

Topiramate Kullanımının Beyinsapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri Üzerine Etkisi

The Impact of Topiramate on Brainstem Evoked Potentials

Pınar ÇE*, Pınar ÇOBAN*, Reha BİLGİN*, Muhteşem GEDİZOĞLU*

* İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

Özet

Amaç: Antiepileptik ilaçların nörotoksik etkilerini göstermede beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri kullanılmaktadır. Topiramatin(TPM) beyinsapı işitsel yolları üzerine etkisi konusunda literatürde herhangi bir veri yoktur. Biz bu konuyu aydınlatmak amacıyla epilepsili hastalarda TPM başlamadan önce ve yaklaşık üç ay sonra beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyel(BİUP) ölçümü yaptık. **Gereç, yöntem:** Çalışmamızda TPM grubu, Karbamazepin (CBZ) grubu ve kontrol grubu bulunuyordu. CBZ grubunun BİUP değerlerini kontrol grubunun BİUP değerleri ile ve TPM grubunun ölçümleri ile kıyasladık. TPM tedavi öncesi, tedavi sonrası ölçümleri karşılaştırıldı. **Bulgular:** Hasta ve kontrol grubu olarak üç grubun yaşları benzerdi (sırasıyla $p=0,29$; $p=0,92$). TPM öncesi nöbet sayısı $10,38 \pm 8,63$ iken yaklaşık $3,30 \pm 95$ (min1,5 ay, maksimum 6) ay sonra nöbet sayısı $4,38 \pm 6,86$ idi ($p=0,001$). TPM öncesi ile TPM sonrası BİUPlarda istatistiksel olarak fark saptanmadı (I.dalga için $p=0,86$; III.dalga için $p=0,72$; V.dalga için $p=0,19$; I-III interpeak latansı(ipl) için $p=0,97$; III-V ipl için $p=0,27$; I-V ipl için $p=0,38$). CBZ grubu ile TPM grubu arasında anlamlı fark bulunamadı. CBZ grubunda I-IIIipl ve TPM grubu tedavi sonrası kontrol grubu ile kıyaslanınca I-V interpeaklatansı anlamlı olarak uzun bulundu (sırasıyla $p=0,03$; $p=0,0003$). **Tartışma:** Sonuç olarak, epilepsili hastalarında beyinsapı işitsel iletimlerinde normale göre uzama bulunmuş ancak TPM'in tedaviye eklenmesi bir fark yaratmamıştır. TPM nöbet kontrolü üzerine etkili ve beyinsapı işitsel yolları üzerine etkisiz bulunmuştur.

Summary

Aim: The brainstem auditory evoked potentials (BAEP) have been used to determine the neurotoxicity of antiepileptic drugs. In the literature, there is no data about the effect of topiramate (TPM) on brainstem auditory pathways. We evaluated BAEP of patients with epilepsy before and after three months of TPM administration to clarify this subject. **Material, methods:** Our group consisted of TPM, carbamazepin (CBZ) and control groups. We compared the BAEPs of CBZ group with control, and TPM groups. We compared BAEPs of TPM group before and after TPM administration. **Results:** The ages of the patients and control groups in three groups were similar ($p=0,29$ and $p=0,92$). While the seizure frequency was $10,38 \pm 8,63$ per month before TPM treatment and after $3,30 \pm 95$ months treatment (min1, 5month, max 6months) it decreased to $4,38 \pm 6,86$ per month ($p=0,001$). There was no statistical difference between the BAEPs of TPM group before and after therapy (for I.wave $p=0,86$; for III.wave $p=0,72$; for V.wave $p=0,19$; I-III interpeak latency(ipl) $p=0,97$; for III-V ipl $p=0,27$; for I-V ipl $p=0,38$). There was no significant difference between CBZ and TPM groups. When comparing CBZ group with control group I-III ipl and TPM group with the control group I-Vipl was found to be longer ($p=0,03$; $p=0,0003$). **Discussion:** Brainstem auditory transmission was longer among patients with epilepsy; compared to control groups but in addition of TPM to the treatment caused no change in that TPM is shown to be effective on seizure frequency and have no effect on brainstem auditory pathways.

Anahtar kelimeler: Topiramate, beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri, karbamazepin, nörotoksosite

Key words: Topiramate, brainstem auditory evoked potentials, carbamazepine, neurotoxicity

Yayın kabul tarihi: 21.06.2007

Antiepileptik ilaçların santral sinir sistemi (SSS) üzerine nörotoksik etkileri olabilmektedir. Beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyalleri (BİUP) beyinsapı iletimleri ve fonksiyonlarının subklinik etkilenmesi hakkında bize fikir verir.¹ Bu amaçla çeşitli antiepileptik ilaçlarının SSS üzerine etkilerini göstermede kullanılmıştır. Karbamazepinin (CBZ) beyinsapı işitsel yolları üzerine inhibisyon yaptığı şeklinde bir çok yayın bulunmaktadır.² Yeni kuşak antiepileptiklerden olan Topiramatin (TPM) etkisi konusunda bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu konuya ışık tutmak amacıyla TPM ve CBZ kullanan hastalarda BIUP ölçümleri yaparak beyin sapı iletimlerine ilaçların etkisini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız 2004-2006 tarihleri arasında İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Epilepsi polikliniğine ardı sıra gelen hastalar üzerinde yapıldı. Epilepsi tanısı anamnez, muayene ve EEG özelliklerine dayanarak kesin tanı almış hastalar seçildi. Tüm hastalara kraniyal MRG çekilerek beyinsapı fonksiyonlarını etkileyebilecek lezyonu olanlar çalışmaya alınmadı. İşitme kaybı olmayan, otolojik muayeneleri normal olan, otit öyküsü bulunmayan, sistemik hastalık, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, tiroid hastalığı, kronik alkolizm, polinöropati, vb hastalık öyküsü olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce etik kurul onayı alındı. Hastalardan bilgilendirilmiş imzalı onam formu alındı.

Tüm çalışma vakalarına BİUP yapılmadan önce Medelec 4ME cihazı ve ekipmanları ile en az 20 db işitme eşliği olup olmadığı test edildi. Her kulak için 0.1 msn'lik 10Hz'lik 90db klik uyarıtımı ve kontrateral kulak 40db'lik maskeleyme yapıldı. Kayıt için yüzeysel disk elektrodlar Cz-A1, Cz-A2 şeklinde yerleştirildi. Elde edilen yanıtlar 2048 kez averjlandı. En az 2 trase süperpoze edilerek değerlendirildi.

Hasta ve kontrol gruplarının sağ ve sol kulakları birlikte değerlendirildi. BİUP değerlendirmesinde I.,III.,V. Dalga latansları, I-III, III-V, I-V intermik latansları kullanıldı.TPM tedavisi başlamadan önce ve başladıktan yaklaşık 3 ay sonra BİUP ölçümleri yapıldı. Ayrıca CBZ kullanan epileptik hastalardan oluşan bir gruba bir kez BİUP ölçümü yapıldı. Normal gönüllüden oluşan bir gruba da bir kez BİUP ölçümü yapıldı. İstatistiksel yöntem olarak yaşlar Mann Whitney U testi, BİUP parametreleri Student's t-testi, SPSS 10.0 programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular

TPM başlanan 23 hastanın yaş ortalaması $32,52 \pm 12,34$, 28 kişiden oluşan kontrol grubunun $36,50 \pm 11,42$ idi ($p=0,29$). Karbamazepin kullanan 14 hastanın yaş ortalaması $36,86 \pm 12,72$ idi ($p=0,92$).

TPM kullanmadan önce hastaların nöbet sayısı ortalama $10,81 \pm 9,87$ idi. Yaklaşık $3,30 \pm 95$ (minimum1,5 ay, maksimum 6) ay sonra nöbet sayısı $4,65 \pm 5,82$ idi. Aradaki fark anlamlı bulundu($p=0,0004$). Bu hastaların 6'sı(%26) nöbetsizdi. Beş hastanın (%22) nöbet sıklığı değişmedi. Oniki hastanın nöbetsıklığı azaldı.

Hastaların 15i parsiyel (14 kompleks parsiyel, 1 basit parsiyel) 3'ü sekonder jeneralize, 5'i jeneralize tonik klonik nöbet geçiriyordu. Yedi hasta semptomatik, 16 hasta idiopatik veya kriptojenik epilepsiydi. TPM grubunda iki hastaya ilk tedavi olarak, 21 hastaya ek tedavi olarak TPM başlandı. Ek tedavi başlanan hastaların 4'ü önceden valproat, 15'i karbamazepin, 1'i oxkarbazepin, 1'i primidon kullanıyordu.

TPM grubunun kraniyal MRG'lerinin 4'ünde meziyal temporal skleroz, bunların birinde ek olarak DNET saptandı. Bir hastada venöz anjiom, 1 hastada frontal bölgede ansefalomalazi, bir hastada nüks frontal astrositom bulundu. Onaltı hastanın MRG'si normaldi.

CBZ kullanan hastaların yaş ortalaması $36,86 \pm 12,72$ (min 13,max 55) idi. Nöbet sayısı ortalama ayda $11,78 \pm 9,05$ (min 2, max 30) idi. Bu nöbetler 12 vakada parsiyel veya kompleks parsiyel tipte, 2'sinde ise jeneralize tonik klonik tipteydi. Üç vakada meziyal temporal skleroz saptandı. Diğerlerinde bir neden bulunamadı.

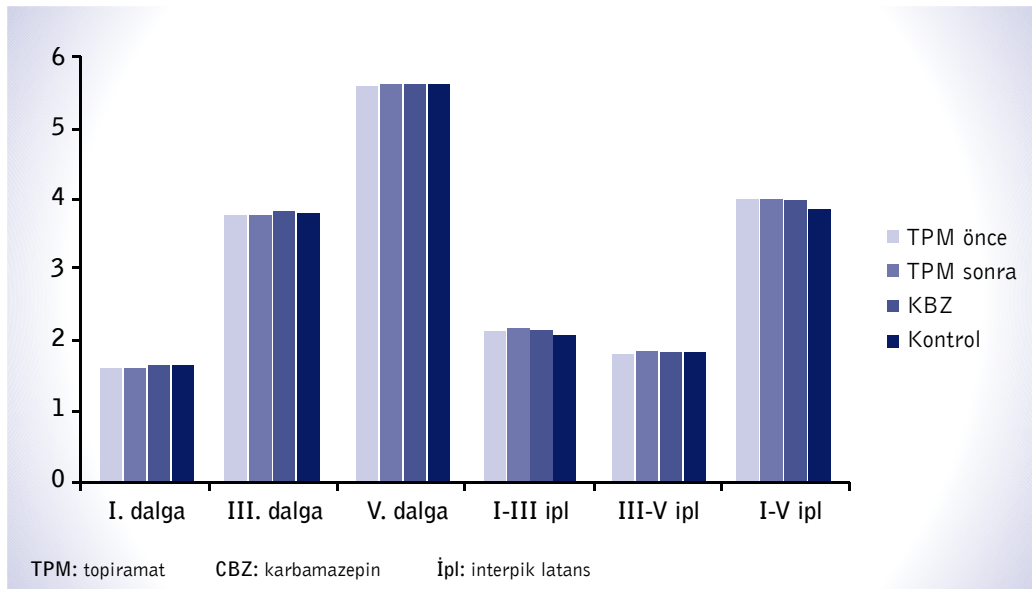
Karbamazepin grubunun, TPM grubunun tedavi öncesi ve sonrası BİUP parametreleri tablo 1'de ve şekil 1'de verilmiştir.

Sonuç olarak TPM öncesi ile TPM sonrası arasında ölçümlerde istatistiksel olarak fark saptanmadı. CBZ grubu ile kontrol grubu arasında I-IIIintermik latansı anlamlı oranda uzamış bulundu ($p=0,03$). TPM grubu kontrol grubu ile kıyaslanınca I-V intermik latansı anlamlı olarak farklı bulundu ($p=0,0003$).TPM grubu ile CBZ grubu arasında tüm BİUP parametreleri benzerdi (I. dalga için $p=0,12$; III.dalga için $p=0,57$; V.dalga için $p= 0,93$; I-IIIipl için $p=0,88$; III-V ipl $p=0,78$; I-V ipl $p=0,51$)

Tablo 1: TPM Önce ve Sonrası BİUP Parametreleri ve Bunların Karşılaştırması Sonucu Elde Edilen p Değerleri ve CBZ Grubu İle Kontrol Grubunun BİUP Değerleri

Grup	I.dalga	III.dalga	V.dalga	I-III ipl	III-V ipl	I-V ipl
TPM önce	1,61±0,14	3,78±0,16	5,60±0,20	2,13±0,25	1,80±0,19	3,98±0,22
TPM sonra	1,62±0,13	3,79±0,19	5,63±0,22	2,15±0,25	1,83±0,15	4,00±0,22
p değeri	0,86	0,72	0,19	0,97	0,27	0,38
CBZ	1,67±0,15	3,82±0,20	5,64±0,23	2,14±0,21	1,82±0,19	3,97±0,21
Kontrol	1,67±0,16	3,79±0,19	5,61±0,24	2,06±0,12	1,81±0,14	3,87±0,19

Şekil 1: Hasta ve Kontrol Gruplarının BİUP Değerleri



Tartışma

Uyarılmış potansiyeller periferden kortekse değin uzanan duyu yollarında subklinik etkilenmeyi göstermede duyarlılıkları nedeniyle nöroloji pratiğinde ve çalışmalarda sıklıkla kullanılan yöntemlerdir.¹ Antiepileptik ilaçların nörotoksiste potansiyelini göstermek amacıyla birçok çalışmada kullanılmıştır.

Bazı yazarlar antiepileptik ilaçların BİUP'leri üzerine etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir.³ Antiepileptik ilaçların içinde en çok suçlanan CBZ'dir. Koçak N ve ark CBZ kullanan hastalarında I,III latansında anlamlı derecede uzama olduğunu göstermiştir.⁴ CBZ'nin işitsel yolları suprese ederek elektrofizyolojik fonksiyon bozukluğu yarattığını bildirmişlerdir. Verotti A ve ark CBZ, valproat ve fenobarbital kullanan

hastalarında tedavi başlamadan önce ve 12 ay sonra vizüel uyarılmış potansiyel ve BİUP incelemelerini yapmışlar ve CBZ grubunda I,III, V, ve I-V iplda uzama kaydetmişlerdir.⁵ Japaridze G ve ark CBZ önce ve sonrasında yaptıkları ölçümlerde I, III, V, I-III, I-V iplde uzama bulmuşlardır.⁶ Başka bir çalışmada CBZ monoterapisinden okskarbazepine geçiş yapılmış ve BİUP parametrelerinde anlamlı oranda düzelme gösterilmiştir.⁷ Fenitoinle de CBZ gibi benzer sonuçlar bildirilmiştir.⁷ Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada toksik dozda fenitoin infüzyonu sonucunda beyin ölümünde görülen BİUP değerlerinde tam kayıp görülmüştür.⁸

Diğer antiepileptiklerle ilgili sonuçlar da çelişkilidir. Bazı yazarlar valproatın etkisiz olduğunu savunur.^{2,9} Yeni kuşak antiepileptiklerle az sayıda yayın bulunmaktadır. Lamotrigine

ile sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada BİUP üzerine etkisiz olduğu ancak fenitoinin I.dalga üzerine etkisi olduğu ve bu nedenle daha az toksik olabileceği yorumu yapılmıştır.¹⁰ Diğer bir çalışma epilepsili hasta grubunda da benzer etkileri bildirilmiştir.¹¹ Vigabatrinin ek tedavi olarak eklenmesinin bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Zonisamide'in BİUP üzerine etkisi bulunmamıştır.¹²

TPM, son yıllarda giderek artan sayıda monoterapi ve ek tedavide epilepsisi olan hastalarda kullanılan bir antiepileptiktir. Santral sinir sistemi üzerine sedasyon gibi bilinen yan etkileri vardır. Ancak bugüne kadar BİUP üzerine etkileri konusunda bir veriye raslanmamaktadır. Bizim çalışmamızda TPM tedavisi öncesi ile sonrası BİUP değerleri fark göstermemiştir. Bu subklinik beyinsapı işitsel yolları üzerine etkisiz olduğunu desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda antiepileptik ilaç kullanan epilepsi hastalarının normal kontrol grubu arasında BİUP değerlerinde farklılık saptanmıştır. CBZ kullanan hasta grubumuz ile TPM kullanan grubumuzun BİUP değerleri açısından fark saptanmamıştır. Ancak CBZ grubunda da TPM grubunda olduğu gibi kontrol grubu arasında fark saptanmıştır. Bu epilepsi hastalığı veya epileptik nöbetlerin beyinsapını subklinik etkilemesi sonucu olabilir, zira çalışmamıza beyinsapı işitme yolları üzerinde lezyon olmayan vakalar seçilmiştir. Benzer sonuçlar Vigabatrinin ek tedavi olarak eklendiği çalışmada da benzerdi. Vigabatrinin etkisi olmamışken normal kontrol grubu ile ilaç kullanan epilepsi hastalarının BİUP değerleri farklıydı.¹³

Çalışmamızdan elde ettiğimiz ikincil bir sonuç da TPM'in nöbet kontrolü üzerine etkinliği idi. Hasta grubumuzda ortalama nöbet sayısı ayda yaklaşık 10 iken 4'e inmiştir. %52 olguda tedaviye TPM eklendikten sonra nöbet sayısında azalma olmuş, %26 vaka nöbetsiz hale gelmiştir. Vaka sayısı az olsa da yapılan birçok çalışmada da gösterildiği gibi TPM'in nöbet kontrolünde etkili bir ajan olduğunu desteklemiştir.

Sonuç olarak epilepsi bu çalışmada antiepileptik tedavi altındaki epilepsi hastalarında BİUP'leri etkilenmiş ancak TPM'in tek başına bir etkisi olmadığını göstermiştir. Bu konuda TPM ile yapılan çalışmalar az sayıdadır. Daha fazla olgu üzerinde yapılacak çalışmalarla veriler desteklenmelidir.

Referanslar

1. Tusa RJ, Stewart WF, Schechter AL, ve ark. Longitudinal study of brainstem auditory evoked responses in 87 normal human subjects. *Neurology* 1994; 44: 528-32.
2. Mervaala E, Keranen T, Tiihonen P, Riekkinen P. The effects of carbamazepine and sodium valproate on SEPs and BAEPs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 68:475-8+
3. Panjwani U, Singh SH, sel Vamurthy W, ve ark. Brainstem auditory evoked potentials in epileptics on different anti-epileptic drugs. *Indian J Physiol Pharmacol* 1996; 40:29-34.
4. Kocak N, Aygül R, Deniz O, Orhan A. Epileptik Nöbetler ve Karbamazepinin Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri Üzerine Etkisi. *Fırat Tıp Dergisi* 2005; 10: 156-9.
5. Verrotti A, Trotta D, Cutarella R, ve ark. Effects of antiepileptic drugs on evoked potentials in epileptic children. *Pediatr Neurol* 2000; 23:397-402.
6. Japaridze G, Kvernadze D, Geladze T, ve ark. Effects of carbamazepine on auditory brainstem response, middle-latency response, and slow cortical potential in epileptic patients. *Epilepsia* 1993 ;34:1105-9.
7. Clemens B, Menes A, Nagy Z ve ark. Objective assessment of neurotoxicity while shifting from carbamazepine to oxcarbazepine. *Acta Neurol Scand* 2004 ;109:324-9.
8. Hirose G, Kitagawa Y, Chujo T, ve ark. Acute effects of phenytoin on brainstem auditory evoked potentials: clinical and experimental study. *Neurology* 1986 ;36:1521-4.
9. Yüksel A, Şenocak D, Sözüer D ve ark. Effects of carbamazepine and valproate on brainstem auditory evoked potentials in epileptic children. *Child's Nervous System* 1995; 11: 8:474-7.
10. Van Wieringen A, Binnie CD, Meijer JW, ve ark. Comparison of the effects of lamotrigine and phenytoin on the EEG power spectrum and cortical and brainstem evoked responses of normal human volunteers. *Neuropsychobiology* 1989; 21: 157-69.
11. Marciani MG, Spanedda F, Mattia D. Neurophysiologic and neuropsychologic profiles of lamotrigine in epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:159-63
12. Kubota F, Ohnishi N, Nakajima M, ve ark. Effects of zonisamide on BAEP, SSEP, and P300. *Clin Electroencephalogr* 1995; 26: 120-3.
13. Zgorzalewicz M, Galas-Zgorzalewicz B. Visual and auditory evoked potentials during long-term vigabatrin treatment in children and adolescents with epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2000;111:2150-4.