

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

EK TEDAVİ OLARAK LEVETİRASETAM ALAN DİRENÇLİ
EPİLEPSİ HASTALARINDA NÖBETSİZLİĞİ BELİRLEYEN
ETKENLERİN GERİYE DÖNÜK ARAŞTIRILMASI

Dr. NURSEN MUTLU
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2011

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

EK TEDAVİ OLARAK LEVETİRASETAM ALAN DİRENÇLİ
EPİLEPSİ HASTALARINDA NÖBETSİZLİĞİ BELİRLEYEN
ETKENLERİN GERİYE DÖNÜK ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Seher Naz YENİ

Dr. Nursen MUTLU

İSTANBUL 2011

Etik Kurul Onayının tarih ve Numarası: 07.09.2010/CTF Etik Kurul Proje No: 27258

ÖNSÖZ

Öncelikle tezim süresince konuya hakim bakış tarzı ile tecrübesini benimle paylaşan ve gerek insani, gerekse bilimsel açıdan çok şey öğrendiğim danışmanım değerli hocam sayın Prof. Dr. Naz Yeni'ye en samimi teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince engin deneyimleri ve bilgi birikimlerini bizimle paylaşan sayın hocam Nöroloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Güneş Kızıltan'a,

Epilepsi ve elektrofizyoloji konusunda bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşarak yol katetmemizi sağlayan değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Naci Karaağaç ve Prof. Dr. Çiğdem Özğara'ya ,

Asistanlığım süresince her konuda ilgi ve desteklerini hep üzerimde hissettiğim, sabır ve özveriyle tecrübelerini bize aktaran tüm hocalarıma ,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, yardımlarını esirgemeyen, tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemşire ve personeline ,

Tez çalışmam boyunca güler yüzleri ile motivasyonumu arttıran EEG Laboratuvarı çalışanlarına ,

Yaptıkları katkılar ve gösterdikleri ilgi için arkadaşlarım Gülsüm Akdeniz, Dr. Kadihan Yalçın ve Dr. Ender Güneş'e ,

Ayrıca, manevi desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan annem, babam ve kardeşime en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın bu konu üzerinde çalışacak araştırmacılara faydalı olması dileği ile.

Haziran 2011

Dr. Nursen MUTLU

ÖZET

Giriş: Pek çok epilepsi sendromunda faydalı yeni bir antiepileptik ilaç olan levetirasetam (LEV) özgül niteliklere sahiptir. İlginçtir ki, LEV ile tedavi edilen hastaların %90'ı, iki apayrı grupta sınıflandırılabilir: hastaların yaklaşık 1/3'üne denk gelen “öncül yanıtızlar”, ve “öncül yanıt verenler”. Bu ikili dağılım güçlü bir şekilde, oldukça sınırlı sayıda belirleyicinin famakotepkideki değişime katkıda bulunduğunu vurgulamaktadır. Fakat henüz bu beklenmedik duyarlılığı sergileyen hastaları tahmin yolu mevcut değildir. Bu araştırmada, LEV ile yapılan ek tedaviye beklenmedik bir şekilde cevap veren ilaca dirençli hastaları belirlemeye çalıştık ve ilaca cevap vermeyen hastalarla karşılaştırdık. Daha sonra, bu hasta gruplarını farklılaştıran klinik özellikleri karakterize ederek verilecek cevabın tahminini sağlayacak göstergeleri belirlemeye çalıştık.

Hastalar ve yöntem: LEV tedavisine tabi tutulmuş ve yaşları 16-78 arasında olan 110 dirençli epilepsi hastasının medikal kayıtlarını geriye dönük olarak değerlendirdik. 15 hasta yan etki (n:10), nöbetlerde artış (n:3) veya etkinliğin olmaması (n:2) nedeni ile analizlerin dışında bırakıldı. Cevabı, LEV başlanmasından sonra en az 6 ay süre ile: a) nöbetsiz, b) nöbet sıklığında %50'den fazla azalma, c) nöbet sıklığında %50'den az azalma veya nöbet kontrolünde gelişme olmaması ve d) balayı şeklinde sınıflandırdık.

Sonuçlar: Önceden dirençli olan 18 hasta (%18,9) LEV ile en az 6 ay boyunca nöbetsizlik ve 28'i (%29,5) nöbet sıklığında %50'den fazla azalma elde etmişti. Epilepsi süresi, yaş, cinsiyet, bazal nöbet sıklığı, önceki ve eşzamanlı AEİ sayısı ile LEV cevabı arasında ilişki saptanmadı. Nöbetsiz hastaların %72'sinde LEV dozu 1000 mg/gün veya daha azdı. Balayı grubundaki ortalama tolerans süresi $12,0 \pm 8,5$ ay (min 1,5-max 30 ay) idi. Post-travmatik epilepsi teşhisi istatistik olarak daha iyi bir sonuç verirken ($p=0,039$), TLE ve HS için karşıt bir yanıt gözlemlendi ($p=0,041$).

Yorum: Bu araştırma LEV'a tedavi yanıtını etkileyebilecek bazı klinik ve laboratuvar özellikler sunmaktadır. Ancak hasta sayısının azlığı ve çalışmanın retrospektif planlanması nedeni ile kesin kanıya varılamamıştır.

Anahtar sözcükler: Levetirasetam, cevap, nöbetsiz, dirençli epilepsi.

ABSTRACT

Introduction: Levetiracetam (LEV), a newer antiepileptic drug useful for several epileptic syndromes, has specific characteristics. It is interesting, %90 of patients treated with LEV can be classified into two distinct groups: “a priori non-responders” accounting for approximately 1/3 of patients, versus “primary responders”. This dichotomous distribution strongly emphasizes that a very limited number of determinants contribute to the variance of pharmacoresponse. But as yet there is no way of predicting these unexpectedly responsive patients. In this study, we set out to identify previously drug-resistant patients who had demonstrated unexpected responsiveness to add-on therapy with LEV, and compared these to patients who had not responded to the drug. We then attempted to identify any predictors of response by characterising the clinical features that differentiated these groups of patients.

Methods: We retrospectively evaluated medical records of 110 patients aged 16-78 years with refractory epilepsy exposed to LEV. 15 patients were excluded from the statistical analyses due to adverse effects (n:10), worsening of their seizure control (n:3) or lack of efficacy (n:2). We classified response into a) seizure-free, b) greater than %50 reduction in seizure frequency and c) less than %50 reduction in seizure frequency or no improvement of seizure control for a minimum of 6 months after commencing LEV and d) honeymoon.

Results: 18 (%16,4) of the previously refractory patients had achieved seizure-freedom and 28 (%25,5) of them had reduction of seizure frequency greater than %50 for at least 6 months with LEV. The average tolerance duration of honeymoon group (n:22;%23,2) was $12,0 \pm 8,5$ months (min 1,5-max 30). The dose of LEV in %72 of seizure-free patients was 1000 mg/day or less. The duration of epilepsy, age, sex, baseline seizure frequency, number of previous and concomitant AEDs were not associated with response to LEV. The diagnosis of post-traumatic epilepsy was statistically associated with a better response ($p=0,039$) but, a contrary response was observed for TLE and HS ($p=0,041$).

Conclusion: The present study offers some clinical and laboratory features suggesting various response to LEV. But significantly larger and homogeneously phenotyped groups of patients in a prospective design need to be investigated to draw any firm conclusions.

Key words: Levetiracetam, response, seizure-free, refractory epilepsy.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO, GRAFİK VE ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİLEPSİ	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Etyoloji.....	4
2.1.5. Patogenez	4
2.1.6. Epilepsilerin sınıflandırılması	5
2.1.6.1. Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması	6
2.1.6.2. Epilepsilerin ve epilepsi sendromlarının sınıflaması	9
2.1.7. Tanı	12
2.1.8. Dirençli Epilepsi.....	12
2.1.9. Tedavi.....	14
2.1.9.1. Antiepileptik ilaçların etki mekanizması	15
2.2. LEVETİRASETAM.....	16
2.2.1. Molekül özellikleri	16
2.2.2. Etki mekanizması.....	17
2.2.3. Farmakolojik özellikleri	18
2.2.4. Endikasyonları.....	18
2.2.5. Yan etkileri.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
4. BULGULAR.....	24
4.1. Klinik ve Demografik Bulgular	24
4.1.1. Hastaların Genel Özellikleri ve Epilepsi Tanılarına İlişkin Veriler	24
4.1.2. Tedaviye İlişkin Veriler.....	27
4.1.2.1. LEV dışı AEİ Kullanımına Ait Özellikler	27
4.1.2.2. LEV Kullanımına Ait Özellikler.....	28
4.2. LEV Tedavisi Etkinliğinin Belirlenmesi	29
4.3. LEV Tedavisi Etkinliği ve Tahmini Prediktörlerinin Analizi	31
4.4. LEV Yan Etkileri.....	54
5. TARTIŞMA	56
6. REFERANSLAR.....	69

TABLO, GRAFİK VE ŞEKİL LİSTESİ

TABLolar

Tablo 1: Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması.....	7
Tablo 2: ILAE' nin epileptik sendromlar sınıflandırması.....	11
Tablo 3: LEV tedavisinin altı aydan önce kesilme nedenleri	24
Tablo 4: Hastaların demografik ve epilepsi sınıflamasına ait özellikler	25
Tablo 5: Olguların LEV tedavisine verdikleri cevaba göre dağılımı	30
Tablo 6: Balayı grubunun nöbetsizlik (tolerans) süresi	30
Tablo 7: Cinsiyet ve LEV etkinliği	31
Tablo 8: Yaş ve LEV etkinliği	32
Tablo 9: Epilepsi süresi ve LEV etkinliği	32
Tablo 10: LEV kullanma süresi ve LEV etkinliği	32
Tablo 11: LEV tedavisinden önce kullanılan AEİ sayısı ve LEV etkinliği	34
Tablo 12: LEV başlama sırasına göre etkinlik	35
Tablo 13: LEV etkinliği ile LEV başlanma sırası arasındaki farklılıkların karşılaştırılması	35
Tablo 14: LEV ilacı ile eşzamanlı kullanılan AEİ sayısı ve LEV etkinliği	36
Tablo 15: LEV dozu ve LEV etkinliği	37
Tablo 16: LEV ile eşzamanlı kullanılan diğer AEİ' lar ve LEV etkinliği	38
Tablo 17: Tedavide kullanılan AEİ kombinasyonlarının LEV etkinliğine göre dağılımı	39
Tablo 18: LEV tedavisi başlanmadan önceki ortalama nöbet sayısı ve etkinliği.....	41
Tablo 19: Hastaların belirlenen nöbet tipleri ve LEV yanıtları.....	42
Tablo 20: Hastalardaki nöbet tiplerinin LEV etkinliğine göre farklılıkları	42
Tablo 21: Epilepsi sınıflamasına göre LEV etkinlik dağılımı	43
Tablo 22: Parsiyel ve jeneralize epilepsili hastalarda LEV etkinliğinin karşılaştırılması	44
Tablo 23: Epilepsi etyolojisi ve LEV etkinliğinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 24: Jeneralize idiyopatik ve jeneralize semptomatik epilepsili hastalarda LEV etkinliğinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 25: Epilepsilerin ve epileptik sendromların LEV etkinliğine göre dağılımı...	46
Tablo 26: Parsiyel epileptik sendromlarda LEV etkinliğinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 27: Semptomatik etyolojilerin LEV etkinliğine göre dağılımı	49

Tablo 28: Etiyolojisi HS olan hastalar ile HS dışı semptomatik ve kriptojenik etiyojili hastalarda LEV etkinliğinin karşılaştırılması	50
Tablo 29: Etiyolojisi postravmatik olan hastalar ile postravmatik dışı semptomatik ve kriptojenik etiyojili hastalarda LEV etkinliğinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 30: Semptomatik etiyojisi HS olan ve olmayan hastalarda LEV etkinliğinin karşılaştırılması	52
Tablo 31: Semptomatik etiyojisi postravmatik olan ve olmayan hastalarda LEV etkinliğinin karşılaştırılması.....	53

GRAFİKLER

Grafik 1: Hastaların epilepsi sınıflamasına göre dağılımı	25
Grafik 2: Epileptik sendromların dağılımı.....	26
Grafik 3: Semptomatik etiyoji dağılımı	26
Grafik 4: Nöbet sıklıklarına göre hastaların dağılımı	27
Grafik 5: LEV ile eş zamanlı alınan AEİ sayısının dağılımı	27
Grafik 6: LEV tedavisinden önce kullanılan AEİ sayısının dağılımı	28
Grafik 7: LEV doz dağılımı	28
Grafik 8: LEV kullanım sürelerine göre hastaların dağılımı	29
Grafik 9: Olguların LEV tedavisine verdikleri cevaba göre dağılımı (1.analiz grubu).....	29
Grafik 10: Olguların LEV tedavisine verdikleri cevaba göre dağılımı (2.analiz grubu)	30
Grafik 11: Olguların LEV tedavisine verdikleri cevaba göre dağılımı (3.analiz grubu)	31
Grafik 12: LEV etkinliğine göre hastaların LEV kullanma süresi ortalamaları	33
Grafik 13: LEV etkinlik gruplarının LEV kullanım sürelerine göre dağılımları.....	34
Grafik 14: LEV başlanma sırası ve LEV etkinliğinin değerlendirilmesi (Tek yönlü varyans analizi).....	35
Grafik 15: LEV tedavisi ile eşzamanlı kullanılan AEİ sayısının LEV etkinliğine göre dağılımı.....	36
Grafik 16: LEV dozunun LEV etkinliğine göre dağılımı	37
Grafik 17: Nöbetsiz hastaların LEV doz dağılımı	37
Grafik 18: LEV ile eşzamanlı kullanılan AEİ dağılımı	38
Grafik 19: LEV etkinlik gruplarının hastaların LEV tedavisinden önceki nöbet sıklığına göre dağılımı	40

Grafik 20: Hastaların belirlenen nöbet tipleri ve LEV yanıtlarının dağılımı.....	41
Grafik 21: Parsiyel ve Jeneralize epilepsilerde LEV etkinlik dağılımı	43
Grafik 22: Epilepsi etyolojisine göre LEV etkinlik dağılımı.....	44
Grafik 23: Lokalizasyonla ilişkili epilepsilerin LEV etkinliğine göre dağılımı	47
Grafik 24: Semptomatik etyolojisi HS olan ve olmayanlar ile kriptojenik etyolojili hastaların LEV etkinliğine göre dağılımı	50
Grafik 25: Semptomatik etyolojisi posttravmatik olan ve olmayanlar ile kriptojenik etyolojili hastaların LEV etkinliğine göre dağılımı	51
Grafik 26: LEV Yan Etki Dağılımı.....	54
Grafik 27: Yan Etki Doz dağılımı.....	55
Grafik 28: Yan etkilerin LEV etkinlik gruplarında görülme sıklığı	55

ŞEKİLLER

Şekil 1: Levetirasetam'ın kimyasal yapısı.....	16
Şekil 2: Levetirasetam molekülü	16
Şekil 3: Levetirasetamın hücresel düzeyde etki mekanizması	17

KISALTMALAR

AEİ	Antiepileptik ilaç
BPN	Basit parsiyel nöbet
BRX	Barbeksaklon
CBZ	Karbamazepin
CLB	Klobazam
CLZ	Klonazepam
EEG	Elektroensefalogram
FLE	Frontal lob epilepsisi
GABA	Gaba amino butirik asit
GBP	Gabapentin
HS	Hipokampal skleroz
ILAE	International League against Epilepsy
IJE	İdiopatik jeneralize epilepsi
JAE	Juvenil absans epilepsi
JME	Juvenil miyoklonik epilepsi
JTKN	Jeneralize tonik klonik nöbet
KPN	Kompleks parsiyel nöbet
LEV	Levetirasetam
LTG	Lamotrijin
MDT	Multidrug Transporter
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NREM	Non Rapid Eye Movement
OXC	Okskarbazepin
OLE	Oksipital lob epilepsisi
PGB	Pregabalin
PHT	Fenitoin
PLE	Parietal lob epilepsisi
PME	Progresif miyoklonik epilepsi
PRM	Primidon
SSS	Santral sinir sistemi
SV2A	Sinaptik vezikül proteini 2A
TLE	Temporal lob epilepsisi
TPR	Topiramet
VPA	Valproik asit/Na Valproat

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uluslararası Epilepsi Derneği'ne (ILAE-International League Against Epilepsy) göre epilepsi; provoke olmadan en az 24 saat ara ile geçirilen iki veya daha fazla nöbetle karakterize kronik, paroksizmal bir durumdur (1). Epilepsi, toplumun %2'sini etkileyen, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık karşılaşılan kronik hastalıklardan ve nörolojik sorunlardan biri olup, gerek tek başına gerekse diğer hastalıklara eşlik eden bir semptom olarak morbiditeyi, mortaliteyi, iş verimini ve ülke ekonomisini olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır (2).

Klinisyen, epilepsi hastası ile karşılaşınca doğru tanının oluşturulmasına, etyoloji araştırılmasına, epilepsi ve nöbet sınıflamasına ve tedavi modeli oluşturulmasına yönelir. Geleneksel olarak epilepsi tedavisinde esas hedef, hastanın nöbetsiz olmasını sağlamak (epileptik odaktan deşarjların yayılmasını önlemek) ve hastanın yaşam kalitesini yüksek tutmaktır (3). Antiepileptik ilaçlarla nöbetlerin %70-80'nin kontrol altına alınabileceği bilinmekte ve genel olarak çalışmalar epilepsi hastalarının 1/3'de tedaviye direnç olduğunu göstermektedir (4). Tedaviye dirençli epilepsinin biyolojik temeli ise tam olarak ortaya konulamamıştır. AEİ'lara karşı yapısal ya da kazanılmış direnç birçok faktöre bağlı bir fenomen olarak kabul edilmekte ve farmakorezistans mekanizmalarının anlaşılması konusunda atılan adımların dirençli epilepsi tedavisinde önemli bir nokta olduğu düşünülmektedir (4,5). Epilepsi tedavisiyle ilgili klinik çalışmaların çoğu, dirençli epilepsilerde yeni AEİ'nin tedaviye eklenmesinin etkililiğini konu almıştır, fakat bu yeni ilaçların tedavide ancak ılımlı bir katkısı olmuş, yeni AEİ'lerin ilavesiyle hastaların ancak % 5-15'inde nöbetlerde azalma görülmüştür (6). Epilepsi hastalarında yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda yeni AEİ'lar, dirençli epilepsi tedavisinin temel amacı olan yan etki olmaksızın tam nöbetsizliğin sağlanması hedefine, nöbetsiz ve nöbet sıklığında % 50 ya da daha fazla azalma görülen hasta oranları düşük kalarak ulaşamamıştır. İkinci kuşak bir AEİ olan Levetirasetam (LEV), diğer yeni AEİ'larla karşılaştırıldığında daha yüksek başarı oranları sergilemiştir (7). 2000 yılında kullanıma giren LEV yapısal açıdan antiepileptiklere benzemeyen, özgün bir etkinlik profili sergileyen, etki spektrumu ve terapötik endeksi çok geniş olan bir ilaçtır. Farklı bir etki mekanizmasına sahiptir ve sinaptik vesikül proteini olan SV2A'ya bağlanarak sinaptik vesiküllerde bulunur. SV2A proteinine affinite gösteren

bileşenlerin, hayvanlardaki epilepsi tiplerinde nöbet karşıtı özellikler gösterdiği ortaya konmuş ve bu da ilacın antiepileptik etkisini bu mekanizma ile gerçekleştirdiğini göstermiştir (8).

LEV ile hem başlangıçta yapılan klinik çalışmalar, hem sonradan ortaya konulan klinik tecrübeler dirençli epileptik hastaların bazılarının LEV ile yapılan ek tedaviye oldukça duyarlı olduğunu ve nöbetsizliğin sağlanabileceğini ortaya koymuştur. Potansiyel olarak ilaca cevap verebilecek bu hastaların tahmin edilmesinde kullanılacak parametrelerin saptanması, önemli derecede klinik fayda sağlayabilir ve farmakodirenç ile ilişkili ek bilgi getirebilir. Bu hastaların erken tespiti diğer antiepileptik ilaçlarla yapılan gereksiz tedavi denemeleri, potansiyel ilaç toksisitelerini ve bazı hastalarda epilepsi cerrahisine gerek duyulmasını engelleyebilir.

Bu çalışmada, mevcut antiepileptik tedavilerine LEV eklenmesi ile nöbet kontrolü sağlanan dirençli epilepsi hastaları, tedaviye yanıtız hastalarla kıyaslanarak klinik özellik farklılıkları, tedaviye verilen yanıt ve nöbet kontrolünü belirleyen etkenlerin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

2.1.1. Tanım

Epileptik nöbet, santral sinir sistemindeki bir nöron veya nöron grubunun anormal, aşırı, hipersenkronize elektriksel deşarjlarının klinik olarak bilişsel, duyuşsal, otonomik, motor, psişik belirtilerle şekillenen ani ve geçici bir durum olarak tanımlanır (1,9,10). Epilepsi ise iki ya da daha fazla provoke olmadan ortaya çıkan afebril nöbet şeklinde tanımlanır ve değişik nedenlerle beyinde nöronal hücrelerin anormal elektriksel boşalımıyla ortaya çıkan, kronik serebral disfonksiyon durumudur (1). Beyin yapılarının veya sistemik metabolik bir bozukluğun sebep olduğu akut semptomatik nöbetler, febril nöbetler ve yenidoğan nöbetleri epilepsi tanımını dışında tutulurlar (10).

2.1.2. Tarihçe

Epilepsi, uzun süre kutsal hastalık olarak kabul edilmiştir; aynı zamanda bu hastalığa tanrıların neden olduğuna ve doğaüstü güçlerle tedavi edilmesi gerektiğine inanılmıőtır (11). Hippocrates (460–375 M.Ö) kitabında, epilepsinin kutsal bir hastalık olmadığını, beyinden kaynaklanan doğal bir hastalık olduğunu yazmıőtır. Hippocrates, beyindeki fazla olan soğuk balgamın damarlardaki sıcak kan aracılığı ile aőaęıya inmesi sonucu hastanın konuşma yeteneğini kaybettiğini, ağzından köpükler geldiğini, ellerinin kasıldığını, gözlerinin eğrildiğini, bağırsaklarının boşaldığını ve hastanın bayıldığını belirtmiőtir (12). İbn-i Sina (980-1037) ise, epilepsi nedeni olarak ön beyin ventrikülünü etkileyen bir hasarın olduğunu ve bu nedenle kiőinin dik şekilde ayakta kalmasının ve hareket etmesinin mümkün olmadığını ifade etmiőtir (12). İkinci yüzyılda Galen beyinden kaynaklanan idiyopatik nöbetleri ve vücudun herhangi bir bölgesinden kaynaklanan semptomatik nöbetleri tanımlamıőtır. Nihayet, Jackson 1873'te epileptik nöbeti "beynin gri maddesinin bir bölümünde zaman zaman, ani, hızlı ve tahmin edilemeyen deşarjlar" olarak tanımlamıőtır (13). Jackson'ın bu tanımlaması ile, epilepsi ile ilgili eskiden beri gelen yanlış fikirler ortadan kalkmıő ve modern epileptolojinin kapıları açılmıőtır. 1929 yılında Hans Berger EEG'yi keşfederek epilepsi fizyopatolojisine yeni boyutlar kazandırmıőtır (14).

2.1.3. Epidemiyoloji

Aktif epilepsi prevalansı gelişmiş ülkelerde 4-10/10000, gelişmekte olan ülkelerde 57/10000 olarak tespit edilmiştir. Epilepsi insidansı gelişmiş ülkelerde 40-70/100000 iken, gelişmekte olan ülkelerde 100-190/100000'e çıkmaktadır (15). Toplumun yaklaşık %1-5'inin hayatlarının herhangi bir döneminde en az bir kez nöbet geçirdiği belirlenmiştir. Epilepsi sıklığı yenidoğan döneminde en yüksek olup erişkin dönemlerde sıklık azalmakta ve yaşlılık döneminde yeniden yükselmektedir (10,16).

2.1.4. Etyoloji

Epileptik nöbetler etyolojik olarak idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. Epileptik hastaların %50'sinde nöbetlere sebep olabilecek herhangi bir neden bulunamaz ve bu hastalar idiyopatik epilepsi grubunu oluştururlar. Bu hastalarda genetik bir yatkınlık söz konusudur. Primer jeneralize epilepsiler ve çocukluk çağının iyi huylu parsiyel epilepsileri bu grupta yer alırlar. Semptomatik epilepsiler yapısal bir beyin lezyonuna veya biyokimyasal bir nedene sekonder olan epilepsilerdir. Geçirilmiş travmalar, hidrosefali, yer kaplayan lezyonlar, doğum travmaları, konjenital malformasyonlar, beyin damar hastalıkları, santral sinir sistemi enfeksiyonları, dejeneratif demiyelinizan hastalıklar, metabolik, toksik, nutrisyonel, endokrin bozukluklar, gibi çeşitli etyolojik faktörler semptomatik epilepsiye neden olur. Kriptojenik epilepsi altta yatan etyolojik bir faktörün düşünüldüğü ancak bunun saptanamadığı epilepsilerdir. Şu an için etyolojisi bilinmeyen semptomatik epilepsiler olarak kabul edilirler. Parsiyel epilepsilerin çoğunluğu bu grup içinde yer alırlar (10,16,17).

2.1.5. Patogenez

Epilepside altta yatan patofizyolojik mekanizmalar halen araştırılmaktadır. Epilepsi oluşum mekanizmalarına yaklaşım idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik epilepsiler için farklıdır. İdiyopatik epilepsilerde sadece santral sinir sistemini etkileyen ve anormal serebral elektriksel boşalmalara yol açan genetik geçişli bir neden sorumlu tutulmaktadır; bu hastalarda nörolojik ve nöroradyolojik bulgu genellikle saptanmaz (18,19).

Bugüne dek tanımlanmış epilepsi türlerinden 11'i ve epileptik sendrom, iyon kanal genlerindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan monogenetik hastalık olarak

tanımlanmıştır. Ayrıca birçok otozomal veya X'e bağlı genetik bozuklukların da farklı fenotipik özellikleri olan epilepsiye yol açtığı bilinmektedir (20). Semptomatik epilepsilerde ise genetik veya edinsel olarak ortaya çıkan serebral anatomide gösterilebilen bir patoloji mevcuttur (21).

Tanımlanan tüm bu patolojiler;

- Dendritik dallanmanın oluşumunu bozarak dikensi çıkıntıları ortadan kaldırırlar ve eksitator sinapsları akson tepeciğine yaklaştırabilirler.
- İyon kanallarında yeni bir organizasyona neden olabilirler.
- Sinaptik terminalleri tahrip ederek geriye kalan aksonların yeniden filizlenmesine ve nöronal senkronizasyona yol açacak tekrarlayıcı kollateral eksitasyonlara yol açabilirler (18).

Epileptogenez terimi, klinik belirti ile birlikte ya da herhangi bir klinik belirti olmaksızın elektroensefalografik olarak nöbet aktivitesinin kayıt edildiği, tekrarlayıcı olarak yeterli sayıda nöronun ateşlenmesine bağlı olarak nöbet aktivitesinin oluşması anlamına gelir (21); diğer bir deyişle, bir beyin hasarı sonrası beyindeki hücrel ve moleküler değişikliğe bağlı olarak eksitabilitenin artması ve tekrarlayıcı spontan nöbetlerin görülmesidir (22). Epileptogenesiste rolü olduğu kabul edilen hipotezler şunlardır:

- Nöronal reseptörlerin yeniden organize olarak dağılımlarının değişimi (up veya down regülasyon).
- GABA'erjik (Gama Amino Bütirik Asit) inhibisyonun epileptogenezi baskılamak yerine, paradoksal olarak fonksiyonel değişimler yaratması ve epileptik aktiviteyi arttırması (18).

2.1.6. Epilepsilerin sınıflandırılması

Epileptik hastaların izlenmesi, tedavilerinin planlanması ve prognozlarının takibi ve hekimler arasında ortak bir terminolojinin kullanılması amacı ile 1969 yılında Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (ILAE) tarafından bir sınıflama yapılmış ve 4 kez revize edilerek tüm dünyaca kabul edilen son şeklini almıştır. Bu sınıflamada epileptik nöbetler klinik ve EEG özellikleri ne göre sınıflandırılmıştır (23). Ancak bazı tür epilepsilerde birkaç tip nöbet bir arada görülebildiği gibi, bazı hastalarda

nöbetler daha kolay tedavi edilebilirken bazılarında tedaviye direnç görülebilmektedir. Bu nedenle hastalığın daha iyi tanımlanması için nöbet tipinden başka kriterleri de içeren bir sınıflandırma daha yapılmıştır. Bu amaçla 1985 yılında epileptik sendromların sınıflandırılması yapılmış ve 1989 yılında tekrar gözden geçirilerek Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması adını almıştır (24,25).

2.1.6.1. Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması

ILAE'nin 1981'de önerdiği *Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması* şu an için en yaygın kabul edilen sınıflamadır (Tablo1). Epileptik nöbetler klinik ve EEG özelliklerine göre parsiyel nöbetler ve jeneralize nöbetler olarak ayrılmıştır. Serebral korteksin bir bölgesine sınırlı nöronların aktivasyonu sonucu oluşan nöbetler parsiyel nöbetler olarak adlandırılırlar. Her iki hemisferden aynı anda simetrik olarak başlayan ve tüm serebral kortekse yayılan nöbetler ise jeneralize nöbetler olarak adlandırılırlar. Jeneralize nöbetlerde bilinç bozulabilir ve bu bozukluk ilk bulgu olabilir. İktal EEG bulguları başlangıçta bilateraldir ve muhtemelen tüm hemisferi kaplayan nöronal deşarjı yansıtmaktadır (23).

Parsiyel Nöbetler: Serebral korteksin bir bölgesine sınırlı olan nöronların aktivasyonu sonucu oluşan nöbetlerdir. Parsiyel nöbetler de bilinç bozukluğunun eşlik etmediği basit parsiyel nöbetler, bilinç bozukluğunun eşlik ettiği kompleks parsiyel nöbetler ve jeneralize nöbetlere ilerleyen sekonder jeneralize nöbetler olmak üzere ayrılırlar (26). Erişkin epilepsilerinin %75'ni parsiyel epilepsiler oluşturur ve bunların da büyük bir kısmı kompleks parsiyel epilepsidir. Parsiyel nöbetlerde rastlanan belirtiler nöbetin kaynaklandığı bölge hakkında önemli bilgiler verir. Basit parsiyel nöbetler motor, duyuşal, otonomik veya psişik belirtilerle seyredir. En sık rastlanan basit parsiyel nöbetler duyuşal ve motor bulgulu olanlardır. Basit parsiyel motor nöbetler bir ekstremitede fokal motor hareketler, başın bir yana dönmesi şeklinde olan versif nöbetler, konuşmanın aniden durması veya distonik postür şeklinde görülebilir. Fokal motor nöbetler başladığı bölgeye sınırlı kalabileceği gibi, epileptik aktivitenin başladığı kortikal alanda tek yönlü ilerlemesiyle vücut yarı sının her alanına sırasıyla yayılma sı ile oluşan "Jacksonian" nöbete dönüşebilir.

Somatosensoriyel veya özel duyuşal semptomlu basit parsiyel nöbetler karşı vücut yarısında iğnelenme, karıncalanma, ağrı, yanma, elektrik çarpması hissi, bir

Tablo 1- Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması

I. Parsiyel (fokal, lokal) nöbetler
A. Basit parsiyel nöbetler
1. Motor bulgulu
a. Jakson yürüyüşsüz fokal motor
b. Jakson yürüyürlü fokal motor
c. Versif
d. Postüral
e. Seslenme (ses çıkarma veya konuşmanın durması)
2. Somatik duyuşal veya özel duyuşal belirtili (karıncalanma, ışık çakmaları, vızıltı gibi basit varsanılar)
a. Somatik duyuşal
b. Görsel
c. İşitsel
d. Koku
e. Tat
f. Baş dönmesi
3. Otonomik belirti ve bulgulu (karındaki duyum, renk solması, yüz kızarması ve pupil genişlemesi)
4. Psişik belirtili. Nadiren bilinç bozukluğu olmadan görülür, sık olarak kompleks parsiyel nöbetler olarak yaşanıır
a. Disfazik
b. Dismnezik
c. Bilişsel
d. Duygudurum (korku, öfke)
e. Yanılsamalar (makropsi)
f. Yapılanmış varsanı (örneğin müzik)
B. Kompleks parsiyel nöbetler
1. Basit parsiyel başlangıcın ardından bilinç bozulması
a. A.1.-4.'deki basit parsiyel özelliklerin ardından bilinç bozulması
b. Otomatizmalı
2. Başlangıçtan itibaren bilinç bozulması
a. Yalnız bilinç bozulması
b. Otomatizmalı
C. Sekonder jeneralize olan parsiyel nöbetler
1. A'daki basit parsiyel nöbetlerin sekonder jeneralize olması
2. B'deki kompleks parsiyel nöbetlerin sekonder jeneralize olması
3. Basit parsiyel nöbetlerin kompleks parsiyel nöbete dönüşüp sekonder jeneralize olması
II. Jeneralize nöbetler
A. 1. Absans nöbetleri
a. Tek başına bilinç bozulması
b. Hafif klonik bileşenli
c. Atonik bileşenli
d. Tonik bileşenli
e. Otomatizmalı
f. Otonomik bileşenli
2. Atipik absans
a. A1'dekinden daha belirgin derecede değ işiklikler
b. Ani olmayan başlangıç ve bitiş olabilir
B. Myoklonik nöbetler
C. Klonik nöbetler
D. Tonik nöbetler
E. Tonik-klonik nöbetler
III. Sınıflanamayan epileptik nöbetler

vücut parçasını hareket ettirme isteği şeklinde hissedilirler. Ayrıca ışık çakmaları, skotom, amoroz, hemianopsi gibi vizüel semptomlar, işitsel, koku ve tat halüsinasyonları şeklinde de görülebilirler.

Otonomik belirtilerle seyreden nöbetlerde terleme, yüzde kızarma, kan basıncı değişiklikleri, solukluk, epigastrik duyular ve pupil değişiklikleri olabilir. Psikik belirtili nöbetler *deja vu*, *jamais vu* gibi bellek bozuklukları, korku, anksiyete gibi affektif bozuklukları içerir (10,16,17). Bellek bozukluklarının olduğu basit parsiyel nöbetlerin kompleks parsiyel nöbetlerden ayırımı güç olabilir.

Kompleks parsiyel nöbetler basit parsiyel nöbetleri takiben veya başlangıçta bilinç kaybı ile birlikte oluşabilir. Özellikle temporal lobdan ve daha az sıklıkla da frontal, parietal ve oksipital lobdan kaynaklanırlar. Epigastik duyum hissi şeklindeki otonomik auralar, ağız şapırdatma, çiğneme, yutkunma gibi yeme otomatizmaları; emosyonel durumu gösteren (özellikle korku) mimik otomatizmaları; sürtünme, kaşınma, düğme ilikleme, cep karıştırma, eşyaların yerini değiştirme gibi amaçsız veya karmaşık hareket otomatizmaları; yürüme otomatizmaları ve çeşitli sesler, cümleler gibi verbal otomatizmalar şeklinde görülebilir (27). Nöbetin başladığı hemisferin karşı tarafındaki kolda distonik postür sık görülen bir bulgudur. Nöbetler kısa sürelidir, postiktal konfüzyon ve amnezi görülür.

Jeneralize nöbetler: Başlangıçtan itibaren simetrik ve senkron olarak tüm korteksi tutan nöbetlerdir (10). Hastaların nörolojik muayenesi, laboratuvar ve radyolojik incelemeleri normaldir (28). Jeneralize nöbetler 6 alt gruba ayrılırlar.

Absans nöbetler belirgin motor manifestasyonlar olmaksızın, kısa süreli bilinç kaybıyla seyreden jeneralize nöbetlerdir. Başlangıcı ve sonu anidir. EEG’de normal zemin aktivitesi üzerinde düzenli ve yüksek amplitüdü, bilateral senkron ve simetrik 3 Hz’lik diken-dalgalar görülür. Sadece bilinç kaybı ile seyreden nöbetler basit absans nöbetlerdir. Bilinç kaybı ile beraber klonik, tonik, atonik ve otonomik belirtiler de görülebilir. Bu tip nöbetler ise atipik absans nöbetlerdir. EEG’leri farklı özellik gösterirler ve nöbetler daha uzun süreli, başlangıcı ve sonu belirsizdir.

Myoklonik nöbetler ani başlayan, jeneralize veya yüz, gövde ve bir ya da daha fazla ekstremitayla sınırlı kısa süreli şok benzeri kasılmalarla karakterizedir (27). Genellikle her iki üst ekstremitede görülmekle beraber nadiren tek taraflı da olabilir.

Şiddetli olduğunda hasta elindeki nesneyi düşürebilir. Çok kısa süreli olduğunda bilinç kaybı görülmeyebilir (10).

Tonik-klonik nöbetler en sık görülen jeneralize nöbet tipidir (29). Grand Mal olarak ta isimlendirilir. Kısa bir tonik kasılmanın ardından klonik kasılmalar ve sonrasında postiktal konfüzyon görülür.

Nöbet esnasında siyanoz, dil ısırma ve idrar-gaita inkontinansı görülebilir.

Klonik nöbetler jeneralize, asimetrik, düzensiz klonik kasılmalarla seyrederek, nadir görülür ve postiktal konfüzyon kısa sürer (30).

Tonik nöbetler bilinç bozukluğu ile beraber fleksör veya ekstansör kasların ani tonus artışı ile karakterizedirler. Bir dakikadan kısa sürerler.

Atonik nöbetler ise postural tonusun ani olarak azalması veya kaybı ile birlikte olan nöbetlerdir. Nöbetler çok kısa süreli oldukları için düşme atakları olarak isimlendirilirler. Bazen sadece başın düşmesi şeklinde görülebilirler. Sınıflandırılmayan nöbetler yetersiz ya da eksik bilgi nedeniyle sınıflandırılmamış veya şimdiye kadar tanımlanan kategorilere uymayan tüm nöbetleri içerir. Ritmik göz hareketleri, çiğneme, pedal çevirme, yüzme hareketleri, korku ve apne gibi infantlarda izlenen pek çok nöbet bu gruba girer (16).

2.1.6.2. Epilepsilerin ve epilepsi sendromlarının sınıflaması

Epilepsi bir hastada birden fazla nöbet tipi ile ortaya çıkabileceği gibi, nöbetlerin tedaviye cevabı hastadan hastaya farklılık gösterebilir. Bu yüzden nöbet tipinden başka kriterler içeren epilepsi sınıfı lamasına gereksinim duyulmuştur. Bu amaçla ILAE tarafından 1989'da Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının sınıflandırılması yapılmıştır (25). Bu sınıflamada nöbetlerin tipi, sıklığı, etyolojisi, başlangıç yaşı, epileptik odağın anatomik lokalizasyonu, altta yatan nörokimyasal mekanizmalar gibi kriterler kullanılmıştır (Tablo 2).

Bu sınıflamada epilepsiler ve epileptik sendromlar; fokal epilepsiler, jeneralize epilepsiler, fokal veya jeneralize olduğu belirsiz epilepsiler ve özel sendromlar olmak üzere 4 gruba ayrılırlar. Fokal ve jeneralize epilepsiler idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik epilepsiler şeklinde alt gruplara ayrılırlar.

Fokal epilepsiler nöbet orijininin belirli bir bölgeye lokalize olduğu bilinen epilepsilerdir. Fokal idiyopatik epilepsiler parsiyel nöbetlerle seyrederek ve EEG'de bir bölgeye lokalize anormal bulgular vardır. Anatomik bir lezyonun gösterilemediği,

yaşa bağımlı ve spontan remisyonların olabildiği çocukluk çağı epilepsileridir. Nörolojik muayene ve radyolojik görüntüleme normaldir. Nöbetler genellikle kısa süreli ve nadirdir ancak başlangıçta sık görülebilir ve genellikle adölesan dönemde durur. Ailede benign epilepsi öyküsü olabilir. EEG normal zemin aktivitesi ve yüksek voltajlı lokalize tekrarlayıcı dikenlerle karakterizedir. Bazen multifokal olabilir. Fokal anormallikler uyku ile artış gösterir (31).

Fokal semptomatik epilepsiler serebral kortekste harabiyete yol açan herhangi bir olaya bağlı ortaya çıkabilirler. Çocukluk çağında görülen ve sıklıkla rasmussen ensefaliti sonucu ortaya çıkan “epilepsia parsiyalis kontunia” bu tür epilepsilere bir örnektir. Nöbetler tipik olarak kümeler halinde gelir. Progresif hemiparezi ve entellektüel yıkım ile seyrederek.

Son yıllarda nöbetlerin video ve gelişmiş EEG yöntemleri ile monitörizasyonu, beyinde belirli anatomik lokalizasyonlardan kaynaklanan nöbetlerin daha iyi tanımlanmasını sağlamıştır. Lokalizasyona göre fokal semptomatik nöbetler temporal lob, parietal lob, frontal ve oksipital lob nöbetleri şeklinde sınıflandırılırlar (31).

Temporal lob epilepsileri adölesan ve erişkinlerdeki parsiyel nöbetlerin yaklaşık olarak 2/3'ünü oluşturur. Vakaların çoğu tedaviye dirençlidir. Epilepsi cerrahisine gönderilen hastaların çoğunluğunu dirençli temporal lob epilepsileri oluşturur. Cerrahi sonrası yapılan patolojik incelemede %60-80 oranında mezial temporal skleroz, özellikle de hipokampal skleroz bulunmaktadır (15,32). Basit parsiyel, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetlerle karakterizedir. Basit parsiyel nöbetler otonomik veya psişik semptomlarla ve özel duyuşsal fenomenle karakterizedir. Kompleks parsiyel nöbetler ise sıklıkla oroalimenter otomatizmayla devam eden motor arrestle başlar. Süresi ortalama 1-2 dakika olmakla beraber 10 dakikaya kadar uzayabilir. Postiktal konfüzyon sıklıkla oluşur.

Frontal lob nöbetleri sekonder jeneralizasyonla birlikte yada olmaksızın basit yada kompleks parsiyel nöbetler şeklindedir. Başlangıç ve bitişleri anidir, postiktal konfüzyon minimaldir. Nöbetler kısa süreli olup kümeler şeklinde gelirler. Geceleri görülmeye eğilimlidirler. Frontal lob nöbetleri bu bölgedeki suplamenter motor alan, singulat girus, anterior frontopolar, orbitofrontal, dorsolateral, operküler ve motor korteksten kaynaklanabilirler. Suplamenter motor alan nöbetleri konuşmanın aniden durması, baş ve gözlerin dönmesi ile birliktedir.

Pariyetal lob nöbetleri daha çok duyuşsal belirtilerle başlar ve tüm fokal epilepsilerin %5-6'sını oluştururlar (33). Genellikle basit parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerle karakterizedirler.

Oksipital lob nöbetleri ise fokal epilepsilerin çok küçük bir bölümünü oluştururlar. Klinik bulgular daha çok vizüel bulgular içerir. Bu nöbetler öne doğru yayılım gösterirler.

Tablo 2- ILAE' nin epileptik sendromlar sınıflandırması

1. Lokalizasyonla (parsiyel, fokal, lokal) ilişkili epilepsi ve sendromlar
 - 1.1. İdiyopatik (yaşla ilişkili başlangıç)
Sentrot temporal dikenli çocukluk çağı benign parsiyel epilepsisi
Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi, Primer okuma epilepsisi
 - 1.2. Semptomatik
Kronik progressif epilepsia parsialis continua (kojewnikow sendromu)
Özel tip presipitasyonlarla giden epilepsiler
Lokalizasyon veya etiolojiye dayalı diğer epilepsi ve sendromlar
 - 1.3. Kriptojenik
 2. Jeneralize epilepsi ve sendromlar
 - 2.1. İdiyopatik
Benign yenidoğan konvulziyonları, Çocukluk çağı benign myoklonik epilepsisi
Çocukluk çağı absans epilepsisi, Juvenil absans epilepsisi
Juvenil myoklonik epilepsi
Özel presipitasyonlarla karakterize epilepsiler (ör. Fotosensitif epilepsi)
 - 2.2. Kriptojenik / semptomatik
West sendromu, Lennox-Gestaud sendromu, Myoklonik astatik epilepsi,
Myoklonik absans epilepsi
 - 2.3. Semptomatik
 - 2.3.1. Nonspesifik etiyojili (ör. Erken myoklonik ensefalopati)
 - 2.3.2. Spesifik etiyojili (ör. Tuberoskleroz, sturge -weber sendromu)
 3. Fokal veya jeneralize olduğu saptanamayan epilepsiler
 - 3.1. Jeneralize ve fokal nöbetlerin birlikte görüldüğü epilepsiler
Yenidoğan konvulziyonları, Edinsel epileptik afazi (Landau -Kleffner sendromu)
 - 3.2. Jeneralize ve fokal özellikleri belirgin olmayanlar
 4. Özel sendromlar
 - 4.1. Duruma bağılı nöbetler
Febril konvulziyonlar
Akut metabolik ve toksik olaylarla ortaya çı kan konvulziyonlar (Hipoglisemi)
 - 4.2. İzole nöbetler veya izole status epileptikus
-

2.1.7. Tanı

Epilepsi tanısında en önemli nokta hasta ve yakınlarından alınan ayrıntılı anamnezdır (17). Ayrıca dikkatli bir nörolojik ve genel fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile tanı kesinleştirilir. Elektrolitler, BUN, kreatinin, glukoz, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri bakılmalıdır. Mitokondrial ensefalopati düşünülen hastalarda serum piruvat ve laktat düzeyleri, infantil spazm ve Lennox–Gastaut sendromu düşünülen hastalarda da serum aminoasit, organik asit, lizozomal enzim ve amonyak düzeylerine bakılmalıdır (17).

EEG epilepsi tanısını desteklemek, nöbetleri sınıflandırmak, cerrahi adaylarda epileptik odağı saptamak, antiepileptik tedaviye başlamak ya da tedaviyi sonlandırmak için gerekli olan bir nörofizyolojik yöntemdir. Hastaların büyük bir kısmında interiktal EEG normal sınırlardadır. Hiperventilasyon, fotik stimülasyon ve uyku deprivasyonu gibi aktivasyon yöntemleri patolojileri ortaya çıkarmada etkilidir. Nöbet tipinin tanımlanamadığı veya gerçek nöbetlerle nonepileptik olayların ayırtedilemediği durumlarda video-EEG monitörizasyonu uygulanmalıdır (17). EEG tanıya katkıda bulunur ancak tanıyı mutlaka doğrulamaz. Bazı durumlarda beyin görüntülemeleri (Manyetik Resonans Görüntüleme-MRG, Bilgisayarlı Beyin Tomografi-BBT gibi), lomber ponksiyon (LP) ya da anjiyografi gibi incelemeler gerekli olabilir (34). MRG ile mezial temporal skleroz, nöronal migrasyon anomalileri, küçük kavernöz hemanjiomlar, düşük gradeli gliomlar ve tanımlanması zor atrofiler daha iyi gösterilir. MR Spektroskopisi (MRS) yapısal lezyonlarla bağlantılı olarak lezyonun fonksiyonel ve biyokimyasal özellikleri hakkında bilgiler sağlar. Positron Emission Tomography (PET) ve Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) kullanılan diğer yöntemlerdir.

2.1.8. Dirençli Epilepsi

Epilepsi tedavisinde uygun seçilmiş bir antiepileptik ilaçların (AEİ) ile hastaların %70-80’de epileptik nöbetlerin kontrol altına alınabileceği bilinmektedir (35). Kalan %20-30 hastada nöbetler remisyona girmemektedir (4). Genel olarak çalışmalar epilepsi hastalarının 1/3’ünde tedaviye direnç olduğunu göstermektedir.

Tanım olarak “ilaca dirençli epilepsi” demek için birinci kuşak AEİ tolere edilebilen maksimum dozda monoterapi olarak kullanılması ve en az bir ek ilaçla kombine tedavinin denenmiş olması gerekir. Bu nedenle, 1-3 ilaç kombinasyonu ile

ve etkili tedaviye rağmen yeterli nöbet kontrolü sağlanamayan, nöbetleri psikososyal uyumsuzluğa neden olan epilepsiler dirençli epilepsiler olarak tanımlanmıştır (36).

Semptomatik epilepsiler en sıklıkla izlenen dirençli epilepsi nedenlerindedir. Yenidoğan ve çocukluk çağlarında katastrofik epilepsiler (İnfanıl spazm, Lennonox-Gestaut Sendromu) dirençli grupta yer alır. Erişkinlerde ise kompleks parsiyel nöbetler tedavide güçlük yaratan nöbet tipidir (erişkin hastalarda nöbetlerin %55'i) ve bunların yaklaşık %60-80'i temporal lob kaynaklı olup en sık patolojik bozukluk mezial temporal seklerozdur (32,37). Fokal dirençli epilepsisi olan %30 hastada ise alta neoplazi, vasküler malformasyon, postravmatik lezyon, kortikal gelişimsel anomali gibi lezyonlar yatmaktadır (38).

Tedaviye dirençli epilepsinin biyolojik temeli ise tam olarak ortaya konulamamıştır. Multipl etyolojili heterojen bir durum olduğu ve dendritik filizlenme, sinaptik reorganizasyon, glial proliferasyon ve nöronal hücre ölümü gibi irreversible nöroplastik değişikliklerin sonucu olabileceği düşünülmektedir (39). Farmakorezistans, iyon kanallarının mutasyonunun bir sonucu olarak genetik kökenli olabilir ya da multidrug rezistans genlerin overekspresyonu sonucu gelişebilir (40,41). Ayrıca alta yatan sendrom ya da nöropatolojik etyoloji ilaç cevabına karar vermede major bir faktördür (42). Hipokampal skleroz gibi bazı yapısal lezyonlarda özellikle farmakorezistans görülmektedir (43). Moleküler düzeyde, nöronal ağ ve nörotransmitter reseptör fonksiyonundaki değişikliklerin de rol oynayabileceği gösterilmiştir (44). AEİ'lara karşı yapısal ya da kazanılmış direnç birçok faktöre bağlı bir fenomen olarak kabul edilmekte ve farmakorezistans mekanizmalarının anlaşılması konusunda atılan adımların dirençli epilepsi tedavisinde önemli bir nokta olduğu düşünülmektedir (4,5).

Dirençli epilepsi kavramının doğru kullanılması ve dirençli hastaların erken dönemde belirlenmesi, epilepsi cerrahisi için hastanın aday olup olmadığını saptamak, AEİ tedavisinin ne kadar süre deneneceğini belirlemek, ailelere prognoz hakkında bilgi verebilmek, bilimsel çalışmaların birbiri ile uyumlu ve kıyaslanabilir olabilmesinde ortak bir dil geliştirebilmek için önemlidir (45). Dirençli epilepsi tanısı alan hastaları retrospektif olarak inceleyen serilerde, bu tanımlamanın bazı hastalarda yanlış kullanıldığı saptanmıştır. Yanlış tanı ve epilepsi nöbetlerine eklenen psödonöbetler bunun en önemli nedeni olarak belirlenmiştir. Bunun dışında hastanın AEİ düzeyinin terapötik sınırlarda olmadan ilacın etkisiz kabul edilmesi, ya da nöbet

ve epilepsi türünün doğru belirlenmemesi sonucu uygun AEİ'nin seçilmemesi diğer nedenler olarak gösterilmektedir.

2.1.9. Tedavi

Epilepsi tedavisinde amaç, epileptik odaktan deşarjların yayılmasını önleyerek nöbet oluşumunu engellemek ve hastanın yaşam kalitesini (fiziksel, mental ve sosyal yaşam) yüksek tutmaktır (3,46,47). İdeal epilepsi tedavisi, hastadaki nöbetin ya da tüm nöbet çeşitlerinin tek bir ilaç ile hiç yan etki olmadan ya da katlanılabilir yan etkilerle tam olarak kontrol altına alınabilmesidir.

Epilepside medikal tedavide esas, uygun antiepileptik ilaç kullanımı ile nöbetlerin engellenmesidir. Antiepileptik ilaçlar, epileptojenezis boyunca beyin dokusunda gelişmiş olan kronik hipereksitabilite üzerine etkilidir. Antikonvulzif tedavi sadece semptomatik etkili olup altta yatan nedeni tedavi etmez (48). İdeal bir AEİ'ta olması gereken başlıca özellikler, emiliminin taşıyıcıya bağlı olarak gerçekleşmemesi, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaması, ilaç etkileşimlerinin olmaması, olabildiğince az yan etkiye sahip olması ve belli bir epileptik sendrom için etkili olduğunun kanıtlanmış olması şeklinde sıralanabilir (49).

Epilepsi tedavisinde ilk basamak, tanının doğru konması ve ilaçla tedaviye gerek olup olmadığının belirlenmesidir. Geleneksel olarak yeni tanı konmuş epilepsi hastalarına monoterapi başlanır ve monoterapi ile %60-70 oranında nöbet kontrolü sağlanabilir. İdeal epilepsi tedavisi, hastadaki nöbetin ya da tüm nöbet çeşitlerinin tek bir ilaç ile hiç yan etki gelişmeden ya da katlanılabilir yan etkilerle tam olarak kontrol altına alınabilmesidir. Bu amaçla nöbet çeşidi ve epilepsi sendromunun belirlenmesi doğru ilaç seçimi için önemlidir (50,51). Nöbet türü ve epileptik sendroma yönelik uygun ilaç, hasta ile ilgili özellikler de dikkate alınarak genelde küçük dozlarda başlanır ve artışlarla hedeflenen doza ulaşılır. Tek ilaç ile nöbet kontrolü idealdir. Ancak, epilepsi hastalarının 1/3'ünde monoterapi nöbet kontrolünde yetersiz kalabilir ve politerapi ya da diğer tedavi yöntemleri gerekebilmektedir (52-4). İlk AEİ ile nöbetsiz hale gelmediği koşulda hastanın başka bir monoterapiye yönlendirilmesi bir yöntemdir, ancak bu tedavi değişikliği kötüleşme riskini de beraberinde getirir, dolayısıyla mevcut tedaviye ikinci bir ilaç ilave edilmesi tercih edilebilmektedir. Geçmişte politerapi kavramına olumlu

bakılmamasına rağmen farklı etki mekanizmalarına sahip ve daha az sayıda ilaç etkileşimi sergileyen yeni ilaçların geliştirilmesi ile “akılcı politerapi” daha tercih edilir hale gelmiştir (55).

2.1.9.1. Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları

Birçok antiepileptik ilaç, etki mekanizmalarına göre sınıflandırılabilir. Bazı ilaçların birden çok etki mekanizması vardır. Bazıları da bilinen mekanizmalar dışında daha hafif etkinlik derecesinde de olsa başka etki mekanizmalarına sahiptir (56,57):

- Nöron membranında yer alan voltaja bağlı Na kanallarını bloke ederek, yüksek frekanslı tekrarlayıcı aksiyon potansiyellerinin ateşlenmesini önleyenler: Karbamazepin, fenitoin, lamotrigin, okskarbazepin, valproat.
- GABA'ya (γ -aminobutirik asit) bağımlı inhibisyonu allosterik yolla arttıranlar: Fenobarbital, benzodiazepin, topiramet.
- Sinir sisteminde kalsiyum kanalları dendritler, hücre gövdesi ve sinir terminalleri olmak üzere geniş bir alana yayılmıştır. Bu kanallar N, P ve Q-tipi olmak üzere ayrılır ve sinir sonlanmalarındaki nörotransmitter salınımını sağlarlar. Özellikle talamusta yer alan ve T-tipi kalsiyum kanalının jeneralize absans tipi oluşumunda rol aldığı ve bu nedenle etosüksimid gibi antiepileptiklerin T tipi kalsiyum kanalını bloke ederek nöbeti engellediği düşünülmektedir (58).
- GABA transaminaz inhibisyonu: Vigabatrin inhibitör nörotransmitter olan GABA analogudur ve yıkımını sağlayan GABA–transaminaz enzimini irreversibl olarak inhibe eder (57).
- Eksitator aminoasit olan glutamatın reseptörünü bloke ederek ya da bizzat glutamatın salınımını inhibe ederek etki edenler: Topiramet ve lamotirijin (58). Olası bir başka antiepileptik mekanizma da K kanal açılımıdır. İstirahat membran potansiyeli, sinaptik uyarılara yanıt, spike frekans adaptasyonu ve nörotransmitter serbestlenmesi gibi olayları içeren nöronal eksitabilitenin kontrolünde K kanalları önemli rol oynar (57).

Günümüzde 20'den fazla antiepileptik ilaç bulunmaktadır ve 2 ana gruba ayrılmaktadır:

İlk kuşak (klasik) İlaçlar: Yeni antiepileptik ajanlarla kıyaslandığında genellikle daha iyi tanımlanmışlardır ve daha sınırlı etki spektrumuna sahiptirler. Yan etki profilleri

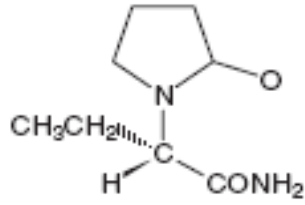
ve potansiyel ilaç etkileşimleri daha iyi anlaşılmıştır (35). Klasik antiepileptik ilaçlar arasında fenitoin, fenobarbital, karbamazepin ve valproik asit bulunmaktadır (59).

Yeni Antiepileptik İlaçlar: Klasik antiepileptik ilaçların hastaların %25-30'unda etkisiz kalması ve tolere edilemeyen yan etkilerinin olması nedeniyle yeni antiepileptik ilaçlara ihtiyaç duyulmuştur. Son 10 yılda kullanıma girmiş olan yeni antiepileptik ajanların monoterapi şeklinde veya ek tedavi olarak kullanılabilir ve bazı dirençli epilepsilerde iyi etki gösterdiği bildirilmektedir (35). Yeni ilaçlar arasında okskarbazepin, lamotrijin, vigabatrin, tiagabin, topiramet, gabapentin ve levetirasetam gibi ilaçlar bulunmaktadır (59).

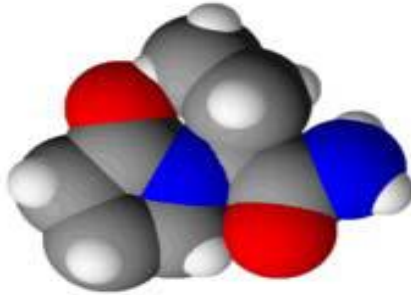
2.2. Levetirasetam

2.2.1. Molekül özellikleri

Yeni jenerasyon AEİ'lerden olan LEV'in kimyasal yapısı (Şekil 1) ve molekül yapısı (Şekil 2) gösterilmektedir. Levetirasetam ((S)-a-ethyl-2-oxo-1-pyrolidineacetamide), Pirasetamın S-enantiomeridir (60).



Şekil 1- Levetirasetam'ın kimyasal yapısı (61)



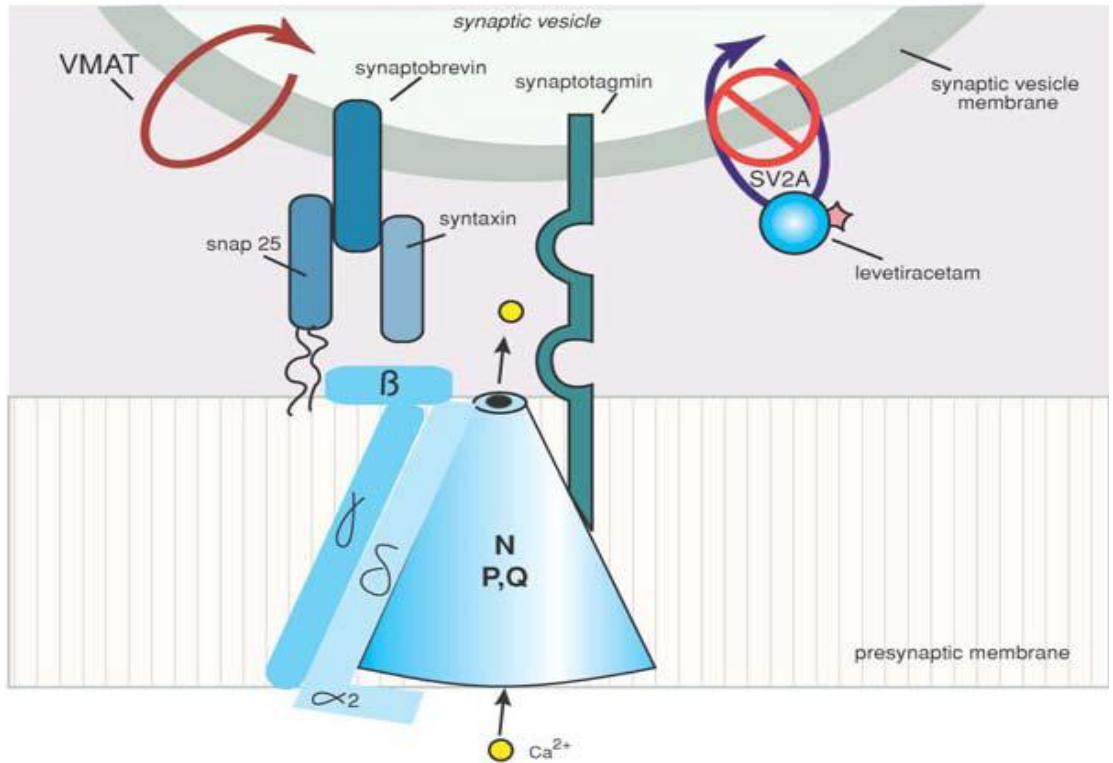
Şekil 2- Levetirasetam molekülü (62)

AEİ olarak 1999'da FDA (Food and Drug Administration) onayı almış olup, 2000'den beri kullanılmaktadır. İlk olarak eski jenerasyon antiepileptik ilaçlara

direnç gösteren, parsiyel nöbetli (sekonder jeneralizasyon olan veya olmayan) erişkin hastalarda kullanılmaya başlanmıştır (63).

2.2.2. Etki mekanizması

- N-tipi yüksek voltajlı aktive kalsiyum kanallarını parsiyel olarak bloke eder. Böylece intranöronal depolardan kalsiyum salınımını azaltırken, aynı zamanda GABA ve glisin kanallarının negatif allosterik düzenleyici etkilerini de tersine çevirir (49,64).
- Diğer AEİ'da olmayan bir özelliği, presinaptik düzeyde sinaptik vezikül proteini 2A'ya (SV2A) spesifik olarak bağlanmasıdır ve bu proteinin ekzositoz işlevini modüle etmesidir (49,64).
- Membran glikoproteini olan SV2A, sinaptik ve endokrin hücrelerin vezikül membranlarında en fazla bulunmaktadır; LEV'in SV2A üzerinden etki eder (64,65). LEV dışındaki AEİ'ların SV2A'ya etkinliği yoktur (8).



Şekil 3 - Levetirasetamın hücresel düzeyde etki mekanizması (60)

2.2.3. Levetirasetamın farmakolojik özellikleri

- Oral alımından sonra tam olarak emilir (64). Biyoyararlanımı gıda alımından etkilenmez ancak emilim oranı yavaşlamaktadır. Kalsiyum karbonat ve alüminyum hidroksit gibi antiasitlerden de emilimi etkilenmemektedir (60).
- Genellikle ilaçlar arası etkileşim, karaciğer enzimlerini aktive veya inhibe etmek veya plazma proteinlerine bağlanmaya göre değişir. LEV karaciğer enzimleri tarafından metabolize olmaz, karaciğer enzimlerinin aktivitesini etkilemez ve plazma proteinlerine bağlanma oranı düşük olduğundan, diğer antiepileptik ilaçlarla alındığında etkileşime girmez (60).
- Tablet ve kapsül preparatları klinik olarak birbirinin biyoeşdeğeri kabul edilebilir (60).
- Lineer bir farmakokinetik profile sahiptir (60).
- Kararlı durum plazma konsantrasyonuna 2 gün içinde ulaşmaktadır (60).
- Plazma proteinlere bağlanma oranı düşüktür (%10'un altında) (60,63,66).
- Metabolizmasında karaciğer p450 enzim sisteminin rolü yoktur. Bu nedenle ilaç etkileşimi ve farmakokinetik profilin kişiler arası değişkenliği azdır (60,63,65).
- Alınan miktarının %66-76'sı değişmeden idrar ile atılmakta ve %27'si aktif olmayan metabolitlere dönüşmektedir (L057) (60,66).
- Eliminasyon yarılanma ömrü 7 saattir; fakat böbrek yetersizliğinde uzamaktadır (60,66).

2.2.4. Endikasyonları

- LEV, erişkin ve çocukların belirli yaş gruplarında sekonder jeneralizasyonun eşlik ettiği ya da etmediği dirençli parsiyel epilepsiler (7,67-9), dirençli idiyopatik jeneralize epilepsili hastalardaki primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerde ve juvenil miyoklonik epilepsideki miyoklonik nöbetlerde (70,71) ek tedavi olarak kullanılmaktadır.
- Migren (65), post hipoksik miyokloniler (72), beyin tümörlerine bağlı gelişen nöbetlerin tedavisinde (73) ve nonkonvülzif status epileptikusta (74) etkinliği bildirilmiştir.

2.2.5. Yan etkileri

- Genel olarak yan etkiler tedavi başlangıcının ilk 5 ayında görülmektedir.
- Yan etki sıklığı %17,2 - 51,3 oranındadır.
- Başlıca yan etkileri, yorgunluk hissi, halsizlik, uyuklama (somnolans), baş dönmesi (dizziness), ataxi, başağrısı, motor koordinasyon bozukluğu şeklinde merkezi sinir sistemine ait bulgular, anoreksi, dispepsi ve bulantı şeklinde gastrointestinal yan etkiler ve prurit, döküntü şeklinde aşırı duyarlılık olaylarıdır (75,76).
- Depresyon, agresyon, sinirlilik ve irritabilite, anti-sosyal reaksiyon, anksiyete ve kişilik değişiklikleri gibi nöropsikiyatrik yan etkiler görülebilir (67,72,77).
- Ciddi olumsuz yan etkiler (ölüm veya hastane yatışı gerektirecek kadar), kalbe, karaciğere veya sindirim sistemine bildirilen önemli yan etkileri yoktur (67).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi Polikliniği'nde Ekim 2002 ile Ekim 2010 tarihleri arasında takip edilen, daha önce en az iki antiepileptik ilaç tedavisinde başarısız olmuş ve bu nedenle tedavilerine levetirasetam eklenmiş, 16–78 yaş arası tedaviye dirençli epilepsi hastaları retrospektif olarak değerlendirildi.

Epilepsi en az 24 saat ara ile görülen ve iki veya daha fazla, provoke olmadan geçirilen nöbet olarak tanımlandı (1). En az 2 uygun AEİ'nin uygun dozlarda kullanılmasına rağmen ortalama ayda 1 ve üzerinde epileptik nöbet geçirme, tedaviye dirençli epilepsi açısından kriter alındı.

Hastalar ile ilgili veriler, geriye dönük olarak mevcut tıbbi kayıtların incelenmesi ve hasta görüşmeleri yolu ile elde edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, epilepsi süresi (yıl), özgeçmişinde mevcut olabilecek travma, perinatal olaylar, febril konvülsyon, mental retardasyon ve psikiyatrik olarak tanı konulan depresyon, psikoz ve anksiyete bozukluğu varlığı, soygeçmiş özellikleri kaydedildi. Hastalara ait kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçları, Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi merkezinde yapılmış rutin ve/veya uyku- uyanıklık EEG ve video EEG incelemeleri kaydedildi.

Nöbet tipleri ailenin gözlemine ve bazı hastalarda videoya alınmış nöbet görüntülerinin incelenmesine dayalı olarak oluşturulan kayıtlar ve bir bölüm hastanın mevcut olan video EEG kayıtlarından belirlendi. Nöbet tipleri İLAE 1981 sınıflamasına göre yapıldı (23).

Epilepsi sınıflaması ILAE 1989 sınıflamasına göre lokalizasyon ile ilişkili (parsiyel), jeneralize, sınıflandırılmayan epilepsiler şeklinde gruplandırıldı. Etyolojik sınıflama ILAE ilkelerine göre semptomatik, idiyopatik, kriptojenik olarak klinik, elektrofizyolojik, nöroradyolojik ve diğer etyolojiyi aydınlatmaya yönelik laboratuvar inceleme sonuçları değerlendirilerek yapıldı. Lokalizasyon ile ilişkili epilepsilerde semptomatik grup temporal lob epilepsisi (TLE), frontal lob epilepsisi (FLE), parietal lob epilepsisi (PLE) ve oksipital lob epilepsisi (OLE) şeklinde sınıflandırıldı. Jeneralize epilepsiler ise semptomatik JE ve idiyopatik JE (juvenil absans epilepsisi (JAE), juvenil miyoklonik epilepsisi (JME) ve sınıflandırılmamış İJE) olarak ayrıldı (14). Semptomatik etyolojiler; hipokampal skleroz (HS), santral sinir

sistemi infeksiyonu, tümör, iskemi, hemoraji veya travma ile ilişkili lezyonlar, kortikal gelişimsel bozukluklar (kortikal displazi, heterotopi vb), diğer gelişimsel konjenital bozukluklar, dual patolojiler ve daha nadir diğer lezyonlar şeklinde kaydedildi.

LEV kullanım süresi ay olarak dokümente edildi. Hastanın epilepsi öyküsü boyunca ve LEV tedavisinden önce almış olduğu AEİ'lar ve sayısı, LEV ilacının eklenerek eşzamanlı olarak alındığı AEİ kombinasyonları, kullanılan maksimum günlük LEV dozu (mg/gün) ve etki sağlanan günlük LEV dozu (mg/gün) kaydedildi.

LEV başlanmadan önceki bir yıla ait aylık ortalama klinik nöbet sıklığı ve tedaviye LEV eklendikten sonra gelişen aylık klinik nöbet sayısı tıbbi kayıtlar ve bazı hastalara ait nöbet günlüklerinin incelenmesi veya hasta görüşmeleri yoluyla belirlendi. LEV tedavisine gelişen yanıt önce beş ayrı grupta derecelendirildi.

Hastalar;

- LEV tedavisi başlandıktan sonra en az 6 ay boyunca nöbet geçirmemişlerse **“nöbetsiz”**
- LEV tedavisi başlandıktan sonra en az 6 ay boyunca nöbetlerde **“ %50'den fazla azalma”**
- LEV tedavisi başlandıktan sonra en az 6 ay boyunca nöbet sayısında %50'den az azalma olması veya nöbet sayısında belirgin değişiklik olmaması durumunda **“%50'den az azalma veya nöbet sayısı aynı”**
- LEV tedavisi sonrası nöbetsiz bir dönem sonrası nöbetler tekrar başlamışsa **“balayı”**
- LEV tedavisini yan etki, etkisizlik veya nöbetlerde artış nedeni ile 6 aydan daha kısa süre alanlar **“LEV tedavisini bırakanlar”**

olarak gruplandırıldılar. Fakat en az 6 ay süre ile nöbetsizlik sağlanmış olmasına rağmen akabinde nöbetlerde tekrar bazal seviyeye dönüş veya nöbet sıklığında artış meydana gelmişse bu hastalar balayı grubuna dahil edildi. Tanımlanan ilk dört grup LEV etkinliğini temsil eden temel analiz grubu olarak çalışmamızdaki istatistiksel analizlere dahil edildi. Ayrıca LEV yanıtının en iyi ne şekilde temsil edilebileceğine dair herhangi bir mutabakat olmadığından, iki ayrı fenotipleme şeması daha oluşturuldu:

- **“LEV etkili”, “LEV etkisiz”, “balayı”** olarak hastaların üç ayrı gruba ayrıldığı ikinci sınıflamada nöbetsiz ve % 50'den fazla azalma olan hastalar LEV'e yanıtlı

kabul edildi. %50'den az azalma ve nöbet sayısı aynı olan hastalarda LEV etkisiz kabul edildi (2. analiz grubu)

- LEV ile tedavi edilen hastaların büyük bir kısmının iki apayrı grupta sınıflandırılabilceği fikri ve LEV cevabına daha geniş bir açıdan bakmak amacı ile nöbetsiz, nöbetlerde %50'den fazla azalma gösteren ve balayı grubundaki hastalar LEV tedavisine “*öncül yanıt verenler*” olarak, % 50'den az azalma ve nöbet sayısı aynı olan grup “*yanıt vermeyenler*” olarak iki kategoride toplanarak üçüncü bir analiz grubu oluşturuldu (3. analiz grubu)

Balayı dönemindeki hastalarda LEV tedavisi sonrası nöbetsizlik sağlanan veya % 50'den fazla azalma elde edilen süre saptanarak LEV'in etkinlik süresi şeklinde kabul edildi ve *tolerans süresi* olarak tanımlandı.

LEV kullanımına bağlı tıbbi kayıtlarda dokumante edilmiş somnolans, halsizlik, sinirlilik, irritabilite, agresyon, başağrısı, baş dönmesi, depresyon, anoreksi, bulantı, dengesizlik ve daha nadir görülen diğer yan etkiler ile bunların ortaya çıktığı LEV dozu kaydedildi (76,77). Bu verilerin frekans analizleri planlandı.

I. Araştırmaya dahil edilme kriterleri

- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi Birimi tarafından takip edilen, daha önce en az iki levetirasetam dışı sendrom-uyumlu anti epileptik ilaç tedavisinde başarısız olmuş dirençli epilepsi tanısı almış olmak
- 16 – 78 yaş aralığında olmak
- Levetirasetam tedavisine başlandıktan sonra en az altı ay süre ile takip edilmiş olmak (Ancak nöbet sıklığında artış olması, nöbet sıklığında herhangi bir değişiklik olmaması veya yan etki nedeni ile LEV tedavisini altı aydan daha kısa süre alanlar çalışmaya dahil edildi).

II. Dışlama kriterleri

- Tedaviye verilen yanıtın sınıflandırılması için yeterli veri bulunmayanlar ve dosya bilgileri eksik olanlar

Bu çalışmada esas olarak yukarıda bahsedilen üç ayrı sınıflandırma şemasındaki kategorilere ait LEV cevabını belirleyen tahmini prediktörlerin analizi planlanmış olup, ek olarak da LEV tedavisine ilişkin klinik veri sağlanması amaçlanmıştır.

Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, Frekans, Yüzde) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda parametrelerin gruplar arası karşılaştırmaları Tek yönlü (One way) Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespiti Tukey testi ile sağlandı.

Epilepsi etyolojisi ile ilişkili analizlerde çok değişkenli lojistik regresyon kullanıldı.

Sonuçlar % 95 ve %99 güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ ve $p<0,01$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik ve Demografik Bulgular

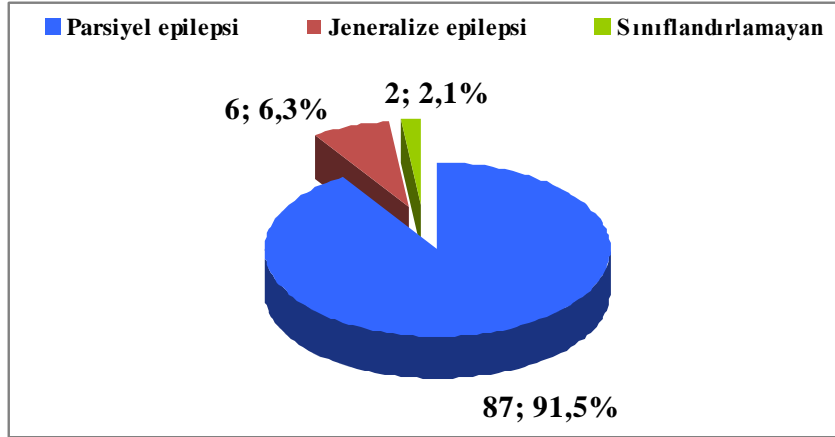
Tedaviye dirençli hastalardan LEV kullanımına tabi olmuş toplam 110 hasta belirlendi. Yaşları 16 ile 70 arasında değişmekte olan hastaların ortalama yaşı $33,3 \pm 13,2$ idi. Hastaların 71'i (%64,5) kadın, 39'u (%35,5) erkekti. Bunlardan 15'i (%13,6), altı aydan daha kısa bir süre LEV tedavisi almış olmaları ve bu nedenle LEV etkisi hakkında yeterli bir değerlendirme yapacak kadar yeterli bir süre boyunca ilacı kullanmamış olmaları nedeni ile istatistiksel analizlerin dışında bırakıldı. Kalan 95 hasta LEV etkinlik analizlerine dahil edildi. Bu analizlere dahil edilmeyen 15 hastanın LEV tedavisi kesilme nedenleri: tolerabilite problemleri (n:10/15;%66,7), tedaviden fayda görmemiş olmaları (n:2/15;%13,3) ve nöbet sıklığından artış olması idi (n:3/15;%20). Tolere edilemeyen yan etkiler iki hastada kaşıntı şeklinde aşırı duyarlılık reaksiyonları, iki hastada bulantı şeklinde GİS yan etkiler, iki hastada halsizlik, iki hastada sinirlilik ve iritabilite, bir hastada baş dönmesi ve bir hastada somnolans ve ruh hali değişikliği olarak belirlendi. (Tablo 3)

Tablo 3- LEV tedavisinin altı aydan önce kesilme nedenleri

LEV kesilme nedenleri	N	%
Yan etki	10	66,7
Nöbet sıklığında artış	3	20,0
Nöbet sıklığında değişiklik olmaması	2	13,3
Toplam	15	100,0

4.1.1. Hastaların Genel Özellikleri ve Epilepsi Tanılarına İlişkin Veriler

LEV etkinlik analizlerine katılan 95 hastanın epilepsi sınıflamasına göre dağılımları aşağıda Grafik 1'de izlenmektedir. Hastaların 87'sinde (%91,5) parsiyel ve altısında (%6,3) jeneralize epilepsi mevcuttu. İki hastada (%1,8) epilepsi sınıfı belirlenemedi.



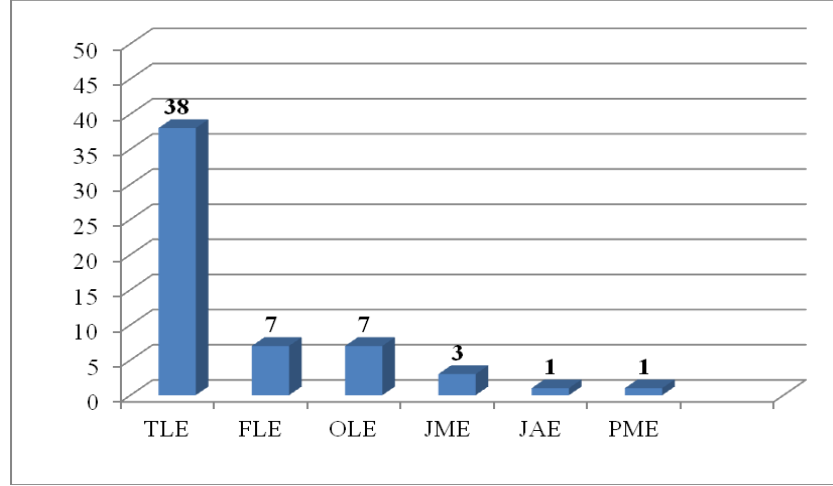
Grafik 1- Hastaların epilepsi sınıflamasına göre dağılımı

Epilepsi etyolojik sınıflamasına göre 62 hasta semptomatik (%65,3), 26 hasta kriptojenik (%27,4) ve beş hasta idiyopatik (%5,3) grupta idi. Semptomatik etyolojili olguların 60'inde (%63,2) semptomatik parsiyel, ikisinde (%2,1) semptomatik jeneralize epilepsi mevcuttu. İdiyopatik etyolojili olguların ise dördü idiyopatik jeneralize (%4,2) ve biri idiyopatik parsiyel epilepsi (%1,1) tanısı almış hastalardı.(Tablo 4)

Tablo 4- Hastaların epilepsi sınıflamasına ait özellikler

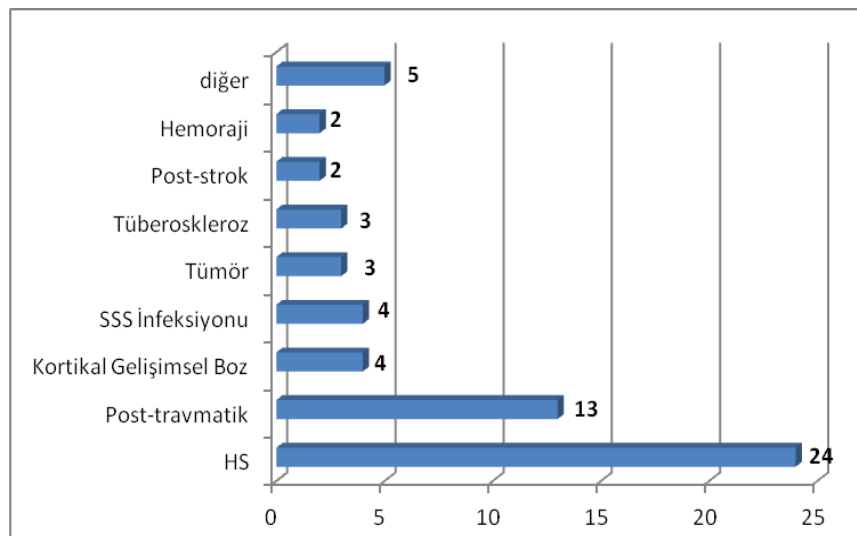
			N	%
Epilepsi Sınıflaması	<i>Parsiyel</i>	İdiyopatik	1	1,1
		Semptomatik	60	63,2
		Kriptojenik	26	27,4
	<i>Jeneralize</i>	İdiyopatik	4	4,2
		Semptomatik	2	2,1
		<i>Sınıflandırlamayan</i>	2	2,1
Toplam			95	100

Hastaların epileptik sendromlara göre dağılımları lokalizasyonla ilişkili (parsiyel) epilepsilerde 38 hasta TLE (%40), yedi hasta OLE (%7,4) ve yedi hasta FLE (%7,4) şeklindeydi. Jeneralize epilepsi sendromlarına sahip nadir hasta vardı: JME üç (%3,2), JAE bir (%1,1), PME bir (%1,1) ve sınıflandırılmamış İJE iki hasta (%2,1). (Grafik 2)



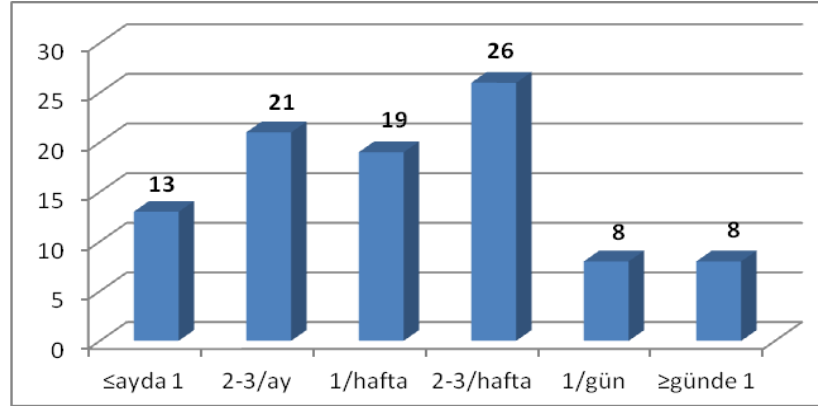
Grafik 2- Epileptik sendromların dağılımı

Nörogörünüleme yöntemleri ile belirlenmiş olan semptomatik etyoloji dağılımı ise; HS 24 (%40), post-travmatik 13 (%21,7), kortikal gelişimsel bozukluk dört (%6,7), merkezi sinir sistemi infeksiyonu dört (%6,7), tümör üç (%5), nörokutanöz sendromlardan Tuberoskleroz üç (%5), post-strok iki (%3,3), hemoraji ile ilişkili lezyonlar iki (%3,3) ve diğer semptomatik etyolojiler beş (%8,3) idi. Kortikal gelişimsel bozukluğu olan dört hastanın ikisi kortikal displazi, ikisi subkortikal heterotopi idi. Hastaların ikisinde (%3,3) semptomatik etyoloji nedenleri mevcut görüntüleme yöntemleri ile tanımlanamadı. (Grafik3)



Grafik 3- Semptomatik etyoloji dağılımı

Hastaların LEV tedavisi başlanmadan önceki nöbet sıklığı 13 hastada (%13,7) ayda bir ve daha az, 21 hastada (%22,1) ayda 2-3, 19 hastada (%20) haftada bir, 26 hastada (%27,4) haftada 2-3, sekiz hastada (%8,4) günde bir ve sekiz hastada günde birden fazla nöbet şeklindeydi. (Grafik 4)

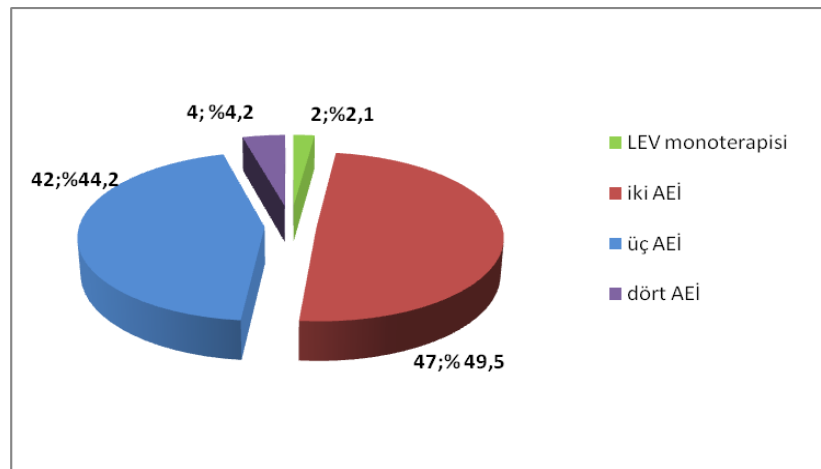


Grafik 4- Nöbet sıklıklarına göre hastaların dağılımı

4.1.2. Tedaviye İlişkin Veriler

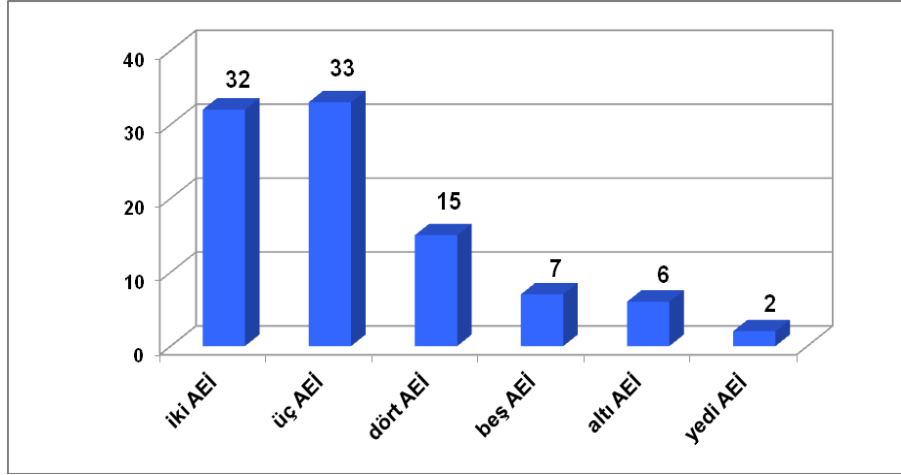
4.1.2.1. LEV dışı AEİ Kullanımına Ait Özellikler

LEV dahil olmak üzere hastaların 47'sinin (%49,5) iki AEİ, 42'sinin (%44,2) üç AEİ ve dördünün (%4,2) dört AEİ aldığı saptandı. Dört hastanın ise (%4,2) mevcut AEİ tedavisine LEV eklendikten sonra sağlanan nöbetsizlik nedeni ile tedavilerine LEV monoterapisi şeklinde devam ettiği belirlendi. (Grafik 5)



Grafik 5- LEV ile eş zamanlı alınan AEİ sayısının dağılımı

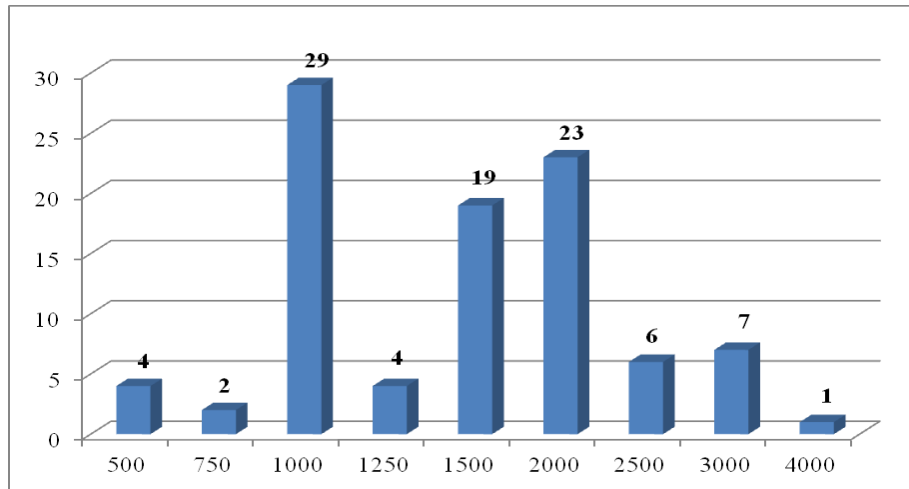
LEV tedavisine başlanmadan önce hastaların kullandığı AEİ sayısı (önceden ve eş zamanlı kullanılan ilaçlar dahil olmak üzere) 32 hastada (%33,7) iki, 33 hastada (%34,7) üç, 15 hastada (%15,8) dört, yedi hastada (%7,4) beş, altı hastada (%6,3) altı, iki hastada (%2,1) yedi AEİ şeklinde idi. (Grafik 6)



Grafik 6- LEV tedavisinden önce kullanılan AEİ sayısının dağılımı

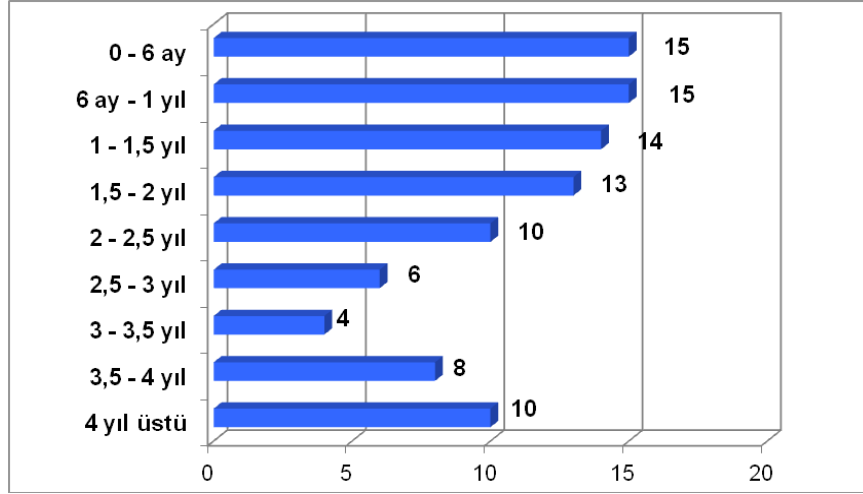
4.1.2.2. LEV Kullanımına Ait Özellikler

Tedavide kullanılan günlük LEV dozu hastaların 29'unda (%30,5) 1000 mg, 23'ünde (%24,5) 2000 mg, 19'unda (%20) 1500 mg, yedisinde (%7,4) 3000 mg, altısında (%6,3) 2500 mg, dördünde (%4,2) 500 ve 1250 mg, ikisinde (%2,1) 750 mg ve birinde (%1,1) 4000 mg düzeyinde idi. (Grafik 7)



Grafik 7- LEV doz dağılımı

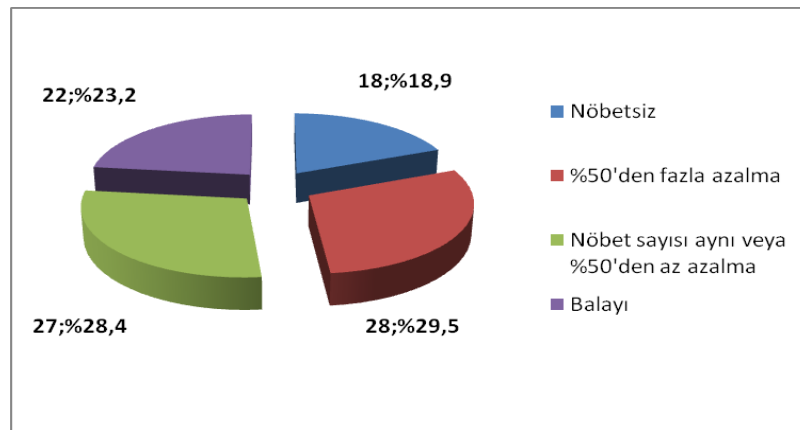
LEV tedavisini kullanım süresi hastaların 15'inde (%27,2) 6 ay, 15'inde (%13,6) 6 ay-1 yıl, 14'ünde (%12,7) 1-1,5 yıl, 13'ünde (%11,8) 1,5-2 yıl, onunda (%9,1) 2-2,5 yıl, altısında (%5,5) 2,5-3 yıl, dördünde (%3,6) 3-3,5 yıl, sekizinde (%7,3) 3,5-4 yıl aralığında iken, onunda (%9,1) 4 yılın üzerinde idi (max 120 ay). (Grafik 8)



Grafik 8- LEV kullanım sürelerine göre hastaların dağılımı

4.2. LEV Tedavisi Etkinliğinin Belirlenmesi

LEV'in klinik nöbetlere etkisi üç ayrı analiz grubunda ele alınmıştır.



Grafik 9- Olguların LEV tedavisine verdikleri cevaba göre dağılımı (1.analiz grubu)

LEV etkinliği ile ilişkili ilk analiz grubunda 18 hastada (%18,9) nöbetsizlik sağlandığı belirlendi. 28 hastada (%29,5) nöbet sayısında %50 ve daha fazla azalma

saptandı. 27 hastada (%28,4) nöbetlerin %50'den az azalma gösterdiği veya LEV tedavisinden önceki sıklığında devam ettiği izlendi. 22 hastada (%23,2) ortalama $12,0 \pm 8,5$ ay (min 1,5-max 30 ay) süre ile (tolerans süresi) nöbetsizlik veya nöbetlerde %50'den fazla azalma sağlandığı fakat akabinde bazal nöbet sıklığına döndüğü belirlendi. İki hastada tolerans süresi belirlenemedi (Tablo 6). LEV'in klinik nöbetlere etkisi Tablo 5 ve Grafik 9'da özetlenmiştir.

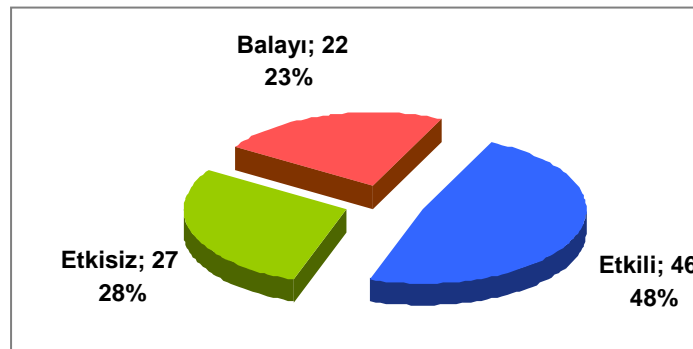
Tablo 5- Olguların LEV tedavisine verdikleri cevaba göre dağılımı

LEV Etkinlik Grupları	N	%
Nöbetsiz	18	18,9
%50'den fazla azalma	28	29,5
Nöbet sayısı aynı ve %50'den az azalma	27	28,4
Balayı	22	23,2
Toplam	95	100,0

Tablo 6- Balayı grubunun nöbetsizlik (*tolerans*) süresi

	N	Min.	Max.	Ort.	S.s
Tolerans süresi	20	1,5ay	30ay	12,0	8,5

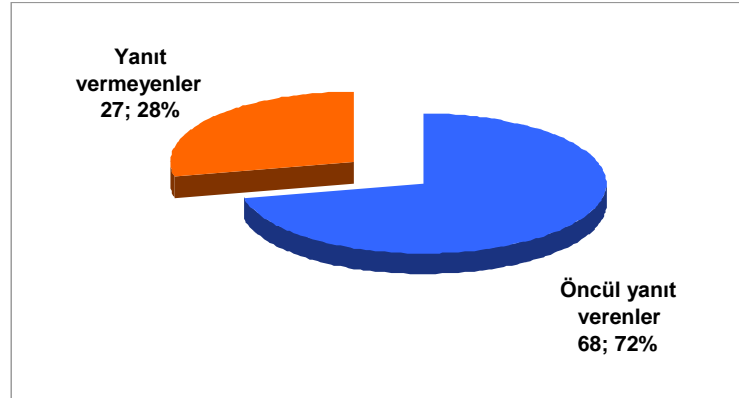
LEV etkinliğini değerlendirmek amacıyla oluşturulan 2'inci fenotipleme şemasında nöbetsiz ve nöbetlerde %50'den fazla azalma olan hastalar etkili (46/95; %48,4), nöbet sayısı aynı veya %50'den az azalma olan hastalar etkisiz grupta (27/95; %28,4) kabul edilmiş, tolerans geliştiren hastalar yine balayı grubunda (22/95; %23,2) yer almıştır. İkinci analiz grubunun alt bileşenleri Grafik 10'da görülmektedir.



Grafik 10- Olguların LEV tedavisine verdikleri cevaba göre dağılımı (2.analiz grubu)

LEV etkisinin en uygun temsili üzerine bir mutabakat olmaması ve temsilimizin tahmini prediktörlerin tespitine istatistiksel olarak olanak tanıma

ihtimalini arttırmak amacıyla üçüncü fenotipleme şeması oluşturulmuştur. Nöbetsizlik veya nöbetlerde %50'den fazla azalma şeklinde belirli süreli bir iyilik döneminden sonra bazal nöbet sıklığına dönen hastaları içeren balayı grubu ile 2'inci fenotipleme şemasındaki etkili grubun birleştirilmesi sonucu "Öncül yanıt verenler" (68/95;%71,5) ve etkisiz gruptaki hastalar "Yanıt vermeyenler" olarak iki alt bileşen tanımlanmıştır.(Grafik 11)



Grafik 11. Olguların LEV tedavisine verdikleri cevaba göre dağılımı (3.analiz grubu)

4.3. LEV Tedavisi Etkinliği ve Olası Prediktörlerinin Analizi

Nöbetsiz hastaların 13'ü(%72,2) kadın, 5'i (%27,8) erkekti. Nöbetlerde %50'den fazla azalma görülen hastaların 19'u (%67,9) kadın, 9'u (%32,1) erkekti. Nöbet sayısı aynı ya da %50'den az azalma olanların 19'u (%70,4) kadın, 8'i (%29,6) erkekti. Balayı grubundaki hastaların 12'si (%54,5) kadın, 10'u (%45,5) erkekti. Olguların cinsiyet dağılımı LEV ilacına cevap verme düzeylerine göre anlamlı farklılık göstermiyordu. (p=0,599). (Tablo 7)

Tablo 7- Cinsiyet ve LEV etkinliği

Cinsiyet		LEV Tedavi Etkinliği				Toplam	χ^2	p
		Nöbetsiz	%50'den fazla azalma	Nöbet sayısı aynı ve %50'den az azalma	Balayı			
Kadın	N	13	19	19	12	63	1,87	0,599
	%	72,2 %	67,9 %	70,4 %	54,5 %	66,3 %		
Erkek	N	5	9	8	10	32		
	%	27,8 %	32,1 %	29,6 %	45,5 %	33,7 %		
Toplam	N	18	28	27	22	95		
	%	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %		

Olguların yaş ortalamaları LEV ilacına cevap verme düzeylerine göre anlamlı farklılık göstermiyordu. (p=0,075). (Tablo 8)

Tablo 8- Yaş ve LEV etkinliği

	N	Yaş Ort	Ss	p
Nöbetsiz	18	38,94	15,89	0,075
%50'den fazla azalma	28	35,78	14,44	
Nöbet sayısı aynı ve %50'den az azalma	27	30,77	10,08	
Balayı	22	29,68	11,45	

Epilepsi süresi nöbetsiz hastalarda ortalama $18,72 \pm 15,12$ yıl (min1-max 55), %50'den fazla azalma olan hastalarda $19,78 \pm 13,46$ yıl (min1-max 52), nöbet sayısı aynı veya %50'den az azalma olanlarda $19,18 \pm 11,23$ yıl (min1-max 40) ve balayı grubundaki hastalarda ortalama $16,36 \pm 6,58$ yıldır (min5-max 34). Hastaların epilepsi sürelerine ait ortalamalar, her dört LEV etkinlik grubunda oldukça benzer oranlardaydı (p=0,774). En uzun epilepsi süresine sahip dört hastadan biri nöbetsiz (epilepsi süresi: 55 yıl) ve diğer üçü %50'den fazla azalma olan grupta (epilepsi süreleri 52, 48 ve 45 yıl) yer almıştı. (Tablo 9)

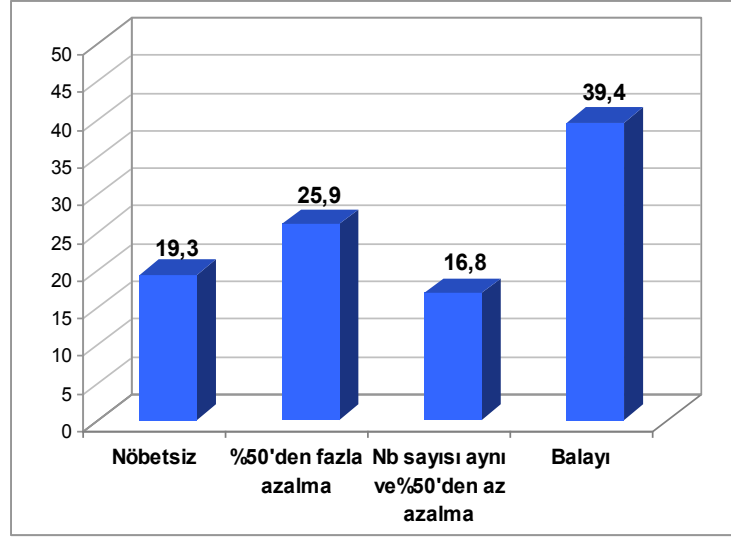
Tablo 9- Epilepsi süresi ve LEV etkinliği

	N	Epilepsi süresi Ort	Ss	p
Nöbetsiz	18	18,72	15,12	0,774
%50'den fazla azalma	28	19,78	13,46	
Nöbet sayısı aynı ve %50'den az azalma	27	19,18	11,23	
Balayı	22	16,36	6,58	

Tablo 10- LEV kullanım süresi ve LEV etkinliği

	N	LEV kullanım süresi Ort	Ss	p
Nöbetsiz	18	19,25	9,74	0,00
%50'den fazla azalma	28	25,89	19,58	
Nöbet sayısı aynı ve %50'den az azalma	27	16,81	15,16	
Balayı	22	39,36	24,15	

Nöbetsiz grupta nöbet geçirilmeyen sürenin ortalaması (LEV kullanım süresi) $19,25 \pm 9,74$ aydı (min7-max 42 ay). LEV ilacına balayı grubu olarak cevap veren hastaların LEV kullanım süresi ortalaması ($39,36 \pm 24,15$ ay), nöbetsiz hastalar ile nöbet sayısı aynı veya %50'den az azalma olan hastaların ($16,81 \pm 15,16$ ay) LEV kullanım süresi ortalamasından anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,00<0,05$). (Grafik 12, Tablo 10)

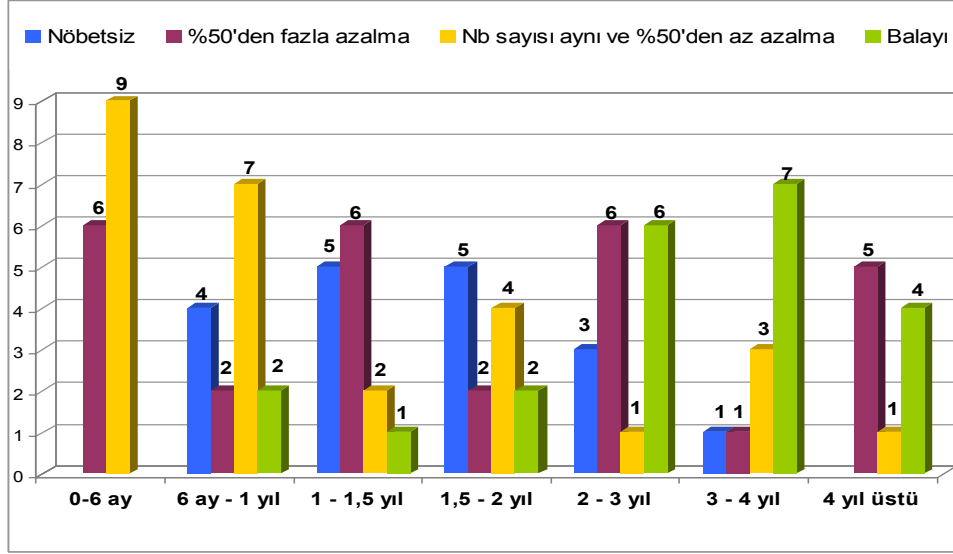


Grafik 12- LEV etkinliğine göre hastaların LEV kullanma süresi ortalamaları

İki hastada nöbetsizlik 6 ay akabinde ve bir hastada 12 ay sonra sağlanmış ve 2'sinde en az 6 ay, birinde 36 ay süre ile sebaat etmişti. Yine %50'den fazla azalma olan grupta LEV etkinliği bir hastada 6 ay sonra ve bir diğerinde 12 ay sonra izlenmişti. Diğer hastalarda LEV'in klinik nöbetlere etkisi 6 aydan daha kısa bir süre içinde sıklıkla ilk bir ayda gerçekleşmiştir.

Nöbetsiz grupta 14 hastada (%77,8) en az 1 yıl süre ile, 6 hastada (%33,3) en az 2 yıl süre ile ve 2 hastada 3 yıldan daha uzun süreli (max 3,5 yıl) nöbetsizlik elde edilmişti.

LEV tedavisini iki yıldan daha kısa bir süre alan hastalarda tolerans geliştirenler % 8,8 iken, iki yıldan uzun süre kullananlarda %44,7 olarak saptanmış ve 3 yılın üzerinde alanlarda bu oran %50'ye kadar yükselmiştir. Dört yıldan sonra bu oran %40 olarak belirlenmiştir (4 yıldan daha uzun bir süre LEV alan 10 hastadan dördü balayı grubunda yer almıştır). LEV etkinlik gruplarının LEV kullanım sürelerine göre dağılımları Grafik 13'de verilmiştir.



Grafik 13- LEV etkinlik gruplarının LEV kullanım sürelerine göre dağılımları

LEV tedavisi başlanmadan önce hastaların kullandığı AEİ'lerin ortalama sayısı (önceden ve eş zamanlı olarak kullanılan ilaçlar dahil olmak üzere) nöbetsiz grupta $2,61 \pm 0,78$ (min 2 – max 4 ilaç), %50'den fazla azalma olan grupta $3,17 \pm 1,02$ (min 2 - max 6), nöbet sayısı aynı veya %50'den az azalma olan grupta $3,33 \pm 1,54$ (min 2 - max 7) ve balayı grubunda $3,45 \pm 1,50$ (min 2 – max 7) ilacı. Nöbetsiz grubun denenmiş AEİ ortalama sayısı diğer gruplardan daha az olmakla birlikte istatistiki açıdan önem taşıyacak düzeyde değildi ($p=0,180$). (Tablo 11)

Tablo 11- LEV tedavisinden önce kullanılan AEİ sayısı ve LEV etkinliği

	N	LEV tedavisinden önce kullanılan AEİ sayısı Ort	Ss	p
Nöbetsiz	18	2,61	0,77	0,180
%50'den fazla azalma	28	3,17	1,02	
Nöbet sayısı aynı ve %50'den az azalma	27	3,33	1,54	
Balayı	22	3,45	1,50	

Hastaların daha önce kullanmış oldukları AEİ'lara göre LEV tedavisi başlanma sırası saptandı ve LEV etkinlik sınıflamasındaki 2'inci fenotipleme şeması esas alındı. Bu şemadaki balayı alt bileşeni dışlanarak etkili ve etkisiz alt gruplarının LEV başlanma sırasına göre dağılımları belirlendi. Etkili grupta 2 hasta 6'ncı, 1 hasta 7'inci sırada LEV kullanmış iken, etkisiz grupta 2 hasta 6'ncı, 3 hasta 7'inci ve bir hasta 8'inci sırada LEV kullanmıştı. Verilerin kısıtlı sayıda olması nedeni ile 6'ncı sıradan sonra veriler birleştirilmiştir. (Tablo 12)

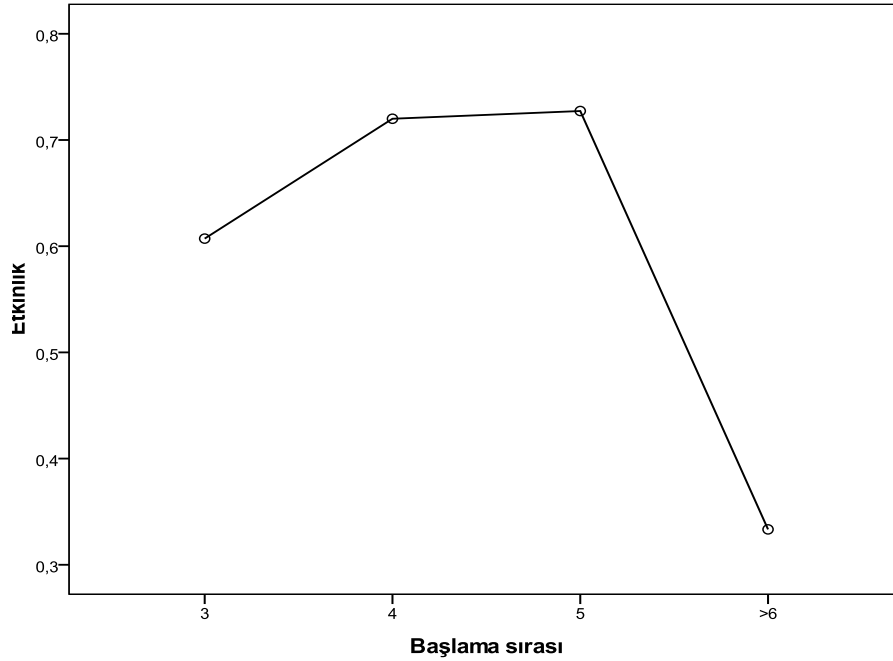
Tablo 12- LEV başlama sırasına göre etkinlik (2.analiz grubu)

LEV başlama sırası		III	IV	V	VI ve üstü
Hasta sayısı	Etkisiz	11	7	3	6
	Etkili	17	18	8	3
N		28	25	11	9

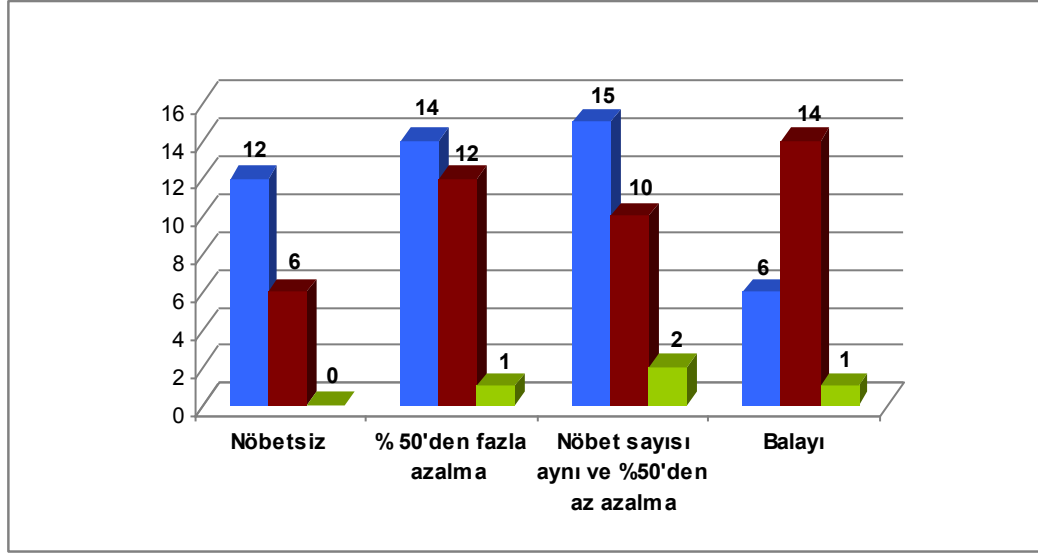
Tablo 13- LEV etkinliği ile LEV başlama sırası arasındaki farklılıkların karşılaştırılması

LEV başlama sırası	LEV başlama sırası	p
3	4	0,828
	5	0,895
	>6	0,450
4	5	0,999
	>6	0,173
5	>6	0,270

LEV tedavisinin hastalardaki başlama sırası arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte ($p>0,05$) bu parametre ve LEV etkinliğinin tek yönlü varyans analizi ile değerlendirilmesi sonucu LEV'in 5'inci sıradan sonra başlanması durumunda etkinlikte belirgin azalma olduğu izlendi. (Tablo13, Grafik 14)



Grafik 14- LEV başlama sırası ve LEV etkinliğinin değerlendirilmesi (Tek yönlü varyans analizi)

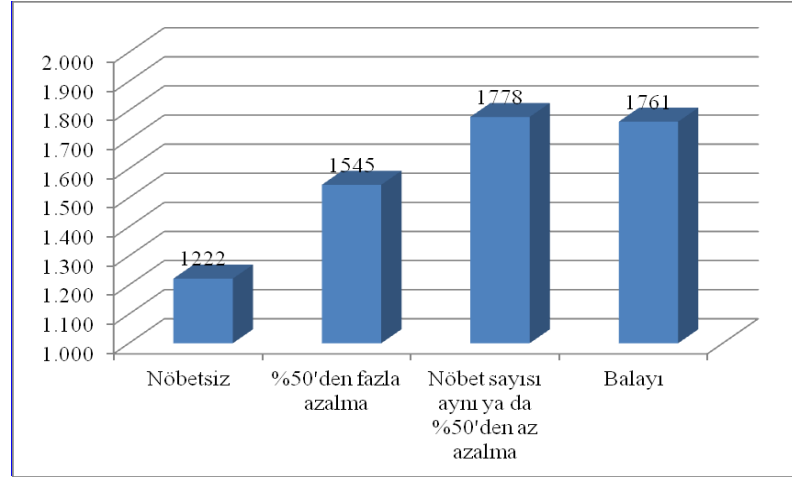


Grafik 15- LEV tedavisi ile eşzamanlı kullanılan AEİ sayısının LEV etkinliğine göre dağılımı

%50'den fazla azalma olan ve balayı gruplarındaki birer birey dışında, hastaların tamamı politerapi rejiminin bir parçası olarak LEV almışlardır. Nöbetsiz gruptaki hastalar, LEV ile birlikte kullanılan AEİ'lerin ortalaması $2,33 \pm 0,49$ (min 2 – max 3) olan bir politerapiye tabi tutulmuşlardı. %50'den fazla azalma ve nöbet sayısı aynı veya %50'den az azalma olan iki grupta LEV ile eş zamanlı alınan AEİ sayısı dağılımları benzer orandaydı (%50'den fazla azalma olan grupta %50 (2 ilaç), %43 (3 ilaç), %4 (4 ilaç)'a karşılık nöbet sayısı aynı veya %50'den az olan grupta sırasıyla %56, %37, %7). Diğer gruplarla ve özellikle nöbetsiz grupla karşılaştırıldığında balayı grubunda üç AEİ alan hasta oranı iki AEİ alanlara göre belirgin olarak yüksek saptanmış olmasına rağmen (nöbetsiz grupta %67 (2 ilaç) ve %37 (3 ilaç)'ye karşılık balayı grubunda sırasıyla %27 ve %64), istatistiksel analizlerde bu farklılık anlamlılığını sürdürememiştir ($p=0,151$). (Grafik, Tablo 14)

Tablo 14- LEV ilacı ile eşzamanlı kullanılan AEİ sayısı ve LEV etkinliği

LEV ile eşzamanlı kullanılan AEİ sayısı	LEV Tedavi etkinliği					Toplam	X ²	sd	p
	Nöbetsiz	%50'den fazla azalma	Nöbet sayısı aynı ve %50'den az azalma	Balayı					
İki ve ikiden az	N	12	15	15	7	49	5,29	3	0,151
	%	66,7 %	53,6 %	55,6 %	31,8 %	51,6 %			
Üç ve üçten fazla	N	6	13	12	15	46			
	%	33,3 %	46,4 %	44,4 %	68,2 %	48,4 %			
Toplam	N	18	28	27	22	95			
	%	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %			



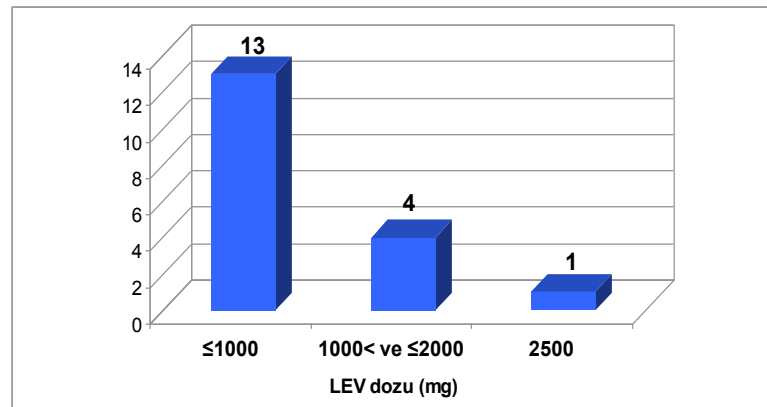
Grafik 16- LEV dozunun LEV etkinliğine göre dağılımı

LEV etkinlik gruplarındaki ortalama günlük LEV dozlarına bakıldığında nöbetsiz grubun günlük LEV doz ortalaması $1222,22 \pm 499,18$ mgdı (min500 – max 2500 mg) ki, bu nöbet sayısı aynı veya %50'den az azalma olanların (1778 ± 878 mg; min1000 – max 4000 mg) ve balayı grubundakilerin (1761 ± 514 mg; min1000 – max 3000mg) LEV dozu ortalamasından istatistiksel olarak düşük saptandı ($p=0,035 < 0,05$). (Grafik, Tablo 15)

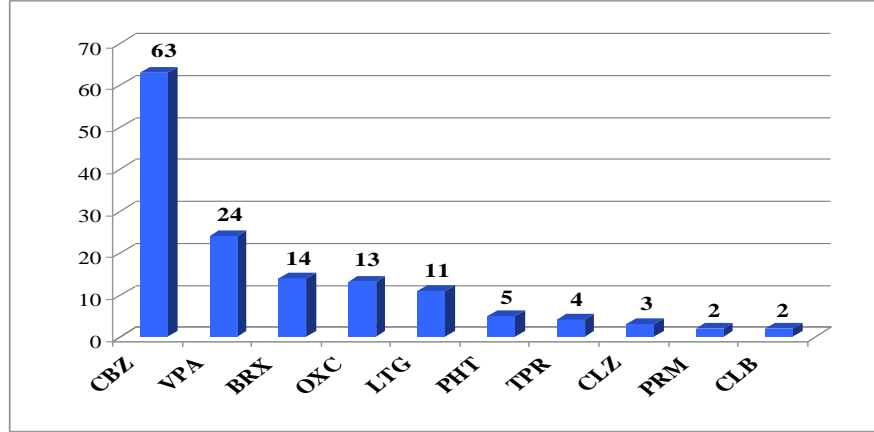
Tablo 15- LEV dozu ve LEV etkinliği

	N	LEV dozu Ort	Ss	p
Nöbetsiz	18	1222	499,18	0,035
%50'den fazla azalma	28	1545	652,82	
Nöbet sayısı aynı ve %50'den az azalma	27	1778	877,97	
Balayı	22	1761	514,53	

Nöbetsiz gruptaki hastaların %72 kadarında (18 hastadan 13'ünde) günlük LEV dozu 1000 mg/gün ya da daha azdı (Grafik 17).



Grafik 17- Nöbetsiz hastaların LEV doz dağılımı



Grafik 18- LEV ile eşzamanlı kullanılan AEİ dağılımı

Hastalarda kullanılan politerapi rejimlerinin bir parçası olarak LEV dışında tüm gruplarda en çok kullanılan AEİ karbamazepin idi. Nöbetsiz grubun dışındaki her üç grupta kombinasyonların bir parçası olarak en yaygın kullanılan ikinci ilaç valproat olarak belirlendi. Nöbetsiz hastalarda en fazla sıklıkta kullanılan ikinci ilaç okskarbazepin ve barbeksaklondu (%16,7;n:3/18). LEV ile kombine bir şekilde dördüncü sıklıkta kullanılan AEİ ise okskarbazepin olarak saptandı. LEV ile eş zamanlı alınan antiepileptik ilaçların LEV tedavisine yanıt verme düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 16, Grafik 18)

Tablo 16- LEV ile eşzamanlı kullanılan diğer AEİ'lar ve LEV etkinliği

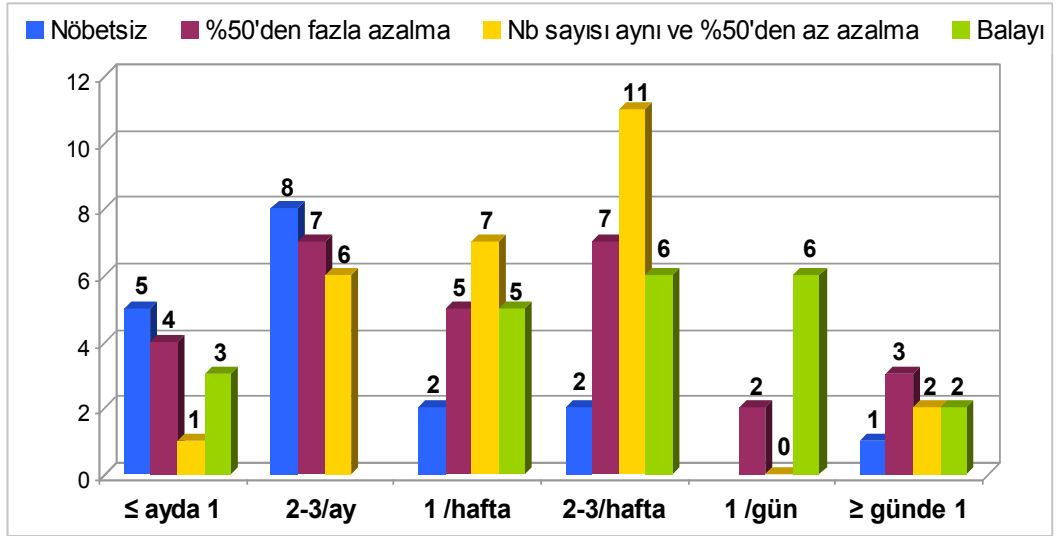
İlaç		LEV Tedavi Etkinliği				Toplam	χ^2	p
		Nöbetsiz	%50'den fazla azalma	Nöbet sayısı aynı ve %50'den az azalma	Balayı			
Karbamazepin	N	13	19	16	15	63	0,95	0,814
	%	72,2%	67,9%	59,3%	68,2%	66,3%		
Valproat	N	1	8	7	8	24	5,31	0,151
	%	5,6%	28,0%	25,9%	36,4%	25,3%		
Barbeksaklon	N	3	6	2	3	14	2,23	0,527
	%	16,7%	21,4%	7,4%	13,6%	14,7%		
Okskarbazepin	N	3	3	4	3	13	0,37	0,946
	%	16,7%	10,7%	14,8%	13,6%	13,7%		
Lamotrijin	N	1	2	6	2	11	4,30	0,231
	%	5,6%	7,1%	22,2%	9,1%	11,6%		
Fenitoin	N	1	0	3	1	5	3,43	0,330
	%	5,6%	0,0%	11,1%	4,5%	5,3%		
Topiramamat	N	1	0	1	2	4	2,63	0,453
	%	5,6%	0,0%	3,7%	9,1%	4,2%		
Klonazepam	N	0	0	2	1	3	3,23	0,357
	%	0,0%	0,0%	7,4%	4,5%	3,2%		
Primidon	N	0	2	0	0	2	4,89	0,180
	%	0,0%	7,1%	0,0%	0,0%	2,1%		
Klobazam	N	0	1	0	1	2	1,90	0,594
	%	0,0%	3,6%	0,0%	4,5%	2,1%		
LEV monoterapisi	N	0	1	0	1	2	1,90	0,594
	%	0,0%	3,6%	0,0%	4,5%	2,1%		

Ayrıca LEV etkinlik analizlerine katılan her hastadaki AEİ kombinasyonları belirlenerek LEV tedavisine verilen yanıt açısından prediktif değerleri araştırıldı. Balayı grubu dışındaki diğer etkinlik gruplarında en yaygın kullanılan kombinasyon LEV+Karbamazepin idi (n:28/95;%29,5). İkili kombinasyonların içinde en yaygın ikinci kombinasyon LEV+Okskarbazepin idi (n:12/95;%12,6). En sıklıkla kullanılan üçlü kombinasyon LEV+CBZ+VPA olarak belirlendi (n:14/95;%14,7). Üçlü kombinasyonlar içinde ikinci sıklıkta LEV+CBZ+BRX politerapisi kullanılmıştı (n:10/95;%10,5). LEV etkinlik gruplarına göre kombinasyonlar arasında anlamlı derecede bir fark belirlenemedi. (Tablo 17)

Tablo 17- Tedavide kullanılan AEİ kombinasyonlarının LEV etkinliğine göre dağılımı

AEİ Kombinasyonları	N (%)	LEV tedavi etkinliği				Toplam
		Nöbetsiz	%50'den fazla azalma	Nöbet sayısı aynı ve %50'den az azalma	Balayı	
LEV monoterapisi	N (%)	0	1 (3,6%)	0	1 (4,5%)	2
LEV + Karbamazepin	N (%)	8 (44,4%)	7 (25%)	10 (35%)	3 (13,6%)	28
LEV + Okskarbazepin	N (%)	3 (16,7%)	3 (10,7%)	3 (11,1%)	3 (13,6%)	12
LEV + Valproat	N (%)	1 (5,6%)	3 (10,7%)	1 (3,7%)	0	5
LEV + Lamotrijin	N (%)	0	1 (3,6%)	0	0	1
LEV + Topiramet	N (%)	0	0	1 (3,7%)	0	1
LEV + Klobazam	N (%)	0	0	0	1 (4,5%)	1
LEV + CBZ + VPA	N (%)	0	5 (17,9%)	3 (11,1%)	6 (27,3%)	14
LEV + CBZ + BRX	N (%)	3 (16,7%)	4 (14,3%)	0	3 (13,6%)	10
LEV + CBZ + LTG	N (%)	0	0	2 (7,4%)	1 (4,5%)	3
LEV + CBZ + TPR	N (%)	1 (5,6%)	0	0	1 (4,5%)	2
LEV + CBZ + PRM	N (%)	0	2 (7,1%)	0	0	2
LEV + CBZ + PGB	N (%)	1(5,6%)	0	0	0	1
LEV + LTG + BRX	N (%)	0	1 (3,6%)	0	0	1
LEV + LTG + CLZ	N (%)	0	0	1 (3,7%)	0	1
LEV + LTG + PHT	N (%)	1 (5,6%)	0	1 (3,7%)	0	2
LEV + PHT + TPR	N (%)	0	0	0	1 (4,5%)	1
LEV + PHT + BRX	N (%)	0	0	1 (3,7%)	0	1
LEV + PHT + VPA	N (%)	0	0	1 (3,7%)	0	1
LEV + CLZ + VPA	N (%)	0	0	0	1 (4,5%)	1
LEV + OXC + BRX	N (%)	0	0	1 (3,7%)	0	1
LEV + VPA + LTG + CBZ	N (%)	0	0	1 (3,7%)	1 (4,5%)	2
LEV + VPA + LTG + CLZ	N (%)	0	0	1 (3,7%)	0	1
LEV + CBZ + BRX + CLB	N (%)	0	1 (3,6%)	0	0	1

CBZ, carbamazepine; OXC, oxcarbazepine; VPA, valproate; LTG, lamotrigine; TPR, topiramate; BRX, barbexalone; PHT, phenytoine; PGB, pregabalin; PRM, primidone; CLZ, clonazepam; CLB, clobazam



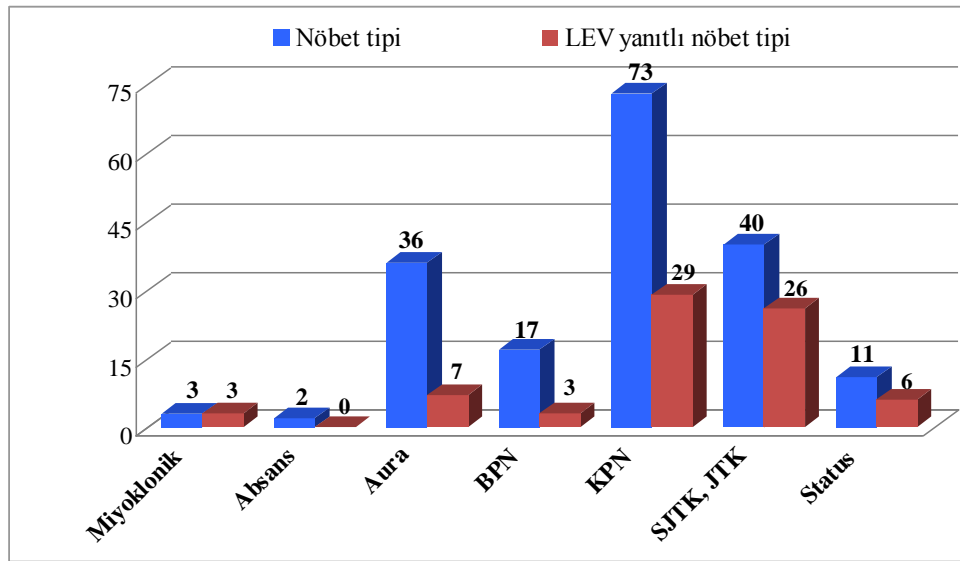
Grafik 19- LEV etkinlik gruplarının hastaların LEV tedavisinden önceki nöbet sıklığına göre dağılımı

Nöbet sıklığı ile LEV etkinliği arasındaki ilişki araştırıldığında, 18 nöbetsiz hastanın 5'inde (%27,8) LEV tedavisinden önceki nöbet sıklığı ayda 1 ve daha az, 8'inde (%44,4) ayda 2-3, ikisinde (%11,1) haftada 1, ikisinde (%11,1) haftada 2-3 ve birinde (%5,6) günde 1'den fazla nöbet şeklindeydi. Bu verilere göre nöbetsiz hastaların %72'sinin LEV öncesi nöbet sıklığının ayda 3 ve daha az olduğu söylenebilir. Buna karşın etkisiz grup olarak görülen nöbet sayısı aynı veya %50'den az azalma olan 27 hastanın nöbet sıklığı 1 hastada (%3,7) ayda 1 veya daha az, 6'sında (%22) ayda 2-3 nöbet, 7 hastada (%25,9) haftada 1, 11 hastada (%40,7) haftada 2-3 ve 2 hastada (%7,4) günde 1'den fazlaydı. Bu verilerle tepkisiz gruptaki hastaların %74'nün LEV öncesi nöbet sıklığı ayda 3'ten fazla olarak özetlenebilir. Ayrıca nöbetsiz grupla karşılaştırıldığında tepkisiz grupta ayda 1 ve daha az nöbeti olan hasta sayısı oldukça azdı (n:5/18 (%27,2)'ye karşın n:1/27 (%3,7)). Nöbet sıklığındaki artışa paralel olarak LEV etkinliğinde bir azalma izlenmiş olmasına rağmen, bu istatistiksel analiz sonuçlarına yansımamıştır (p=0,359). Ek olarak, günde 1'den fazla nöbeti olan hasta grubu irdelendiğinde, 27 yıllık epilepsi geçmişi ve hergün 2-3 nöbeti olan bir hastanın (ortalama 100/ay) LEV tedavisi sonrasında en az 7 aydır nöbetsiz olduğu ve 13 yıldır epilepsi tanısı olup hergün 3'ten fazla nöbet geçiren (ortalama 150/ay) bir diğer hastanın nöbet sıklığında LEV tedavisi ile birlikte 3 yıldır %50'den fazla azalma geliştiği dikkati çekmiştir. (Tablo 18, Grafik 19)

Tablo 18- LEV tedavisi başlanmadan önceki ortalama nöbet sayısı ve LEV etkinliği

	N	Nöbet sayısı Ort	Ss	p
Nöbetsiz	18	8,7	22,95	0,359
%50'den fazla azalma	28	17,5	33,12	
Nöbet sayısı aynı ve %50'den az azalma	27	11,4	19,23	
Balayı	22	22,1	27,78	

Hastalarda saptanan nöbet tipleri 73 hastada kompleks parsiyel (tüm belirlenebilen nöbet tipleri üzerinden %40,1), 36 hastada aura (çalışmamızda subjektif duyuşsal veya psişik fenomen içeren fokal nöbetler bu şekilde tanımlanmıştır) (%19,8), 35 hastada sekonder jeneralize tonik klonik nöbet (%19,3), 17 hastada basit parsiyel nöbet (%9,3), 5 hastada primer jeneralize tonik-klonik (%2,7), 3 hastada miyoklonik (%1,6) ve 2 hastada absans (%1,1) şeklinde jeneralize nöbetlerdi. 11 hastada (%6) status epileptikus saptanmıştı. Bunların LEV yanıtları en yüksek oranda miyoklonik nöbetlerde olmak üzere %100 (n:3/3), takiben yine yüksekçe bir oranda primer ile sekonder ayırd edilmeksizin JTKN'de %65 (n:26/40), KPN'lerde %38 (n:29/73) ve en düşük oranda auralar ile BPN'de olmak üzere %19 (n:7/36) ve %16 (n:3/17) idi. İki hastadaki absans tipi nöbetlerin 2'si de LEV'a yanıtsızdı. LEV tedavisi ile 11 hastadan 6'sının (%55) status epileptikusları ortadan kaldırılabildi. (Tablo 19, Grafik 20)



Grafik 20- Hastaların belirlenen nöbet tipleri ve LEV yanıtlarının dağılımı

Tablo 19- Hastaların belirlenen nöbet tipleri ve LEV yanıtları

Nöbet Tipi	Belirlenen nöbet tipi		LEV Yanıtı	
	N =182	% 100	N=74	yanıt (%)
myoklonik	3	1,6	3	100
absans	2	1,1	0	0
aura	36	19,8	7	19
BPN	17	9,3	3	16
KPN	73	40,1	29	38
SJTKN, JTKN	40	22,0	26	65
status	11	6,0	6	55

Nöbet tiplerinin LEV etkinlik gruplarına göre yapılan istatistiksel analizler sonucunda BPN, KPN ve JTKN ile karşılaştırıldığında, aura şeklindeki fokal nöbetler LEV'a öncül yanıt veren hastalarda yanıt vermeyenlere oranla anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,025<0,05$). (Tablo 20)

Tablo 20- Hastalardaki nöbet tiplerinin LEV etkinliğine göre farklılıkları (3.analiz grubu)

Nöbet Tipi		Öncül Yanıt verenler	Yanıt vermeyenler	Toplam	X ²	p
Miyoklonik	N	3	0	3	1,23	0,267
	%	100%	0%	100%		
Absans	N	1	1	2	0,47	0,494
	%	50%	50%	100%		
Aura	N	21	15	36	4,99	0,025
	%	58,3%	41,7%	100%		
BPN	N	13	4	17	0,24	0,622
	%	76,5%	23,5%	100%		
KPN	N	51	22	73	0,45	0,499
	%	69,9%	30,1%	100%		
SJTKN/JTKN	N	29	11	40	0,03	0,865
	%	72,5%	27,5%	100%		
Status	N	10	1	11	2,28	0,131
	%	90,9%	9,1%	100%		

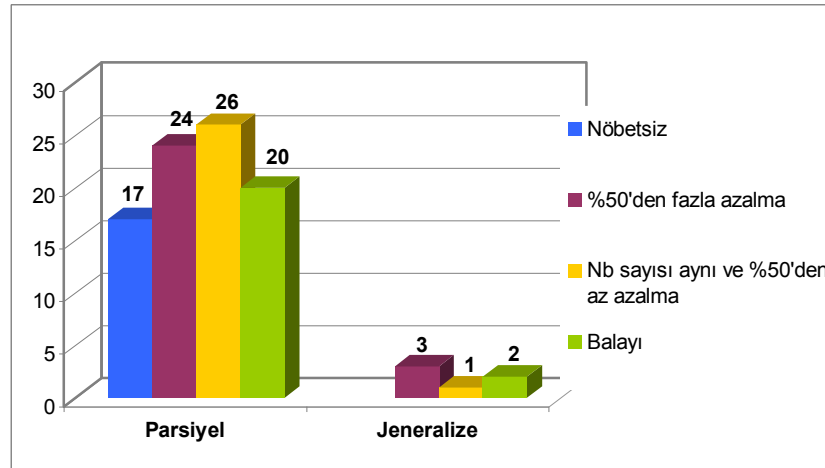
Epilepsi sınıflamasına göre tüm gruplarda en sıklıkla semptomatik parsiyel ve akabinde kriptojenik parsiyel epilepsiler yer almıştır. LEV etkinlik gruplarına göre dağılım şu şekildeydi: nöbetsiz hastaların 11/18'i (%61,1) semptomatik parsiyel, 6/18'i (%33,3) kriptojenik parsiyel ve 1/18'i (%5,6) parsiyel veya jeneralize olarak sınıflandırılmayan epilepsi; %50'den fazla azalma olan gruptaki hastaların 18/28'i (%64,3) semptomatik parsiyel, 5/28'i (%17,9) kriptojenik parsiyel, 3/28'i (%10,7) İJE, 1/28'i (%3,6) idiyopatik parsiyel ve 1/28'i (%3,6) sınıflandırılmayan epilepsi; nöbet

sayısı aynı veya %50'den az azalma olan ve etkisiz olarak kabul edilen gruptaki hastaların 19/27'si (%70,4) semptomatik parsiyel, 7/27'si (%25,9) kriptojenik parsiyel ve 1/27'si (%3,7) İJE; balayı grubunda ise diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma ile birlikte hastaların 12/22'si (%54,5) semptomatik parsiyel epilepsi iken, yine anlamlı olmayan bir artışla 8/22'si (%36,4) kriptojenik parsiyel ve iki hasta (n:2/22;%9,1) semptomatik jeneralize epilepsiydi.

Tablo 21- Epilepsi sınıflamasına göre LEV etkinlik dağılımı

Epilepsi Sınıflaması		LEV tedavi etkinliği				Toplam	
		Nöbetsiz	%50'den fazla azalma	Nöbet sayısı aynı ve %50'den az azalma	Balayı		
Parsiyel epilepsi	kriptojenik	N	6	5	7	8	26
		%	33,3%	17,9%	25,9%	36,4%	27,4%
	idiyopatik	N	0	1	0	0	1
		%	0,0%	3,6%	0,0%	0,0%	1,1%
	semptomatik	N	11	18	19	12	60
		%	61,1%	64,3%	70,4%	54,5%	63,2%
Jeneralize epilepsi	idiyopatik	N		3	1	0	4
		%		10,7%	3,7%	0,0%	4,2%
	semptomatik	N		0	0	2	2
		%		0,0%	0,0%	9,1%	2,1%

Nöbetsiz grup dışındaki LEV etkinlik gruplarında çeşitli epilepsi türleri temsil edilmiştir. Jeneralize epilepsi tanımlı hasta oranının az olduğu gerçeği ile birlikte (analize katılan tüm hastaların içinde n:6/95 (%6,3)) altı jeneralize epilepsi tanımlı hastanın hiçbirinde LEV kullanımı sayesinde nöbetler tamamen engellenememiş, üç hastada ise (jeneralize epilepsi hastalarının %50'si) nöbetlerde %50'den fazla azalma gerçekleşmişti. Parsiyel epilepsi oranı ise analize katılan hastaların tamamı üzerinden %93,7 idi. (Grafik 21)



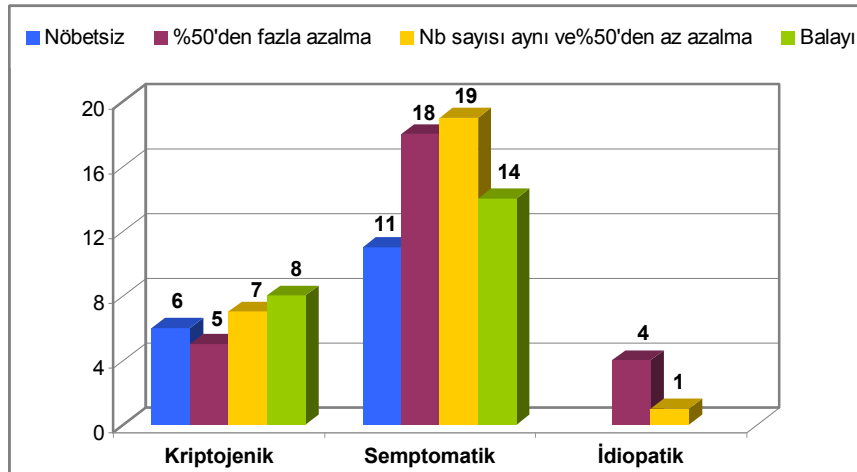
Grafik 21- Parsiyel ve Jeneralize epilepsilerde LEV etkinlik dağılımı

Parsiyel ve jeneralize epilepsilerin temsil edilmesinde göz ardı edilemeyecek düzeyde bir oran farklılığı olduğunu belirtmekle birlikte, mevcut verilerle bu iki sınıf arasında LEV etkinliğine göre anlamlı fark saptanmadı (p=0,490). (Tablo 22)

Tablo 22- Parsiyel ve jeneralize epilepsili hastalarda LEV etkinliğinin karşılaştırılması (3.analiz grubu)

Epilepsi Sınıflaması		LEV tedavi etkinliği			X ²	sd	p
		Öncül yanıt verenler	Yanıt vermeyenler	Toplam			
Parsiyel epilepsi	N	61	26	87	0,47	1	0,490
	%	70,1 %	29,9 %	100,0 %			
Jeneralize epilepsi	N	5	1	6			
	%	83,3 %	16,7 %	100,0 %			
Toplam	N	66/ 66	27/ 29	93/ 95			
	%	71 %	29,0 %	100 %			

Etyolojik sınıflamaya göre LEV etkinlik grupları değerlendirildiğinde, idiopatik etyolojili hasta sayısı oldukça az olmakla birlikte (analize katılan tüm hasta grubunda n:5/95 (%5,3)), dördü %50'den fazla azalma olan ve etkili olarak kabul edilen grupta yer almış, fakat hiçbiri nöbetlerinden tam olarak arınamamıştı. Semptomatik etyolojili hastalar ile karşılaştırıldığında kriptojenik etyolojili hasta oranı nöbet geçirmeyen ve balayı grubunda biraz daha yüksek olmasına karşın (semptomatik etyolojililerde sırasıyla n:11/62 (%17,7) ve n:14/62 (%22,6)'ya karşı kriptojenik olanlarda n:6/26 (%23,1) ve n:8/26 (%30,8)), %50'den fazla azalma görülen ve etkisiz kabul edilen grupta bunun tersi bir durum meydana gelmişti (sırasıyla n:18/62 (%29) ve n:19/62 (%30,6)'ya karşın n:5/26 (%19,2) ve n:7/26 (%26,9)). (Grafik 22)



Grafik 22- Epilepsi etyolojisine göre LEV etkinlik dağılımı

Yine idiopatik hasta oranının az olduğunu belirtmekle birlikte ve yukarıda bahsedilen farklılıklara rağmen etyolojik sınıflar arasında LEV etkinliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,513). (Tablo 23)

Tablo 23- Epilepsi etyolojisi ve LEV etkinliğinin karşılaştırılması (2.analiz grubu)

Epilepsi Etyolojisi	LEV tedavisi etkinliği				X ²	sd	p	
	Etkili	Etkisiz	Balayı	Toplam				
Kriptojenik	N	11	7	8	26	3,27	4	0,513
	%	42,3 %	26,9 %	30,8 %	100,0 %			
Semptomatik	N	29	19	14	62			
	%	46,8 %	30,6 %	22,6 %	100,0 %			
İdiopatik	N	4	1	0	5			
	%	80,0 %	20,0 %	0,0 %	100,0 %			
Toplam	N	44	27	22	93			
	%	47,3 %	29,0 %	23,7 %	100,0 %			

Epilepsi etyolojisi konusunda, LEV tedavi yanıtının üçüncü fenotipleme şemasındaki “LEV’a öncül yanıt verenler” olarak tanımlandığı ek bir analiz daha yapıldı. Epilepsi etyolojisi ile LEV tedavisi yanıtı arasındaki ilişki düzeyinin belirlenmesi amacı ile bu analizde lojistik regresyon kullanıldı. Analiz sonuçlarına göre idiopatik etyolojili hastaların LEV’a öncül yanıt verme oranı, semptomatik etyolojili hastalara göre 1,8 kat (OR=1,767; %95 CI:0,18–16,88) kriptojenik etyolojili hastalara göre 1,5 kat daha fazlaydı (OR=1,474; %95 CI:0,14–15,55). Kriptojenik olgular semptomatik olgulara göre ise 1,2 kat daha fazla öncül yanıt verme şansına sahiptiler (OR=1,199; %95 CI:0,43–3,33).

Jeneralize epilepsi tanı hastalara semptomatik ve idiopatik etyolojiler açısından bakıldığında analizlere katılan 6 hastadan dördü İJE, diğer ikisi semptomatik jeneralize epilepsi tanısı almıştı. İJE tanısı almış dört hastadan üçü etkili

Tablo 24- Jeneralize idiopatik ve jeneralize semptomatik epilepsili hastalarda LEV etkinliğinin karşılaştırılması (2.analiz grubu)

Jeneralize epilepsilerde etyolojik sınıflama	LEV tedavi etkinliği				X ²	sd	p	
	Etkili	Etkisiz	Balayı	Toplam				
Jeneralize İdiopatik	N	3	1	0	4	6,00	2	0,049
	%	75,0 %	25,0 %	0,0 %	100,0 %			
Jeneralize Semptomatik	N	0	0	2	2			
	%	0,0 %	0,0 %	100,0 %	100,0 %			
Toplam	N	3	1	2	6			
	%	50,0 %	16,7 %	33,3 %	100,0 %			

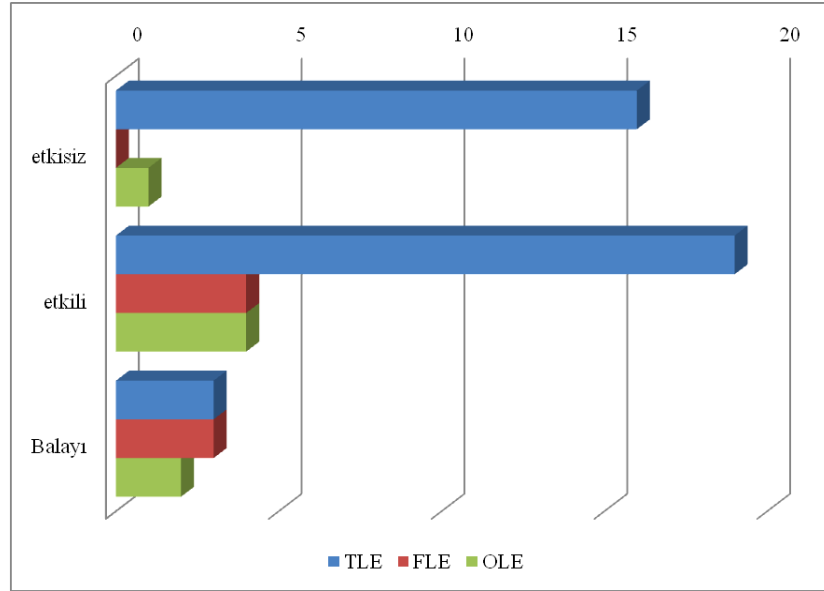
grupta ve biri etkisiz grupta yer alırken, semptomatik jeneralize epilepsi tanısı almış hastaların ikisi de (%100) balayı grubunda yer almıştı. İJE ve semptomatik jeneralize epilepsiler arasındaki bu LEV etkinlik farklılığı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,049<0,05$). (Tablo 24)

Analize katılan 38 hastada (analizlere katılan tüm hastaların %40'ı) herhangi bir epileptik sendrom tanımlanmamıştı. 57 hastanın 52'si ise (%54,7) lokalizasyonla ilişkili (parsiyel) epilepsi tanısı almıştı. Balayı grubu dışındaki tüm LEV etkinlik gruplarında en sıklıkla belirlenen TLE idi (n:38/95;%40). Nöbet sayısı aynı veya %50'den az azalma olan hastalarda %59,3 (n:16/27) olarak en yüksek oranda olmak üzere %50'den fazla azalma olan grupta %42,9 (n:12/28), nöbetsizlerde %38,9 (n:7/18) ve en düşük olarak balayı grubunda %13,6 (n:3/22) oranında TLE saptandı. Analiz grubunda eşit sayıda FLE ve OLE tanılı hasta vardı (n:7/95;%7,4). Ayrıca nöbetsiz grupta ikinci sıklıkta saptanan OLE iken (n:3/18;%16,7), 7 FLE hastasından sadece birinde nöbetsizlik sağlanmıştı (nöbetsiz hastaların %5,6'sı). Bununla birlikte FLE tanılı üç hasta %50'den fazla azalma olan grupta yer almış (n:3/28;%10,7) ve hiçbir FLE hastasında LEV'a yanıtızlık saptanmamıştı. Balayı grubunda belirlenen TLE, FLE ve OLE tanılı hasta oranları oldukça benzerdi (22 hastanın tümü üzerinden sırasıyla %13,6; %13,6 ve %9,1). Tanımlanan jeneralize epileptik sendromlardan İJE içinde yer alan dört hastadan üçü JME ve biri JAE idi. Analizlere katılan JME tanılı

Tablo 25- Epilepsilerin ve epileptik sendromların LEV etkinliğine göre dağılımı

Epilepsiler ve Epileptik Sendromlar		LEV tedavi etkinliği				Toplam
		Nöbetsiz	%50'den fazla azalma	Nöbet sayısı aynı ve %50'den az azalma	Balayı	
TLE	N	7	12	16	3	38
	%	38,9 %	42,9 %	59,3 %	13,6 %	40 %
FLE	N	1	3	0	3	7
	%	5,6 %	10,7 %	0,0 %	13,6 %	7,4 %
OLE	N	3	1	1	2	7
	%	16,7 %	3,6 %	3,7 %	9,1 %	7,4 %
JME	N	0	3	0	0	3
	%	0,0 %	10,7 %	0,0 %	0,0 %	3,2 %
JAE	N	0	0	1	0	1
	%	0,0 %	0,0 %	3,7 %	0,0 %	1,1 %
PME	N	0	0	0	1	1
	%	0,0 %	0,0 %	0,0 %	4,5 %	1,1 %
Toplam	N	11 / 18	19 / 28	18 / 27	9 / 22	57 / 95
	%	61,1 %	67,9 %	66,7 %	40,9 %	60,0 %

hastaların üçü de %50'den fazla azalma olan grupta yer almıştı (n:3/28;%10,7). JAE'si olan bir hasta LEV'a yanıtızdı ve etkisiz gruptaki jeneralize epileptik sendrom tanılı tek hastaydı (n:1/27;%3,7). Yine PME tanısı almış bir hasta vardı ve LEV'a tolerans geliştiren balayı grubunda yer almıştı (n:1/22;%4,5). (Tablo 25)



Grafik 23- Lokalizasyonla ilişkili epilepsilerin LEV etkinliğine göre dağılımları

Lokalizasyonla ilişkili (parsiyel) epilepsilerin 2. analiz grubuna göre LEV etkinlik dağılımları grafik 20'de gösterilmiştir. TLE etkili (nöbetsiz ve nöbetlerde %50'den fazla azalma olan hastalar) ve etkisiz (nöbet sayısı aynı veya %50'den az azalma olanlar) grupların her ikisinde en sıklıkla temsil edilen epileptik sendrom olmakla birlikte, çalışmamızdaki diğer tanımlanan parsiyel epilepsiler ile (FLE ve OLE) karşılaştırıldığında etkisiz grupta daha yüksek oranda yer almıştı (TLE tanılı hastaların %42'si, OLE'lerin %14,3' ve FLE olanların hiçbiri). Buna karşın FLE ve OLE tanılı hastalar TLE tanılı hastalara oranla daha fazla tolerans geliştirmişlerdi (FLE'li hastaların %42,9'u, OLE tanılı hastaların %28,6'sı ve TLE'lerin %7,9'u). Lokalizasyonla ilişkili epilepsili hastalarda nöbetsizliğin sağlanması veya nöbetlerde %50'den fazla azalma elde edilmesi açısından TLE, FLE veya OLE tanılı olmak bir farklılık yaratmamıştı (FLE ve OLE'lerin %57'si, TLE'lerin %50'si etkili gruptaydı). TLE'lerin FLE'lere göre etkisiz grupta daha büyük oranda yer alması ise istatistiki olarak da anlamlı bulundu ($p=0,045<0.05$). (Grafik 23 ve Tablo 26)

Tablo 26- Parsiyel epileptik sendromlar ve LEV etkinliğinin karşılaştırılması
(2.analiz grubu)

		LEV tedavisi etkinliği						
Parsiyel epilepsiler		Etkili	Etkisiz	Balayı	Toplam	X ²	sd	p
TLE	N	19	16	3	38	9,75	4	0,045
	%	50,0 %	42,1 %	7,9 %	100,0 %			
FLE	N	4	0	3	7			
	%	57,1 %	0,0 %	42,9 %	100,0 %			
OLE	N	4	1	2	7			
	%	57,1 %	14,3 %	28,6 %	100,0 %			
Toplam	N	27	17	8	52			
	%	51,9 %	32,7 %	15,4 %	100,0 %			

Parsiyel epilepsili hastalarda nörogörüntüleme yöntemleri ile belirlenebilen semptomatik etyoloji oranı n:60/95 (%63,2) idi. Semptomatik olduğu bilinen iki hastada ise etyoloji net olarak belirlenememişti. Tanımlanan bir nedenden dolayı parsiyel epilepsiye sahip hastaların içinde en büyük oranda HS, ikinci sıklıkta ise posttravmatik epilepsi etyoloji olarak belirlenmişti (sırasıyla n:24/58;%41,4 ve n:13/58;%22,4). LEV'a yanıtız olan ve LEV ile nöbetleri %50'den fazla azalan hasta grubunda HS belirlenen en yaygın etyoloji iken, nöbetsizlik sağlanan ve tolerans gelişen hasta grubunda en sıklıkla posttravmatik epilepsi saptanmıştı (sırasıyla n:11/27;%40,7 ve n:9/28;%32'ye karşın n:4/18;%22,2 ve n:3/22;%13,6). Dört kortikal gelişimsel malformasyondan (n:4/58;%6,9) kortikal displazi tanıli iki hastadan biri %50'den fazla azalma olan grupta, diğeri ve kortikal migrasyon anomalisi olan iki hasta (biri subkortikal heterotopi, diğeri band heterotopi) ise etkisiz grupta yer almıştı. Etiyolojisi SSS infeksiyonu olan dört hastadan balayı grubunda yer alan ikisi menenjit tanıli ve kranial MR'larında yaygın sekel lezyonları olan olgulardı. Diğeri SSS infeksiyon etyolojili iki hastadan birinin beyin absesi diğeri menenjit tanısı vardı ve her ikisi etkisiz gruptaydı. Bu verilerle SSS infeksiyonları ile ilişkili olgular, kortikal gelişimsel bozukluğu olan olgulara benzer şekilde kötü bir LEV yanıtı sergilemiştir. Etiyolojisi tümör olanlarda (n:3/58;%5,2) bir hasta nöbetlerinden tümüyle arınabilmiş ve bir diğeri %50'den fazla azalma kaydetmiş iken, bir hasta 12 ay süreli bir iyileşme döneminden sonra ilaca tolerans geliştirmişti. Nörokutanöz sendromlardan tuberoskleroz tanısı almış olan hastalarda ise (n:3) tümörlü olgulara göre daha kötü bir LEV yanıtı elde edilmişti. İnme ile ilişkili olgu sayısı az olmakla birlikte (n:4), post-strok epilepsi tanıli iki hastanın birinde nöbetsizlik diğeri nöbetlerde %50'den fazla azalma elde edilmesi ve

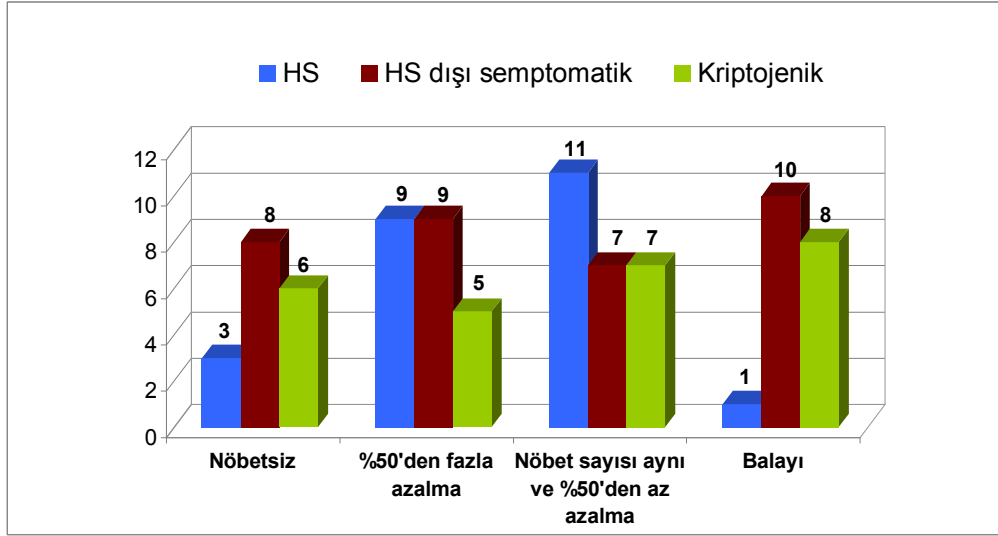
hemorajiye sekonder epilepsi tanısı olan hastaların ikisinde de nöbetsizlik sağlanmış olması, bu etyolojinin LEV yanıtının iyi olduğuna dair izlenimler vermiştir. (Tablo 27)

Tablo 27- Semptomatik etyolojilerin LEV etkinliğine göre dağılımı

Semptomatik Etyolojiler		LEV tedavi etkinliği				Toplam
		Nöbetsiz	%50'den fazla azalma	Nöbet sayısı aynı ve %50'den az azalma	Balayı	
HS	N	3	9	11	1	24
	%	16,7%	32,1%	40,7%	4,5%	41,4%
Posttravmatik	N	4	5	1	3	13
	%	22,2%	17,8%	3,7%	13,6%	22,4%
Kortikal Gelişimsel Boz	N	0	1	3	0	4
	%	0,0%	3,6%	11,1%	0%	6,9%
SSS İnfeksiyonu	N	0	0	2	2	4
	%	0,0%	0,0%	7,4%	9,0%	6,9%
Tümör	N	1	1	0	1	3
	%	5,5%	3,6%	0,0%	4,5%	5,2%
Tuberoskleroz	N	0	1	1	1	3
	%	0,0%	3,6%	3,7%	4,5%	5,2%
Post-strok	N	1	1	0	0	2
	%	5,5%	3,6%	0,0%	0,0%	3,4%
Hemoraji	N	2	0	0	0	2
	%	11,1%	0,0%	0,0%	0,0%	3,4%
Toplam	N	11 / 18	18 / 28	18 / 27	8 / 22	58
	%	61,1%	64,3%	66,7%	36,4%	100%

Semptomatik etyolojiler içinde HS ve posttravmatik epilepsinin diğer etyolojilere göre daha büyük oranda temsil edilmiş olması ve istatistiksel analizler için gerekli veri miktarının sağlanması amacıyla nadir semptomatik etyoloji grupları birleştirilerek iki ayrı analiz planlandı. Bu şekilde idiopatik etyolojili bir hasta ve semptomatik olup etyolojisi net olmayan iki hasta haricindeki tüm parsiyel epilepsili hastalarda bu özel iki etyolojiye ait LEV yanıtlarının karşılaştırılması sağlandı.

İlk analizde amaç semptomatik etyolojiler içinde 24 hasta ile en sıklıkla yer almış olan HS'un (%41,4) diğer semptomatik ve kriptojenik etyolojiler ile LEV etkinliği açısından farklılıklarının belirlenmesiydi. Nöbetsizlik elde edilen hasta grubunda en sıklıkla HS dışı semptomatik etyolojili hastalar (n:8/18;%44,4), takiben kriptojenik etyolojili olanlar (n:6/18;%33,3) ve en az oranda HS'lu hastalar (n:3/18; %16,7) yer almıştı. Nöbetlerde %50'den fazla azalmanın görüldüğü hastalarda HS ve HS dışı semptomatik etyolojiler eşit oranda yer alırken (n:9/28;%32,1), kriptojenik



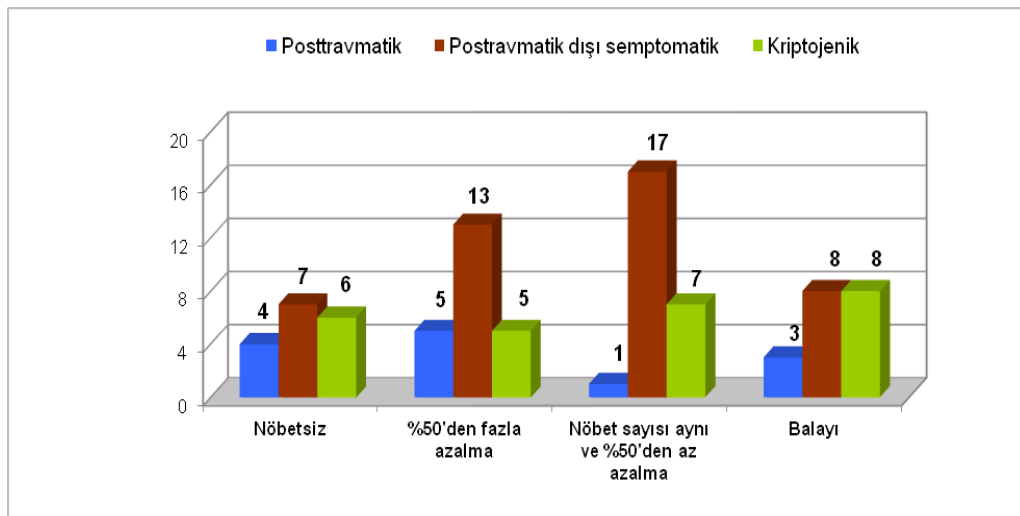
Grafik 24- Semptomatik etyolojisi HS olan ve olmayanlar ile kriptojenik etyolojili hastaların LEV etkinliğine göre dağılımı

etyoloji LEV etkinlik gruplarındaki en düşük oranında belirlenmişti (n:5/28;%17,9). Nöbet sıklığı değişmeyen veya %50'den az azalma gelişen LEV'a yanıtız hasta grubunda en büyük oranda HS saptanırken (n:11/27;%40,7) akabinde eşit oranlarda diğer semptomatik ve kriptojenik etyolojiler yer almıştı (n:7/27;%25,9). Tüm bu verilere göre HS etyolojili hastalar etkili ve etkisiz gruplarda benzer oranlarda yer almıştı (etkili grupta n:12/24;%50 ve etkisizde n:11/24;%45,8). Balayı grubunda nöbetsiz gruptaki sıralamaya benzer şekilde en yaygın olarak HS dışı semptomatikler (n:10/22;%45,5) takiben yüksekçe bir oranda kriptojenikler (n:8/22;%36,4) ve oldukça düşük bir oranda HS'lu hastalar saptanmıştı (n:1/22;%4,5). LEV etkinlik gruplarında gösterdikleri bu dağılım farklılıklarına rağmen HS, HS dışı semptomatik ve kriptojenik etyolojiler ile LEV'a verilen yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,078). (Grafik 24 ve Tablo 28)

Tablo 28- Etiyolojisi HS olan hastalar ile HS dışı semptomatik ve kriptojenik etyolojili hastalarda LEV etkinliğinin karşılaştırılması (2.analiz grubu)

HS ve diğer etyolojiler		LEV tedavi etkinliği			Toplam	X ²	sd	p
		Etkili	Etkisiz	Balayı				
Kriptojenik	N	11	7	8	26	8,40	4	0,078
	%	42,3 %	26,9 %	30,8 %	100,0 %			
HS	N	12	11	1	24			
	%	50,0 %	45,8 %	4,2 %	100,0 %			
HS dışı semptomatik	N	17	7	10	34			
	%	50,0 %	20,6 %	29,4 %	100,0 %			
Toplam	N	40	25	19	84			
	%	47,6 %	29,8 %	22,6 %	100,0 %			

İkinci analizde semptomatik etyolojiler içinde HS'dan sonra 13 hasta ile ikinci sıklıkta belirlenen posttravmatik epilepsinin (%22,4) diğer semptomatik ve kriptojenik etyolojiler ile LEV etkinliği açısından farklılıkların belirlenmesi amaçlandı. Nöbetsizlik sağlanan hastalarda en yaygın olarak posttravmatik dışı semptomatik etyolojiler (n:7/18;%18,9) akabinde az bir farkla kriptojenik olanlar (n:6/18;%33,3) ve dört hasta ile posttravmatik epilepsi (%22,2) saptanmıştı. Nöbetleri %50'den fazla azalma gösteren hasta grubunda 13 hasta (%46,4) ile posttravmatik dışı semptomatiklerden sonra eşit oranda kriptojenik ve posttravmatik epilepsi yer almıştı (n:5/28;%17,9). Nöbet sıklığı aynı veya %50'den az azalma olan grupta büyük bir oran farkıyla en sıklıkla diğer semptomatik etyolojiler saptanmış (n:17/27;%63) takiben yedi hasta ile kriptojenikler (%25,9) ve oldukça düşük bir oranda posttravmatik epilepsi yer almıştı (n:1/27;%3,7). Balayı grubunda ise sekiz hasta ile eşit oranda kriptojenik ve diğer semptomatik etyolojiler (%36,4) ile yine az bir oranda posttravmatik epilepsi belirlenmişti (n:3/22;%13,6). Bu verilerle posttravmatik epilepsili hastaların 2/3'ü (n:9/13;%69,2) LEV'a yanıt veren etkili gruplarda yer almış iken, sadece bir hasta etkisiz gruptaydı. Ancak her bir grupta posttravmatik epilepsiye sahip hasta sayısı azdı. Posttravmatik dışı semptomatik etyolojilerin etkili ve etkisiz gruplardaki hasta oranları oldukça benzerdi (sırasıyla n:20/45;%44,4 ve n:17/45;%37,8). Kriptojenik etyolojili hastaların da tüm LEV etkinlik gruplarındaki dağılımları birbirine yakın oranlarda idi. Bu verilerle, etyolojilerin LEV yanıtında tespit edilen birtakım farklılıklara rağmen, posttravmatik



Grafik 25- Semptomatik etyolojisi posttravmatik olan ve olmayanlar ile kriptojenik etyolojili hastaların LEV etkinliğine göre dağılımı

epilepsi ile diğer semptomatik ve kriptojenik etyolojilerin LEV etkinlikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,205). (Grafik 25, Tablo 29)

Tablo 29- Etiyolojisi posttravmatik olan hastalar ile posttravmatik dışı semptomatik ve kriptojenik etyolojili hastalarda LEV etkinliğinin karşılaştırılması (2.analiz grubu)

		LEV tedavi etkinliği						
Posttravmatik ve diğer etyolojiler		Etkili	Etkisiz	Balayı	Toplam	X ²	sd	p
Kriptojenik	N	11	7	8	26	5,92	4	0,205
	%	42,3 %	26,9 %	30,8 %	100,0 %			
Posttravmatik	N	9	1	3	13			
	%	69,2 %	7,7 %	23,1 %	100,0 %			
Posttravmatik dışı semptomatik	N	20	17	8	45			
	%	44,4 %	37,8 %	17,8 %	100,0 %			
Toplam	N	40	25	19	84			
	%	47,6 %	29,8 %	22,6 %	100,0 %			

LEV'a verilen yanıt açısından HS'un semptomatik etyolojiler içindeki rolünün belirlenmesi amacıyla üçüncü fenotipleme şeması kullanıldı. Nöbetsiz hastalar ve nöbetlerde %50'den fazla azalma gelişen hastaların teşkil ettiği etkili grup ile balayı grubunun birleştirilmesi sonucu oluşturulan "Öncül yanıt verenler" HS için n:13/24;%54,2 iken, HS dışı semptomatik etyolojiler için n:27/34;%79,4 idi. Nöbet sıklığı değişmeyen veya nöbetlerde %50'den az azalma gelişen hastaların oluşturduğu "Yanıt vermeyenler" HS için n:11/24;%45,8 ve HS dışı semptomatikler için n:7/34;%20,6 idi. Bu verilerle yapılan analizde HS dışı semptomatik etyolojili hastaların LEV'a öncül yanıt verme oranı HS sahibi hastalara göre istatistiki açıdan da önem taşıyacak düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p=0,041<0,05). (Tablo 30)

Tablo 30- Semptomatik etyolojisi HS olan ve olmayan hastalarda LEV etkinliğinin karşılaştırılması (3.analiz grubu)

		LEV tedavi etkinliği					
Semptomatik etyoloji		Öncül yanıt verenler	Yanıt vermeyenler	Toplam	X ²	sd	p
HS	N	13	11	24	4,19	1	0,041
	%	54,2 %	45,8 %	100,0 %			
HS dışı semptomatik	N	27	7	34			
	%	79,4 %	20,6 %	100,0 %			
Toplam	N	40	18	58			
	%	69,0 %	31,0 %	100,0 %			

Ayrıca lojistik regresyon analizi kullanılarak LEV tedavisine verilen cevabın (bu analizde öncül yanıt verme olarak tanımlandı) etyolojiler arası farklılık düzeyleri saptanmaya çalışıldı. HS dışı semptomatik etyolojili hastaların LEV tedavisine öncül yanıt verme oranı, HS tanılı hastalara göre 3 kat daha fazla iken (OR=3,264; %95 CI: 1,03-10,37) kriptojenik etyolojili hastaların tedaviye öncül yanıt verme oranı HS ile karşılaştırıldığında 2 kat daha fazla idi (OR=2,299; %95 CI: 0,70-7,46). HS dışı semptomatik etyolojili hastalar ise kriptojeniklere göre 1,4 kat daha fazla öncül tepki verme şansına sahiptiler (OR=1,421; %95 CI: 0,43- 4,72).

Benzer şekilde posttravmatik epilepsi ile diğer semptomatik etyolojiler arasındaki LEV etkinlik farklılıklarını belirlemek amacıyla üçüncü fenotipleme şemasından yararlanıldı. Posttravmatik epilepsili 13 hastadan 12'si (%92,3) ve diğer semptomatik etyolojili 45 hastadan 28'i (%62,2) LEV tedavisine öncül yanıt vermişlerdi. Posttravmatik dışı semptomatik etyolojili 17 hasta (%37,8) ve posttravmatik epilepsili sadece bir hasta (%7,7) LEV tedavisine yanıt vermemişti. Posttravmatik epilepsinin diğer semptomatik etyolojilere göre LEV'a öncül yanıt verme konusundaki bu üstünlüğü istatistiksel analizlerde de anlamlılığını sürdürmüştür (p=0,039<0,05). (Tablo 31)

Tablo 31- Semptomatik etyolojisi posttravmatik olan ve olmayan hastalarda LEV etkinliğinin karşılaştırılması (3.analiz grubu)

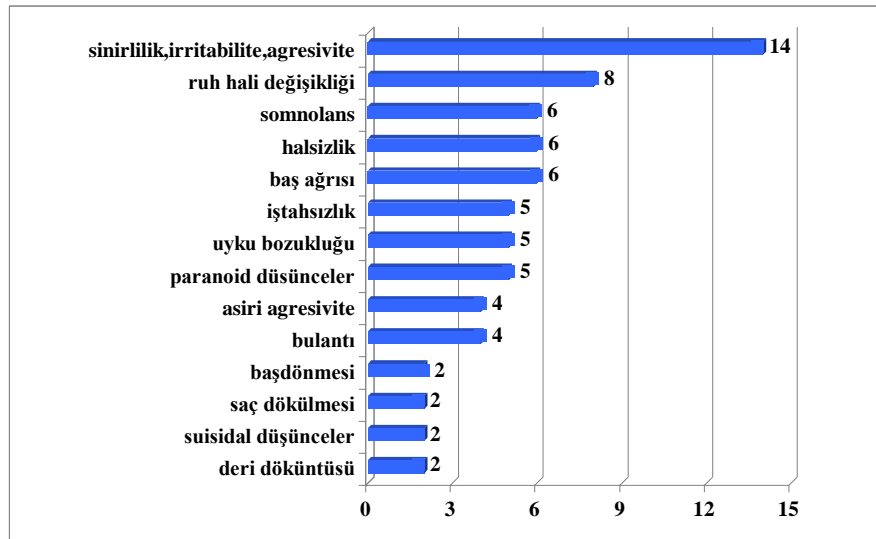
		LEV tedavi yanıtı					
Semptomatik etyoloji		Öncül yanıt verenler	Yanıt vermeyenler	Toplam	X ²	s d	p
Posttravmatik	N	12	1	13	4,26	1	0,039
	%	92,3 %	7,7 %	100,0 %			
Posttravmatik dışı semptomatik	N	28	17	45			
	%	62,2 %	37,8 %	100,0 %			
Toplam	N	40	18	58			
	%	69,0 %	31,0 %	100,0 %			

Posttravmatik epilepsinin diğer iki etyoloji sınıfına göre LEV tedavisine verdiği yanıt düzeyi lojistik regresyon analizleri kullanılarak belirlenmeye çalışıldı. Posttravmatik epilepsili olgularda LEV'a öncül yanıt verme oranı diğer semptomatik olgulara göre 7 kat daha fazla (OR=7,299; %95 CI:0,87- 62,5) kriptojenik olgulara göre ise 4,4 kat daha fazla saptandı (OR=4,421; %95 CI: 0,48 – 40,56). Kriptojenik olguların LEV tedavisine öncül yanıt verme şansı posttravmatik dışı semptomatiklere göre 1,6 kat fazla idi (OR=1,647;%95 CI: 0,57- 4,74).

4.4. LEV Yan Etkileri

LEV tedavisine tabi tutulan hastaların %44,5'inde (n:49/110) yan etki geliştiği belirlendi. Bu 49 hastanın 30'unda tek yan etki ve 19'unda birden fazla yan etki gelişmişti (14'ünde iki, 4'ünde üç ve 1 hastada dört yan etki). Tedavinin kesilmesini gerektiren tolere edilemeyen yan etkiler ise on hastada gözlenmişti (%20,4).

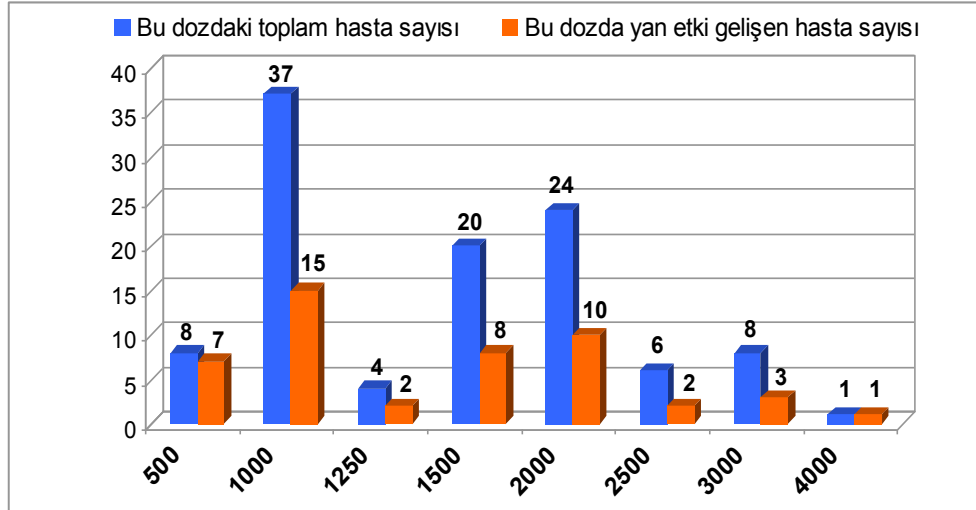
Hastalar tarafından LEV ile ilişkili olarak en sıklıkla deneyimlenen yan etkiler sinirlilik, iritabilite ve agresivite (n:18;%16,3) ile depresif ruh hali değişikliği (n:8;%7,3) şeklinde psikiyatrik yan etkilerdi. Sinirlilik, iritabilite ve agresyon saptanan 18 hastanın dördünde (%3,6) aşırı agresyon, saldırganlık şeklinde davranışsal semptomlar bildirilmişti. Beş hastada LEV tedavisi ile ilişkili olabileceği düşünülen psikotik bulgular (%4,5) ve iki hastada suisidal düşünceler (%1,8) kaydedilmişti. Psikiyatrik yan etkileri takiben sıklıkla merkezi sinir sistemi ile ilişkili advers olaylar belirlenmiş (somnolans (n:6;%5,5), halsizlik (n:6) ve baş ağrısı (n:6)) ve yine az olmayan bir sıklıkta uyku bozuklukları rapor edilmişti (n:5;%4,5). Beş hastada gözlenen iştahsızlık ile dört hastadaki bulantı şeklindeki gastrointestinal yan etkiler dışında daha nadir olarak baş dönmesi (dizziness) (n:2;%1,8), deri döküntüsü tarzında aşırı duyarlılık reaksiyonu (n:2), saç dökülmesi (n:2), iştah artışı (n:1;%0,9), dengesizlik (ataxi) (n:1) ve görme bozukluğu (n:1) hastalar tarafından bildirilmişti.



Grafik 26- LEV Yan Etki Dağılımı

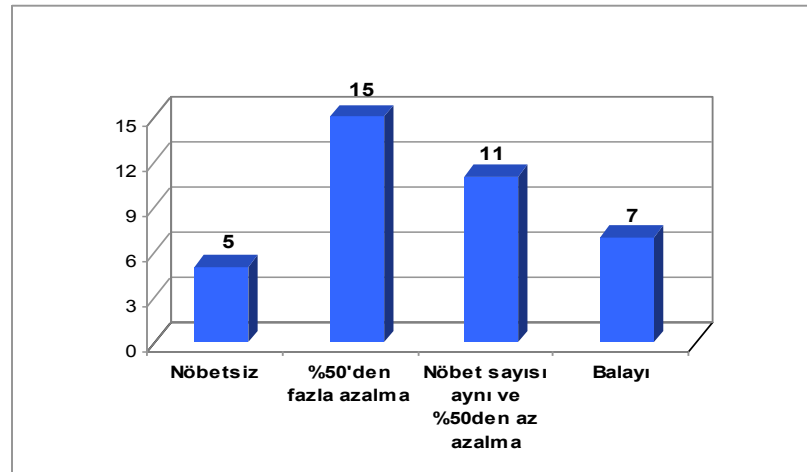
Yan etki saptanan hastaların %48'i 1000 mg veya daha az dozda LEV almaktaydı. Yedi hastada bu doz sıklıkla başlangıç dozu olan 500 mg idi (%14,3). Altı hastada (%12,5) ise 2000 mg'dan daha yüksek bir dozda yan etki gelişmişti (iki

hastada 2500 mg, üç hastada 3000 mg ve bir hastada 4000 mg). LEV dozu ile yan etki gelişen hasta sayısı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, 1000 mg veya daha az bir dozda LEV kullanan hastaların %48,9'unda, 1000 mg ile 2000 mg arası dozlarda kullananların %41,6'sında ve 2000 mg'dan daha yüksek dozları alan hastaların %40'ında yan etki gelişmişti. Yan etki gelişen hastalardaki LEV kullanım dozlarına ait dağılım grafik 27'de gösterilmektedir.



Grafik 27- Yan Etki Doz dağılımı

Yan etkilerin LEV etkinlik gruplarındaki görülme sıklıkları en yüksek oranda nöbetlerin %50'den fazla azaldığı hastalarda %53,6 (n:15/28), takiben nöbet sayısı değişmeyen veya nöbetlerde %50'den az azalma sağlananlarda %40,7 (n:11/27), daha düşükçe bir oranda ilaca tolerans geliştiren hastalarda %31,8 (n:7/22) ve en düşük oranda nöbetsizlik sağlanan hastalarda %27,8 (n:5/18) olarak belirlendi. (Grafik 28)



Grafik 28- Yan etkilerin LEV etkinlik gruplarında görülme sıklığı

5. TARTIŞMA

Yeni bir ilacın etkisini klinik kapsamında değerlendirirken, hastada denen ilk ilacın, doğru seçildiği koşulda en iyi sonuç veren ilaç olabileceği ve diğer ilaçlarla yapılan tedaviden elde edilen faydanın azaldığı bilinmektedir. Diğer ilaçların kullanımında yaşanan birbirini izleyen başarısızlıklardan sonra hastanın nöbetsiz hale gelme olasılığı düşer. Epilepsili hastaların %50'si ilk monoterapi ile, %25'i alternatif monoterapi veya kombinasyon tedavisi ile nöbetsiz hale gelebilirken geri kalan %25 hasta antiepileptik tedaviye direnç göstermektedir (4,78). Bu hastaların önemli bir kısmında nöbetsizlik oluşturan ve bu durumun korunmasını sağlayan bir ilaç, yeni bir antiepileptik kullanımında hayal kırıklığının bir kural haline geldiği bu popülasyonda son derece değerli olacaktır. Epilepsi tedavisiyle ilgili klinik çalışmaların çoğu, bu hasta grubunda yeni AEİ'nin tedaviye eklenmesinin etkililiğini konu almıştır, fakat yeni AEİ'lerin ilavesiyle hastaların ancak %5–15'inde nöbetlerde azalma görülmüş, bu da ancak ılımlı bir katkı sağlamıştır (6). İkinci kuşak bir AEİ olan LEV, diğer yeni AEİ'lerle karşılaştırıldığında daha yüksek başarı oranları sergilemiştir (7). İki bin yılında kullanıma giren LEV'in etkinliğini araştıran farklı dizaynlarda retrospektif ve prospektif klinik çalışmalar mevcuttur. İlk olarak LEV etkililiği, dirençli parsiyel epilepsisi olan erişkin ve çocuk hastaların katıldığı randomize, çift kör, plasebo-kontrollü beş çalışmada gösterilmiştir (7,68-9,79,80). Bu çalışmalarda yanıt verenler oranı (nöbet sıklığında %50 ve daha fazla azalma olanlar) %28-%45 aralığında elde edilmiş, en yüksek nöbetsizlik oranı %8 olarak saptanmıştır (69). Ardından yapılan 1030 hastanın katıldığı toplum temelli, çok merkezli, açık tasarımlı ve prospektif bir faz IV çalışması (KEEPER) LEV ek tedavisinin çift-kör çalışmalarda belirtilenden daha etkili olduğunu göstermiştir; hastaların %57,9'u yanıt vermiş ve %20'si nöbetsiz hale gelmiştir (81). Günlük klinik pratikte dirençli nöbetlerde LEV ek tedavisinin etkililiğini konu alan diğer toplum temelli çok merkezli çalışmalar (SKATE) da daha yüksek yanıt veren ve nöbetsizlik oranları sergilemiştir (82-4). Bu artan etkililik çift-kör faz III çalışmalarındaki hastaların daha dirençli olmasına ve toplum temelli faz IV çalışmalardaki açık tasarımın oluşturabileceği bias ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (81,83). Pazarlama sonrası yapılan çalışmalarda nöbetsizlik oranları %16'dan %26'ya kadar değişen oranlarda elde edilmiştir (85-90). Betts ve arkadaşlarının klinik pratikte LEV ile tedavi edilmiş, parsiyel veya primer jeneralize dirençli epilepsili 119 hastanın 1 yıllık takip verilerini içeren

retrospektif çalışmasında tedavinin başlangıcından 6 ay sonra hastaların %32'si, birinci yılda ise %26'sı nöbetsiz bir duruma gelmiştir (86). Benzer şekilde Mohanraj ve arkadaşlarının lokalizasyonla ilişkili veya idiopatik jeneralize dirençli epilepsisi olan 156 hastayı içeren tek merkezli, prospektif çalışmasında LEV ek tedavisi ile hastaların %26'sında en az 6 ay süre ile nöbetsizlik sağlanmıştır (91). LEV diğer yeni AEİ'lar ile direkt olarak karşılaştırılmamış olmakla birlikte parsiyel epilepsilerdeki ek tedavi ile ilişkili kontrollü çalışmaların meta-analizleri diğer ajanlara kıyasla LEV'in daha başarılı yanıt oranları sergilediğini ön sürmüştür (67, 92-3). Bu meta-analizlerin birinde LEV, GBP ve LTG'den önemli ölçüde daha etkili ve OXC, tiagabin, zonisamidden önemli derecede olmamakla birlikte daha etkin saptanmıştır (93). Dört yeni antiepileptik ilaç olan GBP, LEV, LTG ve TPM'a odaklanan bir diğer meta-analizde ardışık 6 aylık nöbetsizlik elde edilen hasta oranının, yanıt verenler oranından (başlangıçla karşılaştırıldığında nöbet sıklığında %50 veya daha yüksek bir azalmanın elde edildiği hasta oranı) daha değerli bir etkililik belirteci olabileceğini öne sürmüş ve bu kriterlere sahip hasta oranları dikkate alınarak en etkili ilaç olarak LEV, takiben TPM ve LTG olmuştur. Altı aylık nöbetsizlik sağlanan hasta oranları sırasıyla %16,1; %13,2 ve %4,7 olarak saptanmıştır (67). Hasta seçimi LEV eklenmeden önce en az iki uygun anti-epileptik ilaca yanıtız olmaları şeklinde geçmişlerine dayalı olarak yapılan çalışmamız prospektif, plasebo kontrollü denemelere dayanmamaktadır, ancak tıbbi kayıtlar ve hasta görüşmeleri yoluyla iyi takip verileri içermektedir. Çalışmamızda dirençli epilepsili bu hasta grubunda en az altı aya boyunca hastaların %18,9'ünde nöbetsizlik ve %29,5'inde başlangıçla karşılaştırıldığında nöbetlerde %50 veya daha fazla bir azalma olduğu belirlenmiş ve daha önce belirtilmiş olan etkililik oranları ile uyumlu bulunmuştur.

LEV tedavi dozlarında (1000 mg) başlatıldığında etkisinin hızla ortaya çıktığı, tedavinin birinci günü itibariyle nöbetsiz hasta oranındaki anlamlı artışla gösterilmiştir (94). Akabinde 800'den fazla hasta üzerinde yapılan bir çalışmada nöbetsiz hasta oranının sonraki haftalar ile kıyaslandığında tedavinin ilk haftasında en yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır (95). Çalışmamızda LEV'in klinik nöbetlere etkisi hastaların büyük bir çoğunluğunda tedavinin ilk ayı süresi içinde gerçekleşmiştir. Beş hastada ise bu etki üçünde 6 ay akabinde ve ikisinde 12 ay sonra izlenmiş olup, bu şekildeki bir veri 6. ayda nöbetsiz olmayan az sayıda hastanın 12.

ay itibariyle nöbetsiz hale geldiklerini saptayan Betts ve arkadaşlarının çalışmasında mevcuttur (86).

Başlangıçta yapılan çalışmalarda ayrı ayrı bazı hastaların önce tedaviye yanıt verip ardından yanıtızsız kalması nöbet sıklığındaki spontan dalgalamalara atfedilmiş (96) ve LEV'in uzun dönemli kalıcı etkililiğini konu alan bazı çalışmalarda toleransın gözlemlenmediği savunulmuş olmasına rağmen (97) LEV ile tedavi edilen hastaların bir kısmında tolerans geliştiği daha sonraki çalışmalar ile belirlenmiştir (98). LEV etkinliğine karşı tolerans gelişimi aslında ilk olarak tutuşturma modelleri ile yapılan çalışmalarda gözlenmiştir (99,100). Antikonvülzan etkideki azalma tam olarak üç haftalık tedavi sürecinin ardında gerçekleşmiş ve LEV plazma düzeyi değişikliklerinin eşlik etmemesi nedeni ile farmakodinamik (fonksiyonel) tolerans olarak yorumlanmıştır (99). Van Vliet ve arkadaşlarının kronik epileptik ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise farmakorezistanstan sorumlu çoklu ilaç taşıyıcıları (MDT) için LEV'in bir substrat olmadığı, fakat uzun dönem nöbet kontrolündeki başarısızlığın ilaca gelişen toleransa işaret ettiği belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada LEV toleran tüm ratlarda iki haftalık bir geri çekilme döneminin ardından tekrar uygulanan tedavinin tam bir nöbet kontrolü sağlaması ile LEV'a karşı gelişen toleransın reversibl olduğu ve intermitan tedavinin bu vakalarda yarar sağlayabileceği vurgulanmıştır (101). Klinik çalışmalarda ise toleransla ilişkili LEV etkinlik kaybı Meencke ve arkadaşları tarafından LEV ek tedavisi ile nöbetlerde %50 ve daha fazla azalma sağlanan 107 hastanın %5'inde gösterilirken (102), Ben-Menachem ve arkadaşlarının çalışmasında 6 ay süresince LEV ek tedavisi alan 1325 dirençli epilepsili hastanın %7,7'sinde gözlenmiştir (97). Benzer şekilde büyük bir gözlemsel 6 aylık LEV ek tedavi çalışmasında ilk üç ile takip eden üç ay arasındaki yanıt veren hasta sayısının 387'den 314'e düşmesi LEV'a karşı gelişen tolerans ile açıklanmıştır (85). Çalışmamızda ise LEV ek tedavisi ile ortalama $12,0 \pm 8,5$ ay süre ile (min1,5-max 30 ay) nöbetsizlik veya nöbetlerde %50'den fazla azalma sağlanan 22 hastada (%23,2) bazal nöbet sıklığına dönüş veya nöbet kontrolünde azalma tespit edilmiştir.

İlginç bir şekilde klinik gözlemler LEV ile tedavi edilen hastaların büyük bir çoğunluğunun iki apayrı grupta sınıflandırılabilirliğini göstermektedir: hastaların yaklaşık 1/3'üne denk gelen "öncül yanıtızsızlar", ve "öncül yanıt verenler". Bu ikili dağılım, güçlü bir şekilde, aslında oldukça sınırlı sayıda birtakım belirleyicilerin

farmakolojik cevaba katkıda bulunduğunu vurgulamaktadır. Bu belirleyicilerin neler olduğu ise şu an için açıklık kazanmamıştır. Araştırmamızın temel amacı LEV kullanan hastaların tedaviye verdikleri cevaba ait klinik parametrelerin önemini analiz etmek ve yanıt veren hastaların bir şekilde tahmin edilip edilemeyeceğini belirlemektir. Çalışmamızda tedaviye dirençli hastalarda LEV ek tedavisine bağlı olarak nöbetsizlik veya olumlu yanıt elde edilmesini sağlayan klinik faktörler net olarak belirlenememiştir, fakat farklı epileptik sendromlar ve etyolojilere sahip hastalarda LEV kullanımına verilen diferansiyel yanıtı ortaya koyan bazı klinik özellikler sağlanmıştır.

Epilepsi süresi, yaş, cinsiyet, LEV tedavisi öncesindeki ortalama nöbet sayısı, denenmiş ve eşzamanlı AEİ sayısı ile LEV cevabı arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır. En uzun epilepsi süresine sahip dört hastadan birinde nöbetsizlik (epilepsi süresi: 55 yıl), diğer üçünün nöbetlerinde %50'den fazla azalma sağlanması (epilepsi süreleri 52, 48 ve 45 yıl) ve nöbetsiz gruptaki hastaların birçoğunun uzun süreli tedaviye dirençli epilepsilerinin olması bu hasta grubunda dahi LEV ile tedavinin başlatılması konusundaki önemi vurgulamaktadır.

Başlangıçtaki nöbet sıklığının nöbet deneyimlememe durumu üzerindeki etkisini inceleyen birkaç LEV ek tedavi çalışmasında nöbetsiz hastaların başlangıçta daha az sayıda nöbeti olan hastalar olduğu saptanmıştır (97,103). Çalışmamızda bazal nöbet sıklığındaki artışa paralel olarak LEV etkinliğinde bir azalma izlenmiş olmasına rağmen, bu durum istatistiksel analiz sonuçlarına yansımamıştır.

İdris ve arkadaşlarının dirençli epilepsili 53 çocuk hasta üzerindeki retrospektif çalışmasında 3. ve 4. sırada LEV başlanan hastalarda 5., 6. ve 7. sırada başlanan hastalara göre etkinliği anlamlı olarak daha yüksek saptayarak dirençli epilepsili hastalarda LEV'in erken dönemde kullanıma başlanması yüksek etkinlik elde etmede önemli olduğunu öne sürmüşlerdir (104). Çalışmamızda LEV tedavisinin hastalardaki başlanma sırası ile LEV etkinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$), fakat bu parametre ve LEV etkinliğinin tek yönlü varyans analizi ile değerlendirilmesi sonucu LEV'in 5. sıradan sonra başlanması durumunda etkinlikte belirgin azalma olduğu izlenmiştir. Elde edilen bu sonucun LEV'in erken dönemde başlanması sağladığı bir etkinlik artışını ifade etmesinden ziyade, sayıca daha çok AEİ'nin denendiği hasta grubunun görece daha refrakter bir popülasyonu temsil etmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalar LEV'in yüksek dozlarda daha yüksek yanıt oluşturduğu yönünde bir eğilim sergilediğini göstermiş olmakla birlikte (68-9,105-6), doz artışına koşut olarak yanıt oranında tutarlı bir artış gözlemlenmediği de vurgulanmıştır (107). Çalışmamızda 500 mg/gün LEV dozu ile dört hastanın birinde nöbetsizlik, diğer üçünde nöbetlerde %50'den fazla azalma sağlandığı gözlenmiş, ayrıca nöbetsiz hastaların %72'sinde (18 hastadan 13'ünde) günlük LEV dozu 1000 mg/gün ya da daha az saptanmıştır. Birçok hastanın LEV başlangıç dozuna bile yanıtı olduğunu ortaya koyan önceki çalışmaları (108-10) destekleyen bu sonuç LEV'in bu bireylerde epileptik süreç üzerine spesifik bir etkiye neden olmuş olabileceğini düşündürmektedir. Buna ek olarak nöbetsizlik sağlanan grupta ortalama günlük LEV dozunun en düşük düzeyde olması ve iyi cevap veren hastaların nispeten düşük dozlar alması, bu dozlara tepki vermeyen hastalarda LEV'in maksimum doza arttırılmasının çabaya değer olmayabileceğini göstermektedir.

LEV, diğer AEİ'lerden farklı olarak SV2A glikoproteini üzerinden etki eder ve nöbet tipleri açısından etki spektrumunun geniş olduğu bildirilmektedir (64). İki ana nöbet sınıfına (parsiyel ve jeneralize) LEV etkisi About-Khalil ve arkadaşlarının LEV ek tedavisi ile ilgili çalışmasında yanıt verenler oranı (%50 ve daha fazla nöbet azalması sağlanan hasta oranı) hem parsiyel başlangıçlı hem jeneralize nöbetlerde yaklaşık %50 olarak saptanarak benzer düzeylerde izlenmiştir (111). Parsiyel epilepsilerde LEV ek tedavisini konu alan üç çalışmadan toplu bir analiz elde eden Leppik ve arkadaşları parsiyel nöbetlerin tüm farklı alt tiplerinin nöbet sıklığında anlamlı istatistiksel düşüş saptamışlardır (112). Nöbetlerdeki ortalama düşüş yüzdesi basit parsiyel nöbetler için %42,7, kompleks parsiyel nöbetler için %36,1 ve sekonder jeneralize nöbetler için %68,5 olarak izlenmiştir. Boon ve arkadaşlarının çalışmasında (105) nöbet sıklığındaki en büyük düşüşün basit parsiyel nöbetlerde bildirilmiş olmasından farklı olarak bu çalışmada sekonder jeneralize nöbetler daha büyük bir düşüş sergilemiştir. Bu analizle ayrıca LEV'in basit parsiyel ve kompleks parsiyel nöbetler üzerindeki etkisinden bağımsız olarak spesifik bir şekilde sekonder jeneralize nöbetlere etki ettiği gösterilmiştir. LEV etkinliği ile ilgili idiyomatik jeneralize epilepsilerdeki üç nöbet tipinden miyoklonik (70,113) ve primer jeneralize tonik-klonik nöbetler için (71) kesin veriler mevcut olmasına karşın absans nöbetleri hakkındaki veriler hala yetersiz kalmaktadır (114). LEV'in miyoklonik nöbetlerdeki potansiyel yararı ilk olarak, PME (115-8) ve JME (119)'li hastalardaki miyoklonik

nöbetlerde oldukça yüksek dozlarda (24 gr/gün'e kadar) etki göstermiş olan ve kimyasal olarak benzer yapıda olduğu pirasetam ile ilgili deneyimlerden öngörülmüştür. Post-anoxic miyoklonus (120-2), diğer miyoklonus türleri (123-5) ve PME'deki (126-31) antimiyoklonik etkisine ek olarak İJE'lerdeki dirençli miyoklonik nöbetlerde etkinliği sınıf I kanıt düzeyi ile ispatlanmıştır (70,132-3). Bu anlamda LEV miyoklonik nöbet endikasyonunda FDA onaylı tek yeni antiepileptik ilaçtır. Ayrıca İJE'deki dirençli jeneralize tonik-klonik nöbetlerde de LEV'in oldukça etkin olduğu gösterilmiş iken (71,134-6), absans nöbetleri yanıt olasılığı en düşük nöbet türü olarak belirlenmiştir (137). Benzer şekilde Andermann ve arkadaşlarının çalışmasında absans nöbetleri üzerinde LEV ile plasebo arasında anlamlı fark saptanmamıştır (133). Az sayıda çalışma LEV'in bu nöbet türünde etkili olabileceğini gösterse de (138-9), LEV'in jeneralize absans nöbetlerindeki kanıt düzeyi sınıf IV'ten daha iyi değildir (140). Çalışmamızda bu konuda yapılmış olan araştırmalar ile uyumlu bir şekilde LEV yanıtı en yüksek olarak miyoklonik nöbetler ve takiben primer ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerde saptanmış olup, parsiyel nöbetlerde yanıt en düşük düzeyde izlenmiştir. Ayrıca iki hastadaki absans tipi nöbetlere LEV yanıtı bulunmuştur.

Yukarıda bahsedildiği gibi jeneralize ve parsiyel epilepsilerde LEV etkinliği yönünden fark olmadığını ortaya koyan çalışmaların yanı sıra (111), jeneralize epilepsilerde daha etkin olduğunu bildiren (89) ya da parsiyel epilepsilerde etkinliğin yüksek olduğunu gösteren (141) çalışmalar mevcuttur. İJE'ler AEİ'lar ile görece daha kolay kontrol edilebilmesine rağmen (43), hastaların %30'a kadar çıkan bir oranında VPA veya diğer AEİ'lar ile tam bir kontrol sağlanamamaktadır (142-3). Tüm epilepsi hastalarının yaklaşık %20'sini oluşturan İJE'nin (144) en yaygın formu olan JME'nin konvansiyonel AEİ'lara (VPA, LTG) cevapsız tiplerinde LEV etkililik verileri ise oldukça yüksektir (137,145-52). Dirençli JME tanılı hastaların %60'tan fazlasında LEV mono ya da politerapisi ile nöbetsizlik sağlandığı bildirilmiştir (146-9). Çeşitli PME sendromundaki LEV etkinliği ise temel olarak miyoklonik nöbetler ve miyoklonus skorlarındaki azalma şeklinde vaka bildirimleri veya küçük serilerde yayınlanmıştır (126-31). Crest ve arkadaşları PME tanılı ve dirençli miyoklonik nöbetleri olan dokuz hastanın beşinde LEV tedavisi ile miyoklonus skorlarında gelişme kaydetmiş, fakat 3 hastada başlangıçtaki etkinin uzun dönemli attenuasyonu gözlenmiştir (128). Çalışmamızda epilepsi sınıflamasına göre LEV etkinliğinde bir

fark saptanmamıştır. Mevcut literatür bilgileri ile uyumlu bir şekilde JME'li hastaların tümü (n:3) LEV'a yanıtı, bir PME'li hasta yanıtı bir dönemin ardından yanıtı ve JAE'li tek hasta LEV'a yanıtı olarak tespit edilmiş olsa da, çalışmamızdaki örneklem büyüklüğünün az olması nedeni ile (tüm analiz grubunda %6,3) jeneralize epilepsilerdeki LEV etkinliğinden bahsetmek güçtür.

Uygun AEİ tedavilerine rağmen tüm epilepsili hastaların yaklaşık 1/3'ünde nöbetsizlik sağlanamadığı bilinmektedir. Bu dirençlilik oranı TLE'ler söz konusu olduğunda %50-70 düzeylerine kadar yükselmektedir (4,41,153). LEV etkinliğini ise fokal epilepsilerde sendromik bir yaklaşımla incelemiş olan az sayıda çalışma mevcuttur. Bunlardan birinde Basil ve arkadaşları FLE'ye kıyasla TLE'de LEV'ın daha etkin olabileceğini öne sürmüşler (154), bir diğerinde ise Peltola ve arkadaşları diğer epilepsi türlerine göre TLE'li hastaların LEV ile nöbetsizlik sağlanması konusunda daha az şans sahibi olduklarını rapor ederek karşıt bir sonuç bildirmişlerdir (110). FLE'ler ile karşılaştırıldığında TLE sahibi hastaların LEV'a daha az oranda yanıt verdikleri bulgusunu istatistiksel olarak belirleyen çalışmamız ise, bu anlamda Peltola ve arkadaşlarının elde ettiği sonucu desteklemiştir.

Çalışmamız ayrıca epilepsilerdeki semptomatik etyolojiler ile LEV etkinliği arasında mevcut olabilecek olası bağlantıları tespit etmeye çalışmıştır. Bunlardan tüberoskleroz (TS) ile ilgili olarak literatürde vaka bazında sağlanan dramatik yanıtlardan bahsedilmiş olsa da (155) çalışmamızdaki TS'lu hastalar, Collins ve arkadaşlarının LEV ek tedavisi alan 20 TS'lu hastanın %40'ının yanıt verdiğini gösteren retrospektif çalışmasına (156) benzer şekilde heterojen bir yanıt sergilemiş, iki hasta yanıtı ve bir hasta yanıtı bulunmuştur.

Tüm semptomatik erişkin epilepsilerinin %11'inden sorumlu olan inme yaşlılardaki başlıca epilepsi nedenidir ve 65 yaş üzerindeki epileptik nöbetlerin %50'sini oluşturmaktadır (157). Literatürde LEV'ın post-strok nöbetlerde etkililiğine dair çalışmalar mevcuttur (158), fakat hastaların %20-40'ını oluşturan dirençli post-strok epilepsilerdeki LEV etkililik verileri hala net değildir. Çalışmamızda olgu sayısı az olmakla birlikte (n:4), dört hastanın üçünde nöbetsizlik ve birinde nöbetlerde %50'den fazla azalma sağlanmış olması bu etyoloji ile ilişkili muhtemel yüksek LEV etkinlik potansiyelini akla getirmiştir. Fakat böyle bir saptama yapabilmek için bu konuda daha geniş hasta serilerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bir diğerk semptomatik etyoloji olan beyin tümörlerine bağılı nöbet insidansı %20'den %70'e kadar değişmekte ve en yüksek oranda düşük grade glial tümörlerde görülmektedir (%60-70) (159). Bazı çalışmalar LEV ek tedavisi alan beyin tümürlü hastaların bir kısmında nöbetlerde belirgin azalma ya da nöbetsizlik sağlandığını bildirmiştir (73,160-1). Rosatti ve arkadaşları ise gliomlarla ilişkili epilepsideki LEV'in güçlü antiepileptik etkisinin inflamatuvar koşullar altında astroglial düzeyinleyici mekanizmalardaki bozulmayı önleyebilme yetisinden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir (162-3). Çalışmamızda tümürlü hastaların tümünün (n:3) LEV'a iyi yanıt verdiği izlenmiştir, fakat bu hastaların birinde 12 aylık bir iyilik döneminin ardından nöbet sıklığında tekrar artış geliştiiği belirlenmiştir.

Çalışmamızda semptomatik parsiyel epilepsiye sahip hastalarda en yaygın etyoloji olarak HS saptanmış ve lojistik regresyon analizleri sonucunda LEV'a öncül yanıt verme oranı HS tanılı hastalar ile kıyaslandığında HS dışı semptomatik etyolojili hastalarda 3 kat fazla, kriptojenik etyolojili hastalarda ise 2 kat fazla olarak belirlenmiştir. Kinirons ve arkadaşları dirençli epilepsisi olan 344 hasta ile yaptıkları benzer bir çalışmada LEV'a hem yanıt veren hem yanıt vermeyen hastalarda hipokampal sklerozu benzer oranlarda ve en yaygın etyoloji olarak saptamışlar ve elde ettikleri verilere göre dirençli nöbetleri olan HS tanılı hastaların LEV kullanımı sonucu nöbetlerde en az %50 azalma sağlama konusunda yaklaşık üçte bir şansları olduğunu öne sürmüşlerdir (109).

İkinci en sık semptomatik etyoloji olarak saptadığımız posttravmatik epilepsiler ile ilişkili olarak literatürde LEV'in olası potansiyel nöroprotektif ve antiepileptojenik özelliklerini bu etyolojide araştırmış olan çalışmalar ön plandadır (164-6). Bunlardan birinde Wang ve arkadaşları kapalı kafa travmalı ve subaraknoid hemorajili hayvan modelinde LEV'a ait nöroprotektif etkiler bildirmişlerdir (165). Ayrıca travmatik beyin hasarlı hastalarda LEV'in potansiyel antiepileptojen ve posttravmatik epilepsi gelişimini önleyici etkisini incelemekte olan ve hala sonuçlanmamış çalışmalar mevcuttur (166-7). Daha önce de bahsedilen Kinirons ve arkadaşlarının çalışmasında ise dirençli posttravmatik parsiyel epilepsili hastaların LEV'a istatistiksel olarak daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir (109). Bu sonucu doğrular şekilde çalışmamızda posttravmatik epilepsili olguların LEV'a öncül yanıt verme oranı diğerk semptomatik olgulara göre 7 kat fazla, kriptojenik olgulara göre

ise 4 kat fazla saptanmıştır. Ancak dikkat çekici olmasına rağmen, genel rakamlar kesin bir kaniya varmak için azdır.

Çalışmamızda ayrıca LEV'in diğer AEİ'lar ile olan herhangi bir kombinasyonunun etkinlikteki olası katkısı araştırılmıştır. Hiçbir kombinasyonun diğerlerine oranla anlamlı derecede bir üstünlüğü saptanmamıştır, fakat birtakım klinik özellikler dikkat çekmiştir. LEV'in en az düzeyde protein bağlama özelliği nedeni ile (<%10) albumin bağlama bölgeleri açısından diğer ilaçlarla bir yarış içinde olmadığı bilinmektedir. Ayrıca hepatik metabolizmaya sahip olmadığından ilaç metabolizmasının iki ana yolu olan glukoronidasyon ile en anlamlı farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimlerinin kaynağı sitokrom p450 hidrosilasyonunu ne etkiler ne de bunlar tarafından etkilenir (60,63,168-70). Bu özelliklerine bağlı olarak farmakokinetik ilaç etkileşimi en düşük düzeyde olan LEV ile daha sonra yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda ise olumlu veya olumsuz farmakodinamik etkileşimlerin varlığı ortaya konmuştur. Çeşitli prelinik hayvan modellerinde topiramet (TPR) (171-2), okskarbazepin (OXC), karbamazepin (CBZ) (171), diazepam (173), felbamat (174), gabapentin (175), fenobarbital (PB), valproat (VPA) ve klonazepam (CLZ) (176-7) ile ilgili olumlu farmakodinamik etkileşimler bildirilmiştir. Donato ve arkadaşları felbamat, gabapentin ve topiramet ile LEV arasında sinerjistik etkileşim varlığını rapor etmişler, ayrıca fenitoin (PHT) gibi sodyum kanal inhibitörleri ile LEV etkisinde artışın daha az olduğundan bahsetmişlerdir (178). Benzer şekilde sodyum kanal inhibitörlerinin LEV ile birlikte kullanımının antikonvülzan etkilerinin daha az potansiyelizasyonuna neden olduğunu öne süren bir diğer çalışmada GABAerjik veya glutamat reseptör inhibitörü ilaçların LEV ile kombinasyonunun belirgin yan etkiye neden olmaksızın daha güçlü bir additif etki yarattığı bildirilmiştir (176). Bu anlamda antikonvülzan etkideki en büyük artışı VPA, CLZ ve PB ile göstermiş olan daha eski çalışmalar desteklenmiştir (179-80). Luszczi ve arkadaşlarının LEV ile TPR kombinasyonunda daha fazla, CBZ veya OXC ile kombinasyonunda daha az olmak üzere supraadditif (sinerjistik) etkilerin meydana geldiğini ortaya koyan çalışması ise farklı bir görüş ortaya atmıştır (171). Bu çalışmada CBZ ve OXC'in aksine diğer sodyum kanal inhibitörleri LTG ve PHT ile LEV arasında sinerjistik bir etkileşim saptanmamıştır. Aslında CBZ ve LEV arasındaki farmakodinamik etkileşim ilk olarak Sisodya ve arkadaşları tarafından LEV ek tedavisi alan dört hastada CBZ toksisitesi bulguları gözlenmesi

üzerine bildirilmiştir (181). TPR ile ilgili ilk bulgular ise pentilentetrazol (PTZ) modelinde TPR ve diğer antiepileptiklerin etkileşiminin araştırıldığı bir çalışmada PTZ ile indüklenen nöbetlerin TPR ve LEV ile ayrı ayrı önlenemeyip, kombinasyonu ile önlendiğinin gösterilmesi sonucu ortaya konmuştur (172). Söz konusu farmakodinamik etkileşim, etkisi çoklu moleküler mekanizma ile ilişkili olan TPR'ın (182) antikonvülzan etkisinin bu mekanizmalardan biri ya da birden çoğunun LEV tarafından potansiyelize edildiği varsayımı ile açıklanmıştır (171). Ayrıca LEV'in TPR ve CBZ'nin akut nörotoksik etkilerini potansiyelize ederek istenmeyen bir artışa yol açabileceği dolayısıyla olumlu sinerjistik etkileşimin yanısıra advers farmakodinamik etkileşimin de söz konusu olabileceği bildirilmiştir (181,183-4). LEV'in diğer AEİ'lar ile etkileşimini konu alan literatürdeki yeni bir çalışmada ise LEV'in PB ile olumlu antikonvülzan sinerjizmi izlenirken CLZ, OXC ve VPA ile additif etkileşimi gözlenmiştir (185). Çalışmamızda tüm LEV etkinlik gruplarında en sık kullanılan AEİ, karbamazepin olmuştur, fakat LEV'a cevaplı ve cevapsız gruplarda CBZ'in kullanılma oranları arasında fark izlenmemiştir. OXC için oldukça benzer veriler saptanırken, bir süredir artık klinik kullanımı olmayan ve yapısında fenobarbital bulunan barbeksaklonun nöbetsiz hastalarda en sık kullanılan ikinci AEİ olduğu gözlenmiştir. Bu konu ile ilgili verilerimiz istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla beraber bazı kombinasyonların daha önce yapılan araştırmaların büyük bir kısmını destekler şekilde LEV yanıtını etkilediği gözlenmiştir.

Çalışmamızda hastaların %13,6'sında (15/110) yan etki gelişmesi (n:10), nöbetlerde artış olması (n:3) ya da ilacın etkisiz olması (n:2) nedeniyle LEV tedavisinin kesildiği kaydedilmiştir.

Artan nöbet aktivitesine ilişkin veriler parsiyel nöbeti olan hastalarda bazı yeni antiepileptik ilaçların kullanımında bildirilmiştir. Tiagabin, topiramet ya da LEV kullanan hastaların plasebo grubuyla karşılaştırıldığı bir analizde, bu üç ilaçtan herhangi birinin kullanımında nöbet artışı olasılığı plasebodan daha yüksek bulunmamıştır. Nöbet sıklığında artış gözlenme olasılığı plasebo ile karşılaştırıldığında topiramet ya da LEV tedavisinde daha düşük, ancak tiagabin tedavisinde daha yüksek gözlenmiştir (tiagabinle elde edilen sonuçlar bir anlamlılık sergilememesine rağmen). Yazarlar, söz konusu artışın olasılıkla nöbet sıklığındaki spontan dalgalanmayı temsil ettiği ve epilepsinin doğal seyrini yansıttığını, gerçek bir aktivasyondan daha çok epilepsinin altında yatan nedene bağlı olabileceğini ileri

sürmüşlerdir (96). Daha sonraki çalışmalarda ise LEV'in paradoksik etkisine ilişkin olgulara rastlanabileceği gösterilmiştir (187-92). Nakken ve arkadaşları LEV alan erişkin hastaların %18'inde (n:14) ve çocuk hastaların %43'ünde (n:19) nöbet sıklığında artış (>%25) bildirmişlerdir. Yedi hastada status epileptikus şeklinde gerçekleşen bu paradoksal etki, sıklıkla mental retarde hastalarda tedavinin ilk 2 ayında ve görece yüksek dozlarda gözlenmiştir (187). Benzer şekilde Schulze-Bonhage ve arkadaşlarının çalışmasında LEV ile ilişkili nöbet artışı 3500 mg ve üzerindeki günlük dozlarda rapor edilmiştir (188). Çalışmamızda nöbet artışı saptanan üç hastamızda da bu durum tedavinin ilk üç ayında, fakat bildirilen dozların altında (≤ 1500 mg) gözlenmiştir. Literatürde düşük dozlardaki LEV ile ilişkili nöbet artışı ise iki çalışmada nöbetlerdeki kötüleşmenin sıklıkla erken dönem titrasyon fazında ve doz 20 mg/kg/gün'ün altında iken gerçekleştiğinin gösterilmesi ile bildirilmiştir (134,193).

LEV yanıtına ait klinik prediktörleri belirlemeyi amaçlayan çalışmamıza benzer şekilde, literatürdeki bazı çalışmalar bu yanıtta rol oynayabilecek olası diğer faktörlerin etkisini araştırmıştır. Çeşitli hayvan modellerinde LEV'in SV2A'ya bağlanma affinitesi ile antiepileptik potansiyeli arasında korelasyon olduğu gösterilmiş (8,194), ayrıca birçok çalışmada LEV'in normal nöronal dokudaki elektrofizyoloji ve nörotransmitter serbestleşmesine etkisi gözlenmemiştir (195-7). Bu verilere dayanarak araştırmacılar, LEV'in SV2A fonksiyonunu sadece epileptik beyin dokusunda bulunan patofizyolojik koşullar altında düzenleyebildiğini ve tedaviye en iyi yanıtı oluşturan hastaların SV2A fonksiyonu veya ekspresyonu açısından muhtemel bir farklılığa sahip olabileceğini (örneğin proteinin up regülasyonu gibi) ileri sürmüşlerdir (109). Nitekim TLE'li hastalar ile epileptik ratlardan oluşturulan hipokampal örneklerde (198) ve kortikal displazi gibi kortikal gelişimsel bozuklukları olan hastaların cerrahi örneklerinde (199) SV2A ekspresyonunda azalma gösterilmiştir ve epilepsi ile ilişkili patolojilerdeki SV2A ekspresyon paternini ortaya koyan bu araştırmalar vasıtasıyla bu proteini hedefleyen AEI'lar için etkinlik çalışmaları planlanmıştır. Ancak epilepsi tanısı olan ve olmayan geniş bir tümürlü hasta popülasyonunu kapsayan bir çalışmada Groot ve arkadaşlarının peritümöral dokudaki SV2A ekspresyonunda farklılıklar saptamadıklarını ortaya koyması, mevcut fikirler hakkında kuşku uyandırmıştır (200). LEV'a yanıt veren hastaların SV2A'nın genetik bir varyasyonuna sahip

olabileceği fikrinden yola çıkan Lynch ve arkadaşları ise yaptıkları farmakogenetik çalışma sonucunda SV2A'daki yaygın genetik varyasyonların LEV yanıtında önemli bir rolünün olmadığını bildirmişlerdir (201). Sonuç itibariyle, LEV yanıtında olası diğer faktörlerin rolünü araştıran bu çalışmalar sözkonusu belirsizliği ortadan kaldıramamıştır.

Çalışmamız çeşitli limitasyonları içermiştir. Retrospektif çalışmalarda veri eksikliği ve güvenilirliği her zaman tartışma konusu edilebilir. Retrospektif doğası, kaynaklardan kaynaklanan bilgilere olan bağımlılığı sonuçlarda sapma (bias) oluşturmuş olabilir. Ancak hastalar tedavi başlangıcından sonra üniform ve yakın bir şekilde aynı klinikte takip edilmiştir ve gereken bilgi yüzyüze veya telefon görüşmeleri yoluyla sağlanmıştır. Bazı bazal veriler eksiktir; hastaların bir kısmı için video-EEG kayıtları, nöbet günlükleri gibi. Hastaların çoğu için elde edilebilen değişkenler çalışılmıştır. LEV ile ilişkili yan etkiler kayıtlarda değinilmediği veya hasta ile görüşüldüğünde hatırlanmadığı sürece, olmadığı kabul edilmiştir. Araştırmamızdaki en büyük sınırlandırma ise İJE'lerin ve bazı semptomatik etyolojilerin (poststrok ve posttravmatik epilepsiler gibi) örneklem büyüklüğünün az olmasıdır. Bunun sonuçlar üzerinde sapmaya neden olan bir etkisi olmuş olabilir. Fakat bu durum muhtemelen, erişkinlerdeki dirençli epilepsilerin gerçekteki sendromik ve etyolojik dağılımın kendisinden (36) ve çalışmamızdaki olguların LEV kullanımına tabi tutulan hastalardan seçilmiş olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca İGE'lerin sınırlı sayıdaki olgusu nedeni ile çalışmamızdaki bu sonuçların daha çok lokalizasyonla ilişkili epilepsilerdeki LEV'a verilen yanıtı temsil ettiği söylenebilir.

SONUÇLAR

- Hastaların %18,9'unda (18/95) LEV ile nöbetsizlik sağlanmış ve %29,5'inde (28/95) nöbetlerde %50 ve daha fazla azalma olduğu belirlendi.
- Üçüncü bir grup olarak (balayı grubu) nöbetsizlik veya nöbetlerde %50'den fazla azalma sağlanan 22 hastada (%23,2) tolerans süresi olarak tanımlanan ve ortalama $12,0 \pm 8,5$ ay (min 1,5-max 30 ay) bir süre akabinde bazal nöbet sıklığına dönüş veya nöbet kontrolünde azalma tespit edildi.
- Hastaların % 2,7'sinde (n:3) LEV tedavisi ile nöbet artışı saptandı.
- Epilepsi süresi, yaş, cinsiyet, bazal nöbet sıklığı, önceki ve eşzamanlı AEİ sayısı ile LEV cavabı arasında ilişki saptanmadı.
- LEV ilacına balayı grubu olarak cevap veren hastaların LEV kullanım süresi ortalaması nöbetsiz hastalar ile nöbet sayısı aynı veya %50'den az azalma olan hastaların LEV kullanım süresi ortalamasından anlamlı olarak yüksek saptandı.
- LEV tedavisinin hastalardaki başlanma sırası ve LEV etkinliğinin tek yönlü varyans analizi ile değerlendirilmesi sonucunda LEV'in 5. sıradan sonra başlanması durumunda etkinlikte belirgin azalma olduğu izlendi.
- Nöbetsiz hastaların %72'sinde günlük LEV dozu 1000 mg/gün ya da daha az saptandı.
- BPN, KPN ve JTKN ile karşılaştırıldığında, aura şeklindeki fokal nöbetler LEV'a öncül yanıt veren hastalarda yanıt vermeyenlere oranla anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,025$).
- FLE'ler ile karşılaştırıldığında TLE sahibi hastaların LEV'a daha az oranda yanıt verdikleri istatistiksel olarak belirlendi ($p=0,045$).
- Post-travmatik epilepsi teşhisi istatistiki olarak daha iyi bir sonuç verirken ($p=0,039$), HS için karşıt bir yanıt gözlemlendi ($p=0,041$).
- Hastaların %44'ünde yan etki saptandı. En sıklıkla kaydedilen ilaçla ilişkili advers olaylar psiyatrik/davranışsal yan etkilerdi (irritabilite, agresyon (%16,3) ve depresyon (%7,3)).

6. REFERANSLAR

1. Stephen L.Hauser. Nöbetler ve epilepsi. Harrison Nöroloji. Bölüm 14; 2008.
2. Bilen F, Ak F. Antiepileptik ilaç tedavisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2004; 2: 143 – 148.
3. Baybaş S, Dirican A. Epilepsi hastalarda yaşam kalitesi. Epilepsi. Ed: Bora İ, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 727 – 34.
4. Kwan P, Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy, N. Eng. J. Med. 2000; 342(5); 314 – 319.
5. Löscher W. How to explain multidrug resistance in epilepsy? Epilepsy Curr, 2005; 5(3): 107 – 112.
6. La Rooche S.M, Helmers S.L. The new Antiepileptic drugs: scientific review. JAMA, 2004; 29: 605 – 614.
7. Shorvon S.D, Lowenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind, randomized, placebo- controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group. Epilepsia 2000; 41: 1179 – 86.
8. Lynch B.A, Lambeng N, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004; 101(26): 9861– 9866.
9. Lowenstein D.H. Seizures and epilepsy. Harrison's Neurology in clinical medicine Ed: Stephen L.Hauser. 16 th edition 2006; (14) 187 – 212.
10. Oğul E. Epilepsi. Temel ve Klinik Nöroloji Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 2002; 131 – 158.
11. Friedlander W.F. Definition, incidence and prognosis. The history of modern epilepsy: the beginning, fifth edition, Greenwood Publishing Group, 2001.
12. <http://www.epilpesiemuseum.de>
13. Bladin P.F. Biological interpretations-Jackson and afterwards. Chapter 12. A disease once sacred: a history of the medical understanding of epilepsy. John Libbey Eurotext. 2001; 138 – 164.

14. Goldensohn E.S. Historical Perspectives in Epilepsy. A Comprehensive Textbook Lippincott - Raven Philadelphia, 15 – 39.
15. Bittencourt PRM, Adamolekun B, et al. Epilepsy in the tropics. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia*.1996; 37: 1121 – 1127.
16. Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Iankovic I. Neurology in clinical practice. The neurological disorders. The Epilepsies. Fourth Ed. Butterworth-Heinemann 2004; 1953 – 1992.
17. Gilroy J. (2000). Epilepsy in Basic Neurology. Third Edition, Mc Graw - Hill Companies, 85 – 121.
18. Bora İ, Yeni S, Gürses C. Epilepside temel mekanizmalar. *Epilepsi*.1 baskı. 2008: 29 – 36.
19. www.itf.org
20. Crino P.B. Gene Expression, Genetics and Genomics in Epilepsy: Some Answers, More Questions. *Epilepsia*, 2007; .48(2): 42 – 50.
21. Najim I.M, Janigro D, et al. Mechanisms of epileptogenesis and experimental models of seizures. Elaine Wyllie, ed. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices*. 3. ed Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, 2001: 33 – 44.
22. Pitkanen A, Kharatishvili I, et al. Epileptogenesis in experimental models. *Epilepsia*, 2007; 48: 13 – 20.
23. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489 – 501.
24. Commission on the classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for the classification of the epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985; 26: 268 – 278.
25. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389 – 99.
26. Panayiotopoulos C.P. Clinical aspects of the diagnosis of epileptic seizures and epileptic syndromes. *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. First Ed. Oxford: Bladon Medical Publishing 2005; 1 – 28.

27. Lüders H.O, Wyllie E. Classification of seizures. Wyllie E. (editor). The Treatment of Epilepsy. Third edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 287 – 97.
28. Renda Y. Jeneralize Epilepsiler. Katkı Pediatri Dergisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü Yayını. Ankara 1994; 6: 464 – 475.
29. Zupanc M.L. Update on epilepsy in pediatric patients. Mayo Clin Proc. 1996; 71: 899 – 916.
30. Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y. Nöroloji Ders Kitabı. Palme yayıncılık, 3. Baskı, Ankara 1998; 219 – 237.
31. Lüders H.O, WyllieE. Classification of epilepsies. Wyllie E. (editor). The Treatment of Epilepsy. Third Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 453 – 466.
32. Lüders H.O, Wyllie E. Symptomatic focal epilepsies. Wyllie E. (editor). The Treatment of Epilepsy. Third Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 467 – 473.
33. Manford M, Hart Y.M, Sander J.W, Shorvon S.D. The National General Practice Study of Epilepsy: partial seizures in a general population. Neurology 1992; 42: 1911 – 1917.
34. Wilkinson I. M. S. Nörolojinin Temel İlkeleri, (Çeviren: Baysal A.İ.) Hekimler yayın birliği, Ankara 1992.
35. Holland K.D. Efficacy, pharmacology and adverse effects of antiepileptic drugs. Neurol Clin. 2001; 19(2): 313 – 345.
36. Chabolla D.R. Medically Refractory Seizures. Northeast Florida Medicine Journal. Neurological Diseases, 2000; 51(8).
37. Cascino G.D. Intractable partial epilepsy: evaluation and treatment. Mayo Clin. Proc, 1990; 65(12): 1578 – 1586.
38. Babb T.L, Brown W.J. Pathological findings in epilepsy. Engel J. Jr, ed. Surgical treatment of epilepsies. 1. ed. New York: Raven Pres, 1987: 511 – 540.
39. Meldrum B.S. Why and when are seizures bad for the brain? Trends Pharmacol Sci, 2001; 22: 445 – 446.
40. Kwan P, Brodie M.J. Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsies. Epilepsia, 2005; 46: 224 – 235.

41. Schmidt D, Löscher W. Drug resistance in epilepsy: Putative Neurobiologic and clinical mechanism. *Epilepsia*, 2005; 46 (6): 858 – 877.
42. Berg A, Shinner S. Do seizures beget seizures? An assesment of the clinical relevance in humans. *J. Clin. Neurophysiol*, 1997; 14: 101 – 110.
43. Semah F, Picot M.C, Adam C. ve ark. İIs the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurolgy*, 1998; 51: 1256 – 1262.
44. Proper A.E, Hoogland G, Kappen S.M ve ark. Distrubition of glutamate transporters in the hipokampus of patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Brain*, 2002; 125: 32 – 34.
45. Berg A.T, Shinnar S, et al. Early development of intractable epilepsy in children: A prospective study. *Neurology* 2001; 56: 144 – 152.
46. Can C. *Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.* 2005; 1(44): 60 – 66.
47. Oğul E. *Temel ve Klinik Nöroloji. Uludağ Üniversitesi Basımevi Bursa*, 1996; 171 – 188.
48. Löscher Wolfgang. New vision in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur. Jn. Pharmacol.* 1998; 34 (2): 1 – 13.
49. Onat F, Eşkazan E. *Antiepilepetik ilaçlar. Epilepsi.* Ed: Bora İ, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 595 – 608.
50. Türkdoğan D. *Epilepsi tedavisi. Çocuk nörolojisi.* Ed: Aysun S, Anlar B, Altunbaşak S, Deda G. ve Serdaroğlu A. 1. Basım. Alp Ofset Matbaacılık 2006; 373 – 386.
51. Aktekin B, Kayrak N. *Epilepsilerde sınıflandırma çalışmaları.* *Epilepsi* 2008; 89 – 102.
52. Shorvon S.D. *Epidemiology, classification, natural history and genetics of epilepsy.* *Lancet* 1990; 336: 93 – 96.
53. Betül Baykan, Candan Gürses. *Epilepsi. Nöroloji İ.Ü İstanbul Tıp Fak. Temel Klinik Bilimler Ders Kitapları.* Ed: A. Emre Öge. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2004; 279 – 309.
54. Josemir W. *The Use of Antiepileptic Drugs-Principles and Practice.* *Epilepsia* 2004; 45 (6): 28 – 34.
55. Deckers C.L, Czuczwar S.J, Hekstar Y.A, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000; 41: 1364 – 74.

56. Yamatogi Y. Principles of antiepileptic drug treatment of epilepsy. *Psychiatric Clin. Neurosci.* 2004; 58(3): 3 – 6.
57. İbrahim Bora, Özlem Taşkapıoğlu. Epilepsi tedavisinde yeni yönelimler. *Epilepsi* 2003; 9(2): 91 – 102.
58. Deckers C.L, Genton P, et al. Current limitations of antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res.* 2003; 53: 1 – 17.
59. Pellock J.M. Treatment of epilepsy in the new millennium. *Pharmacotherapy* 2000; 20(8): 129 – 13.
60. Patsalos P.N. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics, *Pharmacol. Ther.* 2000; 85(2): 77 – 85.
61. www.stahlonline.cambridge.org
62. www.ganfyd.org
63. Patsalos P.N. Clinical Pharmacokinetics of Levetiracetam. *Clin. Pharmacokinet.* 2004; 43 (11): 707 – 724.
64. Bertram G. Katzung. *Basic and Clinical Pharmacology.* Lance medical. 10th ed. 2006: 374 – 394.
65. G. Steve Miller. Efficacy and Safety of Levetiracetam in Pediatric Migraine, Headache 2004; 44: 238 – 243.
66. Glauser T.A, Mitchell W, et al. Pharmacokinetics of Levetiracetam in Infants and Young Children with Epilepsy, *Epilepsia* 2007; 48(6): 1117 – 1122.
67. Zaccara G, Messory A, Cincotta M, Burchini G. Comparison of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs: what can we learn from long-term studies? *Acta. Neurol. Scand.* 2006; 114: 157 – 68.
68. Cereghino J.J, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer L.J, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000; 25: 55.
69. Ben Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder selected study evaluating monotherapy. *European Levetiracetam Study Group. Epilepsia* 2000; 41: 1276 – 83.
70. Verdu P, Wajgt A, Sciemann Delgado J, Noachtar S. Efficacy and safety of levetiracetam 3000 mg/day as adjunctive treatment in adolescents and adults

- suffering from idiopathic generalised epilepsy with myoclonic seizures. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl.6): 54 – 5.
71. Berkovic S.F, Knowlton R.C, Leroy R.F, Schiemann J, Falter U. Placebo controlled study of levetiracetam in idiopathic generalised epilepsy. *Neurology* 2007; 69: 751 – 60.
 72. Genç E, Tokgöz S, Apaydın E.D, et al. Response to Levetiracetam in a Patient with Posthypoxic Action Myoclonus, *J. Neurol. Science.* 2007; 24(3): 250 – 3.
 73. Newton H.B, Goldlust S.A, Pearl D. Retrospective analysis of the efficacy and tolerability of levetiracetam in brain tumor patients. *J. Neurooncol.* 2006; 78: 99 – 102.
 74. Rupprecht S, Franke K, et al. Levetiracetam as a treatment option in non convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2007; 73(3): 238 – 244.
 75. Ferrendelli J.A, French J, Leppik I, Morell M. J, Herbeuval A, Han J, Magnus L, 2003. Use of levetiracetam in a population of patients aged 65 years and older: a subset analyses of the KEPPER trial. *Epilepsy Behav;* 4: 702 – 709.
 76. French J, Edrich P, Cramer J.A. 2001. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res.* 47, 77 – 90.
 77. Bernhard J. Steinhoff, Ernest R. Somerville, Van Paesschen W, Ryvlin P, Schelstraete I: The SKATE study an open label community-based study of levetiracetam as add-on therapy for adults with uncontrolled partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007 Aug; 76(1): 6 – 14.
 78. Kwan P, Brodie M. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? *Seizure* 2002; 11; 77 – 84.
 79. Glauser T.A, Ayala R, Elterman R.D, et al. 2006. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizure. *Neurology;* 66: 1654 – 60.
 80. Tsai J.J, Yen D.J, Hsieh M.S, et al. 2006. Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese patients with refractory partial seizure: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia;* 47: 72 – 81.
 81. Morrell M.J, Leppik I, French J. et al. The KEPPER trial: levetiracetam adjunctive treatment of partial-onset seizures in open-label community based study. *Epilepsy Research* 2003; 54: 153 – 61.

82. Steinhoff B.J, Trinka E, Wieser H.G. 2005. Levetiracetam in patients with refractory epilepsy: results of the SKATE trial in Austria, Germany and Switzerland. *Seizure*; 14: 490 – 6.
83. Genton P, Sadzot B, Fejerman N, et al. 2006. Levetiracetam in a broad population of patients with refractory epilepsy: interim results of the international SKATE trial. *Acta Neurol Scand*; 113: 387 – 94.
84. Lambrechts D.A, Sadzot B, van Paesschen W, et al. 2006. Efficacy and safety of levetiracetam in clinical practice: results of the SKATE trial from Belgium and the Netherlands. *Seizure*; 15: 434 – 42.
85. Abou-Khalil B, Lazenby B. 2003. Long-term experience with levetiracetam. *Epileptic Disord*; 5 (suppl 1): 33 – 7.
86. Betts T, Yarrow H, Greenhill L, Barret M. Clinical experience of marketed. Levetiracetam in a epilepsy clinic- a one year follow up study. *Seizure* 2003; 12: 136 – 40.
87. Ben-Menachem E, Gilland E. 2003. Efficacy and tolerability of levetiracetam during 1-year follow-up in patients with refractory epilepsy. *Seizure*; 12: 31 – 5.
88. Nicolson A, Lewis S.A, Smith D.F. 2004. A prospective analysis of the outcome of levetiracetam in clinical practice. *Neurology*, 63: 568 – 70.
89. Depond C, Yuen A.W, Bell G.S, et al. 2006. The long term retention of levetiracetam in a large cohort of a patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77: 101 – 3.
90. Kuba R, Novotna I, Brazdil M, et al. 2006. Long-term levetiracetam treatment of epilepsy patients: clinical audit. *Epilepsy Res*, 72: 111 – 9.
91. Mohanraj R, Parker P.G, Stephen L.J, Brodie M.J. Levetiracetam in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Seizure* 2005; 14: 23 – 27.
92. Marson A.G, Hutton J.L, Leach J.P, et al. 2001. Levetiracetam, oxcarbazepine, remacemide and zonisamide for drug resistant localization-related epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Res*; 46: 259 – 70.
93. Otoul C, Arrigo C, Rijckevorsel K.V, et al. 2005. Meta-analyses and indirect comparison of levetiracetam with other second-generation antiepileptic drugs in partial epilepsy. *Clin Neuropharmacol*; 28: 72 – 8.
94. French J, Arrigo C. 2005. Rapid onset of action of levetiracetam in refractory epilepsy patients. *Epilepsia*; 46: 324 – 6.

95. French J, di Nicolas S, Arrigo C. 2005. Fast and sustained efficacy of levetiracetam during titration and the first 3 months of treatment in refractory epilepsy. *Epilepsia*, 46. 1304 – 7.
96. Somerville E.R. Aggravation of partial seizures by antiepileptic drugs: is there evidence from clinical trials? *Neurology* 2002 Jul 9; 59 (1): 79 – 83.
97. Ben-Menachem E, Edrich P, Van Vleymen B. ve ark. Evidence for sustained efficacy of levetiracetam as add-on epilepsy therapy. *Epilepsy Research* 2003; 53: 57 – 64.
98. Löscher W, Smidt D. 2006. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 47: 1253 – 84.
99. Löscher W, Hönack D. Development of tolerance during chronic treatment of kindled rats with the novel antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia* 2000; 41: 1499–506.
100. Zhang Z.J, Xing G.Q, Russell S, et al. Unidirectional cross-tolerance from levetiracetam to carbamazepine in amygdala-kindled seizures. *Epilepsia* 2003; 44: 1487–93.
101. van Vliet E.A, Van Schaik R, Edelbroek P.M, Lopes da Silva F.H, Wadman W.J, Gorter J.A. (2008) Development of tolerance to levetiracetam in rats with chronic epilepsy. *Epilepsia* ; 49: 1151–1159.
102. Meencke H.J, Meinke-Jaggi D. Ursachen für sekundären Wirkungsverlust sorgsam differenzieren. *Pharma Fokus ZNS* 2004; 1: 30–3.
103. Bauer J, Ben-Menachem E, Kramer G, Fryze W, Da Silva S, Kastaleijin-Nolst Trenite D.G. Levetiracetam: a long-term follow-up study of efficacy and safety. *Acta Neurol Scand.* 2006 Sep; 114 (3): 169 – 76.
104. İdris S, Hacızazlıoğlu N.E, Yılmaz Y. Levetirasetamın çocukluk çağı dirençli epilepsilerindeki etkinliği. *Epilepsi* 2011; 17(1): 1 – 8.
105. Boon P, Chauvel P, Pohlmann-Eden B, Otoul C, Wroe S. Dose-reaponse effect of levetiracetam 1000 or 2000 mg/day in partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2002 Jan; 48 (1-2): 77 – 89.
106. Shorvan S.D, Van Rijckevorsel K.J. A new antiepileptic drug. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 Apr; 72 (4): 426 – 9.

107. Privitera M. Efficacy of levetiracetam: a review of three pivotal clinical trials. *Epilepsia*. 2001; 42 suppl 4: 31 – 5.
108. Specchio L.M, Giovanni B, Specchio N, De Agazio G, De Palo A, de Tommaso M, Beghi E; La Neve A. Evidence for a rapid action of levetiracetam compared to topiramate in refractory partial epilepsy. *Seizure* 2006 Mar; 15(2): 112 – 6.
109. Kinirons P, McCarthy M, Doherty C.P, Delanty N. Predicting drug-resistant patients who respond to add-on therapy with levetiracetam. *Seizure*;15:387– 92.
110. Peltola J, Peltola M, Auvinen A, Keranen T, Liimatainen S, Kharazmi E, Fallah M. Clinical predictors in patients with refractory epilepsy exposed to levetiracetam: a single-center study. *Acta Neurol Scand*. 2008 May; 117 (59): 332 – 6.
111. Abou-Khalil B, Hemdal P, Privitera M.D 2003. An open-label study of levetiracetam at individualised doses between 1000 and 3000 mg day-1. in adult patients with refractory epilepsy. *Seizure*; 12: 141 – 9.
112. Leppik I.E, Biton V, Sander J.W, et al. 2001. Levetiracetam and partial seizure subtypes: pooled data from three randomized, placebo-controlled trials. *Epilepsia*; 44: 1585 – 7.
113. Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, et al. 2008. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology*; 70: 607 – 16.
114. Abou-Khalil B. Levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008 Jun; 4 (3): 507 – 23.
115. Obeso J.A, Artieda J, Quinn N, et al. Piracetam in the treatment of different types of myoclonus. *Clin Neuro-pharmacol*. 1988; 11: 529 – 536.
116. Ikeda A, Shibasaki H, Tashiro K, et al. Clinical trial of piracetam in patients with myoclonus: nationwide multiinstitution study in Japan. The Myoclonus/Piracetam Study Group. *Mov Disord* 1996; 11: 691 – 700.
117. Koskiniemi M, Van Vleymen B, Hakamies L, et al. Piracetam relieves symptoms in progressive myoclonus epilepsy: a multicentre, randomised, double-blind, crossover study comparing the efficacy and safety of three dosages of oral piracetam with placebo. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 344 – 348.

118. Fedi M, Reutens D, Dubeau F, et al. Long-term efficacy and safety of piracetam in the treatment of progressive myoclonus epilepsy. *Arch Neurol.* 2001; 58: 781 – 786.
119. Agakhani Y, Andermann F, Andermann E. Antimyoclonic efficacy of piracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 1145 – 1146.
120. Frucht S.J, Fahn S. The clinical spectrum of posthypoxic myoclonus. *Mov Disord.* 2000; 15 (suppl.1): 2 – 7.
121. Krauss G.L, et al. Suppression of post-hypoxic and post encephalitic myoclonus with levetiracetam. *Neurology* 2001; 56: 411 – 2.
122. Lim L.L, Ahmed A. Limited efficacy of levetiracetam on myoclonus of different etiologies. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005 Mar; 11 (2): 135 – 7.
123. Frucht S.J, Louis E.D, Chuang C, et al. A pilot tolerability and efficacy study of levetiracetam in patients with chronic myoclonus. *Neurology* 2001; 57: 1112 – 4.
124. Genton P, Gelisse P. Antimyoclonic effect of levetiracetam. *Epileptic Disord.* 2000; 2: 209 – 12.
125. Gelisse P, Crespel A, Genton P, Baldy-Moulinier M. Dramatic effect of levetiracetam on epileptic negative myoclonus. *Acta Neurol Scand.* 2003; 107: 302 – 3.
126. Bocella P, Striano P, Zara F, et al. 2003. Bioelectrically demonstrated Lafora disease without EPM2A mutation: a clinical and neurophysiological study of two sisters. *Clin Neurol Neurosurg*, 106: 5 – 9.
127. Kinriens P, et al. Efficacy of levetiracetam in a patient with Unverricht-Lundborg progressive myoclonic epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 1394.
128. Crest C, Dupont S, Leguern E, et al. Levetiracetam in progressive myoclonic epilepsy. An exploratory study in 9 patients. *Neurology* 2004; 62: 640 – 643.
129. Magaouda A, Gelisse P, Genton P. Antimyoclonic effect of levetiracetam in 13 patients with Unverricht-Lundborg disease: clinical observations. *Epilepsia* 2004; 45: 678 – 681.
130. Mancuso M, Gali R, Pizzanelli C, et al. 2006. Antimyoclonic effects of levetiracetam in MERRF syndrome. *J Neurol Sci*, 243: 97 – 9.
131. Papacostas S, Kkolou E, Papathanasiou E. Levetiracetam in three cases of progressive myoclonic epilepsy. *Pharm World Sci.* 2007 Jun; 29 (3): 164 – 6.

132. Labate A, Colosimo E, Gambardella A, Leggio U, Ambrosio R, Quattrone A. Levetiracetam in patients with generalised epilepsy and myoclonic seizures: An open label study. *Seizure* 2006; 15: 214 – 218.
133. Andermann E, Andermann F, Meyvisch P, et al. 2005. Seizure control with levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsies. *Epilepsia*, 46 (Suppl 8): 205
134. Coppola G, Mangano S, Tortorella G, et al. Levetiracetam during 1-year follow-up in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2004; 59: 35 – 42.
135. Lagae L, Buyse G, Ceulemans B. Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and mono-therapy trial. *Seizure* 2005;14:66 – 71.
136. Rosenfeld W.E, Berkovic S And Knowlton R on behalf of LEV N01057 PGTC Study Group (2006) Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive treatment in adult and pediatric subjects suffering from idiopathic generalized epilepsy with primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 66: A40.
137. Krauss G.L, Betts T, Abou-Khalil B, Gergey G, Yarrow H, Miller A. Levetiracetam treatment of idiopathic generalised epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 617 – 620.
138. Cavitt J, Privitera M. Levetiracetam induces a rapid and sustained reduction of generalized spike-wave and clinical absence. *Arch Neurol.* 2004;61:1604–1607.
139. Marescaux C, Micheletti C, Vergnes M, et al. A model of chronic spontaneous petit mal-like seizures in the rat: comparison with pentylenetetrazol-induced seizures. *Epilepsia* 1984; 25: 326 – 31.
140. Abou-Khalil BW. Levetiracetam efficacy in idiopathic generalized epilepsy: long suspected and now confirmed in randomized clinical trials. *Epilepsy Curr.* 2008 Jan-Feb; 8 (1): 16 – 8.
141. Reis J, Knake S, Hamer H.M, Oertel W.H, et al. Efficacy and tolerability of levetiracetam in the treatment of focal and generalized epilepsy. 12th Meeting of the European Neurological Society, Berlin, Germany, June 2002. Abstract P281.
142. Baykan B, Altındağ E.A, Bebek N, et al. Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2008; 70 (22, Pt.2): 2123 – 9.

143. Gelisse P, Genton P, Thomas P, Rey M, Samuelian J.C, Dravet J. Clinical factors of drug resistance in juvenil myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 240 – 3.
144. Jallon P, Lataour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 (suppl 9): 10 – 14.
145. Betts T, Greenhill L, Yarrow H. Effect of levetiracetam on resistant juvenile myoclonic epilepsy (Abstract). *J Neurol* 2002; 249 (suppl 1): 132.
146. Greenhill L, Betts T, smith K. Effect of levetiracetam on resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43 (suppl 7): 179.
147. Resor S.R, Resor L.D. Levetiracetam monotherapy in the treatment of convulsive seizures in juvenile myoclonic epilepsy. Presented at the 54th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, April 1320, 2002.
148. Jongsma M, Janssen G, Engelsman M, et al. Promosing results of levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43 (suppl 8): 153.
149. Czapinsky P.P, Czapinsky E.M. The effectiveness of levetiracetam in drug-resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45 (suppl 3): 141.
150. La Neve A, Boero G, Specchio N, et al. Levetiracetam is effective in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45 (suppl 3):141.
151. Di Bonaventura C, Fattouch J, Mari F, Egeo G, Vandano A.E, Principe M, Manfredi M, Giallonardo A.T (2005) Clinical experience with levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy according to different syndrome subtypes. *Epileptic Disord.* 7: 231 – 235.
152. Specchio L.M, Gambardella A, Giallonardo A.T, Michelucci R, Specchio N, Boero G, La Neve A. (2006) Open label, long term, pragmatic study on levetiracetam in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res.* 71: 32–39.
153. Brodie M.J, Mohanraj R. (2003) Pharmacological outcomes in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*; 44: 84.
154. Bazil C.W, Rose A, Resor S, Yapıcılar B, Hirsch L.J. Levetiracetam may be more effective for late-onset partial epilepsy. *Arch Neurol.* 2002 Dec; 59 (12): 1905 – 8.

155. Papacostas S.S, Papathanasiou E.S, Myrianthopoulou P, Stylianidou G. Tuberoous sclerosis successfully treated with levetiracetam monotherapy: 18 months of follow-up. *Pharm World Sci.* 2007 Aug; 29 (4): 350 – 2.
156. Collins J.J, Tudor C, Leonardo J.M, Chuke G, Franz D.N. Levetiracetam as adjunctive antiepileptic therapy for patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective open-label trial. *J Child Neurol.* 2006 Jan; 21 (1): 53 – 7.
157. Hauser W.A, Annegers J.F, Kurland L.T. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota; 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453 – 468.
158. Garcia-Escriva A, Lopez-Hernandez N. The use of levetiracetam in monotherapy in post-stroke seizures in the elderly population. *Rev Neurol.* 2007 Nov 1-15; 45 (9): 523 – 5.
159. Villemure J.G, de Tribolet N. Epilepsy in patients with central nervous system tumors. *Current Opinion in Neurology.* 1996; 9 (6): 424 – 428.
160. Hildebrand J, Lecaille C, Perennes J, Delattre J.Y. Epileptic seizures during follow-up of patients treated for primary brain tumors. *Neurology.* 2005; 65 (2): 212 –215.
161. van Bremen M.S, Rijman R.M, Taphon M.J, Walchenbach R, Zwinkels H, Vech C.J. Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J Neurol.* 2009; 256 (9): 1519 – 1526.
162. Haghikia A, Ladage K, Hinkerohe D, et al. Implications of antiinflammatory properties of anticonvulsant drug levetiracetam in astrocytes. *J Neurosci Res.* 2008; 86 (8): 1781 – 8.
163. Rosati A, Buttolo L, Stefini R, Todescini A, Cenzato M, Padovani A. Efficacy and safety of levetiracetam in patients with glioma: a clinical prospective study. *Arch Neurol.* 2010 Mar; 67 (3): 343 – 6.
164. Klitgaard H, Pitkanen A. Antiepileptogenesis, neuroprotection and disease modification in the treatment of epilepsy: focus on levetiracetam. *Epileptic Disord.* 2003 May; 5 (suppl 1): S9 – 16.
165. Wang H, Gao J, Lassiter T.F, et al. Levetiracetam is neuroprotective in murine models of closed head injury and subarachnoid hemorrhage. *Neurcrit Care.* 2006; 5 (1): 71 – 8.

166. Löscher W, Brandt C. Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: experimental approaches and translational research. *Pharmacol Rev.* 2010 Dec; 62 (4): 668 – 700.
167. Dudek F.E, Bertam E.H, Staley K.J. Antiepileptogenesis Therapy with Levetiracetam: Data from Kindling versus Status Epilepticus Models. *Epilepsy Curr.* 2008 Jan-Feb; 8 (1): 28 – 30.
168. Patsalos P.N, Fröscher W, Pisani F, van Rijn C.M. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia.* 2002; 43: 365–385.
169. Patsalos P.N, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurology.* 2003; 2: 347–356.
170. Patsalos P.N, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurology.* 2003; 2: 473–481.
171. Luszczki J.J, Andres M.M, Czuczwar P, Cioczek-Czuczwar A, Ratnaraj N, Patsalos P.N, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of interactions between levetiracetam and numerous antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock seizure model: an isobolographic analysis. *Epilepsia.* 2006; 47: 10–20.
172. Sills G.J, Butler E, Thompson G.G, Brodie M.J. Pharmacodynamic interaction studies with topiramate in the pentylenetetrazol and maximal electroshock seizure models. *Seizure.* 2004;13: 287–295.
173. Mazarati A.M, Baldwin R, Klitgaard H, Matagne A, Wasterlain C.G. Anticonvulsant effects of levetiracetam and levetiracetam–diazepam combinations in experimental status epilepticus. *Epilepsy Research.* 2004; 58: 167–174.
174. Luszczki J.J, Andres-Mach M.M, Ratnaraj N, Patsalos P.N, Czuczwar S.J. Levetiracetam and felbamate interact both pharmacodynamically and pharmacokinetically: an isobolographic analysis in the mouse maximal electroshock model. *Epilepsia.* 2007; 48: 806–815.
175. Dudra-Jastrzebska M, Andres-Mach M.M, Sielski M, Ratnaraj N, Patsalos P.N, Czuczwar S.J, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction profiles of levetiracetam in combination with gabapentin, tiagabine and vigabatrin in the

- mouse pentylenetetrazole-induced seizure model: an isobolographic analysis. *European Journal of Pharmacology*. 2009; 605: 87–94.
176. Kaminski R.M, Matagne A, Patsalos P.N, Klitgaard H. Benefits of combination therapy in epilepsy: a review of preclinical evidence with levetiracetam. *Epilepsia*. 2009; 50: 387–397.
177. Dudra-Jastrzebska M, Andres-Mach M.M, Ratnaraj N, Patsalos P.N, Czuczwar S.J, Luszczki J.J. Isobolographic characterization of the anticonvulsant interaction profiles of levetiracetam in combination with clonazepam, ethosuximide, prenobarbital and valproate in the mouse pentylenetetrazole-induced seizure model. *Seizure* 2009 Nov; 18 (9): 607 – 14.
178. Donato Di Paola E, Gareri P, Davoli A, Gratteri S, Scicchitano F, Naccari C, et al. Influence of levetiracetam on the anticonvulsant efficacy of conventional antiepileptic drugs against audiogenic seizures in DBA/2 mice. *Epilepsy Research*. 2007; 75: 112–121.
179. Matagne A (2001) Levetiracetam enhances markedly the seizure suppression of other antiepileptic drugs in audiogenic susceptible mice. *Epilepsia* 42: 82.
180. Klitgaard H, Matagne A (2002) Levetiracetam enhances markedly the seizure suppression of other antiepileptic drugs in amygdala-kindled rats. *Epilepsia* 43: 219.
181. Sisodya S.M, Sander J.W, Patsalos P.N. Carbamazepin toxicity during combination therapy with levetiracetam: a pharmacodynamic interaction. *Epilepsy Res*. 2002 Feb; 48 (3): 217 – 9.
182. Shank R.P, Gardocki I.F, Streeter A.J, et al. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics and mechanisms of action. *Epilepsia* 2000; 41 (suppl 1): 83 – 89.
183. Luszczki J.J, Andres MM, Czuczwar P, Cioczek-Czuczwar A, Wojcik-Cwikla J, Ratnaraj N, et al. Levetiracetam selectively potentiates the acute neurotoxic effects of topiramate and carbamazepine in the rotarod test in mice. *European Neuropsychopharmacology*. 2005; 15: 609–616.
184. Glauser T.A, Pellock J.M, Bebin E.M, Fountain N.B, Ritter F.J, Jensen C.M, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial. *Epilepsia*. 2002; 43: 518–524.

185. Wojda E, Wlaz A, Patsalos P.N, Luszczki J.J. Isobolographic characterization of interactions of levetiracetam with the various antiepileptic drugs in the mouse 6 Hz psychomotor seizure model. *Epilepsy Res.* 2009. Oct; 86 (2-3): 163 – 74.
186. Czuczwar S.J, Kaplanski J, Swiderska-Dziewit G, Gergont A, Krocza S, Kacinski M. Pharmacodynamic interactions between antiepileptic drugs: preclinical data based on isobolography. *Expert Opin Drug Met Toxicol.* 2009 Feb; 5 (2): 131 – 6.
187. Nakken K.O, Eriksson A.S, Lossius R, Johannessen S.I. (2003) A paradoxical effect of levetiracetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy. *Seizure*; 12: 42–46.
188. Schulze-Bonhage A, Feil B, Fauser S, Homberg V. Levetiracetam in combined therapy for focal epilepsy: experience with 80 patients. *Nervenarzt.* 2004. Aug; 75 (8): 749 – 54.
189. Atefy R, Tettenborn B. (2005) Nonconvulsive status epilepticus on treatment with levetiracetam. *Epilepsy Behav*; 6: 613–616.
190. Pustorino G, Spano M, Sgro D.L, Di Rosa G, Tricomi G, Bellantone D, Tortorella G. (2007) Status gelasticus associated with levetiracetam as add-on treatment. *Epileptic Disord*; 9: 186–189.
191. Thacker A.K, Misra P, Gupta P.P. Exacerbation of levetiracetam by levetiracetam. *Epilepsia.* 2008 Jan; 49 (1): 177.
192. Auvin S, Chhun S, Berguin P, Ponchal E, Delanoe C, Chiron C. Aggravation of absence seizure related to levetiracetam. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011 Jun 14
193. Callenbacha PMC, Arts WFM, Houten R, et al. Add-on levetiracetam in children and adolescent with refractory epilepsy: Results of an open-label multi-centre study. *Eur J Pediatr Neurol* 2008; 12: 321 – 327.
194. Kaminski R.M, Matagne A, Leclercq K, Gillard M, Michel P, Kenda B. et al. (2008) SV2A protein is a broad-spectrum anticonvulsant target: functional correlation between protein binding and seizure protection in models of both partial and generalized epilepsy. *Neuropharmacology* 54: 715–720.
195. Birnstiel S, Wulfert E, Beck S.K. Levetiracetam (ucb LO59) affects in vitro models of epilepsy in CA3 pyramidal neurons without altering normal synaptic transmission. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1997; 356: 611 – 8.

196. Klitgaard H. Levetiracetam: the preclinical profile of a new class of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2001; 42 (suppl 4): 13 – 8.
197. Tong X, Patsalos P.N. A microdialysis study of the novel antiepileptic drug levetiracetam: extracellular pharmacokinetics and effect on taurine in rat brain. *Br J Pharmacol.* 2001; 133: 867 – 74.
198. van Vliet E.A, Aronica E, Redeker S, Boer K, Gorter J.A. (2008) Decreased expression of synaptic vesicle protein 2A, the binding site for levetiracetam, during epileptogenesis and chronic epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50 (3): 422 – 433.
199. Toering S.T, Boer K, de Groot M, et al. Expression patterns of synaptic vesicle protein 2A in focal cortical dysplasia and TSC-cortical tubers *Epilepsia* 2009 Jun; 50 (6): 1409 – 18.
200. de Groot M, Toering S.T, Boer K, Spliet W.G, Heimans J.J, Aronica E, Reijneveld J.C. Expression of synaptic vesicle protein 2A in epilepsy-associated brain tumors and in the peritumoral cortex. *Neurol Oncol.* 2010 Mar; 12 (3): 265 – 73.
201. Lynch J.M, Tate S.K, Kinirons P, Weale M.E, Cavalleri G.L, Depondt C, Murphy K, O'Rourke D, Doherty C.P, Shianna K.V, Wood N.V, Sander J.V, Delanty N, Goldstein D.B, Sisodya S.M. No major role of common SV2A variation for predisposition or levetiracetam response in epilepsy. *Epilepsy Res.* 2009 Jan; 83 (1): 44 - 51.