

Çocukluk çağında dirençli epilepside rufinamid kullanımı

Pınar Yavuz¹, Ceren Günbey^{2,*}, Sevilay Karahan³, İbrahim Öncel², Ülkühan Öztoprak², Gökür Haliloğlu⁴, Dilek Yalnızoğlu⁴

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti, ³Biyoistatistik Doçenti, ⁴Pediyatri Profesörü
*İletişim: cerengunbey06@gmail.com

SUMMARY: Yavuz P, Günbey C, Karahan S, Öncel İ, Öztoprak Ü, Haliloğlu G, Yalnızoğlu G. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye). Use of rufinamide in childhood-onset refractory epilepsy: a single-center experience. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2023; 66: 18-24.

The treatment of refractory childhood epilepsy is difficult to manage with relatively limited medication options. The aim of our study was to evaluate the use and side effects of rufinamide, a new generation antiseizure medication, in the treatment of refractory childhood epilepsy. Seventy-nine (43 M/ 36 F) patients were included in the study, with a median age of 98.6 (1.5-208) months. The most common seizure types were tonic (n=40, 31.3%), tonic-clonic (n=15, 11.7 %) and myoclonic (n=15, 11.7%). Seizures were daily in 89.9% (71) of the patients. The most common etiological factors were structural (n=39, 49.4%) and genetic (n=25, 31.6%). The median follow-up duration was 28.5 (1.5-98.5) months. Twenty-seven (34.2%) patients had $\geq 50\%$ seizure reduction and 3 (3.8%) were seizure free. During follow-up, 8 (10.1%) patients experienced adverse events including rash (n=2), status epilepticus (n=2), sedation (n=2), vomiting (n=2), thrombocytopenia and eudema (n=1), anorexia (n=1). In patients under 4 years of age, 61.5% experienced $\geq 50\%$ seizure reduction and 7.7% were seizure free. Rufinamide is an effective antiseizure medication in the treatment of refractory epilepsy from the age of one year and requires careful monitoring for side effects.

Key words: rufinamide, refractory epilepsy, child, adolescent.

ÖZET: Çocukluk çağında dirençli epilepsi tedavisi kısıtlı ilaç seçenekleri ile yönetimi zor bir konudur. Çalışmamızda yeni nesil ilaçlardan rufinamidin çocukluk çağı dirençli epilepsi tedavisindeki kullanımını ve yan etkilerini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 79 (43 E/ 36 K) hasta dahil edildi ve yaş ortancaları 98.6 (1.5-208) aydı. En sık nöbet tipi tonik (n=40, %31.3), tonik-klonik (n=15, %11.7) ve miyoklonikti (n=15, %11.7). Hastaların %89.9'u (n=71) günlük nöbet geçirmekteydi. Etiyolojide en sık yapısal (n=39, %49.4) ve genetik (n=25, %31.6) nedenler belirlendi. Ortanca izlem süresi 28.5 (1.5-98.5) aydı. Yirmi yedi (%34.2) hastada nöbet kontrolü $\geq 50\%$, 3 (%3.8) hastada ise %100'dü. İzlemde 8 (%10.1) hastada yan etki görüldü; döküntü (n=2), status epileptikus (n=2), sedasyon (n=2), kusma (n=2), trombositopeni ve ödem (n=1), iştahsızlık (n=1). Dört yaş altında %61.5 hastada $\geq 50\%$ nöbet kontrolü ve %7.7 hastada nöbetsizlik sağlandı. Rufinamid bir yaşından itibaren dirençli epilepsi tedavisinde kullanılabilir, yan etkileri açısından dikkatli izlem gerektiren bir antinöbet ilaçtır.

Anahtar kelimeler: rufinamid, dirençli epilepsi, çocuk, adolesan.

Beyindeki kortikal nöronal aktivitenin anormal, aşırı ve eş zamanlı olarak aktivasyonu sonucu ortaya çıkan geçici belirtilere ve/veya bulgulara nöbet denir.¹ Epilepsi ise, 24 saat ara ile ≥ 2 provokasyonsuz (ya da refleks) nöbet, tek

provokasyonsuz (ya da refleks) nöbet sonrası tekrar riskinin $\geq 60\%$ olması ya da epilepsi sendromu tanısının konulması durumuna denir.² Uygun seçilmiş ve etkili dozda 2 ve üzerinde antinöbet ilaç kullanımına rağmen nöbetlerin

devam etmesi 'ilaca dirençli epilepsi' olarak tanımlanır; epilepsi hastalarının %30'unda nöbetler ilaç tedavisine dirençli seyreder.^{2,3} Çocukluk döneminde dirençli epilepsi tedavisi görece kısıtlı ilaç seçenekleri, ilaç yan etkileri, epilepsinin uzun dönem komplikasyonları ve komorbid durumlar gibi birçok faktör nedeniyle dikkatli ve özenli yönetilmesi gereken bir süreci kapsar. Son yıllarda yeni kuşak antinöbet ilaçların kullanıma girmesine rağmen, nöbet kontrolünde anlamlı bir artış gözlenmemiştir.⁴

Dirençli epilepsi tedavisinde kullanılan ilaç seçenekleri arasında yer alan rufinamid (RFM), ilk kez 2004 yılında geliştirilen, 2008 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından 4 yaş ve üstü çocuklarda, 2015 yılında ise 1 yaş ve üstü çocuklarda Lennox-Gastaut sendromu ile ilişkili nöbetlerin ek tedavisinde onaylanan ikinci kuşak antinöbet ilaçtır. Rufinamidin etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. In vitro çalışmalarda, sodyum kanalı üzerine etkili olduğu, sodyum kanalının inaktivitesini uzatarak nöronal hipereksitabiliteyi ve aksiyon potansiyeli yayılımını azalttığı gösterilmiştir. Rufinamid, karaciğerde metabolize edilir, renal yolla atılır ve CYP3A4 enzimlerinin zayıf indükleyicisidir.⁵

Çalışmamızda, çocukluk döneminde dirençli epilepsi tedavisinde RFM'nin etkinliğinin ve yan etki profilinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda dirençli epilepsi tanısı ile 2015-2022 yılları arasında izlenen, 18 yaş ve altındaki çocuk hastalardan RFM başlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı, cinsiyeti, nöbet başlangıç yaşı, nöbet tipi, nöbet etiyolojisi, nöbet sıklığı, elektroensefalografi (EEG) bulguları, daha önce kullandığı ve halen kullanmakta olduğu antinöbet ilaçlar, RFM ile birlikte kullandığı diğer antinöbet ilaç kombinasyonları, RFM kullanım süresi, ilaca bağlı yan etkiler, RFM sonrası nöbet sıklığı, son poliklinik kontrolünde RFM'ye devam edilme durumu ve kesildiyse kesilme nedeni retrospektif olarak hastane bilgi sisteminden taranmıştır. Nöbet tipleri ve etiyolojisi Uluslararası Epilepsi Derneğinin (International League Against Epilepsy-ILAE) önerdiği şekilde sınıflandırılmıştır.⁶

Rufinamid tedavisi ile nöbet sıklığında %50 ve daha fazla azalma olması ilaca yanıt olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analizlerde, sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve median [min-maks] değerler ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenlerin arasında ilişki olup olmadığı ki-kare testi veya Fisher kesin olasılık testi ile belirlenmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul Komisyonu'ndan onay (Onay numarası: 15/381-25) alınmıştır.

Bulgular

Demografik bilgiler

Çalışmaya 79 hasta dahil edildi ve yaş ortancaları 98.6 (1.5-208) aydı. Bir-4 yaş aralığında 13 (%16.5) hasta, ≥ 4 -18 yaş aralığında ise 66 (%83.5) hasta vardı. Hastaların 43'ü (%54.4) erkek, 36'sı (%45.6) kızdı.

Nöbet özellikleri

Nöbet başlangıç yaş ortancaları 90 (22 gün-15 yaş) aydı. Kırk altı (%58.2) hastada jeneralize, 17 (%21.5) hastada fokal ve 16 (%20.3) hastada birden fazla tipte nöbet vardı. ILAE 2017 nöbet sınıflamasının alt gruplarına göre sınıflama yapıldığında, sıklık sırasına göre; 40 (%31.3) hastada tonik, 15'inde (%11.7) tonik-klonik, 15'inde (%11.7) miyoklonik, 10'unda (%7.8) davranış duraksaması, 5'inde (%3.9) spazm, 5'inde (%3.9) atipik absans, 2'sinde (%1.6) klonik, 1'inde (%0.8) hiperkinetik ve 1'inde (%0.8) ise emosyonel nöbet olduğu görüldü.

Rufinamid başlandığı dönemde nöbet sıklığı 71 (%89.9) hastada günlüktü. Bu hastalardan günde 1-5 nöbet geçiren 27 (%34.2), 5-10 nöbet geçiren 12 (%15.2) ve >10 nöbet geçiren 32 (%40.5) hasta vardı. Kalan 8 (%10.1) hastanın nöbetleri haftalık ($n=5$, %6.3) ve aylıktı ($n=3$, %3.8).

Elektroensefalografi bulguları

Rufinamid öncesi interiktal EEG'lerde; 40 (%50.6) hastada jeneralize, 10 (%12.7) hastada fokal epileptik deşarj, 29 (%36.7) hastada ise diğer (multifokal, bilateral bağımsız, bilateral

senkron, normal) bulgular saptandı. İktal EEG bulguları olarak; 13 (%16.5) hastada jeneralize, 7 (%8.9) hastada fokal, 9 (%11.4) hastada diğer (multifokal, bilateral bağımsız, bilateral senkron, normal) bulgular izlenirken, 50 (%63.3) hastada iktal kayıt izlenmedi.

Etiyoloji

Otuz dokuz (%49.4) hastanın epilepsi etiyolojisi yapısal (%25.3'ü sekel, %24.1'i kortikal gelişimsel malformasyon), 21 (%26.6) hastanın genetik (SLC13A, SCN1A, SETD2, CACNA1A, DNAJC5, GRIN2A, VARS2, FGF12, MECP2, SYNGAP1, CYFIB2, DCX ve ZNF142 genlerinde mutasyon, 15q delesyonu) ve 4 (%5.1) hastanın metabolik (Süksinik semialdehit dehidrogenaz eksikliği, Niemann-Pick hastalığı tip C, Nöronal seroid lipofuksinozis tip 5 ve tip 2) olarak sınıflandı. Metabolik etiyolojisi olan 4 hasta genetik/ metabolik etiyoloji altında gruplandı ve toplam 25 (%31.6) hasta genetik etiyoloji başlığında yer aldı. On beş (%19) hasta ise etiyolojisi bilinmeyen olarak sınıflandırıldı.

Rufinamid öncesi tedavi

Rufinamid başlandığında hastalar medyan 3 (1-6) antinöbet ilaç kullanmaktaydı. Hastaların %53.2'si (n=42) 3 antinöbet ilaç kullanıyordu. En sık kullanılan tedaviler; benzodiazepinler (n=60, %75.9), levetirasetam (n=35, %44.3), topiramet (n=34, %43), karbamazepin (n=32, %40.5), valproik asit (n=32, %40.5), lamotrijin (n=28, %35.4), steroid (n=27, %34.2) ve vigabatrin (n=23, %29.1) idi. Rufinamid başlandığında 4 (%5.1) hastada vagal sinir stimülatörü (VNS) mevcuttu. On iki (%15.2)

hastada ketojenik diyet uygulanmıştı ve 2 (%2.5) hasta daha önce rezektif epilepsi cerrahisi (lezyonektomi) geçirmişti.

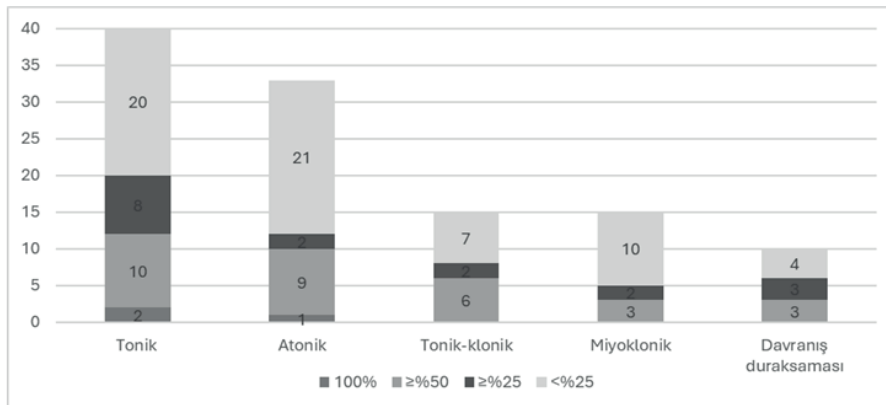
Hastaların demografik ve RFM tedavisi öncesi klinik verileri Tablo I'de gösterilmiştir.

Rufinamid ile izlem

Rufinamid ile birlikte kullanılan ilaç kombinasyonlarında en sık kullanılan ilaçlar; benzodiazepinler (n=70, %88.6), levetirasetam (n=39, %49.4), valproik asit (n=37, %46.8), topiramet (n=24, %30.4), lamotrijin (n=14, %17.7) ve okskarbazepin (n=11, %13.9) idi.

Ortanca izlem süresi 28.5 (1.5-98.5) aydı. Yirmi yedi (%34.2) hasta tedaviye cevap veren gruptaydı ve nöbet sıklığı $\geq$ %50 azalma gösterdi; bu grupta bir (%1.3) hastada $>$ %90 nöbet kontrolü, üç (%3.8) hastada tam nöbet kontrolü sağlandı. Geri kalan 52 (%65.8) hastada nöbet sıklığı $<$ %50 azaldı. Nöbet tipine göre hastaların nöbet yanıtları Şekil 1'de gösterilmiştir. Dört yaş altı hastalara bakıldığında ise $\geq$ %50 nöbet kontrolü 8 hastada (%61.5), nöbetsizlik ise 1 hastada (%7.7) saptandı. Genetik etiyolojisi olan hastaların %24'ünde (n=6), yapısal etiyolojisi olanların %30.8'inde (n=12), bilinmeyen etiyolojisi olanların ise %60'ında (n=9) $\geq$ %50 nöbet kontrolü sağlandı. Hastaların rufinamid tedavisine yanıtları Tablo II'de gösterilmiştir.

İzlemde 8 (%10.1) hastada RFM ile ilgili olduğu düşünülen yan etkiler görüldü. İki (%2.5) hastada döküntü, 2 (%2.5) hastada status epileptikus (n=1, nonkonvülf status epileptikus), 1 (%1.3) hastada kusma, 1 (%1.3) hastada uykuya meyil, 1 (%1.3) hastada uykuya



Şekil 1. Nöbet tipine göre hastaların nöbet yanıtları.

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri ve rufinamid tedavisi öncesi klinik verileri.

Toplam hasta sayısı n (%)	79 (100)
Cinsiyet K	36 (45.6)
E	43 (54.4)
Yaş ortancası, ay (min, maks)	98.6 (1.5- 208)
Nöbet sıklığı, n (%)	
Günlük	71 (89.9)
Günde	
<5	27 (34.2)
5-10	12 (15.2)
>10	32 (40.5)
Haftalık	5 (6.3)
Aylık	3 (3.8)
Nöbet tipi, n (%)	
Fokal	17 (21.5)
Jeneralize	46 (58.2)
Miks	16 (20.3)
Alt nöbet sınıflaması, n (%)	
Tek tip nöbet	36 (45.6)
Farklı tip nöbetler	43 (54.4)
-Tonik	40 (31.3)
-Atonik	33 (25.8)
-Miyoklonik	15 (11.7)
-Tonik-klonik	15 (11.7)
-Davranış duraksaması	10 (7.8)
-Spazm	5 (3.9)
-Atipik absans	5 (3.9)
-Diğer	5 (3.9)
Etiyoloji, n (%)	
Yapısal	39 (49.4)
Genetik	25 (31.7)
Bilinmiyor	15 (19)
Rufinamid başlandığında kullandığı ilaç sayısı, n (%)	
1	3 (3.8)
2	19 (24.1)
3	42 (53.2)
4	12 (15.2)
5	2 (2.5)
6	1 (1.3)

meyil ile birlikte trombositopeni ve ödem, 1 (%1.3) hastada ise iştahsızlık ve kusma saptandı. On bir (%13.9) hastada tedaviye cevap sağlanamaması, 3 (%3.8) hastada ise ilaç temin sorunu nedeniyle RFM kesildi. Toplam 22 (%27.8) hastanın ilacı kesildi. Son kontrol muayenesine göre 57 (%72.2) hastanın RFM'ye devam ettiği görüldü. Son kontrol dönemindeki muayenesinde çalışma grubundaki 79 hastadan 42 (%53.2) hasta 3 ilaç, 24 (%30.4) hasta 4 ilaç, 8 (%10.1) hasta 2 ilaç, 3 (%3.8) hasta 1

ilaç ve 2 (%2.5) hasta 5 ilaç kullanmakta idi. Üçlü ilaç kombinasyonu alan hastaların hepsinin tedavi şemasında RFM yer almıştı.

Nöbetsizlik sağlanan hastaların hepsininin cinsiyeti kızdı. Ancak istatistiksel olarak nöbet sıklığında anlamlı azalma açısından cinsiyetler arası fark saptanmadı. Rufinamid başlandığı nöbet sıklığı, nöbet tipi, etiyoloji ve EEG bulguları ile RFM yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo II. Hastaların rufinamid tedavisine yanıtları.

Nöbet kontrolü*, n (%)		
	<% 50	52 (65.8)
	≥% 50	27 (34.2)
Cinsiyete göre nöbet kontrolü*		
Kız, n (%)		36 (100)
	Var	14 (38.9)
	Yok	22 (61.1)
Erkek, n (%)		43 (100)
	Var	13 (30.2)
	Yok	30 (69.8)
Günlük nöbetlerin sıklığında azalma, n (%)		71 (100)
	Var	23 (32.4)
	Yok	48 (67.6)
Diğer nöbetlerin sıklığında azalma, n (%)		8 (100)
	Var	4 (50)
	Yok	4 (50)
Nöbet tipine göre nöbet kontrolü*, n (%)		
Jeneralize nöbet		46
	Var	15 (32.6)
	Yok	31 (67.4)
Fokal nöbet		17
	Var	6 (35.3)
	Yok	11 (64.7)
Farklı tip nöbetler		16
	Var	6 (37.5)
	Yok	10 (62.5)
Etiyolojiye göre nöbet kontrolü*, n (%)		
Yapısal		39
	Var	12 (30.8)
	Yok	27 (69.2)
Genetik		25
	Var	6 (24)
	Yok	19 (76)
Bilinmeyen		15
	Var	9 (60)
	Yok	6 (40)
Son kontrolde kullandığı ilaç sayısı, n (%)		
	1	3 (3.8)
	2	8 (10.1)
	3	42 (53.2)
	4	24 (30.4)
	5	2 (2.5)

*≥%50 nöbet sıklığında azalma rufinamid ile nöbetler kontrol altında olarak değerlendirildi.

Rufinamidin 1-4 yaş arası çocuklarda kullanımı ile ≥4 yaş çocuklarda kullanımı karşılaştırıldığında nöbet kontrolü sırasıyla %61.5 (n=8) ve %28.8 (n=19) ile küçük yaş grubunda etkinlik daha

yüksek olmakla birlikte istatistiksel fark olmadığı bulundu (p=0.05). Başlangıç rejimindeki ilaçların RFM ile birlikte kullanımının tedavi yanıtı üzerinde anlamlı bir etkisi görülmedi.

Tartışma

Çalışmamızda dirençli epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında yeni nesil ilaçlardan olan RFM'nin etkinliği ve yan etki profili değerlendirildi. Bilgimiz dahilinde, çalışmamız 79 hasta ile ülkemizde çocukluk döneminde RFM'nin etkileri üzerine yapılan en kapsamlı çalışmadır.^{7,8} Çalışmamızda nöbet kontrolü üzerine anlamlı etki kabul edilen ≥ 50 azalma 27 (%34.2) hastada görülmüştür. Tam nöbetsizlik 3 (%3.8) hastada sağlanmıştır. Tam nöbetsizlik sağlanan hastaların ikisi ≥ 4 yaşında tonik nöbetler ile, biri ise < 4 yaşında olup atonik nöbet ile bulgu vermişti; hastaların hepsi kızdı ve ≥ 4 yaş olan bir hastada genetik etiyoloji belirlenmiş, diğer hastalarda etiyoloji belirlenememişti.

Literatürde çocuklarda yapılan çalışmalarda RFM ile nöbetsizlik oranı %2.4-14, nöbet sıklığında ≥ 50 azalma oranı ise %35-62.4 arasında saptanmıştır.⁹⁻¹³ Oesch ve arkadaşları¹¹ 183 çocuğu kapsayan çalışmalarında, çalışmamızla benzer olarak hastaların %35'inde > 50 nöbet sıklığında azalma ve %3.3 nöbetsizlik saptamıştır. Ülkemizde yapılan 38 ve 35 çocuk hastayı kapsayan iki farklı çalışmada ise RFM ile > 50 nöbet sıklığında azalma oranı %47.4 ve %37.1, nöbetsizlik oranı ise %26.3 ve %11.4 ile daha yüksek bulunmuştur.^{7,8} Bu farklılığın RFM başlanan hastaların etiyolojilerinin farklı olmasına veya ilaç başlandıktan sonra izlem süresinin uzunluğuna bağlı olabileceği düşünülebilir. Ayrıca Oesch ve arkadaşları¹¹ çalışmalarında nöbet kontrolünün kızlarda daha iyi olduğunu saptamıştır. Bizim çalışmamızda da nöbetsizlik sağlanan hastaların hepsinin kız olması dikkat çekici olmakla birlikte, istatistiksel olarak nöbet sıklığında anlamlı azalma açısından cinsiyetler arası fark saptanmamıştır. Rufinamidin 1-4 yaş arası çocuklarda kullanımı, ≥ 4 yaş çocuklarda kullanımından daha sonra onaylandığından, erken yaş grubundaki çocuklarda çalışma sayısı görece azdır. Hastalarımızda bu gruba daha ayrıntılı baktığımızda %61.5 oranında anlamlı nöbet kontrolü ve %7.7 oranında nöbetsizlik olduğu görüldü. Literatürde 1-4 yaş arası RFM ile nöbet kontrolü %27.5-50, nöbetsizlik ise %5-26.6 bulunmuştur.¹⁴⁻¹⁷ Bu yaş grubunda nöbet kontrol sonuçları literatür ile benzerdir. Sonuçlarımız, küçük çocuklarda epilepsinin ilaca dirençli seyrettiği durumlarda

RFM seçeneğinin daha erken akla gelmesi gerektiğini desteklemektedir.

Rufinamid başlanmadan önceki nöbet sıklığı, nöbet tipi, etiyoloji ve EEG bulguları ile RFM yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Literatürde özellikle tonik ve atonik nöbetlerde başarı oranı yüksek bulunmuştur.¹⁸

Hasta sayısının görece kısıtlı ve ilaç kombinasyonlarının çok farklı olması ile beraber, başlangıç rejimindeki ilaçların RFM ile olan birlikteliklerinin, RFM ilaç yanıtına da bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İlaç kombinasyonunda en sık kullanılan ilaçlar; benzodiazepinler, levetirasetam, valproik asit, topiramat, lamotrijin ve okskarbazepindi. Ayrıca serimizde, çocukluk çağı dirençli epilepsilerinde bekleneneği gibi, çoklu ilaç tedavisine ek olarak VNS (n=6, %11.4) ve ketojenik diyet (n=10, %12.7) gibi non-farmakolojik tedaviler de beraber uygulanmıştır. Literatürde valproik asit, topiramat, lamotrijin gibi farklı ilaçlar ile kombinasyon halinde kullanılan RFM'nin özellikle klobazam ve diğer yeni nesil antinöbet ilaçlar ile kombinasyonlarının başarılı olduğu gösterilmiştir.¹⁸ Hangi farmakolojik veya non-farmakolojik tedavinin RFM ile daha iyi sinerjistik etki yapacağını anlamak için daha geniş seriler ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastalarımızın %10'unda RFM ile ilişkili olduğu düşünülen (döküntü, kusma, ödem, trombositopeni, iştahsızlık, uykuya meyil, status epileptikus) yan etkiler görüldü. Literatürde RFM ile ilgili bildirilen yan etkiler; kusma, uyku hali, huzursuzluk, sersemlik hissi, iştahsızlık, granülositoz, atonik nöbetlerin şiddetlenmesi, status epileptikus, kabızlık, QT aralığında uzamadır.¹⁹⁻²² Hastalarımızda kardiyak ritm bozukluğu saptanmamıştır. Serimizde döküntü görülen tüm hastalar ve status epileptikus gelişen hastalardan biri 1-4 yaş aralığındaydı. Bu yaş grubunda RFM ve diğer antinöbet ilaç yan etkilerini inceleyen çok merkezli, randomize, açık etiketli yapılan bir çalışmada, RFM'nin bu yaş grubunda görülen ciddi yan etkilerinin diğer antinöbet ilaçlarla benzer sıklıkta olduğu bildirilmiştir.²³

Sonuç olarak RFM bir yaşından itibaren dirençli epilepsi tedavisinde kullanılabilecek, yan etkileri açısından dikkatli izlem gerektiren bir antinöbet ilaçtır. Çocukluk çağında dirençli

epilepside, özellikle seçeneklerin görece sınırlı olduğu erken yaşlarda, farklı etiyojoloji ve nöbet tiplerinde değerlendirilebilecek bir seçenek olarak görülmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma tasarımı: CG, ÜÖ, DY, GH; veri toplama: PY, CG; veri analizi/ yorumlama: SK, İÖ, PY, CG, ÜÖ; yazı taslağı: PY, SK, CG, İÖ, ÜÖ; kaynak taraması: PY; içeriğin eleştirel incelemesi: DY, GH, ÜÖ, CG, PY.

Etik Kurul: Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul Komisyonundan onay (Onay numarası: 15/381-25) alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-472.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475-482.
3. Chung AM, Eiland LS. Use of second-generation antiepileptic drugs in the pediatric population. *Paediatr Drugs* 2008; 10: 217-254.
4. Perucca E, Brodie MJ, Kwan P, Tomson T. 30 years of second-generation antiseizure medications: impact and future perspectives. *Lancet Neurol* 2020; 19: 544-556.
5. Wheless JW, Vazquez B. Rufinamide: a novel broad-spectrum antiepileptic drug. *Epilepsy Curr* 2010; 10: 1-6.
6. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 522-530.
7. Saraçoğlu M, Bozkurt Ö, Duman Ö, Haspolat Ş. Rufinamidin dirençli epilepsi tedavisindeki etkinliğinin araştırılması: Tek merkez deneyimi. *Güncel Tıbbi Araştırmaları Dergisi* 2021; 1: 1-6.
8. Yıldız EP, Hızlı Z, Bektaş G, et al. Efficacy of rufinamide in childhood refractory epilepsy. *Turk J Pediatr* 2018; 60: 238-243.
9. Thome-Souza S, Kadish NE, Ramgopal S, et al. Safety and retention rate of rufinamide in 300 patients: a single pediatric epilepsy center experience. *Epilepsia* 2014; 55: 1235-1244.
10. Kim SH, Eun SH, Kang HC, et al. Rufinamide as an adjuvant treatment in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Seizure* 2012; 21: 288-291.
11. Oesch G, Bozarth XL. Rufinamide efficacy and association with phenotype and genotype in children with intractable epilepsy: a retrospective single center study. *Epilepsy Res* 2020; 168: 106211.
12. Coppola G, Besag F, Cusmai R, et al. Current role of rufinamide in the treatment of childhood epilepsy: literature review and treatment guidelines. *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18: 685-690.
13. Moavero R, Cusmai R, Specchio N, et al. Rufinamide efficacy and safety as adjunctive treatment in children with focal drug resistant epilepsy: the first Italian prospective study. *Epilepsy Res* 2012; 102: 94-99.
14. Kim SH, Kang HC, Lee JS, Kim HD. Rufinamide efficacy and safety in children aged 1-4 years with Lennox-Gastaut syndrome. *Brain Dev* 2018; 40: 897-903.
15. Grosso S, Coppola G, Dontin SD, et al. Efficacy and safety of rufinamide in children under four years of age with drug-resistant epilepsies. *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18: 641-645.
16. Tanritanir A, Wang X, Loddenkemper T. Efficacy and tolerability of Rufinamide in epileptic children younger than 4 years. *J Child Neurol* 2020; 36: 281-287.
17. Caraballo RH, Pocięcha J, Reyes G, et al. Rufinamide as add-on therapy in children with epileptic encephalopathies other than Lennox-Gastaut syndrome: a study of 34 patients. *Epilepsy Behav* 2020;108: 107074
18. Sankar R, Chez M, Pina-Garza JE, et al. Proposed anti-seizure medication combinations with rufinamide in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: narrative review and expert opinion. *Seizure* 2023; 110: 42-57.
19. Bektaş G, Çalışkan M, Aydın A, et al. Aggravation of atonic seizures by rufinamide: a case report. *Brain Dev* 2016; 38: 654-657.
20. Operto FF, Verrotti A, Marrelli A, et al. Cognitive, adaptive, and behavioral effects of adjunctive rufinamide in Lennox-Gastaut syndrome: a prospective observational clinical study. *Epilepsy Behav* 2020;112: 107445.
21. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Shirasaka Y, Takayama R, Takano H, Iyoda K. Long-term safety and seizure outcome in Japanese patients with Lennox-Gastaut syndrome receiving adjunctive rufinamide therapy: an open-label study following a randomized clinical trial. *Epilepsy Res* 2016; 121: 1-7.
22. Ide M, Kato T, Nakata M, et al. A granulocytosis associated with rufinamide: a case report. *Brain Dev* 2015; 37: 825-828.
23. Arzimanoglou A, Ferreira J, Satlin A, et al. Evaluation of long-term safety, tolerability, and behavioral outcomes with adjunctive rufinamide in pediatric patients (≥ 1 to < 4 years old) with Lennox-Gastaut syndrome: final results from randomized study 303. *Eur J Paediatr Neurol* 2019; 23: 126-135.