

Politerapi Kullanan Epilepsi Hastalarının Monoterapi Kullanan Hastalardan Farklılıkları

Differences between Epilepsy Patients Under Politherapy and Epilepsy Patients Under Monotherapy

Özgür BİLGİN TOPÇUOĞLU¹, Kadriye AĞAN², İpek MİDİ², Canan AYKUT BİNGÖL³

¹Nöroloji, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

²Nöroloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

³Nöroloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Yeditepe Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı politerapi altındaki (birden fazla antiepileptik kullanan) epilepsi hastalarının demografik, klinik, nörolojik muayene ve görüntüleme sonuçlarının incelenerek politerapi ihtiyacına eşlik eden faktörlerin belirlenmesidir.

Hastalar ve Yöntem: Marmara Üniversite Hastanesi Epilepsi polikliniğinde takipli 785 epileptik hastanın dosyası retrospektif olarak taranıp, hazırlanan formlar doldurulmuştur. Hastalar monoterapi ya da politerapi kullanmalarına göre gruplanmıştır. İki grup demografik veriler, klinik özellikler, nörolojik muayene ve görüntüleme sonuçları açısından Student-t ve ki-kare testleri ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Politerapi kullanan hasta grubunda öyküde kraniyotomi, intrakraniyal tümör, basit parsiyel nöbet ve konvülsif status epileptikus, nörolojik muayenede patolojik bulgu görülmesi, EEG, kranial görüntüleme (MR/BT) ve SPECT’de patoloji saptanması monoterapi kullanan hasta grubundan daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Politerapi epilepsi tedavisinde önemli bir basamaktır. Ancak ilaç-ilaç etkileşimi olasılığı ve artan ilaç yan etkileri nedeniyle ilk seçenek olarak kabul edilmemektedir. Politerapi kullanacak hastaların monoterapi ile nöbetleri kontrol altına alınabilen hastalardan farklılıkların belirlenmesi, politerapi ihtiyacının tedavinin öncesinde tahmin edilmesi açısından faydalı olacaktır. (*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2012;25:123-7*)

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Politerapi, Etiyoloji

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate demographical variables, clinical features, neurological examination and cranial imaging results which cause or determine the necessity for politherapy treatment in epilepsy patients.

Patients and Methods: The patient files of 785 epileptic patients were followed by Marmara University Epilepsy Outpatient Clinic were scanned retrospectively and a questionnaire was filled in for each file. Patients were grouped as monotherapy or politherapy, considering the number of antiepileptics they used. The demographical variables, clinical features, neurological examination and imaging results of the two groups were compared. The results were analyzed by Student's-t test and chi-square tests.

Results: A history of craniotomy and intracranial tumors is more frequent in politherapy patients. Also, simple partial seizure, convulsive status epilepticus, pathological neurological examination findings, abnormal EEG, cranial imaging (MRI/CT) and SPECT results were found to be higher in politherapy patients.

Conclusion: Politherapy is an important step in epilepsy treatment. However, because of drug-drug interactions and drug side effects it is not the first choice. Determining the differences between patients who use politherapy and monotherapy will help recognizing the clinical data which may lead to politherapy need. (*Marmara Medical Journal 2012;25:123-7*)

Key Words: Epilepsy, Politherapy, Etiology

Giriş

Epilepsi geçici, tekrarlayıcı ataklarla tanımlanan davranışsal ve elektrofizyolojik bozulmalarla karakterize bir hastalıktır. İnsidansı yılda 100.000'de 40, tahmini prevalansı 1000'de 7-10'dur^{1,2}. Epilepsi tedavisinde hedef, hastalarda minimum yan etki ile maksimum nöbet kontrolü sağlamaktır. Bu hedef için de monoterapi altın standart olarak kabul edilmektedir. Hastaların %47'sinde ilk reçete edilen antiepileptik ilaç (AEI) ile nöbet kontrolü sağlanırken, kalanların %13'ünde ikinci monoterapi ajanı ile nöbetler kontrol altına alınabilmektedir^{3,4}. Bunların dışındaki yaklaşık %40 hasta ise refrakter kabul edilmekte ve politerapi, epilepsi cerrahisi, vagal sinir stimülasyonu (VSS) için aday olmaktadır⁵. İkinci bir monoterapi ajanının başarısız olmasıyla başlayan refrakter epilepsi sürecinde ilk tercih çoklu ilaç kullanımı olacaktır. Politerapi alan epileptik hastaların özelliklerinin belirlenmesi refrakter epilepsi sürecinin başlangıcında olabilecek hastaların özelliklerinin belirlenmesi açısından önemli olabilir. Bu araştırmada politerapi kullanan hastaların özelliklerinin belirlenmesi amacıyla politerapi ve monoterapi alan epilepsi hastaları karşılaştırılmıştır.

Hastalar ve Yöntem

Çalışma için Marmara Üniversite Hastanesi Epilepsi Polikliniğinde 1997- 2006 yılları boyunca takip edilmiş olan 785 epileptik hastanın dosyaları retrospektif olarak taranarak daha önceden hazırlanmış bir sorgulama formu doldurulmuştur. Hastaların dosya bilgileri, kranial görüntülemeleri (Magnetik Rezonans (MR)/Bilgisayarlı Tomografi (BT)) ve Elektroensefalografi (EEG) incelemeleri değerlendirilmiştir.

Araştırma grubunda ilaç kullanmayan hasta sayısı 87 (%11) olarak bulunmuştur. Yediyüz seksenbeş kişilik toplam hasta sayısından antiepileptik tedavi kullananların sayısı 698'dir (%89).

Tek antiepileptik ile nöbet kontrolü sağlanan hasta sayısı 481 (%61,3) bulunmuştur. Bu hastalar monoterapi grubu olarak kabul edilmiştir ve grup 1 olarak isimlendirilmiştir. İki antiepileptik kullanan 166 hasta ile 3 veya daha fazla (4 ya da 5) antiepileptik kullanan 51 hasta politerapi grubu olarak sınıflandırılmış ve toplam 217 hastadan oluşan bu grup, grup 2 olarak isimlendirilmiştir.

Hastalardan bilgi almak üzere hazırlanmış formda kafa travması, febril konvülsiyon, kraniyotomi, ailede epilepsi öyküsü, eşlik eden diğer nörolojik hastalıklar, psikiyatrik komorbidite, geçirilmiş santral sinir sistemi enfeksiyonu, perinatal risk faktörleri (zor doğum, perinatal asfiksi, intauterin anomaliler), eşlik eden sistemik hastalıklar, inme, intrakranial tümör, arteriovenöz malformasyon (AVM), mezial temporal skleroz (MTS) varlığı sorgulanmıştır. Hiçbir etyolojik faktör bulunamayan hastalar "saptanabilir risk faktörü olmayanlar" şeklinde tanımlanmıştır. Hastaların nöbet tipleri belirlenmiş ve Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (The International League Against Epilepsy

(ILAE)'nin 1981 nöbet sınıflamasına göre sınıflandırılmıştır. Hastaların görüntülemeleri gözden geçirilmiş ve kranial MR/BT, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) sonuçları toplanmıştır.

Grup 1 ve grup 2, Student's-t test ve ki-kare testi ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Yedi yüz seksen beş epilepsi hastasından monoterapi kullanan 481 kişidir (%61,3). Politerapi alan 217 kişidir (%28). Politerapi grubu içinde ikili AEI kullanan hastalar 166 kişidir ve politerapi hastalarının %76'sını oluşturmaktadır. Üç ve daha fazla AEI kullanan hastalar ise 51 kişidir (% 24). Ellibir hastanın 41'i (%80) üçlü, 8'i dördü (%16), 2'si (%4) beşli AEI kullanmaktadır (Tablo I).

Grup 1'in yaş ortalaması 41.61+21.48 iken, grup 2'nin yaş ortalaması 39.15+17.04 bulunmuştur. Gruplar arasında ortalama yaşlar bakımından istatistiksel olarak bir fark yoktur ($p > 0,05$).

Aynı şekilde gruplar arasında cinsiyet açısından da anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$).

İlaç kullanan hastalarda nöbetle ilişkili olabilecek klinik etyolojik faktörler gözden geçirildiğinde tüm hasta popülasyonunda en büyük grubu, saptanabilir risk faktörü olmayan hastalar (243 kişi; %35) oluşturmaktadır. Grup 1'deki 481 hastanın 162'sinde (%33,7), grup 2'deki 217 hastanın ise 81'inde (%37) saptanabilir risk faktörü bulunamamıştır. Monoterapi ve politerapi gruplarının her ikisinde de etyolojide ilk sırada yer alan bu öge açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Grup 1 ve Grup 2'ye ait saptanabilir risk faktörleri Tablo II'de verilmiştir.

Psikiyatrik hastalık öyküsü grup 1'de 45 hastada (%9,4) mevcutken, grup 2'de 24 hastada (%11,1) bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).

Sistemik hastalık öyküsüne bakıldığında, grup 2'de hiçbir hastada karaciğer hastalığı yokken, grup 1'de 1 hastada (%0,02) mevcuttur. Böbrek hastalığı ise grup 1'de 12 hastada (%0,25), grup 2'de 5 hastada (%0,23) saptanmıştır. Sistemik hastalık öyküsü açısından iki grup arasında istatistiksel düzeyde farklılık oluşmamıştır ($p > 0,05$).

İki grubun ILAE'ye göre tanımlanan nöbet tiplerinin, status epileptikus öykülerinin ve EEG bulgularının karşılaştırılması Tablo III'de verilmiştir.

Nörolojik muayene (NM) bulgularına bakıldığında grup 1 hastalarının %40'ında, grup 2 hastalarının %58'inde NM'de patolojiye rastlanmıştır ki, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,002$).

Grup 1'deki hastaların %34,6'sında kranial görüntüleme patoloji saptanırken, grup 2'deki hastaların %69'unda MR'da

Tablo I. Tüm hastalar içinde monoterapi ve politerapi kullanan hastaların dağılımı

	MONOTERAPI		POLİTERAPI		
		ikili	üçlü	dördü	beşli
Hasta sayısı (n:785)	481/785 %61,3	166/785 %21	41/785 %5	8/785 %1	2/785 %0,25

Tablo II. Politerapi ve monoterapi alan gruplarda saptanabilir risk faktörlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (481)	Grup 2 (217)	İstatistiksel anlamlılık
Kafa travması	%31,8 (153)	%31 (68)	AD
Ailede epilepsi öyküsü	%15,8 (76)	%17,9 (39)	AD
FK	%15,5 (75)	%15 (33)	AD
İnme	%12,1 (58)	%6 (14)	P=0,021
Kraniyotomi	%11,6 (56)	%26 (57)	P=0,001
Perinatal etyolojik faktörler	%13,1 (63)	%14 (30)	AD
Geçirilmiş SSS enfeksiyonu	%5 (24)	%14 (9)	AD
Epilepsi dışı nörolojik hastalıklar	%13,9 (67)	%16,6 (36)	AD
AVM	%1 (5)	%2,8 (6)	AD
MTS	%1,9 (9)	%4,1 (9)	AD
İntrakranial tümör	%3,1 (15)	%9,2 (20)	P=0,004

AD: anlamlı değil

FK: febril konvülsiyon

SSS: santral sinir sistemi

AVM: arterio-venöz malformasyon

MTS: mezial temporal skleroz

Tablo III. Monoterapi ve politerapi gruplarının nöbet tipleri, status epileptikus öyküleri ve EEG bulguları açısından karşılaştırılması

	Grup 1 (481)	Grup 2 (217)	İstatistiksel anlamlılık
Basit parsiyel nöbet	%28,7 (138)	%46,1 (100)	P=0,0001
Kompleks parsiyel nöbet	%38,5 (195)	%37 (80)	AD
Sekonder jeneralize nöbet	%63,4 (305)	%66,8 (146)	AD
Primer jeneralize nöbetler	%11,4 (55)	%12 (26)	AD
Konvülsif status epileptikus öyküsü	%3,3 (16)	%7 (15)	P=0,03
Nonkonvülsif status epileptikus öyküsü	%3,1 (15)	%2,3 (5)	AD
EEG'de fokal epileptiform anomali	%32 (156)	%37,3 (81)	AD
EEG'de jeneralize epileptiform anomali	%15,8 (76)	%14,7 (32)	AD
EEG'de zemin aktivite bozukluğu	%27,9 (134)	%34,1 (74)	AD
Normal EEG	%47,8 (230)	%39,6 (86)	P=0,048

AD: anlamlı değil

Tablo IV. Politerapi alan hastalarda monoterapi alan hastalara göre farklılık gösteren faktörler

- Kraniyotomi öyküsü
- İnme oranının azlığı
- İntrakranial tümör varlığı
- Patolojik NM
- Basit parsiyel nöbet
- Konvülsif status epileptikus
- Patolojik EEG bulgusu
- Kranial görüntüleme patoloji saptanması
- SPECT'de patoloji saptanması

NM: nörolojik muayene

patoloji saptanmıştır. Grup 1'de normal MR, grup 2'de patolojik MR görülme oranlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu izlenmiştir (p=0,026).

Grup 1'de 24 hastanın (%5), grup 2'de 18 hastanın (%8,3) SPECT sonuçlarına ulaşılmıştır. Grup 1'de SPECT 9 olguda patolojikken (%38), grup 2'de 13 hastada (%72) patolojik olarak saptanmıştır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,028). Tablo IV'de politerapi alan hastalar ile monoterapi alan hastaların istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren özellikleri sıralanmıştır.

Tartışma

Bu çalışma politerapi ve monoterapi kullanan hastaların klinik verileri ve bulguları açısından farklılıklarını incelemeyi amaçlamıştır. Politerapi kullanan hasta grubunda intrakranial tümör ve

kraniotomi öyküsü ile basit parsiyel nöbet ve konvülsif status epileptikus varlığı monoterapi grubunda yüksek bulunmuştur. Patolojik görüntüleme ve NM bulguları da politerapi grubunda daha fazla saptanmıştır.

Epilepside tedaviye politerapi ile başlamak geçmiş yıllarda yaygın olarak kabul gören bir görüş olup bu amaçla kombinasyon tabletleri üretilmiştir. Ancak 80'li yıllardan sonra monoterapinin politerapiye üstünlüğünü vurgulayan veriler ortaya çıkmaya başlamıştır^{6,7}. Ne var ki, tüm yeni gelişen AEI'lere rağmen epilepsi hastalarının yaklaşık 1/3'ü monoterapiye yanıt vermemekte⁸⁻¹⁰ ve ilaca dirençli kabul edilen bu hastaların çoğu politerapi adayı olmaktadır⁸.

Epilepsi tedavisinde 30 yıl öncesine kadar ilk seçenek olan politerapinin bugün sadece ilaca dirençli hastalarla sınırlandırılmaya çalışılmasındaki temel sebepler ilaç- ilaç etkileşimleri, ilaç yan etkileri nedeniyle ortaya çıkan komplikasyonlar ve ek yüküdür. "Akılcı politerapi" ile farklı mekanizmalarla etki gösteren birden fazla AEI'nin kombine edilmesi sağlanır ve nöbet kontrolünde daha az yan etki ile daha yüksek başarı hedeflenir.

Epilepsi hastalarının mono ya da politerapiye aday olmalarının öngörülebilmesi hızlı ve etkin nöbet kontrolü sağlamada anahtar rol oynayabilir. Politerapi aday olması muhtemel bir hastada ilk AEI ile kontrol sağlanamaması durumunda değiştirme tedavisi ile vakit kaybetmek yerine politerapiye geçiş hızlandırılabilir. Bu açıdan risk faktörlerinin belirlenmesi klinik pratik açısından hem hekime hem de hastaya avantaj sağlayacaktır.

Monoterapi ve politerapi alan hasta gruplarının her ikisinde de en büyük grubu saptanabilir risk faktörü bulundurmayan hastalar oluşturmuştur. Tüm hasta popülasyonu birlikte değerlendirildiğinde hastaların %35'inde saptanabilir hiçbir risk faktörü izlenmemiştir. Monoterapi ya da politerapi grupları arasında saptanabilir risk faktörüne sahip olmamak açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Saptanabilir risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde her iki grupta da en sık görülen risk faktörü kafa travmasıdır. Kafa travmasının belli bir latent periyodu takiben kortekste epileptik aktiviteye yol açtığı bilinmektedir¹¹. Ancak, çalışmamızın sonuçlarına göre kafa travması öyküsü politerapi kullanım oranını arttırmamaktadır.

İlaca dirençli epileptik hastaların ailelerinde epilepsi öyküsü olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu belirten yakın zamanda yapılmış bazı çalışmalar mevcuttur¹². Bizim çalışmamızda ise ailede epilepsi öyküsü varlığının politerapi kullanımı ile ilişkisi olmadığı görülmüştür.

Epidemiyolojik çalışmalar epilepsi -özellikle de temporal lob epilepsisi (TLE)- ile febril konvülsiyonun (FK) ilişkisini göstermektedir¹³⁻¹⁵. FK varlığının dirençli TLE oluşumunda da rolü olduğu bilinmektedir¹⁶. Monoterapi ve politerapi kullanan hastalarda basit ve komplike FK'ların varlığı açısından istatistiksel fark saptanmamıştır.

Intraserebral kanamadan sonra nöbet görülme oranı %10,6 iken iskemik inmeden sonra nöbet oranı %8,6'dır¹⁷. İnme hastalarda yapılan bir Cochrane dizgesel derlemesine göre inme sonrası nöbetlerin sekonder profilaksisinde kullanılan ilaçlarla ilgili 3 randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır¹⁸. Ancak literatürde monoterapi ya da politerapinin birbirine üstünlüğüne ilişkin veri bulunamamıştır. Çalışmamızda inme öyküsü monoterapi grubunda politerapi grubundan daha sık saptanmıştır ve bu sonuç istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Bu sonuca dayanarak araştırma

grubumuzdaki hastalarda hekimlerin inme sonrası nöbetleri monoterapiyle kontrol altına almayı tercih ettiklerini söyleyebiliriz. Yan etki olasılığı hekimleri buna sevk etmiş olabilir. İnme sonrası gelişen nöbetlerde politerapi ihtiyacı doğmaması da bir olasılıktır.

Kraniektomi sonrası gelişen nöbetler beyin cerrahları tarafından minör komplikasyon olarak kabul edilmektedir. Travmatik beyin hasarı, serebrovasküler olaylar ve tümörler gibi çeşitli nedenlerle yapılmış kraniektomi komplikasyonlarını değerlendiren bir çalışmanın sonuçlarına göre hastaların %15,6'sında komplikasyon olarak nöbet gelişmektedir¹⁹. Çalışmamızın sonuçlara bakıldığında politerapi grubunda kraniektomi öyküsü monoterapi grubundan yüksektir. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır. Bu sonuç cerrahi komplikasyonu olarak gelişen nöbetlerin monoterapi ile kontrol altına alınabilme olasılığının düşük olduğunu göstermektedir. Bu tip hastalarda erken dönemde tedaviye politerapi ile başlanması nöbet kontrolü ve hayat kalitesinin yükseltilmesi açısından önem taşıyacaktır.

Zor doğum, perinatal asfiksi ve intaruterin anomalilerin yenidoğan ve çocukluk çağı nöbetleriyle olan ilişkisi bilinmektedir. Bu perinatal risk faktörlerinin uzun dönem etkileri ve erişkin nöbetleriyle ilişkileri de incelenmiştir. Apgar skoru suboptimal olan yenidoğanların erişkin dönemde epilepsi riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur²⁰. Çalışmamızda ise perinatal risk faktörüne sahip olan erişkin epileptiklerde monoterapi ve politerapi oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Beyin tümürlü hastalarda nöbetler hastaların %20-40'ında başlangıç semptomu olup, hastaların %20-45'inde hastalığın seyri boyunca ortaya çıkmaktadır²¹. Çalışmamızda intrakranial tümör grup 1'deki hastaların %3,1'inde mevcutken, grup 2'de intrakranial tümör oranı %9,2 bulunmuştur. Bu hasta grubuna erken politerapi önerilmesi literatürde daha önce de vurgulanmıştır²².

Hastaların NM bulguları incelendiğinde grup 1'de intakt NM saptanması grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bunun yanında, nöbet tipleri incelendiğinde grup 2'de basit parsiyel nöbetler (%46,1) grup 1'den (%28,7) anlamlı olarak daha fazladır. Diğer nöbet tipleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Literatürde fokal nöbetlerin dirençliliği sıkça bildirilmiştir. Ancak literatürde, genellikle mezial temporal skleroz (MTS) ile birlikte görülen kompleks parsiyel nöbetlerin dirençliliği ön planda iken çalışmamızda politerapi grubunda basit parsiyel nöbetler anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur²³. Ancak bu sonuca ilişkin daha ileri bir açıklama yapılamamaktadır.

Status epileptikus, grup 2'de (%7) grup 1'e (%3,3) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Epilepsinin kindling ve pilokarpin modellerinde, status epileptikusun spontan nöbetlerin ortaya çıkmasına öncü olduğu görülmüştür²⁴. Bu durumun ilaca dirençliliğin edinilmiş bir durum olduğunu açıkladığı varsayılmaktadır.

Yenidoğan nöbetleri, santral sinir sistemi enfeksiyonu, MTS, arteriyovenöz malformasyon, psikiyatrik ve sistemik hastalık komorbiditesi, BT'de patoloji varlığı açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.

EEG sonuçlarına bakıldığında normal EEG grup 1'de grup 2'den hafif yüksektir ve bu sonuç istatistiksel olarak zayıf da olsa anlamlılık göstermiştir. Bu sonuç EEG'nin epilepsi tanısındaki yardımcı rolünü vurgulamaktadır. Çalışmamızda standardizasyonu sağlamak için tüm hastaların yalnız uyanıklık EEG'leri değerlendirmeye alınmıştır. Bu bir

kısıtlılık olarak düşünülmemektedir çünkü klinik nöbetin varlığı ve tanımlanması epilepsi tanısı ve nöbet semiyolojisinde halen altın standartken tüm deprivasyon tekniklerine rağmen EEG tanıya yardımcı bir tetkiktir.

İktal SPECT dirençli nöbetlerde hastaların cerrahi öncesi değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır²⁵. SPECT sonuçlarına göre grup 2'de patoloji saptanma oranı grup 1'den yüksek bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır. Literatürde SPECT yaygın olarak dirençli epilepsilerde tanısal amaçla kullanıldığından dirençli grupta patolojik bulunma oranının yüksek olduğu bildirilmiştir. 24 hastaya karşılık 18 hastasının değerlendirildiği araştırmamızda bu ögenin istatistiksel anlamlılığı grubun küçüklüğü nedeniyle tartışmalıdır.

Epilepsilerde AEI direncini araştıran bazı çalışmalara göre AEI'lere iyi yanıt veren hastaların MR'larında hiç lezyon olmadığı ya da minör lezyonları olduğunu belirtilmektedir²⁶. Çalışmamızda da grup 1'de normal MR, grup 2'de patolojik MR görülme oranlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu izlenmiştir.

Epilepsi hastalarındaki politerapi gereksinimi dirence işaret edebilir. Ancak dirençli epilepsi birbirini izleyen 12 ay boyunca ilk 2 ya da daha fazla AEI kullanımına rağmen tam nöbet kontrolü sağlanamaması olarak tanımlanır¹⁰. Hastalarımızın tamamı kliniğimizde 12 aydan uzun süredir takipte olmadığından bu hastalara dirençlilik tanımı uygulanmamıştır. Bu nedenle çalışmamız politerapi kullanan hastaların klinik özelliklerinin araştırılması olarak planlanmıştır. Her ne kadar çalışmamız dirençli epilepsi hastaları ile yapılmamış olsa da politerapi kullanımının ilaç dirençliliği ile bağlantısı olabileceği bilindiğinden sonuçlar dirençli epilepsi olguları hakkında fikir verebilir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında sınıflanamayan nöbetlerin ya da sendromik tanı konabilen hastaların çalışmaya dahil edilmemiş olması sayılabilir. İntrakraniyal tümörlerin tipi ve evresinin belirtilmemiş olması da bir başka kısıtlılıktır.

Epilepsi tedavisinde politerapi ilk basamak olmamakla birlikte, tedavi süreçleri boyunca hastaların yaklaşık %30'u politerapiye ihtiyaç duyacaktır. Çalışmamızın hedefi bu hasta grubunu tekrarlayan monoterapi denemeleri başarısız olmadan öngörmektir. Nöroşürüji kliniklerinde yatan ya da bu kliniklerden nörolojiye yönlendirilen intrakraniyal tümürlü ya da kraniyotomi geçirmiş hastaların nöbetlerinin monoterapi ile kontrol altına alınma olasılığının düşük olduğunun bilinmesi bu hastalarda politerapiye hızlı geçişe olanak sağlayabilir. Aynı şekilde status epileptikus öyküsü olan hastaların nöbet kontrolünde de agresif davranmak faydalı olacaktır. Bu tip hastalarda anlamlı yaklaşım ilaçların yan etki profilleri ve etki mekanizmaları gözönünde bulundurulurken ve akılcı politerapi uygulaması olacaktır.

Kaynaklar

- Hopkins A, Shorvon S. Definitions and epidemiology of epilepsy. In: Hopkins A, Shorvon S, Cascino G, eds. *Epilepsy*. 2nd ed. London: Chapman and Hall Medical, 1995: 1-11.
- Holden EW, Thanh Nguyen H, Grossman E, et al. Estimating prevalence, incidence, and disease-related mortality for patients with epilepsy in managed care organizations. *Epilepsia* 2005; 46: 311-9. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.30604.x
- Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000; 9: 464-8. doi:10.1053/seiz.2000.0442
- St Louis EK. Monotherapy to polytherapy: antiepileptic drug conversions through the spectrum of epilepsy care. *Curr Neuropharmacol* 2009; 7: 75-6. doi:10.2174/157015909788848910
- St Louis EK. Truly "rational" polytherapy: maximizing efficacy and minimizing drug interactions, drug loads, and adverse effects. *Curr Neuropharmacol* 2009; 7: 96-105. doi:10.2174/157015909788848929
- French JA, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia* 2009;50:63-8. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02238.x
- Garnett WR, St.Louis EK, Henry TR, Bramley T. Transitional polytherapy: tricks of the trade for monotherapy to monotherapy AED conversions. *Curr Neuropharmacol* 2009; 7: 83-95. doi:10.2174/157015909788848884
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-9. doi:10.1056/NEJM200002033420503
- Blumer D, Adamolekun B. Treatment of patients with coexisting epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2006; 9: 498- 502. doi:10.1016/j.yebeh.2006.07.001
- Schmidt D, Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia* 2005; 46: 858-77. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.54904.x
- Volman V, Bazhenov M, Sejnowski TJ. Pattern of trauma determines the threshold for epileptic activity in a model for cortical differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 15402-7. doi:10.1073/pnas.1112066108
- Alonso-Cerezo C, Herrera- Peco I, Fernandez- Millares V, et al. Family history of epilepsy resistant to treatment. *Rev Neurol* 2011; 52: 522-6. Abstract.
- Theodore WH, Bhatia S, Hatta J, et al. Hippocampal atrophy, epilepsy duration, and febrile seizures in patients with partial seizures. *Neurology* 1999; 52: 132-6.
- Hamati-Haddad A, Abou-Khalil B. Epilepsy diagnosis and localization in patients with antecedent childhood febrile convulsions. *Neurology* 1998; 50: 917-22.
- French JA, Williamson PD, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 1993; 34:774-80. doi:10.1002/ana.410340604
- Mathern GW, Adelson PD, Cahan LD, Leite JP. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. *Prog Brain Res* 2002; 135: 237-51. doi:10.1016/S0079-6123(02)35023-4
- De Reuck JL. Stroke-related epilepsy. *Neurol Neurochir Pol* 2007;41:144-9. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.01829.x
- Kwan J, Wood E. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20: CD005398. doi:10.1002/14651858.CD005398
- Sobani ZA, Shamim MS, Zafar SY, et al. Cranioplasty after decompressive craniectomy: an institutional audit and analysis of factors related to complications. *Surg Neurol Int* 2011;2: 123.
- Sun Y, Vestergaard M, Pedersen CB, Christensen J, Olsen J. Apgar scores and long-term risk of epilepsy. *Epidemiology* 2006; 17:296-301. doi:10.1097/01.ede.0000208478.47401.b6
- Maschio M, Dinapoli L. Lecture: profile of risks and benefits of new antiepileptic drugs in brain-tumor related epilepsy. *Neurol Sci* 2011; 32: 259-62. doi:10.1007/s10072-011-0801-3
- Vecht CJ, Wilms EB. Seizures in low- and high- grade gliomas: current management and future look. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10: 663-9. (doi:10.1586/era.10.48)
- Pati S, Alexopoulos AV. Phramacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleve Clin J Med* 2010; 77: 457-67. doi:10.3949/ccjm.77a.09061
- Wahab A, Albus K, Gabriel S, Heinemann U. In search of models of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsia* 2010; 3: 154-9. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02632.x
- Jayalakshmi S, Sudhakar P, Panigrahi M. Role of single photon emission computed tomography in epilepsy. *Int J Mol Imaging* 2011; 803920. doi:10.1155/2011/803920
- Cendes F. Neuroimaging predictors of AED resistance in new-onset epilepsies. *Epilepsia* 2011; 52: 7-9. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03143.x