

BENİN ROLANDİK EPİLEPSİLİ ÇOCUKLARDA TEKLİ VALPROAT VE OKSKARBAZEPİN TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİ

THE EFFECTIVENESS OF VALPROAT AND OXCARBAZEPINE MONOTHERAPIES IN
CHILDREN WITH BENIGN ROLANDIC EPILEPSY

Murat ANIL
Gülşen DİZDARER
Alkan BAL
Oğuz UZUN
Nejat AKSU

ÖZET

AMAÇ: Çocukluk çağında benin rolandik epilepsi sık görülen ve prognozu iyi olan bir parsiyel epilepsi tipidir Benin rolandik epilepsi tedavisinde okskarbazepin (OKS) etkinliğini değerlendiren karşılaştırmalı çalışmaların sayısı sınırlıdır. Bu çalışmada, tek başına sodyum valproat (VPA) ve OKS tedavisi alan benin rolandik epilepsili olgularda antiepileptik ilaç etkinliği ve yan etki profilleri karşılaştırılmıştır.

YÖNTEM: Benin rolandik epilepsi tanısı alan, tek başına VPA veya OKS tedavisi ile en az 1 yıl izlenen toplam 32 olgu (ortalama yaş: 8.06 ± 2.89 yıl; yaş dağılımı: 4-14 yıl, % 56.3'ü erkek; VPA grubu: 16 olgu; OKS grubu: 16 olgu) geriye dönük incelenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede Mann-Whitney U ve ki-kare testleri kullanılmış olup $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR: Her iki tedavi grubunda 10'ar (%62.5) hastada tam nöbet kontrolü sağlanmıştır ($p > 0.05$). Tedavi sonrası ilk 3 aylık dönemin sonunda VPA grubunda 1 olguda, OKS grubunda 2 olguda yeterli nöbet kontrolü sağlanamadığından almakta oldukları antiepileptik tedaviler değiştirilmiştir. VPA grubunda 3 olguda [%18.7 (2'sinde iştah artışı, 1'inde karın ağrısı)], OKS grubunda ise 6 olguda [%37.5 (3'ünde uykuya eğilim, 2'sinde baş ağrısı ve 1'inde cilt döküntüsü)] antiepileptik ilaca bağlı semptomatik yan etki saptanmıştır ($p > 0.05$).

SONUÇ: Sınırlı sayıda olguyu içeren bu çalışma, çocukluk çağında benin rolandik epilepsinin tek ilaçla tedavisinde valproat ve okskarbazepinin, etkili ve kolay kullanılabilen antiepileptik ilaçlar olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Benin rolandik epilepsi, valproat, okskarbazepin.

SUMMARY

AIM: In childhood, benign rolandic epilepsy is one of the most seen partial seizures with good prognosis. The comparative studies which analyse the effectiveness of oxcarbazepine (OXC) in benign rolandic epilepsies were rarely. In this study, the clinical and adverse effects of sodium valproat (VPA) and OXC were compared.

METHODS: A retrospective chart review identified 32 patients (mean age: 8.06 ± 2.89 years; range: 4-14 years; 56.3% male; VPA group: 16 cases; OXC group: 16 cases) with benign rolandic epilepsy receiving valproat or oxcarbazepine monotherapy in at least one year. In statistical analysis, Mann-Whitney U and chi-square tests were used and $p < 0.05$ was considered as significant.

RESULTS: In each therapy groups, 10 patients (67.5%) achieved seizure-free state ($p>0.05$). At the end of the first three months after the beginning of antiepileptic therapy, one patient in valproat group and two patients in oxcarbazepine group had insufficient reduction in seizure frequency, so they were switched to another antiepileptic agent. Three patients [18.7% (hyperphagia in 2, abdominal pain in 1)] in valproate group and 6 patients [37.5% (drowsiness in 3, headache in 2, skin rash in 1)] in oxcarbazepine group reported adverse events ($p>0.05$).

CONCLUSION: The findings from this small series suggest that valproat or oxcarbazepine monotherapies can be effective and well tolerated in childhood.

Key Words: Benign rolandic epilepsy, valproat, oxcarbazepine.

GİRİŞ

Benin rolandik epilepsi (BRE), çocukluk çağında nörolojik kayıpla birlikte olmayan benin parsiyel epilepsisi olup, çocukluk çağının idyopatik epilepsileri arasında en sık görülen tiptir. Nöbetlerin %65-70'i gece uykuda veya uyanma aşamasında ortaya çıkmaktadır. Prognozu iyi olup, sıklıkla erişkin yaştan önce kendiliğinden gerilemesi beklenmektedir (1,2).

Sodyum valproat (VPA), 1978 yılından beri jeneralize tonik-klonik, parsiyel, absans ve miyoklonik nöbetlerin tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu bir antiepileptik ilaçtır (3). Karbamazepinin bir keto-analoğu olan Okskarbazepin (OKS) ise, karbamazepin ile benzer etkinliğe sahip olmasına rağmen yan etkilerinin daha az olduğu bildirilen yeni kuşak antiepileptik ilaçtır (4).

Literatürde parsiyel epilepsi tanısı almış çocuklarda OKS ile VPA'nın klinik etkinliklerini karşılaştıran çalışmalar oldukça azdır. Bu çalışmada BRE tanısı almış çocuklarda OKS ile VPA tedavi seçeneklerinin etkinlikleri ve yan etkilerinin geriye dönük karşılaştırılması amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri'nde 1.1.2005-31.12.2006 tarihleri arasında BRE tanısı alan toplam 66 çocuk olgu geriye dönük olarak aşağıdaki kriterler açısından değerlendirilmiştir:

- 5-14 yaş arasında olması,
- Antiepileptik ilaç tedavisi öncesi en az 2 nöbet geçirmiş olması,
- VPA veya OKS dışında başka antiepileptik ilaç kullanmamış olması
- Tekli VPA veya OKS'i tedavisi almış olması,
- VPA veya OKS dışında sürekli kullandığı bir ilaç olmaması,

- Nörolojik, bilişsel ve nöropsikolojik kayıpların bulunmaması,
- Beyin manyetik rezonans bulgularının normal olması,
- İnteriktal uyanıklık veya uyku EEG'sinde sentrotemporal bölgede odaksal negatif difazik diken dalga morfolojisinin varlığı (1).
- Ek hastalığın bulunmaması,
- Yalnızca VPA veya OKS tedavisi altında en az 1 yıl izlenmiş olması.

Bu ölçütlere uyan toplam 32 çocuk (ortalama yaş: 8.06 ± 2.89 yıl; yaş dağılımı: 4-14 yıl, %56.3'ü erkek, VPA grubu: 16 olgu; OKS grubu: 16 olgu) geriye dönük incelenmiştir. Olguların ortalama izlem süresi 17 ± 1.2 ay (dağılım: 12-22 ay) olup, ortalama OKS ve VPA dozlarının sırasıyla 36 ± 1.8 mg/kg/gün (en çok 45 mg/kg/gün, en az 30 mg/kg/gün) ve 38 ± 2 mg/kg/gün (en çok 44 mg/kg/gün, en az 30 mg/kg/gün) olduğu saptanmıştır. Hastaların kontrolleri, hastanemiz Çocuk Nörolojisi polikliniğinde aynı Çocuk Nöroloğu tarafından önce birinci haftanın sonunda, birinci ayın sonunda ve ardından 3 ay aralarla yapılmıştır. Tam kan sayımı ve kan biyokimyası tetkikleri (glukoz, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, sodyum, potasyum) 0., 1., 3. aylarda ve ardından üç ay ara ile yapılmıştır. VPA grubunda ilaç kan düzeyi 1., 3.ay ve sonrasında her 3 ayda bir ölçülmüştür. Veriler SPPS, 13.0 (SPPS Inc. Chicago, IL, ABD) istatistik programı ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi, niteliksel verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanılmıştır. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Tedavi öncesi dönemde VPA ve OKS grupları arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 1). VPA

Tablo 1. Olguların demografik özelliklerinin karşılaştırılması VPA: Sodyum valproat; OKS: Okskarbazepin

	VPA grubu (s:16)	OKS grubu (s:16)	P
Yaş, ortalama±SD yıl	8.96 ± 3.36	8.06 ± 2.89	0.57
Erkek cinsiyet, s (%)	7 (% 43.8)	11 (% 68.8)	0.48
Ailede epilepsi varlığı, s (%)	5 (% 31.2)	4 (% 25)	0.14

Tablo 2. Okskarbazepin ve sodyum valproat grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası nöbet sayılarının karşılaştırılması.

	VPA grubu (s:16)	OKS grubu (s:16)	P
TÖ son üç aydaki nöbet sayısı, ortalama±SD (dağılım)	4.5 ± 1.2 (6-2)	3.9 ± 0.8 (5-2)	0.22
TS ilk üç aydaki nöbet sayısı, ortalama±SD (dağılım)	1.6 ± 0.6 (4-0)	2.0 ± 0.8 (5-0)	0.15
TS ikinci üç aydaki nöbet sayısı, ortalama±SD (dağılım)	0.7 ± 0.3* (1-0)	1.3 ± 0.4** (1-0)	0.67
TS ikinci altı aydaki nöbet sıklığı, ortalama±SD (dağılım)	1.4 ± 0.3* (1-0)	1.7 ± 0.5** (1-0)	0.72

TÖ: Tedavi öncesi; TS: Tedavi sonrası; VPA: Sodyum valproat; OKS: Okskarbazepin
*s:15; **s:14

ve OKS grubundaki olgular, tedavi öncesi son üç ay, tedavi sonrası ilk üç ay, ikinci üç ay ve sonraki altı aylık dönemlerdeki nöbet sayısı açısından değerlendirildiğinde, OKS grubunda nöbet tekrarı daha fazla olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 2). İzlem süresi içinde, her iki tedavi grubundaki 10'ar (%62.5) olguda tam nöbet kontrolü sağlanmıştır ($p=0.00$). Antiepileptik ilaç tedavisinin ilk 3 ayı içinde, OKS grubundaki 2 olguda (%12.5) ve VPA grubundaki 1 olguda (%6.2) yeterli nöbet kontrolü sağlanmadığından tedavileri karbamazepin olarak değiştirilmiştir.

Toplam 9 olguda (%28.1) kullanılan antiepileptik ilaçlara bağlı semptomatik yan etkiler saptanmıştır (Tablo 3). VPA grubunda 3 olguda (%18.7), OKS grubunda 6 olguda (%37.5) ilaca bağlı yan etkiler saptanmış olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır ($p=0.23$). Hiçbir olguda kullanmakta olduğu antiepileptik ilacın yan etkisine bağlı olarak tedavinin sonlandırılmasına gerek olmamıştır.

Olguların laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde, hiçbir olguda semptomatik bir anormallik ortaya çıkmamış olup, sadece VPA grubundaki 2 olguda hafif transaminaz yüksekliği (Alanin aminotransferaz: 72 ve 95 U/L; normal aralığı: 5-45 U/L) saptanmıştır. Bu hastaların izleminde 2 hafta içinde bu değerler normale dönmüştür.

Tablo 3. Okskarbazepin (OKS) ve sodyum valproat (VPA) grubundaki hastalarda görülen yan etkiler

	VPA (s:16)	OKS (s:16)
Uyuklama	-	3 (18.7)
Baş ağrısı	-	2 (12.5)
Cilt döküntüsü	-	1 (6.2)
İştah artışı	2 (12.5)	-
Karın ağrısı	1 (6.2)	-

TARTIŞMA

VPA, jeneralize ve parsiyel epilepsilerin tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir ilaç olup (5,6), voltaja bağımlı sodyum kanallarını baskılamak ve kalsiyuma bağımlı potasyum iletimini arttırmak yoluyla antiepileptik etkisini göstermektedir (2). Yeni kuşak antiepileptik ilaçlardan biri olan OKS ise, karbamazepinin 10-keto analogu olmakla beraber, her iki ilacın aktif metabolitleri ve etki mekanizmaları farklılık göstermektedir. OKS, voltaja bağımlı sodyum kanallarının baskılanması ile adenosin A₁ ve A₂ reseptörleri üzerinden antiepileptik etkisini göstermektedir (7). Özellikle parsiyel epilepsilerde ilk tedavi seçeneklerinden biri olmasına rağmen (6), etkinliği ile ilgili çalışmalar sınırlıdır (8-10). OKS ve VPA tedavilerinin klinik etkinliklerini karşılaştıran çalışmalar genelde erişkin hasta grubunda yapılmış olup sayısı sınırlıdır (11-13). OKS'nin çocuklardaki parsiyel epilepsilerde etkin bir tedavi seçeneği olduğu ve olguların %37.5 - 81.2'de

tam nöbet kontrolünü sağladığı bildirilmektedir (4,8, 12,13). Çalışmamızda, her iki ilaç grubunda tedavi öncesi döneme kıyasla nöbet sayılarında belirgin azalma saptanmıştır. Nöbet sayılarındaki azalmanın ikinci 3 aylık dönemden itibaren daha belirgin olduğu görülmektedir. Bu durumun, özellikle ilk 3 aylık dönemin başlangıcında yeterli ilaç kan düzeyine ulaşılamamasına bağlı olduğu düşünülmektedir. İzlem dönemlerinde her iki ilaç grubundaki hastaların ortalama nöbet sayıları karşılaştırıldığında, VPA grubunda daha az nöbet görülmesine karşın iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Ayrıca genel olarak değerlendirildiğinde her iki gruptaki olguların yarısından fazlasında tam nöbet kontrolü sağlandığı görülmüştür.

Hafif gastrointestinal yakınmalar, alopesi, tremor, hiperfaji, hepatotoksisite ve karnitin eksikliği VPA tedavisinin yan etkileri olarak görülebilmektedir (1,2,3). OKS ise çocukluk yaş grubunda genel olarak kolay kullanılabilen bir ilaçtır (8). Uykuya eğilim, baş ağrısı, saldırganlık, alt ekstremitelerde kaslarda kramplar, ataksi, deri döküntüsü, çift görme, hipotermi, bulantı ve kilo kaybı en sık bildirilen yan etkilerdir (4,8,12). Çalışmamızda, ilaca bağlı yan etkiler açısından VPA ve OKS grupları arasında anlamlı fark saptanmamış olup, VPA grubunda karın ağrısı ve iştah artışı, OKS grubunda ise uykuya eğilim, baş ağrısı ve deri döküntüsü görülmüştür. Olguların rutin laboratuvar tetkiklerinde hiçbir olguda semptomatik anormalliğe rastlanmamıştır. Sadece VPA grubundaki iki olguda kısa süreli hafif transaminaz yüksekliliği saptanmıştır. Literatürde OKS'ye bağlı hiponatremili olgular varsa da (4,8), çalışmamızda hiçbir olguda hiponatremiye rastlanmamıştır. Genel olarak hiçbir olguda ilacı kesmeyi gerektirecek kadar şiddetli yan etki gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, çocukluk çağındaki benin rolandik epilepsilerinde okskarbazepin ve sodyum valproat tek ilaç tedavilerinin etkin ve kolay kullanılabilir birer tedavi seçeneği olduğu söylenebilir. Ancak çalışmanın sınırlı hasta grubunda ve geriye dönük yapılması kısıtlayıcı faktörlerdir. Özellikle ocuklarda OKS ile ilgili karşılaştırmalı, ileriye dönük ve daha çok sayıda hastayı kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Serdaroglu G, Tekgl H. Çocukluk ve ergenlik dönemi idiyopatik epilepsileri. In: Aysun S, Anlar B, Altunbaşak ř, Deda G, Serdaroglu A, editörler. ocuk Nörolojisi. Ankara: Alp Ofset; 2006: 351-72.
2. Johnston MV. Seizures in childhood. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: WB. Saunders, 2007: 2457-75.
3. Sztajnkrycyer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. Clin Toxicol 2002; 40: 789-801.
4. Serdaroglu G, Kurul S, Tutuncuoğlu S, Dirik E, Sarioglu B. Oxcarbazepine in the treatment of childhood epilepsy. Pediatr Neurol 2003; 28: 37-41.
5. De Silva M, MacArdle B. Randomized comparative monotherapy trial of phenobarbital, phenitoin, carbamazepine or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. Lancet 1996; 16: 709-13.
6. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. Epileptic Disord 2007; 9: 353-412.
7. Ambrosio AF, Soares-Da-Silva P, Carvalho CM, Carvalho AP. Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024. Neurochem Res 2002; 27: 121-30.
8. Kothare SV, Khurana DS, Mostofi N, et al. Oxcarbazepine monotherapy in children and adolescents: a single-center clinical experience. Pediatr Neurol 2006; 35: 235-39.
9. Wellington K, Goa KL. Oxcarbazepine: an update of efficacy in the management of epilepsy. CNS Drugs 2001; 15: 137-63.
10. Dam M, Ekberg R, Loynig Y, Waltimo O, Jakobsen K. A double blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed previously untreated epilepsy. Epilepsy Res 1989; 3: 70-6.
11. McKee PJ, Blacklaw J, Forrest G, et al. A double-blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, sodium valproate and phenytoin in epileptic patients. Br J Clin Pharmacol 1994; 37: 27-32.
12. Clemens B, Mnes A, Piros P, et al. Quantitative EEG effects of carbamazepine, oxcarbazepine, valproate, lamotrigine, and possible clinical relevance of the findings. Epilepsy Res 2006; 70: 190-9.
13. Christe W, Krmer G, Vigonius U, et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. Epilepsy Res 1997; 26: 451-60.
14. Kothare SV, Mostofi N, Khurana DS, et al. Oxcarbazepine therapy in very young children: a single-center clinical experience. Pediatr Neurol 2006; 35: 173-76.
15. Franzoni E, Garone C, Sarajlija J, et al. Open prospective study on oxcarbazepine in epilepsy in children: a preliminary report. Seizure 2006; 15: 292-8.

İLETİŐİM

Uz. Dr. Murat ANIL
Mehmet Emin Gürkán Cad. Dost Evler Sitesi Akasya Apt. No: 10 Daire: 5
35410 Gaziemir / İzmir
Tel (iŐ): 0232 469 69 69--3303/3305
(ev): 0232 252 60 93
Cep: 0505 578 07 64
E-posta: muratani11969@hotmail.com

Başvuru : 11.2.08
Kabul : 31.3.08