

Dirençli Yenidoğan Nöbetlerinde Levetirasetamın Kullanımı

Levetiracetam for the Treatment of Refractor Neonatal Seizures

Esengül KELEŞ, Arzu GEBEŞÇE, Hamza YAZGAN

Fatih Üniversitesi, Sema Hastanesi, İstanbul

Özet

Konvülsiyonlar yenidoğan döneminde, özellikle prematürelde sık görülür. Konvansiyonel antiepileptiklerin güvenilirliği ve etkinliği ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Buna rağmen, en sık kullanılan fenobarbitalin bile daha önce bilinmeyen apoptoz gibi uzun dönem yan etkileri yeni fark edilmektedir. Oysa yeni antiepileptiklerden levetirasetamın çocuk ve erişkinlerin parsiyel başlangıçlı, idiyopatik ya da jeneralize nöbetlerindeki etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Ancak yenidoğanlarda özellikle prematüreldeki çalışmalar sınırlıdır. Bu yazıda klasik antiepileptiklere cevap vermeyen, ancak levetirasetamla nöbetleri kontrol altına alınan yedi günlük ikiz prematüre olgular sunuldu. Her iki hastanın uzun süreli takiplerinde nöbet ve ilaca bağlı her hangi bir yan etki gözlenmedi.

Anahtar sözcükler: Dirençli nöbet; levetirasetam; yenidoğan.

Summary

Convulsions are observed commonly in newborns and especially in premature babies. The safety and efficiency of conventional antiepileptic drugs have been extensively investigated. But long term side effects like apoptosis are newly recognized even with the the most commonly used antiepileptic drug, phenobarbital. Much research is related to the safety and efficiency of levetiracetam, one of the recent antiepileptic drugs, used in partial onset idiopathic or generalized seizures of adults and children. However, research on newborns, especially premature newborns is limited. In this paper we present two cases involving seven day newborn premature twins treated with refractory seizures. Seizures were controlled only with levetiracetam therapy. We did not observe any long term side effects which can be related to levetiracetam or seizures in a long term follow up of both patients.

Key words: Refractor seizure; levetiracetam; newborn.

Giriş

Yenidoğan nöbetleri yenidoğan döneminde sık rastlanan ve tedavide güçlük oluşturan ve zaman zaman önemli se-keller bırakabilen akut nörolojik sorunların başında gelir. Ortalama her 1000 doğumdan 2-4'ünde görülür. Yenido-ğan nöbetleri etyoloji, klinik, tedavi ve prognoz açısından diğer yaşlarda görülen nöbetlerden farklıdır. Yenidoğan döneminde kullanılan standart anti epileptik ilaçların (AEİ) etkinliği ve güvenilirliği araştırılmış olmasına rağmen, fenobarbital gibi sık kullanılan AEİ'lerin apopitos gibi uzun dönem yan etkileri yeni bildirilmektedir. 1999'da klinik kullanıma giren levetirasetam (LEV); pirasetamın S enanti-omeridir, N-tipi yüksek voltajlı-aktive kalsiyum kanallarını parsiyel olarak bloke eder. Böylece intranöronal depolar-dan kalsiyum salımını azaltırken, aynı zamanda gamma-aminobutirik asit ve glisin kanallarının negatif allosterik dü-zenleyici etkilerini de tersine çevirir.^[1] Oral alımından sonra tam olarak absorbe edilir, biyoyararlanımı gıda alımından etkilenmez, proteinlere bağlanma oranı düşüktür (<%10) ve %66'sı idrarla değişmeden atılır. Metabolizmasında ka-raciğer p450 enzim sisteminin rolü yoktur.^[2] Yeni AEİ'lerden levetirasetamın çocuk ve erişkinlerin parsiyel başlangıçlı, idiyopatik ya da jeneralize nöbetlerindeki etkinliği ve gü-venirliği kabul edilmesine rağmen, yenidoğanda özellikle prematürelere kullanımı ile ilgili sınırlı çalışma vardır.^[3,4]

Bu yazıda klasik AEİ'lara cevap vermeyen dirençli nöbetleri olan yedi günlük ikiz prematüre olgularda LEV'yi kullanma sonuçlarımız sunuldu.

Olgu Sunumu

Olgu 1- Otuz yaşındaki anneden 27. gestasyon haftasında, fetal distress nedeni ile acil sezaryanla 980 gr olarak Fatih Üniversitesi'nde ikiz eşi olarak doğdu.

Apgarı 6/7 olan olgunun postnatal yedinci gününde sağ tarafa lokalize tonik klonik nöbeti oldu. Eş zamanlı bakılan kan şekeri, kalsiyum, magnezyum, sodyum değerleri nor-mal sınırlarda, kraniyal ultrasonda evre üç intrakranyal ka-nama (İKK), bilateral özellikle solda periventriküler alanda periventriküler lökomalasi saptandı. Fenobarbital 20 mg/kg'dan yükleme yapıldı. Nöbet devam ettiği için midazo-lam 0.1 mg/kg'dan başlandı. Sürekli ayaklarda pedal çevir-me, ağızda emme, yutma hareketi, bir iki dakika aralıklarla sağ tarafa lokalize tonik klonik nöbetler olduğu için feni-toin 20 mg/kg'dan başlandı. Nöbet sıklığında azalma ol-

madığı için hasta entübe edilerek dormikum infüzyonuna 0.06 mg/kg/saat'ten başlandı. Dormicum infüzyon tedavisi ile nöbet kontrolü sağlanamayınca 40 mg/kg'dan 15 da-kika içinde intravenöz LEV başlandı. Tedaviye başladıktan sonraki bir saat içinde nöbet tekrarı gözlenmedi. Olgunun idame tedavisi 20 mg/kg'dan eşit iki doz bir hafta boyunca intravenöz, sonrasında oragastrik sonda ile devam edecek şekilde LEV tedavisi planlandı. İlaç seviyesi 15 mcg/ml ola-rak ölçüldü. Üç aylık izlem sonunda nöbet tekrarı ve ilaca bağlı yan etki gözlenmedi.

Olgu 2- Birinci olgunun ikiz eşi olarak 1170 gr ağırlığında, apgar 7/8 olarak doğdu. Doğumunun onuncu gününde dört ekstremitede tonik klonik nöbet aktivitesi gözlendi. Eş zamanlı bakılan kan şekeri, kalsiyum, magnezyum, sodyum değerleri normal sınırlarda, kraniyal ultrasonda evre iki İKK saptandı. Fenobarbital 20 mg/kg'dan yükleme yapıldı. Nö-bet devam ettiği için midazolam 0.1 mg/kg'dan başlandı. Tedavi 5 mg/kg fenobarbital idamesi ile devam ettirilirdi. Olgunun üçüncü ve beşinci gününde fenobarbital kan se-viyesi 15 µg/ml olmasına rağmen tekrarlayan ve dirençli nöbetleri olduğu için 40 mg/kg'dan intravenöz LEV tedavisi başlandı. Tedaviye başladıktan 15 dakika sonra nöbet akti-vitesi durdu ve bir daha gözlenmedi. Tedavi 20 mg/kg'dan oral LEV ile devam edildi. Üç aylık izlem sonunda nöbet tekrarı ve ilaca bağlı yan etki gözlenmedi.

Tartışma

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde özellikle düşük do-ğum ağırlığı ve haftası olan prematürelere nöbetlere sık rastlanmaktadır. Son yayınlar bu nöbetlerin gelişmekte olan beyinde uzun dönem nörokognitif bozukluklara, öğrenme güçlüğüne sebep olduğunu göstermektedir.^[5,6] Standart AEİ'lerin yenidoğanlardaki etkinliği ve güveni-lirliği araştırılmış olmasına rağmen, fenobarbital gibi sık kullanılan AEİ'lerinde uzun dönem yan etkileri hala endişe oluşturmaktadır. Son yayınlarda fenobarbitalin apopitos yaptığı hayvan deneyleri üzerinde gösterilmiştir.^[7] Diğer en sık kullanılan fenitoin de kardiyak aritmi ve hipotansiyon yaptığı bilinmektedir. Benzodiazepin, status epileptikusunu başarılı bir şekilde durdurmaktadır ancak uzun dönem yan etkileri bilinmemektedir. Paraldehyt, karbamazepin, primi-don, lidokain ve valproat hakkında da etkinliği ve güvenliği konusunda sınırlı bilgi vardır. LEV 4 yaş ve üzeri kullanım izni aldıktan sonra bu yaş grubunda etkin ve güvenli bir şekilde kullanılmasına rağmen özellikle yenidoğan nöbetlerinde

kullanımı ile sınırlı çalışma vardır. Örneğin; 2007'de yaşları 2 gün ile 3 ay arasında değişen üç sınırlı olguda başarılı bir şekilde uygulanmıştır.^[8] Başka bir çalışmada 2007-2009'da tedavisinde intravenöz LEV kullanılan 22 yenidoğan retrospektif incelenmiş, %86'sında 72 saat içinde nöbetler kontrol altına alınmış ve oral LEV ile taburcu edilmiştir.^[10] Yine başka bir çalışmada 38 yenidoğanın nöbeti olduğu EEG ile gösterilmiş. Etiyolojide hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi pridoksin eksikliği olmadığı dışlanmış ve sonrasında LEV başlanmış, %80'inde birinci haftanın sonunda nöbetler kontrol altına alınmış ve belirgin bir yan etki gözlenmemiş ve yarılanma ömrünün 16-18 saat arası büyük çocuklara göre hafif uzun olduğu bulunmuştur.^[9-11] Biz de 27 gestayonel haftalık ikiz eşlerinin standart AEI'lara dirençli nöbetlerinin olması üzerine LEV tedavisi uyguladık. Kısa sürede nöbet kontrolü sağlanan olgulara tedaviyi oral yol ile devam ettik. Ayrıca olgularımız prematüre olmalarına rağmen nekrotizan enterokolit geliştirmedik.

Sonuç olarak, prematüre yenidoğanların dirençli nöbetleriyle karşılaşıldığında LEV'in nöbetleri kontrol altına almada etkin olabileceği düşünüldü. Ancak prematürelere çalışmaların az olması nedeniyle yine de dikkatli olunması gerektiğe dikkat çekmek istedik.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Grünewald R. Levetiracetam in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:154-60.
2. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 2000;85(2):77-85.
3. Peake D, Mordekar S, Gosalakal J, Mukhtyar B, Buch S, Crane J, et al. Retention rate of levetiracetam in children with intractable epilepsy at 1 year. *Seizure* 2007;16(2):185-9.
4. Callenbach PM, Arts WF, ten Houten R, Augustijn P, Gunning WB, Peeters EA, et al. Add-on levetiracetam in children and adolescents with refractory epilepsy: results of an open-label multi-centre study. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12(4):321-7.
5. Zupanc ML. Neonatal seizures. *Pediatr Clin North Am* 2004;51(4):961-78, ix.
6. Hahn CD, Riviello JJ. Neonatal seizures and EEG: electroclinical dissociation and uncoupling. *Neoreviews* 2004;5(8):e350-55.
7. Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, Rating D, Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15(1):1-7.
8. Shoemaker MT, Rotenberg JS. Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol* 2007;22(1):95-8.
9. Khan O, Chang E, Cipriani C, Wright C, Crisp E, Kirmani B. Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. *Pediatr Neurol* 2011;44(4):265-9.
10. Allegaert K, Lewi L, Naulaers G, Lagae L. Levetiracetam pharmacokinetics in neonates at birth. *Epilepsia* 2006;47(6):1068-9.
11. Merhar SL, Schibler KR, Sherwin CM, Meinen-Derr J, Shi J, Balkumund T, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *J Pediatr* 2011;159(1):152-154.e3.