

Tedaviye Dirençli Epilepside Ek Tedavi Olarak Uygulanan Lamotrigin ile Üç Aylık, Çok Merkezli, Etkinlik ve Güvenilirlik Çalışması

A 3-Month, Multicentre Study of Efficacy and Safety of Lamotrigine as Add-on Therapy in Treatment-Resistant Epilepsy

Ayşen GÖKYİĞİT*¹, Betül BAYKAN KURT*¹, Naci KARAAĞAÇ*², Naz YENİ*², Nilgün ARAÇ*³, Mustafa ERTAŞ*³, Serap SAYGI*⁴, Barış BAKLAN*⁵, Görsev YENER*⁵, Aytaç YİĞİT*⁶, Oğuz ERDİNÇ*⁷

Epilepsi 1997;3(1-3):21-26

Lamotrigin (LTG) voltaja duyarlı sodyum kanallarını bloke ederek, glutamat salınımını azaltan yeni bir antiepileptik ilaçtır. Çok merkezli olarak düzenlenen bu çalışmada standart bir protokole göre seçilen tedaviye dirençli 62 epileptik hastada LTG'nin etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. Çalışmada hastalar üç ay boyunca ek tedavi olarak sodyum valproat (VPA) kullanımına göre 100-400 mg/gün arasında değişen dozlarda LTG kullanmışlardır. Toplam nöbet sayılarında istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma saptanmıştır. Hastaların %66'sında hafif-belirgin arası değişen ölçülerde düzelme bildirilmiştir. Yan etkilere hastaların %37'sinde rastlanmıştır. En sık rastlanan yan etkiler baş dönmesi, bulantı/kusma, deri döküntüsü, uyku hali ve dikkat azlığıdır; fakat yan etkilerin hiçbiri ciddi boyutta değildir ve yan etki nedeniyle çalışmadan çekilen hasta olmamıştır. Biyokimyasal ve hematolojik değerlendirmelerde LTG öncesi ve sonrası arasında fark saptanmamıştır. LTG'nin tedaviye dirençli epilepside etkili ve güvenli bir ilaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Dirençli epilepsi, lamotrigin, ilaç toksisitesi.

Lamotrigin (LTG) voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke eden ve glutamat salınımını azaltarak etki ettiği düşünülen yeni bir antiepileptik ilaçtır.^{1,2} Bugün elliden fazla ülkede dirençli epilepsinin ek tedavisinde uygulamaya başlanmıştır; ayrıca monoterapi olarak ve çocuklarda da kullanılmak-

Lamotrigine (LTG) is a novel antiepileptic drug that blocks voltage-sensitive sodium channels, leading to inhibition of glutamate release. In this multicentre study, efficacy and safety of LTG were evaluated in 62 patients with treatment-resistant epilepsy, selected according to a standard protocol. Despite administration of antiepileptic drugs, patients who experienced at least two seizures a month during the last three months prior to study were given for a three-month period as add-on therapy 100-400 mg/day LTG, depending on the usage of VPA. Significant decrease was obtained in total seizure counts. Sixty-six per cent of patients reported mild to marked improvement. The overall incidence of adverse events was 37%. The most common adverse events were dizziness, nausea/vomiting, skin rash, somnolence and attention deficits, but none of them were serious enough to discontinue the therapy in any of the patients. No differences in biochemical or haematological findings were documented between the baseline and LTG treatment periods. LTG was found effective and safe in the treatment of treatment-resistant epilepsy.

Key Words: Lamotrigine, treatment-resistant epilepsy, drug toxicity.

tadır.^{3,4} Geniş etki spektrumu nedeniyle birden fazla nöbet tipi olan olgularda kullanılması önerilmektedir.⁵ Genellikle iyi tolere edilen bir ilaç olduğu bildirilmektedir.⁶ Türkiye'de de LTG kullanımına ilişkin çalışmalar giderek artmaktadır.⁷⁻¹⁴ Standart bir protokole göre üç ay süreli ve çok merkezli olarak düzenlenmiş olan bu çalışmada tedaviye dirençli epilepside LTG'nin ek tedavi olarak uygulanmasının etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmiştir.

OLGULAR VE YÖNTEM

Olgu Seçimi

Önceden belirlenmiş olan kriterlere göre seçilen 62 olgu çalışmaya alınmıştır. Bu kriterler şunlardır:

- Hastanın 12-65 yaş arasında olması,

*Lamotrigin Çok Merkezli Araştırma Grubu: ¹İÜ İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD; ²İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD; ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD; ⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD; ⁵Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD; ⁶Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD; ⁷Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD.

TABLO 1

Olguların Merkezlere Göre Dağılımı

Merkez	Olgu Sayısı (n)
İstanbul Tıp Fakültesi	18
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	11
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	11
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	8
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	7
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	6
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	1
<i>Toplam</i>	62

- Epilepsi için kesin (kuşkulu yalancı nöbetlerle komplike olmamış) tanı almış olması,
- Nöbetlerin hastanın kendisi, refakatçisi veya yakınları tarafından kolayca tanınabilmesi; nöbetlerin 1981 uluslararası nöbet sınıflandırması'na¹⁵ göre sınıflandırılabilmesi,
- Hastanın son üç ay içinde açık bir biçimde gösterilmiş olarak, ayda en az iki nöbet geçirmiş olması,
- Nöbetlerin ilk seçenek ilaçlara dirençli olması,
- Antiepileptik kombine tedavinin (bir veya iki ilaç) son iki ay içinde değiştirilmemiş olması,
- Genel sağlık durumunun yetersizliği, ağır organik veya psikiyatrik hastalık, ağır zeka geriliği ve ilerleyici nörolojik hastalık bulunmaması,
- Hastanın üç veya daha fazla antiepileptik ilaç kullanmaması,
- Son altı ay içinde herhangi bir araştırma ilacını (ülkemizde ruhsatsız ilaç) almamış olması,
- Bir veya iki antiepileptik ilaç (ve bir kontraseptif) dışında başka ilaç kullanmaması,
- Alkol ve madde bağımlılığı bulunmaması,
- Hastada gebelik ve laktasyon olmaması ve gebe kalma riski altında bulunmaması [Menopoz sonrası, histerektomi, ooforektomi, sterilizasyon yapılmış ve rahim içi araç veya oral kontraseptif (enzim indükleyici ilaç alınyorsa, yüksek doz) kullanan kadın hastalar çalışmaya kabul edilmiştir.],
- Hastanın kendisi ve 18 yaşından küçük ise ayrıca ebeveyni veya velisinden olur imzası alınması.

LTG Ek Tedavisi Öncesi Aşamalar

LTG öncesi üç aylık dönem içinde, aday hastalar geçirdikleri nöbetleri özel olarak düzenlenmiş olan çizelgelere işaretlemişlerdir. Tarama viziti olarak adlandırılan dönemde hastaların yaş, cins, özgeçmiş özellikleri; ilk nöbet yaşı, etyoloji hakkında yorum, nöbet tipleri, status epileptikus öyküsü, fizik ve nörolojik muayene bulguları ve EEG bulguları kaydedilmiştir. Bu hastalarda tedavi öncesi biyokimyasal ve hematolojik incelemeler yapılmıştır. Kullanılmakta olan antiepileptik ilaçlar, dozları, başlangıç tarihleri ve bunlara bağlı görülmüş olan yan etkiler not edilmiştir. Çalışma kriterlerinin tümüne uyan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya katılan olguların yedi merkeze göre dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

LTG Ek Tedavisi ve Kontroller

Tarama vizitinden 3-14 gün sonra hasta, kullandığı antiepileptik ilaçlara ek olarak, ilk iki hafta için 50 mg/gün, ardından ikinci iki hafta için 100 mg/gün LTG kullanmaya başlamıştır. Dördüncü haftadan sonra hastalarda 200 veya 400 mg/gün olacak şekilde doz arttırılmıştır. Birlikte sodyum valproat (VPA) kullanan olgularda ise çalışmaya

LTG gün aşırı 25 mg ile başlanmış, 2. hafta sonunda 25 mg/gün; 4. haftada ise 100 veya 200 mg/gün seçeneklerine göre doz arttırımı gerçekleştirilmiştir. Çalışma başlangıcında 16 olgu VPA kullanmakta idi; bu durum tüm çalışma boyunca korunmuştur.

Kontroller 2,4,8 ve 12. haftalarda yapılmış; her kontrolde LTC'nin planlanan biçimde alınıp alınmadığı incelenmiş, nöbet sayıları özel hazırlanmış çizelgelere işaretlenmiştir. Yan etki görülen hastalarda yan etkinin ne olduğu, başlangıç zamanı, nasıl rapor edildiği (gönüllü beyanı, soru-cevap, gözlem, laboratuvar bulguları) ve şiddeti belirtilmiştir. Yan etki şiddeti hafif (hastanın normal fonksiyon düzeyini etkilememekte); orta (normal fonksiyonu bir miktar etkilemekte, ama sağlığa zararlı değil) ve ağır (normal fonksiyonu belirgin ölçüde bozmakta veya hastanın sağlığına kesinlikle zararlı) olarak derecelendirilmiştir. Dördüncü ve 12. hafta kontrollerinde ayrıca biyokimyasal ve hematolojik incelemeler tekrarlanmıştır. On iki haftanın sonunda hastanın kendi durumuna ilişkin değerlendirmesi de göz önüne alınarak LTC'nin hastayı nasıl etkilediği belirlenmiştir. (Belirgin kötüleşme, orta derecede kötüleşme, hafif kötüleşme, değişiklik yok, hafif düzelme, orta derecede düzelme, belirgin düzelme seçeneklerinden biri işaretlenmiştir.)

Değerlendirme

Çalışmanın sonlanmasını izleyerek tüm merkezlerden gelen dosyalar toplanıp istatistiksel değerlendirme yapılmıştır. Değerlendirmelerde değişkenin türüne göre (nicel/nitel) yalın sıklıklar, uygun durumlarda yüzde (%) oranlar veya aritmetik ortalamaya ve standart sapmalar (SD) kullanılmıştır. Tedavi öncesiyle tedavi ayları arasındaki nöbet sayısı farklılaşımı yargılamaında değişim aralıklarının çok geniş olması nedeni ile parametrik olmayan Wilcoxon eşler testi kullanılmıştır. Özel yargılamalar için ki-kare ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanılmıştır. İstatistiksel yargılamanın kritik anlamlılık sınırı olarak "0.05" yanılğı düzeyi alınmıştır.

BULGULAR

Cinsiyet ve Yaş

Olguların yaş ortalaması 27.30 ± 10.03 bulunmuştur ve değişim aralığı (DA) 12-53 yıldır. Erkek olgu sayısı 28 (%45.16), yaş ortalaması 28.46 ± 9.67 , değişim aralığı 14-50 yıl; kadın olgu sayısı 34 (%54.84), yaş ortalaması 26.47 ± 10.21 , değişim aralığı 12-53 yıl bulunmuştur. Olguların yaş dekadlarına göre dağılımı Tablo 2 de izlenmektedir.

Nöbet Öyküsü

Olgular toplamında ilk nöbet yaşı 10.35 ± 8.96 olarak bulunmuştur. Kadınlarda ilk nöbet yaşı 9 ± 8.4 , değişim aralığı 0.5-29 yıldır. Çalışma esnasındaki yaşlarına göre kadın olguların epilepsi öyküsü 14.94 ± 6.93 yıl (DA=3-34 yıl) öncesine dayanmaktadır.

Erkeklerde ise ilk nöbet yaşı 12 ± 7.5 , DA=1-30 yıldır. Çalışma esnasındaki yaşlarına göre erkeklerin epilepsi öyküsü 15.51 ± 10.28 yıl (DA=1-48 yıl) öncesine dayanmaktadır. Cinsiyetler açısından yaş ve ilk nöbet yaşı özellikleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

TABLO 2

Olguların Yaş Dekadlarına Göre Dağılımı

Yaş grubu	n	%
12-20	20	32.26
21-30	20	32.26
31-40	14	22.58
41-50	5	8.06
51-53	3	4.84
<i>Toplam</i>	62	100

TABLO 3

Nöbet Tiplerine Göre Dağılım

Nöbet tipi	Sayı	%
Basit parsiyel (A)	3	4.83
Kompleks parsiyel (B)	26	41.94
Parsiyel başlayıp jeneralize olan (C)	5	8.06
Jeneralize (D)	3	4.83
A+B	8	12.9
A+C	1	1.61
B+C	15	24.19
A+B+C	1	1.61
<i>Toplam</i>	62	99.97
Parsiyel (Basit ve/veya kompleks)	37	59.7
Parsiyel + jeneralize tonik-klonik	22	35.5
Sadece jeneralize nöbet (*)	3	4.8

(*) Bu olgularda nöbet tipleri jeneralize tonik-klonik, jeneralize tonik ve tonik komponentli atipik absans nöbeti şeklindedir.

Ana nöbet tiplerine göre dağılım Tablo 3'de izlenmektedir. Hastaların %80.65'inde tek başına veya başka nöbetlerin yanı sıra kompleks parsiyel tipte nöbet görülmektedir; kompleks parsiyel nöbet tek başına en sık rastlanan (%41.9) nöbet tipidir.

On olguda status epileptikus (%16.13) bildirilmiştir.

Olguların tedavi öncesi ay başına, son üç aylık nöbet sayısı ortalamaları $20.76 \pm 39.6'$ dir. Ana nöbet tiplerine göre ay başına ortalama sıklık; basit parsiyel (A) 12.39 nöbet/ay, kompleks parsiyel (B) 21.32 nöbet/ay, parsiyel başlayıp jeneralize olan (C) 4.35 nöbet/ay ve jeneralize nöbet (D) 3.66 nöbet/ay olarak saptanmıştır.

Tarama viziti sonucunda 48 olgunun (%77.42) fizik ve nörolojik muayene bulguları normal bulunmuştur.

İncelemeler

Tarama viziti sırasında kaydedilen EEG incelemeleri 15 olguda (%24.19) normal sonuç vermiştir.

Tedavi öncesi dönemde hematolojik parametreler incelendiğinde 52 olgu (%83.9) normal bulunmuştur. Bir olgu yanıtız olup kalan dokuz olgunun hematolojik değerleri normal dışı (%14.5) ancak klinik açıdan önemsiz olarak değerlendirilmiştir. Dördüncü hafta sonunda hematolojik inceleme yapılan 58 olgudan 49'u normal bulunmuştur (%84.5). Normal bulunmayan dokuz olguda (%15.5), sonuçlar klinik açıdan önemli bulunmamıştır.

Biyokimyasal değerlendirmelerde sonuçlar 47 olguda (%75.8) normal, 13 olguda (%21) normal dışı bulunmuştur; iki olgudan yanıt alınmamıştır. Normal olmayan olguların hepsinde sonuç klinik açıdan önemsizdir.

Dördüncü hafta sonunda biokimyasal inceleme yapılan 58 olgudan 46'sı normal bulunmuştur (%79.3). Normal bulunmayan 12 olguda (%20.7) sonuçlar klinik açıdan önemli bulunmamıştır.

Çalışmanın sonunda hematolojik ve biyokimyasal parametreler açısından 59 olgunun 46'sı (%78) normal bulunmuştur. On üç olguda sonuçlar (%22) normal dışı olmakla birlikte, klinik açıdan önemli değildir.

Olguların kullanmakta olduğu ilaçların jenerik isimlerine göre dağılımı Tablo'4 de izlenmektedir.

Çalışmaya katılan hastaların sekizinde, çalışma sürecinin değişik dönemlerinde LTG kullanımında aksamalar bildirilmiştir. Ancak bu tip aksamalar yüzünden çalışmadan çıkarılan hasta yoktur.

Tedavi Sonrası Değerlendirmeler

a) Hastanın kendi durumuna ilişkin değerlendirilmesi de göz önüne alınarak, tedavinin sonucu 12. haftada yedi tanımlayıcı başlık altında değerlendirilmiştir.

TABLO 4
Kullanılmakta Olan İlaçlara Göre Dağılım

İlaç	n
CBZ+PB	15
CBZ	14
CBZ+VPA	9
CBZ+PRM	5
CBZ+PHT	3
PHT+PB	3
VPA+PHT	3
CBZ+CZP	2
VPA	2
CBZ+VGB	1
PB	1
PHT	1
PRM+PHT	1
VPA+ESM	1
VPA+PRM	1

CBZ: Karbamazepin, CZP: Klonazepam, PB: Fenobarbital, VPA: Sodyum valproat, PRM: Primidon, PHT: Fenitoin, ESM: Etosüksimid, VGB: Vigabatrin

dirilmiştir (Tablo 5). Bu bulgular çerçevesinde olguların %66.12'sinin çeşitli düzeylerde düzelme gösterdikleri anlaşılmaktadır. Belirgin derecede düzelme oranı %22.58'dir. Düzelme yönüne olan eğilim, "değişiklik yok+kötüleşme" toplamından bile istatistiksel açıdan ileri düzeyde anlamlı olarak yüksektir.

b) Bu durum, yorumlarda bulunan olguların tedavi öncesi aylık nöbet ortalamaları ve tedavi sürecindeki ortalama aylık nöbet sayıları karşılaştırılarak da değerlendirilmiştir. Sonuç yargılama gruplamalarına göre aylık ortalama nöbet sayıları Tablo 6'da gösterilmektedir (Belirgin kötüleşmeden bahsedilen tek olgunun zaten çok yüksek bir nöbet sıklığı olduğu göz önünde bulundurularak yorumun öznel tarafları olabileceği düşünülmüştür).

TABLO 5
Tedavi Sonucunun Yargılanması

Yargılama sonucu	n	%
Belirgin kötüleşme	1	1.61
Orta derecede kötüleşme	-	-
Hafif kötüleşme	4	6.45
Değişiklik yok	13	20.96
Hafif düzelme	15	24.19
Orta derecede düzelme	12	19.35
Belirgin derecede düzelme	14	22.58
Yanıtsız	3	5.64

TABLO 6
Aylık Nöbet Ortalamalarının Sonuç Yargılama Gruplarına Göre Dağılımı

Yargılama sonucu	Aylık ortalama nöbet sayısı	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Belirgin kötüleşme	75	79
Hafif kötüleşme	3	9.5
Değişiklik yok	18.15	21.10
Hafif düzelme	23.42	16.62
Orta derecede düzelme	10.83	5.77
Belirgin derecede düzelme	17.57	10.40

TABLO 7
Görülen Yan Etkilerin Dağılımı

Yan Etki	n=23
Baş dönmesi	7
Bulantı, kusma	4
Ciltte döküntü, kaşıntı	4
Dalgınlık, dikkat azlığı	3
Uyku hali	3
Baş ağrısı	2
Çift görme	2
Aşırı sinirlilik	1
Bulanık görme	1
Ellerde titreme	1
Mide yanması	1
Uykusuzluk	1

* 4 olgu iki, 1 olgu ise 4 tip yan etki bildirmiştir.

Hafif kötüleşmeden söz eden dört olguda ise istatistiksel açıdan bir farklılaşım (olgu sayısı yetersizliğine bağlı olması düşünülebilir) saptanmamıştır. Düzelmenin orta ve belirgin düzeyde olduğu yargı kümelerinde, tedavi öncesine göre tedavi süreci aylık nöbet ortalamasında anlamlı azalmalar kaydedilmiştir.

c) Tedavi süreci içindeki aylık ortalama toplam nöbet sayısı 16.42 ± 31.16 olarak saptanmıştır. Aynı değer 1. ay için 16.32 ± 28.18 ; 2. ay için 14.56 ± 26.53 ve 3. ay için 18.39 ± 42.38 'dir. Bir diğer yargılama da tedavi öncesi aylık ortalama nöbet sayısına göre (20.79 ± 39.60) yapılmıştır. Tedavinin birinci ayında bile, toplam nöbet sayısı bakımından tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bu durum tedavi süresi boyunca değişmemiştir.

Yan Etkiler

Hiçbir olguda ciddi yan etki bildirilmemiştir. Yirmi üç olguda (%37.1) yan etki bildirilmiştir. Bun-

lar 18 olguda tek tip, dört olguda iki, bir olguda ise dört çeşit yan etki şeklindedir. Yan etkiler, dört hastaya (%17.39) sorularak, diğerlerinde ise (%82.61) gönüllü beyanlarından öğrenilmiştir. Yan etkilerin dağılımı Tablo 7'de verilmektedir.

Bildirilen yan etkiler 16 olguda (%69.6) hafif, yedi olguda orta şiddette olarak değerlendirilmiştir. Orta şiddette olduğu bildirilen yan etkilerin ikisi baş dönmesi, biri ellerde titreme diğerleri ise kombine yan etkilerdir. Orta şiddette yan etki bildiriminde bulunan dört olguda (iki baş dönmesi, bir dalgalılık, bir çift görme+dalgınlık) doz azaltmaya gerek duyulmuş, bir olguda ise (ellerde titreme) geçici olarak ilaç kesilmiştir.

TARTIŞMA

Önceden belirlenmiş kesin kriterlere göre seçilen, dirençli epilepsili 62 olgudan oluşan serimizde 12 haftalık süre içinde lamotrigin, VPA kullanımına göre 100-400 mg/gün arasında değişen dozlarda ek tedavi olarak kullanılmış ve sonunda olguların %66'sında sonuca ilişkin tanımlayıcı yargılar açısından çeşitli düzeylerde düzelme kaydedilmiştir. Belirgin derecede düzelme kaydedilen olguların oranı %22.58'dir. Bu olgularda aylık ortalama nöbet sayısı tedavi öncesinde 17.57 iken tedavi sonrasında 10.40'a düşmüştür. Orta derecede düzelme yargı kümesine giren olgularda (%19.35) ise ortalama nöbet sayısı 10.83'den 5.77'ye azalma göstermiştir. Nöbet sayılarındaki bu azalmalar istatistiksel anlamlılık taşımaktadır. Çalışmanın çift kör ve plasebo kontrollü olarak düzenlenmemiş olması bu sonuçların subjektif olabileceğini düşündürülebilir. Ancak çalışmamıza benzer düzende, 8-12 haftalık süre için çift-kör ve plasebo kontrollü olarak düzenlenmiş olan, olgu sayıları daha kısıtlı çalışmalarda da tedaviye dirençli epilepside LTG kullanımının genellikle umut verici olduğu bildirilmiştir.¹⁶⁻²¹ Jawad ve ark. çalışmalarında LTG ile nöbetlerde plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma göstermişler, parsiyel nöbetler için 16 hastanın 12'sinde, sekonder jeneralize nöbetler için 15 hastanın yedisinde %50'nin üzerinde azalma tespit etmişlerdir.¹⁶ Binnie ve ark.'nın çalışmalarında iyi kontrol edilemeyen parsiyel nöbetli hastalarda LTG'nin klinik olarak orta derecede fakat istatistiksel olarak anlamlı bir nöbet azalması sağladığı belirtilmiştir.¹⁷ Loiseau ve ark. 23 hastanın yedisinde toplam nöbet sayısında %50'nin üzerinde azalma belirlemişlerdir.¹⁸ Sander ve ark.¹⁹ gibi, Martin ve Millac da²⁰ LTG ile, jeneralize tonik-klonik nöbetlerde tedavinin son dört haftasında belirgin azalma göstermişlerdir. Schapel ve ark. da LTG alan hastaların %22'sinde toplam nöbet sayısında en az %50'lik bir azalma gözlemişler; plasebo grubunda nöbet azalması tespit etmemişlerdir.²¹ Sözü edilen çalışmaların hepsi bir veya dört anti-epileptik ilaca LTG ekle-

nerek dirençli, çoğunlukla parsiyel epilepsili olgularda gerçekleştirilmiştir.¹⁶⁻²¹ Olgu grubumuz, öncesinde bir sınırlama olmamakla birlikte, büyük çoğunlukla parsiyel epilepsili ve daha spesifik olarak kompleks parsiyel nöbetleri olan hastalardan oluşmuş ve jeneralize nöbetli hastalar çok sınırlı oranda kalmıştır. Literatürde LTG'nin jeneralize nöbetleri de etkilediği ileri sürülmektedir.²²⁻²⁴

Çalışmamızda nöbet sayılarının doğru kaydedilmesine özel bir önem gösterilmiş, hastalar standart bir biçimde ve sık kontrollerle izlenmiştir.

Giriş kriterlerine bağlı olarak olgularımızın çoğu normal nörolojik durumları olan, ambulatuvar, ciddi mental gerilik göstermeyen hastalardır. LTG ile ilgili çalışmaların biri dışında¹⁹ çoğu, grubumuza benzer özellikler taşıyan hasta gruplarında yapılmıştır.^{6-18,20,21} Ancak nörolojik ve mental açıdan kısıtlı olan hastalar da bu yeni ilaçtan yarar görebileceğinden, bu alanda yeni çalışmalar planlanmalıdır.²⁵

Çalışmamızda en sık rastlanan yan etkiler, baş dönmesi, bulantı, kusma, ciltte döküntü ve kaşıntı, dalgalılık ve uyku hali şeklindedir. Jawad ve ark. tarafından 24 olguda en sık görülen diplopi ve baş ağrısı grubumuzda daha az oranda görülmüş ve hiç bir olguda ataksi saptanmamıştır.¹⁶ Bazı yan etkiler kavramca yakındır, hastaların bildirimlerinde örtüşmeler olabilir (sersemlik-baş dönmesi, yorgunluk-uykululuk, dikkat azalması-dalgınlık gibi). Loiseau ve ark. ise en sık baş dönmesi ve sinirlilik ile karşılaşmıştır.¹⁸ Binnie ve ark. çalışmayı bırakmaya neden olan tek yan etkinin deri döküntüsü olduğunu, diğer yan etkilerin plasebo tedavisi sırasında da görülebildiğini bildirmişlerdir.¹⁷ Çalışmamızda da deri döküntüsü ve kaşıntısı ile karşılaşmış, ancak önemsiz seyretmiştir. Hiçbir olgu yan etki nedeniyle çalışmayı bırakmamış ve hiçbir olguda ciddi yan etki bildirilmemiştir. Bu bakımdan, sonuçlarımız birçok çalışmanın sonucu ile paralellik göstermektedir.^{16-19,21} Martin ve Millac ise, hastaların önemli bir bölümünde yan etkiler (%20) ya da nöbet sıklığında artma (%11) nedeniyle ilacı kesmek zorunda kaldıklarını, buna karşılık %33 oranında anlamlı bir yarar sağlandığını vurgulamışlardır.²⁰ Yazarlar bu derece yüksek yan etki ve ilaç bırakma oranını, kullanılan diğer ilaçlarla açıklayamamakta ancak kalan hastalarda iyi sonuç aldıklarını ve monoterapiyle daha iyi sonuçlar alınabileceğini umduklarını ifade etmişlerdir.²⁰ Bir derlemede LTG'nin "Odd ratio" analizine göre yeni anti-epileptikler içinde en az ilaç bırakmaya neden olanı olduğu bildirilmiştir; ancak bu analizlere göre LTG'nin diğer yeni ilaçlara kıyasla nispeten daha az etkili olduğu belirtilmektedir.²⁶

Başlangıçta yapılan ve 4. ve 12. haftalarda tekrarlanan biyokimyasal ve hematolojik değerlendirmelerde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Benzer çalışmalar da bu sonuçları desteklemektedir.^{16,18,19}

Çalışmamızda LTG'nin en sık eklendiği ilaç karbamazepin (CBZ) ve çeşitli CBZ'li kombinasyonlardır; yani CBZ'nin başarısız kaldığı olgularda LTG'nin etkisi denenmiştir. Brodie ve ark. 151 olgudan oluşan yeni bir çalışmalarında LTG ve CBZ'i karşılaştırmışlar ve parsiyel başlangıçlı nöbetlerde ve primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerde etkinlikte fark bulamamışlardır, ancak bu çalışmada LTG daha kolay tolere edilebilen bir ilaç olarak bildirilmiştir.²⁷ Smith ve ark. 81 olguda yaptıkları bir çalışmada LTG'nin nöbet sayısını azaltmasının yanı sıra nöbet şiddeti ve duyu durumu üzerine de olumlu etkileri olduğunu bildirmişlerdir.²⁸ Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlılık sınırını aşmamakla birlikte, nöbetlerin şiddetinde azalma olduğu görülmüş; bazı olgularda nöbet sayılarıyla ilişkili olmayan bir "iyilik hissetme" hali gözlenmiştir. Bu konunun açıklığa kavuşması önem taşıdığından üzerinde yeni çalışmalar gerekmektedir.

Çalışmamızda lamotrigin kan düzeyleri ölçülmemiştir. Yeni bir araştırmada LTG'de konsantrasyon-etki ve konsantrasyon-toksosite bağlantısının gösterilemediği bu nedenle rutin terapötik LTG monitorizasyonunun gerekli olmadığı rapor edilmiştir.³

Çalışmamızda dirençli epilepsi olgularında ek tedavi olarak LTG'nin güvenli, iyi tolere edilebilir olduğu sonucuna varılmış, nöbet sayısında azalma yönündeki olumlu etkileri, kullanımında umut verici bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Leach MJ, Marden CM, Miller AA. Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug: II. Neurochemical studies on the mechanism of action. *Epilepsia* 1986;27:490-7.
2. Leach MJ, Lees G, Riddall DR. Lamotrigine-Mechanisms of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS. *Antiepileptic Drugs*. New York: Raven Press, 1995:861-9.
3. Kilpatrick ES, Forrest G, Brodie MJ. Concentration-effect and concentration-toxicity relations with lamotrigine: a prospective study. *Epilepsia* 1996;37:534-8.
4. Schlumberger E, Chavez F, Palacios L, et al. Lamotrigine in treatment of 120 children with epilepsy. *Epilepsia* 1994;35:359-67.
5. Leach JP, Brodie MJ. Lamotrigine -Clinical use. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS. *Antiepileptic Drugs*. New York: Raven Press, 1995:889-96.
6. Richens A. Lamotrigine toxicity. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS. *Antiepileptic Drugs*. New York: Raven Press, 1995:897-902.
7. Yiğit A, Mutluer N. Lamotrigin tedavisiyle ilişkili psoriasis aktivasyonu. *Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1995;1:51.
8. Yiğit A, Akbostancı MC, Mutluer N. Lamotrigin tedavisiyle ilişkili tremor. *Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1995;1:51.
9. Zorlu Y, Özçelik M, Uslu A, Kesken S. Dirençli epilepsilerde lamotrigin. *Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1995;1:51.
10. Gökçay A, Karasoy H, Aydoğdu İ, Ülkü A. Çocukluk çağı dirençli epilepsilerinde lamotrigine. *Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1995;1:45.

11. Özçelik M, Zorlu Y, Uslu A, ve ark. Dirençli epilepsilerde lamotrigin kullanımı. *Türk Nöroloji Dergisi* 1996;2:40.
12. Bozdemir H, Bıçakçı Ş, Sarıca Y, Akbaş D. Kronik epilepsilerde lamotrijinin etkinliği. *Türk Nöroloji Dergisi* 1996;2:42.
13. Efendi H, Orhan S, Komşuoğlu S, ve ark. Lamotrijinin interiktal EEG bulguları üzerine etkisi, *Türk Nöroloji Dergisi* 1996;2:44.
14. Efendi H, Orhan S, Şener U, ve ark. Lamotrijinin genelleştirilmiş tonik klonik nöbetlerde etkinliği: politerapi ve monoterapi. *Türk Nöroloji Dergisi* 1996;2:44.
15. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
16. Jawad S, Richens A, Goodwin G, Yuen WC. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia* 1989;30:356-63.
17. Binnie CD, Debets RM, Engelsman M, et al. Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 1989;4:222-9.
18. Loiseau P, Yuen AW, Duché B, et al. A randomised double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy Res* 1990;7:136-45.
19. Sander JW, Patsalos PN, Oxley JR, et al. A randomised double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. *Epilepsy Res* 1990;6:221-6.
20. Martin PJ, Millac PA. Impact of lamotrigine on patients with refractory epilepsy: the Leicester experience. *Seizure* 1994;3:209-13.
21. Schapel GJ, Beran RG, Vajda FJ, et al. Double-blind, placebo controlled crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:448-53.
22. Betts T. Clinical use of lamotrigine. *Seizure* 1992;1:3-6.
23. Timmings PL, Richens A. Lamotrigine in primary generalized epilepsy. *Lancet* 1992;339:1300-1.
24. Stewart J, Hughes E, Reynolds EH. Lamotrigine for generalized epilepsies. *Lancet* 1992;340:1223.
25. Mattson RM. The role of the old and the new antiepileptic drugs in special populations: mental and multiple handicaps. *Epilepsia* 1996;37(Suppl 6):S45-53.
26. Chadwick DW, Marson T, Kadir Z. Clinical administration of new antiepileptic drugs: an overview of safety and efficacy. *Epilepsia* 1996;37(Suppl 6):S17-22.
27. Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet* 1995;345:476-9.
28. Smith D, Baker G, Davies G, et al. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:312-22.

• Bu çalışma için T.C. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'ndan onay alınmıştır (17/5/1994-15959).

• Bu çalışma GlaxoWellcome İlaçları Sanayi A.Ş. tarafından desteklenmiştir.

• İstatistiksel değerlendirmeyi yapan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İstatistik Anabilim Dalından Dr. Mustafa Şenocak'a, Dr. Gülin Narin Odabaşı'na, M. Sc. Özden Öz Calay'a ve MSc. Pembe Çağatay'a teşekkürlerimizi sunuyoruz.