

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Gelişim Nörolojisi Bilim Dalı

31519

**ÇOCUKLUK ÇAĞI İNTRAKTABL
EPİLEPSİLERİ VE BU OLGULARDA
VİGABATRİN TEDAVİSİ SONUÇLARI**

(Yan Dal Uzmanlık Tezi)

Uzm.Dr.ENDER AKSÜYEK



(Tez Yürütücüsü: Prof.Dr.SELÇUK APAK)

İstanbul - 1993

KISALTMALAR

BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
EEG	: Elektroensefalografi
GABA	: Gamma Amino Bütirik Asit
GABA-T	: GABA Transaminaz
GAD	: Glutamic Acid Decarboxylase
GVG	: γ -Vinil-GABA (Vigabatrin)
ILAE	: International League Against Epilepsy
LGS	: Lennox-Gastaut Sendromu
MES	: Maksimal Elektro Şok
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
PHT	: Fenitoin
SPE	: Semptomatik Parsiyel Epilepsi
SSS	: Santral Sinir Sistemi

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	32
BULGULAR	34
TARTIŞMA	39
SONUÇ	48
KAYNAKLAR	49
EK	61

G İ R İ Ő

Epilepsi tedavisinde amaç, epileptik bireyi çağdaş ve dinamik yaşantıdan koparmaksızın tedavi metodlarının yan etkilerinden koruyarak nöbetsiz kılabilmektir.

Dünyada halen 50.000.000 civarında epileptik hasta bulunmaktadır. Bu hastaların yarısında konvülsiyonlar mevcut antiepileptiklerle rahatça kontrol edilebilmektedir. Vakaların yaklaşık 1/3'nde sofistike tıbbi yaklaşımlarla bazı yan etkiler kabullenilerek zorda olsa nöbetler kontrol altına alınabilmektedir. En azından 5.000.000'luk bir grupta ise her türlü antiepileptik denenmesine rağmen sonuç alınamamaktadır (Komisyon, 1978).

İntraktabl epilepsilerin sıklığı konusunda % 10'dan % 30'a kadar değişen rakamlar verilmektedir(1,2). Çeşitli araştırmacılar tarafından verilen bu rakamlar, aslında hastaların sosyal faaliyetlerini sağlıklı insan seviyesine ulaŐtırmayı hedefleyen bu konuyla ilgilenen uzmanlar için olduğa yüksek oranlardır(3,4). Epilepsi prevalansının %03 olduğundan yola çıkarak yurdumuzda 180.000 civarında epileptik çocuk olduğu varsayılırsa, en azından 20000-30000 olgunun antiepileptik tedaviye dirençli olduğu düşünülebilir(3).

Yeni antiepileptik ilaçlardan Vigabatrin, Lamotrigine, ve Oxcarbazepine gittikçe artan oranlarda kullanılmakta ve başarılı sonuçlar rapor

edilmektedir(5,6,7,8).

Cerrahi yöntemlerden, rezeksiyon cerrahisi ve anterior kallasotomi her geçen gün daha fazla ağırlığını hissettirmektedir(9,10,11,12).

Mevcut tedavi yöntemlerinin yetersiz oluşu hekimlerin bu konuyu çok daha enerjik araştırmalarını zorunlu kılmaktadır. Bu noktadan hareketle İstanbul Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gelişim Nörolojisi Bilim Dalı polikliniğine başvuran, bölümümüzün tedavi protokoluna uygun takip ve tedavi altına alınmasına karşın, nöbetleri kontrol altına alınamayan, 24 olgunun genel özelliklerini değerlendirip, bu olgulara yardımcı olabilmek amacıyla kullanılan Vigabatrin'in etkilerini literatür ışığında tartışmaya uygun bulduk.



GENEL BİLGİLER

Uygun tedaviye rağmen nöbetlerin kontrol altına alınamadığı epilepsilere intraktabl (tedaviye dirençli epilepsiler) denir(13). Tedaviye direnç sadece epilepsinin tipine değil, hastanın aldığı tedavinin tipine de bağlıdır. Bazı yazarlar antiepileptik ilaçların plazma konsantrasyonlarının terapötik seviyede, bazıları da kan düzeylerine bakılmaksızın, ilaçların maksimum tolere edilebilen dozlarda kullanılmasına rağmen nöbetlerin kontrol altına alınamadığı durumları dikkate almaktadırlar(4,14).

Intraktabl epilepsiler medikal ve cerrahiye dirençli epilepsiler olarak ayrılabilir. Medikal tedaviye dirençli epilepsilerin; optimal tedaviye rağmen nöbetlerin kontrol altına alınamadığı olgular (gerçek intraktabl olgular) ve dirençli kabul edilen, fakat gerçekte yetersiz tedavi edilen olgular (psödo intraktabl olgular) olmak üzere iki alt grubu vardır.

Nöbetlerin yeterince kontrol edilememesinin en sık nedenleri şunlardır(3,4):

- 1- Yetersiz hasta-hekim ilişkisi
 - Hekime güvensizlik
 - Çevre baskısı
 - Tedavide ailenin insiyatif kullanması (iyi sonuçta tedavinin kesilmesi, kötü sonuçta kurumun veya hekimin değiş-

tirilmesi)

- İlacın düzenli verilmemesi
- Ekonomik sorunlar
- Meselenin öneminin ailece tam kavranamaması
- Gidilen yeni hekimin ilaçları değiştirmesi
- İlaçların istenmeyen yan etkileri ve bunların belirgin olması
- Yurtdışına gitme arzusu
- İlacı veren eczacının hastayı korkutması
- Antikonvülsif ilacın piyasada bulunmaması
- Ailenin sosyal yapısında değişiklikler (ölüm, boşanma gibi)
- Okul
- Paramedikal uygulamalar
- Anamnez almada güçlükler
- Hekimlerin bilgi açığı

2- Tanı hataları

- Çocukluk çağında bilinç kaybı yapabilen pekçok olay konvülsiyonla karıştırılabilir. Bunlar genellikle tekrarlayan olaylar olduğu için bir çoğu yanlışlıkla epilepsi tanısı alırlar. Bu çocuklara gereksiz yere antikonvülsan ilaçlar verilerek, ilaçların yan etkileriyle karşı karşıya kalmalarına, ayrıca tedaviden sonuç alınmadığı için intraktabl bir epilepsi olgusu olarak algılanmalarına neden olunur. Çocuklarda konvülsiyonla en sık karışabilen nonepileptik nöbetler şunlardır:
 - Katılma nöbeti
 - Senkop-Ortostatik hipotansiyon
 - Histeri
 - Gece korkuları
 - Haz fenomenleri
 - Migren
 - Selim paroksizmal vertigo
 - Ekstrapiramidal sendromlar
- Epileptik nöbetlerin yanlış sınıflandırılma
- İlerleyici beyin hastalığının tanınmaması
- Pridoksin bağımlılığı

3- Tedavi hataları

- Yanlış ilaç seçimi
- Yetersiz ilaç doz ayarı
- Uygun olmayan ilaç kombinasyonları

Epilepsi tedavisinde konvülsiyonların türüne göre seçilecek ilaçlar (tercih sırasına göre)(3):

1- Primer generalize epilepsiler:**a. Tonik-klonik veya klonik-tonik generalize konvülsiyonlar**

- 1- Fenobarbital (uykuda gelen nöbetlerde karbamazepin)
- 2- Primidon
- 3- Barbeksaklon
- 4- Karbamazepin (uykuda gelen nöbetlerde ilk tercih)
- 5- Valproat

b. Absans epilepsisi

- 1- Etosuksimid veya Valproat (eşdeğer)
- 2- Klonazepam
- 3- Oxazolidinler
- 4- Dion grubu
- 5- Kombinasyon yapılırsa sadece primidon veya barbek-saklon ile yapılır

c. Miyoklonik konvülsiyon

- 1- Fenobarbital, barbeksaklon veya klonazepam (eşdeğer)
- 2- Valproat
- 3- Kombinasyon yapılırsa sadece ilk iki preparat arasında yapılır. Fenitoin tedavisi anlamsızdır.

d. Klonik konvülsiyonlar

- 1- Fenobarbital veya türevleri
- 2- Klonazepam
- 3- Karbamazepin
- 4- Valproat

- e. Tonik konvülsiyonlar
 - 1- Fenobarbital veya türevleri
 - 2- Difenilhidantoin
 - 3- Karbamazepin
 - 4- Valproat
- f. Atonik - akinetik konvülsiyonlar
 - 1- Fenobarbital veya türevleri, klonazepam (eşdeğer)
 - 2- Karbamazepin veya valproat

II- Generalize Sekonder epilepsiler

- e. Tonik-klonik veya klonik-tonik generalize konvülsiyonlar
 - 1- Karmabazepin, difenilhidantoin (eşdeğer)
 - 2- Fenobarbital veya türevleri
 - 3- Klonazepam
 - 4- Valproat
 - 5- Kombinasyon
- b. Absans epilepsisi
 - 1- Aynı primer generalize absans gibi
- c. Miyoklonik konvülsiyonlar
 - 1- Aynı primer generalizede olduğu gibi
- d. Klonik konvülsiyonlar
 - 1- Difenilhidantoin
 - 2- Fenobarbital
 - 3- Valproat
 - 4- Klonazepam
 - 5- Karbamazepin
- e. Tonik konvülsiyonlar
 - 1- Difenilhidantoin
 - 2- Fenobarbital
 - 3- Karbamazepin
 - 4- Valproat

f. Atonik-akinetik konvülsiyonlar

1- Difenilhidantoin

2- Klonazepam, karbamazepin

3- Valproat

III- Parsiyel konvülsiyonlar: Her tipi için aynıdır. Sadece davranış kusuru olan olgularda karbamazepin önce denenir.

1- Difenilhidantoin veya karbamazepin

2- Valproat

3- Primidon, klonazepam

4- Kombinasyon

IV- Sınıflandırılmayan. İlaç seçimi konvülsiyonun klinik görünüş şekline göre yapılır.

Yanlış doz ayarı tedavideki hatalardan biridir. Antiepileptik ilaçların optimal veya terapötik düzeylerinin rölatif bir önemi vardır. İlacın dozunun ayarlanmasında, klinik iyileşme kan düzeylerinden daha anlamlıdır(14,15). Optimal kan seviyesini tutturmak için ilaç dozu hatalı şekilde artırılabilir gibi, bunun tam tersi de olasıdır(14). Bu durumu fenitoin tedavisinde görmekteyiz. Burada kan düzeyleri düşük olduğu halde klinik iyi olabilmektedir. Erişkinlerde dirençli olgularda, tedavi dozu, kan düzeyine bakılmaksızın maksimum tolere edilebilen seviyede kullanılabilirken ve pek de sakıncalı görülmezken, çocuklarda yüksek dozlarda çok dikkatli davranılma zorunluluğu vardır. Özellikle fenobarbital ve fenitoin'in davranış ve algısal fonksiyonlara yan etkilerinden dolayı yüksek dozda uzun süreli kullanımlarından kaçınılmaktadır(16). Karbamazepin ve sodium valproat'ın daha iyi tolere edildiği bildirilmektedir(16,17).

Epileptik ve nonepileptik nöbetlerin bir arada bulunduğu olgular tedaviye en dirençli olanlardır. Bu tür hastalarda direkt gözlem ve olanaklar varsa nöbetlerin video ile monitorizasyonu nöbetlerin doğru tanımlanmasında çok önemlidir.

İNTRAKTABL EPİLEPSİLER

Çocuklarda intraktabl epilepsiler sık görülmektedir. Bu çalışmada sadece tıbbi (medikal) tedavi incelenecektir.

Nöbetlerde dirençle ilgili olduğu düşünülen faktörler:

1- Konvülsiyonların başlama yaşı: Epilepsi ne kadar erken yaşta başlarsa prognozunun o kadar kötü olabileceği düşünülmektedir. Hipoksik iskemik ansefalopati, intraventriküler kanama, konjenital serebral anomali, yenidoğan menenjit ve hipoglisemiye bağlı yenidoğan konvülsiyonlarında, süt çocukluğu döneminde görülen West Sendromu ve bundan sonra gelişmesi beklenen LGS'unda prognoz iyi değildir(18,19,20,21,22,23).

2- EEG'deki bozukluklar: Yenidoğan konvülsiyonlarında EEG'nin normal olması gelişimin normal olacağını, EEG'nin patolojik olması ise gelişimin kötü olabileceğinin bir göstergesidir. Bu dönemin dışında EEG'de zemin aktivitesinin tedavi öncesinde ve tedavi sırasında bozuk kalması; sürekli beliren patolojik bulgunun düzelmemesi prognostik açıdan nöbetin iyi huylu olmadığının göstergesidir(24,25,26).

3- Organik beyin hasarı: Böyle bir bulgunun olması prognozu kötü etkiler. Organik beyin hasarı ve fokal giral anomaliler karşımıza en sık parsiyel epilepsi ve generalize sekonder epilepsilerde çıkmaktadır(27).

4- Nöropsikolojik performans: Epileptik çocuğun nöropsikolojik gelişimi prognoz açısından önemli bir kriterdir. Bu gelişimin bozulmaması prognozun iyi olduğunun bir

belirtisi olarak kabul edilir(28).

5- Nörolojik bulgular: Spastik tetraparezi, hemiparezi gibi bulgular hipoksi ve organik beyin hasarı ile ilişkili olup nöbetleri olumsuz olarak etkileyebilir.

6- Nöbet tipleri: Tonik, atonik ve spazmlar şeklinde gelen, bisiklet çevirme, yüzme ve boks yapma gibi kompleks motor aktivite ile birlikte bulunan parsiyel nöbetler, primer generalize epilepsilerin gece uykuya dalarken veya uyanırken gelen türleri uzun zaman devam ederlerse, bunlar zamanla uykuda gelen fokal konvülsiyonlara dönüşebilir ve prognostik açıdan kötü olarak yorumlanır. Birden fazla nöbet tipinin aynı olguda birarada bulunması da iyi değildir(4).

7- Epilepsinin süresi: Epilepsi tanısının geç konulup tedaviye geç başlanması, başarı oranını düşürmektedir. Epilepsi tedavisine erken dönemde alınan cevap çok önemlidir. Bu dönemde nöbetlerin durmaması, seriler halinde gelmesi ve tedavi sırasında status epileptikus gelişmesi intraktabl bir epilepsi olgusu ile karşı karşıya olduğumuzu düşündürmelidir(4,18).

Yukarıda sayılan faktörlerin sayıları arttıkça epilepsi tedavisinde başarı oranı azalmaktadır.

Tedavide hastanın uyumu, tanı ve nöbetin özellikleri ile ilgili şimdiye kadar bahsedilen tüm faktörler gözönüne alındıktan sonra özellikle şu noktalara dikkat edilmesinde fayda görmekteyiz:

- 1- Öncelikle nöbetin gerçek bir konvülsiyon olup olmadığının ayırt edilmesi gerekir(29,30)
- 2- Sınıflama çok önemlidir ve tekrar gözden geçirilmelidir(31,32).

- 3- Antiepileptiklerin psikomotor ve algısal fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkileri ve tedavide etkili olabilecek ilaç dikkate alınarak birden fazla ilaç kullanılmamalıdır. Problemi tek ilaç ile çözmek ilk hedef olmalıdır(3,4,14,15).

Bu üç nokta tedaviye dirençli epilepsi olgularında esas prensiplerdir. Bunlar dikkate alınmadan polifarmasi uygulanması doğru değildir.

YENİ ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Yeni antiepileptik ilaçlara kısaca göz atarsak karşımıza genelde aşağıdakiler çıkmaktadır.

Flunarazine (FNR) Bir piperazin flurinad derivesi olan flunarazine'nin (FNR) havyanlarda fenitoin ve karbamazepine benzer antiepileptik etkisi vardır. Bazı çalışmalarda flunarazine'nin etki mekanizmasının, hücreye kalsiyum iyonlarının aşırı transmembranöz akımını önlediği şeklinde olduğu belirtilmiştir. Bundan dolayı flunarazine selektif kalsiyum - kanal blokörü adını almıştır. Flunarazine'nin insanlardaki yarı ömrü 20 gündür(33).

Progabide (PGB) GABA üzerinden etki eder. Hem PGB hem de asit metaboliti GABA reseptörlerini direkt doğrudan uyararak GABA mimetik etki yaparlar. PGB'nin gerçek bir GABA agonisti mi; yoksa GABA prodrug şeklinde fonksiyonları olan bir madde mi olduğu tartışma konusudur. Progabide pek çok havyan serilerinde aktif bir antiepileptiktir. Genel olarak iyi tolere edilse de idiosenkrazik karaciğer toksisitesi, sersemlik, ruh hali değişiklikleri, huzursuzluk, gastrointestinal sistem bozuklukları, uyku hali gibi yan etkilerine bazen rastlanılmaktadır. Bir çok epileptik nöbette kullanılan bu ilaca sadece absans atakları dirençlidir. Son zamanlarda, Progabide belirgin karaciğer toksisitesi yaptığı için, nöbetleri zor kontrol altına alınan hastalar hariç, diğerlerine önerilmemektedir(34).

Flumazenil (FMZ) Flumazenil benzodiazepin-reseptör blokörüdür ve absans nöbetlerinin sayısını azalttığı bildirilmiştir. Bu ilaçla ilgili problemler, yarı ömrünün 1 saat gibi kısa bir süre olması ve biyoyararlanımının belirsiz olmasıdır(35).

Etobarb: Antiepileptik özellikleri fenobarbitale benzeyen barbitürik asit derivativesidir. Etobarb'ın hipnotik etkisi fenobarbütalden daha az olduğu için daha az toksiktir. İlaç hızla monometoksimetil fenobarbütale dönüşür, daha sonra yavaşça fenobarbütale değişir(36).

Lamotrigine (LTG): İlacın nöronal membranları stabilize ederek ve eksitatuvar nörotransmitterlerden glutamat, aspartat salınımını inhibe ederek etki ettiği düşünülmektedir. Parsiyel nöbetlerde ve bazı absanslarda nöbetleri azaltıcı etkisi vardır(6,7).

MK-801: N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörüne, potent ve selektif nonkompetif antagonisttir. M.E.S.de fenitoinden daha etkili bulunmuştur. MK-801'in sedatif yan etkisi yoktur. Etkisinin az olması ve psikolojik yan etkilerinden dolayı pek tercih edilmemektedir(36).

Gabapentin: GABA analogudur. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Parsiyel epilepsilerde etkin olduğu bildirilmiştir(37).

Denzimol: Asil alkil imidazoldür. M.E.S. nöbetlerinde, fenilentetrazol nöbetlerinde ve diğer kimyasal maddelerle meydana getirilen nöbetlerde etkilidir. Preklinik profili fenitoine benzer. Denzimol serum karbamazepin seviyesini arttırabilir ve nadiren karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk yapabilir(36).

Felbamat: (FBM) Bir dikartbamattır, meprobomatla yakın ilgisi vardır. M.E.S.de en etkindir. Ancak M.E.S.de fenitoin veya karbamazepin'e göre ortalama 4 kez daha az etkilidir. Ayrıca FBM'nin minimal toksitesi vardır ve yüksek dozlarda kolaylıkla tolere edilebilir. Yarı ömrü ortalama 20 saattir. Parsiyel epilepsilerde etkin olabileceği düşünülmekte-

dir(38).

Clobazam: (CLB) 1.4 benzodiazepinlerden 1.5 konfügürasyonu olduğu için farklıdır. Clobazamın antiepileptik etkisi diğer benzodiazepinlerle aynıdır; ancak motor, sedatif ve kas relaksan etkisi gibi toksisiteleri daha azdır. Ortalama 18 saatlik yarı ömrü vardır. Metaboliti olan N-desmetil Clobazamın da antiepileptik etkisi vardır. Her ne kadar Clobazam diğer benzodiazepinlere göre daha iyi tolere edilse de tolerans geliştirme gibi majör bir dezavantaja sahiptir. Bu tolerans hastadan hastaya değişmekte ve nasıl olacağı önceden tahmin edilememektedir. Tolerans olduktan sonra önlemek de mümkün değildir(36).

Flupirtine: Pyridine derivesidir ve hızlı başlayan, uzun süre santral analjezik etkiye sahiptir. Flupirtine primer olarak bu analjezik etkisi nedeni ile bulunmuştur. Epilepside sınırlı klinik verileri mevcuttur(36).

Org-6370: Antiepileptik etkisine, MES'e karşı ve kemirgenlerde yapılan çeşitli biokimyasal testlerde göstermiştir. Org-6370 nonsedatifdir ve toksik etkileri az görülmektedir(39).

Oxcarbazepine (OCBZ) Karbamazepin gibidir. Fakat metabolizması epoxide metaboliti içermez. Bu da karbamazepine göre yan etkilerinin daha az olmasını açıklayabilir(8).

Ralitoline: Uygun bir antiepileptik ilaç olduğu düşünülmektedir. Majör problem kısa yarılanma ömrüdür ve uzun etkili bir formülasyonu gereklidir(40).

Stiripentol: Hayvanlarda çeşitli biyokimyasal testler ve MES'e karşı etkisi olan bir etilen alkoldür. Uzun süre kullanımının iyi tolere edildiği düşünülmektedir(41).

Topiramate (TPM): Parsiyel epilepsi ve generalize tonik-klonik nöbetler için geliştirilmiş yeni bir bileşiktir. Farelerde ve sıçanlarda MES'e karşı etkilidir. Sıçanlarda PHT'e eşdeğer etkisi vardır. Hayvanlarda

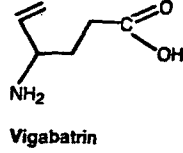
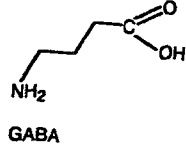
ve erken klinik çalışmalarda emniyetli gibi görünmektedir(36).

Zonisamide (ZNS): MES nöbetlerine karşı etkilidir ve kimyasal olarak indole benzer. ZNS karbonik anhidrazı inhibe eder. Özellikle Amerika'da parsiyel nöbetli vakalarda denenmiş ve geç evrelerde böbrek taşları vakaları bildirilmiştir. Japonya'da elde edilen bu ilaç ile ilgili Japonya'da yapılan çalışmalarda gerçekten böbrek taşı yapıp yapmaması açısından incelenmektedir(36).

Vigabatrine (GVG) (γ -vinil-GABA). GABA transaminazı irreversibl inhibe eden bir ilaçtır. Hayvanlarda beyin GABA konsantrasyonunu, insanlarda doza bağlı olarak BOS GABA konsantrasyonunu arttırır. Hayvan toksisite çalışmalarında miyelin yapısında küçük vakuollere rastlanması bir ara klinik çalışmaları azaltmış ancak daha sonra insanlarda bu tip bulguların ortaya çıkmaması, klinik çalışmaları, yeniden hızlandırmıştır. Genelde sonuçlar intraktabl epilepsisi olan vakaların yarısında nöbet frekansında % 50 azalma olduğunu göstermektedir(5).

Bunlar içinde özellikle Vigabatrin gittikçe artan oranlarda kullanılmakta ve özellikle intraktabl West Sendrom'u gibi sık rastladığımız olgularda başarılı sonuçlar rapor edilmektedir. Almanya'da 1992 yılları başında ruhsat almış ve yurdumuzdaki hastaların daha rahat temin edebileceği bir ilaç konumuna gelmiştir. Bu noktadan hareketle intraktabl epilepsili olgularımızda Vigabatrin kullanmayı uygun bulduk. Vigabatin'in genel özelliklerine göz atacak olursak:

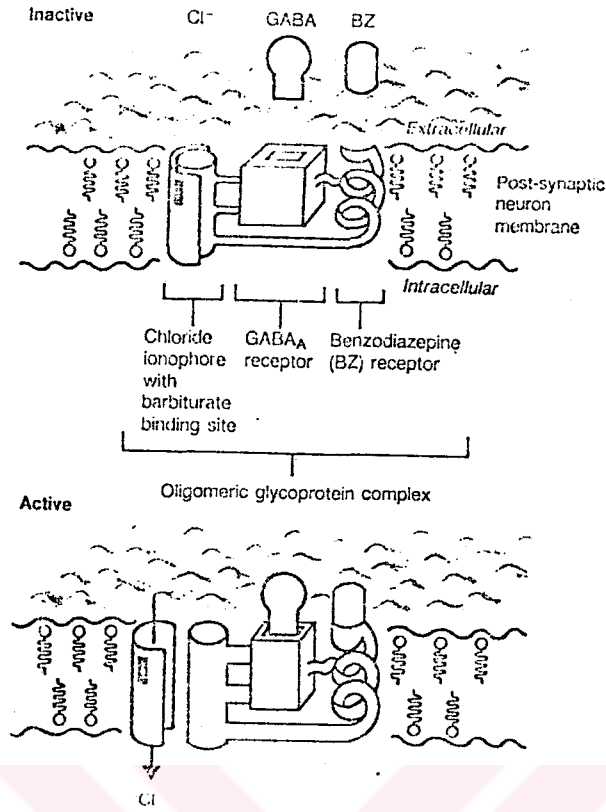
Memelilerin beyinde majör inhibitör nörotransmitter olan vigabatrin (γ -vinil GABA, Şekil 1), γ -aminobutirik asidin (GABA) bir analogudur. Bazı araştırmalar epilepsinin GABA-erjik hipofonksiyonla ilgili olduğunu göstermektedir. Bu düşünceden hareketle vigabatrin, santral sinir sistemi (SSS) içindeki GABA seviyelerini arttırmak için özel olarak tasarlanmıştır(42,43). Farmakolojik çalışmaların çoğu, invitro çalışmalara, hayvanlardaki çalışmalara ve insanlardaki SSS etkilerinin indirekt ölçümlerine bağlıdır. İnsanlardaki SSS GABA konsantrasyonlarındaki değişmelerin daha direkt değerlendirmesi hakkında bariz etik kısıtlamalar vardır.



Şekil 1 : Vigabatrin ve GABA'nın strüktürel formülleri(42)

Bilindiği gibi, stabilize durumda olan SSS, pacemaker nöronları inhibe eden devrelere, hücreleri besleyen, spontan boşalmaları çevreleyip sınırlayan, sinaptik inhibisyon ve fasilitasyonu etkileyen sinir ağlarıyla sarılmıştır. GABA-erjik nöronlar, inhibitör sisteminin çoğunu kapsar.

GABA-A reseptörler ,dendritler, somatik membran ve akson başlangıç segmenti üzerinde postsinaptik olarak bulunur ve klorür ionofor ve benzodiazepin reseptör ihtiva eden bir oligometrik glikoprotein kompleksinin parçasıdır (Şekil 2). GABA'nın bağlanması klorür kanalını açar. Böylece, membran hiperpolarize olur. Sonuç, geçici nöral aktivite depresyonudur. İkinci bir GABA reseptör tipi (GABA-B), muhtemelen potasyum ve kalsiyum kanallarına bağlanmış olan presinaptik terminaller ve postsinaptik membranlar üzerinde bulunmaktadır. Bu reseptörün aktivasyonu, potasyum kondüktansını artırır ve kalsiyum girişini azaltır.



Şekil 2 : Postsinaptik nöron membranında bulunan klorür ionofor, GABA-A reseptörü ve benzodiazepin reseptörü içeren oligomerik glikoprotein kompleksinin inaktif ve aktif durumunu şematik olarak göstermektedir(42).

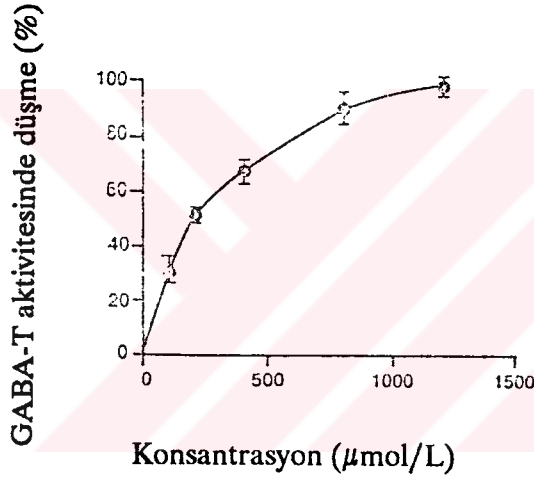
Epileptik nöbetler, beyin içindeki nöronların büyük bir topluluğunun anormal deşarjını kapsar. Epilepsili hastaların beynindeki bazı iyi anlaşılammış bozukluklardan dolayı, nöronların geçici hipersenkron aktivasyonu (EEG'deki interiktal diken deşarjı) bazen fokal bir nöbet deşarjı meydana getirerek normal beyinin uzak alanlarını kapsayacak anatomik boşlukta yayılabilir(44,45).

Majör inhibitör nörotransmitter olarak GABA, normal fizyolojik kontrolde en önemli rolü oynamaktadır.

Vigabatrin γ -aminobutirat-ketoglutarat amino transferazı inhibe edecek şekilde özel olarak tasarlanmıştır (*GABA transaminaz veya GABA-T*). GABA piridoksal fosfata bağlı reaksiyonda, süksinik semialdehit oluşturmak üzere nörotransmitteri katabolize eden GABA-T'nin doğal substratıdır. Bu reaksiyonda oluşturulan piridoksamin, alfa-ketoglutarat ile glutamik asit oluşturmak üzere birleşir. Vigabatrin substrat olarak GABA'nın

yerini alır, fakat transaminasyonu önleyen gama-pozisyonunda inert bir ilaveye sahiptir. Aktive olan ilaç irreversibl bir reaksiyonda enzim tüketerek enzimin aktif yerine kovalent olarak bağlanır. Vigabatrin'in S(+) ve R(-) olmak üzere iki enantiyomeri vardır ve sadece S(+) enantiyomeri, aktif olması için gerekli sterik özelliklere sahiptir(46).

Vigabatrin kemirgen beyin homojenatı ile inkübe edildiği zaman konsantrasyona bağlı olarak GABA-T aktivitesini azaltır (Şekil 3). Bu preparasyonda, enzim aktivitesini % 50 kadar (IC50) azaltan konsantrasyon, yaklaşık 350 $\mu\text{mol/L}$ 'dir(47).



Şekil 3 : Değişik konsantrasyonlarda vigabatrin ile inkübe edilen beyin homogenatındaki GABA-T aktivitesinin azalmasını göstermektedir(47).

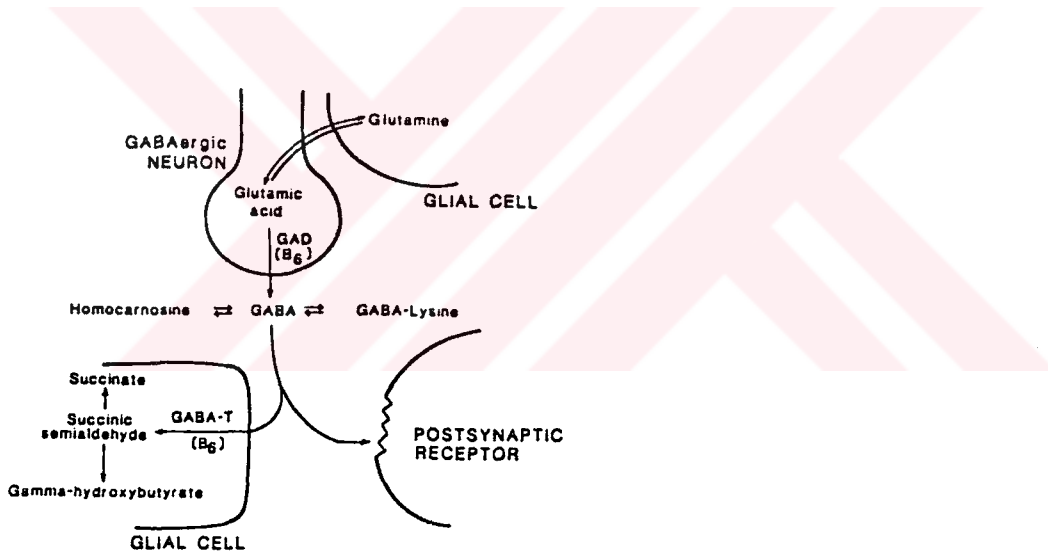
Vigabatrin ile GABA-T arasındaki etkileşme hızlıdır. 100 $\mu\text{mol/L}$ 'lik bir konsantrasyonda inaktivasyonun yarı ömrü yaklaşık 6 dakikadır(48).

Vigabatrin kültürden çıkarıldığı zaman, GABA-T aktivitesi, 4-6 günden sonra ilk başlangıç seviyelerine yavaşça ulaşır. GABA-T aktivitesinin eski düzeyine ulaşma süresi, yeni enzimin senteziyle ilişkilidir(49).

Vigabatrin, GABA-T'nin seçici bir inhibitörüdür. Özellikle, Vigabatrin'in yüksek konsantrasyonların in vitro olarak maruz kalmak,

GABA-erjik nöronlarda GABA sentezinden sorumlu olan glutamat dekarboksilazı (GAD) inhibe etmez(48).

GABA'nın varsayılan sentezi, salınımı, geri alınması ve katabolizması şekil 4'de anlatılmaktadır(33). Bu şemada, GABA sinaptik alandan geri alınarak piridoksal fosfata bağlı reaksiyonla GAD enzimi tarafından GABA-erjik nöronlarda yeniden sentez edilir. Postsinaptik reseptörlerde GABA inaktivasyonu, glial hücreler ve GABA-erjik nöronların içine yeniden alımı ile inaktive olmaktadır. Bu hücreler içindeki GABA-T, GABA sentezi için gerekli karbon iskeletleri yeniden oluşturup nörotransmitteri katabolize eder.

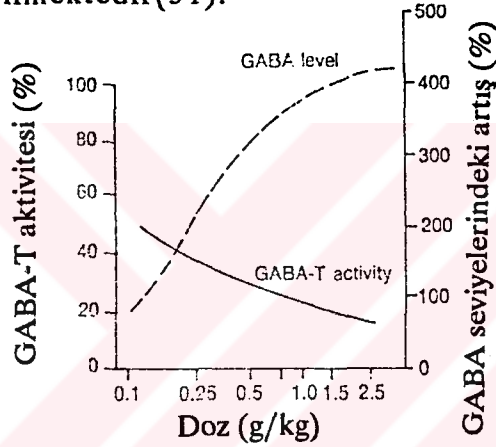


Şekil 4 : GABA sentezinin varsayılan sentezi, salınımı, geri alınması ve katabolizması(43)

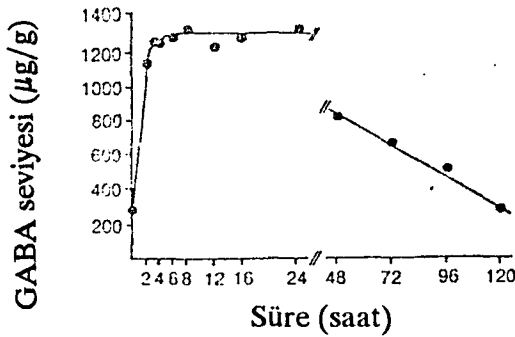
Glutaminin glial hücrelerden nöronlara taşınması siklusu tamamlar(50). Vigabatrin'in , bu siklusun birkaç yönü üzerindeki etkisi çalışılmıştır.

Vigabatrin, kültüre astrosit'lerdekine kıyasla, kültüre fare nöronlarındaki GABA-T aktivitesini inhibe eder. Bu fark, S-vigabatrinin nöronla-

rın içinde yüksek afiniteli alınımından ortaya çıkabilir. Bu sistemde Vigabatrın GABA alımını çok az etkiler. İlaç, nöronlar içine GABA taşıyıcısı ile taşınmamaktadır. GABA-mimetik özellikleri, alınımının blokajından dolayı değil, katabolizmasının inhibisyonundan dolayıdır(42). SSS sağlam olan farelerde Vigabatrın'ın GABA seviyeleri üzerindeki etkisi, Şekil 5 ve 6'da gösterilmektedir. Beyin GABA seviyeleri, vigabatrın intraperitoneal 100-2500 mg/kg. verildiğinde, dozla ilişkili olarak artar ve bu, GABA-T aktivitesinde dozla ilişkili azalmayla uygunluk gösterir. Tek bir intraperitoneal enjeksiyona cevap hızlı ve uzun sürelidir; 3 saat sonra 1200 µg/g'lık bir maksimuma ulaşan beyin GABA seviyeleri ve bu seviyede en azından 20 saat müddetle kalabilmektedir(51).



Şekil 5 : Değişik dozlarda Vigabatrın'ın farelere intraperitoneal verilmesinden 4 saat sonra beyindeki GABA seviyelerinin artışı ve GABA T aktivitesinin azalması görülmektedir(51).



Şekil 6 : 1500 mg/kg Vigabatrın'ın farelere intraperitoneal enjeksiyon olarak verilmesinden sonra tüm beyin homojenatındaki GABA seviyelerindeki değişiklikler görülmektedir(51).

Benzer sonuçlar Vigabatrin'in GABA-T aktivitesini inhibe ettiğini ve intravenöz, intraperitoneal, intramüsküler, subkutan veya oral yollarla verilse bile, beyin GABA seviyelerini arttırdığını rapor eden Jung ve arkadaşları tarafından açıklanmıştır(42).

24 saat süresince, kültüre fare nöronlarının Vigabatrin'in artan konsantrasyonlarına maruz kalması, GABA'nın sellüler miktarında büyük bir artışa yol açar(42). Vigabatrinin kan düzeyi 10 $\mu\text{mol/L}$ 'de, GABA miktarı kontrollere kıyasla % 359 artmıştır(52).

Diğer deney serilerinde, farelere verilen 1900 mg/kg Vigabatrin saflaştırılmış sinir terminallerini temsil eden, sinaptosomal fraksiyonlarda ve bütün beyin homojenatlarında ölçülen GABA seviyelerinde yaklaşık % 300'lük artışlar oluşturmuştur (kontrollere kıyasla $p < 0.05$)(42). GABA'nın belirgin birikimi, 250 mg/kg Vigabatrin'in intraperitoneal verilmesinden 18 saat sonra sıçanlarda nöronal havuzdaki artışlara ilaveten retinal glial hücrelerde de (GABA'nın immünokimyayla genellikle tayin edilemediği bir kompartman) tayin edilmiştir(42). Vigabatrinin 2 fonksiyonel olarak ayrı kompartmanın, yani glial hücreler ve GABA-erjik nöronlardaki GABA seviyelerini artırması, bütün beyin GABA muhtevasının yükseltilmesi ile antikonvülsan etkisi arasında daha kompleks ilişkinin olduğunu düşündürmektedir(53).

Nöbet aktivitesinin nöral kontrolü olmasına rağmen, göze çarpan nokta, Vigabatrin'in GABA seviyelerini artırmasıdır ve bu artış bir antikonvülsan etki ile ilişkilidir. Gerçekten, odiojenik nöbetleri olan farelerde yapılan deneyler, bütün beyin GABA seviyelerindeki artış ile intraperitoneal olarak 1500 mg/kg Vigabatrin'in tek bir dozundan sonraki nöbetten korunması arasında önemli bir lineer korelasyon göstermiştir ($r, 0.843$; $p < 0.001$). Beyin GABA seviyeleri % 264 kadar arttırıldığında, nöbetlerin sıklığı % 50 kadar azalmıştır. % 50 nöbet koruyucu dozu (ED_{50}) Vigabatrin tek bir doz olarak verildiği zaman 990 mg/kg, fakat ilaç 5 gün müddetle her 12 saatte bir verildiği zaman sadece 30 mg/kg idi(51).

Bundan başka, intraperitoneal olarak 100 mg/kg'lık 8 günlük doz, sıçanların hipokampusünde kaydedilen dikenlerin amplitüdlerindeki inhibisyonu önemli ölçüde arttırmıştır(54,55). Vigabatrin verilen hayvanlarda, GAD aktivitesinin de dozla ilişkili olarak azaldığı kaydedilmiştir. Farelerde akut intraperitoneal uygulanmasından sonra (320 mg/kg), GAD aktivitesi sadece % 16 azalmıştır(42). Fakat farelerde ve sıçanlarda tekrar edilen dozlardan sonra analiz edilen dokuya bağlı olarak yaklaşık % 25-50'lik istatistiksel olarak önemli bir azalma meydana getirmiştir(42,56). Büyük ölçüde artmış GABA seviyelerinden dolayı feedback inhibisyon söz konusu olabilir(57). GAD aktivitesinin inhibisyonunun klinik önemi fazladır. Çünkü bu durumda GABA sentezi azalarak GABA seviyeleri düşebilir.

Buna rağmen ilk deneyler, bu hipotezi desteklememiştir. Bu mekanizmanın ileri araştırması gereklidir. GABA sentezi azaldığı zaman, klinik önemi olan seviye belirgin değildir. Etkide belirgin azalma, 50 mg/kg/gün ile değil, 100 mg/kg/gün ile tedavinin onuncu gününden sonra kaydedilmiştir(57). Vigabatrinin antikonvülsan aktivitesine tolerans, bazı kişilerde kaydedilmiştir(58). Fakat cevap veren hastalarda genellikle nöbet kontrolünün uzun süre boyunca devam ettiği gözlenmiştir.

GABA, SSS'de serbest ve konjüгатlar halinde iki şekilde bulunur. Serbest ve total GABA'nın, homokarnosinin BOS seviyeleri plazmadan gelen minimum interferans ile beyin konsantrasyonlarını yansıttığına inanılmaktadır. Pek çok çalışma, Vigabatrin ile tedavi edilen hastalarda homokarnosin, serbest ve toplam GABA'nın BOS seviyelerinde dozla ilişkili artışlar gözlenmiştir(53,59). Bu GABA-erjik parametreler, genellikle, Vigabatrin'in 1 g/gün ve 3 g/gün'e kadar verilen hastalarda, ilk ölçü seviyelerine göre 2-4 katı artmaktadır(60). İnatçı kompleks parsiyel veya primer generalize nöbetlere sahip 10 hastada hem lumbar BOS hem de suboksipital sıvıdan numune alınmış ve bu 2 kompartmandaki seviyelerin karşılaştırılması, rostrokaudal gradientin varlığını göstermiştir. Homokarnosin ve GABA'daki parsiyel artış, 1 veya 2 g/gün'lük kısa süreli (2 hafta) tedaviden sonra suboksipital sıvıda daha fazla bulunmuştur. Epileptik odaklar-

dan çıkarılan beyin dokusunun analizi GABA sentezinin bu alanlarda azaldığını göstermektedir(61). Böylece GABA'nın BOS seviyeleri ile nöbet kontrolü arasındaki karşılıklı ilişkiler aranmıştır. Vigabatrin'e nöbet frekansında % 50 azalma ile cevap veren hastaların, homokarnosin ve toplam GABA seviyeleri, cevap vermeyenlerinkinden daha yüksek bulunmuştur. Bununla beraber, bu çalışmalarda, ve Ben-Menachem (1989) tarafından bildirilen çalışmada, GABA-erjik işaretlerdeki kısmi artış ile nöbet frekansındaki azalma arasında uygun ilişki yoktur(62).

Vigabatrin, klinik cevap verenlerde ve vermeyenlerde homokarnosinin, serbest ve toplam GABA'nın BOS seviyelerini yükseltmiştir. Bir bütün olarak hem bu parametrelerin yükseltilmesi, hem de nöbet frekansındaki azalma dozla ilgilidir. Fakat, GABA'nın BOS konsantrasyonlarındaki artışlar ile klinik cevap arasında korelasyonun olmaması, BOS konsantrasyonunun deşarjları ilerleten nöron şebekeleri veya normal aktivite alanları içindeki bu nörotransmitterin seviyelerini ister istemez yansıtmadığını düşündürmektedir.

Genel olarak bu çalışmalar, Vigabatrin'in epilepsili hastaların SSS içinde GABA'nın seviyesini artırdığı ve bu etkinin inatçı epilepsili hastaların yaklaşık yarısında nöbet frekanslarında % 50 azalma olduğunu doğrulamaktadır. Homokarnosin veya GABA'nın BOS konsantrasyonlarının terapötik monitorizasyon için faydalı olmadığı düşünülmektedir.

Plazmadaki GABA seviyeleri BOS konsantrasyonlarını yansıtmaz. Kan-beyin bariyeri, GABA'ya karşı geçirgen değildir ve böylece, plazma seviyeleri periferik sentezi ve enterik bakteriyel kaynaklardan olan absorpsiyonu yansıtır(63).

GABA-T, beyin hariç karaciğer, böbrek ve trombositlerde bulunur. Sıçanlar üzerindeki araştırmalar trombosit GABA-T aktivitesinin SSS'de olduğu gibi, yeni enzim sentezinden çok, yeni trombositlerin yapılması ile sağlandığını göstermiştir(64).

Vigabatrin'in insan trombositleri üzerinde de bazı etkileri bildirilmiştir(63,64).

6 sağlıklı gönüllüye 1,2 veya 4 g'lık tek bir oral doz verildiği zaman 30 dakika sonra, Vigabatrin trombosit GABA-T aktivitesinin önemli ölçüde azaltmıştır(63,64). Enzim aktivitesindeki inhibisyon 8 saat müddetle devam etmiş ve 120 saat sonra tedavi öncesi seviyelerine yavaşça ulaşmıştır.

İnatçı epilepsili 7 hastaya 1 hafta müddetle günde 2 g Vigabatrin'in verilmesi, trombosit GABA-T aktivitesinde 41.6'da n18.0 pmol/min/mg'a bariz bir düşme meydana getirmiştir($p < 0.01$) (63,64).

3 g/gün ile tedavinin devam eden 4 haftası, daha düşük doz ile yapılan inhibisyondan önemli ölçüde farklı olmayan yaklaşık % 30'luk bir ortalama trombosit GABA-T aktivitesini sürdürmüştür. Kullanılan dozların herhangi birinde toplam enzim inhibisyonu olmamıştır. BOS'daki residual enzim aktivitesi de, intraperitoneal olarak 1500 g/kg Vigabatrin verilen farelerde bildirilmiştir(42).

Rimmer ve ark.(1988), GABA ile kompetisyonun, Vigabatrin'in bütün mevcut GABA-T ile etkileşmesini ve irreversibl olarak inhibe etmesini önleyebildiğini düşündürmektedir(63).

Bu çalışmalarda trombosit GABA-T aktivitesinin, inhibisyonunun ölçümünün, Vigabatrin kan düzeylerinden daha önemli olduğu vurgulanmıştır.

İnsanlarda Vigabatrin tedavisi sırasında beyinde bulunan diğer nörotransmitterlerden sadece glisinin arttığı gözlenmiştir.

Glisinerjik inervasyon, omurilik seviyesinde en fazladır ve lomber bölgeden alınan BOS, bu amino asitte istatistiksel olarak önemli bir değişimin bulunmasını açıklayabilir. Bununla birlikte, glisin ve Vigabat-

rin'in, merkaptopropiyonik asit verilen normal farelerde ve odiojenik nöbetlere hassas farelerde sinerjistik antikonvülsan aktiviteye sahip olduklarını kaydetmek ilginçtir(65,66). Sıçanlarda daha ilginç bir gözlem, sista-ma magnadan alınan BOS örneklerinde normalde eser miktarlarda ölçülebilen aspartat ve glutamat miktarlarının 1000 mg/kg Vigabatrin'in tek doz intraperitoneal enjeksiyonundan 96 saat sonra hızla yükselmesidir(67). Bu amino asitler BOS'da exitatör olmalarına rağmen, nöbet aktivitesi gözlenmemiştir.

Vigabatrin'in GABA-T inhibisyonundan başka direkt etkisi tanımlanmamıştır. Bu maddenin farmakolojisi beyin içinde çeşitli yerlerde yükseltilmiş GABA seviyelerinin verdiği cevaba bağlıdır. Bu nedenle, Vigabatrin çok faydalı bir araştırma aracıdır. Genel olarak, GABA-T inhibitörler, dozla ilgili hipotermiye, spontan lokomotor aktivitesinde azalmaya, sedasyon ve sıçanlarda ağrı eşiğinde değişmelere sebep olurlar. Öteki GABA-T inhibitörlerle yüksek dozlarda görülmesine rağmen Vigabatrin nadiren (% 1) paradoksal SSS eksitasyonu oluşturur. GABA seviyeleri, sadece hafif artırıldığı zaman gıda alımı azalır. GABA-T inhibisyonundan dolayı dozla ilgili iştahsızlık, şişman hayvan modellerinde gösterilmiştir.

GABA beyindeki elektriksel aktivitesinin düzenlenmesindeki en önemli inhibitör nörotransmitterdir. Genellikle GABA'nın azalması veya antagonizması hayvanlarda nöbetlere sebep olur ve böylece GABA seviyelerini artıran ajanların, kimyasal, elektriksel veya genetik olarak yönetilen nöbetleri inhibe etmesi beklenebilir. Gerçekte, Vigabatrin gama-asetilenik GABA ve gabaculin gibi GABA-T inhibitörlerinin hepsi etkili antikonvülsanlardır. Bununla birlikte, toplam beyin GABA içeriği üzerinde benzer etkilere sahip olmasına rağmen, farklı nöbet modellerinde eşit etkilere sahip olmadıklarını kaydetmek ilginçtir(59). Bu durum, olayda ilave bazı mekanizmaların olduğunu, lokal GABA düzeylerinde değişikliklerin farklılık gösterdiğini veya çalışma sonuçlarının tam olmadığını yansıtmaktadır. Klinik kullanımda son yıllarda kullanılan majör antiepileptik ajanların tam etki mekanizmaları iyi bilinmemektedir. İnsanlarda en iyi antikonvülsan aktivite ölçümü olarak terapötik etki gözönüne alınmaktadır. Bununla bir-

likte, hayvan çalışmaları, Vigabatrin'in antikonvülsan profilinin daha iyi anlaşılmasını sağlar. Vigabatrin, pek çok nonspesifik stimuluslarla meydana getirilen konvülsif nöbetleri durdurur(53,68). Absans nöbetleri olan sıçanlarda, sistematik verildikten sonra cevapsızlık kaydedilmiştir. EEG'de nöbet aktivitesinin kötüleşmesi gözlenmiştir. Limbik veya kortikal yapılarda kindling ile elde edilen parsiyel nöbetler, amygdala içine yapılan Vigabatrin mikroyenjeksiyonlarına cevap vermiştir(69). Deneysel verilerin büyük çoğunluğu, substantia nigra GABA erjik nöronlarının ,beyin içinde bir yerde başlatılan nöbetlerin ilerlemesi üzerine önemli bir inhibitör etkiye sahip olduklarını göstermektedir(53).

Genellikle 4-8 saatlik bir süreden sonra, 750-1500 mg/kg Vigabatrin, sıçanlar ve farelerin çoğunu generalize nöbet aktivitesinden korumuştur. Nöbet başlangıcını geciktirmiş ve ciddiyetini azaltmıştır.

Nöbetlere genetik olarak hassas olan hayvanlarda Vigabatrin'in antikonvülsan aktivitesi hakkında birkaç çalışma mevcuttur. İntraperitoneal olarak verilen 1500 mg/kg Vigabatrin, odiojenik (DBA/2) farelerin % 100'ünü sesle meydana getirilen nöbetlerden korunmuştur(51). Böylece, GABA-erjik fonksiyonun Vigabatrinle artırılması deneysel konvülsiv nöbetlere karşı koruyucudur. Substantia nigra'dan çıkan inhibitör GABA-erjik eferent nöronların GABA miktarındaki artış, bu etki için varsayılan mekanizmadır(53). Keza Gale epileptik bir fokus içinde anormal uyarılmanın, artmış GABA ile inhibisyonunun nöbet aktivitesini önlemede önemli bir rol oynayabildiğini düşünmektedir. GABA'nın beyinde bazı alanlar üzerinde prokonvülsan olduğunu kaydetmek ilginçtir. Gerçekten hayvanlarda absans nöbetleri Vigabatrine zıt cevap verirler. Parsiyel veya generalize konvülsiyonlara sahip hayvanlarda Vigabatrin'in net etkisi, nöbetin ilerlemesini inhibe etmektedir(53).

Yüzey EEG'si altta yatan uyarıcı dokudaki elektrik aktiviteyi ölçme ve değerlendirmede tehlikesiz bir vasıta dır. Epileptiform aktivite EEG ile gösterilebilir. Zemin aktivitesi ve uyku EEG paternlerinin sağlıklı denekler ile epilepsili hastalarda mukayese edilmesi SSS lezyonlarının tipi ve ciddiyetini değerlendirmede de faydalı olabilir.

Vigabatrin intraktabl kompleks parsiyel epilepsili hastaların EEG'si üzerinde herhangi bir olumlu etkiye sahip değildir(70,71,72). Fakat yüzey EEG verileri ile klinik etki arasında karşılıklı ilişki eksikliği parsiyel nöbetli hastalarda beklenmeyen bir durum değildir. Uzun süreli tedaviye verilen klinik cevap, spontan epileptiform paroksizimde bir azalmayla her zaman ilişkili değildir.

Yaklaşık 4 yıl müddetle Vigabatrin ile tedavi edilen epilepsili hastalarda somatosensoriel, görsel ve işitsel uyarılmış potansiyel araştırmalarında bu merkezi yolların bozulması hakkında herhangi bir bulgu bulunmamıştır. Vigabatrin tedavisinden önce hastaların bazılarında VEP çalışmalarında P100 marker latensisi normal kontrollere göre uzundur. Daha sonra bu durum azalmış ve normale dönmüştür. Genel olarak klinik öneme sahip değişiklikler görülmemiştir(73).

Maksimum plazma konsantrasyonlarına, sağlıklı gönüllülerde Vigabatrin'in 1.0 veya 1.5 g'lık oral verilmesinden 0.5-3 saat sonra ulaşılmıştır(74).

Vigabatrin'in dağılım hacmi, yaklaşık 0.8 L/kg'dır(75). Sıçanlarda, radyoaktif ilacın yaygın bir şekilde dağıldığı bulunmuştur. İnsanlarda doku dağılımı rapor edilmemiştir. Fakat BOS deneyleri, Vigabatrin'in epilepsili hastaların SSS'ne geçtiğini doğrulamaktadır. Periferdeki GABA BOS'a geçmemektedir. BOS konsantrasyonları, kan seviyelerinin yaklaşık olarak % 10-15'dir(62).

İlaca dirençli epilepsili 67 hasta içeren bir çalışmada, 3 g/gün ile tedaviden 3 ay sonra BOS numuneler alınmıştır. Vigabatrin'in ortalama konsantrasyonu, verildikten 2 saat sonra, 4.21 $\mu\text{mol/L}$ bulunmuştur(76). Ben-Menachem ve arkadaşları, dirençli kompleks parsiyel nöbetli 11 hastada 50 mg/kg'lık tek dozdan 6 ve 24 saat sonra yapılan lumbar ponksiyondan alınan BOS'da Vigabatrin'i tayin edebilmişlerdir. Konsantrasyonlar, hastalar arasında çok değişiklik göstermiştir.

Sağlıklı gönüllülerde her iki enantiyomerin eliminasyon yarı

ömrü ($t_{1/2B}$) yaklaşık 7 saattir(46). Vigabatrin değişime uğramadan böbrek ekskresyonu ile elimine edilir. 1.5 g'lık tek bir dozla 48 saat içinde, R-enantiyomerinin % 64.6 ve S-enantiyomerinin % 48.94'u idrarda değişmeden bulunmuştur. Her iki enantiyomerin böbrek temizlemesi yaklaşık 1.3 mL/min/kg'dır(46). Proteine bağlanmamaktadır(75).

Vigabatrin'in yan etkileri iki tip olarak düşünülebilir. Bunlar; terapötik kullanım sırasında görülen klinik bulgular ve hayvanlarda toksikolojik çalışmalar sırasında Vigabatrin'in SSS'inde sebep olduğu patolojik değişikliklerdir.

Vigabatrin tek ilaç olarak kullanılmayıp genelde ilave ilaç tedavisi olarak kullanıldığı için yan etkiler sadece Vigabatrin ile ilgili olarak yorumlanamaz.

Vigabatrin'in ilave ilaç tedavi olarak kullanıldığı 2081 epilepsi hastasında görülen en sık yan etkiler(42):

<i>YAN ETKİLER</i>	<i>İNSİDANS(%)</i>
Uyku hali	12.5
İştahsızlık	9.2
Kilo alımı	5.0
Baş ağrısı	3.8
Baş dönmesi	3.8
Sinirlilik	2.7
Depresyon	2.5
Hafıza bozukluğu	2.3
Diplopi	2.2
Agresyon	2.0
Ataksi	1.9
Hiperaktivite	1.8
Görme Bozukluğu	1.6
Karın ağrısı	1.6
Kabızlık	1.4
Bulantı	1.4
Konfüzyon	1.4
Uykusuzluk	1.3
Ajitasyon	1.0

100 veya 200 mg/kg/gün doz ile 6 ay tedavi edilen köpeklerde forniks kolumnalarında, talamus çevresindeki bölgelerde ve optik traktusta daha belirgin inferior colliculus ve hipokampusta daha az belirgin olmak üzere vakualizasyon görülmüştür.

Eşeklerde en yüksek tolere edilen doz olan 300 mg/kg/gün (yüksek dozlarda diyare ortaya çıkmakta ve ilaç absorpsiyonu sınırlı kalmaktadır) dozunda 16 aylık tedavi sonrası da bazı bölgelerde düşük derecede vakualizasyon görülmüştür. 50 veya 100 mg kg/gün Vigabatin'in 6 yıl boyunca kullanımında mikrovakualizasyon görülmemiştir.

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda 100 mg/kg/gün veya daha düşük dozlarda Vigabatin ile 6 aylık tedaviden sonra beyaz cevherin bazı bölgelelerinde mikrovakualizasyon görülmüştür. Serebellumun foliası ve roffnuclei en ciddi etkilenen bölgeler olmakla birlikte lezyonlar rediküler formasyon, optik trakt ve hipokampusta da bulunmuştur. 100 mg/kg/gün dozunda değişiklikler hafiftir.

1 yıllık tedaviden sonra incelendiğinde 30 mg/kg/gün dozunda ilaç verilen sıçanlarda bile hafif vakualizasyon görülmüştür. Yüksek doz alan grupta bir yıllık tedaviden sonra ortaya çıkan yan etkiler 6 aylık tedaviden sonra ortaya çıkan yan etkilerden fazla değildir. Aynı zamanda regresyona bir eğilim vardır. Bu, bir çeşit adaptasyonun olduğunu düşündürür. Vigabatin kesildikten sonra mikrovakualizasyon düzelmektedir.

Ultrastrüktürel çalışmalar myelin kılıfının dış katlarının ayrılması sonucunda vakuollerin oluştuğunu göstermektedir. Klasik demiyelizan hastalıklarda görülen segmental demiyelinizasyon bu hastalarda oluşmaktadır.

Spinal kordda veya periferik sinirlerde lezyon bulunmamıştır, 200,300 mg/kg/gün verilen bazı sıçanlarda serebellumda şişmiş aksonlar ve mikroskopik mineralize cisimcikler gelişmiştir ve intramiyeliner ödemin tersine bu durum ilaç kesiminden sonra devam etmektedir(77).

Bu sonuç GABA'nın nöropatolojik rolünü ekarte ettirmemekle birlikte Vigabatrin'in spesifik bir mekanizma ile rolü olduğunu düşündürmektedir.

14 ile 20 ay boyunca Vigabatrin alan 10 hasta ve Vigabatrin almayan 10 epileptik hastada yapılan MRI çalışmalarında intremiyeliner ödem görülmemiştir. Bu bulgular önemlidir. Çünkü köpeklerde yapılan çalışmalarda MRI ile mikrovakualizasyon görülebilmekte ve ilaç kullanımı ve kesiminden sonra da bu değişiklikler takip edilebilmektedir(78).

Histolojik çalışma raporlarında 6 ile 34 ay boyunca Vigabatrin ile tedavi edilen hastalardan alınan cerrahi beyin dokusu örneklerinde ve postmortem örneklerde ilaca bağlı vakualizasyon görülmemiştir(77,79,80).

Özet olarak havyanlarda yüksek dozlarda görülen vakualizasyon epilepsi hastalarında Vigabatrin'in terapötik kullanım süresinde görülmemiştir. İnsanlarda bu yan etkinin görülmemesi bu ilaca olan ilginin, klinik deneylerin artmasını da sağlamıştır(81).

Böyle bir etki tamamen gözardı edilmemekle birlikte risk düşük görülmekte ve ilaç kesiminden sonra olay reversible hale dönüşmektedir.

Vigabatrin intraktabl epilepsili hastalarda ilave tedavi olarak kullanılmaktadır. Antikonvülzan ajanların farmakolojik interaksiyonları önemlidir. Bundan dolayı birçok çalışmacı Vigabatrin'in kullanımı sırasında diğer antiepileptik ajanların serum konsantrasyonlarını monitorize etmişlerdir.

Browne fenobarbital konsantrasyonlarında % 7 azalma ve primidon konsantrasyonlarında % 11 azalma bildirmiştir. Bu değişikliklerin klinik önemi yoktur ve Vigabatrin'in bu ajanlar ile interaksiyonları diğer çalışmacılar tarafından rapor edilmemiştir(82).

Klonazepam, klobazam, etoksiksimid karbamazepin ve valproat serum konsantrasyonlarında kombine tedavi sırasında değişiklik olmamıştır(82,83).

Vigabatrin fenitoin seviyelerinde % 20-30'luk düşüŖe sebep olmaktadır. Bu değişikliğin her zaman için istatistiksel önemi yoktur ve klinik önemi çok az olabilir(82).

Pediyatrik çalışmalarda uykusuzluğun eşlik ettiği ajitasyon % 8 ile % 30 vakada görülmüştür. Bu reaksiyon dozun azaltılmasına cevap vermekte ve mental retardasyonu ve davranış bozukluğu olan çocuklarda daha fazla görülmektedir.

Vigabatrin'in ani kesimi nöbet sıklığında ribaund artmaya sebep olmaktadır. Özellikle status epileptikus hikayesi olan hastalarda ilacı keserken dikkatli olunmalıdır.

Epilepsinin tedavisi için kullanılan ilaçların ilk gelişmeleri ampirik terapilere yanıt üzerine kuruluyken daha sonraları hayvan modelleri üzerindeki çalışmaların sonuçlarına bağlıdır. Önemli antiepileptik ilaçların gerçekten nasıl işlev gördüğü ile ilgili bilgilerimiz tam değildir. Esasında nörobiyoloji ve epileptogenesis çalışmaları için son zamanlarda geliştirilen tekniklerden önce, epilepsili hastalardaki farmakolojik kullanım hakkında bilgi azdı. GABA'nın SSS içinde önemli bir inhibitör nörotransmitter olduğunun anlaşılmasından sonra GABA analogu olan Vigabatrin'in sentezine gidilmiştir.

Klinik deneylerin dizaynındaki önemli etik sınırlandırmalar gelişmenin bu erken döneminde epilepsili hastalar üzerinde Vigabatrin'in etkinliğinin sınırlı bir hasta grubunda kullanılmasına olanak vermektedir. Bu hastalar ilaca dirençli epilepsili hastalardır. Vigabatrin bu hastalarda ek ilaç olarak kullanılmaktadır. Vigabatrin monoterapi olarak kullanılmadığı için antikonvülsan etkileri ve ilacın yan etkilerinin tam olarak belirlenmesinde sorunlar yaratmaktadır. Üstelik beyin lezyonlarının farklılığı nedeniy-

le ilaç tedavisine dirençli bir populasyon içindeki homojeniteyi garanti etmekte zor olmaktadır. Bununla beraber, bu zorunlu koşullar altında 2 gram/gün dozunda verilen erişkin hastalarda % 50 kadar bir "iyi" yanıt (nöbet sıklığında % 50 azalma) alınmıştır. "Yanıt vermeyen" geri kalan hastalarda ise nöbetlerin şiddeti ve süresi gibi genel performansı etkileyen önemli faktörlerde düzelmeler görülmüştür. Parsiyel nöbeti olan hastalar generalize epilepsili hastalardan daha iyi yanıt vermektedir. Hastaların nisbeten küçük bir oranı rakam verilirse % 20 kadarı Vigabatrin uygulamasından sonra nöbetlerin sıklığında artış ile karşılaşmışlar ve absansı olanlar ise Vigabatrin'e kötü yanıt vermişlerdir. Bazı araştırmacılar ise Vigabatrin'in ani olarak kesilmesinden sonra nöbetlerde artış tespit etmişlerdir. Fakat bu durum çok sık görülmemektedir. Yanıt veren hastaların uzun süreli izlenmesi Vigabatrin'e verilen ilk yanıtın kronik tedavi ile beraber korunduğunu göstermektedir(82,83,84,85,86,87,88,89).

Epilepsili çocuklarda Vigabatrin'in kullanılması hakkında çok az bilgi yayınlanmıştır. Kriptojenik parsiyel epilepsi ile semptomatik infantil spazmın bu ilaca iyi yanıt vermiş olduğu tespit edilmiştir; fakat miyoklonik nöbetleri olan az sayıda hastada nöbet sıklığında istatistiksel olarak belirgin bir artış görülmüştür(90,91,92,93).

İlacın gelişiminin bu adımında monoterapi olarak veya diğer anti-konvülsan maddelerle karşılaştırıldığında Vigabatrin ile ilgili denemelerin yetersiz olduğu ve bu nedenle de epilepsi tedavisinde Vigabatrin'in yeri ile ilgili tam bir sonuca varılamadığı görülmektedir.

Bundan sonraki klinik deneylerde ve tercihan yeni teşhis edilmiş epilepsi vakalarında bu yönde çok ilginç gelişmeler olacaktır. Tardive diskinezide GABA-erjik hipofonksiyonun sorumlu olduğundan kuşkuılmaktadır. Bugüne kadar rapor edilen az sayıdaki hastada, motor semptomlarda iyileşmeler gözlenmiş fakat bazı hastalarda parkinsonizm artmıştır. Tedavi-den önce nöroleptik ilaçları terketmiş olan hastalar en iyi yanıtı vermişlerdir. Dejeneratif ataksia'lı hastalarda Vigabatrine olan yanıt umut vermiştir. Multiple sklerosis veya omurilik lezyonlarına sekonder olarak spastisi-

tesini bulunan hastalarda spazm ve beraber görülen ağrılarda, Vigabatrin tedavisi ile iyileşmeler görülmüştür(42).

Bu nedenle bugüne kadar yapılan klinik deneyler ile ilgili raporlara göre ilaca dirençli parsiyel epilepsili yetişkin ve çocuk hastalar için Vigabatrin ilave terapi olarak kullanılabilir. Antiepileptik terapiye yanıt veren hastalardaki risk yarar oranı kabul edilebilir düzeydedir. Daha önce tedavi görmemiş hastalar üzerinde rolünün şu anda belirsiz olmasına rağmen iyi düzenlenmiş karşılaştırmalı çalışmalar ve hayvan toksikolojisi çalışmalarından elde edilen yan etkiler ile ilgili sürekli değerlendirmeler sonucunda monoterapideki yeri hakkında kararlar alınabilecektir. Bu arada çok zor bir terapik sahada şu anda bulunan antiepileptik ilaçlara ek olarak, Vigabatrin hoş karşılanmayı ve değerinin saptanmasını beklemektedir.



MATERYAL VE METOD

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Gelişim Nörolojisi Bilim Dalı Polikliniğine başvuran, bölümümüzün tedavi protokoluna uygun takip ve tedavi altına alınmasına karşın en az altı aydır konvülsiyonları kontrol altına alınamayan, ayda en az dört nöbeti olan 24 olgu Eylül 1992 - Ağustos 1993 arasında çalışmaya alındı.

Olguların yaşları 2 ila 12 yıl arasında değişiyordu (Ortalama $5,04 \pm 2,76$ yıl) 19 tanesi (% 79,17) erkek, 5 tanesi (20,83) kız idi. Nöbetlerin süresi 7 ay ile 12 yıl arasında ($4,3 \pm 2,70$ yıl) değişme göstermekte idi. Bütün olgular halen kullanılmakta olan antiepileptik ilaçlara cevapsızdı. Her olgunun hikayesi, fizik ve nörolojik muayenesi, kullandığı ilaçlar, laboratuvar testleri, Bilgisayarlı Beyin Tomografileri ve EEG'leri incelendi. Olgularımız 1989 yılında ILAE tarafından yapılan Epilepsiler ve Epileptik Sendromlar klasifikasyonuna göre sınıflandı. 24 olgunun 21 tanesi iki anti-epileptik ilaç, üç tanesi tek antiepileptik ilaç alıyordu. 18 olgu Valproat, 12 olgu Klonazepam, 9 olgu Karbamazepin, 3 olgu Klobazam ve 1 olguda Fenobarbital kullanmakta idi.

Vigabatrin 500 mg'lık tabletler halinde bulunmaktadır. Çalışma sırasında olguların aldığı antiepileptik ilaçlardan ilk tercih olarak kullanması gerekeni koruyarak diğer kullandığı ilaçların yerine Vigabatrin 30-40 mg/kg/gün gibi düşük dozlarda başlanıp, nöbetlere cevap gözönünde bulundurularak 12 saatte bir olmak üzere 100 mg/kg/gün doza kadar arttırılması planlandı. Kullandığı antiepileptik ilaçların dozları terapötik düzeylerde tutuldu. Vigabatrin'in farmakodinamik özelliklerinden dolayı kan düzeyleri bakılmadı. Vigabatrin 1-11 ay arasında değişen sürelerde kullanıldı (Ortalama 4,94 ay). İlaç kullanmaya başlamadan önce ve kullandıktan sonra aylık nöbet sayıları belirlendi. Aylık nöbet sayısında % 50'den fazla azalma olanlar tedaviye olumlu cevap verenler, diğerleri ise tedaviye kısmi veya yetersiz cevap verenler olarak ayrıldı.

Yan etkiler yönünden, ilaç başlandıktan bir hafta, bir ay ve daha sonra 2-3 ayda bir tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, kan şekeri, üre ve kreatinin değerlerine bakıldı. Klinik olarak da hırçınlık, huzursuzluk, uyku hali, baş dönmesi, baş ağrısı, diplopi, ataksi, konfüzyon, uykusuzluk, hiperaktivite, karın ağrısı, iştah durumu, bulantı olup olmadığı sorgulandı. Ayrıca Vigabatrin kullanmaya başladıktan sonra hastalarda ailelerin fark ettiği değişimler kaydedildi.

B U L G U L A R

Olgularımızın 1989 İLAE sınıflamasına göre dağılımı şöyle idi.

Lennox-Gastaut sendromu	8 olguda	% 33,33
West Sendromu	6 olguda	% 25,00
Semptomatik parsiyel epilepsi	3 olguda	% 12,50
Generalize veya fokal olduğu tam belirlenemeyen epilepsi	3 olguda	% 12,50
Kriptogenetik ve/veya semptomatik generalize epilepsi (miyoklonik-astatik konvülsiyonlu)	2 olguda	% 8,33
Kriptogenetik parsiyel epilepsi	1 olguda	% 4,17
İdiopatik generalize epilepsi	1 olguda	% 4,17

Etyolojide rol oynayan faktörler:

Perinatal asfiksi	4 olgu	% 16,67
Meningo ansefalit	3 olgu	% 12,50
Tuberoz skleroz	2 olgu	% 8,33
Sitomegalovirus	1 olgu	% 4,17
Yenidoğan sepsisi	1 olgu	% 4,17
Pakigiri	1 olgu	% 4,17
Etiyoloji belirlenemeyen	12 olgu	% 50,00

Diğer Özellikler

Nöropsikolojik performansı kötü	20 olgu	% 83,33
Spastik tetraparezi	7 olgu	% 29,17
Hemiparezi (2 sağ, 1 sol)	3 olgu	% 12,50
Hipotoni	1 olgu	% 4,17
Mikrosefali	6 olgu	% 25,00

Bilgisayarlı Beyin Tomografisi ve MRI bulguları:

Olguların hepsine BBT çektirildi. 16 olguda (% 66,67) anomaliler gözlemlendi (MRI 5 olguya yaptırılabilirdi)

Bunlar:

Kortikal atrofi	8 olgu	% 33.33
Periventriküler kalsifikasyon	3 olgu	% 12.50
Hipodansite(Sol hemisferde geniş hipodansite, oksipitalde yaygın ansefalomalazi)	2 olgu	% 8.33
Subdural hematoma	1 olgu	% 4.17
Ventriküler dilatasyon	1 olgu	% 4,17
Pakigiri	1 olgu	% 4,17
Normal	8 olgu	% 33.33

18 (% 75) olguda nöbet sayısında azalmalar gözlemlendi. Bunların 9 (% 37.5)'unda nöbet sayısı % 50'den fazla azalmıştı. 7 olguda (% 29.16) nöbetler tamamen durdu. Aylık nöbet sayısı Vigabatrin kullanımından önce 10 ile 250 arasında (ortalama 119 nöbet/ay), tedaviden sonra ise 0 ile 150 arasında (ortalama 63 nöbet/ay) değişiyordu.

Değişik epilepsiler ve epileptik sendromların tedaviye verdiği cevaplar Tablo I'de görülmektedir.

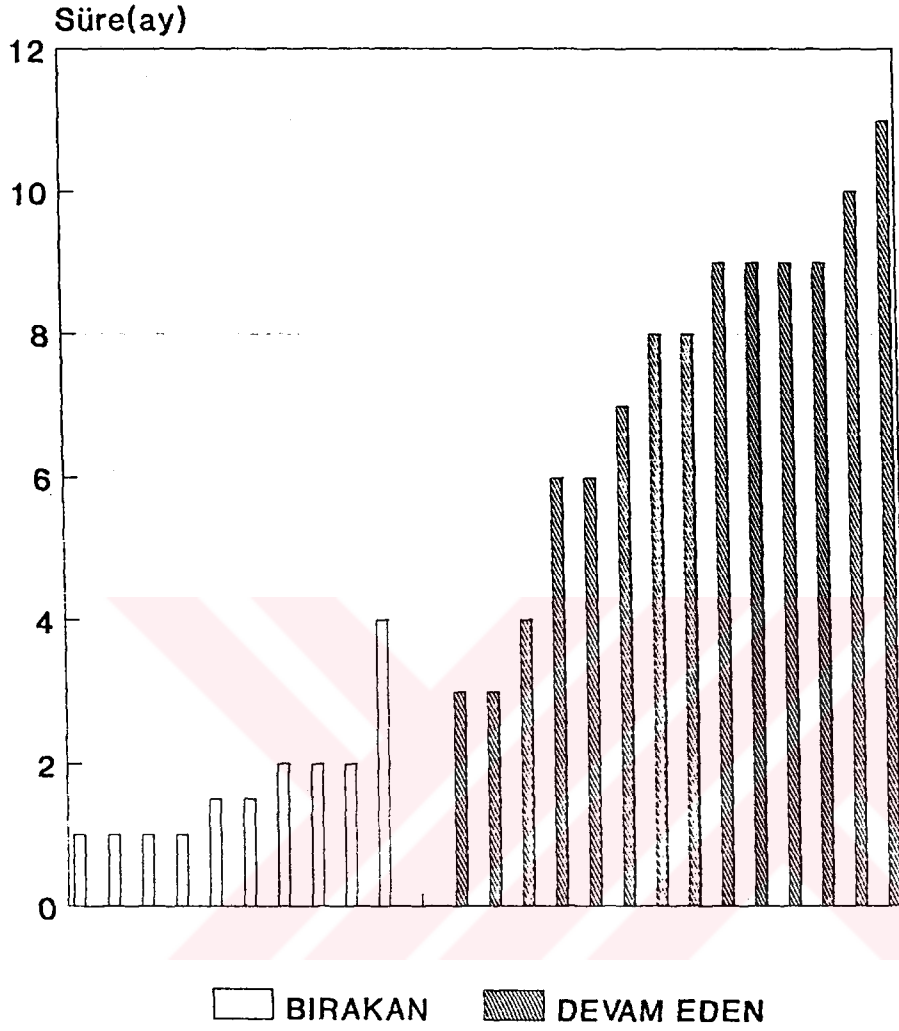
Tabloda görüldüğü gibi Generalize Epilepsiler grubunda 17 olgu olup 7 tanesinde (% 41.18) aylık nöbet sayılarında % 50'den fazla azalma vardı. Bunların 5 tanesinde (% 29.41) nöbetler tamamen durmuştur. Nöbetleri tamamen duranların 3 tanesi West Sendromu, 2 tanesi de LGS idi. 6 olguda (% 35,29) nöbetlerde kısmi azalmalar (% 50'den az) olup, 4 tanesi cevap vermemiştir. Parsiyel epilepsili 4 olgunun 3'ü semptomatik parsiyel epilepsi, 1 tanesi kriptogenetik parsiyel epilepsi idi. Bu olgularda semptomatik parsiyel epilepsi olan bir olguda nöbetler tamamen durmuş, 1 olguda cevap alınamamış, 2 olguda ise nöbetlerde kısmi azalmalar (% 25-50) tesbit edilmiştir. Generalize ve fokal komponenti tam belirlenemeyen 3 olgunun 1 tanesinde nöbetler tamamen kontrol altına alınmış, 1 olguda nöbetlerde % 25 azalma bulunmuş, 1 olguda ise cevap alınamamıştır. Olgular Vigabatrin tedavisi sırasında nöbet sayılarında artıştan bahsetmemişlerdir.

Tablo I : Değişik epilepsiler ve epileptik sendromlarda Vigabatrin kullanım sırasında görülen aylık nöbet sayısı değişiklikleri

	<i>Olgu sayısı</i>	<i>Cevapsız</i>	<i>% 50↓ azalma</i>	<i>% 50↑ azalma</i>	<i>Tam düzelme</i>
LGS	8	3	2	1	2
West Sendromu	6	1	2		3
Kriptogenetik veya semptomatik Generalize Epilepsi	2		1	1	
İdiopatik Generalize Epilepsi	1		1		
Semptomatik Parsiyel Epilepsi	3	1	1		1
Kriptogenetik Parsiyel Epilepsi	1		1		
Generalize veya Fokal olduğu tam belirlenemeyen	3	1	1		1
Toplam	24	6	9	2	7

Çalışmaya alınan 24 olgudan 10 tanesi 1 ay ile 4 ay arasında değişen sürelerle Vigabatrin kullandıktan sonra ilacı kestiler. İlaça devam etmeyenlerin 6 tanesinde cevap alınamamıştı. 4 tanesinde ise aylık nöbet sayılarında % 25 azalma vardı. İlaçlarını kesen olguların ortalama aldığı Vigabatrin dozu 64.50 ± 13.87 mg/kg, ilaca devam eden grubun aldığı doz ise $81,07 \pm 18.62$ mg/kg idi.

Olguların kullandıkları ilaçların süreleri Şekil 7'de görülmektedir



Şekil 7. Vigabtrin kullanmayı bırakan ve devam eden olguların ilaç kullandıkları süreler:

Nöbetleri tam kontrol altına alınan olguların EEG'leri incelendiğinde:

3 West olgusunun EEG'lerinin düzeldiği

2 LGS olgusunun birinde düzelme olduğu, birisinin değişmediği

1 SPE olgusunun EEG'sinde değişiklik olmadığı

1 Generalize veya fokal olduğu tam belirlenemeyen olgunun EEG'sinin düzeldiği görüldü.

Nöbetlerinde % 50'den fazla azalma olan 2 olgunun EEG'lerinde belirgin değişiklik olmadığı, nöbetlerinde % 50'den az azalma olan 9 olgudan sadece 1 West Sendromlu olgunun EEG'sinde hafif düzelme olduğu, diğer olgularda değişiklik olmadığı, nöbetlerinde değişiklik olmayan 6 olgunun EEG'lerinin değişmediği bulundu.

Tedaviye olumlu cevap veren 9 olgunun Vigabatrin'in yanı sıra 5 tanesi, Klonazepam, 3 tanesi Valproat, 1 tanesi ise Karbamazepin alıyordu. Tedaviye cevap vermeyen 15 olgunun 8 tanesi Karbamazepin, 5 tanesi Klonazepam, 1 tanesi Valproat, 1 tanesi Klobazam alıyordu.

Vigabatrin'in kullanımı sırasında 6 olguda (% 25.00) yan etkiler gözlemlendi. Bunlar:

Uyku fazlalığı	2 olgu	% 8.33
Hırçınlık, huzursuzluk	1 olgu	% 4.17
Geçici iştahsızlık	1 olgu	% 4,17
Saç dökülmesi	1 olgu	% 4,17
Transaminazlarda yükselme	1 olgu	% 4.17
Toplam	6 olgu	% 25,00

T A R T I Ő M A

Epilepsiler selim hastalıklar değildir. Konvülsiyonların kontrol altına alınmaması hastaların hayatlarında ciddi boyutlarda aksamalara sebep olmakta, öğrenme kapasiteleri düşmekte, davranış bozuklukları ve emosyonel problemler ortaya çıkmaktadır.

Amerika'da yaklaşık 360.000 fokal kökenli intraktabl epilepsi olgusu vardır. Bunların en azından 54.000'i rezeksiyon cerrahisi için uygun adaylardır. Yılda 3000 civarında hastaya cerrahi girişim yapılabilmektedir. Bu cerrahi girişimlerin birkaç kat artırıldığı varsayılsa bile, bu olguların tümünün cerrahi yöntemlerle düzeltilmesi imkansız gibi görülmektedir(94).

Türkiye'deki duruma göz atılacak olursa; yurdumuzda erişkin hastalar bir tarafa bırakılınca en azından 20.000-30.000 intraktabl epilepsili çocuk olması gerekir. Yurdumuzda pediatrik nöroşirürijinin yeni yeni gelişmeye başlaması bu konuyla direk olarak ilgilenen uzmanların sayısının bir kaç taneden fazla olmaması, teknik olanakların yetersizliği ve pediatrik yaş grubunda rastlanan intraktabl epilepsi olgularında cerrahi kriterlerin çok net olmaması, yurdumuzda da intraktabl epilepsi olgularında antiepileptik ilaçlarla tedavinin ön planda olması gerektiğini düşündürmektedir. Bu durumda tek realistik düşünce yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesi veya hali hazırdaki bulunan ilaçların daha etkili bir biçimde kullanılması-

dır.

Karbamazepin ve Valproat'ın iyi tolere edildiği ve oldukça yüksek dozlarda kullanılmaya başlandığını görmekteyiz(16,17).

Yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesindeki ortaya çıkan en büyük sorun yan etkilerinin fazla oluşudur. Bu tür ilaçlarda etkili konsantrasyonlar ile toksik konsantrasyonları arasında büyük farklar olması gerekir(95).

İdeal bir antiepileptik ajanın bütün hastalarda yan etkiler, ilaç interaksiyonları olmaksızın nöbetleri tam olarak kontrol altına alması gerekir. Ne yazık ki böyle bir ilaç yoktur. Antiepileptik ilacın sadece nöbetlerin kaynaklandığı fokusa etki edip, diğer beyin bölgelerine etki etmeden nonterapötik yan etkilerinin ortadan kaldırılması gelişen tekniklerle birlikte amaçlanmaktadır. Böyle ideal bir antiepileptik ilaç geliştirilene kadar nöbet kontrolündeki yararlar ile yan etkiler arasındaki oranlar, yani kâr zarar oranı gözönüne alınarak klinik kullanımlar söz konusu olmaktadır(94).

Yeni geliştirilen antiepileptik ilaçların etkinliği ve yan etkileri önce hayvan deneylerinde elde edilen sonuçlara, daha sonra genelde erişkin hastalardaki ilaç kullanımlarına bakılarak karar verilmektedir. Çocuklarda yeni ilaçların kullanımında tutucu olunması gerekliliği literatürdeki çalışmaların büyük bir kısmının erişkin hastaları, çok az bir kısmının ise çocukluk çağı epilepsilerinin kapsamından da anlaşılmaktadır.

Çocuk erişkin insanın ufaltılmış şekli değildir. Bu durum epileptik hasta grubunda da böyledir. Örneğin, erişkin çağlarda generalize epilepsilere göre genelde daha büyük sorun teşkil eden parsiyel epilepsili hastalar grubunda Vigabatrin'in daha enerjik bir biçimde kullanıldığını ve bu problemli grupta alınan başarılı sonuçların çalışmaları ağırlıklı olarak bu yöne sevk ettiğini görmekteyiz. Çocukluk çağında ise intraktabl epilepsilerin büyük bir çoğunluğu West Sendromu, LGS ve generalize ve fokal nöbet-

lerin bir arada bulunduğu epilepsilerdir. Bizim çalışmamıza katılan 24 olgunun 17 tanesi (% 70,83) bu epilepsileri kapsamaktadır.

İntraktabl epilepsi nedeniyle bölümümüze başvuran hastaların bir çoğu yurt dışından uzun süreli ilaç temininde zorluklar ve ekonomik sorunlar nedeniyle çalışmaya katılamamıştır. Çalışmaya katılan aileler yurt dışından büyük özverilerle ilaç temin ettikleri için özellikle nöbetlerin tam kontrol altına alınmasını arzu etmekteydiler. Aileler genellikle bir kutu (50 veya 100 tb. ihtiva eden) ilaç getirmekte ve bir, birbuçuk ay kadar kullandıktan sonra devam edip etmemeye karar vermekteydiler. Nöbetlerinde değişiklik olmayan 6 olgu ve nöbetlerinde % 50'den az azalma kaydedilen 4 olgu 1 ila 4 ay süresince ilaç kullandıktan sonra arzu edilen klinik etkilerin görülmemesi ve temininde güçlükler nedeniyle ilaç kullanmayı kestiler. Olgularımızın Vigabatrin kullandıkları süreler Şekil 7'de görülmektedir.

24 olgudan 14 tanesi ilaca devam etmişlerdir. Çocukluk çağı epilepsilerinde Vigabatrin kullanımı ile ilgili 11 merkezde yapılan araştırmaların toplamı Livingstone tarafından yayınlanmış ve 135 olgu ile başlanan çalışma 39 olgu ile devam edebilmiştir. Olguların 71'i etkinin yetersiz olması, 2 tanesi yan etkiler, 23 tanesi ise takipsizlik ve yetersiz hasta-hekim ilişkisi nedeniyle ilaç kullanmayı kesmişlerdir(91).

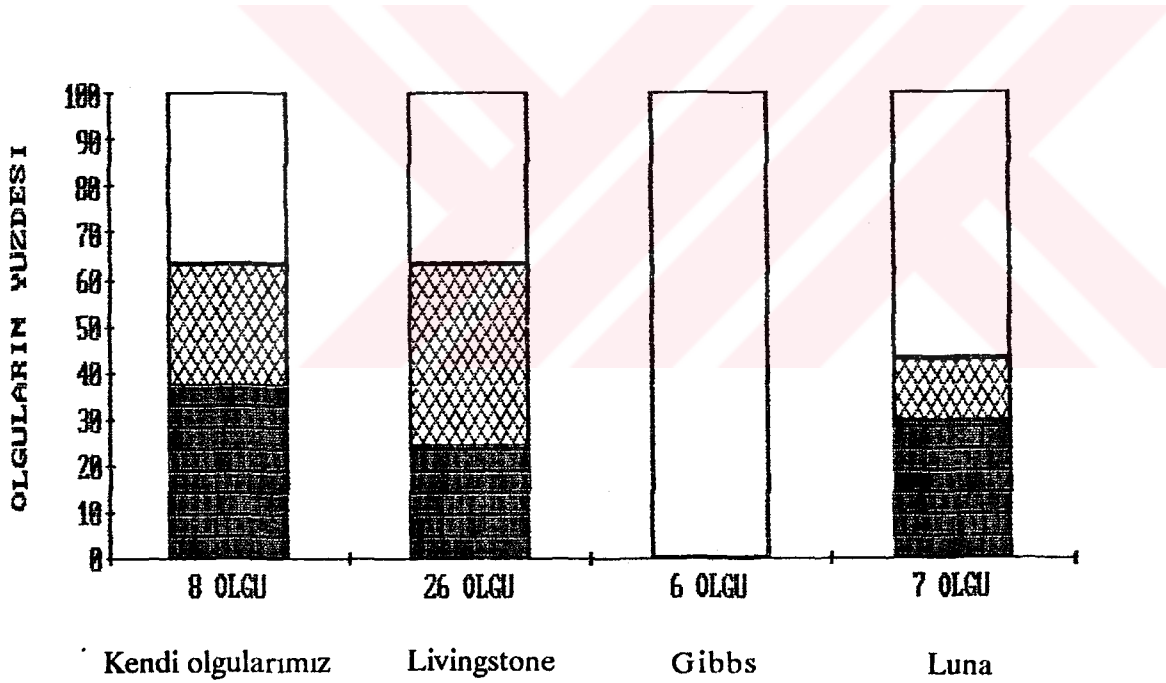
Çalışma grubumuzda nöropsikolojik performansı düşük olguların oranı oldukça yüksekti (% 83.33). Bu LGS ve West Sendromu gibi psikomotor gelişmeyi bozan hastalıkların daha fazla olmasından ve nöbetlerin uzun süreli olmasının öğrenme kapasitesini düşürmesine, ciddi boyutlarda davranış ve emosyonel sorunlar yaratmasına bağlı gibi görünmektedir. Ayrıca 16 olguda (% 66.67) BBT'de anomaliler gözlenmiştir. Organik lezyonu olan semptomatik epilepsilerin idiyopatik epilepsilerden kötü prognozlu olduğu bilinmektedir(27,28).

Çeşitli nörolojik bulgular 11 olguda (% 45.83) bulunmuştur. Nörolojik bulguların olması organik lezyonlarla ve perinatal dönemde karşılaşılan sorunlarla ilgili olduğu için prognozu kötü yönde etkilemektedir.

ler.

Mikrosefali sadece 6 olguda (% 25) saptanmıştır. Böyle bir hasta grubunda mikrosefalinin daha yüksek oranda görülmesi beklenebilirdi. Mikrosefalili olgu grubunun aileleri çocuklarının beyninin büyümediği ve en önemli sorunun bu olduğunu düşünmektedirler. Bu olgular ön planda nöbetleri kontrol altına alabilecek tedavi yöntemlerini değil, başını büyütebilecek ilaçların arayışı içindedirler. Ne yazık ki bu tip ilaçlar bulunmamaktadır.

LGS olan olgularımızın Livingstone(91), Luna(90) ve Gibbs(92) tarafından yapılan çalışmalarındaki sonuçlarla mukayesesi Şekil 8'de görülmektedir.



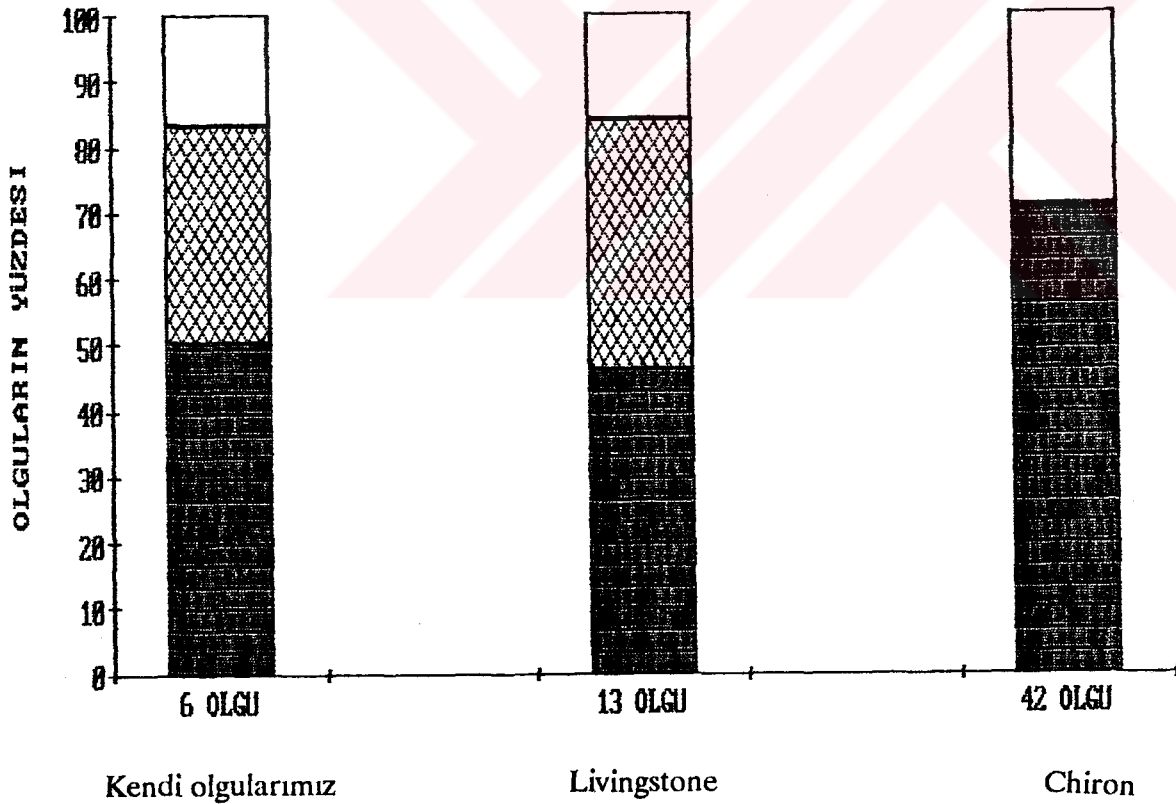
Şekil 8. LGS olan olguların Vigabatrin tedavisine verdikleri cevaplar

Siyah olan bölüm nöbet frekansında % 50'den fazla azalmayı
 Noktalı olan bölüm nöbet frekansında % 50'den az azalmayı
 Beyaz olan bölüm nöbet frekansı değişmeyen veya nöbetlerinde artma olan olguları göstermektedir.

Şekil 8'de görüldüğü gibi Gibbs'in 6 olgusunda hiçbir düzelme tesbit edilmemiştir.

Luna'nın 7 olgusunun 2'sinde (% 28,57), Livingstone'nun 26 olgusunun 5'inde (% 19,23) ve bizim 8 olgumuzun 3'ünde (% 37,5) aylık nöbet sayılarında % 50'den fazla azalma bulunmuştur. Toplam 47 olgudan 10 tanesinde (% 21,28) belirgin düzelme kaydedilmiştir. Bizim olgularında bulunan % 37,5'lük düzelme biraz fazla gibi görünmekle birlikte az sayıda olguyu kapsamaktadır ve LGS olanlar için genelde % 20-25 düzelmeden bahsedilebilir.

West sendromlu olgularımızın Livingstone(91) ve Chiron(93) tarafından yapılan çalışmalardaki sonuçlarla mukayesesi Şekil 9'de görülmektedir.



Şekil 9. West Sendromu olan olguların Vigabatrin tedavisine verdikleri cevaplar

Şekil 9'da görüldüğü gibi 6 olgumuzun 3'ünde (% 50), Livingstone'nun 13 olgusunun 6'sında (% 46) ve Chiron'un 42 olgusunun 30'unda (% 71) aylık nöbet sayılarında % 50'den fazla azalma kaydedilmiştir. Bizim 3 olgumuzda ve Chiron'un 30 düzelme gösteren olgusunun 16'sında (% 38) tam nöbet kontrolü sağlanmıştır. Chiron, özellikle tedaviye en dirençli grup olan Tuberoz Skleroz'lu 8 West Sendromu olgusundan 7 tanesinde nöbetlerin tam kontrol altına alındığını vurgulamıştır.

Bizim bir tane Tuberoz Skleroz'lu West Sendrom'u olgumuzda extensör spazm şeklinde gelen nöbetlerin durduğu fakat gözlerde miyoklonilerin belirlediği dikkati çekmiştir.

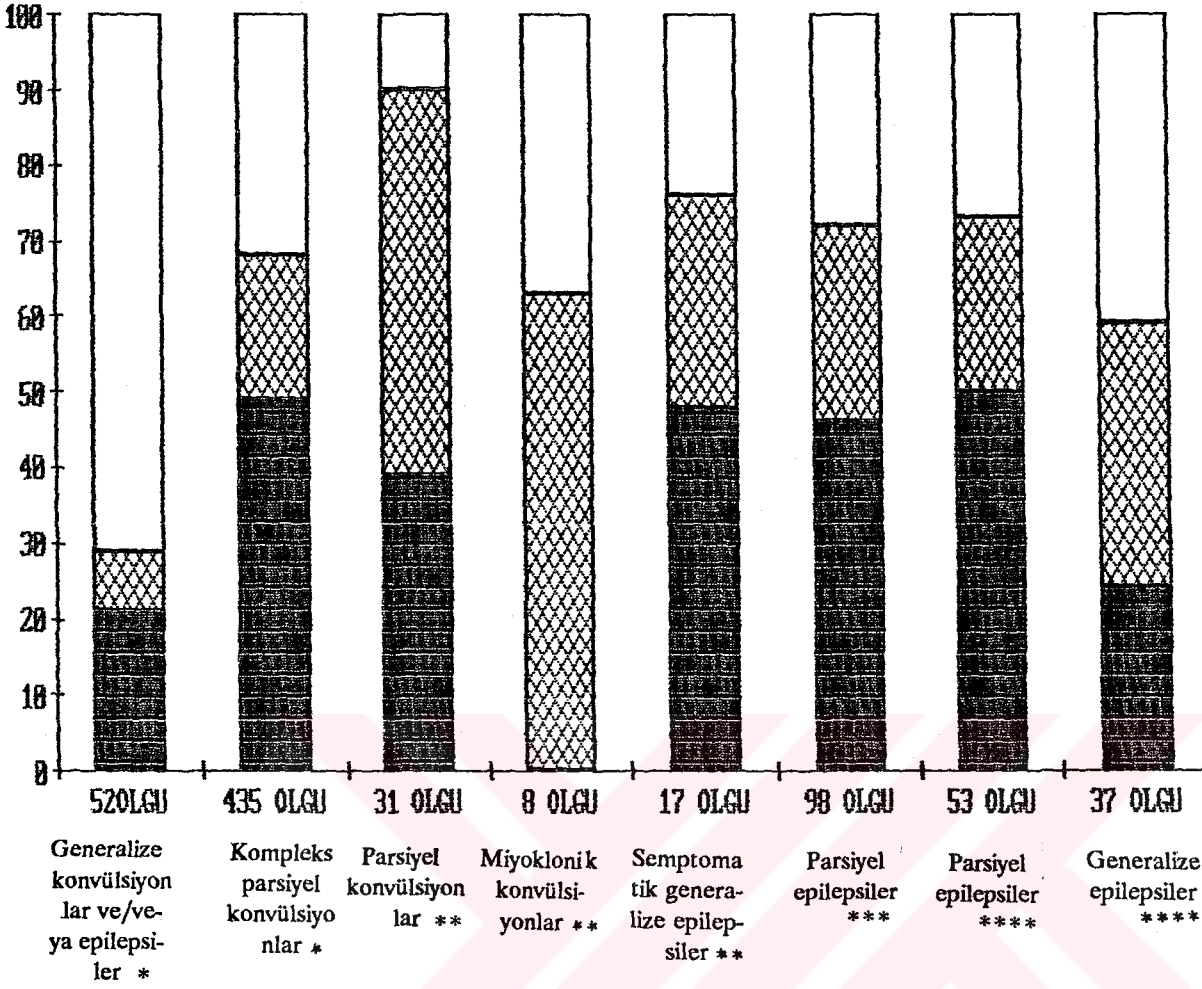
İntraktabl West Sendrom'lu olgularda en azından % 50 civarında bir düzelme olduğu ve bu olgularda Vigabatrin'in oldukça etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Parsiyel epilepsili özellikle kriptogenetik kökenli olanlarında Vigabatrin'in hastaların yarısında nöbet sayılarında % 50'lik azalmalar sağladığı birçok çalışmada belirtilmiştir(86,87,90,91,92,96,97,98,99,100,101).

Bu çalışmaların bazılarının sonuçları Şekil 10'da görülmektedir.

Bizim olgularımızdan sadece dört tanesi parsiyel epilepsili idi ve bunlardan semptomatik parsiyel epilepsili olan bir olguda tam nöbet kontrolü sağlanabilmiştir.

Kriptogenetik ve/veya semptomatik generalize miyoklonik astatik konvülsiyonlu (Doose tipi) 2 olgunun bir tanesinde aylık nöbet sayısında % 50'den fazla azalma bulunmuştur. Generalize veya fokal komponentli olduğu tam belirlenemeyen 3 olgunun bir tanesinde % 100 nöbet kontrolü sağlanmıştır.



*Michelucci et al.(87); **Luna et al.(90); ***Mumford et al.(86); ****Livingstone et al.(91).

Şekil 10. Değişik çalışmalarda Vigabatrin tedavisi ile farklı nöbet tipleri ve epilepsilerde alınan cevaplar:

Absans ve miyoklonik epilepsilerin Vigabatrin tedavisine cevap vermedikleri bildirilmiştir.

Olguların EEG'lerindeki değişikliklere göz atıldığında özellikle West Sendrom'lu olguların EEG'lerinde düzelmeler görüldüğü, diğer olguların EEG'lerinde belirgin değişiklikler olmadığı görülmektedir. Çalışmalarda da Vigabatrin'in epileptik hastaların EEG'leri üzerinde belirgin etkileri olmadığı vurgulanmıştır. EEG'ler ile nöbetler arasındaki karşılıklı ilişkiler en belirgin olarak West sendromunda görülmektedir(19,24,70,72).

Olguların Vigabatrin'le birlikte kullanacağı ilaçları seçerken eğer Valproat alıyorsa Vigabatrin'in de GABA-T inhibitörü olduğunu düşündüğümüz için Valproat ile birlikte vermenin anlamlı olmadığı düşüncesiyle Valproatı Vigabatrin ile değiştirme gibi bir eğilimimiz vardı. Literatür bilgileri ışığında Vigabatrin'in sadece Fenitoin'in kan düzeylerinde % 20 civarında bir düşmeye neden olduğu, diğer antikonvülsan ilaçların kan düzeylerinde belirgin biokimyasal değişiklikler yapmadığı biliniyordu(102). Fenitoin alan olgumuz olmadığı için bu konuda fazla bir endişemiz yoktu. Karşılaşılan sorunlardan biri Valproat ile Vigabatrin'i birlikte alan olgular ve bu olguların ne olacağı idi. Zaman içinde Valproat ve Vigabatrin alan 4 olgudan 3'ünün nöbetlerinin tamamen durması dikkati çeken bir özellik gibi görünüyordu. Bu özellik 1992 sonlarında bulduğumuz bir yayın ile daha belirginleşti. Armijo JA ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada intraktabl epilepsili olgularda Valproat'a ilave edilen Vigabatrin'e verilen klinik cevapların, diğer kombinasyonlara göre daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (103) Valproat'ın gabaculin ve aminooxyasetik asit gibi GABA-T inhibitörleri ile birlikte bulunması halinde GABA miktarları iki etken maddenin ayrı ayrı etkilerinin toplamlarından daha az bulunmaktadır. Yani GABA-T inhibitörleri arasında muhtemel antagonistik etkiler bulunmaktadır. Fakat bu çalışmada Valproat ile Vigabatrin arasında böyle bir antagonizma bulunmamış, tersine agonist etkiler gözlenmiştir. Bu çalışmada trombosit GABA-T aktivitesinin önemi vurgulanmış ve Valproat alan hastalarda trombosit GABA-T aktivitesinin arttığı ve bu durumun plazma GABA konsantrasyonlarının yükselmesine sekonder olabileceği düşünülmüştür. Vigabatrin ile trombosit GABA-T aktivitesinin inhibe edildiği ve bu inhibisyonun Vigabatrin tedavisinin monitorizasyonunda kullanılabileceği vurgulanmıştır. Valproat'ın gerek parsiyel epilepsilerde yüksek doz kullanımının gerekse West Sendromu'nda 300 mg/kg/gün gibi dozlarda kullanımının tavsiye edilmesi ile, Valproat-Vigabatrin kombinasyonunda alınan başarılı sonuçlar arasında (her iki ilaç da GABA üzerinden etki ettikleri için) ilişkiler olduğunu düşündürmektedir.

Vigabatrinin yarılanma ömrünün 5-7 saat gibi kısa fakat GABA-T'ye irreversibl olarak bağlanan ilacın inhibisyon etkisinin 24 saat-ten uzun olmasından dolayı kan düzeylerine bakılmasının fazla bir önemi- nin olmadığı belirtilmiştir.

Yan etkileri içinde çocukluk çağında ön planda hırçınlık ve huzursuzluk olduğu vurgulanmıştır(90,91,92). Bizim olgularımızdan birin- de böyle bir bulguya rastlanmıştır. 2 olguda, özellikle ilaç başlandığı sırada gözlenen uyku hali, doz azaltılınca bir hafta kadar devam ettikten sonra düzelmiştir. Bir olguda belirtilen saç dökülmesi ve bir olguda belirtilen transaminazlarda yükselme gibi yan etkiler literatürde rastlanmamıştır. Saç dökülmesi daha çok Valproat alan hastalarda rastlanmaktadır. Vigabat- rin kullanımı sırasında transaminazlardan özellikle SGOT'de düşmelerden bahsedilmektedir. Bizim olgumuzun yüksek transaminazlarının o sırada bir- likte aldığı karbamazepinle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

SONUÇLAR

Nöbetleri erken yaşlarda başlayan, organik beyin lezyonu, nörolojik bulguları olan, nöbetleri seriler halinde gelip status gelişen olgular yetkili ünitelerce enerjik bir biçimde takip ve tedavi edilmelidir. Böylece nöropsikolojik performansları daha iyi düzeylerde seyredecek ve intraktabl epilepsi hastalığının gelişmesi ve oranı düşürülebilecektir.

Çocukluk çağı epilepsilerinde ön planda rol oynayan West Sendromu'nda Vigabatrin en azından % 50 olguda nöbetleri kontrol altına almakta ve muhtemelen gelişecek olan en kötü prognozlu epilepsilerden Lennox-Gastaut Sendromu'nun oluşmasını engelleyebilecektir. LGS olgularının % 20-25'i Vigabatrin tedavisinden fayda görebileceklerdir. Ayrıca bizim olgularımızın kısıtlı sayıda olmasına rağmen, literatür çalışmalarında kriptogenetik parsiyel epilepsi olgularında olumlu sonuçlardan bahsedilmektedir. Vigabatrin dozunun 80-100 mg/kg/gün düzeylerinde olmasının daha uygun olabileceği kanısındayız. Çocukluk çağında hırçınlık, huzursuzluk, geçici uyku halleri daha sık görülen yan etkiler olup önemli bir sorun teşkil etmemektedir.

Tüm bunların ötesinde oldukça zor tedavi edilen gruplardan alınan başarılı sonuçların ışığında Vigabatrin, epilepsi dünyasında monoterapi ve ilk tercih edilecek ilaçlar sıralamasında yerinin belirlenmesi beklenmektedir.

K A Y N A K L A R 

- 1- Reynolds E, Elwes RD, et al: Why does epilepsy become intractable? Lancet 1983; 2:952-954.
- 2- Loiseau P. Intractable epilepsy: Prognostic evaluation. In: Schmidt D, Morselli PL. (eds). Intractable Epilepsy: Experimental and Clinical Aspects. New York: Raven Press, 1986:227-236.
- 3- Apak S: Pediatrik Epileptoloji, İstanbul: Sanal Basımevi, 1986.
- 4- Aicardi J: Clinical approach to the management of intractable epilepsy. Dev Med Child Neurol 1988; 30:429-440.
- 5- Connelly JF: Vigabatrin. Ann Pharmacother 1993; 27:197-204.
- 6- Lennart G: Potential antiepileptic drugs: Lamotrigine. In: Levy R, Mattson R, et al. (eds). Antiepileptic Drugs. Third edition. New York: Raven Press, 1989: 947-953.
- 7- Jawad S, Richens A, et al: Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. Epilepsia 1989; 30(3):356-363.

- 8- Grant MS, Faulds D: Oxcarbazepine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in epilepsy trigeminal neuralgia and affective disorders. *Drugs* 1992; 43(6):873-888.
- 9- Oguni H, Olivier A, et al: Anterior callosotomy in the treatment of medically intractable epilepsies: A Study of 43 patients with a mean follow-up of 39 months. *Ann Neurol* 1991; 30:357-364.
- 10- Chugani HT, Shewman DA, et al: Positron emission tomography scanning in pediatric epilepsy operation: UCLA experience in 84 patients. *Ann Neurol* 1991; 30:483.
- 11- Goodman RN, Williamson PD, et al: Interhemispheric commissurotomy for congenital hemiplegics with intractable epilepsy. *Neurology* 1985; 35:1351.
- 12- Meyer FB, Marsh WR, et al: Temporal lobectomy in children with epilepsy. *J Neurosurg* 1986; 64:371.
- 13- Juul-Jensen P: Epidemiology of intractable epilepsy. In Schmidt D, Morselli PL. (eds). *Intractable Epilepsy: Experimental and Clinical Aspects*. New York: Raven Press, 1986:5-11.
- 14- Brodie MJ: Established anticonvulsants and treatment of refractory epilepsy. *Lancet* 1990; 11:350-354.
- 15- Schmidt D, Richter K: Alternative single antiepileptic drug therapy for refractory epilepsy. *Ann Neurol* 1986; 19:85-87.
- 16- Mikati M: The newer antiepileptic drugs: Carbamazepine and Valproic acid. *Pediatr Ann* 1991; 20(1):34-40.

- 17- Ohtsula Y, Amono R, et al: Treatment of intractable childhood epilepsy with high-dose valproate. *Epilepsia* 1992; 33(1):158-164.
- 18- Cavuzzuti GB, Ferrari P, et al: Follow up study of 482 cases with convulsive disorders in the first year of life. *Dev Med Child Neurol* 1984; 26, 425-437.
- 19- Ito M, Okuno T, et al: ACTH therapy in infantile spasms: Relationship between dose of ACTH and initial effect or long-term prognosis. *Pediatr Neurol* 1990; 6:240-4.
- 20- Fenichel GM: *Clinical Pediatric Neurology: A signs and Symptoms Approach* 2nd Edition. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1993.
- 21- Snead OC III: Treatment of infantile spasms. *Pediatr Neurol* 1990; 6:147-150.
- 22- Velez A, Dulac O, et al: Prognosis seizure control in infantile spasms preceded by other seizures. *Brain Dev* 1990; 12:306-309.
- 23- Hrachovy RA, Glaze DG, et al: A Retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms. *Epilepsia* 1991; 32:212-214.
- 24- Scher MS, Painter MJ, et al: EEG diagnosis of neonatal seizures: Clinical correlations and outcome. *Pediatr Neurol* 1989; 5:17-24.
- 25- Todt H: The late prognosis of epilepsy in childhood. Results of a prospective follow up study. *Epilepsia* 1984; 25:137-144.
- 26- Aicardi J: Epileptic encephalopathies of early childhood. *Curr Op Neurol Neurosurg* 1992; 5:344-348.

- 27- Guerrini R, Dravet C, et al: Epilepsy and focal gyral anomalies detected by MRI: Electroclinico-morphological correlations and follow-up. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34:706-718.
- 28- Ernes RD, Johnson AL, et al: The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. *N Engl J Med* 1984; 311(15):944-947.
- 29- Betts T: Pseudoseizures: Seizures that are not epilepsy. *Lancet* 1990, 336:163-164.
- 30- Chadwick D: Diagnosis of epilepsy *Lancet* 1990; 336:291-295.
- 31- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia* 1989; 30(4):389-399.
- 32- Gram L: Epileptic seizures and syndromes. *Lancet* 1990; 336:161-162.
- 33- Battaglia A, Ferrari AN et al: Double-blind placebo controlled trial of Flunarazine as add-on therapy in refractory childhood epilepsy. *Brain Dev* 1991; 13:217-222.
- 34- Pasquet EG, Scaremelli A, et al: Double blind, placebo controlled, cross over trial of Progabide as add-on therapy in epileptic patients. *Epilepsia* 1991; 32(1):133-139.
- 35- Hart YM, Sander JW, AS et al: Flumazenil as an antiepileptic agent. *Lancet* 1991; 337 (8743): p:744.
- 36- Porter JR: Mechanisms of action of new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1989; 30 (suppl 1):S29-S34.
- 37- Silvenius J, Kälviäinen R, et al: Double blind study of Gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia* 1991; 32(4):539-542.

- 38- Sachdeo R, Kramer LD, et al: Felbamate monotherapy: Controlled trial in patients with partial onset seizures. *Ann Neurol* 1992; 32:386-392.
- 39- Trenite DGAKN, Boas WE, et al: Preliminary assesment of the efficacy of Org 6370 in photosensitive epileptic patients: Paradoxical enhancement of photosensitivity and precaution of myoclonic seizures. *Epilepsia* 1992; 33(1)135-145.
- 40- Löscher W, Hodenberg A, et al: Ralitoline: a reevaluation of anticonvulsant profile and determination of active plasma concentrations in comparison with prototype antiepileptic drugs in mice. *Epilepsia* 1991; 32(4):560-568.
- 41- Kerr BM, Martinez-Lage JM, et al: Carbamazepine dose requirements during Stiripentol therapy: Influence of cytochrome p.450 inhibition by Stripentol. *Epilepsia* 1991; 32(2):267-274.
- 42- Grant SM, Hal RC: Vigabatrin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in epilepsy and disorders of motor control. *Drugs* 1991; 41(6) 889-926.
- 43- Hammond EJ, Wilder BJ: Minireview gamma vinyl GABA. *Gen Pharmac* 1985; 16(441-447).
- 44- Dichter MA: Cellüler mechanisms of epilepsy and potential new treatment strategies. *Epilepsia* 1989; 30 (suppl 1), S:3-12.
- 45- Meldrum BS: Anatomy, physiology and pathology of epilepsy. *Lancet* 1990; 336:231-234.
- 46- Rey E, Pors G, et al: Pharmacokinetics of the individual enantiomers of vigabatrin (γ -Vinyl-GABA) in epileptic children. *Br J Clin Pharmac* 1990; 30:253-257.

- 47- Jacob JN, Hesse GW, et al: Synthesis, brain uptake and pharmacological properties of a glyceryl lipid containing GABA and the GABA-T inhibition γ -vinyl-GABA. *J Med Chem* 1990; 33:733-736.
- 48- Lippert B, Metcalf BW, et al: 4-Amino-hex-5-enoic acid, a selective catalytic inhibitor of 4-aminobutyric-acid aminotransferase in mammalian brain. *Eur J Biochem* 1977; 74:441-445.
- 49- Larsson OM, Gram L, et al: Differential effect of gamma-vinyl-GABA and valproate on GABA-transaminase from cultured neurons and astrocytes. *Neuropharmacology* 1986; 25:617-625.
- 50- Paulsen RE, Fonnum F: Regulation of transmitter γ -aminobutyric acid (GABA) synthesis and metabolism illustrated by the effect of γ -vinyl-GABA and hypoglycemia. *J Neurochem* 1988; 50:1151-1157.
- 51- Schechter PJ, Tramier Y, et al: Audiogenic seizure protection by elevated brain GABA concentration in mice: effects of γ -acetylenic GABA and γ -vinyl GABA, two irreversible GABA-T inhibitors. *Eur J Pharmac* 1977; 45:319-328.
- 52- Grau L, Larsson OM, et al: Effects of valproate, vigabatrin and aminooxyacetic acid on release of endogenous and exogenous GABA from cultured neurons. *Epilepsy Res* 1988, 2:87-95.
- 53- Gale K: GABA in epilepsy: The pharmacologic basis. *Epilepsia* 1989; 30 (Suppl. 3): S1-S11.
- 54- Rak IW, Lothman EW: Electrophysiologic effects of acute and chronic gamma-vinyl-GABA on GABA mediated inhibition in the rat hippocampus. *Neurology* 1988; 38 (suppl 1):240.
- 55- Halonen T, Pitkanen A, et al: Effect of vigabatrin on the electroencephalogram in rats. *Epilepsia* 1992; 33(1):122-127.

- 56- Neal MJ, Shah MA: Development of tolerance to the effects of vigabatrin (γ -vinyl-GABA) on GABA release from rat cerebral cortex, spinal cord and retina. *Br J Pharmac* 1990; 100:324-328.
- 57- Loscher W, Frey HH: One to three day dose intervals during subchronic treatment of epileptic gerbils, with γ -vinyl GABA anticonvulsant efficacy and alternations in regional brain GABA levels. *Eur J Pharmac* 1987; 143:335-342.
- 58- Sander JWAS, Hart YM: Vigabatrin and behavior disturbances *Lancet* 1990; 335:57.
- 59- Riekkinen PJ, Pitkanen A, et al: Specificity of vigabatrin for the GABAergic system in human epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30 (Suppl 3):S18-S22.
- 60- Schechter PJ, Hanke NFJ, et al: Biochemical and clinical effects of γ -vinyl-GABA in patients with epilepsy. *Neurology* 1984; 34:182-186.
- 61- Lloyd KG, Bossi L, et al: Alterations of GABA-mediated synaptic transmission in human epilepsy. In: Delgado-Escueta AV, Ward DA, et al. (eds). *Advances in Neurology*. New York: Raven Press, 1986; 44:1033-1043.
- 62- Ben Menachem E: Pharmacokinetic effects of vigabatrin on cerebrospinal fluid amino acids in humans. *Epilepsia* 1989; 30 (Suppl.3) S12-S14.
- 63- Rimmer E, Kongola G., et al: Inhibitor of the enzyme, GABA-aminotransferase in human platelets by vigabatrin, a potential antiepileptic drug. *Br J Clin Pharmac* 1988; 25:251-259.

- 64- Boltan JB, Rimmer E, et al: The effects of vigabatrin on brain and platelet GABA-transaminase activities. *Br J Clin Pharmac* 1989; 27:35S-42S.
- 65- Liu Z, Seiler N, et al: Potentiation of γ -vinyl GABA (vigabatrin) effects by glycine. *Eur J Pharmac* 1990; 182:109-115.
- 66- Schechter PJ, Syoerdsma A: Clinical relevance of measuring GABA concentrations in cerebrospinal fluid. *Neurochem Res* 1990; 4:419-423.
- 67- Halonen T, Pithanen A, et al: Administration of vigabatrin (γ -vinyl- γ -Aminobutyric acid) affects the levels of both inhibitory and Excitatory amino acids in rat cerebrospinal fluid. *J Neurochem* 1990; 55:1870-1874.
- 68- Miller JW, McKean AC, et al: Functional anatomy of pentylenetetrazol and electroshock seizures in the rat brain stem. *Ann Neurol* 1987; 22:615-621.
- 69- Stevens JR, Phillips I, et al: γ -vinyl GABA in endopiriform area suppresses kindled amygdala seizures. *Epilepsia* 1988; 29:404-411.
- 70- Ben-Menachem E, Treiman DM: Effect of γ -vinyl-GABA on interictal spikes and sharp waves in patients with intractable complex partial seizures. *Epilepsia* 1989; 30:79-83.
- 71- Hammond EJ, Wilder BJ: Effects of gamma-vinyl-GABA on the human electroencephalogram. *Neuropharmacology* 1985; 24:975-984.
- 72- Mervaala E, Partenen J, et al: Electrophysiologic effects of γ -vinyl-GABA and carbamazepine. *Epilepsia* 1989; 30:189-193.

- 73- Liegeois-Chavvel C, Merguis P, et al: Effects of long-term vigabatrin on somatosensory - evoked potentials in epileptic patients. *Epilepsia* 1989; 30 (suppl.3):S23-S25.
- 74- Frish-Holmberg M, Kerth P, et al: Effect of food on the absorption of vigabatrin. *Br J Clin Pharmac* 1989; 27:23S-25S.
- 75- Schechter PJ: Clinical pharmacology of vigabatrin. *Br J Clin Pharmac* 1989; 27:19S-22S.
- 76- Pithänen A, Matialinen R, et al: Levels of total γ -aminobutyric acid (GABA) free GABA and homocarnosine in cerebrospinal fluid of epileptic patients before and during γ -vinyl-GABA (vigabatrin) treatment. *J Neurol Sci* 1988; 88:83-93.
- 77- Butler WH: The neuropathology of vigabatrin. *Epilepsia* 1989; 30 (suppl. 13) S15-S17.
- 78- Chiron C, Dulac D, et al: Magnetic resonance imaging in epileptic children treated with γ -vinyl-GABA (vigabatrin). *Epilepsia* 1989; 30:736.
- 79- Silvenius J, Paljarvi L, et al: Vigabatrin (γ -vinyl-GABA): Neuropathologic evaluation in five patients. *Epilepsia* 1993; 34(1):193-196.
- 80- Ben-Menachem E, Nordborg C, et al: Case report of surgical brain sample after 2^{1/2} years of vigabatrin therapy. *Epilepsia* 1988; 29(5):699.
- 81- Remy C, Beaumont D: Efficacy and safety of vigabatrin in the long term treatment of refractory epilepsy. *Br J Clin Pharmac* 1989; 27:125S-129S.

- 82- Browne TR, Mattson RH, et al: Vigabatrin for refractory complex partial seizures multicenter single-blind study with long-term follow-up. *Neurology* 1987; 37:184-189.
- 83- Matialinen R, Pitkänen A, et al: Effect of vigabatrin on epilepsy in mentally retarded patients: a 7-month follow-up study. *Neurology* 1988; 38:743-747.
- 84- Browne TR, Mattson RH, et al: A multicenter study of vigabatrin for drug resistant epilepsy. *Br J Clin Pharmac* 1989; 27:95S-100S.
- 85- Tassinani CA, Michelucci R, et al: Double-blind study of vigabatrin in the treatment of drug-resistant epilepsy. *Arch Neurol* 1987; 44:907-910.
- 86- Mumford JP, Dom M: Meta analysis of European placebo controlled studies of vigabatrin in drug resistant epilepsy. *Br J Clin Pharmac* 1989; 27:101S-107S.
- 87- Michelucci R, Tassinani CA: Response to vigabatrin in relation of seizure type. *Br J Clin Pharmac* 1989; 27:119S-124S.
- 88- Remy C, Beamont D: Efficacy and safety of vigabatrin in the long-term treatment of refractory epilepsy. *Br J Clin Pharmac* 1989;27:125S-129S.
- 89- Dam M: Long term evaluation of vigabatrin (Gamma vinyl GABA) in epilepsy. *Epilepsia*. 1989; 30 (Suppl.3):S26-S30.
- 90- Luna D, Dulac O, et al: Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsies: a single-blind placebo controlled study. *Epilepsia* 1989; 30(4) 430-437.

- 91- Livingstone JH, Beaumont D, et al: Vigabatrin in the treatment of epilepsy in children. *Br J Clin Pharmac* 1989; 27:109S-112S.
- 92- Gibbs JM, Appleton RE, et al: Vigabatrin in intractable childhood epilepsy: a retrospective study. *Pediatr Neurol* 1992; 8:338-40.
- 93- Chiron C, Dulac O, et al: Vigabatrin in infantile spasms. *Lancet* 1990; 335:363-364.
- 94- Treiman DM: Gamma vinyl GABA: current role in the management of drug resistant epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30 (suppl 3):S31-S35.
- 95- Graves NM, Leppih IF: Antiepileptic medications in development. *DICP. Ann Pharmacother* 1991; 25:978-986.
- 96- Sivenius J, Ylinen A, et al: Vigabatrin in drug-resistant partial epilepsy. A 5-year follow-up study. *Neurology* 1991; 41:562-565.
- 97- Pitkänen A, Ylinen A, et al: Long-term antiepileptic efficacy of vigabatrin in drug-refractory epilepsy in mentally retarded patients. A 5-year follow-up study. *Arch Neurol* 1993; 50:24-29.
- 98- Browne TR, Mattson RH, et al: Multicenter long-term safety and efficacy study of vigabatrin for refractory complex partial seizures. An update. *Neurology* 1991; 41:363-364.
- 99- Sander JWAS, Trevisol PCT, et al: Evaluation of vigabatrin as an add-on drug in the management of severe epilepsy. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:1008-1010.
- 100- Reynolds EH: Vigabatrin. Rational treatment for chronic epilepsy. *BMJ* 1990; 300:277-278.

- 101- Harvengt C: Drugs recently released in Belgium bopindolol-vigabatrin. *Acta Clin Belg* 1991; 46.5:345-348.
- 102- Rimmer EM, Richens A: Interaction between vigabatrin and phenytoin. *Br J Clin Pharmac* 1989; 27:27S-33S.
- 103- Armijo J, Arteaga R, et al: Coadministration of vigabatrin and valproate in children with refractory epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15:459-469.



EK 1

Epilepsilerin, epileptik sendromların ve bunlara bağlı konvulsif bozuklukların 1989 uluslararası sınıflaması(31).

I. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel)**1.1. İdiopatik (primer)**

- Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi
- Oksipital paroksizmal selim çocukluk çağı epilepsisi
- Primer okuma epilepsisi

1.2. Semptomatik (sekonder)

- Temporal lob epilepsileri
- Frontal lob epilepsileri
- Parietal lob epilepsileri
- Oksipital lob epilepsileri
- Çocukluk çağı kronik progresif epilepsi parsialis kontinua'sı
- Belirli aktivasyon yöntemleri ile uyarılan epilepsiler

1.3. Kriptogenetik

III. Generalize epilepsiler ve sendromlar

2.1. İdiopatik

- Selim neonatal familier konvülsiyonlar
- Selim neonatal konvülsiyonlar
- Süt çocuğunun selim miyoklonik epilepsisi
- Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
- Juvenil absans epilepsi
- Juvenil miyoklonik epilepsi (impulsive petitmal)
- Uyanırken grand mal konvülsiyonlu epilepsi

2.2. Kriptogenetik ve/veya semptomatik

- West sendromu
- Lennox-Gastaut sendromu
- Miyoklonik astatik konvülsiyonlu epilepsi
- Miyoklonik absanslı epilepsi

2.3.1. Non spesifik etyoloji

- Erken miyoklonik ansefalopati
- Supresyon burstlu erken infansil epileptik ansefalopati
- Diğer semptomatik generalize epilepsi

2.3.2. Spesifik sendromlar

III. Fokal ve Generalize olduğu tam belirlenemeyen epilepsiler ve sendromlar

3.1. Generalize ve fokal konvülsiyonlular

- Neonatal konvülsiyonlar
- Süt çocuğunun ciddi miyoklonik epilepsisi
- Yavaş dalgalı uyku sırasında devamlı diken dalgalı epilepsi
- Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner S.)
- Diğer belirlenemeyen epilepsiler

3.2. Generalize veya fokal konvülsiyon özelliği olmayanlar

IV. Özel Sendromlar

4.1. Duruma bağlı konvülsiyon

- Febril konvülsiyonlar
- İzole konvülsiyon veya izole status epileptikus
- Akut semptomatik konvülsiyonlar (ilaç, alkol, eklampsi, nonketotik hiperglisinemi)

