

İlaç Tedavisine İyi Yanıt Veren Mezial Temporal Lob Epilepsili Hastalarda Tedavinin Bellek ve Yürütücü İşlevler Üzerine Etkisi



Dr. Burcu YÜKSEL

The Effect of Antiepileptic Drug Therapy on Cognition in Drug Responsive Mesial Temporal Lobe Epilepsy

✉ Burcu YÜKSEL,¹ ✉ Sibel ÇELİKER USLU,² ✉ Hande SARIAHMETOĞLU,³
✉ Cahit KESKİNKILIÇ,⁴ ✉ Dilek ATAĞLI³

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Antalya

²Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Samsun

³Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

⁴Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöropsikoloji, İstanbul

Özet

Amaç: Çalışmamızda ilaç tedavisine iyi yanıt veren, tek taraflı hipokampal sklerozu olan mezial temporal lob epilepsili (MTLE) hastaların, bellek ve frontal lob fonksiyonlarını inceleyerek antiepileptik ilaçların (AEI) kognisyon üzerine, sık tekrarlayan nöbetlerden bağımsız olarak etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hastalar 2017 ILAE Revize Nöbet Sınıflamasına göre sınıflandırıldı. MTLE tanısı almış olan, ilaca yanıtlı grup olarak en fazla iki AEI alan ve ayda ikiden az fokal farkındalığın bozulduğu nöbet veya yılda ikiden az fokalden iki taraflı tonik kloniğe dönüşen nöbet geçiren 34 hasta ve 30 benzer yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna sahip sağlıklı kontrol çalışmamıza dahil edildi. Çalışmamızda monoterapi ve politerapi alan hastalar, bellek ve frontal lob fonksiyonları yönünden karşılaştırıldı.

Bulgular: Otuz dört hastanın 19'u (%55.8) monoterapi, 15'i (%44.2) politerapi almaktaydı. Politerapi alan hastaların monoterapi alan hastalara göre, sözel belleğin özellikle toplam öğrenme parametresinin anlamlı düzeyde düşük olduğu, kısa ve uzun süreli görsel belleğin ve mantıksal belleğin ileri düzeyde etkilenmiş olduğu görüldü ($p < 0.05$). Politerapi alan hastaların monoterapi alan hastalara göre dikkat testinde ve verbal akıcılık testinde ileri düzeyde anlamlı bozulma saptandı ($p < 0.01$).

Sonuç: Sonuç olarak kullanılan AEI sayısı arttıkça değerlendirdiğimiz çoğu kognitif fonksiyonun performanslarında anlamlı düzeyde etkilenme görülmüştür. Bu bulgular, AEI'lerin kognisyon üzerine olan olumsuz etkisini desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: Antiepileptik ilaçlar; epilepsi; ilaca yanıt; mezial temporal lob epilepsisi.

Summary

Objectives: Our aim was to search the effect of antiepileptic drugs on memory and executive functions in drug responsive mesial temporal lobe epilepsy with unilateral hippocampal sclerosis (MTLE-HS) apart from frequent seizures.

Methods: The patients were classified according to the 2017 ILAE classification of seizures. Thirty-four patients with the diagnosis of MTLE-HS and 30 healthy controls were enrolled. These patients under the treatment of maximum two AEDs and suffering from less than or equal to two focal impaired awareness in one month or suffering from less than two focal to bilateral tonic-clonic seizures in one year were accepted as drug responsive. The patients receiving monotherapy (PRM) and polytherapy (PRP) were compared in terms of memory and executive functions.

Results: Nineteen patients (55.8%) were receiving monotherapy while fifteen (44.2%) were on polytherapy. The maximum number of learned words in the verbal memory test, immediate and delayed recall scores and logical memory scores were statistically significantly lower in the PRP than in the PRM ($p < 0.05$). For the verbal attention test and verbal fluency test, the scores of PRP were significantly lower than those of the PRM ($p < 0.01$).

Conclusion: In conclusion maximal impairments were seen on most of the cognitive functions in PRP. We suggested that these results might support the negative impacts of antiepileptic drugs on cognition.

Keywords: Antiepileptic drugs; epilepsy; drug responsiveness; mesial temporal lobe epilepsy.

Geliş (Submitted): 10.11.2018

Kabul (Accepted): 18.12.2018

İletişim (Correspondence): Dr. Burcu YÜKSEL

e-posta (e-mail): dr.burcuy@hotmail.com



Giriş

Meziyal temporal lob epilepsisi (MTLE) sıklıkla hipokampal sklerozun (HS) eşlik ettiği, ilaca direncin yüksek oranda görülmesi nedeniyle erken tanı ve erken cerrahi yönlendirilmenin önemli olduğu bir epilepsi sendromudur. MTLE sendromu olan hastalarda en sık rastlanan etiyolojik neden %60–70 oranı ile HS'dir; diğer sebepler arasında hamartom, glial tümörler, vasküler malformasyonlar, kortikal gelişimsel anomaliler, travma ve enfeksiyonlar yer almaktadır.^[1,2] Epilepsinin genel olarak kognitif fonksiyonları olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Epilepsi hastalarında dikkat, mental işleme hızı, öğrenme ve bellek, yürütücü işlevler gibi çeşitli mental alanların birinde veya birkaçında birden bozulmalar olabilir.^[3] Bunun birçok nedeni vardır, nöbetlerin başlangıç yaşı, nöbetlerin tipi, sıklığı, hastalığın süresi bunlardan bazılarıdır. MTLE olgularında ise bellek fonksiyonundaki bozulmanın hipokampal patolojiden dolayı ilişkisi daha net bilinmesine rağmen, frontal lob fonksiyonlarında da bozulma görülebilmektedir. Ancak her ne kadar yürütücü işlevlerdeki bozulmanın hangi anatomik yapıdan kaynaklandığı tam olarak bilinemesi de son yapılan volumetrik çalışmalarda yürütücü fonksiyonlarda kritik öneme sahip olan frontostriatal ağdaki kesintilerin bu duruma yol açan mekanizma olabileceği öngörülmektedir.^[4] Bu nedenle, bellek bozukluğu ile birlikte diğer kognitif bozukluklar da görülebildiğinden, bu hastalarda, antiepileptik ilaçların (AEİ) sadece nöbet kontrolüne değil, nöbetlerin yol açtığı işlev bozukluklarını da önlemeye yönelik olması istenir. Fakat AEİ'nin kendileri de özellikle, yüksek dozda ve politerapi şeklinde kullanıldıklarında kognitif fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir.^[5] Kognitif yan etkiler, politerapi, AEİ dozları ve ilaç kan düzeyleri ile de ilişkili bulunmuştur.^[6] Çalışmamızda monoterapi ve politerapi alan, ilaç tedavisine iyi yanıt veren hastaları, sık tekrarlayan nöbetlerin kognisyonu olumsuz etkileyeceğini düşünerek, bundan bağımsız olarak bellek ve frontal lob fonksiyonları yönünden karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem

Hastalar 2017 ILAE Revize Nöbet Sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Epilepsi polikliniğinde izlenen, klinik, elektrofizyolojik ve görüntüleme bulguları ile MTLE-HS tanısı almış olan, ilaca yanıtlı grup olarak en fazla iki AEİ alan ve ayda ikiden az fokal farkındalığın bozulduğu nöbet veya yılda ikiden az fokalden tek taraflı tonik kloniğe dönüşen nöbet geçiren 34 hasta ve 30 benzer yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna sahip sağlıklı kontrol çalışmamıza dahil edildi. Hastaların hepsinde

tek taraflı (sağ/sol) HS mevcuttu. Kognitif durumda etkilenmeye yol açabilecek depresyon, sistemik hastalık, ilaç veya madde kullanımı olmayan, son bir hafta içinde nöbet geçirmemiş olan hastalar çalışmaya alındı. MTLE-HS nedeniyle opere olmuş olanlar, kraniyal manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) veya elektroensefalografide (EEG) tek taraflı etkilenimi saptanan veya başka serebral lezyonu bulunanlar ve mental retardasyonu olanlar dışlandı. Hastaların demografik ve klinik bilgileri (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, epilepsi başlangıç yaşı, hastalık süresi, febril konvülsiyon (FK) öyküsü, ailede epilepsi öyküsü, anne-baba arası akrabalık, nöbet tipi, kullandığı AEİ'ler kaydedildi. Çalışmamızda monoterapi ve politerapi alan hastalar, bellek ve frontal lob fonksiyonları yönünden karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol gruplarında, belleği değerlendirmek için Sözel Bellek Süreçleri (SBST), Mantıksal Bellek Testi ve Wechsler Memory Scale (WMS) Görsel Bellek Testi kullanıldı. Frontal lob fonksiyonlarından dikkati değerlendirmek için katılımcılara Digit Span testi, diğer yürütücü işlevleri değerlendirmek için Stroop testi, verbal akıcılık testi, ardışık kategori adlandırma testi uygulandı. Antiepileptik tedavilerden topiramatin kognisyon üzerine olumsuz etkileri olabileceğinden topiramatan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların yanı sıra iki gruba göre karşılaştırmalarda Student t-test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Yates Continuity Correction ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Otuz dört hastanın 19'u (%55.8) monoterapi, 15'i (%44.2) politerapi almaktaydı. Politerapi alan hastalar ile monoterapi alan hastalar karşılaştırıldığında fokal farkındalığın bozulduğu nöbet ya da fokalden tek taraflı tonik kloniğe dönüşen nöbet sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.063$, $p=0.18$). Monoterapi alan hastalardan yedisi (%36.8) okskarbazepin, beşi (%26.3) levetirasetam, dördü (%21.05) karbamazepin, ikisi (%10.5) lamotrijin, biri (%5.2) gabapentin kullanmaktaydı. Politerapi olarak ise 12 (%80) hasta levetirasetam ve karbamazepin,

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

	Monoterapi n=19 (%)	Politerapi n=15 (%)	Kontrol n=30 (%)	p
Yaş	35±11.40	37.3±11.44	35.9±7.98	0.639
Cinsiyet				
Kadın	12 (63.2)	9 (60)	14 (46.7)	0.851
Erkek	7 (36.8)	6 (40)	16 (53.3)	
Eğitim				
İlköğretim	12 (63.2)	13 (86.7)	21 (70)	0.044
Lise	5 (26.3)	2 (13.3)	6 (20)	
Üniversite	2 (10.5)	0 (0)	3 (10)	
Nöbet başlangıç yaşı	20.53±10.4	21±12.67	–	0.986
Hastalık süresi (yıl)	14.89±10	19.2±7.89	–	0.099
Febril konvülsiyon öyküsü	11 (57.9)	12 (80)	–	0.171
Ailede epilepsi öyküsü	3 (15.8)	4 (26.7)	–	0.436
Akraba evliliği	2 (10.5)	4 (26.7)	–	0.220
Mezial temporal skleroz tarafı				
Sağ mezial temporal skleroz	8 (42.1)	9 (60)	–	0.300
Sol mezial temporal skleroz	11 (57.9)	6 (40)	–	
İlaçlar				
Monoterapi				
Okskarbazepin	7 (36.8)	–	–	
Levetirasetam	5 (26.3)	–	–	
Karbamazepin	4 (21.05)	–	–	
Lamotrijin	2 (10.5)	–	–	
Gabapentin	1 (5.2)	–	–	
Politerapi				
Levetirasetam+Karbamazepin	–	12 (80)	–	
Levetirasetam+Valproik asit	–	3 (20)	–	

üç (%20) hasta levetirasetam ve valproik asit kullanıyordu. Monoterapi alan hastaların yaş ortalaması 35±11.40 (min-maks=18–57), politerapi alan hastaların yaş ortalaması 37.3±11.44 (min-maks=19–57) idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 35.9±7.98 idi (min-maks=18–56). Hastalık süresi monoterapi alan hastalarda 14.89±10 yıl, politerapi alan hastalarda 19.2±7.89 yıldır (p=0.099) (Tablo 1). Hasta grubunda bellek ve frontal lob işlevlerini değerlendiren testler kontrol grubuna göre anlamlı derecede başarısız bulundu (p<0.05). Politerapi alan hastaların monoterapi alan hastalara göre, sözel belleğin özellikle toplam öğrenme parametresinin anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü (p=0.023; p<0.05). Yine, politerapi alan hastalarda monoterapi alan hastalara göre, kısa ve uzun süreli görsel belleğin ileri düzeyde etkilendiği görüldü (p=0.025; p<0.05, p=0.006; p<0.01). Politerapi alan olguların kısa ve uzun süreli mantıksal bellek performansları, monoterapi alan olgulara göre ileri düzeyde düşük saptandı (p=0.012; p<0.05, p=0.001; p<0.01). Politerapi alan hastaların monoterapi alan hastalara göre dikkat

testinde ileri düzeyde anlamlı bozulma saptandı (p=0.009; p<0.01). Politerapi alan olguların verbal akıcılık testinden aldıkları puanlar, monoterapi alan olgulara göre ileri düzeyde anlamlı düşük saptanırken (p=0.009; p<0.01), Stroop ve ardışık kategori adlandırma testlerinde ise farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Tartışma

Epilepside kognitif bozulmanın kesin nedeni tam olarak anlaşılamasa da değişmeyen (genetik, beyindeki lezyonun yeri ya da tarafı, nöbet başlangıç yaşı, epilepsinin süresi) ya da değişebilen nedenler (nöbet sıklığı, iktal ya da interiktal geçici fokal veya uzun süreli epileptik deşarjlar, AEİ'lerin yan etkileri, cerrahi girişim ve psikolojik nedenler) ile ilişkili olduğu görülmüştür.^[7] Ayrıca AEİ'lerin nöbetleri engelleyerek ve de hastaların psikolojik durumunu dengeleyerek kognitif fonksiyonlarda iyileşmeye yol açabileceği düşünülse de, yüksek dozda, uzun süreli ve özellikle de politerapi şeklinde

Tablo 2. Terapi şekline göre test sonuçlarının değerlendirilmesi

		Terapi		a <p< th=""> </p<>
		Monoterapi (n=19)	Politerapi (n=15)	
Sözel Düz Dikkat	Min-Maks (Medyan)	3-9 (5)	4-6 (4)	0.009**
	Ort.±SS	5.53±1.68	4.33±0.62	
Sözel Ters Dikkat	Min-Maks (Medyan)	2-8 (4)	2-5 (3)	0.054
	Ort.±SS	4.26±1.37	3.47±0.74	
Sözel Toplam Dikkat	Min-Maks (Medyan)	6-17 (9)	6-11 (7)	0.016*
	Ort.±SS	9.79±2.8	7.8±1.26	
Sözel Bellek Süreçleri Anlık Bellek	Min-Maks (Medyan)	3-10 (5)	3-7 (5)	0.763
	Ort.±SS	5.53±1.74	5.27±1.33	
Sözel Bellek Süreçleri Tekrar Sayısı	Min-Maks (Medyan)	5-15 (10)	7-13 (10)	0.281
	Ort.±SS	9.32±2.14	9.87±1.19	
Sözel Bellek Süreçleri İtem Sayısı	Min-Maks (Medyan)	9-15 (14)	9-15 (13)	0.335
	Ort.±SS	13.53±1.71	12.67±2.29	
Sözel Bellek Süreçleri Recall	Min-Maks (Medyan)	4-15 (11)	2-15 (10)	b0.052
	Ort.±SS	10.74±2.96	9.93±4.08	
Sözel Bellek Süreçleri Recognition	Min-Maks (Medyan)	0-10 (4)	0-10 (4)	b0.081
	Ort.±SS	3.84±2.67	4.07±3.17	
Sözel Bellek Süreçleri Toplam Hatırlama	Min-Maks (Medyan)	12-15 (15)	10-15 (15)	0.238
	Ort.±SS	14.58±0.77	14±1.46	
Sözel Bellek Süreçleri Toplam Öğrenme	Min-Maks (Medyan)	70-140 (108)	74-119 (102)	b0.023*
	Ort.±SS	105.32±19.42	100.6±16.1	
Wechsler Memory Scale KSB	Min-Maks (Medyan)	4-14 (11)	3-13 (7)	b0.025*
	Ort.±SS	10.26±2.75	6.8±2.73	
Wechsler Memory Scale USB	Min-Maks (Medyan)	2-14 (9)	1-10 (5)	b0.006**
	Ort.±SS	8.63±3.61	4.67±2.77	
Wechsler Memory Scale Tanıma	Min-Maks (Medyan)	1-4 (3)	0-4 (2)	0.007**
	Ort.±SS	3±1.11	1.87±1.06	
Mantıksal Kısa Süreli Bellek	Min-Maks (Medyan)	4-16 (10)	3-13 (6)	0.012*
	Ort.±SS	10.32±3.04	7.27±3.13	
Mantıksal Uzun Süreli Bellek	Min-Maks (Medyan)	3-14 (10)	1-11 (4)	0.001**
	Ort.±SS	9.16±3	4.73±2.91	
Stroop 1	Min-Maks (Medyan)	7-17 (12)	10-23 (12)	0.153
	Ort.±SS	12.32±2.47	14.53±4.07	
Stroop 2	Min-Maks (Medyan)	7-22 (12)	12-25 (14)	0.089
	Ort.±SS	13.63±3.56	15.47±3.96	
Stroop 5	Min-Maks (Medyan)	14-90 (35)	19-200 (43)	0.322
	Ort.±SS	38.37±20.75	53.07±45.29	
Stroop Hata	Min-Maks (Medyan)	0-9 (0)	0-3 (1)	0.895
	Ort.±SS	1.63±2.73	0.93±1.03	
Stroop Düzeltme	Min-Maks (Medyan)	0-4 (1)	0-5 (2)	0.151
	Ort.±SS	1.16±1.3	1.87±1.51	
Verbal Akıcılık (Hayvan Sayısı)	Min-Maks (Medyan)	8-30 (18)	8-22 (14)	b0.009**
	Ort.±SS	18.16±5.16	14.2±3.95	
Hayvan Perseverasyon	Min-Maks (Medyan)	0-1 (0)	0-2 (0)	0.191
	Ort.±SS	0.11±0.32	0.4±0.74	
Ardışık Kategori Adlandırma Testi (M/İ sayısı)	Min-Maks (Medyan)	4-11 (7.00)	4-10 (7.00)	b0.429
	Ort.±SS	7.42±1.77	6.93±1.75	
M/İ (Perseverasyon)	Min-Maks (Medyan)	0-1 (0.00)	0-2 (0.00)	0.197
	Ort.±SS	0.52±0.51	0.33±0.62	
M/İ Kategori Değiştirememe	Min-Maks (Medyan)	0-1 (0.00)	0-1 (0.00)	0.564
	Ort.±SS	0.21±0.42	0.13±0.35	

*Mann-Whitney U Test; ^bStudent t-Test; *p<0.05; **p<0.01. Min: Minimum; Maks: Maksimum; Ort.: Ortalama; SS: Standart Sapma; KSB: Kısa süreli bellek; USB: Uzun süreli bellek.

kullanımları diğer yan etkileri yanında kognitif fonksiyonları olumsuz yönde etkilemektedir. Yeni AEİ'lerden gabapentin, lamotrijin, zonisamid ve levitirasetamin kognisyon üzerine konvansiyonel ilaçlardan daha az etkisi olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Karbamazepin, fenitoin ve valproik asitin, barbitüratlara ve benzodiyazepinlere göre kognisyon üzerine etkilerinin yine daha az olduğu saptanmıştır. Topiramatin ise kognisyon üzerine en fazla olumsuz etki yapan AEİ'lerden biri olduğu bilinmektedir.^[7-12] Bu nedenle biz de çalışmamızda topiramat kullanan hastaları dışladık. Bizim hastalarımız çoğunlukla levitirasetam (%58.8), karbamazepin (%47.05) ve okskarbazepin (%14.7) kullanmaktaydı.

Antiepileptik ilaçlar nöronal eksitabilitayı suprese ederek ya da inhibitör nörotransmisyonu arttırarak kognitif fonksiyonları etkiler.^[13] Tek tek kullanıldıklarında hafif kognitif bozulmaya yol açan ilaçlar birlikte kullanıldıklarında ciddi kognitif bozulmaya neden olabilirler. Kognitif fonksiyonların etkilenmesi tolerabilitayı, ilaca uyumu ve uzun dönem ilaç kullanımını da negatif yönde etkiler. Ancak MTLE gibi ilaca direncin fazla görüldüğü epilepsi türünde nöbet kontrolü ve hastanın yaşam kalitesini sağlamak amacıyla politerapi zorunlu hale gelir. Yine de uygun ilaç tedavisi nörotoksik etkilerin en az olduğu fakat maksimum nöbet kontrolünün sağlandığı ilaçlarla olmalıdır. Trimble ve ark.nın yaptığı bir çalışmada politerapi alan hastalar ile monoterapi alan hastalar karşılaştırıldığında, politerapinin kognitif performansa özellikle bellek ve dikkat üzerine görece daha ciddi yan etki gösterdiği bulunmuştur.^[5] Drane ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada ise nöbet kontrolünü sağlamak için yüksek doz AEİ kullanan veya politerapi alan hastalarda kognitif fonksiyonlardaki etkilenme riskinin arttığını saptamışlardır.^[14] Çalışmamızda, politerapi alan hastaların monoterapi alan hastalara göre, sözel belleğin özellikle toplam öğrenme parametresinde, kısa ve uzun süreli görsel bellekte, mantıksal bellek performanslarında, dikkat testinde ve verbal akıcılık testlerinde anlamlı derecede etkilenme saptadık ancak Stroop ve ardışık kategori adlandırma testlerinde farklılık saptamadık. Bu da literatürle uyumlu olarak belleğin ve frontal lob fonksiyonlarından verbal akıcılık ve dikkatin politerapiden etkilendiğini göstermektedir. Yürütücü işlevler, davranışsal ve bilişsel açıdan önemli olan karmaşık dikkat, inhibisyon, işleyen bellek, bilişsel esneklik, hedef seçimi, planlama ve organizasyon becerilerini içeren bir dizi nörokognitif süreci içermekte^[15] olup bizim çalışmamızda da bazı testlerde farklılık olmaması yürütücü işlevlerden hepsinin aynı anda politerapiden etkilenemeyeceğini düşündürmektedir. Sekiz

yüz seksen epilepsi hastasıyla yapılan bir çalışmada 0-5 arasında AEİ kullanan hastaların yürütücü işlevleri değerlendirildiğinde AEİ sayısı arttıkça yürütücü işlevlerin performansında azalma görülmüştür.^[16] Yine 1430 epilepsi hastasının incelendiği başka bir çalışmada, yürütücü işlevlerdeki kötü sonuçların AEİ sayısı, eğitim düzeyinin düşüklüğü ile ve topiramat kullanımıyla ilişkisi olduğu tespit edilmiştir.^[17]

Antiepileptik ilaçların spesifik olarak kognitif fonksiyonlar üzerine etkisine odaklandığımızda, ilaç kullanımının etkisini diğer nedenlere bağlı (hastanın yaşı, epilepsi başlangıç yaşı, nöbet sıklığı ve spesifik epilepsi sendromları) olan etkilenmelerden tam olarak ayıramayız. Bazı çalışmalarda MTLE; hafif MTLE ve dirençli MTLE olarak iki alt gruba ayırmışlar, hafif olanı (benign form), AEİ'yle ya da ilaçsız en az 24 ay nöbetsizlik olarak tanımlamışlardır. Düşük doz bir AEİ'yle ya da ilaçsız %90'dan fazla hastanın nöbetlerinin kontrol altında olduğu saptanmıştır. Ancak uzun dönem takiplerde bu hastaların üçte birinin AEİ tedavisine direnç geliştirdiği görülmüştür.^[18] Bu nedenle benign form hastalarda ilaç etkisinden kısmen de olsa bağımsız olarak kognitif etkilenmeyi gösteren çalışmaların yapılması önemlidir. 2018'de Vaccaro ve ark. yaptığı bir çalışmada, hafif MTLE olan 40 hastaya geniş bir kognitif test bataryası uygulanmıştır. Bu hastalarda klinik spektrumun bir parçası olarak özellikle bellekte kayıplar görülmüştür. Bu çalışmada da tam olarak ilaçların kognitif fonksiyonlar üzerine negatif etkisini dışlayamamışlar ancak çoğu hasta düşük doz ve tek AEİ kullandığından, yüksek doz ve politerapiye kıyasla çok düşük bir etkisinin olabileceğini öngörmüşlerdir.^[19] Bizim hasta grubumuzda ise tamamen nöbetsiz hasta yoktu. Daha sık nöbetli olgular her ne kadar ortalama değişiyor olabilir de her iki grup karşılaştırıldığında ortalama nöbet sıklıkları benzerdi. Bu nedenle nöbet sıklığının da kognitif fonksiyonlara etkisinin en az düzeyde var olabileceğini söyleyebiliriz. Sonuçta, AEİ'lerin bellek kadar dikkat ve diğer yürütücü işlevler üzerine negatif etkisi olduğu gösterilse de,^[20] bu etkileri izole olarak değerlendirmek oldukça güç^[21] olduğundan bizim çalışmamızda hastaların yaşı, nöbet başlama yaşı, epilepsi süresi, nöbet sıklığı açısından fark olmaması nispeten bu etkileri en aza indirmektedir.

Literatürde, hastalığın başlangıcında bile kognitif fonksiyonlarda bozulmanın saptandığı çalışmalar vardır. Bir çalışmada, yeni tanı alan ve tedavi başlanmadan önce kognitif fonksiyonlar açısından değerlendirilen 247 hastanın dörtte üçünde hastalığın başlangıcında bile dikkat, yürütücü işlevler ve bellekte kayıplar saptanmıştır. Hastalığın başında

saptanan kognitif bozulma kognitif yan etkileri daha az olan tedavi seçeneklerine yönelmeye ve hastalık sürecinde gelişebilecek kognitif bozukluğun daha yakından takip edilmesine olanak sağlar.^[22] Bu nedenle başlangıçta nöropsikolojik değerlendirme yapılması, kronikleşmenin, tedavinin ve stigmatın negatif etkisinden bağımsız olarak bazal bir değer sağlar. İlk ilaç başlandığında, ekleme tedavilerden önce ya da ilaç değişimi planlandığında bu testler uygulanmalıdır. Böylelikle hastalık sürecinde ilaçların da kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri daha net değerlendirilebilir.

Çalışmamızın kısıtlılığı, monoterapi ya da politerapi olarak AEİ tedavisiyle nöbetsiz kalabilen hasta olmamasıydı. Daha sonraki çalışmalarda tedavi ile nöbetsiz kalabilen hastalarda kognitif fonksiyonların incelenmesi, nöbet sıklığından bağımsız olarak ilaçların etkisini daha net değerlendirmemizi sağlayabilir.

Sonuç olarak bu çalışma, her ne kadar AEİ'lerin kognisyon üzerine etkisini izole olarak değerlendirmek oldukça güç olsa da, tedaviye iyi yanıt veren MTLE hastalarında en azından kullanılan AEİ sayısı arttıkça çoğu kognitif fonksiyonun etkilendiğini göstermiştir.

Etik Komite Onayı

Etik kurul onayı alındı.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yoktur.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.Y., S.Ç.U.; Dizayn: C.K.; Veri Toplama veya İşleme: S.Ç.U.; Analiz ve Yorumlama: B.Y., D.A.; Literatür Arama: H.S.; Yazan: B.Y.

Kaynaklar

1. Özkar Ç, Bora İ, Yeni SN, Gürses C. Temporal Lob Epilepsileri. 1st ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p. 301–17.
2. Sencer S, Kinay D, Gürses C, Kurt BB, Poyanlı A, Gökyiğit A, et al. Clinical and magnetic resonance imaging findings in patients with surgically treated mesial temporal sclerosis. Tani Girişim Radyol 2003;9(2):171–5. [Article in Turkish].
3. Kneebone AC. Presurgical neuropsychological evaluation for localization of the epileptogenic zone. Epilepsi surgery. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. p. 487-946.
4. Riley JD, Moore S, Cramer SC, Lin JJ. Caudate atrophy and impaired frontostriatal connections are linked to execu-

5. tive dysfunction in temporal lobe epilepsy. Epilepsy Behav 2011;21(1):80–7.
5. Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive function: a review of the literature. Epilepsia 1987;28 Suppl 3:S37–45.
6. Shorvon SD, Reynolds EH. Reduction in polypharmacy for epilepsy. Br Med J 1979;2(6197):1023–5.
7. Hamed SA. The aspects and mechanisms of cognitive alterations in epilepsy: the role of antiepileptic medications. CNS Neurosci Ther 2009;15(2):134–56.
8. Prpic I, Boban M, Vlasic-Cicvaric I, Korotaj Z. Effect of lamotrigine on cognition in children with epilepsy. Neurology 2007;68(10):797–8.
9. Harden CL, Lazar LM, Pick LH, Nikolov B, Goldstein MA, Carson D, et al. A beneficial effect on mood in partial epilepsy patients treated with gabapentin. Epilepsia 1999;40(8):1129–34.
10. Park SP, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Kwon SH, Lee BI. Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. Epilepsy Behav 2008;12(1):102–8.
11. Piazzini A, Chifari R, Canevini MP, Turner K, Fontana SP, Canger R. Levetiracetam: an improvement of attention and of oral fluency in patients with partial epilepsy. Epilepsy Res 2006;68(3):181–8.
12. Thompson PJ, Baxendale SA, Duncan JS, Sander JW. Effects of topiramate on cognitive function. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69(5):636–41.
13. Ortinski P, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. Epilepsy Behav 2004;5 Suppl 1:S60–5.
14. Drane DL, Meador KJ. Epilepsy, anticonvulsant drugs and cognition. Baillieres Clin Neurol 1996;5(4):877–85.
15. Mazzocco MM, Kover ST. A longitudinal assessment of executive function skills and their association with math performance. Child Neuropsychol 2007;13(1):18–45.
16. Witt JA, Elger CE, Helmstaedter C. Impaired verbal fluency under topiramate--evidence for synergistic negative effects of epilepsy, topiramate, and polytherapy. Eur J Neurol 2013;20(1):130–7.
17. Witt JA, Helmstaedter C. The impact of antiepileptic drug treatment on attention and executive functions. Epilepsia 2010;51(Suppl 4):20.
18. Labate A, Gambardella A, Andermann E, Aguglia U, Cendes F, Berkovic SF, et al. Benign mesial temporal lobe epilepsy. Nat Rev Neurol 2011;7(4):237–40.
19. Vaccaro MG, Trimboli M, Scarpazza C, Palermo L, Bruni A, Gambardella A, et al. Neuropsychological profile of mild temporal lobe epilepsy. Epilepsy Behav 2018;85:222–6.
20. Witt JA, Helmstaedter C. Monitoring the cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy--approaching the individual patient. Epilepsy Behav 2013;26(3):450–6.
21. Mula M, Trimble MR. Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects: potential mechanisms and contributing factors. CNS Drugs 2009;23(2):121–37.
22. Witt JA, Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. J Neurol 2012;259(8):1727–31.