

# Uzun süreli antiepileptik ilaç tedavisinin beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri üzerine olan etkisi ve klinik önemi

Sebahattin Vurucu (\*), Vural Kesik (\*), Bülent Ünay (\*), Ü.Hıdır Ulaş (\*\*), Zeki Odabaşı (\*\*), Rıdvan Akın (\*)

## Özet

Antiepileptik ilaçların beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri üzerine olan etkileri ile ilgili çalışmaların sonuçları birbirleri ile çelişmektedir. Biz de bu çalışmada idiyopatik epilepsili çocuk hastalarda uzun süreli antiepileptik ilaç tedavisinin beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri üzerine olan etkilerini ve bu etkilerin klinik önemini tartışmayı amaçladık. Çalışmaya idiyopatik epilepsi tanısıyla takip edilmekte olup en az 6 aydır karbamazepin veya valproik asid kullanmakta olan 51 çocuk hasta kabul edildi. Çalışma grupları 35'i valproik asid (17 erkek, 18 kız) ve 16'sı karbamazepin (7 erkek, 9 kız) kullanmakta olan hastalardan oluşturuldu. Kontrol grubu benzer yaş ve cinsiyetteki 33 sağlıklı çocuktan (17 erkek, 16 kız) oluşturuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, kullandıkları antiepileptik ilaç ve dozları, tedavi süreleri ve beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri sonuçları kaydedildi. Çalışma gruplarının dalga I, III, V ve I-III, I-V interpeak latans değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde uzamış olarak saptandı ( $p<0.05$ ). Ancak dalga I ve III-V interpeak latans değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Sonuç olarak bu çalışmada epileptik hastalarda uzun süreli antiepileptik ilaç tedavisinin beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyellerinde uzamaya neden olduğunu saptadık. Bu sonuçlar göstermiştir ki beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri uzun süreli antiepileptik tedavisinin santral sinir sistemi üzerine olan etkilerini göstermekte kullanılabilir, duyarlı ve invaziv olmayan bir testtir.

**Anahtar kelimeler:** Antiepileptik ilaç, epilepsi, uyarılmış potansiyeller

\* GATF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

\*\*GATF Nöroloji AD

Bu makale, Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresinde (Antalya, 3-6 Mayıs 2005) poster bildirisi olarak sunulmuştur

**Ayrı basım isteği:** Dr. Sebahattin Vurucu, GATF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Etlik-06018, Ankara

**E-mail:** drvurucu@yahoo.com.tr

**Makalenin geliş tarihi:** 05.10.2007

**Kabul tarihi:** 30.01.2008

## Summary

**Effects of long-term antiepileptic drug therapy on brainstem auditory evoked potentials in epileptic patients and its clinical importance**

Results of the studies investigating the effects of antiepileptic drugs on auditory evoked potentials are contradictory. We, thus in this study, aimed to investigate the effects of long-term antiepileptic drug therapy on brainstem auditory evoked potentials in children with idiopathic epilepsy and to discuss its clinical importance. Fifty one children followed-up with the diagnosis of idiopathic epilepsy and receiving either valproic acid or carbamazepine for at least 6 months were enrolled in the study. The two study groups consisted of 35 patients using valproic acid (17 male and 18 female) and 16 patients using carbamazepine (7 male and 9 female). A control group including thirty three healthy children (17 male, 16 female) with a similar age and gender distribution was constituted. The age, gender, the dose and duration of treatment of the antiepileptic drug used and results of the auditory evoked potentials in all cases were recorded. Waves I, III and V, and interpeak latencies I-III and I-V of the study groups were significantly prolonged as compared with the control group ( $p<0.05$ ). However, there were no significant differences among the groups with respect to wave I and interpeak latency III-V ( $p>0.05$ ). In conclusion we demonstrated in this study that long-term antiepileptic drug therapy caused prolongation of auditory evoked potentials in epileptic patients. These results show that brainstem auditory evoked potentials are a sensitive and noninvasive test that may be used in demonstrating the adverse effects of long-term antiepileptic drug therapy on central nervous system.

**Key words:** Antiepileptic drug, epilepsy, evoked potentials

## Giriş

Epileptik hastalar genellikle uzunca bir süre ilaç kullanmak zorunda oldukları için, çalışmalar antiepileptik ilaç (AEİ) yan etkileri üzerine yoğunlaşmıştır (1). Son zamanlarda AEİ'lerin santral sinir sistemi üzerine olan

yan etkilerini ortaya koyabilmek amacıyla beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (BSİUP) de kullanılmaya başlanmıştır (2,3). Ancak AEİ'lerin BSİUP üzerine olan etkileri ile ilgili çalışmaların sonuçları birbirleri ile çelişmektedir. Bazı yazarlar AEİ'lerin BSİUP'yi önemli derecede etkilediklerini, diğer bazı yazarlar da etkilemediklerini bildirmektedirler (1-7). Ne yazık ki bu çalışmaların çoğunluğu erişkin hastalar üzerinde yapılmıştır (3). Bazı antiepileptik ilaçların BSİUP dalga anormalliklerinin yanı sıra, işitme kaybına da neden oldukları gösterilmiştir (1). Ancak herhangi bir ilaç tedavisi uygulanmamış hayvanlar üzerinde yapılan deneysel epilepsi modeli bir çalışmada, BSİUP'de belirgin bir uzama saptandığı ve bu uzamanın muhtemelen epilepsiye bağlı olduğu bildirilmiştir (8). Bu nedenle AEİ kullanan epileptik hastalarda BSİUP'deki uzamanın ilaca mı, yoksa hastalığa mı bağlı olduğunu anlamak oldukça zordur (2).

Bu çalışmanın amacı idiyopatik epilepsili çocuk hastalarda uzun süreli antiepileptik tedavinin BSİUP üzerine olan etkilerini araştırmak ve bu etkilerin klinik önemini tartışmaktır.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Şubat 2004 ile Aralık 2005 tarihleri arasında GATF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk Nörolojisi Polikliniğinde idiyopatik epilepsi tanısıyla takip edilmekte olup en az 6 aydır tekli tedavi olarak karbamazepin veya valproik asid kullanmakta olan 51 çocuk hasta kabul edildi. Sistemik veya nörolojik kronik bir hastalığı olan, karbamazepin (CBZ) veya valproik asid (VPA) dışında sürekli herhangi bir ilaç kullanmakta olan, beyin görüntüleme çalışmaları ve metabolik hastalık tarama tetkiklerinde anormal bulgulara sahip olan ve işitme problemi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Kontrol grubu benzer yaş ve cinsiyette, sistemik veya nörolojik herhangi bir kronik hastalığı olmayan, son 3 ay içerisinde ilaç kullanmamış sağlıklı çocuklardan oluşturuldu. Çalışma ve kontrol grubundaki hasta ve yakınları çalışma hakkında bilgilendirilerek aydınlatılmış onamları ve etik kurul onayları alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, kullandıkları AEİ ve dozları, tedavi süreleri ve BSİUP sonuçları kaydedildi.

BSİUP kayıtlarından önce hasta ve kontrol grubundaki tüm çocuklar tam bir otoskopik muayeneden geçirilerek sağlıklı oldukları teyit edildi.

BSİUP Esaoate EMG-EP (İtalya) cihazı ile yatar pozisyonda kayıtlandı. Aktif elektrod Cz'ye, referans elektrod kayıt yapılan mastoid kemik üzerine ve toprak elektrod Fpz noktalarına yerleştirildi. Kayıt noktaları uluslararası 10-20 elektrod yerleştirme sistemi kul-

lanılarak belirlendi. Bu noktalar empedansları 5 kilo-ohm'un altında olması için sıvı temizleyici jelle silindi. Her bir kulağa ayrı ayrı 90 dB alternan klik uyarım, karşı kulağa -40 dB maskeleyici beyaz gürültü uygulanarak monoaural kayıtlama yapıldı. Her kayıt sırasında klik uyarım verilen tarafın aktif elektroduyla referans elektrodu eşleştirildi. Kayıt sırasında ekran süpürme süresi 10 msn ve amplitüd  $0.3 \mu\text{V/D}$  olarak alındı. Klik stimulus süresi 0.1 msn ve filtre bandı genişliği 200-2000 Hz arasında tutuldu. Her bir kulağa 1000 uyarı verilerek BSİUP kayıtlarından I, III ve V dalga latansları ile I-III, III-V, I-V interpike latansları (IPL) belirlendi.

İstatistiksel analizde tüm verilerin ortalama ve standart sapmaları alındı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi uygulandı. Anlamli farklılığın kaynağını saptamak amacıyla Bonferoni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile alt grup karşılaştırmaları yapıldı.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Çalışma grubu 35'i VPA (17 erkek, 18 kız), 16'sı CBZ (7 erkek, 9 kız) kullanmakta olan toplam 51 hastadan, kontrol grubu ise benzer yaş ve cinsiyetteki 33 (17 erkek 16 kız) sağlıklı çocuktan oluşturuldu. Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların yaş, cinsiyet, kullandıkları AEİ dozları ve tedavi süreleri ile ilgili demografik bulgular Tablo I'de gösterilmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarına ait BSİUP dalga ve interpike latans değerleri ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmalar Tablo II'de gösterilmiştir. Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet bakımından, VPA ve CBZ grupları arasında ilaç kullanma süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Çalışma ve kontrol grupları arasında BSİUP dalga I, III, V ve I-III, I-V interpike latans değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı ( $p < 0.05$ ). Ancak dalga I ve III-V interpike latans değerleri bakımından çalışma ve kontrol grubundaki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). VPA ve CBZ grubundaki hastalar BSİUP dalga ve interpike latans değerleri bakımından ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hem VPA hem de CBZ grubundaki hastaların BSİUP dalga I, III, V ve I-III, I-V interpike latans değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olarak saptandı ( $p < 0.05$ ). Ancak BSİUP dalga ve interpike latans değerleri bakımından VPA ve CBZ grubundaki hastalar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ).

### Tartışma

BSİUP periferden beyinsapına kadar olan işitsel yol-

ların fonksiyonel değerlendirilmesinde kullanılan ve nörotoksisiteyi ortaya koyabilen, invaziv olmayan, son derece hassas bir testtir (2,9-11). BSIUP akustik sinirin distal parçasından (dalga I) yapılan uyarının 10 milisaniye içerisinde colliculus inferior'a (dalga V) ulaşması sırasında oluşan ilk beş dalgadan ibarettir (1). Miyelinizasyon veya sinaptik matürasyonu bozan bazı santral sinir sistemi patolojileri sinir ileti hızını etkileyerek BSIUP'de uzamaya neden olabilmektedir (8,12).

çalışmada bir yıldan daha uzun bir süre CBZ ve VPA monoterapisinin BSIUP kayıtlarında önemli elektrofizyolojik değişikliklere neden olduğu saptanmıştır (2). CBZ'nin etki mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, en kabul gören açıklama nöron membranının geçirgenlik özelliklerinin azalması ve sinaptik geçişin bozulması şeklindedir. VPA'nın ise postsinaptik GABAerjik inhibisyon yoluyla etkisini gösterdiği gösterilmiştir (3). Nekrassov ve Sitges herhangi bir şekilde

**Tablo I.** Çalışma ve kontrol gruplarına ait demografik bulgular

Gruplar	Olgu sayısı (n)	Cinsiyet (E/K)	Yaş (yıl)*	Tedavi süresi (yıl)*	Antiepileptik ilaç dozu (mg/kg/gün)
Valproik asid	35	17/18	8.34±3.62	2.30±1.48	20
Karbamazepin	16	7/9	10.81±3.45	2.65±1.67	20
Kontrol	33	17/16	7.12±2.99	-	-

**Tablo II.** Çalışma ve kontrol gruplarına ait beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri dalga ve interpike latans değerleri ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmalar

Beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (ms)	Valproik asid	Karbamazepin	Kontrol	p değeri*
Dalga-I	1.48±0.11	1.50±0.14	1.47±0.12	>0.05
Dalga-III	3.71±0.33	3.70±0.22	3.48±0.23	0.001
Dalga-V	5.74±0.46	5.72±0.30	5.38±0.17	0.002
İnterpike latans I-III	2.23±0.30	2.20±0.22	2.01±0.21	0.003
İnterpike latans III-V	2.03±0.47	2.02±0.28	1.90±0.22	>0.05
İnterpike latans I-V	4.26±0.48	4.22±0.31	3.91±0.20	0.001

\*: Kruskal Wallis testi ile

AEİ'ların BSIUP üzerine olan etkilerinin araştırılması ile ilgili çalışmaların çoğunluğu erişkin hastalar üzerinde yapılmış olup, çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (2,3). Bazı yazarlar AEİ'ların BSIUP'yi önemli derecede etkilediklerini, diğer bazı yazarlar da etkilemediklerini bildirmektedirler. Özellikle CBZ ve VPA'nın epileptik hastalarda beyinsapı uyarılmış potansiyelleri anormalliklerine yol açtığını gösteren birçok çalışma bildirilmiştir (1-7). Yüksel ve ark. 1 yıldan daha uzun bir süredir CBZ ve VPA monoterapisi almakta olan hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, CBZ monoterapisi almakta olan hastaların BSIUP dalga I, III, V latansları ve I-V interpike intervallerini kontrol grubuna göre önemli derecede uzamış olarak saptamışlardır. Ancak VPA monoterapisi almakta olan hastaların BSIUP sonuçlarını kontrol grubu ile benzer olarak bildirmişlerdir (13). Zgorzalewicz CBZ ve VPA tedavisi almakta olan epileptik erişkin ve çocuk hastaların BSIUP dalga I, III, V ve I-III interpike latanslarında uzama saptamıştır (9). Verrotti ve ark.nın 58 epileptik çocuk ve erişkin hasta üzerinde yapmış oldukları bir

ilaç uygulanmamış hayvanlar üzerinde yaptıkları deneysel epilepsi modelinde BSIUP'de belirgin bir uzama saptandığını ve bu uzamanın muhtemelen epilepsiye bağlı olduğunu bildirmişlerdir (1). Erdem ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada jüvenil miyoklonik epilepsinin somatosensöriyel uyarılmış potansiyel latanslarında uzamaya, valproik asid tedavisinin ise somatosensöriyel uyarılmış potansiyel amplitüd düşüklüğüne neden olduğu gösterilmiştir (14). Bu nedenle AEİ kullanan epileptik hastalarda BSIUP'deki uzamanın ilaca mı, yoksa hastalığa mı bağlı olduğunu anlamak oldukça zor olabilir (2).

Bizim çalışmamızda valproik asid grubunda ortalama ilaç kullanma süresi 2.30±1.48 yıl, karbamazepin grubunda ise 2.65±1.67 yıldır. Çalışma ve kontrol grupları arasında BSIUP dalga I, III, V ve I-III, I-V interpike latans değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı (p<0.05). Ancak dalga I ve III-V interpike latans değerleri bakımından çalışma ve kontrol grubundaki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05). İkili

karşılaştırmalarda hem VPA hem de CBZ grubundaki hastaların BSİUP dalga I, III, V ve I-III, I-V interpike latans değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olarak saptandı ( $p < 0.05$ ). Ancak BSİUP dalga ve interpike latans değerleri bakımından VPA ve CBZ grubundaki hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Hastalarımızın idiyopatik epilepsiye sahip olmaları ve uzun süre (ortalama 2 yılın üzerinde) antiepileptik ilaca maruz kalmaları BSİUP anormalliklerinin AEİ kullanımına bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

Bazı antiepileptik ilaçların BSİUP dalga anormallikleri yanı sıra, bazı vakalarda işitme kaybına da neden olabildikleri gösterilmiştir (1). Özellikle CBZ ve VPA gibi bazı antiepileptik ilaçların kullanımının işitmede bir azalmaya neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (15,16). Ayrıca Chen ve ark. antiepileptik ilaçların kognitif fonksiyonlar üzerine olan muhtemel etkilerinin ortaya konulmasında beyinsapı uyarılmış potansiyellerinin kullanılabilirliğini bildirmişlerdir (17). Bizim çalışmamızda işitme testi yapılmamasına rağmen, hastaların hiçbirisinde klinik olarak işitme kaybı saptanmadı.

Sonuç olarak uzun süreli AEİ tedavisinin periferik ve santral sinir sisteminde miyelinizasyon veya sinaptik matürasyonu bozarak işitme kaybına ve kognitif fonksiyonlarda anormallığe neden olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle uzun süreli AEİ tedavisi almakta olan hastalar periyodik olarak BSİUP testi ile taranmalı ve anormallik saptanan hastalar işitme ve kognitif fonksiyonlar açısından ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir.

#### Kaynaklar

1. Nekrassov V, Sitges M. Additive effects of antiepileptic drugs and pentylenetetrazole on hearing. *Neurosci Lett* 2006; 406: 276-280.
2. Verrotti A, Trotta D, Cutarella R, Pascarella R, Morgese G, Chiarelli F. Effects of antiepileptic drugs on evoked potentials in epileptic children. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 397-402.
3. Sitges M, Nekrassov V. Acute and chronic effects of carbamazepine, phenytoin, valproate and vinpocetine on BAEP parameters and threshold in the guinea pig. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 420-426.
4. Sundqvist A, Nilsson BY, Tomson T. Valproate

- monootherapy in juvenile myoclonic epilepsy: dose-related effects on electroencephalographic and other neurophysiologic tests. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 91-96.
5. Panagopoulos GR, Thomaidis T, Tagaris G, Karageorgiou CL. Auditory event related potentials in patients with epilepsy on sodium valproate monotherapy. *Acta Neurol Scand* 1997; 96: 62-64.
6. Enoki H, Sanada S, Oka E, Ohtahara S. Effects of high-dose antiepileptic drugs on event-related potentials in epileptic children. *Epilepsy Res* 1996; 25: 59-64.
7. Yüksel A, Sarslan O, Devranoglu K, et al. Effect of valproate and carbamazepine on visual evoked potentials in epileptic children. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 358-361.
8. Jewett DL, Romano MN, Williston JS. Human auditory evoked potentials: possible brain stem components detected on the scalp. *Science* 1970; 167: 1517-1518.
9. Zgorzalewicz M. Bimodal evoked potentials during long-term therapy with conventional or slow release preparations of carbamazepine and valproic acid in children and adolescents with epilepsy. *Neurol Neurochir Pol* 2000; 34 (Suppl 1): 119-128.
10. Garcia Alvarez F, Al-Ghanem R, Cortes BM, Cabrero LC. The application of evoked potentials to evaluative control of continuous spike/wave epilepsy during slow wave sleep. *Neurologia* 1993; 8: 177-179.
11. Mervaala E, Keranen T, Penttila M, Partanen JV, Rjekkinen P. Pattern reversal VEP and cortical SEP latency prolongation in epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26: 441-445.
12. Møller AR, Jannetta PJ. Evoked potentials from the inferior colliculus in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982; 53: 612-620.
13. Yüksel A, Senocak D, Sozuer D, et al. Effects of carbamazepine and valproate on brainstem auditory evoked potentials in epileptic children. *Childs Nerv Syst* 1995; 11: 474-477.
14. Erdem H, Yiğit A, Culcuoğlu A, Mutluer N. Effect of sodium valproate on somatosensory evoked potentials in juvenile myoclonic epilepsy. *Ups J Med Sci* 2001; 106: 197-203.
15. Burkard R, Feldman M, Voigt HF. Brainstem auditory-evoked response in the rat. Normative studies, with observations concerning the effects of ossicular disruption. *Audiology* 1990; 29: 146-162.
16. Armon E, Brown S, Carwile P, Miller CS. Sensorineural hearing loss: a reversible effect of valproic acid. *Neurology* 1990; 40: 1896-1898.
17. Chen YJ, Kang WM, So WC. Comparison of antiepileptic drugs on cognitive function in newly diagnosed epileptic children: a psychometric and neurophysiological study. *Epilepsia* 1996; 37: 81-86.