

## Üç Hastada Sodyum Valproat ile Tonik-Klonik Nöbetlerin Kötüleşmesi

### Aggravation of Tonic-Clonic Seizures by Sodium Valproate in Three Patients

Aytaç YİĞİT

*Epilepsi 2004;10(2):106-108*

Jeneralize epilepsi tedavisi için sodyum valproat verilmesi üzerine nöbetleri kötüleşen üç hasta sunuldu. Bir hastada nöbetler, ilk ilaç olarak sodyum valproata başlanmasıyla birlikte, daha önce hiç görülmedik biçimde sıklaştı; sodyum valproatın kesilip yerine fenitoin başlanmasından sonra da tekrarlamadı. İkinci ve üçüncü hastalar ise, zaten uzun zamandan beri AEİ kullanan dirençli epilepsi hastaları idi; tedaviye sodyum valproatın eklenmesiyle nöbetlerin belirgin olarak kötüleştiği izlendi. Doz aşımı, ensefalopati, hepatopati veya başka metabolik bozukluk bulgusu olmayan bu hastalarda nöbetlerin kötüleşmesinin sodyum valproat tedavisiyle ilişkili olabileceği düşünüldü.

**Anahtar Sözcükler:** Antikonvulsan/yan etki; ilaç toksisitesi; epilepsi/ilaç tedavisi; nöbet/kimyasal; valproik asit.

Three patients with generalized epilepsy are presented in whom initiation of sodium valproate was associated with aggravation of seizures. In one patient, the frequency of seizures showed a marked increase with sodium valproate as the first treatment, and upon cessation of sodium valproate and administration of phenytoin the seizures did not recur. The other patients already had drug-resistant epilepsy and addition of sodium valproate to the preexisting treatments aggravated seizures. Since no history of encephalopathy, hepatopathy, or metabolic disorders, or no signs of overdose existed in these patients, aggravation of seizures was most likely to be due to sodium valproate treatment.

**Key Words:** Anticonvulsants/adverse effects; drug toxicity; epilepsy/drug therapy; seizures; valproic acid.

Antiepileptik ilaçlar (AEİ) ile epileptik nöbetlerin kötüleşmesi, üzerinde önemle durulan bir konudur.<sup>[1-3]</sup> Bu durum AEİ'lerin doz aşımına, uygun olmayan AEİ seçimine, AEİ'lere karşı ters bir yanıt, AEİ'lerin yol açtığı ensefalopatiye veya karma nöbet bozukluklarına bağlı olabilir.<sup>[3]</sup> Sodyum valproat kullanımına bağlı nöbet artışı nadir bildirilmiştir.<sup>[4]</sup>

Bu yazıda, sodyum valproat tedavisinin az bilinen bir etkisine dikkat çekmek amacıyla,

sodyum valproat kullanımıyla nöbetleri kötüleşen üç hasta sunuldu.

**Olgu 1** – Bebekliğinden beri (9. ay) tonik-klonik nöbetler geçiren ve 10 yıldır AEİ kullanmayan 23 yaşındaki erkek hasta, yaklaşık ayda bir defa nöbet geçirdiğini bildirdi. Nörolojik muayenesi, hafif bir dizartri dışında normaldi. Elektroensefalogramda (EEG) iki taraflı ve senkron diken-dalgalar, kranyal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) ise serebellum

Dergiye geliş tarihi: 12.01.2004 Düzeltme isteği: 07.04.2004 Yayın için kabul tarihi: 10.04.2004

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı.

*İletişim adresi:* Dr. Aytaç Yiğit, İbni Sina Hastanesi Nöroloji Servisi, 6. Kat, 06100 Samanpazarı, Ankara.  
Tel: 0312 - 310 33 33 / 2045 Faks: 0312 - 310 63 71 e-posta: aytacyigit@yahoo.com

atrofisi bulundu. Sodyum valproat (günde 500 mg) tedavisine başlandı; ancak, nöbetlerin aynı sıklıkta tekrarlaması üzerine üç ay sonra ilaç dozu günde 1000 mg'ye yükseltildi. İzleyen haftalarda günlük nöbetler ve postiktal varsanılar ortaya çıkınca sodyum valproat kesildi. Fenitoin (günde 200 mg) tedavisiyle nöbetlerin tekrarlaması önlenildi.

**Olgu 2** – Otuz dokuz yaşındaki erkek hasta yedi yaşından beri absans nöbetleri ve tonik-klonik nöbetler geçirdiğini ve fenobarbital (günde 180 mg, kan düzeyi 6.02 mg/L) ve karbamazepin (günde 1200 mg, kan düzeyi 21.95 mg/L) kullandığı halde tonik-klonik nöbetlerin yaklaşık ayda bir defa tekrarladığını bildirdi. Nörolojik muayenesi, hafif bir dizatri dışında normaldi. Elektroensefalogramda hafif derecede yavaşlamış zeminde çift taraflı ve senkron diken-dalgalar izlendi. Kranyal MRG normaldi. Tedaviye sodyum valproat (günde 500 mg) eklendi, fakat nöbetlerin süresinin uzadığını düşünen hasta birkaç hafta içinde ilacı kendi kararıyla kesti. Sodyum valproat (günde 1000 mg) tekrar eklendi ve hastaya karbamazepinin azaltılması önerildi. Bu kez de karbamazepini azaltmak yerine bir ay boyunca fenobarbitali kesmeyi tercih eden hastada nöbetlerin sıklığı ve şiddeti arttı. Bunun üzerine sodyum valproat dozu günde 1500 mg'ye yükseltildi ve tedaviye lamotrijin (günde 25 mg) eklendi. Fakat günlük nöbetler geçirmeye başlaması ve postiktal konfüzyon döneminin uzaması üzerine hasta birkaç hafta içinde bu ilaçları da kesti. Daha önceki gibi karbamazepin ve fenobarbital tedavisine geçince, nöbetlerin eski sıklığına ve şiddetine döndüğü görüldü.

**Olgu 3** – Kırk altı yaşındaki erkek hastanın 11 yaşından beri tonik-klonik nöbetler geçirdiği ve genellikle uykuda geçirilen bu nöbetlerin, son bir yıl içinde fenitoin (günde 400 mg) ve karbamazepin (günde 800 mg) tedavisine rağmen yaklaşık ayda bir defa tekrarladığı öğrenildi. Nörolojik muayene, hafif zeka geriliği dışında normaldi. Uyanıklık ve uyku EEG'lerinde iki taraflı ve senkron dikenler, diken-dalgalar ve çok-dikenli-dalgalar yanı sıra fokal başlangıç göstermeyen bir tonik-klonik nöbet de kaydedildi. Kranyal MRG'de serebellum atrofisi bulundu. Tedaviye sodyum valproat (günde 500 mg) eklendi ve iki hafta içinde dozu 1000

mg'ye, daha sonra da 1500 mg'ye yükseltirken, fenitoin dozu 300 mg'ye, karbamazepin dozu ise 600 mg'ye düşürüldü. Bunun üzerine nöbetler haftada birçok defa olacak biçimde sıklaştı. Bu sırada fenitoin, karbamazepin ve sodyum valproatın serum düzeyleri, sırasıyla 7.3 mg/L, 4.6 mg/L ve 82 mg/L idi. Sodyum valproat azaltılarak kesildi, fakat nöbetler aynı sıklıkta tekrarladı.

## TARTIŞMA

Sunulan hastalara, nöbet semiyolojisine ve EEG bulgularına dayanarak jeneralize epilepsi tanısı konmuş ve ilk veya ek tedavi olarak sodyum valproata başlanmıştır. Sodyum valproat başlanmasını izleyen kısa bir süre içinde nöbetlerin sıklık ve şiddet açısından kötüleştiğinin gözlenmesi üzerine, bu tedavi hekim veya hastanın kendisi tarafından kesilmiştir. Birinci olguda sodyum valproat tedavisiyle nöbetlerin kötüleşmesi arasındaki ilişki açık gibidir; çünkü, ilk ilaç olarak sodyum valproata başlanmasıyla birlikte bu hastanın nöbetleri daha önce hiç görülmedik bir biçimde sıklaşmış; sodyum valproatın kesilip yerine fenitoin başlandıktan sonra da tekrarlamamıştır. İkinci ve üçüncü olgularda ise, bunların zaten uzun zamandan beri AEİ kullanan dirençli epilepsi hastaları olması göz önüne alınarak, nöbetlerin tesadüfen veya önceki tedavinin azaltılmasının etkisiyle kötüleşmiş olabileceği de düşünülebilir. Nitekim, dirençli epilepsi hastalarında nöbetlerin kendiliğinden kötüleşmesi sık rastlanan bir durumdur ve yeni bir AEİ'ye başlanınca nöbetleri kötüleşen hastalarda bunlar arasında nedensel bir ilişki kurmak zordur.<sup>[5]</sup> Yine de, nöbetlerin sodyum valproat tedavisinin başlamasından hemen sonra kötüleşmesi dikkat çekicidir.

Nöbetlerin sodyum valproat kullanımına bağlı olarak kötüleşmesi genellikle doz aşımı, ensefalopati, hepatopati veya metabolik bozukluklarla ilişkilidir.<sup>[4]</sup> Sunulan hastalarda nöbetlerin kötüleşmesi benzer nedenlerle ilişkili olmadığından bu durumu açıklamak da kolay olmamaktadır. Jeneralize epilepsi hastalarının tedavisinde en çok tercih edilen ilaç olan sodyum valproatın nadir de olsa nöbetlerde kötüleşmeye yol açabileceği akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000;22:75-80.

2. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998;39:5-17.
3. Bauer J. Seizure-inducing effects of antiepileptic drugs: a review. *Acta Neurol Scand* 1996;94:367-77.
4. Hirsch E, Genton P. Antiepileptic drug-induced pharmacodynamic aggravation of seizures: does valproate have a lower potential? *CNS Drugs* 2003;17:633-40.
5. Somerville ER. Aggravation of partial seizures by antiepileptic drugs: is there evidence from clinical trials? *Neurology* 2002;59:79-83.