

Levetirasetam'ın Çocukluk Çağı Dirençli Epilepsilerinde Etkinliği

The Efficacy of the Levetiracetam in Children with Intractable Epilepsy

Salma İdris,¹ Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu,² Yüksel Yılmaz²

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Bu çalışma yeni bir antiepileptik olan levetirasetam'ın çocukluk çağı dirençli epilepsilerinde etkinliğini araştırmak amacı ile yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Yaşları 1-17.4 yıl (ortalama 7.9 yaş) olan dirençli epilepsi tanısı ile tedavi edilen 53 çocuk retrospektif olarak incelendi. Levetirasetam tüm hastalarda ek tedavi olarak başlandı ve hastalar ortalama 16.8 ay (1 ay-4.3 yıl) süreyle izlendi. Nöbet sıklığı ve nöbet süresi standart aralıklarla takiplerle kaydedildi.

Bulgular: İzlem süresinin sonunda hastaların 26'sında (%49.1) nöbetler durdu, 11'inde (%20.8) hastada nöbet sıklığında %50'den fazla azalma, 11'inde (%20.8) nöbet sıklığında değişiklik olmadı ve 4'ünde (%7.5) nöbet sıklığında artış oldu. Hastaların %69.9'unda (37/53) levetirasetam etkili bulundu (>%50 nöbette azalma veya nöbetsiz). Hastaların %32'sinde yan etki görüldü, yan etki görülmesiyle doz arasında ilişki bulunmadı.

Sonuç: Levetirasetam, çocukluk çağı dirençli epilepsilerinde nöbet sıklığını azaltmakta ya da hastanın nöbetsiz olmasını sağlamakta etkili ve iyi tolere edilebilen bir antiepileptik ilaç olarak değerlendirildi.

Anahtar sözcükler: Çocuk; dirençli epilepsi; levetirasetam.

Summary

Objectives: The aim of this study is to investigate the efficacy of levetiracetam, a new antiepileptic drug, as add-on treatment in children with intractable epilepsy.

Methods: This retrospective study was performed in 53 children (aged 1-17.4 years, mean: 7.9 years) with intractable epilepsy were followed up for 16.8 months (1 month-4.3 years). The duration and frequency of seizures were documented with standard interval.

Results: At the end of the follow-up period, 26 patients (49.1%) were seizure free, the seizure frequency was markedly (>50%) decreased in 11 patients (20.8%). On the other hand, seizure frequency did not change in 11 patients (20.8%) and in 4 patients (7.5%) the seizure frequency increased. Levetiracetam was found to be efficant in 69.9% (37/53) of patients (seizure free or reduction >50% in seizure frequency). Thirty-two percent of the patients had adverse effects and there was no statistically significant relationship between side effects and the dosage of drugs.

Conclusion: Levetiracetam proved to be effective and well tolerable drug in children with refractory epilepsy.

Key words: Child; intractable epilepsy; levetiracetam.

Giriş

Levetirasetam (LEV) çocuk ve erişkin hastalarda parsiyel başlangıçlı nöbetlerde, idyopatik ya da semptomatik jeneralize nöbetlerde etkili olan yeni kuşak bir antiepileptik ilaçtır. Ancak çocukluk çağı epilepsilerinde LEV'nin etkinliği halen araştırılmaktadır.^[1-11]

Epilepsi tedavisinde uygun seçilmiş ilk antiepileptik ilaç (AEİ), hastaların en az %70'inde yeterli olabilmektedir.^[12] Epilepsi tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen epilepsili çocukların bir kısmı AEİ tedavisine yeterli yanıt vermemektedir. Dirençli epilepsili olarak tanımlanan bu grup, tüm epilepsilerin %10-15'ini oluşturmaktadır.^[13,14] Çocuklarda dirençli epilepsi tanımı için farklı tanımlar olmakla beraber, en az bir yıllık takipte, en az 2 uygun AEİ'nin uygun dozlarında kullanılmasına rağmen ortalama ayda 1 ve ayda 1'den fazla epileptik nöbet geçirmek veya iki nöbet aralığı 3 aydan fazla olmamak şartı ile epileptik nöbet geçirmek tedaviye dirençli epilepsi olarak tanımlanır.^[15]

Bu çalışmanın amacı LEV'nin çocukluk çağı dirençli epilepsilerinde etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Vakfı'nda Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Polikliniği'nde dirençli epilepsi tanısı ile takip edilen ve LEV başlanan 53 hasta (yaş aralığı: 1-17.4 yıl, ortalama: 7.9 yıl) üzerinde retrospektif olarak gerçekleştirildi. Epilepsi dışında sistemik, metabolik ve kronik hastalığı olanlar, nörodejeneratif hastalığı olanlar ve epilepsi tanısı kesin olmayan hastalar çalışmaya alınmadı.

Epilepsi en az 24 saat ara ile görülen iki veya daha fazla provoke olmadan geçirilen nöbet olarak tanımlandı. Bir yıllık takipte, en az 2 uygun AEİ'nin uygun dozlarında kullanılmasına rağmen ortalama ayda 1 ve üzerinde iki nöbet aralığı 3 aydan fazla olmamak şartıyla epileptik nöbet geçirme, tedaviye dirençli epilepsi olarak tanımlandı.^[15,16]

Tüm hastaların mevcut tıbbi kayıtları incelenerek yaş, cinsiyet, prenatal, natal, postnatal özellikleri kaydedildi, ayrıntılı aile öyküsü alındı, fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Tüm hastalarda kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi yapıldı. Uyku ve uyanık EEG incelemeleri uluslararası 10-20 sistemine göre en az 16 kanallı elektroen-

sefalogramlarla farklı merkezlerde yapıldı. Hastaların mental-kognitif gelişimleri 6 yaşından küçük hastalarda Denver II testi, 6 yaşından büyük hastalarda WISC-R testi ile değerlendirildi. Psikososyal-mental gelişimlerinin klinik olarak normal olduğu düşünülen hastalara formal testler uygulanmadı. Nöbet süresi ve 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 "The International League Against Epilepsy" (ILAE) 1981 sınıflamasına göre yapıldı.^[17] Nöbet süreleri 1 dakikadan az, 1-5 dakika arası ve 5-30 dakika ve status epileptikus şeklinde gruplandırıldı. Epilepsi sınıflaması ILAE 1989 sınıflamasına göre yapıldı.^[18] Epilepsinin etyolojik sınıflaması ise ILAE 1989 sınıflamasına dayanılarak semptomatik, kriptojenik ve idiyopatik olarak hastaların klinik, elektrofizyolojik, nöroradyolojik ve diğer etyolojiyi aydınlatmaya yönelik diğer laboratuvar inceleme sonuçları değerlendirilerek yapıldı.^[19]

LEV ek tedavi olarak, 10 mg/kg/gün dozunda başlanıp maksimum 60 mg/kg/gün dozuna çıkıldı. Doz artımı yavaş (haftalık) artışlar olarak yapıldı ve hastalar tedavi sırasında, özellikle tam doza çıkana dek sık aralıklarla muayene edildi ve etki-yan etki sorgulandı. LEV başlamadan önce kullanılan AEİ, kullanılan günlük doz, başlama yaşı ve kullanma süresi kaydedildi. Hastaların LEV başlanmadan önceki nöbet sıklığı altı ayda bir, iki ayda bir, ayda iki, ayda bir, haftada bir, haftada iki, ayda 15, günde bir, günde birden fazla olarak derecelendirildi ve status epileptikus öyküsü olup olmadığı öğrenildi. LEV başladıktan sonraki 1., 2., 3., 6., 9., 12., 24. ve 30. aylardaki klinik nöbet sıklığı değerlendirildi. Ortalama izlem süresi 16.8 ay (1 ay-4.3 yıl) idi.

Nöbet sıklığındaki değişiklikler tıbbi kayıtlar incelenerek veya ebeveynle telefonla ya da yüzyüze görüşülerek öğrenildi. Hastalardan nöbetleri %50'den fazla azalan veya hiç nöbeti olmayanlar LEV'ye yanıtı kabul edildi. Nöbeti artan, nöbet sıklığında değişiklik olmayan veya nöbetleri %50'den az azalan hastalarda LEV etkisiz kabul edildi. LEV kullanımına bağlı oluşan yan etkiler, UKU (Udvalg for Kliniske Undersegelser) yan etki değerlendirme ölçeğine göre hastalar telefon ile aranarak ayrıntılı olarak değerlendirildi. Nazofarenjit, baş ağrısı, uyuklama, kazalara bağlı yaralanma, kusma, iştahsızlık, sinirlilik, öksürük, konuşma bozukluğu, yürüme bozukluğu, sersemlik, konsantrasyon sorunları, kuvvetsizlik, halsizlik, kolay yorulma, uyku hali unutkanlık, uyku süresinde artma, uyku süresinde kısalma, rüya gör-

mede artma, duygusal kayıtsızlık, distoni, rijidite, hipokinezi, akinezi, hiperkinezi, tremor, akatizi, epileptik nöbet, parastezi, artmış salivasyon, azalmış salivasyon, ağız kuruluğu, bulantı, kusma, ishal, kabızlık, enürezis, poliüri, polidipsi, ortostatik baş dönmesi, çarpıntı, terleme, ciltte döküntü kaşıntı, fotosensitivite, pigmentasyonda artış, kilo kaybı, kilo alımı ve baş ağrısı olup olmadığı soruldu.^[20]

İstatistiksel Değerlendirme

Hastaların verileri "Excel for Windows" programına kayıt edildi. Araştırma sonucunda elde edilen veri ve bilgiler "SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows" ver. 15.0 programı ile değerlendirildi. Araştırmada tanımsal istatistikler için (frekans tabloları, çapraz tablolar), Pearson ki-kare, bağımsız t-testi, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare ile analiz edildi. Çok değişkenli analizde logistik regresyon kullanıldı. Tüm bulgular %95 güven düzeyinde, $p=0.05$ anlamlılık derecesinde ve çift yönlü olarak sınıandı.

Bulgular

Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. LEV etkinliği (nöbetsiz ya da nöbetlerde %50'den

fazla azalma), kullanımın 1. ayında %83; 6. ayında %72.7; 9. ayında %73; 12. ayında %68.5; 24. ayında %57.8 ve 30. ayında %62.5'dir (Şekil 1). İzlem süresinin sonunda hastaların 26'sında (%49.1) nöbetler durdu, 11'inde (%20.8) nöbet sıklığında %50'den fazla azalma, 1'inde (%1.9) %50'den az azalma görüldü, 11'inde (%20.8) nöbet sıklığında değişiklik olmadı ve 4'ünde (%7.5) (Lennox Gestalt sendromu, $n=2$; kompleks parsiyel sekonder jeneralize epilepsi, $n=2$) nöbet sıklığında artış oldu. Hastaların %69.9'unda (37/53) LEV etkili bulundu (>50 nöbette azalma veya nöbetsiz).

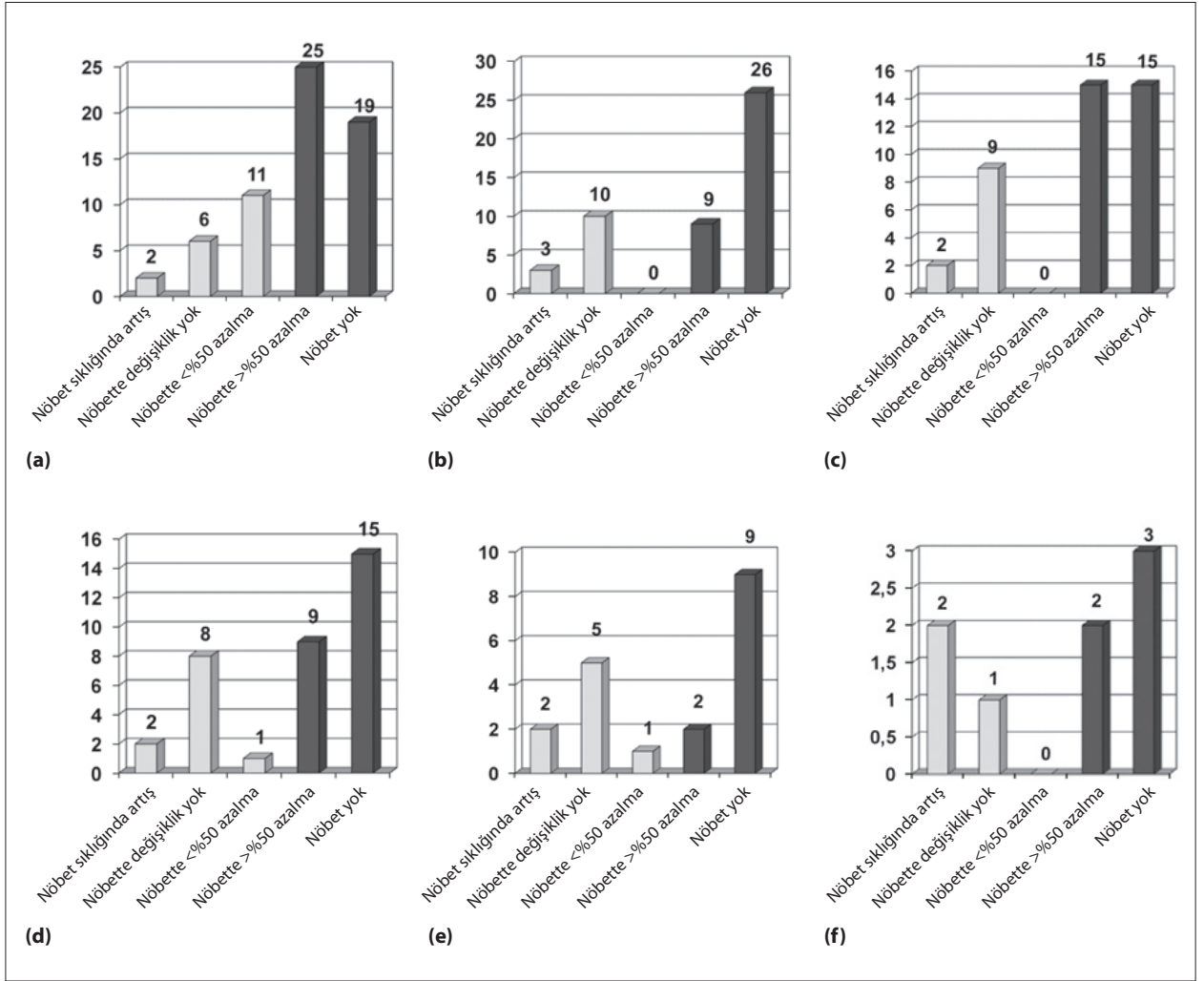
Epilepsi etyolojisine göre LEV etkinliği; (son aydaki etkinliğe göre), kriptojenik olgularda %72.7 (16/22) ve semptomatik olgularda %67.7 (21/31) olarak saptandı. Epilepsi etyolojisine göre LEV etkinliğinde semptomatik ile kriptojenik epilepsili hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.640$).

Parsiyel ve jeneralize epilepsi hastalarında LEV etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.346$).

Epilepsi alt tipleri ile LEV tipleri ile LEV etkinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.231$).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Kız	23	43.4
Erkek	30	56.6
LEV başlandığı sırada yaş ortalaması (yıl)		
Ortalama	7.9	
Aralık	1-17.4	
Epilepsi etyolojisi		
Semptomatik	31	58.5
Kriptojenik	22	44.5
Epilepsi sınıflaması		
Parsiyel	32	60.4
Jeneralize	21	39.6
Epilepsi alt tipleri		
Kompleks parsiyel epilepsi	18	34
Kompleks parsiyel sekonder jeneralize epilepsi	12	22.6
Lennox-Gastaut sendromu	12	22.6
West sendromu	3	5.7
Yavaş uykuda elektriksel status epileptikus	2	3.8
Dravet sendromu	1	1.9
Sınıflandırılmayan	5	9.4



Şekil 1. Kullanımının (a) 1., (b) 6., (c) 9., (d) 12., (e) 24. ve (f) 30. ayında LEV etkinliği.

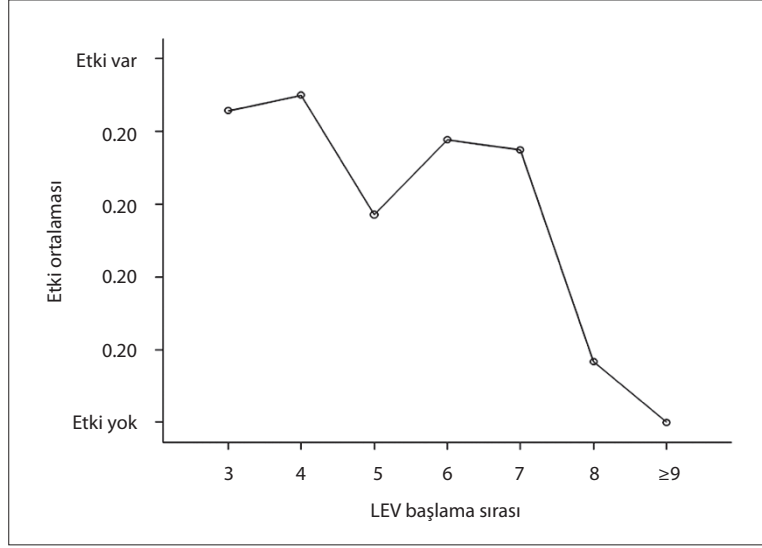
Dirençli epilepsili hastalarda LEV başlama sırası ve etkinliği arasındaki ilişki incelendiğinde 3. ve 4. sırada LEV başlanan hastalarda, 5., 6. ve 7. sırada LEV başlanan hastalara göre etkinlik istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (Şekil 2).

Hastaların %32'sinde yan etki görüldü, 14 hastada tek yan etki, 3 hastada ise birden fazla yan etki gelişti. Yan etkiler; sinirlilik (%11), uyuklama (%7.5), yürüme bozukluğu (%3.7), sersemlik (%5.6), algıda azalma (%1.8), konuşma bozukluğu (%1.8), halsizlik (%1.8) ve enürezis (%1.8) şeklindeydi (Tablo 2). Yan etki görülmesiyle doz arasında ilişki bulunmadı.

Tartışma

Çocuklarda yeni bir AE'nin etkinliğini belirlemek erişkinlerden 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.

LEV'nin çocukluk çağı dirençli epilepsilerinde etkinliği ve tolerabilitesini araştırmak amacı ile yapılan bu çalışmada olguların %69.9'unda LEV etkili bulundu. Nakken ve ark.^[4] di-



Şekil 2. LEV başlama sırası ve LEV etkinliğin değerlendirilmesi.

rençli epilepsisi olan 44 çocuk hastanın ilaç tedavilerine LEV eklendiğinde, ortalama 8 aylık izlem süresi sonunda (3-14 ay) etkinliği %27, Peake ve ark.^[1] 200 dirençli epilepsi hastasında LEV etkinliğini 2. ayda %74, 6. ayda %54, 12. ayda ise %37, Wheless ve ark.^[3] 39 dirençli epilepsili çocuk hastada ortalama 9 ay izlem süresinde LEV etkinliğini %41 olarak bildirmiştir. Ünalp ve ark.^[10] dirençli epilepsili 24 çocuk hastada ortalama 1-8 aylık izlem süresinin sonunda 2 hastada (%8.3) nöbetsiz, 12 hastada (%50) nöbet sıklığında %50'den fazla azalma, Grosso ve ark.^[8] 110 çocuk hastada LEV etkinliğini 7 aylık izlem sonrasında hastaların %30'unda (n=33) nöbet sıklığında >50% azalma olduğu, 10 hastanın ise (%9) nöbetsiz olduğunu bildirmiştir.

Farklı çalışmalarda dirençli epilepsilerde LEV'nin etkinliğinin farklı değerlerde saptanması, çalışma gruplarının hete-

rojenitesi ile açıklanabilir. Ayrıca konvansiyonel AEI'lere dirençli olgularda erken dönemde LEV başlanması da etkinliği etkileyebilir. Bizim çalışmamızda, dirençli olgularda LEV başlama sırası ile LEV etkinliği arasındaki ilişki incelendiğinde 3. ve 4. sırada LEV başlanan hastalarda 5., 6. ve 7. sırada LEV başlanan hastalara göre etkinlik istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Bu sonuç, dirençli epilepsili hastalarda LEV'nin ilaç seçimi sırasında daha önce seçilmiş ilaç olarak kullanılmasının yüksek etkinlik göstermedeki önemini göstermektedir. Literatürlerde LEV başlama sırası ve etkinlik arasındaki ilişkiyi araştıran başka çalışmaya rastlanmadı.

Epilepsi sınıflamasına göre LEV etkinliği literatürde açık değildir; parsiyel epilepsilerde daha etkin olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra,^[2] jeneralize ve parsiyel epilepsilerde etkinlik yönünden fark olmadığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur.^[1,5,10] Çalışmamızda da parsiyel epilepsili hastalarla jeneralize epilepsili hastalar arasında LEV tedavisinin etkinliği açısından anlamlı fark saptanmadı. Çocukluk çağı epilepsilerinin sınıflanmasındaki güçlükler, bazı hastaların mevcut veriler ve sınıflama ile tam olarak sınıflanmadığı gerçeği dikkate alındığında, çocuklarda dirençli parsiyel ve jeneralize epilepsilerde LEV'nin etkinlik farkının olup olmadığını söylemek güçtür. Bu çalışmada, etkinlik ile epilepsinin etyolojik sınıflaması arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Literatürde de etkinlik ve epilepsi etyolojisi açısından anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışmaya rastlanmamıştır.^[7]

Tablo 2. Levetirasetamın yan etkileri

Yan etki	Sayı	Yüzde
Sinirlilik	6	11
Uyuklama	4	7.5
Sersemlik	3	5.6
Yürüme bozukluğu	2	3.7
Algılamada azalma	1	1.8
Konuşma bozukluğu	1	1.8
Halsizlik	1	1.8
Enürezis	1	1.8

Tablo 3. Levitirasetam tedavisinin kesilme nedenleri

LEV kesilme nedeni	Sayı	Yüzde
Yan etki		
Konuşma ve yürüme bozukluğu	1	1.8
Uyuklama	1	1.8
Sersemlik, yürüme bozukluğu, halsizlik	1	1.8
Nöbet sıklığında artış	2	3.7
Nöbet sıklığında değişiklik olmaması	2	3.7
Toplam	7	13.5

Çalışmamızda LEV etkinliği ile epilepsi türleri ve epileptik sendromlar arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir. West sendromlu (WS) 3 hastamızdan ikisinde LEV etkin bulundu. Literatürde WS'de LEV'nin etkinliği gösteren olgu sunumunda da LEV etkin bulunmuştur.^[21] LGS tanısı ile tedavi edilen 12 hastamızın 4'ünde (%33.3) LEV sonrası nöbet olmadı. Bu oran LGS gibi nöbet prognozu kötü bir epileptik sendrom için yüksektir. de los Reyes ve ark.nın^[22] çalışmasında LGS tanılı 6 hastadan sadece 1'inde (%16.6) LEV etkisi ile nöbetlerin durduğu bildirilmiştir. LEV, diğer AEİ'lerden farklı olarak SV2A glikoproteini üzerinden etki eder ve nöbet tipleri açısından etki spektrumunun geniş olduğu bildirilmektedir.^[10,23] WS'deki miyoklonik nöbetlerde ve LGS'deki mikst tip nöbetlerde etkin olma olması beklense de, çocukluk çağı epileptik sendromlarında etkinliğini ortaya koymak için kontrollü ve geniş olgu serilerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

LEV'ye bağlı yan etkilerin %17.2-51.3 oranında görüldüğü ve genellikle tedavinin ilk 5 ayında ortaya çıktığı bildirilmektedir.^[3-5,8,24] Santral sinir sistemine ait yan etkiler en sık görülen yan etkilerdir ve genellikle hafif seyretmektedir; bu yan etkiler doz yavaş arttırılırsa ya da doz düşürülürse gerilemektedir. Bu çalışmada, yan etki hastaların %32'sinde görüldü ve yan etki görülen 17 hastadan sadece 3'ünde ilacın bu nedenle kesilmesi gerektiği (Tablo 3). Diğer hastalarda doz azaltılması ile yan etkilerin gerilediği ya da kaybolduğu görüldü. En sık görülen yan etkiler sınırlılık, uyuklama ve sersemlikti. Yaşam tehlikesi oluşturacak ya da hastaneye yatmayı gerektirecek yan etki görülmedi. Tan ve ark.^[6] LEV tedavisi uygulanan dirençli epilepsili hastaların sadece %3.8'inde uyuklama şeklinde bir yan etki saptadıklarını ve bu nedenle ilacın kesilmesine gerek duyduklarını, hiçbir olguda davranışsal ve psikiyatrik yan etki ile karşılaşmadıklarını bildirmişlerdir. Ancak bu gruptaki hastaların çoğunda öğrenme güçlüğü ve davranış so-

runları olması nedeniyle ilacın psöşik yan etkileri maskeleyen olabilir. Coppola ve ark.^[24] çalışmalarında dirençli epilepsili çocuklarda %17.2 oranında hafif ve geçici yan etkileri görülmüştür; bu etkiler daha çok tedavinin ilk 4 haftasında gözlenmiş ve doz titrasyonu azaltınca gerilemiştir. Nakken ve ark.^[4] 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.^[3] dirençli epilepsili 16 yaş altındaki 39 çocukta %51.3 oranında yan etki görüldüğünü bildirmişlerdir. Davranış değişikliği sık saptanırken, hastaların %25.6'sında ebeveyn davranışsal veya bilişsel düzelme olduğunu bildirmişlerdir, ancak davranış ve bilişsel işlemler için formal değerlendirmeler yapılmamıştır.

LEV'nin yan etkilerinin doza bağlı olduğunu gösteren çalışmalarda 30-40 mg/kg/gün dozun üzerine çıkılınca sınırlılık, uyuklama, sersemlik ve yürüme bozukluğunun ortaya çıktığı, doz azaltılınca veya ilaç kesilince yan etkilerin hemen kaybolduğu, doz yavaş yavaş yükseltince bu yan etkilerin görülmediği ortaya konmuştur.^[11,24]

Çalışmamızda LEV 10 mg/kg/gün dozunda başlandı, hastanın klinik yanıtına ve bireysel tolerabilitesine göre ilaç dozu maksimum 60 mg/kg/güne çıkarıldı. Literatürdeki LEV'nin etkinlik 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/güne kadar çıkarıldığı görülmüştür.^[5,6,9,11,24] Sadece LGS olgularında 115 mg/kg/gün doza çıkıldığı bildirilmektedir.^[22] LEV tedavisinde kullanılan 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 LEV dozu

ile yan etki arasında anlamlılık bulunmadı ($p=0.060$). Peake ve ark.^[1] 200 dirençli epilepsili çocuk üzerindeki çalışmasında da yan etkilerin doza bağlı olmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada LEV tedavisi uygulanan hastalarda, hastanede yatmayı gerektirecek yan etki veya ilaca bağlı ölüm gözlenmediğini, buna karşın olguların %24'ünde davranışsal ve emosyonel değişiklikler görüldüğünü ve bu yan etkilerin daha çok tedavinin ilk 5 ayında ortaya çıktığını, yan etki nedeniyle olguların sadece %4'ünde ilacı kestiklerini, diğer olgularda yan etkilerin kendiliğinden ortadan kalktığını bildirilmiştir.^[1]

LEV tedavisi ile olguların %6.7-43'ünde nöbet artışı olduğu bildirilmiştir.^[1,2-6,8-11] Bu geniş aralık gerçek bir aktivasyondan daha çok epilepsinin altında yatan nedenine bağlı olabilir ve epilepsinin doğal seyrini yansıtabilir. Çalışmamızda LEV başlanması sonrasında olguların sadece 4'ünde (%7.5) nöbet artışı oldu, 2 hastada bu nedenle ilaç kesildi, 1 hastada yan etki ve nöbet artışı nedeniyle LEV kesildi. LEV tedavisi sırasında tedavinin ilk haftalarında, doz artırılırken ve doz 20 mg/kg/gün altında iken nöbet artışının daha sık olduğu bildirilmektedir.^[11]

Çalışmamızda hastaların %13.2'sinde (7/53) yan etki gelişmesi ($n=3$), nöbetlerde artış olması ($n=2$) ya da ilacın etkisiz olması ($n=2$) nedeniyle LEV tedavisine son verildi. Tedavi kesilmesini gerektirecek yan etkiler LEV kesilmesiyle hemen geriledi. Diğer klinik çalışmalarda ilacın kesilme nedenleri hastaların %4-29.5'inde yan etkilerinin ortaya çıkması, nöbet sıklığında değişiklik olmaması ve nöbet sıklığında artış görülmesi olarak bildirilmiştir.^[2,8] Coppola ve ark.nın^[24] çalışmasında ise dirençli epilepsili 99 çocuktan hiç birinde yan etki nedeniyle ilaç kesilmemiştir. LGS tanıları 6 hastanın 2'sinde tedavinin başlangıcında olan irritabilite nedeniyle tedavinin kesildiği, bu hastalardan birinde 2 ay sonra tekrar LEV başlandığı, klinik olarak etkili olduğu ve yan etki gelişmediği gösterilmiştir.^[22]

Sonuç olarak, LEV'nin, çocukluk çağı dirençli epilepsilerinde nöbet sıklığını azaltmada ya da hastanın nöbetsiz olmasını sağlamada etkili, iyi tolere edilebilen bir AEİ olduğu, yan etki ve nöbetlerde artışın görülebilmesine rağmen yan etkilerin hastaların çoğunda ilaç kesmeyi gerektirmeyecek kadar hafif ve geçici olabileceği gösterilmiştir.

Bu çalışma, 12. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (26-29 Mayıs 2010, Konya).

Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'nda incelendi ve MAR-YÇ-2008-0296 protokol numarası ile kurul onayı alındı.

Kaynaklar

1. 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.
2. 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.
3. Wheless JW, Ng YT. Levetiracetam in refractory pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002;17:413-5.
4. Nakken KO, Eriksson AS, Lossius R, Johannessen SI. A paradoxical effect of levetiracetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy. *Seizure* 2003;12:42-6.
5. Lagae L, Buyse G, Deconinck A, Ceulemans B. Effect of levetiracetam in refractory childhood epilepsy syndromes. *Eur J Paediatr Neurol* 2003;7:123-8.
6. Tan MJ, Appleton RE. Efficacy and tolerability of levetiracetam in children aged 10 years and younger: a clinical experience. *Seizure* 2004;13:142-5.
7. Opp J, Tuxhorn I, May T, Kluger G, Wiemer-Kruel A, Kurlemann G, et al. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: a multicenter open label study in Germany. *Seizure* 2005;14:476-84.
8. Grosso S, Franzoni E, Coppola G, Iannetti P, Verrotti A, Cordelli DM, et al. Efficacy and safety of levetiracetam: an add-on trial in children with refractory epilepsy. *Seizure* 2005;14:248-53.
9. Grosso S, Franzoni E, Coppola G, Iannetti P, Verrotti A, Cordelli DM, et al. Efficacy and safety of levetiracetam: an add-on trial in children with refractory epilepsy. *Seizure* 2005;14:248-53.
10. Ünalp A, Uran N, Öztürk A, Elif Ö. Çocukluk çağı dirençli epilepsilerinde levetirasetam ek tedavisi. *J Neurol Sciences [Turkish]* 2008;25:11-7.
11. 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: results of an open-label multi-centre study. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:321-7.
12. Brodie MJ, French JA. Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet* 2000;356:323-9.
13. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001;56:1445-52.

14. Zhu ZX, Xu XG, Li WP, Wang DX, Zhang LY, Chen LY, et al. Experience of 14 years of emergency reconstruction of electrical injuries. *Burns* 2003;29:65-72.
15. Stephen L. Hauser. *Harrison's neurology in clinical medicine*. 2nd ed. San Fransisco: McGraw Hill; 2008.
16. Özalp İ, Tuñçbilek E, Tuncer M. Konvülsiyon, Katkı *Pediatric Dergisi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayını* 1994;15:529-51.
17. [No authors listed] Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
18. de Bittencourt PR, Adamolekun B, Bharucha N, Carpio A, Cossío OH, Danesi MA, et al. Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia* 1996;37:1121-7.
19. [No authors listed] Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
20. <http://www.uku.fi>.
21. Lawlor KM, Devlin AM. Levetiracetam in the treatment of infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 2005;9:19-22.
22. de los Reyes EC, Sharp GB, Williams JP, Hale SE. Levetiracetam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatric Neurology* 2004;30:254-6.
23. Bertram G. Katzung. *Basic and clinical pharmacology*. Lance medical. 10th ed. 2006:374-94.
24. Coppola G, Mangano S, Tortorella G, Pelliccia A, Fels A, Romano A, et al. Levetiracetam during 1-year follow-up in children, adolescents, and young adults with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2004;59:35-42.