

Monoterapi Alan Epilepsi Hastalarında Nöropsikolojik Profilin Değerlendirilmesi: Bir Ön Çalışma



Dr. Ahmet Evlice

Neurocognitive Evaluation in Epilepsy Patients Treated with Monotherapy: A Preliminary Report

Ahmet EVLİCE, Turgay DEMİR, Hacer BOZDEMİR, Kezban ASLAN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana

Özet

Amaç: Bu çalışmada, parsiyel veya jeneralize epilepsi tanısı alan karbamazepin (KBZ) veya valproik asit (VPA) kullanan olguların nörokognitif profilleri değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2013–2015 yılları arasında epilepsi polikliniğine başvuran, KBZ veya VPA monoterapisi alan epilepsi hastaları ve sağlıklı kontrol grubu alındı. Sağlıklı kontrol, KBZ ve VPA gruplarının nörokognitif verileri birbiriyle karşılaştırıldı (Minimetal durum testi, saat çizme testi, sözel ve görsel bellek testleri, sayı menzili testi, sözel akıcılık testi).

Bulgular: Çalışmaya toplam 30 epilepsi olgusu (17 KBZ, 13 VPA kullanan), 21 sağlıklı kontrol grubu alındı. KBZ kullanan grupta saat çizme testinde ($p=0.024$), VPA grubunda ise ileri sayı menziline ($p=0.039$) kontrol grubuna göre farklılık saptandı. VPA ve KBZ grubu birbiriyle karşılaştırıldığında tüm nörokognitif testler açısından anlamlı farklılık gözlenmedi.

Sonuç: KBZ ve VPA grupları arasında kognitif açıdan bir fark olmaması, tedaviye başlarken ilaç seçiminin nöbet tipine göre belirlenmesi gerektiğini göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; karbamazepin; nörokognitif değerlendirme; valproik asit.

Summary

Objectives: The present study evaluated neurocognitive profile of patients with epilepsy treated with carbamazepine (CBZ) and valproic acid (VPA).

Methods: Epilepsy patients who were treated with CBZ and VPA at outpatient clinic between 2013 and 2015 and a healthy control group were included in the study. Neurocognitive findings (mini-mental state examination [MMSE], clock-drawing test, verbal and visual memory tests, digit span test, verbal fluency test) of the groups were compared.

Results: Thirty patients with epilepsy treated with CBZ ($n=17$) and VPA ($n=13$) and healthy control group ($n=21$) were included in the study. Clock drawing test score was lower in CBZ group ($p=0.024$) and forward digit span test score was lower in VPA group ($p=0.039$) than the healthy controls. There was no significant difference in neurocognitive findings between CBZ and VPA groups.

Conclusion: The lack of difference in cognitive findings between CBZ and VPA groups suggests that when beginning treatment, the choice of antiepileptic drug should be determined based on type of seizure.

Keywords: Carbamazepine; epilepsy; neurocognitive evaluation; valproic acid.

Geliş (Submitted): 31.12.2015

Kabul (Accepted): 29.02.2016

Çevrimiçi yayınlanma (Available Online): 30.06.2016

İletişim (Correspondence): Dr. Turgay DEMİR

e-posta (e-mail): drtdemir@gmail.com



Giriş

Epilepsi hastalarında kognitif fonksiyonlarda bozulmanın sağlıklı insanlara göre daha sık gözleendiği bilinmektedir. Bu durumun nedeni, altta yatan patoloji yanısıra, sık nöbet geçirme ve kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ) olabilmektedir. AEİ'ler nöronal eksitabiliteyi azaltarak nöbetleri kontrol altına alırken aynı zamanda kognitif yan etkilere neden olmaktadır.^[1] Kognitif yan etkiler psikomotor hız, bellek ve dikkat üzerinde yoğunlaşmaktadır.^[2] AEİ'ler gençlerde öğrenme güçlüğüne neden olabilirken, yaşlılarda var olan kognitif kaybı artırma eğilimindedir. Bu nedenle antiepileptik ilaçlara başlanırken kognitif açıdan olası yan etkiler gözden geçirilmeli ve ilaç seçimi buna göre yapılmalıdır.^[3] Birinci jenerasyon AEİ'lerden özellikle barbiturat ve benzodiazepinlerin daha fazla kognitif yan etkiye neden olduğu, fenitoin (DFH), karbamazepin (KBZ) ve valproik asitin (VPA) daha tolere edilebilir oldukları bilinmektedir.^[1]

Bu yazıda, parsiyel veya jeneralize epilepsi tanısı alan KBZ veya VPA kullanan olguların nörokognitif profilleri değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 2013–2015 yılları arasında epilepsi polikliniğine başvuran, KBZ veya VPA monoterapisi alan, en az 5 yıl eğitim almış (ilkokul mezunu) epilepsi hastaları ve sağlıklı kontrol grubu alındı. Eğitimsiz hastalar, kognitif fonksiyonları etkileyebilecek ilaç kullananlar (antipsikotik, antidepressan), ilaç kötüye kullanımı, madde kullanımı, kafa travması, obstrüktif uyku apne sendromu, ciddi sistemik hastalık veya psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar, inme, diabetes mellitus, hipertansiyon, mental retardasyon, DSM 4'e göre demans tanısı alanlar, beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 ve folat değerlerinde anormallik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Olgulara Türkçe'ye uyarlanmış minimal durum testi (MMSE),^[4] ileri ve geri sayı menzili,^[5] fonemik akıcılık (bir dakika içerisinde "K" harfiyle başlayan özel isim dışındaki tüm kelimelerin sayılması), semantik akıcılık (bir dakika içerisinde tüm hayvan isimlerinin sayılması),^[6] saat çizme testi,^[7] sözel bellek (beş kelime ezberletilmesi sonrasında serbest ve ipucu ile hatırlamanın sorgulanması) ve

Tablo 1. Gruplar arası demografik ve nörokognitif verilerin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=21)	KBZ (n=17)	VPA (n=13)	KG-KBZ	KG-VPA	KBZ-VPA
Yaş	32.43±8.77 (19–49)	34.93±11.08 (20–59)	32.23±10.36 (20–60)	0.58	0.49	0.80
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	13/8	8/9	7/6	0.77	0.64	0.86
Serum düzeyi (µg/ml)		6.00±1.87 (3.3–9.0)	52.45±19.73 (14.3–79.9)			
MMSE	29.10±1.37 (24–30)	29.00±2.03 (23–30)	28.46±2.53 (23–30)	0.44	0.86	0.49
İleri	6.19±1.23 (4–7)	5.79±1.12 (4–7)	5.31±1.25 (4–7)	0.18	0.039*	0.32
Geri	4.43±0.97 (3–6)	4.07±1.26 (2–6)	4.31±1.31 (2–6)	0.32	0.98	0.51
Semantik akıcılık	16.86±3.80 (10–25)	17.93±4.35 (10–24)	16.69±4.67 (7–23)	0.34	0.92	0.46
Fonemik akıcılık	12.29±4.70 (2–21)	12.71±4.40 (4–25)	9.38±5.67 (3–20)	1.00	0.11	0.15
Saat çizme testi	9.76±1.09 (5–10)	8.79±1.88 (5–10)	9.54±1.19 (6–10)	0.024*	0.33	0.21
Sözel bellek serbest hatırlama	3.48±1.56 (0–5)	4.00±1.61 (0–5)	3.31±1.31 (0–5)	0.24	0.63	0.08
Sözel bellek ip ucu ile hatırlama	4.57±0.97 (2–5)	4.50±1.01 (2–5)	4.46±0.77 (3–5)	1.00	0.40	0.54
Görsel bellek serbest hatırlama	2.67±0.48 (2–3)	2.93±0.26 (2–3)	2.92±0.27 (2–3)	0.75	0.92	0.95

KG: Kontrol; KBZ: Karbamazepin; VPA: Valproik asit; MMSE: Minimal durum testi; İleri: İleri sayı menzili; Geri: Geri sayı menzili.

görsel bellek testleri (üç şekil ezberletilmesi sonrasında serbest hatırlamanın sorgulanması)^[8] uygulandı. Sağlıklı kontrol, KBZ ve VPA gruplarının nörokognitif verileri birbiriyle karşılaştırıldı. Tüm olgulardan yapılan testler öncesinde onam formu alındı ve çalışma öncesinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul komitesinden onay alındı (02.05.2013/19/3).

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS v.20 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t-testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Bazı sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlamaması nedeniyle bu sürekli ölçümler arasındaki korelasyon Spearman Korelasyon katsayısı ile incelendi. İki'den fazla grubun sayısal ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda tek yönlü varyans analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

Bulgular

Çalışmaya toplam 30 epilepsi olgusu (17 KBZ, 13 VPA kullanan) ve 21 sağlıklı kontrol grubu alındı. Olguların demografik verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 1). Kullanılan antiepileptik ilaçların serum düzeyleri KBZ grubunda 6.00 ± 1.87 µg/ml (3.3–9.00), VPA grubunda ise 52.45 ± 19.73 µg/ml (14.3–79.90) saptandı. Karbamazepin ($n=17$) ve VPA grubu ($n=13$) kontrol grubuyla nörokognitif test skorları açısından karşılaştırıldığında KBZ kullanan grupta saat çizme testinde ($p=0.024$), VPA grubunda ise ileri sayı menziline ($p=0.039$) kontrol grubuna göre farklılık saptandı (Tablo 1). Valproik asit ve KBZ grubu birbiriyle karşılaştırıldığında tüm nörokognitif testler açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 1). Alınan antiepileptik ilaçların serum düzeyleri ile nörokognitif test skorları arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$).

Tartışma

Karbamazepin ve VPA'nın nörokognitif yan etkileriyle ilgili literatürde çelişkili yayınlar mevcuttur, 264 hasta üzerinden yapılmış bir çalışmada KBZ ve VPA'nın benzer kognitif yan etkileri olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmaya kontrol grubu alınmamış, olgular tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırıldığında tedavi sonrasında kognitif fonksiyonlarda ılımlı etkilenme olmasına rağmen kullanılan antiepileptik ilaçlar (KBZ-VPA) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.^[9] Bizim çalışmamızda ise yine KBZ ve VPA grupları arasında nörokognitif testler açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca çalışmamıza KBZ ve VPA gruplarına ek olarak sağlıklı kontrol grubu da dahil edilmiştir. Sonuçta VPA kullananlarda kontrol grubuna göre ileri sayı menziline, KBZ kullananlarda ise saat çizme testinde bozulma gözlenmiştir. İleri sayı menzili sıklıkla sağ dorsolateral prefrontal korteks lezyonlarında bozulan ve basit dikkati (ya da anlık belleği) değerlendiren bir testtir.^[10,11] Saat çizme testi ise birçok kognitif alanı (yürütücü işlevler, vizyospasyal yeti, motor programlama, dikkat ve konsantrasyon) değerlendirebilen, sağ hemisferin anterior lezyonlarında etkilediği kabul edilen bir testtir.^[12] Sonuç olarak her iki ilacın da sağ hemisfer üzerine etki ederek dikkati azalttığı ve dikkate sekonder unutkanlık yaptığı söylenebilir.

Literatürde yüksek doz antiepileptik kullanımıyla kognitif yan etkilerin artış gösterdiği bildirilmiştir.^[1] Bizim çalışmamızda ise VPA ya da KBZ grubunda kognitif fonksiyonlarla doz artışı arasında herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir. Bu durum olgu sayısının kısıtlılığına bağlanmıştır. Çalışmanın devamında olgu sayısı artırılarak daha sağlıklı sonuçlar elde edilecektir.

Elde ettiğimiz her iki sonuç da KBZ ve VPA'nın özellikle frontal lobu etkileyerek dikkat daralmasına neden olduğunu ve dikkate sekonder unutkanlığa zemin hazırladığını göstermektedir. Ayrıca KBZ ve VPA karşılaştırıldığında nörokognitif testler açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemesi tedaviye başlarken KBZ veya VPA seçiminin nöbet tipine göre belirlenmesi gerektiğini, kognitif açıdan bir fark olmadığını göstermiştir. İlaç dozuyla kognitif testler arasında ilişki ise olgu sayısının artışıyla çalışmanın devamında netlik kazanacaktır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Hakem değerlendirme: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir: A.E., T.D., H.B., K.A.; Tasarım: A.E., T.D., K.A.; Denetleme: K.A., H.B.; Kaynaklar: A.E., T.D.; Malzemeler: A.E., T.D.; Veri toplanması ve/veya işlenmesi: A.E., T.D.; Analiz ve/veya Yorum: A.E., T.D., H.B., K.A.; Literatür Taraması: A.E., T.D., H.B., K.A.; Yazıyı Yazan: A.E.; Eleştirel İnceleme: H.B., K.A.

Kaynaklar

1. Meador KJ, Gilliam FG, Kanner AM, Pellock JM. Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2001;2(4):1–17. [Crossref](#)
2. Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. *Neuropsychol Rev* 2007;17:413–25. [Crossref](#)
3. Hirsch E, Schmitz B, Carreño M. Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. *Acta Neurol Scand Suppl* 2003;180:23–32. [Crossref](#)
4. Keskinoglu P, Ucku R, Yener G, Yaka E, Kurt P, Tunca Z. Reliability and validity of revised Turkish version of Mini Mental State Examination (rMMSE-T) in community-dwelling educated and uneducated elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24(11):1242–50.
5. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale. 3rd ed. (WAIS III): Test Manual 3rd ed. New York: Psychological corporation; 1997.
6. Lezak MD. Neuropsychological assesment. Oxford, UK: Oxford University Press; 1995.
7. Lezak D. Neuropsychological assesment. New York: New York University Press; 1983.
8. Carlesimo GA, Caltagirone C, Gainotti G. The Mental Deterioration Battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. The Group for the Standardization of the Mental Deterioration Battery. *Eur Neurol* 1996;36(6):378–84. [Crossref](#)
9. Prevey ML, Delaney RC, Cramer JA, Cattanach L, Collins JF, Mattson RH. Effect of valproate on cognitive functioning. Comparison with carbamazepine. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study 264 Group. *Arch Neurol* 1996;53(10):1008–16. [Crossref](#)
10. Gerton BK, Brown TT, Meyer-Lindenberg A, Kohn P, Holt JL, Olsen RK, et al. Shared and distinct neurophysiological components of the digits forward and backward tasks as revealed by functional neuroimaging. *Neuropsychologia* 2004;42(13):1781–7.
11. Aleman A, van't Wout M. Repetitive transcranial magnetic stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex disrupts digit span task performance. *Neuropsychobiology* 2008;57(1-2):44–8. [Crossref](#)
12. Freedman M, Leach L, Kaplan E, Winocur G, Shulman K, Delis DC. Clock Drawing; A Neuropsychological Analysis. New York: Oxford University Press, 1994.