

Antiepileptik İlaçların Yavaş Kesilmesinin Status Epileptikus ve Küme Nöbet Oluşumuna Etkisi: Uzun Süreli Video-EEG Monitorizasyon Sonuçları

The Effects of Slow Withdrawal of Antiepileptic Drugs on Seizure Clusters and Status Epilepticus: Results of Long-Term Video-EEG Monitoring

Ebru Nur BARCIN,¹ Günseli Gül GÜNAL,² Berrin AKTEKİN³

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya

²Antalya Atatürk Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Antalya

³Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Bu geriye dönük çalışmada dirençli epilepsi tanısı ile takip edilen ve cerrahi öncesi epileptik odağın tespiti amacıyla uzun süreli video-EEG monitorizasyonu (VEM) yapılan hastalarda küme nöbet ve status epileptikus gelişme sıklığı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla, Nisan 2004-Nisan 2008 yılları arasında izlenmiş olan 49 hastanın (26 kadın, 23 erkek; ortalama yaş 26.35±10.2) VEM kayıtları incelendi.

Bulgular: Status epileptikus hiç görülmemesine rağmen ve küme nöbet 21 hastada izlendi.

Sonuç: Küme nöbet cerrahi öncesi video-EEG monitorizasyonu sırasında sık görülür. Bununla birlikte antiepileptik ilaçların yavaş kesilmesi ve kullanılmakta olan benzodiazepin dozunda değişiklikten kaçınılması durumunda küme nöbetlerin gelişme riski azalabilir.

Anahtar sözcükler: Antiepileptik ilaçlar; dirençli epilepsi; küme nöbet; status epileptikus; video-EEG monitorizasyonu.

Summary

Objectives: In this retrospective study, frequency of seizure clustering and occurrence of status epilepticus were investigated in patients with drug resistant focal epilepsy who were admitted in long term video-EEG monitoring unit (VEM) for presurgical evaluation.

Methods: The VEM records of 49 patients (26 female, 23 male; mean age 26.35±10.2 years) between April 2004-April 2008 were reviewed.

Results: Although there was no status epilepticus occurred, seizure clustering was observed in 21 (%42.9) patients during VEM.

Conclusion: Seizure clustering was common during presurgical VEM. The risk of seizure clustering might be reduced with a slow antiepileptic drugs tapering protocol and to avoid changing the presently used benzodiazepine dosage.

Key words: Antiepileptic drugs; drug resistant epilepsy; seizure clustering; status epilepticus; video-EEG monitoring.



Giriş

Uzun süreli video-elektroensefalografi (EEG) monitorizasyonu, nöbet tiplerini tanımlamak, epileptik nöbetleri non-epileptik psikojenik nöbetlerden ayırt etmek ve tedaviye dirençli olguları cerrahi öncesi değerlendirmek gibi birden fazla amaçla kullanılmaktadır. Tanı için yeterli sayıda nöbeti izlemek gereklidir. Bu nedenle antiepileptik tedaviler sıklıkla monitorizasyon sırasında kesilir. Antiepileptik ilaçların kesilmesi hastanede kalış süresini kısaltarak ekonomik yükü azaltmasına rağmen status epileptikus, küme nöbetler, postiktal psikoz gibi bir takım komplikasyonları da beraberinde getirebilir.^[1-3] Mevcut tedavilerin kesilmesi ile ortaya çıkan nöbetlerin nedeni, terapotik etkinliğin kaybıyla birlikte bazı ilaçlar için 'rebound: geri tepme' fenomeni ile de ilişkilidir. Antiepileptik ilaçların kesilmesini takiben akut dönemde ortaya çıkan jeneralize tonik klonik nöbet ya da nöbetlerin dirençli status epileptikusla sonlandığı bildirilmiştir.^[4] Bu nedenle uzun süreli video-EEG monitorizasyonu süresince gelişebilecek status epileptikus ya da küme nöbetler için hazırlıklı biçimde hastaların yakından izlenmeleri önerilmektedir.

Bu geriye dönük çalışmada antiepileptik ilaçları azaltılarak kesilip uzun süreli video-EEG monitorizasyonu yapılan toplam 49 hastada status ya da küme nöbet görülme sıklığı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Hastalar

Nisan 2004-Nisan 2008 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde cerrahi öncesi değerlendirme amacıyla uzun süreli monitorizasyonu yapılan 49 hastanın kayıtları incelendi ve demografik verileri toplandı. Hastaların klinik tanıları; ayrıntılı nöbet hikayesi, nörolojik muayene, nöropsikolojik ve psikiyatrik değerlendirmeler ile konuldu. Hastaların hepsi kombine antiepileptik tedavi almaktaydı. Yapısal nöro-görüntüleme 1.5 T beyin magnetik rezonans görüntüleme ile yapıldı.

Video-EEG monitorizasyonu

Video-EEG monitorizasyonu saçlı deri elektrotlarının uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilmesi ile yapıldı. Ek olarak elektro-okulografi (EOG) ve elektrokardiyografi (EKG) kayıtları da yapıldı. Hastaların hiçbirisinde invaziv EEG kayıtlaması yapılmadı. Hastalar status epileptikus gelişmesi durumunda müdahale edilmesi için gerekli tüm koşulların sağlandığı bir odada EEG teknisyeni ve servis hemşirelerinin

gözetiminde takip edildi. Hasta ve yakınlarına aura hissedilmesi ya da nöbet olması durumunda butonu nasıl kullanacakları konusunda bilgi verildi. Video-EEG kayıtlaması öncesinde hastaların hepsi monitorizasyonun nasıl yapılacağı ve riskleri hakkında bilginin verildiği aydınlatılmış onam formunu imzaladı.

Antiepileptik ilaçların kesilmesi

Hastaların antiepileptik tedavileri monitorizasyon için yatıştan önceki bir hafta içinde her gün her ilacın dozunun 1/6'sı azaltılmak suretiyle kesildi ve aynı gün hastanın yatışı yapıldı. Yalnız fenobarbital ve benzodiazepin grubu antiepileptik ilaçlar kesilmedi. Kliniğimizde standart protokol birbirine benzeyen toplam üç nöbet izleninceye kadar monitorizasyonun devam edilmesi ve ilaçları kesilmesine rağmen ilk beş günde nöbet izlenmeyen hastalarda daha uzun süre monitorizasyonun yapılmaması şeklindedir. 24 saat içerisinde üç veya daha fazla nöbet geçirilmesi küme nöbet ancak üç dakikadan uzun süren nöbetler veya bilinci açılmaksızın tekrarlayan nöbetler ise status epileptikus olarak kabul edildi. Video-EEG monitorizasyon bitiminde ise hastaların antiepileptik tedavileri yeniden başlandı.

Bulgular

Nisan 2004-Nisan 2008 yılları arasında video-EEG monitorizasyonu yapılan yaş ortalaması 26.35 ± 10.2 olan toplam 49 hastanın (26 kadın, 23 erkek) kayıtları incelendi ve 21 hastada (%42.9) küme nöbet gelişmiş olduğu saptandı. Küme nöbet izlenen hastaların %28.6'sının ($p > 0.05$) özgeçmişinde küme nöbet ya da status epileptikus hikayesi vardı. Küme nöbet gözlenen 21 hastanın 16'sında (%76), küme nöbetler monitorizasyonun birinci ve ikinci günlerinde izlendi. Küme nöbetlerin bir hastada yedi, iki hastada altı, yedi hastada dört ve onbir hastada ise üç nöbetten oluştuğu görüldü. Bu hastaların beyin manyetik rezonans bulguları (MRG) Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların hepsinde video-EEG monitorizasyonundan bir hafta önce her bir antiepileptik ilacın dozu günlük 1/6 oranında azaltılarak kesildi. Sadece bir hastada video-EEG monitorizasyonu için planlanan yatıştan bir gün önce küme nöbet gözlenmesi üzerine hastaneye yatırılarak bir önceki ilaç düzeyine çıkıldı. Hastaların hepsinin iki ya da daha fazla ilaç kombinasyonları kullandıkları görüldü. Kullanılmakta olan antiepileptik ilaçlar ve bunların küme nöbet oluşumu ile ilişkisi Tablo 2'de gösterilmiştir. Antiepileptik ilaçların hiçbirinde küme nöbet gelişimi ile anlamlı bir ilişkisi gösterilmedi.

Tablo 1. Küme nöbet izlenen ve izlenmeyen hastaların etiyolojileri

	Küme nöbet izlenen	Küme nöbet izlenmeyen	Toplam	p
MTS	14 (66.7)	17 (60.7)	31 (63.3)	>0.05
MTS+Dual patoloji	3 (14.3)	3 (10.7)	6 (12.2)	>0.05
Ensefalomalazi	2 (9.5)	1 (3.6)	3 (6.1)	>0.05
Düşük grade'li tümör	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (2)	>0.05
Kortikal displazi	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (4.1)	>0.05
Tuberoskleroz	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	>0.05
İdiopatik	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (4.1)	>0.05
Bilinmeyen	1 (4.8)	2 (7.1)	3 (6.1)	>0.05
Toplam	21	28	49	

MTS: Mezial temporal skleroz.

rilemedi ($p>0.05$). Hastaların ortalama monitorizasyon süreleri 61.1 ± 31.3 (18-120) saat idi. Toplam 13 (%26.5) hastanın özgeçmişinde status veya küme nöbet hikayesi vardı. Monitorizasyon yapılan hastaların beyin MRG bulguları Tablo

1'de verildi. Hastaların 19'unda (%38.8) lezyon sol tarafta, 22'sinde (%44.9) ise sağ tarafta idi. Sekiz hastada (%16.3) lezyon iki taraflı idi ya da görüntülenebilmiş bir lezyon yoktu. Lezyon lokalizasyonu dokuz hastada ekstratemporal, 40

Tablo 2. Hastaların kullanmakta oldukları ilaçlar ve küme nöbet geçirme ile ilişkisi

	Küme nöbet olan n (%)	Küme nöbet olmayan n (%)	Toplam n (%)	p
Okskarbazepin				
(-)	15 (71.4)	21 (75.0)	36 (73.5)	>0.05
(+)	6 (28.6)	7 (25.0)	13 (26.5)	
Karbamazepin				
(-)	11 (52.4)	20 (71.4)	31 (63.3)	>0.05
(+)	10 (47.6)	8 (28.6)	18 (36.7)	
Topiramet				
(-)	18 (85.7)	21 (75.0)	39 (79.6)	>0.05
(+)	3 (14.3)	7 (25.0)	10 (20.4)	
Levetirasetam				
(-)	11 (52.4)	15 (53.6)	26 (53.1)	>0.05
(+)	10 (47.6)	13 (46.4)	23 (46.9)	
Lamotrijin				
(-)	15 (71.4)	16 (57.1)	31 (63.3)	>0.05
(+)	6 (28.6)	12 (42.9)	18 (36.7)	
Valproik asit				
(-)	18 (85.7)	19 (67.9)	37 (75.5)	>0.05
(+)	3 (14.3)	9 (32.1)	12 (24.5)	
Difenilhidantoin				
(-)	19 (90.5)	24 (85.7)	43 (87.8)	>0.05
(+)	2 (9.5)	4 (14.3)	6 (12.2)	
Fenobarbital				
(-)	18 (85.7)	26 (92.8)	44 (89.8)	>0.05
(+)	3 (14.3)	2 (7.1)	5 (10.2)	
Diğer				
(-)	17 (81.0)	25 (89.3)	42 (85.7)	>0.05
(+)	4 (19.0)	3 (10.7)	7 (14.3)	

hastada ise temporal bölgede idi. Bu nedenle lezyon lokalizasyonu ile küme nöbet gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak güvenilir olmayacağı için değerlendirilmedi. Yaş ve cinsiyet ile küme nöbet gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Monitorizasyon sırasında toplam iki hastada hiç nöbet izlenmedi; bu hastaların yatış sürelerinin uzatılması hasta ya da yakınları tarafından kabul edilmedi. Monitorizasyon sırasında küme nöbet geçirmeyen toplam 26 hastanın üçü dört nöbet, bir hasta beş nöbet, yedi hasta üç nöbet, dokuz hasta iki nöbet, altı hastanın ise bir nöbet geçirdikleri görüldü. Monitorizasyon süresince küme nöbet geçiren ve geçirmeyen hastalarda izlenen nöbetlerin hepsi hasta yakınlarından daha önce alınan anamnez ile uyumlu olan tipik nöbetler idi.

Tartışma

Bu çalışmada farklı etiyojilere sahip dirençli epilepsi tanısı ile takip edilen ve cerrahi öncesi değerlendirme amacıyla monitorizasyonu yapılan 49 hastanın kayıtları incelendi. Monitorizasyon süresince hastalarda küme nöbet ya da status epileptikus gelişimi geriye dönük olarak araştırıldı. İncelenen kayıtlardan hastaların hiçbirisinde uzun süreli video-EEG monitorizasyonu sürecinde status epileptikus gelişmediği görüldü. Küme nöbet izlenen 21 hasta (%42.9) ile izlenmeyenler arasında etiyojisi, lezyon lokalizasyonu, daha önce geçirilmiş status/küme nöbet hikayesi ve kullanılan ilaçlar arasında anlamlı bir farklılık bulunamaması hasta sayısının azlığı ile ilişkilendirildi.

Haut ve ark.^[3] monitorize edilen dirençli temporal lobe epilepsili hastaların %48.3'ünde küme nöbet izlemişlerdir. Başka bir çalışmada ise toplam 91 hastanın kayıtları incelenmiş ve %61.5'inde küme nöbet geliştiği bildirilmiştir.^[5] Literatürdeki çalışmaların çoğunda küme nöbet tanımı 24 saat içerisinde üç veya daha fazla nöbet olarak belirtilmiştir. 514 hastanın dahil edildiği çok merkezli büyük bir çalışmada hastalar dört saatte ve 24 saatte küme nöbet geçirmelerine göre ayrılmışlardır. Bu çalışmada toplam 169 nöbet izlenirken 24 saatte küme nöbet geçirme yüzdesi 48.5 ve dört saatte ise %17.8 olarak saptanmıştır.^[6] Gennaro ve ark.nın^[7] yaptığı çalışmada ise bu oranlar sırasıyla %39 ve %11 olarak bildirilmiştir. Hem bizim çalışmamızda hem de bu çalışmada hiç status epileptikus saptanmazken, Rose ve ark.nın^[6] yaptığı çok merkezli çalışmada ise %3 sıklıkta status epileptikus bildirilmesi hasta sayısının fazla olmasından kaynaklanabilir. Çalışmamızda hiç status epileptikus tablosunun izlenmemiş olması antiepileptik ilaçların yavaş kesilmesi ve benzodiazep-

pin grubu ilaçların kesilmemesi ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca çalışmamızdaki hasta sayısı diğerlerine göre az olmasına rağmen 24 saat içindeki küme nöbet görülme sıklığı benzer şekilde bulunmuştur.

Uzun süreli video-EEG monitorizasyonu yapılan hastalarda antiepileptik ilaçların kesilme hızları status ya da küme nöbet görülme sıklığını etkilemektedir. Yen ve ark.nın^[4] yaptığı çalışmada hızlı antiepileptik ilaç kesilmesiyle birlikte status ve küme nöbet görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir. Ancak hızlı ilaç kesilmesi status epileptikus ve küme nöbet riskini arttırmasına rağmen, antiepileptik ilaçların yavaş kesilmesi durumunda ise hastanede kalış süresi uzayacaktır. Bizim çalışmamızda hastanede kalış süresi 61.1±31.3 (18-120) saat olarak saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda ise bu süre 3.2-6 gün arasında değişmektedir.^[3,4,8,9]

Uzun süreli video-EEG monitorizasyonu süresince ortaya çıkan küme nöbetler sırasında izlenen nöbetler tamamen birbirinden bağımsız odaklardan kaynaklanabileceği gibi belirli bir odaktan da kaynaklanabilir. Bu nedenle yazarlara göre monitorizasyon süresince izlenen küme nöbetler predominant epileptik odağın tanımlanmasını zorlaştırır.^[8,10] Aslında bu konuyla ilgili veriler tartışmalıdır. Todorov ve ark.^[8] küme nöbetlerin aynı odaktan kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Oysa başka bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen bu nöbetlerin, ikinci bir odağa bağlı olduğu gösterilmiştir.^[11] Bitemporal bağımsız nöbetleri olan hastalarda eğer iki nöbet arası sekiz saatten kısa ise bu nöbetlerin aynı taraftan kaynaklandığını destekleyen sonuçlar vardır.^[10] Küme nöbetler ortaya çıkmasının esas epileptik odağın saptanmasını nasıl etkilediği yönünde çelişkili sonuçlar olması bir yana küme nöbetlerin hastaların yaşam kalitesini de etkileyebileceği düşünülünce, küme nöbet riski olan hastaların belirlenmesi önem kazanmaktadır. Ekstra-temporal epilepsilerin küme nöbetlerle anektodal birlikte oldukları bildirilmesine rağmen, bu durum kanıtlanmamıştır. Frontal ve temporal lobe epilepsili hastalarda küme nöbet görülme sıklığı açısından belirgin fark bulunamamıştır.^[5,12] Bizim çalışmamızın amacı küme nöbetlerin gelişimi için risk faktörlerinin saptanması değil, bu nöbetlerin görülme sıklığını belirlemektir. Bu nedenle hastaların etiyojileri belirtilmesine rağmen lezyon lokalizasyonu ile küme nöbet görülme sıklığı arasında ilişki kurmamızı sağlayacak yeterli veri yoktu. Küme nöbet için risk faktörlerini inceleyen çalışmalarda yaş, cinsiyet ve hastalık süresi ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. Bauer ve ark.nın^[13] yaptığı çalışmada küme

nöbetlerin kadınlarda daha sık olduğu ve hastalığın süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Oysa Haut ve ark.nın^[5] yaptığı çalışmada ise yaş, cinsiyet ve hastalık süresi ile herhangi bir ilişki gösterilmemiştir. Önceden geçirilmiş status epileptikus/küme nöbet hikayesinin olması uzun süreli video-EEG monitorizasyonu sırasındaki küme nöbet görülme riskini artırdığı gösterilmiştir.^[3,5] Bizim çalışmamızda küme nöbet izlenen 21 hastanın %28.6'sının özgeçmişlerinde status epileptikus/küme nöbet hikayesi vardı. Ancak, bu özellikler arasında istatistiksel ilişki kurulamaması hasta sayısının azlığına bağlandı. Haut ve ark.nın^[5] yaptığı çalışmada, beyin manyetik rezonans görüntüleme mezial temporal skleroz (MTS) bulguları saptanan ve birden fazla epileptik odağı olan hastalarda küme nöbet riskinin arttığı gösterilmiştir.^[5] Ancak aynı çalışmada ilginç olarak hızlı ilaç kesilmesi ile riskin arttığına dair bir kanıt bulunamamıştır.

Çalışmamıza dahil olan hastaların hepsinin iki ya da daha fazla antiepileptik ilaç kombinasyonu aldığı görüldü. Bu nedenle her bir antiepileptik ilaç ile nöbet arasında ilişki kurulması mümkün olamadı. Yen ve ark.^[4] temporal lobe epilepsili hastalarda karbamazepin monoterapisi alanlarda serum ilaç düzeyinin düşmesiyle kompleks parsiyel nöbetlerin görülme eğiliminin olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise okskarbazepinin akut kesilmesini takiben iki gün içinde jeneralize tonik klonik nöbet görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir.^[14]

Sonuç olarak, bu geriye dönük çalışmada, uzun süreli video-EEG monitorizasyonu yapılan hastalarda sıklıkla izlenen küme nöbetlerin, monitorizasyon öncesinde ilaçların yavaş kesilmesi ve benzodiazepin grubu ilaçların kesilmemesi ile görülme sıklığının azaltıldığı gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Fagan KJ, Lee SI. Prolonged confusion following convulsions due to generalized nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 1990;40(11):1689-94.
2. Sanders PT, Cysyk BJ, Bare MA. Safety in long-term EEG/video monitoring. *J Neurosci Nurs* 1996;28(5):305-13.
3. Haut SR, Shinnar S, Moshé SL, O'Dell C, Legatt AD. The association between seizure clustering and convulsive status epilepticus in patients with intractable complex partial seizures. *Epilepsia* 1999;40(12):1832-4.
4. Yen DJ, Chen C, Shih YH, Guo YC, Liu LT, Yu HY, et al. Antiepileptic drug withdrawal in patients with temporal lobe epilepsy undergoing presurgical video-EEG monitoring. *Epilepsia* 2001;42(2):251-5.
5. Haut SR, Swick C, Freeman K, Spencer S. Seizure clustering during epilepsy monitoring. *Epilepsia* 2002;43(7):711-5.
6. Rose AB, McCabe PH, Gilliam FG, Smith BJ, Boggs JG, Ficker DM, et al. Occurrence of seizure clusters and status epilepticus during inpatient video-EEG monitoring. *Neurology* 2003;60(6):975-8.
7. Di Gennaro G, Picardi A, Sparano A, Mascia A, Meldolesi GN, Grammaldo LG, et al. Seizure clusters and adverse events during pre-surgical video-EEG monitoring with a slow anti-epileptic drug (AED) taper. *Clin Neurophysiol* 2012;123(3):486-8.
8. Todorov AB, Lesser RP, Uematsu SS, Yankov YA, Todorov AA Jr. Distribution in time of seizures during presurgical EEG monitoring. *Neurology* 1994;44(6):1060-4.
9. Wang-Tilz Y, Tilz C, Wang B, Pauli E, Koebnick C, Stefan H. Changes of seizures activity during rapid withdrawal of lamotrigine. *Eur J Neurol* 2005;12(4):280-8.
10. Haut SR, Legatt AD, O'Dell C, Moshé SL, Shinnar S. Seizure lateralization during EEG monitoring in patients with bilateral foci: the cluster effect. *Epilepsia* 1997;38(8):937-40.
11. Blum D. Prevalence of bilateral partial seizure foci and implications for electroencephalographic telemetry monitoring and epilepsy surgery. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91(5):329-36.
12. Manfred M, Fish DR, Shorvon SD. An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies. *Brain* 1996;119 (Pt 1):17-40.
13. Bauer J, Ghane Y, Flügel D, Wildt L, Stefan H. Etiology, follow-up and therapy of seizure clusters in temporal lobe epilepsy and catamenial epileptic seizures. [Article in German] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1992;143(2):117-34. [Abstract]
14. Azar NJ, Wang L, Song Y, Abou-Khalil BW. Temporal pattern of oxcarbazepine and phenytoin withdrawal seizures during epilepsy monitoring. *Epilepsy Res* 2008;79(1):78-83.