden faktörler	Ateş, mens, ilaçlar, toksinler
	Refleks epilepsi	Fotosensitivite, okuma, yemek yeme
Kriptojenik epilepsi		

2.1.5. Sınıflama

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birlięi (ILAE-International League Against Epilepsy) son 40 yıl içinde 5-6 yılda bir değişen sınıflamalarla epilepsi ve epileptik sendromları tanımlamaya çalışmıştır. Amaç, tanımlamanın tüm epilepsileri kapsaması, her konvülziyonun bir epilepsi olmadığı, epilepsi ile epileptik konvülziyonun birbirinden ayırt edilmesi gereğinin açıkça belirlenmesi ve sonuçta antiepileptik tedavinin daha bilinçli yapılmasını sağlamaktır. Tüm çabalara karşın bugüne kadar hiçbir sınıflama yeterince tatmin edici olmamıştır. Diğer bir sorun, bazı parsiyel nöbetler ve refleks epilepsi gibi epilepsi türlerinin klinik özelliklerinin hiçbir sınıflamaya uymamasıdır.

Epilepsiler, etiyolojiye göre idiyopatik, kriptojenik ve semptomatik olarak sınıflandırılırken; konvülsiyonun tipi ve EEG bulgusuna göre parsiyel, jeneralize veya sınıflandırılmayanlar şeklinde adlandırılırlar. Epileptik nöbetlerin ilk sınıflandırması ILAE tarafından 1969 yılında kabul edilmiştir. 1969 ILAE sınıflaması nöbetin klinik tipi, EEG' nin interiktal ve iktal özellikleri, anatomik durum, etiyoloji ve yaş olmak üzere altı kritere dayanır. Bu sınıflamalar revize edilerek son olarak 2010 yılında ILAE epilepsileri jeneralize, parsiyel ve bilinmeyen olarak üç ana başlık altında toplamıştır (Tablo 3) (33).

Tablo 3: ILAE 2010 Sınıflaması

1. Jeneralize Nöbetler
• Tonik-klonik
• Absans Tipik Atipik Özel belirtili absanslar Myoklonik absans Gözkapağı myoklonisi
• Myoklonik Myoklonik Myoklonik-atonik Myoklonik-tonik
• Klonik
• Tonik
• Atonik
2. Fokal nöbetler
3. Bilinmeyen • Epileptik spazm

Parsiyel Epilepsiler

Parsiyel nöbetler, beynin bir bölgesindeki nöronların deşarjı sonucu ortaya çıkan, klinik ve elektroensefalografi bulgusu bu anatomik lokalizasyon ile ilişkili olan nöbetlerdir. Lokalizasyona bağlı epilepsilerin semptomatik gurubunda epileptojenik lezyon bir serebral hemisferin bir bölgesinden kaynaklanırken, idiyopatik grupta her iki hemisferin homolog bölgeleri tutulmuş olabilir (34).

Parsiyel nöbetler, şuur kaybı olmadığı zaman basit, şuur kaybı olduğu zaman kompleks olarak tanımlanır. Basit parsiyel nöbetler kompleks parsiyel nöbetlerin içine girebilir ve bunların her ikisi de sekonder jeneralize nöbete dönüşebilir. Basit ve

kompleks parsiyel nöbetlerin kaynaklandığı anotomik bölgeye göre klinik ve elektroensefalografik bulguları değişkenlik gösterir (35).

Jeneralize epilepsiler

Jeneralize epilepsiler klinik belirtileri ile her iki hemisferin eş zamanlı olarak etkilendiği ve elektroensefalografik belirtilerinde eş zamanlı bilateral olduğu nöbetlerdir.

İdiyopatik ve semptomatik olmak üzere ikiye ayrılır. İdiyopatik jeneralize epilepsilerde genetik yatkınlıktan başka bir etiyolojik neden bulunamazken, semptomatik jeneralize epilepsilerde nöbetler bilinen bir patolojiye sekonder olarak ortaya çıkar ve elektroensefalografik bulgular daha irregüler ve hasta klinik belirtileri de daha atipiktir. Nöbetler çoğu zaman spontan olarak olarak bazen de hiperventilasyon ve fotik stimülasyonla aktive olurlar (34,35).

2.1.6. Epilepsi tedavisi

Antiepileptik ilaç kullanımının kaçınıcı konvulziyondan sonra başlanması gerektiği ile ilgili farklı görüşler olsa da genel kanaat birinci konvulziyondan sonra ilaç tedavisinin başlanılmaması yönündedir. İlk geçirilen konvulziyondan sonra ikinci konvülziyonun geçirilme ihtimaliyle ilgili olarak yapılmış çalışmaların meta-analizinde Berg ve Shinnar (36) bu ihtimali ortalama %40 olarak bulmuşlardır. İkinci konvülziyondan sonra üçüncü konvülziyon geçirme ihtimaliyle ilgili olarak yapılmış çalışmalar yetersiz olsa da bu ihtimal ortalama %80 olarak bulunmuştur (5). Birinci konvülziyondan sonraki konvülziyonun %75 ihtimalle ilk altı ay içinde, büyük çoğunluğunun ise ilk birkaç hafta içinde olduğu bildirilmiştir. Semptomatik etiyolojinin olması, parsiyel nöbet olması, EEG' de interiktal diken deşarjların varlığı, mental ve motor retardasyon ikinci konvülziyon için risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (37). Antiepileptik ilaç tedavisine erken dönemde (birinci konvülziyondan hemen sonra) başlanmasının çocukluk çağı epilepsilerinin uzun dönem prognozuna etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle ilaç başlanırken risk faktörlerinin doğru olarak belirlenmesi gerekmektedir. Tedaviye başladıktan sonra 2-4 yıl konvulziyon geçirmeyen hastalarda tedavinin sonlandırılması gerekir. Böyle bir yaklaşımla %70 oranında başarı sağlanmaktadır. Tedavinin 5 yıla kadar uzun devam edilmesinin bu başarı oranını etkilemediği gösterilmiştir (38).

Epilepsi tedavisinde başarıyı etkileyen olumlu faktörler; generalize konvülsiyon olması, nöbetlerin başlama yaşının 10-12 yaştan önce olması, nörolojik muayenenin normal olması ve EEG' deki diken deşarjların düzelmesidir. Bu faktörlerin her birinin katkısı farklı olup, bu olumlu faktörlerden hiçbirini taşımayan hastalarda tedavi başarısı %20-30'a kadar düşmektedir (5, 39, 40).

2.1.7. Antiepileptikler

Tarihin erken dönemlerinden beri insanlığın tanıdığı epilepsi hastalığını tedavi yaklaşımları ilk çağlara kadar geri gider. 1857 yılında potasyum bromürün nöbetlere etkili oluşu bildirilmiş, gerçekten etkili ilk antiepileptik ilaç (AEİ) olarak açıklanmıştır. Bu tarihten günümüze kadar, büyük bölümü son 50 yıl içinde olmak üzere, yirmiye yakın antiepileptik ilaç geliştirilmiştir. Bununla birlikte, kullandığımız antiepileptiklerin hiçbiri yan etkiler ve istenilen tedavi edici etkiler bakımından ideal sayılmaz. İdeal bir antiepileptik ilaçta olması beklenen başlıca özellikler, emilimin taşıyıcıya bağlı olarak gerçekleşmemesi, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaması, metabolizmaya uğramaması ya da metabolizmasının doyurulabilir olmaması, ilaç etkileşimlerinin olmaması, olabildiğince az yan etkiye sahip olması ve doğal olarak, belli bir epileptik sendrom için etkili olduğunun kanıtlanmış olması şeklinde sıralanabilir.

Diğer yandan, epilepsi tedavisi uzun yıllar ve hastaların büyük kısmında yaşam boyu sürecek olması, ortaya çıkması mümkün diğer hastalıklar, hastaların yaşam modaliteleri gibi özellikler nedeniyle tedavinin bireyselleştirilmesi gereklidir (41). Epilepsi tedavisinde klasik antiepileptik ilaçlar uzun yıllardır kullanılmaktadır. Klasik antiepileptik ilaçlar iyi tanımlanmış, yan etki profilleri ve potansiyel ilaç etkileşimleri de iyi anlaşılmıştır. 1990' lardan bu yana ise yeni kuşak antiepileptikler kullanılmaya başlanmıştır. Etkinlik açısından yeni antiepileptiklerin, standart antiepileptiklere üstünlüğü gösterilmemiştir, ancak daha az olasılıkla yan etkiye yol açmaları, daha az ilaç etkileşimlerinin görülmesi ve daha az enzim indüksiyonuna yol açmaları nedeniyle daha avantajlı görünmektedirler (41).

Tablo 4. Antiepileptik ilaçlar

Klasik Antiepileptikler	Yeni Antiepileptikler
Brom tuzları (1857)	Progabid (1985)
Fenobarbital (1912)	Okskarbazepin(1990)
Fenitoin (1938)	Vigabatrin (1990)
Trimetadion (1946)	Lamotrijin (1991)
Pirimidon (1952)	Gabapentin (1992)
Etosüksimid (1958)	Felbamat (1993)
Diazepam (1960)	Zonisamid (1995)
Karbamazepin(1963)	Topiramat (1996)
Valproik asit (1967)	Tiagabin (1997)
Klonazepam (1970)	Levetirasetam (2000)
	Pregabalin (2003)
	Lakozamid (2008)
	Eslikarbazepin(2009)
	Stiripentol (2009)
	Clobazam (2011)
	Rufinamid (2011)

Antiepileptik ilaçlar epilepsili hastaların tedavisinin temel taşıdır. Ancak AEİ'ler ile tedavi, altta yatan etyolojiyi ortadan kaldırmadığı ve epilepsinin ilerlemesini etkilemediği gibi riskli kişilerde epilepsi gelişmesini de önleyememektedir. AEİ tedavisinin amaçları; ilaç yan etkisini en azda tutarak nöbet tekrarını önlemek ve hastaların yaşam kalitesini arttırmaktır (42).

Epilepsi tanısı konulduktan sonra uygun AEİ en kısa sürede başlanmalıdır. Tedavide ilk adım hastanın yaşı göz önüne alınarak, nöbet tipini, epileptik sendromu, nedenini ve uyarıcı faktörleri doğru belirlemektir (43-46). İlaç tedavisi kararı verilen olgularda nöbet türü, hastanın yaşı, başka bir sistemik hastalığın varlığı, ilacın kullanım şekli, sosyoekonomik şartlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavide amaç nöbet tekrarını engelleyerek nöbeti ortadan kaldırmak veya sıklığını azaltmak, yaşam kalitesi sağlamak ve olabilecek nöbet komplikasyonlarından hastayı korumaktır (47,48). Diğer taraftan büyüyen ve gelişen çocuğun, büyüme ve gelişme potansiyeline zarar vermeden, nöbetsiz olması ve yaşam kalitesinin arttırılması sağlanmalıdır (43-46). Tedaviye tek ilaç ile başlamak gerekir. Tekli AEİ tedavisinin az yan etki, azalmış tedavi maliyeti ve teratojenik etki, ilaç uyumunun iyi olması ve artmış yaşam kalitesi gibi avantajları vardır. Tekli tedavi ile epilepsi hastalarının %60-70 gibi bir kısmında başarılı nöbet kontrolü sağlanabilmekle birlikte, hastaların 1/3'ünde çoklu AEİ tedavisine gereksinim duyulmaktadır (49).

Özellikle son dönemlerde antiepileptik ilaçlara ek olarak epilepsi cerrahisi, vagal sinir stimülasyonu, nörostimülasyon, hücre transplantasyonları ve genetik çalışmalarla önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (50).

Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları şu şekilde sıralanabilir;

1. GABA-A reseptörleri üzerinden etki ile klor kanallarının açılması ve artmış hiperpolarizasyon. Klor iyonlarının hücre içine geçişi membran istirahat potansiyelini daha da negatifleştirerek depolarizasyonu zorlaştırır (Fenobarbital, benzodiazepin, topiramet).
2. T-tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanallarında akımı azaltarak talamusta ve serebral korteks arasındaki elektriksel potansiyellerin ritmik salınımlarının düzenlenmesi (Etosüksimid).
3. Epileptik nöbet sırasında aktif olan eksitator aminoasitlerden glutamat ve aspartat salınımının baskılanması ve NMDA reseptörlerinin aracılık ettiği sinaptik uyarının baskılanması (Topiramet, Lamotrijin).
4. Sodyum kanallarından sodyum geçişini engellenmesi (karbamazepin, fenitoin, lamotrigin, valproat, okskarbazepin).
5. GABA transaminaz baskılanması (Vigabatrin inhibitör nörotransmitter olan GABA eşdeğeridir ve aynı zamanda yıkımını sağlayan GABA transaminaz enzimini geri dönüşümsüz olarak baskılamaktadır).

Sıklıkla iki yıl ve üstünde tam nöbetsizlik sağlanan hastalarda tedavi kesilmesi düşünülür. Tedavi kesme kararı verirken epileptik sendromun türü, ilaç sonrası nöbetsiz

kalma olasılığı, nöbet tekrarının hastaya vereceği olası zarar ve kronik ilaç tedavisinin olası zararları göz önünde bulundurulmalıdır (51).

2.1.8. Antiepileptik ilaç yan etkileri:

Antiepileptik ilaç yan etkileri doza bağlı akut etkiler, kronik toksik etkiler, aşırı duyarlılık reaksiyonları ve teratojenik etkiler olarak gruplandırılabilir. Antiepileptik ilaçların yan etkileri Tablo 5’de görülmektedir (52-54).

Tablo 5: Antiepileptik ilaçların sistemlere göre yan etkileri

Merkezi sinir sistemi	Başağrısı, diplopi, baş dönmesi, sedasyon, davranış bozukluğu, depresyon, nistagmus, ataksi, hiperaktivite, uyku bozuklukları, konfüzyon
Kardiyovasküler	Hipotansiyon, bradikardi, dolaşım kollapsı, atrioventriküler blok, myokard yetmezliği, asistoli, ventriküler fibrilasyon, PR uzaması
Hematolojik	Aplastik anemi, trombositopeni, lökopeni, agranulositoz, megaloblastik anemi, eozinofili, uzamış kanama zamanı, trombosit agregasyonunda bozulma, K vitamin eksikliği
Göz ve Kulak Burun Boğaz	Bulanık görme, konjunktivit, diplopi, nistagmus, görme alanı defektleri, myozis, ağız ve farinks kuruluğu, hipersalivasyon, stomatit, diş eti hiperplazisi
Gastrointestinal	Bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık ve kilo kaybı, ishal ve konstipasyon, iştah artışı ve kilo alma
Hepatik	Toksik hepatit, Reye sendromu, karaciğer enzimlerinde artış
Genitoüriner	Akut granülamatöz intersitisyel nefrit, proteinüri, kan üre azotu artışı, renal taş oluşumu, impotans
Dermatolojik	Döküntü, ürtiker, Steven-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroz, hirsutizm, eritema multiforme

2.2. Levetirasetam

Levetirasetam, 1999 yılından beri erişkin hastalarda parsiyel başlangıçlı, myoklonik, primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerin kombine tedavisinde kullanılmaktadır (55). 2004 yılında 4 yaşından büyük, 2012 yılında da 1 aydan itibaren çocuklarda görülen parsiyel nöbetlerin kombine tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır (56,57). 2006 yılından itibaren de parsiyel başlangıçlı nöbetlerde monoterapi olarak kullanılmaktadır (58).

Levetirasetamın etki mekanizması diğer antiepileptik ilaçlardan farklıdır, diğer AEİ gibi Na^+ veya Ca^{+2} ile etki etmemektedir (59). Pirasetamın etil analogunun S-enantiomeri olan levetirasetamın etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, çeşitli mekanizmaların yanı sıra, özellikle presinaptik düzeyde sinaptik vezikül proteini SV2A'ya spesifik olarak bağlandığı ve bu proteinin Ca^{+2} bağımlı ekzositoz işlevini modüle ettiği ileri sürülmüştür. Sindirim yolundan emilimi tamdır ve düşük oranda (%10'dan az) plazma proteinlerine bağlanmaktadır (60). Alınan miktarın %66-76'sı değişmeden idrarla atılmakta ve geri kalan aktif olmayan metabolitlere dönüşmektedir. Metabolizması CYP450 enzimlerinden bağımsızdır ve eliminasyon yarılanma ömrü 7 saat dolayındadır; fakat böbrek yetersizliğinde uzamaktadır. Kararlı durum plazma konsantrasyonuna, günde 3 kez kullanıldığında, 2 gün içinde ulaşmaktadır. Levetirasetam plazma konsantrasyonu ile nöbet kontrolü arasında bağlantı gösterilememiştir (55). Altı aydan küçük çocuklarda tavsiye edilen maksimum doz 42 mg/kg/gün iki dozda. İki ay-4 yaş arasındaki çocuklarda maksimum günlük doz 50 mg/kg/gün iki dozda; 4-16 yaş arasında 60 mg/kg/gün, günde iki kez maksimum total doz 3000 gr olacak şekilde kullanılması önerilir. Levetirasetamın 250, 500, 750, 1000 mg hızlı salınımlı; 500 ve 750 mg uzun salınımlı tablet ve 100 mg/ml oral solüsyon ve 100mg/ml intravenöz formu mevcuttur (61). Retrospektif iki çalışma (n=10, n=15) 3 hafta-10 yaş arasında olan çocuk hastalarda levetirasetamın intravenöz olarak 30-50 mg/kg/gün dozunda güvenle kullanılabileceğini bildirmiştir (62, 63). Ayrıca levetirasetamın subkutan kullanımı ile ilgili çalışmalar da yayınlanmıştır, etkili olduğu ve özellikle oral alımı olmayan, damar yolu problemi olan hastalarda güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir (64, 65).

Belli bir ilaç etkileşiminin olmaması olumlu bir özelliğidir. Kullanılmakta olan diğer antiepileptiklere ek ilaç olarak dirençli parsiyel nöbetlerde olduğu kadar,

semptomatik ve idiyopatik jeneralize konvülsif nöbetlere de etkilidir (55). Antiepileptik özelliğinin yanında epileptogenez üzerine de etkisi olduğu bilinmektedir; nöroprotektif etkisinden dolayı da posttravmatik epilepsilerin tedavisinde tercih edilmektedir(66, 67).

İyi tolere edilen bir ilaç olarak kabul edilse de tedavi dozunda alındığında başlıca yan etkileri arasında merkezi sinir sistemine ait olanlar; yorgunluk hissi, uyuklama, motor koordinasyon bozukluğu ve sinirlilik, hatta ajitasyon önde gelmektedir. Kalbe, karaciğere ve sindirim sistemine ait ciddi bir yan etkisi yoktur (55). Ayrıca hastalar nazofarenjit, baş ağrısı, kazalara bağlı yaralanma, kusma, iştahsızlık, öksürük, konuşma bozukluğu, sersemlik, konsantrasyon sorunları, kuvvetsizlik, halsizlik, unutkanlık, uyku süresinde artma, uyku süresinde kısalma, rüya görmede artma, duygusal kayıtsızlık, distoni, rijidite, hipokinezi, akinezi, hiperkinezi, tremor, akatizi, epileptik nöbet, parestezi, artmış salivasyon, azalmış salivasyon, ağız kuruluğu, bulantı, ishal, kabızlık, enürezis, poliüri, polidipsi, baş dönmesi, döküntü, kilo kaybı, kilo alımı gibi daha az görülen yan etkiler açısından takip edilmelidir (68, 69).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda 2013-2014 tarihleri arasında epilepsi tanısı alan ve levetirasetam tedavisi başlanan, en az 12 aylık takibi olan, 1 ay-18 yaşları arasında 225 hasta alındı. Epilepsi tanısı, iki veya daha fazla provoke olmayan nöbet öyküsü ile kondu. Psödonöbeti olan, ilacını düzenli kullanamayan, takiplere gelmeyen, birden fazla ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm olguların kayıtları ayrıntılı olarak izlendi, hastanın yaşı, cinsiyeti, antiepileptik başlama nedeni, günlük alınan levetirasetam dozu, tedavi süresi, önceden kullandığı antiepileptik ilaçlar, nöbet şekli, nöbet süresi, kraniyal görüntüleme ve EEG sonucu, nöbet etyolojisi, ilaç yan etkileri kaydedildi. Uyku ve uyanıklık EEG incelemeleri uluslararası 10-20 sistemine göre 16 kanallı elektroensefalografla yapıldı. Nöbet tipleri ailenin gözlemine, bazı hastalarda videoya alınmış nöbet görüntülerinin incelenmesine, video EEG kayıtlarına, bazı hastalarda ise acil pediatri ünitesinde hekim gözlemine dayanılarak belirlendi. Nöbet sınıflaması İLAE 2010 sınıflamasına göre yapıldı (33). Epilepsinin etyolojik sınıflaması ise semptomatik, kriptojenik ve idiyopatik olarak hastaların klinik, elektrofizyolojik, nöroradyolojik ve diğer etyolojiyi aydınlatmaya yönelik laboratuvar sonuçları değerlendirilerek yapıldı.

Levetirasetam tedavisi 15 mg/kg/gün dozunda başlanıp maksimum 60 mg/kg/gün dozuna kadar çıkıldı. Doz artımı yavaş (haftalık) artışlar olarak yapıldı. İlaç tedavisinin başlangıcından veya değişiminden bir ay sonra ve sonraki her üç ayda bir hastalar kontrole çağırıldı. Her kontrolde nöbet sıklığı, ilaç ihmal, yan etki, kullanılan ilaç dozu kaydedildi. Nöbet sıklığındaki değişiklikler tıbbi kayıtlar incelenerek veya

ebeveynle görüşerek öğrenildi. Tedavi yanıtı şu şekilde değerlendirildi; nöbet kontrolü sağlanması , %50'den fazla azalma, %50'den az azalma, yanıt yokluğu.

Levetirasetama bağlı yan etkiler ayrıntılı olarak değerlendirildi. Nazofarenjit, baş ağrısı, uyuklama, kazalara bağlı yaralanma, kusma, iştahsızlık, sinirlilik, öksürük, konuşma bozukluğu, sersemlik, konsantrasyon sorunları, kuvvetsizlik, halsizlik, unutkanlık, uyku süresinde artma, uyku süresinde kısalma, rüya görmede artma, duygusal kayıtsızlık, distoni, rijidite, hipokinezi, akinezi, hiperkinezi, tremor, akatizi, epileptik nöbet, parestezi, artmış salivasyon, azalmış salivasyon, ağız kuruluğu, bulantı, ishal, kabızlık, enürezis, poliüri, polidipsi, baş dönmesi, döküntü, kilo kaybı, kilo alımı olup olmadığı kaydedildi. Hastanın tolere edemeyeceği bir yan etki geliştiğinde ilaç değiştirildi.

Oniki ay boyunca nöbeti olmayan hastalar nöbetsiz kabul edildi. İlacını yeterli süre ve tolere edebildiği maksimum dozda almasına rağmen nöbet kontrolü sağlanmayan hastalarda ilaç değişikliği planlandı. İkinci ilaç başladıktan ve nöbet kontrolü sağlandıktan sonra ilk kullandığı ilaç azaltılarak kesildi.

Çalışma için İnönü Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Olgu özellikleri:

1.grup: Epilepsi tanısı alan ve ilk ilaç olarak levetirasetam başlanan hastalar.

2.grup: Epilepsi tanısı alan, daha önce monoterapi şeklinde farklı ilaçlar alan, nöbet kontrolünün sağlanamaması üzerine levetirasetam monoterapisi başlanan hastalar şeklinde sınıflandırıldı.

İstatistiksel Analiz:

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows versiyon 17.0 paket istatistik programı kullanıldı. Nicel veriler ortalama $\pm$ standart sapma ile, nitel veriler sayı ve yüzde ile sunuldu. Sürekli (nicel) değişkenlerin, Shapiro Wilk normallik testi ile normal dağılım gösterdiği saptandı ($p>0,05$). Bu nedenle hasta ve kontrol grupların karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde t testi kullanıldı. Kategorik (nitel) değişkenlerde ise grupların karşılaştırılmasında Fisher'in kesin ki-kare testi ve Pearson ki-kare testi kullanıldı. $p<0,05$ değeri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 1 ay -18 yıl arasında değişen (ortalama $7,8 \pm 4,63$ yıl) epilepsi tanılı 95 kız, 130 erkek olmak üzere 225 olgu dahil edildi. Yaş ortalaması kızlarda $8,41 \pm 4,96$ yıl, erkeklerde $7,4 \pm 4,34$ yıl idi. 225 olgudan 125 (%55,6)'inde jeneralize, 90 (%40) olguda fokal, 10 (%4,4) olguda da çocukluk çağı epileptik sendromları saptandı. Hastalar epilepsi etiyolojisine göre değerlendirildiğinde de %62,7'si idiyopatik, %33,8'i semptomatik ve %3,6'sı kriptojenik olarak değerlendirilmişti. Çalışmaya alınan hastaların 123/225 (%54,7)'inde EEG'sinde fokal bulgu, 52/225 (%23,1)'sinde normal, 35/225 (%15,5)'inde jeneralize, 15/225 (%6,7)'indeki EEG bulgusu da sekonder jeneralize olarak değerlendirildi. Santral sinir sistemi görüntülemesi (MRG) yapıldığında hastaların 85/225 (%37,8)'inde patoloji saptandı (tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Kraniyal MRG bulguları.

	n(%)
Normal	140 (%62,2)
Hipoksik iskemik ensefalopati	17 (%7,6)
Periventriküler lökomalazi	15 (%6,7)
SSS gelişimsel anomalisi	33 (%14,7)
Metabolik hastalık	6 (%2,7)
Travma	3 (%1,3)
Diğer	11 (%4,9)
Toplam	225 (%100)

İzlem süresinin sonunda hastaların 186/225 (%82,7)'inde nöbetler sonlandı. Hastalar levetirasetam dozuna göre değerlendirildiğinde düşük dozda (<30 mg/kg /gün) da etkin olduğu gözlemlendi (Tablo 7).

Tablo 7. İlaç dozunun tedavi yanıtına etkisi.

	n(%) n=225	Levetirasetam < 30 mg/kg/g n=151	Levetirasetam > 30 mg/kg/g n=74
Nöbette sonlanma	186 (%82,7)	129 (%85,4)	57 (%77)
%50'den fazla azalma	8 (%3,6)	6 (%4)	2 (%2,7)
% 50 'den az azalma	17 (%7,6)	9 (%6)	8 (%10,8)
Yanıt yok	14 (%6,2)	7 (%4,6)	7 (%9,5)

Hastalar yaşa göre alt gruplara ayrıldığında, epilepsi tanı yaşı > 1 yaş olan grubun daha düşük dozda AEİ kullanıldığı görüldü (p=0.009) (Tablo 8).

Tablo 8. Epilepsi yaşı-tedavi dozu ilişkisi.

	1 ay- 1 yaş n=53	1-5 yaş n=57	>5 yaş n=115	Toplam n=225
Levetirasetam < 30 mg/kg/g	27 (%51)	38 (%66,7)	86 (%74,8)	151
Levetirasetam >30 mg/kg/g	26 (%49)	19 (%33,3)	29 (%25,2)	74

Nöbeti sonlandırılan 186/225 hastadan 101 (%54,3)'i jeneralize, 79 (%42,5)'u da fokal nöbet tarif etmişti. Parsiyel ve jeneralize epilepsi hastalarında levetirasetam etkinliği Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Nöbet şekli-tedavi yanıtı ilişkisi.

	JTK n=125	Fokal n=90	Epileptik sendrom n=10	Toplam n=225
Nöbette sonlanma	101 (%80,8)	79 (%87,8)	6 (%60)	186
%50 ‘den fazla azalma	4 (%3,2)	4 (%4,4)	0	8
%50 ‘den az azalma	12 (%9,6)	3 (%3,3)	2 (%20)	17
Yanıt yok	8 (%6,4)	4 (%4,4)	2 (%20)	14

Nöbet etyolojisine göre hastalar değerlendirildiğinde; tam nöbet kontrolü sağlanan olguların %64’ü idiyopatik, %62’si semptomatik ve %2,7’si kriptojenik grup olgulardan oluşuyordu (Tablo 10).

Tablo 10. Tedaviye yanıt-nöbet etyolojisi ilişkisi.

	Semptomatik n=76	Kriptojenik n=8	İdiyopatik n=141	Toplam n=225
Nöbette sonlanma	62 (%81,6)	5 (%62,5)	119 (%84,4)	186
%50 ‘den fazla azalma	3 (%3,9)	0	5 (%3,5)	8
%50 ‘den az azalma	7 (%9,2)	1 (%12,5)	9 (%6,4)	17
Yanıt yok	4 (%5,3)	2 (%25)	8 (%5,7)	14

Nöbet kontrolü sağlanan 186 hastanın EEG incelemesinde; %54,8 fokal, %15,6 jeneralize, %5,4 sekonder jeneralize EEG anormalliği saptanırken, olguların %24,2’sinde EEG normaldi (hastalar en az iki provoke olmayan nöbet geçirmişti). Fokal EEG anormalliği olan 102/123 tam nöbet kontrolü %82,9 iken, jeneralize EEG anormalliği olanlarda % 82,8 idi (Tablo 11).

Tablo 11. Tedavi yanıtı-EEG bulgusu ilişkisi.

	Normal n=52	Jeneralize n=35	Fokal n=123	Sekonder jeneralize n=15	Toplam n=225
Nöbette sonlanma	45 (%86,5)	29 (%82,8)	102(%82,9)	10 (%66,6)	186
%50'den fazla azalma	2 (%3,8)	1 (%2,9)	4 (%3,3)	1 (%6,7)	8
%50'den az azalma	3 (%5,8)	2 (%5,7)	9 (%7,3)	3 (%20)	17
Yanıt yok	2 (%3,8)	3 (%8,6)	8 (%6,5)	1 (%6,7)	14

Nöbet kontrolü sağlanan hastaların %53,8'i >5 yaş idi ve bu grubun %62,5'inde kraniyal MRG normal saptanmıştı (Tablo 12).

Tablo 12. Epilepsi yaşının nöbet kontrolüne etkisi.

	1 ay-1 yaş n=53	1-5 yaş n=57	>5 yaş n=115	Toplam n=225
Nöbette sonlanma	37 (%69,8)	49 (%85,9)	100 (%87)	186
%50'den fazla azalma	3 (%5,7)	2 (%3,5)	3 (%2,6)	8
%50'den az azalma	6 (%11,3)	5 (%8,8)	6 (%5,2)	17
Yanıt yok	7 (%13,2)	1 (%1,8)	6 (%5,2)	14

Levetirasetam öncesinde AEİ (monoterapi) kullanan hastalar, ilk monoterapi olarak levetirasetam alan hastalarla nöbet kontrolü açısından karşılaştırıldığında fark bulunmadı (Tablo 13).

Tablo 13. İlk AEİ alan grupla önceden AEİ alan grubun tedavi yanıtının karşılaştırılması.

	İlk monoterapi n=114	Önceden tedavi alanlar n=111	Toplam n=225
Nöbette sonlanma	101 (%88,6)	85 (%76,6)	186 (%82,7)
% 50 den fazla azalma	5 (%4,4)	3 (%2,7)	8 (%3,5)
%%50 den az azalma	4 (%3,5)	13 (%11,7)	17 (%7,5)
Yanıt yok	4 (%3,5)	10 (%9)	14 (%6,2)

Levetirasetam öncesinde ilaç alan hastaların AEİ özellikleri Tablo 14’de verilmiştir.

Tablo 14. Levetirasetam öncesinde kullanılan AEİ ilaçlar.

	n(%)
İlk AEİ	114 (%50,7)
Daha önce kullanılan AEİ	111(%49,3)
VPA	44 (%39,6)
KZP	14 (%12,6)
PB	22 (%19,8)
VPA, KZP	17 (%15,3)
OXC	3 (%2,7)
PB, VPA	6 (%5,4)
VPA, KZP, OXC	5 (%4,5)
Toplam	225

Hastaların %8 (18)’inde yan etki gelişti. Yan etki ile ilaç dozu arasında ilişki bulunmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Yan etki-doz ilişkisi.

Yan etki	Levetirasetam < 30 mg/kg/g n=151	Levetirasetam > 30 mg/kg/g n=74	n(%) n=225
Hırçınlık, sinirlilik	6 (%3,9)	2 (%2,7)	8 (%3,6)
Allerji	1 (%0,7)	0	1 (%0,4)
Unutkanlık	2 (%1,3)	1 (%1,4)	3 (%1,3)
Nöbet artışı	2 (%1,3)	1 (%1,4)	3 (%1,3)
%10 dan fazla kilo alımı	1 (%0,7)	1 (%1,4)	2 (%0,9)
Uyku hali	1 (%0,7)	0	1(%0,4)
Toplam	13 (%8,6)	5 (%6,8)	18 (%8)

6. TARTIŞMA

Epilepsi değişik nedenlerle beyindeki nöronal hücrelerin anormal elektriksel boşalması sonucu gelişen motor, duyuşal, otonomik ya da psişik bulgularla sonuçlanan serebral disfonksiyondur. Çocuklarda doğumdan 16 yaşıa kadar yıllık insidans 100000’de 40 olup bu oran hayatın ilk yıllarında 100000’de 120’ye kadar çıkmaktadır. Çocukluk çağında antiepileptik ilaçların farmokokinetiğı nitelik ve nicelik olarak erişkinlerden farklıdır. Erişkinler, çocuklar ve özellikle yenidoğanlar karşılaştırıldığında emilim ve eliminasyonunda önemli farklılıklar vardır (34, 15).

Epilepsi tedavisinde amaç epilepsi ve nöbet tipine uygun tek ilaç ve minimal yan etki ile nöbetleri kontrol edebilmektir. Parsiyel epilepsilerin %30’unda, jeneralize epilepsilerin ise %25’inde nöbetler ilaçlarla kontrol altına alınamamaktadır (5). Son yıllarda yeni antiepileptik ilaçların kullanıma girmesine rağmen hastalarda nöbet kontrolü sağlanamamış olup bu ilaçlarla hastaların yalnızca %12-29’unda nöbet sıklığında %50 den fazla azalma görölmüştür. Dirençli epilepsi vakalarının bu kadar çok olması ve tedavide çoklu ilaç kullanımı ile ilaçların değişik yan etkileri ortaya çıkmaktadır (6,7).

Uzun süreli antiepileptik ilaç kullanımında tedavi süresince herhangi bir zamanda diplopi, baş dönmesi, ataksi, davranış bozukluğu, psikoz, istemsiz hareketler, koagölasyon bozukluğu, periferik nöropati, serebellar atrofi, hiponatremi, hiperglisemi, lenfadenopati, folat ve vitamin B12 eksikliği, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, lökopeni, trombositopeni, makulopati, glokom, dişeti hipertrofisi, hirsutizm, metabolik kemik hastalığı, serebellar sendrom, böbrek taşı gibi yan etkiler görölebilmektedir (70).

Parsiyel başlangıçlı epilepsinin kombine tedavide etkili olduğı bilinen levetirasetamın ilk monoterapide etkinliğı ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Çocuklarda yeni

bir AEİ'nin etkinliğini belirlemek erişkinden güçtür; çünkü nöbet tipleri, epilepsi türleri çok geniştir ve özellikle nörolojik sorunlu, mental geriliği olan çocuklarda yan etkileri doğru saptamak zordur. İlacın hangi tip nöbette, hangi epilepsi türünde kullanılacağını, hangi dozda klinik ve elektrofizyolojik yanıt elde edilebileceğini belirlemek güçtür. Levetirasetamın çocukluk çağı epilepsilerinde etkinliği ve tolerabilitesini araştırmak amacı ile yapılan bu çalışmada olguların %82,7'sinde levetirasetam etkili bulundu.

Levetirasetam, 1999 yılından beri erişkin hastalarda parsiyel başlangıçlı nöbetlerin kombine tedavisinde kullanılmaktadır. 2004 yılında 4 yaşından büyük, 2012 yılında da 1 aydan itibaren çocuklarda görülen parsiyel nöbetlerin kombine tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Epilepsi sınıflamasına göre levetirasetam etkinliği literatürde açık değildir; parsiyel epilepsilerde daha etkin olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra (8, 71, 72), jeneralize ve parsiyel epilepsilerde etkinlik yönünden fark olmadığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (9, 56, 73).

Çalışmamızda da parsiyel epilepsili hastalarla jeneralize epilepsili hastalar arasında levetirasetam etkinliği açısından fark saptanmadı. Parsiyel başlangıçlı nöbeti olan 90 hastanın 79 (%87,8)'unda nöbet kontrolü sağlanırken; jeneralize nöbeti olan 125 hastanın 101 (%80,8)'inde nöbet kontrolü sağlandı.

Bu çalışmada, etkinlik ile epilepsinin etyolojik sınıflaması arasında anlamlı ilişki saptandı, idiyopatik grup tedaviye daha iyi yanıt verdi. Literatürde etkinlik ve epilepsi etiyolojisi açısından anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda levetirasetam etkinliği ile epilepsi türleri arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Levetirasetamı ilk AEİ olarak alan grupta nöbet kontrolü %88,6; aldığı AEİ ile nöbetleri kontrol edilemeyen ve levetirasetamla tedaviye devam edilen grupta nöbet kontrolü %76,6 idi. Nöbet kontrolü sağlanan 186 hastanın AEİ dozu %69,4 hastada <30 mg/kg/gün olarak saptandı.

Levetirasetamın etkin dozu ile ilgili çok farklı çalışmalar vardır. Nöbet kontrolünün 30-40 mg/kg/gün dozunda sağlandığını bildiren yayınların (74,75) yanında, düşük doza yanıt alınamayan hastalarda 70-125 mg/kg/gün gibi yüksek dozlarda yanıt alınabildiğini bildiren çalışmalar vardır (76). Pediatrik epilepsi çalışmalarından sadece birinde levetirasetam plazma konsantrasyonuna bakılmış, etkinlik ile plazma konsantrasyonu arasında lineer korelasyon saptanmamıştır (77).

Levetirasetama bağlı yan etkilerin %17,2-51,3 oranında görüldüğü ve genellikle tedavinin ilk 5 ayında ortaya çıktığı bildirilmektedir. Santral sinir sistemine ait yan etkiler (sersemlik, uyuklama, sinirlilik, dikkat dağınıklığı, huy değişikliği) en sık

görülen yan etkilerdir ve genellikle hafif seyretmektedir. Bu yan etkiler doz yavaş arttırılırsa ya da doz düşürülürse gerilemektedir (78-81). Kossof ve ark. (82) 5-17 yaş arasında olan, levetirasetam sonrasında psikoz gelişen 4 hasta bildirmiştir, ilaç kesimi ile tablo gerilemiştir. Bu çalışmada, yan etki hastaların % 8'inde görüldü ve yan etki görülen 18 hastadan sadece 3'ünde ilacın kesilmesi gerekti. Diğer hastalarda doz azaltılması ile yan etkilerin gerilediği ya da kaybolduğu görüldü. En sık yan etki hırçınlık ve sinirlilikti. Yaşam tehlikesi oluşturacak ya da hastaneye yatmayı gerektirecek yan etki görülmedi. Nakken ve ark. (79) dirençli epilepsisi olan 44 çocukta saptadıkları yan etkiler uyuklama (%6,8), sersemlik (%6,8), ataksi (%6,8) ve davranış değişikliğidir (%2,2). Wheless ve ark. (78) dirençli epilepsili 16 yaş altındaki 39 çocukta %51,3 oranında yan etki olduğunu bildirmişlerdir.

Levetirasetamın yan etkilerinin doza bağlı olduğunu gösteren çalışmalarda 30-40 mg/kg/gün dozunun üzerine çıkınca sinirlilik, uyuklama, sersemlik ve yürüme bozukluğunun ortaya çıktığı veya ilaç kesilince yan etkilerin hemen kaybolduğu, doz yavaş yükseltince bu yan etkilerin görülmediği ortaya konmuştur (81, 58).

Çalışmamızda levetirasetam 10 mg/kg/gün dozunda başlandı, hastanın klinik yanıtına ve bireysel tolerabilitesine göre ilaç dozu maksimum 60 mg/kg/gün dozuna çıkarıldı. Literatürdeki levetirasetam etkinik ve tolerabilitesini araştıran klinik çalışmalarda, ilaç 5-10 mg/ kg/ gün dozunda başlanmış olup 4, 5, 7, veya 14 gün ara ile doz arttırılarak 50-60 mg/kg/gün kadar çıkarıldığı görülmüştür (80, 81, 83, 74, 84). Sadece LGS olgularında 115 mg/kg/gün doza çıkıldığı bildirilmektedir (85).

Levetirasetam tedavisinde doz titrasyonunu yavaş arttırmak hastanın ilaca olan tolerabilitesini arttırmaktadır; çalışmamızda doz artışları çok yavaş haftalık olarak yapılmıştır ve hastalar tedavi sırasında, özellikle tam doza çıkana dek, sık aralıklarla muayene edilmiştir. Bu şekilde oluşabilecek yan etkileri erkenden saptamak mümkündür. Çalışmamızda levetirasetam dozu ile yan etki arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Peake ve ark. (9) 200 dirençli epilepsili çocuk üzerindeki çalışmasında da yan etkilerin doza bağlı olmadığı gösterilmiştir.

Levetirasetam tedavisi ile olguların %6,7-43'ünde nöbet artışı olduğu bildirilmiştir (8, 9, 74, 78-80, 83, 84). Bu geniş aralık gerçek bir aktivasyondan daha çok epilepsinin altında yatan nedenine bağlı olabilir ve epilepsinin doğal seyrini yansıtabilir. Çalışmamızda levetirasetam başlanması sonrasında olguların sadece 3 (%1,3) nöbet artışı oldu, bu nedenle ilacı kesildi. Levetirasetam tedavisi sırasında

tedavinin ilk haftlarında, doz arttırılırken ve doz 20 mg/kg/gün altında iken nöbet artışının daha sık olduğu bildirilmektedir (84).

Çalışmamızda hastaların 4 (%1,7)'ünde yan etki gelişmesi, 17 (%7,5)'de nöbet kontrolünün %50'den az olması ve 14 (%6,2)'ünde de ilacın etkisiz olması nedeniyle tedaviye son verildi. Nöbet artışı olan hastalar ilacı sırayla 15, 30 ve 35 mg/kg/gün dozunda kullanıyordu. Allerji (döküntü, kaşıntı) gelişmesi nedeniyle ilacı kesilen hasta da levetirasetamı 16 mg/kg/gün dozunda alıyordu. Bu durum ilaç yan etkilerinin dozla çok ilişkili olmadığı anlamına gelebilir. Tedavi kesilmesini gerektirecek yan etkiler ilaç kesilmesi ile hemen geriledi. Diğer klinik çalışmalarda ilacın kesilme nedenleri hastaların %4-29,5'inde yan etkilerin ortaya çıkması, nöbet sıklığında değişiklik olmaması ve nöbet sıklığında artış görülmesi olarak bildirilmiştir (8,74). Coppola ve ark. (81)'nin çalışmasında ise dirençli epilepsili 99 çocuktan hiç birinde yan etki nedeniyle ilaç kesilmemiştir. LGS tanılı 6 hastanın 2'sinde tedavinin başlangıcında olan irritabilite nedeniyle tedavinin kesildiği, bu hastalardan birinde 2 ay sonra tekrar levetirasetam başlandığı, klinik olarak etkili olduğu ve yan etki gelişmediği gösterilmiştir (85). Bizim çalışmamızda şiddetli yan etki olarak bilenen depresyon, suisid girişimi, psikoz görülmemiştir.

Levetirasetama bağlı gelişen yan etkilerin doza ilişkisi netlik kazanmamıştır. Prospektif bir çalışma (n= 31) > 45 mg/kg/gün dozundan yüksek dozda ilaç alan hastalarda daha yüksek oranda yan etki bildirmiştir (86). Bunun yanında retrospektif iki çalışma da tolerabilitenin doza bağımlı olmadığını bildirmiştir (76, 87).

Piridoksinin, levetirasetam sonrasında gelişen davranış bozukluklarını iyileştirdiği düşünülmektedir, ancak bununla ilgili çok az çalışma bildirilmektedir. Major ve ark. (88), 3-19 yaş arasında, levetirasetama bağlı davranış bozukluğu olan hastaların %41'de iyileşme, %36'sında etkisizlik, %18'inde kötüleşme bildirmiştir.

Sonuç olarak bu çalışma, levetirasetamın çocukluk çağı epilepsilerinde nöbet sıklığını azaltmada ya da hastanın nöbetsiz olmasını sağlamada etkili, iyi tolere edilebilen bir AEİ olduğunu, yan etki ve nöbetlerde artışın görülebilmesine rağmen yan etkilerin hastaların çoğunda ilaç kesmeyi gerektirmeyecek kadar hafif ve geçici olduğunu göstermiştir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya 225 hasta alındı; 95 (%42,2)'i kız, 130 (%57,8)'u erkekti.
2. Yaş ortalaması kızlarda $8,41 \pm 4,96$; erkeklerde $7,4 \pm 4,34$ idi.
3. Hastaların 125/225 (%55,6)'inde jeneralize, 90/225 (%40)'ında parsiyel, 10/225 (%4,4)'unda da çocukluk çağı epileptik sendromları saptandı.
4. Hastalar epilepsi etyolojisine göre değerlendirildiğinde %62,7'si idiyopatik, %33,8'i semptomatik ve %3,6'sı kriptojenik olarak değerlendirildi.
5. Çalışmaya alınan hastaların 123/225 (%54,7)'ünün EEG'sinde fokal bulgu, 52/225 (%23,1)'sinde normal, 35/225 (%15,5)'inde jeneralize, 15/225 (%6,7)'deki EEG bulgusu da sekonder jeneralize olarak değerlendirildi.
6. Santral sinir sistemi görüntülemesi (MRG) yapıldığında hastaların 85/225 (%37,8)'inde patoloji saptandı.
7. 15/225 (%6,7) hastanın kraniyal MRG' sinde periventriküler lökomalazi, 33/225 (%14,7)'ünde SSS gelişimsel anomali, 6/225 (%2,7)'sında metabolik hastalık, 3/225 (%1,3)'ünde travma, 11/225 (%4,9)'inde diğer olarak sınıflandırılan bulgular saptandı.
8. Levetirasetam tedavisi ile 186/225 (%82,7) hastanın nöbeti sonlandırıldı.
9. 8/225 (%3,6) hastanın nöbetinde %50'den fazla azalma görülürken; 17/225 (%7,6)'sinde %50'den az azalma, 14/225 (%6,2)'ünde de yanıtızlık görüldü.

10. Nöbet kontrolü sağlanan 186 hastanın %81,2'si levetirasetamı <30 mg/kg/gün dozunda kullanıyordu.
11. > 1 yaş olan hastaların daha düşük dozda antiepileptikle nöbet kontrolü sağlandığı görüldü.
12. Nöbeti sonlandırılan 186 hastanın; 101 (%54,3)'i jeneralize, 79 (%42,5)'u da fokal nöbet tarif etmişti. Parsiyel ve jeneralize epilepsi hastalarında levetirasetam etkinliği açısından fark bulunmadı.
13. Nöbet etyolojisine göre değerlendirildiğinde; idiyopatik olarak sınıflandırılan grupta %84,4, semptomatik grupta %81,6 ve kriptojenik grupta %62,5 oranında nöbet kontrolü sağlanmıştı.
14. Nöbet kontrolü sağlanan 186/225 hastanın EEG incelemesinde; %54,8 fokal, %15,6 jeneralize, %5,4 sekonder jeneralize bulgular saptandı.
15. Nöbet kontrolü sağlanan hastaların %53,8'i >5 yaş idi.
16. Levetirasetam öncesinde AEİ kullanan hastalarda nöbet kontrol %76,6; ilk monoterapi olarak levetirasetam alan hastalarla %88,6 oranında nöbet kontrolü sağlandı.
17. Levetirasetam tedavisi öncesinde %39,6 hasta VPA; %12,6 hasta KZP, %19,8 hasta PB, %2,7 hasta OXC; %25,3 hasta da ikili ve üçlü AEİ almıştı.
18. Hastaların %8 (18)'inde yan etki gelişti.
19. Yan etki ile ilaç dozu arasında ilişki bulunmadı.
20. En sık görülen yan etki hırçınlık ve sinirlilik olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak bu çalışma, levetirasetamın çocukluk çağı epilepsilerinde nöbet sıklığını azaltmada ya da hastanın nöbetsiz olmasını sağlamada etkili, iyi tolere edilebilen bir AEİ olduğunu, yan etki ve nöbetlerde artışın görülebilmesine rağmen yan etkilerin hastaların çoğunda ilaç kesmeyi gerektirmeyecek kadar hafif ve geçici olduğunu göstermiştir.

8. ÖZET

Çocukluk Çağı Epilepsilerinde Levetirasetam Monoterapisinin Etkinliği

Amaç: Levetirasetam özellikle parsiyel epilepsilerin tedavisinde çocuk ve erişkinlerde yaygın olarak kullanılan yeni antiepileptik ilaçlardandır. Bu çalışmada levetirasetam kullanan çocuk hastalarda ilacın monoterapide etkinlik ve güvenirliliğini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya epilepsi tanısı ile levetirasetam tedavisi başlanan, en az 12 aylık takibi olan, 1 ay-18 yaşları arasında 225 hasta alındı. Epilepsi tanısı, iki veya daha fazla provoke olmayan nöbet öyküsü ile kondu. Tüm olguların dermografik özellikleri, antiepileptik başlama nedeni, günlük alınan levetirasetam dozu, tedavi süresi, önceden kullandığı antiepileptik ilaçlar, nöbet şekli, nöbet süresi, kraniyal görüntüleme ve EEG bulguları, nöbet etiyojisi, ilaç yan etkisi kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 95'i kız, 130'u erkek toplam 225 hasta alındı. Hastaların 125 (%55,6)'inde jeneralize, 90 (%40)'ında parsiyel nöbet, 10 (%4,4)'unda da çocukluk çağı epileptik sendromları vardı. Olguların 186 (%82,7)'sında nöbet sonlandı. Nöbet tipine göre; jeneralize epilepsilerde %80,8 (101/225) ve parsiyel epilepsilerde %87,8 (79/225) oranında nöbetlerde sonlanma saptandı. EEG bulgularına göre değerlendirildiğinde; jeneralize epileptik anormallliği olan olgularda nöbetlerde sonlanma %82,8 ve fokal epileptik anormallliği olanlarda %82,9 oranında saptandı. Parsiyel ve jeneralize epilepsi hastalarında levetirasetam etkinliği açısından fark bulunmadı. Hastaların %8 (18/225)'inde, en sık hırçınlık ve sinirlilik olmak üzere, yan etkiler gelişti. Yan etki ile ilaç dozu arasında ilişki bulunmadı.

Sonuç: Çocukluk ağı epilepsilerinde, levetirasetam parsiyel ve jeneralize nöbetlerin tedavisinde monoterapi olarak etkin antiepileptik ilaçtır. Yan etkilerin ilaç kesmeyi gerektirmeyecek kadar hafif ve geçici olması nedeniyle çocuklarda güvenilir bir ilaç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: ocuk, epilepsi, levetirasetam, monoterapi.

9. SUMMARY

Objective: Levetiracetam is a new antiepileptic drug especially approved for treatment of focal seizures in adults and children. The aim of this study was to investigate efficacy and tolerability of levetiracetam monotherapy in pediatric patients.

Method: In the study 225 children (aged 1 month-18 years) receiving levetiracetam and had being followed for at least 1 year were evaluated. The dagnosis of epilepsy was made by history of two or more unprovoked seizures. Dermographic characteristics, reason for antiepileptic treatment, the dose of levetiracetam, duriation of the treatment, antiepileptic drugs used previously, seizure type, seizure duriation, cranial MRI and EEG, seizure etiology and side effects of the drug were documented.

Findings: A total of 225 patients, 95 girls and 130 boys, were enrolled in the study. 125 (55,6%) patients had generalized, 90 (%40) had focal seizures and 10 (4,4%) had epileptic syndromes of childhood. Overall, 186 (82,7%) patients remained seizure-free. According to the seizure type; 80,8% (101/225) of generalized and 87,8% (79/225) of focal seizures ended. When evaluated according to the EEG; 82,8% of generalized and 82,9% of focal seizures were terminated. There was no difference in the effectiveness of levetiracetam in partial and generalized epilepsy. Overall, 8 (18%) patients had advers events. The most common side effects were evaluated as irritability and nervousness.

There was no relationship between drug dose and side effects.

Results: Levetiracetam monotherapy is effective in childhood epilepsies with focal and generalized seizures. It is well tolerated inspite of mild and transient side effects which not require drug discontinuation.

Keywords: Child, epilepsy, levetiracetam, monotherapy.

10. KAYNAKLAR

1. Michael VJ. Seizures in childhood. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). Nelson Textbook of Pediatrics 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004: 1993-2009.
2. Arzimanoglou A. General aspect. In: Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J (Eds.). Aicardi's Epilepsy in Children 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004: 1-396.
3. Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. J Child Neurol 2002; 17: 4-17.
4. Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, Levy SR, Shinnar S, Di Mario F. Behavioral and social competency in idiopathic and cryptogenic childhood epilepsy. Dev Med Child Neurol 2007; 49: 487-92.
5. Camfield PR, Camfield CS. Pediatric Epilepsy: An Overview. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM Pediatric Neurology Principles & Practice (4' th Ed). Mosby Elsevier, Philadelphia 2006: 981-989.
6. Verdru P. Epilepsy in children: the evidence for new antiepileptic drugs. Acta Neurol Scand Suppl. 2005; 181: 17-20.
7. Duncan JS. The promise of new antiepileptic drugs. J Clin Pharmacol 2002; 53: 123-131.
8. Glauser TA, Pellock JM, Bebin EM, Fountain NB, Ritter FJ, Jensen CM, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial. Epilepsia 2002; 43: 518-24.
9. Peake D, Mordekar S, Gosalakal J, Mukhtyar B, Buch S, Crane J, et al. Retention rate of levetiracetam in children with intractable epilepsy at 1 year. Seizure 2007; 16: 185-9.
10. Ozer IJ. Images of epilepsy in literature. Epilepsia 1991; 32: 798-809.
11. Griffin J, Wyles M. Epilepsy Towards Tomorrow. London, England: Office of Health Economics, 1991.
12. Janz D. When should antiepileptic drug treatment be terminated? In: Wolf P, Dam M, Janz D, And Dreifuss F eds: Advances in Epileptology. The Xth Epilepsy International Symposium, New York 1987: 365-372.
13. Kotagal P, Lüders HO. Recent advances in childhood epilepsy. Brain Dev 1994; 16: 1-15.
14. Chao D. Paroxysmal Disorder. In: Carter S, Gold AP (eds), Neurology of Infancy and Childhood. Appleton-Century Crofts, New York 1974, 132-158.

15. Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol* 2005; 20: 1-56.
16. Jackson JH. On a particular variety of epilepsy: One case with symptoms of organic brain disease. *Selected writhing of Hughlings Jackson. Brain Dev* 1979; 1: 19-31.
17. ILAE Commision Report. The epidemiology of the epilepsies: Future directions. *Epilepsia* 1997; 38: 614-618.
18. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K, Gucuyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol* 2004; 19: 271-4.
19. Najm IM, Janigro D, Babb TL. Mechanisms of epileptogenesis and experimental models of seizures. Elaine Wylie, ed. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices*. 3.ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2001: 33-44.
20. Pitkanen A, Kharatishvili I, Karhunen H, et al. Epileptogenesis in experimental models. *Epilepsia* 2007; 48: 13-20.
21. Avoli M, Williamson A. Functional and pharmacological properties of human neocortical neurons maintained in vitro. *Prog Neurobiol* 1996; 48: 519-554.
22. Avoli M, Louver J, Pumain R, et al. Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain.
23. Mc Cormick DA, Shu Y, Hasenstaub A, et al. Persistent cortical activity: mechanism of generation and effects on neuronal excitability. *Cereb Cortex* 2003; 13: 1219-1231.
24. Shu Y, Hasenstaub A, Badoual M, et al. Barrages of synaptic activity control the gain and sensitivity of cortical neurons. *J Neurosci* 2003; 23: 10388-10401.
25. Turrigiano GG, Nelson SB. Hebb and homeostasis in neuronal plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 358-364.
26. Marder CP, Buonomano DV. Timing and balance of inhibition enhance the effect of long-term potentiation on cell firing. *J Neurosci* 2004; 24: 8873-8884.
27. Levinson JN, El-Husseini A. Building excitatory and inhibitory synapses: balancing neuroligin partnership. *Neuron* 2005; 48: 171-174.
28. Levinson JN, El-Husseini A. New players tip scales in the balance between excitatory and inhibitory synapses. *Mol Pain* 2005; 1: 12.
29. Cline H. Synaptogenesis: a balanceing act between excitation and inhibition. *Curr Biol* 2005; 15: 203-205.
30. Bate L, Gardener M. Genetics of inherited epilepsies. *Epileptic disorders* 1999; 1: 7-19.
31. Berkovic SF, Sheffer IE. Genetics of epilepsies. *Current opinion in Neurology* 1999; 12: 177-182.
32. Sander T. The genetics of idiopathic generalized epilepsy: implications for the understanding of its aetiology. *Molecular Medicine Today* 1996; 2: 173-180.
33. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commision on Clasification and Terminology, 2005-2009. *Epilapsia* 2010; 51: 676-685.
34. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. *Aicardi's Epilepsy in Children* (3' rd Ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004; 1-6.
35. Tahrp BR. One overview pediatric seizure disorders and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1987; 28: 36-45.
36. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: A meta-analysis. *Neurology* 1991; 41: 965.
37. Asadi-Pooya AA, Hojabri K. Risk factors for childhood epilepsy: a case-control study. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 203-206.

38. Johnston MV. Seizure in childhood. In: Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: saunders; 2004; 2, 1993-2005.
39. Walker MC, Sander JV. Developments in antiepileptic drug therapy. *Curr Opin Neurol* 1994; 7: 131-139.
40. Pellock JM. Standart approach to antiepileptic drug treatment in the United States. *Epilepsia* 1994; 35: 11-18.
41. Berkovic SF. Treatment with anti epileptic drugs. *Australian Family Physician* 2005; 34: 107-1020.
42. Schachter SC. Current evidence indicates that antiepileptic drugs are anti-ictal, not antiepileptic. *Epilepsy Res* 2002; 50: 67-70.
43. De Silva M, Mac Ardle B, McGowan M, et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet* 1996; 347: 709-713.
44. National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies; the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London NICE London 2004.
45. Richard D, Ferland J, Lalonde J. Influence of Topiramate in the Regulation of Energy Balance. *Nutrition* 2000; 16: 961-966.
46. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A. Treatment of pediatric epilepsy; european expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007; 9: 353-412.
47. Wilfong AA. Monotherapy in children and infants. *Neurology* 2007; 11: 17-22.
48. Aysun S. Epilepsi tedavisi. *Katkı pediatri dergisi* 1994; 15: 529-552.
49. Sander JW. The Use of Antiepileptic drugs-principles and practice. *Epilepsia* 2004; 45: 28-34.
50. Bora İ. Epilepside tedavi yaklaşımları. In: *Epilepsi*. Bora I, Yeni N, Gürses C (eds). 1.baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2008; 613-626.
51. Türkdoğan D. Epilepsi tedavisi. *Çocuk nörolojisi*. Ed, Aysun S, Anlar B, Altunbaşak S, Deda G. Basım Alp Ofset Matbaacılık 2006; 112: 373-386.
52. Aldenkamp AP. Effects of antiepileptic drug on cognition. *Epilepsia* 2001; 42: 46-49.
53. Aysun S. Yeni antikonvülzanlar. In: *Pediatric Gelismeler* (Eds. İ. Özalp, M. Yurdakök, T. Coşkun). Ankara, 1999; 925-940.
54. Brodie MJ, French JA: Treatment of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet* 2000; 356: 323-329.
55. Sussman N, Biological therapies. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2009: 2965-3334.
56. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schiemann J, Falter U; Levetiracetam NO1057 Study Group. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2007; 69: 1751.
57. Delanty N, Jones J, Tonner F. Adjunctive levetiracetam in children adolescents, and adults with primary generalized seizures: open-label, noncomperative, multicenter, long-term follow-up study. *Epilepsia* 2012; 53: 111-119.
58. LJ Stephen, K Kelly, P Parker, MJ Brodie. Levetiracetam monotherapy-outcomes from an epilepsy clinic. *Seizure*. 2011; 20: 554-557.
59. Zona C, Niespodzianny I, Marchetti C, Klitgaard H, Bernardi G, Margineanu DG. Levetiracetam does not modulate neuronal voltage-gated Na⁺ and T-type Ca⁺² currents. *Seizure* 2001; 10: 279-286.
60. Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. Hardman JG, Limbird LE, ed. USA: Mc Graw Hill, 2001: 521-547.

61. KEPPRA label information: <http://www.keppraxr.com/utilities/pi.aspx>.
62. Goraya JS, Khurana DS, Valencia I, et al. Intravenous levetiracetam in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2008; 38: 177-180.
63. Michaelides C, Thibert RL, Shapiro MJ, et al. Tolerability and dosing experience of intravenous levetiracetam in children and infants. *Epilepsy Res* 2008; 81: 143-147.
64. Lopez-Saca MJ, Vaquero J, Larumbe A, et al. Repeated use of subcutaneous levetiracetam in a palliative care patient. *J Pain Symptom Manage* 2013, Pub Med PMID:23535323.
65. Remi C, Lorenzl S, Vyhalek B, Rastofer K, Feddersen B. Continuous subcutaneous use of levetiracetam: a retrospective review of tolerability and clinical effects. *J Pain Pallat Care Pharmacother* 2014; 28: 371-7.
66. Zou H, Brayer SW, Hurwitz M, Niyonkuru C, Fowler LE, Wagner AK. Neuroprotective, neuroplastic, and neurobehavioral effects of daily treatment with levetiracetam in experimental traumatic brain injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2013; 27: 878-88.
67. De Smedt T, Raedt R, Vonck K, Boon P. Levetiracetam: the profile of a novel anticonvulsant drug-part I: preclinical data. *CNS Drug Rev* 2007; 13: 43-56.
68. CA Hovinga. Levetiracetam: A Novel Antiepileptic Drug. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1375-1388.
69. GK Mbivo, P Dixon, JL Hutton, AG Marson. The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy: a more detailed look. *Int J Neurosci* 2014; 124: 627-634.
70. Gates JR. Side Effect Profiles and Behavioral Consequences of Antiepileptic Medications. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 153-159.
71. Schiemann-Delgado J, Yang H, Loge Cde L, et al. A long -term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neurol* 2012; 27: 80-89.
72. Cormier J, Chu JC. Safety and efficacy of levetiracetam for the treatment of partial onset seizures in children from one month of age. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013; 9: 295-306.
73. İdris S, Hacıfazlıoğlu N, Yılmaz Y. The efficacy of the levetiracetam in children with intractable epilepsy. *Epilepsi* 2011; 17: 1-8.
74. Grosso S, Franzoni E, Coppola G, Lannetti P, Verrotti A, Cordelli DM, et al. Efficacy and safety of levetiracetam: a n add-on trial in children with refractory epilepsy. *Seizure* 2005; 14: 248-53.
75. Grosso S, Franoni E, Coppola G, et al. Efficacy and safety of levetiracetam: an add-on trial in children with refractory epilepsy. *Seizure* 2005; 14: 248-253.
76. Obeid M, Pong AW. Efficacy and tolerability of high oral doses of levetiracetam in children with epilepsy. *Epilepsy Res* 2010; 91: 101-105.
77. Giroux PC, Salas-Prato M, Theoret Y, Carmant L. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: lack of correlation between plasma concentration and efficacy. *Seizure* 2009; 18: 559-563.
78. Wheless JW, Ng YT. Levetirasetam in refractory pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17: 413-5.
79. Nakken KO, Eriksson AS, Lossius R, Johannessen SI. A paradoxical effect of levetirasetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 42-46.
80. Lagae L, Buyse G, Deconinck A, Ceulemans B. Effect of levetirasetam in refractory childhood epilepsy syndromes. *Eur J Paediatr Neurol* 2003; 7: 123-8.

81. Coppola G, Mangano S, Tortorella G, Pellicca A, Fels A, Romano A, et al. Levetirasetam during 1-year follow-up in children, adolescents, and young adults with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2004; 59: 35-42.
82. Kossoff EH, Bergey GK, Freeman JM, Vining EP. Levetiracetam psychosis in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1611-1613.
83. Tan MJ, Appleton RE. Efficacy and tolerability of levetirasetam in children aged 10 years and younger: a clinical experience. *Seizure* 2004; 13: 123-8
84. Callenbach PM, Arts WF, ten Houten R, Augustijn P, Gunning WB, Peeters EA, et al. Add-on levetiracetam in children and adolescents with refractory epilepsy: result of an open-label multi-centre study. *Eur J Pediatr* 2008; 12: 321-7.
85. de los Reyes EC, Sharp GB, Williams JP, Hale SE. Levetiracetam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatric Neurology* 2004; 30: 254-6.
86. Lagae L, Buyse G, Ceulemans B. Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and mono-therapy trial. *Seizure* 2005; 14: 66-71.
87. Mandelbaum DE, Bunch M, Kugler SL, Venkatasubramanian A, Wollack JB. Efficacy of levetiracetam at 12 months in children classified by seizure type, cognitive status, and previous anticonvulsant drug use. *J Child Neurol* 2005; 20: 590-594.
88. Major P, Greenberg E, Khan A, Thiele EA. Pyridoxine supplementation for the treatment of levetiracetam-induced behavior side effects in children: preliminary results. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 557-559.

10. EK-1

LEVETİRASETAM KULLANAN HASTALARIN TAKİP FORMU

Hasta Adı:

Dosya No:

Vaka No:

Cinsiyet: 1. erkek

2. kız

Yaş:

Nöbet şekli:

1. JTK

2. Parsiyel nöbet

3. Diğer

Etyoloji:

1. Semptomatik

2. Kriptojenik

3. İdiyopatik

Günlük doz: mg/kg/gün

Epilepsi süresi: ay/ yıl

Tedaviye cevap:

1. Nöbette sonlanma

2. %50 ‘den fazla azalma

3. %50 ‘den az azalma

4. Yanıt yok

Dahil edilme kriteri:

- 1. İlk nöbet, EEG bulgusu mevcut.**
- 2. 2-3 nöbet, EEG bulgusu mevcut.**
- 3. Tedavi yanıtı yok, ikinci monoterapi**

Kraniyal MRG bulgusu: 1. Normal

- 2. Diğer**

EEG bulgusu: 1. Normal

- 2. Jeneralize**
- 3. Fokal**
- 4. Sekonder jeneralize**

Epilepsi başlama yaşı: 1. 1ay-1 yaş

- 2. 1-5 yaş**
- 3. >5 yaş**

Daha önce kullandığı antiepileptik ilaçlar: 1.	mg/kg/g	ay/ yıl
2.	mg/kg/g	ay/ yıl
3.	mg/kg/g	ay/ yıl

Yan etki: 1.Yok

2.Hırçınlık, sinirlilik

3.Huy değışikliğı

4.Allerji

5.Halüsinasyon

6.Baş ağrısı

7.Huzursuzluk

8.Unutkanlık

9.Durgunluk

10.Kusma

11.Karın ağrısı

12.Nöbet artışı

13.Vertigo

14.Ataksi

15.%10 dan fazla kilo alımı

16.Uyku hali

17.Diplopi

18.Diğer