



# Levetirasetam Kullanımına Bağlı Olarak Nöbetleri Artış Gösteren Hipoglisemi Olgusu

## A Hypoglycemia Case with Increased Seizures Due to Levetiracetam Use

Ahmet Demir,<sup>1</sup> Zeynep Aydın,<sup>2</sup> Ayşe Destina Yalçın<sup>1</sup>

### ÖZET

Levetirasetam (LEV) merkezi sinir sistemi ve endokrin dokularda bulunan sinaptik vezikül 2A proteinine bağlanarak etki gösteren, fokal ve jeneralize epilepsilerde tercih edilebilen yeni kuşak anti-nöbet ilacıdır. Bulantı, baş ağrısı, sersemlik, yorgunluk, somnolans, davranış değişikliği, psikiyatrik bozukluk gibi yan etkileri mevcuttur. Aynı zamanda az sayıda çalışmada levetirasetamın testosteron ve östrojen sekresyonunu arttırarak endokrin fonksiyonları etkilediği tespit edilmiştir. Yirmi altı yaşında, daha önce epilepsi tanısı olan erkek hasta bayılmalar ve kasılmalar nedeniyle kliniğimize başvurdu. Aynı zamanda reaktif hipoglisemi tanısı da olan hastanın LEV tedavisi altında hipoglisemiye bağlı olarak gelişen bayılmalarının arttığı dikkat çekiciydi. Bu nedenle hastanın LEV tedavisi kesilerek 2000 mg/gün valproik asit başlandı. Bu tedavi altında dört yıldan uzun bir süre izlenen hastanın hipoglisemiye bağlı olarak gelişen bayılmalarının tekrarlamadığı ve aynı zamanda jeneralize konvülsiyonlarının da olmadığı görüldü. Hipoglisemi, LEV kullanımına bağlı olarak görülebilen nadir yan etkilerinden birisidir. Olgumuzda LEV'in hastanın mevcut hipoglisemisinde artışa yol açtığı ve özellikle hastanın nöbetlerini tetiklediği izlenmiştir. LEV kullanımını takiben hastanın nöbetlerinde veya yakınmalarında artış görüldüğü durumlarda, hastanın LEV kullanımına bağlı olarak hipoglisemisinin tetiklenebileceği ve epileptik nöbetlerinde artış olabileceği akla getirilmelidir.

**Anahtar sözcükler:** Hipoglisemi; levetirasetam; nadir yan etki.

### ABSTRACT

Levetiracetam (LEV) is a new generation anti-seizure drug that acts by binding to the synaptic vesicle 2A protein found in the central nervous system and endocrine tissues, and can be preferred in focal and generalized epilepsies. It has side effects such as nausea, headache, dizziness, fatigue, somnolence, behavioral change, psychiatric disorder. Also, few studies have found that levetiracetam affects endocrine functions by increasing testosterone and estrogen secretion. Twenty-six-year-old male patient with a previous diagnosis of epilepsy was admitted to our clinic with fainting and convulsions. It was noteworthy that the patient, who was also diagnosed with reactive hypoglycemia, increased fainting due to hypoglycemia under levetiracetam treatment. Therefore, the patient's levetiracetam treatment was discontinued and 2000 mg/day valproic acid was started. It was observed that fainting due to hypoglycemia did not recur and also did not have generalized convulsions. Hypoglycemia is one of the rare side effects that can be seen due to LEV use. In our case, it was observed that LEV caused an increase in the patient's existing hypoglycemia and especially triggered the patient's seizures. In cases where the patient's seizures or complaints increase following LEV use, it should be kept in mind that hypoglycemia may be triggered and an increase in epileptic seizures may occur due to the use of LEV.

**Keywords:** Hypoglycemia; levetiracetam; a rare side effect.

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Ümraniye Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Nöroloji Kliniği,  
İstanbul  
<sup>2</sup>Beykent Üniversitesi,  
Meslek Yüksek Okulu,  
Elektronörofizyoloji Bölümü,  
İstanbul

#### Atıf için yazım şekli:

Demir A, Aydın Z, Yalçın AD.  
Levetirasetam Kullanımına  
Bağlı Olarak Nöbetleri  
Artış Gösteren Hipoglisemi  
Olgusu. Bosphorus Med J  
2021;8(3):165–167.

**Başvuru tarihi:** 03.04.2021

**Kabul tarihi:** 29.04.2021

#### Yazışma Adresi:

Dr. Zeynep Aydın, Beykent  
Üniversitesi, Meslek Yüksek  
Okulu, Elektronörofizyoloji  
Bölümü

#### Tel:

+90 532 514 60 90

#### e-posta:

drzeynepaydin@yahoo.com

OPEN ACCESS



This work is licensed under a  
Creative Commons Attribution-  
NonCommercial 4.0 International  
License.

**L**evetirasetam (LEV); fokal ve jeneralize epilepsilerde tercih edilebilen, yeni kuşak bir anti-nöbet ilacıdır.<sup>[1]</sup> Etki mekanizması; merkezi sinir sistemi ve endokrin dokularda bulunan sinaptik vezikül 2A proteinine bağlanarak gerçekleşmektedir. Vücuttan eliminasyonu böbrek yoluyla olmaktadır. Bulantı, baş ağrısı, sersemlik, yorgunluk, somnolans, davranış değişikliği, psikiyatrik bozukluklar gibi genel yan etkileri olabildiği gibi aynı zamanda az sayıda çalışmada LEV'in testosteron ve östrojen sekresyonunu arttırarak endokrin fonksiyonları etkilediği tespit edilmiştir.<sup>[2]</sup>

## Olgu Sunumu

Daha öncesinde primer konvülfiz jeneralize tonik-klonik epilepsi tanısı olan yirmi altı yaşındaki erkek hasta bilinç kaybının eşlik ettiği kasılma ve düşüp kafasını yere çarpma nedeniyle acil servise başvurdu. Hastanın başvuru sırasındaki sistemik ve nörolojik muayenesinde herhangi bir özellik saptanmadı. Düşmeye bağlı olarak sol nazolabial sulkusta 2 cm kesi, burun ve iki kaş üzerinde yüzeysel abrazyon gözlemlendi. Hikayesinde ilk olarak 2010 yılında askerde iken bilinç kaybının eşlik ettiği kasılma şeklinde nöbeti olan hastaya yapılan tetkikler sonrasında anksiyete bozukluğu tanısı ile essitalopram 10 mg/gün başlanmıştır. Essitalopram tedavisine 6 ay boyunca devam eden hastanın bu süreçte jeneralize konvülsiyonlarının devam etmesi üzerine birçok merkeze başvurusu olmuş, ancak herhangi bir tanı almamıştır. Essitalopram tedavisini 6 ayın sonunda kendisi bırakmıştır. 2012 yılında jeneralize konvülsiyonlarından farklı olarak öncesinde terleme, halsizlik, göz kararmasının olduğu bazılarına bilinç kaybının da eklendiği atakları başlamıştır. Bunların yanı sıra jeneralize nöbetleri de devam etmiştir. 2013 yılında özellikle jeneralize konvülsiyonlarının artması üzerine bir üniversite hastanesi nöroloji kliniğine başvurusu olan hastanın EEG'si ile birlikte yapılan değerlendirmesinde epilepsi tanısı konmuş ve LEV 1000 mg/gün başlanmıştır. Bu tedavi altındayken; öncesinde terleme, halsizlik ve baş dönmesi olan ataklarının sıklığı artmış (ayda 15-20 kez). Hasta bu ataklarında şeker yemekle bilinç kaybının gelişmediğini farketmiştir. Jeneralize konvülsiyonlarının azalması nedeniyle LEV ile epileptik ataklar açısından fayda sağlandığı, diğer yakınmalarının da fokal nöbet olduğu düşünülerek tedaviye 2 yıl boyunca devam edilmiştir. 2015 yılında yapılan EEG'si normal olarak raporlanan hastanın LEV tedavisi kesilmiştir. Kliniğimize başvurusundan yaklaşık 1 yıl önce büyük nöbet sonrasında düşme ve sol femur trokanter kırığı nedeniyle geçirilmiş operasyon öyküsü mevcut olup, 3 ay önce annesinin kan şekeri ölçüm cihazı ile ölçtüğü kan şekerinin düşük

çıkması nedeniyle endokrinoloji servisine yatırışı yapılmıştı. Hastanın endokrinoloji kliniğinde hipoglisemik ataklarının devam etmesi üzerine ileri tetkikleri yapılarak insülinoma tanısı dışlanmış reaktif hipoglisemi tanısı konulup diyet önerileri ile taburcu edilmişti.

Hasta jeneralize tonik klonik nöbet geçirme nedeniyle acil servise başvurduğunda hastanın geçmişte LEV tedavisi ile jeneralize nöbetlerinin kesildiği öyküsüne istinaden LEV 1000 mg/gün tekrar başlandı. Hastanın takibi sırasında bu jeneralize nöbetlerinin kontrol altına alınmasına LEV tedavisinin etki ettiği, ancak terleme, halsizlik, göz kararması şeklindeki ataklarının LEV tedavisi altında 2013-2015 yılları arasında artış gösterdiği ve ayrıca özgeçmişinde reaktif hipoglisemi tanısı olduğu fark edildi. Hastanın jeneralize nöbetlerinden bağımsız olarak gelişebilen terleme, halsizlik, göz kararması yakınmaları için ayırıcı tanıda hipoglisemiye bağlı presenkop veya fokal nöbet veya hipogliseminin tetiklediği fokal nöbet düşünüldü. Bu nedenle; 8 saatlik açlık sonrasında hastanın EEG'si 10 dakikada bir parmak ucu kan şekeri takibi yapılarak çekildi. Bu EEG incelemesinde fokal veya jeneralize epileptiform patoloji veya yavaşlama saptanmadı ve bakılan kan şekeri takiplerinde herhangi bir hipoglisemi izlenmedi. Hastanın LEV tedavisi azaltarak kesilirken valproik asit başlanarak nöbetlerin kontrolü 2000 mg/gün dozunda sağlandıktan ve hasta on gün nöbetsiz olarak izlendikten sonra taburcu edildi. Hastanın bu tedavi altında 4 yıldan beri devam eden izleminde hipoglisemi atakları ve jeneralize konvülsiyonları yinelemedi.

## Tartışma

LEV'nin bilinen klasik yan etkileri bulantı, baş ağrısı, sersemlik, yorgunluk, somnolans, davranış değişikliği, psikiyatrik bozukluklardır. LEV'in endokrin ve metabolik sistem üzerine yan etkilerini araştıran çalışma ve olgu sunumu literatürde az sayıdadır. Bu çalışmalarda; LEV'nin çocuklarda ve yetişkinlerde tiroid fonksiyonlarını etkilemediği tespit edilmiştir.<sup>[3]</sup> Bazı çalışmalarda LEV'nin testosteron ve östrojen sekresyonunu arttırarak endokrin fonksiyonları etkilediği saptanmıştır.<sup>[2]</sup> Literatürde LEV'in hipoglisemi yan etkisi ile ilgili bir olgu sunumunda; tip 1 diyabetes mellitus tanısı olan 20 yaşında bir kadın hastanın 2000 mg/gün LEV kullanımını ile hipoglisemik ataklarının ortaya çıktığı belirlenmiş, takipleri esnasında LEV aldıktan 2 saat sonra hipoglisemi atakları gözlenmiş, LEV tedavisinin başlanmasının ardından hastaya yapılan kısa ve uzun etkili insülin dozları azaltılarak LEV dozu 1000 mg/güne düşüldükten sonra 2000

mg/güne kıyasla hipoglisemik atakları belirgin bir şekilde azalmıştır. İlaç dozu 750 mg/güne düşüldükten sonra hiç hipoglisemi atağı izlenmemiştir.<sup>[4]</sup> İkibin onüç yılında Cissoko H. ve ark'larının Fransız farmakovijilans veri tabanına kayıtlı tüm hipoglisemi olgularını tarayıp yaptıkları analizlerde LEV kullanımını sonrasında geliştiğini düşündükleri 5 hipoglisemi olgusu tespit edilmiştir. Birinci olgu 34. gebelik haftasında preeklampsi nedeniyle sezaryen ile doğan bir kız bebektir. Anne tüm gebelik süresince lamotrijin 400 mg ve gebeliğin sonuna doğru LEV 1 g/gün kullanmış, bebekte yaşamın 1. saatinde birkaç saat boyunca devam eden hipoglisemi (0,42 g/L) tablosu görülmüş, diğer laboratuvar bulguları normal iken kan şekeri semptomatik tedaviden sonra yaşamın 6. saatinde normale dönmüştür (0,56g/L). İkinci olgu da gebeliğin 39. haftasında doğan bir kız bebektir. Annesi gebelik süresince lamotrijin, LEV, valproat ve klobazam tedavileri kullanmış. Bebekte yaşamın ilk günlerinde geçici hipoglisemi ve hipotoni tablosu gelişmiştir. Üçüncü olgu ilk kez 500 mg LEV aldıktan 8 saat sonra gelişen hipoglisemi nedeniyle başvuran 75 yaşındaki kadın hasta idi. Dördüncü olgu olan 1000 mg LEV IV uygulamasından 24 saat sonra gelişen hipoglisemi tablosu nedeniyle başvuran 74 yaşında erkek hastada ise glukoz takviyesine rağmen bu tablo ısrarla devam etmiş fakat IV LEV tedavisi stoplandıktan sonra bu tablo yenilememiştir. Beşinci olgu ise LEV 1000 mg/gün ve valproat 1750 mg/gün tedavileri alan 23 yaşında erkek hasta olup asemptomatik hipoglisemi tablosu ile başvurmuş. LEV tedavisi kesildikten sonra hipoglisemi tablosu gerilemişti.<sup>[5]</sup> Bizim olgumuzda hastanın hipoglisemiye bağlı yakınmaları ilk başvurduğu merkezde fark edilmiş ancak bu atakların neden LEV tedavisi ile artış gösterdiği üzerinde durulmamış, hastanın LEV tedavisi ile jeneralize nöbetlerinin sonlanırken bu ataklarının artış göstermesi dikkat çekmemiştir. Hastanın epileptik nöbetlerinin LEV tedavisi ile geçmesinin yaşam kalitesini artırması beklenirken diğer hipoglisemiye bağlı yakınmaları ise ciddi derecede yaşam kalitesini kötü anlamda etkilemiştir. Olgumuzun antiepileptik tedavisinin değiştirilmesi ile hem hipoglisemik atakları hem de jeneralize nöbetleri durdurulmuş ve dört yıllık izlem süresi içinde de yinelememiştir.

LEV'nin hangi mekanizma ile hipoglisemiye yol açtığı ise henüz bilinmemekle birlikte merkezi sinir sisteminin yanında endokrin dokularda bulunan sinaptik vezikül 2A proteinine bağlanması nedeniyle endokrinolojik yan etkilerinin de olabileceği ileri sürülebilir. LEV'nin insülin mekanizması ve diyabetes mellitus üzerine etkilerinin araştırılması için daha fazla sayıda hasta ile yapılacak ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır. Epilepsi hastalarında epileptik nöbetlerinin yanı sıra ilaç kullanmakla ortaya çıkan yakınmaları ayrıntılı olarak sorgulanmalı ve bunların antinöbet ilaçların yan etkisi olabileceği akla getirilmelidir. Bazı yan etkiler olgumuzda olduğu gibi oldukça ender görülüp literatürde vaka bildirimleriyle sınırlı olabilmektedir.

#### Açıklamalar

**Bilgilendirilmiş onam:** Olgu sunumunun ve beraberindeki görüntülerin yayınlanması için hastanın ebeveynlerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Bildirilmemiştir.

**Yazarlık Katkıları:** Konsept – A.D., Z.A., A.D.Y.; Dizayn – A.D., Z.A., A.D.Y.; Denetim – A.D., Z.A., A.D.Y.; Meteryal – A.D., Z.A., A.D.Y.; Veri toplama veya işleme – A.D., Z.A., A.D.Y.; Analiz ve yorumlama – A.D., Z.A., A.D.Y.; Literatür arama – A.D., Z.A., A.D.Y.; Yazan – A.D., Z.A., A.D.Y.; Kritik revizyon – A.D., Z.A., A.D.Y.

#### Kaynaklar

1. Harden CL, Nikolov BG, Kandula P, Labar DR, Pannullo S. Effect of levetiracetam on testosterone levels in male patients. *Epilepsia* 2010;51:2348–51
2. Taubøll E, Gregoraszcuk EL, Tworzydø A, Wójtowicz AK, Ropstad E. Comparison of reproductive effects of levetiracetam and valproate studied in prepubertal porcine ovarian follicular cells. *Epilepsia* 2006;47:1580–3
3. Aygün F, Ekici B, Aydınli N, Aydın BK, Baş F, Tatli B. Thyroid hormones in children on antiepileptic therapy. *Int J Neurosci* 2012;122:69–73
4. Ozer G. The Effect of Levetiracetam on Insulin/Glucose Level. *EJMO* 2018;2:186–7
5. Cissoko H, Beau-Salinas F, Laine P, Bejan-Angoulvant T, Jonville A. Hypoglycemia during levetiracetam treatment: five cases report. *Fundam Clin Pharmacol* 2013;27:127. 8. 17th Congress of Physiology, Pharmacology and Therapeutics. 22-24 / 04/2013, Angers. New Jersey: Wiley; 2013. (French)