

Tek ve Çoklu Antiepileptik İlac Kullanan Epileptik Çocuklarda Multimodal Uyarılmış Potansiyeller

Dr. A. Kısabay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, 35100 Bornova- İzmir

Doç. Dr. N. Çelebisoy

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, 35100 Bornova- İzmir

Dr. S. Arıcı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, 35100 Bornova- İzmir

Yard. Doç. Dr. A. Gökçay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, 35100 Bornova- İzmir

Prof. Dr. Ö. Akyürekli

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, 35100 Bornova- İzmir

İletişim:

Neşe Çelebisoy

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

35100 Bornova-İzmir

Tel: 0-232-3880980

Fax: 0-232-3880980

e-mail: celebi@med.ege.edu.tr

38. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde (2002) sunulmuştur.

Tek ve Çoklu Antiepileptik İlaç Kullanan Epileptik Çocuklarda Multimodal Uyarılmış Potansiyeller

ÖZET Antiepileptik ilaçların uzun süre kullanımında klinik nörotoksikite belirtileri olmaksızın santral sinir sistemi fonksiyonları etkilenmektedir. Kronik antiepileptik ilaç kullanımının görsel (VEP), işitsel (AEP), somatosensoryel işitsel potansiyeller (SEP) üzerine etkileri konusunda bugüne dek birçok çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmaya en az 6 aydan beri antiepileptik ilaç kullanan olgular alınmıştır. 1. grupta en az 6 aydan beri karbamazepin kullanan 9-17 yaş arası 30 olgu, 2. grupta çoklu antiepileptik (2 veya daha fazla) ilaç alan 9-17 yaş

arası 20 olgu bulunmaktadır. 3. grupta ise 9-17 yaş arası 20 olgu normal kontrol grubu olarak alınmıştır. Karbamazepin alan grupla normal kontrol grubu karşılaştırıldığında karbamazepin alan grupta AEP I komponent absolu latansı ve I-III interpeak latansı uzun bulunmuştur. Çoklu ilaç kullananlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AEP I. komponent absolu latansı, AEP I-III interpeak latansları yanında SEP'te N20 latansları uzun bulunmuştur. Çoklu ilaç kullananlarda ise tek ilaç kullananlarla karşılaştırıldığında AEP'te III-V interpeak latansı uzamış saptanmıştır. Bu bulgular antiepileptiklerin santral sinir sisteminde elektrofizyolojik düzeyde bozukluklar oluşturduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Antiepileptik ilaç, VEP, AEP, SEP

Multipl Evoked Potentials in Epileptic Children Using Single and Multipl Antiepileptic Drugs

ABSTRACT Antiepileptic drugs can cause central nervous system dysfunction without obvious neurotoxicity which can be detected by using evoked potentials. Different reports about visual (VEP), auditory (AEP) and somatosensory evoked potential (SEP) changes due to chronic usage of antiepileptics are present. This study is performed to find out the differences between single and multiple antiepileptic drugs on evoked potentials. 30 patients using carbamazepine, 20 patients using two or more drugs and 20 age and sex matched controls were taken into the study. When the results of the carbamazepine group were compared with normal

controls it was found that the absolute latency of the first component of AEP and the I-III interpeak latency were significantly prolonged. When the results of the multiple drugs group were compared with normal controls it was again the absolute latency of the first component of AEP and the I-III interpeak latency which were prolonged in association with the prolongation of the N20 latency of the SEP. When the results gathered from the carbamazepine group were compared with the multiple drugs group it was seen that the III-V interpeak latency was prolonged significantly in patients receiving multiple drugs. These findings are consistent with an electrophysiologic impairment caused by antiepileptic drugs becoming more prominent when used in combination especially on auditory and somatosensory pathways.

Key Words: Antiepileptic drug, VEP, AEP, SEP

GİRİŞ

Uyarılmış potansiyeller, duyuşsal yolların fonksiyonel durumunu periferden santral sinir sistemine kadar incelemeye yarayan güvenilir yöntemlerdir. Klinik nörofarmakolojide değişik ajanların nörotoksik etkilerinin preklinik dönemde değerlendirilmesinde kullanılmışlardır (1,2). Antiepileptik ilaçlarla da yapılmış pek çok uyarılmış potansiyel çalışması olup bu çalışmaların sonuçları birbirlerinden farklıdır.

Bu çalışmada kronik kullanımda tek antiepileptik ilaç ile çoklu ilaç etkilerinin uyarılmış potansiyeller ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya en az 6 aydan beri antiepileptik ilaç kullanan olgular alınmıştır. İlaç kan düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur.

1. grupta karbamazepin kullanan 9-17 yaş arası 30 olgu yer almaktadır.

2. grupta multipl ilaç kullanan (2 veya daha fazla) 9-17 yaş arası 20 olgu yer almaktadır. Bu gruptaki hastalar lamotrigine, vigabatrin, fenitoin, fenobarbital, topiramet, karbamazepin ve valproatı değişik kombinasyonlarda kullanılmaktadır.

3. grupta ise 9-17 yaş arası 20 sağlıklı olgu kontrol grubu olarak alınmıştır.

Multimodal uyarılmış potansiyeller aynı gün içinde kayıtlanmış, kayıtlamalar Nihon Kohden Neuropack 5200 ile yapılmıştır.

Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) için hastalar test araçlarından başka ışık kaynağı olmayan karanlık bir odada ekrandan bir metre uzaklıkta olacak şekilde oturulmuş, dama tahtası biçiminde, kare büyüklükleri 37 mm olan, 1 Hz frekanslı patern reversal uyaran kullanılmıştır. 256 stimulus averajlanmış, kayıtlama her bir gözden tek tek, yüzeyel elektrodlar ile, aktif elektrod inionunun 2 cm üzerine, referans elektrod Fz' ye yerleştirilerek yapılmıştır. Frekans limitleri 2 Hz-100 Hz olarak ayarlanmıştır. P100 latansı değerlendirmeye alınmıştır.

İşitsel uyarılmış potansiyeller (AEP) için monoaural, 90dB şiddetinde, 10 Hz frekanslı klik uyaran kullanılırken diğer kulak 40 dB'lik gürültü ile maskelenmiş, 1024 yanıt averajlanmıştır. Kayıtlamalar yüzeyel elektrod ile; aktif elektrod stimulus ile aynı taraftaki mastoid, referans elektrod Cz'ye konularak yapılmıştır. Frekans limitleri 200 Hz -2 KHz olarak ayarlanmıştır. I. komponent absolu latansı, I-III, III-V interpike latansları değerlendirilmiştir.

Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SEP) için hastaya yatar pozisyonda iken median sinir bilek üzerinden, bipolar yüzeyel elektrod ile, motor yanıt uyartacak en düşük akım şiddeti ve 2 Hz frekanslı stimuluslar kullanılarak uyarılmıştır.

Frekans limitleri 20 Hz-3KHz olarak ayarlanmıştır. Çift kanallı kayıtlamada N13; referans elektrod Fz , aktif elektrod ikinci servikal proses, N20; ise referans elektrod Fz aktif elektrod C3 ve C4 ün 2 cm gerisine yerleştirilerek kayıtlanmıştır. 256 yanıt averajlanmıştır.

Normal kontrol ve hasta gruplarından elde edilen sonuçlar unpaired- t testi ile karşılaştırılmıştır.

SONUÇLAR:

Hasta ve normal kontrol grubundan elde edilen sonuçlar tablo I'de gösterilmiştir. Her üç grupta sağ ve sol taraf uyarımı ile elde edilen sonuçlar birbirleri ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu nedenle iki taraftan elde edilen değerler bir araya toplanmıştır (Tablo I).

Tek ilaç kullananlarda AEP I. komponent absolu latansı ve I-III interpike latansları normal kontrol grubundan uzun bulunmuştur.

Çoklu ilaç kullananlarda kontrol grubuna göre AEP I. komponent absolu latansı, AEP I-III interpike latansları ile SEP'te N20 latansları anlamlı olarak uzun bulunmuştur. Yine çoklu ilaç kullananlarda tek ilaç kullananlara göre AEP III-V interpike latansı uzun olarak saptanmıştır.

VEP'te her iki grupta kontrol grubuna göre farklılık saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Değişik çalışmalarda farklı antiepileptiklerin uyarılmış potansiyeller üzerine etkileri değerlendirilmiş ve farklı sonuçlar saptanmıştır.

Fenitoin ile yapılan ve yüksek plazma konsantrasyonlarının oluşturulduğu bir çalışmada AEP'te I. komponent dışı tüm komponentlerin kaybolduğu görülmüştür (3).

Tablo-1

Grup	P100 latans(ms)	AEP I latansı(ms)	I-III interpike latansı(ms)	III-V interpike latansı(ms)	SEP N20 latansı(ms)
TEK İLAÇ	100,5+5.6	1,63+0.12	2,14+0.12	1,86+0.13	18,1+1.5
ÇOKLU İLAÇ	101 +5.2	1,65+0.14	2,15+0.23	1,93 +0.15	18,7+1.44
NORMAL	102,8 +6.1	1,53+0.11	2,06+0.11	1,89+0.11	17,7+0.93
	(mean+SD)	(mean+SD)	(mean+SD)	(mean+SD)	(mean+SD)

İnsanlarda yapılan bir çalışmada fenitoin ile AEP'te I-III, III-V interpike latanslarının normal plazma konsantrasyonlarında uzadığı görülmüştür (4).

Karbamazepin (CBZ) kullanılan hastalarda AEP'te I-III, III-V interpike latanslarının uzadığı görülmüştür (5,6,7). CBZ' nin ayrıca VEP P100 latansında da uzamaya neden olduğu bildirilmiştir (7).

Fenobarbitalin yüksek serum konsantrasyonlarında VEP'te P2 latansında uzamaya yol açtığı bulunmuştur (8). Serum konsantrasyonu normal sınırlarda bulunan olgularda ise VEP, AEP değişikliği saptanmamıştır (7).

Valproat (VPA) ile ilgili bildirilerde ise sonuçlar değişikdir. Kanazawa ve ark.(9) 2 JME li olguda VPA ile normalde yüksek bulunan SEP N20-N25 amplitüdlерinin düştüğünü bildirmişlerdir. Flash VEP'te IV ve V. dalga latanslarının uzayıp amplitüdlерinin küçüldüğünü saptamışlardır . Venotti ark. (7) VPA alanlarda P 100 latansının uzadığını rapor etmişlerdir. Ancak Harding ve ark.(10), Declerck ve ark.(11), VPA ile VEP değişikliği saptamamışlardır.

Cosi ve ark.(1) vigabatrin eklenmesinin SEP, VEP,ve AEP'te öncekine göre fark oluşturmadığını ileri sürmüşlerdir. Ancak köpeklerde yapılan bir çalışmada Vigabatrin verilen köpeklerde VEP ve SEP'te santral iletide 8-10. haftalardan itibaren yavaşlamanın ortaya çıktığı ve ilaç kesildikten 5 hafta sonra eski düzeylere döndüğü görülmüştür (12). Zgorzalewicz ve ark.(13) da CBZ veya VPA'ya ilave olarak verilen vigabatrin ile P100 amplitüdünde düşme, BAEP'te I-III, III-V interpike latanslarında uzama olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda tek başına CBZ kullanan ve normal serum konsantrasyonları saptanan hastaların sonuçları normal kontroller ile karşılaştırıldığında AEP'te I. komponent absolu latansı, I-III, III-V interpike latanslarının normal kontrollere göre uzun olduğu bulunmuştur.

Çoklu ilaç kullanan hastalarda normal kontrollere göre AEP'te I. komponent absolu latansı, I-III, III-V interpike latanslarının uzamasının yanında SEP'te N20 potansiyel latanslarının uzun olduğu saptanmıştır.

Çoklu ilaç kullanan hastaların sonuçları, karbamazepin alan hastalar ile karşılaştırıldığında AEP'te III-V interpike latanslarının uzun olduğu saptanmıştır.

P100 latansında ise her iki grup normal kontroller ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Bu bulgular antiepileptik ilaçların tek veya çoklu kullanımının ön görsel yollarda iletiyi etkilemediğini göstermiştir. Beyin sapı işitsel yollarda ise hem periferik hem de santral ileti , antiepileptik ilaç kullanımı ile bozulmaktadır.

Çoklu ilaç kullanımında III-V interpike latansında tek ilaç kullanımına göre anlamlı uzama saptanmıştır. Bu da üst beyin sapı etkilenmesinin belirgin hale geldiğinin göstergesidir. Tek ilaç kullanımında SEP patolojisi saptanmaz iken çoklu ilaç kullanımında santral iletide gecikme görülmüştür.

Sonuç olarak antiepileptik ilaçların tedavi edici plazma konsantrasyonlarında bile ileti hızlarını yavaşlatması olasılıkla akson membranları ve sinaptik transmisyon üzerindeki etkileri ile ilişkilidir. Genel membran stabilizatörü etkileri ile periferik ve santral ileti gecikmelerine yol açabilirler.

KAYNAKLAR

- 1)Cosi V, Callieco R, Galimberti CA, et al. Effects of vigabatrin on evoked potentials in epileptic patients J.Clin Pharmac 1989;27:61-68
- 2)Otto D, Hudnell K, Boyes W, et al.Electrophysiological measures of visual and auditory function as indices of neurotoxicity. Toxicology 1988;49(2/3):205-218
- 3)Hirose G, Kitagawa Y, Chugo T, et al. Acute effects of phenytoin on brainstem auditory evoked potentials: clinical and experimental study Neurology 1986 Nov;36(11): 1521-4
- 4)Pysz A, Gajkowski K. Effect of phenytoin and carbamazepine on evoked potentials in patients with newly diagnosed epilepsy. Neurol Neurochir pol Nov-Dec;30(6):971-9
- 5)Yuksel A, Senocak D, Sozuer D, et al.Effects of carbamazepine and valproate on brainstem auditory evoked potentials in epileptic children. Childs Nerv Syst 1995 Aug;11(8):474-7
- 6)Mervaala E, Keranen T, Tiihonen P, et al. The effects of carbamazepine and sodium valproate on SEP's and BAEP's. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1987 nov;68(6): 475-8
- 7)Verrotti A, Trotta D, Cuteralla R, et al. Chiarelli F.Effects of antiepileptic drugs on evoked potentials in epileptic children. Pediatr Neurol 200 Nov;23(5):397-402
- 8)Brinciotti M. Effects of chronic high serum levels of phenobarbital on evoked potentials in epileptic children. electroencephalogr Clin Neurophysiol 1994 Jan;92(1) : 11-6
- 9)Kanazawa O, Nagafuji H. Valproate lowered the amplitude of visual and somatosensory evoked potentials in two cases of untreated juvenile myoclonic epilepsy. Psychiatry Clin Neurosci 1997 Dec;51(6) : 425-9
- 10)Harding GF, Alford CA, Powell TE. The effect of sodium valproate on sleep, reaction times, and visual evoked potential in normal subjects. Epilepsia 1985 Nov-Dec;26(6):597-601
- 11)Declerck AC, Oei LT, Arnoldussen W, et al. Alterations in transient visual-evoked potentials induced by clonazepam and sodium valproate. Neuropsychobiology 1985;14(1): 39-41
- 12)Schroeder CE, Gibson JP, Yarrington J, et al. Effects of high dose gamma vinyl GABA(vigabatrin) administration on visual and somatosensory evoked potentials in dogs. The effect of sodium valproate on sleep, reaction times, and visual evoked potential in normal subjects Epilepsia 1992;33 Suppl 5:S13-25
- 13)Zgorzalewicz M, Galas-Zgorzalewicz B. Visual and auditory evoked potentials during long- term vigabatrin treatment in children and adolescents with epilepsy.Clin Neurophysiol 200 Dec;111(12):2150-4