The Effect of Levetiracetam Therapy on the Autonomous Nerve System in Epilepsy Patients

Epilepsi Hastalarında Levetirasetam Tedavisinin Otonom Sinir Sistemi Fonksiyonları Üzerine Etkileri

Levetirasetam / Levetiracetam

Kazım Ekmekçi, Yaşar Altun, Yener Tümay, Yaşar Özkul
Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Şanlıurfa, Türkiye

Bu çalışma EFNS 2012 Kongresinde poster olarak sunulacaktır.

Özet

Amaç: Levetirasetam monoterapisi kullanan epilepsi hastaları ile ilaç kullanmayan sağlıklı insanlarda otonom sinir sistemi testlerini karşılaştırarak, levetirasetamın bazı otonomik fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırmaktır. Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya parsiyel epilepsi tanılı, levetirasetam kullanan 41 hasta alındı. Kontrol grubu, epilepsisi olmayan, sağlıklı ve gönüllü 35 kişiden seçildi. Hasta ve sağlıklı gruplara otonom sinir sistemi fonksiyonlarının değerlendirilmesi için RR interval varyasyonu (RRIV), Valsalva ve Tilt testleri uygulandı. Bulgular: Hastalardaki RRIV, Valsalva ve Tilt testi bulguları ile kontrol grubu karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). Ayağa kalkma ile postürel kan basıncı değişikliğinin sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi (p>0.05). Tartışma: Levetirasetam kullanan epilepsi hastalarında kalp hızı ve kan basıncı cevapları üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını gösteren bulgular elde edildi.

Anahtar Kelimeler

Levetirasetam; Kalp Hızı Değişkenliği; RR İnterval Varyasyon

Abstract

Aim: It was aimed to research the effects of levetiracetam on some autonomic functions by comparing autonomous nerve system tests in epilepsy patients using levetiracetam monotherapy with the tests of the healthy volunteers who don't use drug. Material and Method: Fourty-one patients diagnosed with partial epilepsy using levetiracetam were included in this study. Control group was selected from 35 healthy volunteers who don't have epilepsy. RR interval variation (RRIV), valsalva, and tilt tests were applied to patient and control groups in order to assess the autonomous nerve system functions. Results: No statistically-significant differences were found in the results of RRIV, valsalva, and tilt tests in patients in comparison with the control group (p>0.05). No statistical significances weren't also observed when the results of upright position and the postural blood pressure changes were compared with the control group (p>0.05). Discussion: Our findings had shown that using levetiracetam therapy had no effect on the responses of heart rate and blood pressure in epilepsy patients.

Keywords

Levetiracetam; Heart Rate Variability; RR Interval Variation

DOI: 10.4328/JCAM.1208 Received: 12.07.2012 Accepted: 16.08.2012 Printed: 01.01.2014 J Clin Anal Med 2014;5(1): 55-58
Corresponding Author: Yaşar Altun, Özel Siirt Hayat Hastanesi, 56100 Siirt, Türkiye.
T.: +905052026678 E-Mail: Yasaraltun02@gmail.com

Giriş

Otonom sinir sistemi (OSS) gastrointestinal motilite ve salgı, mesanenin boşaltılması, terleme ve vücut ısısı, kan basıncı gibi birçok visseral faaliyetlerin kontrolünü içermektedir [1]. Epileptik nöbetler kan basıncı ve kalp hızı değişkenliği gibi otonomik disregülasyon ile ilişkili olabilir [2-3].

Epilepsi hastalarında görülen ölümlerin %7.5-17'si ani beklenmedik ölümler olabildiği bildirilmiştir [4]. Epilepsi hastalarında ani beklenmedik ölümlerin (EABÖ) epilepsi hastası olmayanlara göre 40 kat daha fazla gözlendiği bildirilmiştir [5]. EABÖ ile OSS'deki bir fonksiyon bozukluğunun ilişkili olduğu [6-7] düşünülmekle beraber bu konu yeterince açıklanamamıştır. OSS aktivitesindeki değişiklikler ile kardiyak mortalite arasında da ilişki olduğu bildirilmiştir [8]. Antiepileptik ilaç (AEİ)'lardan karbamazepinin (KBZ) OSS sempatik tonusunu [9] ve aritmi riskini [10] arttırdığı, fenitoinin ise kardiyak sempatik sinirlerin hiperaktivasyonunu deprese ettiği bildirilmiştir [11,12].

Bu çalışmanın amacı levetirasetam (LEV) monoterapisi kullanan parsiyel epilepsi hastaları ile ilaç kullanmayan sağlıklı insanlarda OSS testlerinin karşılaştırmasını yaparak, LEV'in otonomik fonksiyonlar üzerine etkilerinin olup olmadığının araştırılmasıdır. LEV'in monoterapide kullanılmaya başlanmasından sonra otonom fonksiyonlar üzerindeki etkileri ile ilgili literatürde herhangi bir bilgiye rastlanmadı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya, Ocak 2009 ile Şubat 2010 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji polikliniğine başvuran parsiyel epilepsi tanılı ve daha önce herhangi bir AEİ almayan ve en az 3 ay LEV kullanan 41 hasta dahil edildi. Kontrol altına alınamayan, sık aralıklarla nöbet geçiren, primer jeneralize epileptiform aktivitesi olan, son 72 saat içinde (interiktal dönem) nöbet geçirenler, epilepsi dışında diğer sistemlere ait önemli bir hastalığı olanlar, 16 yaşından küçük olanlar, mental retarde olanlar, kafa travması, intrakranial malformasyon ve epilepsi nedeni olabilecek diğer hastalığı olanlar ve OSS'yi etkileyecek ilaç kullananlar çalışmaya dâhil edilmedi. Kontrol grubu, epilepsisi olmayan, sağlıklı ve gönüllü 35 kişiden seçildi. Hasta ve sağlıklı gruplara OSS fonksiyonlarını değerlendirmek için RR interval varyasyonu (RRIV), Valsalva ve Tilt testleri uygulandı. Bu çalışma için yerel etik kurul onayı alındı ve çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı gönüllülerden onam formları alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların anamnezleri alındıktan sonra, fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Hastaların anamnez ve klinik bulguları göz önüne alınarak nöbet tipi, epilepsinin başlangıç süresi, ortalama nöbet sayısı belirlendi. Hastaların epilepsi tanısı alma süreleri 3 ay ile 10 yıl arasında değişiyordu. Rutin kan incelemeleri, elektroensefalografi, bilgisayarlı beyin tomografisi veya beyin manyetik rezonans görüntüleme incelemeleri yapıldı. Çalışmaya katılanların sessiz sakin bir ortamda yatar konumda en az 20 dakika dinlenmesi sağlandı. Kayıtlama kliniğimizdeki Dantec Keypoint (Denmark) V5-11 marka EMG cihazı ile yapıldı. Kalp hızı değişkenlik inceleme ve değerlendirmeleri makinenin hazır interval programıyla yapıldı. Elde edilen değerler, Stalberg ve Nogues'un çalışmasının sonuçları olan ve programda kayıtlı olan yaşa ve cinse göre düzenlenmiş değerlerle karşılaştırıldı. Bu program çalışmamızdaki her bireyin yaş ve cinsine göre düzenlenmiş olan normal limitleri otomatik olarak gösteriyordu. Kayıtlamada Ag/AgCl disk elektrotlar kullanıldı ve aktif elektrot kalp üstüne medioklavikuler hattın 2 cm altına, referans elektrot sol el bileğinin iç kısmına, toprak elektrot ise sağ el bileğinin iç kısmına konuldu. Tüm olgularda normal soluk alıp vermeyle değişen kalp hızı cevabı 60 saniye kayıtlandı, ortalama R-R mesafesi değeri makine tarafından otomatik olarak hesaplandı. Valsalva ile değişen kalp hızı oranı incelemesinde olgulara valsalva manevrasıyla kalp atım hızları saptanarak cihaz tarafından hesaplandı [13]. Ortostatik kan basıncı cevapları ölçüldü [14]. Sonuçlar sistolik kan basıncı farkı (SKBF) ve diastolik kan basıncı farkı (DKBF) şeklinde kaydedildi.

Çalışmada elde edilen tüm değerler ortalama ±standart sapma olarak verildi. Grupların karşılaştırılmasında Fischer'in Chi-Squhare testi ve bağımsız T testleri kullanıldı. P<0.05'in altında olması istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza yaş ortalaması 26,07±7,42 (min 17-max 45), 22'si erkek 19'u bayan olan 41 levetirasetam monoterapisi kullanan parsiyel epilepsili hasta ve yaş ortalaması 25,31±7,35 (min 16-max 45), 20'si erkek 15'i bayan olan 35 sağlıklı birey dâhil edildi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

LEV kullanan hastalarımızın kalp hızı değişkenlik (KDH) değerlerinin (RR-İnterval varyasyonu: 1,51±0,50, Valsalva testinde: 1,30±0,13, Tilt testinde: 1,19±0,03) kontrol grubu kalp hızı değişkenlik değerlerine (RR-İnterval varyasyonu: 1,54±0,50, Valsalva testinde: 1,35±0,14, Tilt testinde: 1,25±0,06) göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalma olduğu gözlendi. Ayağa kalkma ile postürel kan basıncı değişikliğinin sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi.

Hasta ve kontrol grubunda otonomik test sonuçları karşılaştırıldığında genel olarak aralarında fark yoktu (Tablo 1).

Hasta ve kontrol grubunda otonomik test parametrelerinin ortalama değerleri karşılaştırıldığında genel olarak aralarında fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun otonomik test sonuçlarının normal ve patolojik limitlerde olanların sayısı

	Hasta		Kontrol		
	Normal	Patolojik	Normal	Patolojik	P
Normal Soluma	39	2	35	0	0.49
Derin Soluma	36	5	34	1	0.20
Valsalva	33	8	33	2	0.09
Tilt	35	6	33	2	0.27
Sistolik kan basıncı farkı	38	3	35	0	0.24
Diastolik kan basıncı farkı	35	6	34	1	0.11

(Chi-Square)

Tartışma

Epilepsili hastalardaki mortalite kısmen epileptik nöbetlerle ilişkili olarak intihar, kazalar nedeniyledir ve genel popülasyondan ortalama 2-3 kat daha fazladır [4-15]. Epilepsili hastalarda kalp hızı, kan basıncı ve diğer otonomik fonksiyonlardaki iktal değişiklikler detaylı olarak tanımlanmıştır [16]. Delamont ve ark. [17]

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun otonomik test parametrelerinin ortalama değerleri

	Hasta	Kontrol	P
Normal Soluma	22.97+1.37	23.65+1.46	0.73
Derin Soluma	32.78+1.68	35.62+2.56	0.34
R-R İnterval Variation	1.51+0.08	1.54+0.07	0.78
Valsalva	1.30+0.02	1.35+0.024	0.09
Tilt	1.19+0.03	1.25+0.06	0.43

(Student t test)

epilepsi hastalarında kardiyak parasempatik aktivite indeksini araştırmışlardır. Sekonder jeneralize tonik klonik nöbetlerden önce parasempatik hiperaktiviteyi destekleyen bulgular olduğunu öne sürmüşlerdir. Kardiyovasküler otonomik regülasyondaki muhtemel interiktal değişiklikler hakkında çok az şey bilinmektedir [18]. Gösterilen interiktal otonomik değişiklikler arasında en çok sempatik kardiyovasküler tonusta artış tanımlanmıştır [19-20]. Klinik çalışmalar, epilepsili hastalarda interiktal dönemde otonomik kardiyovasküler regülasyonun değiştiğini göstermekle birlikte, kardiyovasküler cevaplarda gözlenen azalmanın epilepsi ve interiktal deşarjlara ya da antiepileptiklerle tedaviye bağlı olup olmadığı konusu da tartışmalıdır [21]. Ayrıca nöbet kontrolü, hastalık süresi gibi çeşitli klinik faktörlerin epilepsili hastalarda otonomik kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olup olmadığını araştıran çalışmaların sonuçları da tartışmalıdır [22]. Bu konuda epilepsili hastalarda yapılan çalışmalar Tablo 4'te özetlenmiştir. Ronkainen ve ark. [22] temporal lop epilepsisinin gece boyunca daha belirgin olan KHD'de azalma olduğu ve KHD'nde belirlenen bu azalmanın herhangi bir AEİ tedavisi ile ilişkili olmadığını öne sürmüştür.

Fenitoin gibi AEİ'ın çeşitli çalışmalarda kardiyovasküler regülasyonu değiştirdiği bildirilmiştir [9-11]. KBZ santral ve periferik sinirlerin iletim hızını yavaşlatarak otonomik fonksiyonları değiştirebilir [23-24]. Persson ve ark. [25] yeni tanı almış ve tedavi alamayan epilepsi hastalarında KBZ'nin hem parasempatik hem de sempatik fonksiyonları baskıladığını bildirmişlerdir. AEİ'ın OSS fonksiyonlarını bozmayıp tam tersine olumlu yönde katkılarınının olduğunu bildiren yayınlarda mevcuttur. Lossius ve ark. [26] nöbeti olmayan ve monoterapi şeklinde ilaç kullanan epilepsi hastalarında AEİ'ların yavaş kesilmesi sonucunda sempatik ve parasempatik fonksiyonlarda artma gözlendiğini belirtmişlerdir. Berilgen ve ark. [27] antiepileptik tedaviyle nöbet kontrolü sonrasında parsiyel epilepsi hastalarında sempatik disfonksiyonun onarıldığını öne sürmüşlerdir. Yine Hallioğlu ve ark. [28] AEİ ile nöbet kontrolünün, epilepsili hastalarda görülen kardiyak otonom fonksiyon bozukluklarını azalttığı belirtilmiştir.

Epilepsi tedavisinde kullanılan yerleşmiş AEİ'lar dışında yeni kuşak AEİ'lardan biri olan LEV'in monoterapide kullanılmaya başlanmasından sonra otonom fonksiyonlar üzerindeki etkileri ile ilgili literatürde herhangi bir bilgiye rastlamadık. Biz bu çalışmamızda, aralarında istatistiksel olarak yaş ve cinsiyet farkı bulunmayan, LEV kullanan epilepsili hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna kardiyovasküler testler uygulayarak LEV'in otonomik fonksiyon üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Bu testlerin otonomik fonksiyon bozukluğunun belirlenmesinde değeri kanıtlanmış olup kliniklerde yaygın olarak kullanılmaktadır [29-30]. LEV kullanan epilepsili hastalarımızın KHD değerlerinin kontrol grubu KHD değerleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ayağa kalkmaya postürel kan basıncı değişikliğinin ölçümü (ortalama SKBF ve DKBF) sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da istatiksel olarak anlamlılık gözlenmedi. Devinsky ve ark. [9] monoterapi şeklinde KBZ kullanan 17 hastada normal ve derin solunumda kalp hızı değişimini, valsalva manevrasını ve izometrik egzersiz testini çalışmışlar ve izometrik egzersiz testinde, KBZ kullanan grup, kontrollerle karşılaştırıldığında kan basıncında daha az artış göstermiştir; bu durum sempatik yanıtta bir azalma olduğunu düşündürmüştür. RRIV yanıtında KBZ alan grupta azaldığı gözlenmiştir; bu da parasempatik yanıtta bir azalma olduğunu düşündürmüştür. Bizim çalışma-

Tablo 3. Epilepsili hastalarda yapılan otonomik testler ile ilgili çalışmalar

Çalışma	Hasta grubu	Metod	Sonuçlar
Devinsky ve ark. (9)	Monoterapi şeklinde KBZ kullanan epilepsi hastaları	Derin solunumda kalp hızı değişimi Valsalva manevrası İzometrik egzersiz testi	RRIV yanıtında KBZ alan grupta azaldığı gözlendi; bu da parasempatik yanıtta bir azalma olduğunu düşündürmektedir. KBZ kullanan hastalarda kan basıncı daha az artış göstermiştir.
Isojarvi ve ark. (11)	37 yeni tanı almış 47 uzun dönemdir AEİ alan	Normal solunum, derin solunum, valsalva manevrası	Hasta ve kontrol grubu arasında fark yok. Sempatik ve parasempatik sistemde disfonksiyon tespit edildi.
Delamont ve ark. (17)	Sekonder jeneralize tonik klonik nöbet Kompleks parsiyel nöbetlerde	Kardiak parasempatik aktivite indeksi	Nöbet öncesi normal değerlerin üstünde ve anlamlı sonuç Nöbet öncesi ve sonrasında fark yok
Ronkainen ve ark. (22)	Temporal lop epilepsisi	24 saat EKG kaydı Kalp Hızı Değişkenliği(KDH)	KHD'nde azalma ve bu azalmanın AEİ ile ilişkili olmadığı tespit edildi.
Persson ve ark. (25)	AEİ almayan ve yeni tanı almış epilepsi hastaları	Parasempatik, sempatik test	KBZ'in Parasempatik ve sempatik fonksiyonları baskıladığı tespit edildi.
Lossius ve ark. (26)	Nöbeti olmayan ve monoterapi şeklinde ilaç kullanan epilepsi hastaları	Parasempatik, sempatik test	AEİ'ların yavaş kesilmesi sonucunda sempatik ve parasempatik fonksiyonlarda artma gözlendi
Berilgen ve ark. (27)	23 Jeneralize ep Parsiyel ep.	RRIV değerleri Derin soluma RRIV	Kontrol grubuna göre p< 0.01 Kontrol grubuna göre p< 0.05 AEİ ile nöbet kontrolü sonrasında sempatik disfonksiyon onarılmaktadır.
Hallioğlu ve ark. (28)	Epilepsili hastalar	Parasempatik, sempatik test	AEİ ile nöbet kontrolünün kardiyak otonom fonksiyon bozukluklarını azaltmaktadır.
Bizim çalışmamız	Monoterapi şeklinde LEV kullanan parsiyel epilepsi hastaları	kardiovasküler testler	LEV KBZ'e göre otonom fonksiyonlar üzerindeki etkileri daha azdır. LEV kalp hızı ve kan basıncı cevapları üzerinde etkisizdir. AEİ ile nöbet kontrolünün kardiyak otonom fonksiyon bozukluklarını azaltmaktadır.

mızı benzer testler kullanarak yapılan bu çalışma ile karşılaştıracak olursak LEV'in KBZ'e göre otonom fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin daha az olduğu gözlenmektedir. Güncel bir çalışmada 500-1000 mg LEV verilmesi sonrası sağlıklı kişilerde QT aralığında bir değişiklik yapmadığı bulunmuştur [31]. Bizim sonuçlarımız, AEİ olarak LEV monoterapisinin kalp hızı ve kan basıncı cevapları üzerinde olumsuz etkisinin olmadığını gösterir.

Epileptik hastalardaki interiktal dönem boyunca gelişen otonom disfonksiyonlardan epileptojenik deşarjlar sorumlu tutulmuştur. Nöbetler tekrarlama eğilimi kazandıklarında uzun dönemde nörokardiyak sistemde daha fazla nöral anormallikleri indükleyebildikleri gösterilmiştir [32]. Berilgen ve ark. [27], Hallioğlu ve ark. [28] yapmış olduğu çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda AEİ ile nöbet kontrolünün, epilepsili hastalarda görülen kardiyak otonom fonksiyon bozukluklarını azalttığı veya onardığı yönündeki bulguları da desteklemektedir.

Epilepsinin kendisinin ve AEİ'ların kardiovasküler otonom düzenleme üzerine etkisi, ani ölüm riski altındaki epilepsi hastalarında OSS fonksiyonlarının değerlendirilmesini önemli hale getirmektedir.

Sonuç olarak LEV kullanan epilepsi hastalarında kalp hızı ve kan basıncı cevapları üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını tespit ettik. Ayrıca epilepsili hastalarda otonomik kardiyovasküler disfonksiyon ve bununla ilişkili faktörleri araştırmak üzere, daha fazla hasta sayısı ile yapılmış ve daha homojen hasta gruplarını içeren çalışmalara ihtiyacın olduğu da bilinmelidir.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Aminoff MJ. Autonomic dysfunction in central nervous system disorders. Curr OpiNeurol Neurosurg 1992;5(4):482-6.
2. Nei M, Ho RT, Sperling MR. EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. Epilepsia 2000;41(5):542-8.
3. Opherk C, Coromilas J, Hirsch LJ. Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. Epilepsy Res 2002;52(2):117-27.
4. O'Donoghue M.F, Sander JWAS. The mortality associated with epilepsy, with particular reference to sudden unexpected death: a review. Epilepsia 1997;38(Suppl. 11):1-66.
5. Annagers JF, Coan SP. SUDEP: overview of definitions and review of incidence date. Seizure 1999;8(6):347-52.
6. Wannamaker BB. Autonomic nervous system and epilepsy. Epilepsia 1985;26(Suppl.1):31-9.
7. Schraeder P, Lathers CM.. Paroxysmal autonomic dysfunction, epileptogenic activity and sudden death. Epilepsy Res 1989;3(1):55-62.
8. Schwartz, PJ. The autonomic nervous system and sudden death. Eur Heart J 1998;19(Suppl G):72-80.
9. Devinsky O, Perrine K, Theodore WH. Interictal autonomic nervous system function in patients with epilepsy. Epilepsia 1994;3(1):199-204.
10. Herzberg L: Carbamazepine and bradycardia. Lancet 1978;20(1):1097-8.
11. Isojarvi JT, Ansakorpi H, Suominen K, Tolonen U, Repo M, Myllyla VV. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with epilepsy. Epilepsia 1998;39(4):420-6.
12. Lathers CM, Schraeder PL. Autonomic dysfunction in epilepsy:characterization of autonomic cardiac neural discharge associated with pentylenetetrazol- induced epileptogenic activity. Epilepsia 1982;23(6):633-47.
13. Stalberg, E, Nogue MA. Automatic Analiysis of Heart Rate Variations 1-2. Muscle Nerve 1989;12(12):993-I008.
14. Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Jankovic J. Neurology in clinical practice. The neurological disorders. The Epilepsies. Fourth Ed. Butterworth-Heienemann 2004; 1953-92.
15. Ficker DM, So EL, Shen WK, Annegers JF, O'Brien PC, Cascino GD at al. Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. Neurology 1998;51(5):1270-4.
16. Blumhardt LD, Smith PE, Owen L. Electrocardiographic accompaniments of temporal lobe epileptic seizures. Lancet 1986;1(8489):1051-6.
17. Delamont RS, Julu PO, Jamal GA. Changes in a measure of cardiac vagal activity before and after epileptic seizures. Epilepsy Res 1999;35(2):87-94.
18. Ansakorpi H, Korpelainen JT, Huikuri HV, Tolonen U, Myllyla VV, Isojarvi JI. Heart rate dynamics in refractory and well controlled temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72(1):26-30.
19. Faustmann PM, Ganz RE. Central cardio-autonomic disorganization in interictal states of epilepsy detected by phase space analysis. Int J Neurosci 1994;78(1-2):43-7.
20. Frysinger RC, Engel J, Harper RM. Interictal heart rate patterns in partial seizure disorders. Neurology 1993;43(10):2136-9.
21. Tomson T, Ericson M, Ihrman C and Lindblad LE. Heart rate variability in with epilepsy. Epilepsy Research 1998;30(1):77-83.
22. Ronkainen E, Ansakorpi H, Huikuri HV, Myllyla VV, Isojarvi JIT, Korpelainen JT. Suppressed circadian heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76(10):1382-6.
23. Traccis S, Monaco F, Sechi GP; Moglia A, Mutani R. Long-term therapy with carbamazepine: effect on nerve conduction velocity. Eur Neurol 1983;22(6):410-6.
24. Mervaala E, Keranen T, Tiihonen P, Riekkinen P. The effects of carbamazepine and sodium valproate on SEPs and BAEPs. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1987;68(6):475-8.
25. Persson H, Ericson M, Tomson T. Carbamazepine affects autonomic cardiac control in patients with newly diagnosed epilepsy. Epilepsy Research 2003;57(1):69-75.
26. Lossius MI, Erikssen JE, Mowinckel P, Gulbrandsen P, Gjerstad L. Changes in autonomic cardiac control in patients with epilepsy after discontinuation of antiepileptic drugs: a randomized controlled withdrawal study. Eur J Neurol 2007;14(14):1022-8.
27. Berilgen MS, Sari T, Bulut S, Mungen B. Effect of epilepsy on autonomic nervous system and respiratory function tests. Epilepsy Behavior 2004;5(4):513-6.
28. Hallioğlu O, Okuyaz C, Mert E, Makharoblidze K. Effects of antiepileptic drug therapy on heart rate variability in children with epilepsy. Epilepsy Research 2008;79(1):49-54.
29. Lathers CM. and Schraeder PL. Review of Autonomic dysfunction, cardiac arrhythmias, and epileptogenic activity. J Clin Pharmacology 1987;27(5):346-56.
30. Liveson JI. and Ma DM. Laboratory Reference for Clhlical Neurophysiology. Philadelphia, Davis 1993:pp.401-4.
31. Hulhoven R, Rosillon D, Bridson WE, Meeus MA, Salas E, Stockis A. Effect of levetiracetam on cardiac repolarization in healthy subjects: a single-dose, randomized, placebo- and active-controlled, four-way crossover study. Clin Ther 2008;30(2):260-70.
32. Naritoku DK, Casebeer DJ, Darbin O. Effects of seizure repetition on postictal and interictal neurocardiac regulation in the rat. Epilepsia 2003;44(7):912-6.