

Epilepsi

¹Gönül Akdağ, ¹Demet İlhan Algın, ¹Oğuz Osman Erdinç

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

*email: gonulakdag@yahoo.com.tr

ÖZET: Epilepsi; kortikal nöronlardaki anormal ve aşırı elektriksel deşarj sonucu ortaya çıkan, ani, tekrarlayıcı, tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş epilepsi nöbetleri ile karakterize bir durumdur. Metabolik, toksik, yapısal, enfeksiyöz ve de inflamatuvar nedenlerle gerçekleşen, akut santral sinir sistemi (SSS) hasarı nedeni ile ortaya çıkan nöbetler ise akut semptomatik nöbetler olarak adlandırılır ve geçicidir. Epilepsi, çocukluk ve ergenlik çağında en sık, erişkinlerde ise beyin damar hastalıklarından sonra ikinci sıklıkta görülen nörolojik hastalık olarak belirtilmektedir. International League Against Epilepsy (ILAE) tarafından 2010 yılında yayınlanan son sınıflama önerisinde daha önce yayınlanmış sınıflamalardaki terim ve kavramlarda değişiklikler yapılarak, epileptik nöbetler, epilepsiler ve elektroklinik sendromlar yeniden sınıflandırılmıştır. Ortaya çıkan klinik tablonun epilepsi nöbeti olup olmadığına karar verilmesinin ardından bazı tetkikler ile tanı desteklenmekte, tedavide yol gösterici olmaktadır. Ayırıcı tanıda nörojenik ve kardiyojenik senkop, psikojenik nonpileptik olaylar ve diğer hastalıklar yer almaktadır. Doğru tanı, tedavi seçiminde yol gösterici olabilmektedir. Eski ve yeni antiepileptik ilaçlar arasında hastaya (epilepsi tipi, yaşı, cinsiyeti, ek hastalıkları göz önünde bulundurularak) uygun antiepileptik ilaç (AEİ) başlanır. AEİ etkili olmazsa ikinci monoterapi ve/veya politerapi uygulanabilir. Epilepsi tedavisinde hedef, herhangi bir yan etkiye yol açmadan, nöbetlerin tamamen önlenilmesidir. ILAE 2009 yılında, tedavi programlarına uygun olarak seçilen, tolere edilen en yüksek dozda, tek başına veya kombine şekilde kullanılan iki farklı AEİ'ye karşın, nöbetsizliğin elde edilememesi veya tedavi başarısızlığını ilaca dirençli epilepsi olarak kabul etmektedir. Dirençli epilepsi hastalarında cerrahi tedavi, vagal sinir stimülasyonu, derin beyin stimülasyonu, ketojenik diyet diğer tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Epilepsi, ILAE 2010 sınıflaması, antiepileptik ilaç, dirençli epilepsi

EPILEPSY

ABSTRACT: Epilepsy is a condition characterized by abnormal and excessive electrical discharges of cortical neurons resulting sudden, repetitive, event-triggered seizures. Acute central nervous system (CNS) damage as a result of metabolic, toxic, structural, infectious and inflammatory etiologies can cause acute symptomatic seizures. Epilepsy is most common neurologic disorder during childhood and the second most common neurological disorder following cerebrovascular diseases in adults. In the latest International League Against Epilepsy (ILAE) classification in 2010 some of the terms and concepts were changed and epileptic seizures, epilepsies and electroclinical syndromes were reclassified. The diagnosis is supported by some diagnostic tests which guide the treatment. Differential diagnosis includes neurogenic, and cardiogenic syncopes, psychogenic nonpileptic events and other diseases. Accurate diagnosis can lead the way to treatment. The most appropriate antiepileptic drugs (AEDs) are begun among the old and new antiepileptic drugs (AED). If AED monotherapy fails the second monotherapy and/or polytherapy are applied. The aim of the treatment is to control the seizures without causing any side effects. According to the ILAE in 2009 drug resistance is defined as inability to control seizures although using the highest AED dose tolerated alone or combination with another AED. In refractory epilepsy surgical treatment, vagal nerve stimulation, deep brain stimulation, and ketogenic diet are among the other treatment options.

KEYWORDS: Epilepsy, ILAE 2010 classification, antiepileptic drug, drug resistant epilepsy.

Tanım-Epidemioloji

Epilepsi; kortikal nöronlardaki anormal ve aşırı elektriksel deşarj sonucu ortaya çıkan, ani, tekrarlayıcı, tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş epilepsi nöbetleri ile karakterize bir durumdur (1). Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği'nin (International League Against Epilepsy-ILAE) epidemiyoloji komisyonunun önerilerine göre metabolik, toksik, yapısal, enfeksiyöz ve de inflamatuvar nedenlerle gerçekleşen, akut santral sinir sistemi (SSS) hasarı ile yakından ilişkili, geçici olarak ortaya çıkan nöbetler ise akut semptomatik nöbetler veya duruma bağlı nöbetler ana başlıkları altında değerlendirilmiştir (1,2). Akut semptomatik nöbet, hastalığın başlangıcında görülebilen, tekrarlamayan, antiepileptik tedavi gerektirmeyen ya da kısa süreli tedavi uygulanması gereken kompleks parsiyel, tonik-klonik veya status epileptikus şeklinde atakları içermektedir. Akut semptomatik nöbetler bazı durumlarda sonradan epilepsi görülme riskini de artırabilmektedir (2). Epilepsinin insidansı toplumdan topluma değişmekle birlikte genellikle yılda 20-50/100.000 olarak bildirilmektedir. Aktif epilepsi prevalansı ise 4-10/1000 olarak, yaşam boyu birikmiş insidans ise yaklaşık %3 olarak verilmektedir. Epilepsi insidansının en yüksek olduğu iki dönem, yaşamın ilk yılı ve 60 yaş sonrasındır. Epilepsi çocukluk ve ergenlik çağında en sık, erişkinlerde ise beyin damar hastalıklarının ardından ikinci sıklıkta rastlanan nörolojik hastalık olarak belirtilmektedir (3).

Sınıflandırma

İlk kez 1960 yılında uluslararası epilepsi uzmanlarının toplanması ile epileptik nöbetlerin sınıflandırılma çalışmaları başlamış ve ILAE tarafından Sınıflama ve Terminoloji Komisyonu oluşturulmuştur. Komisyon ilk olarak 1970'te epileptik nöbetler ve epilepsi sınıflamalarını oluşturmuş, uzun yıllar süren çalışmalar sonucunda "1981 Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması" ve "1989 Epilepsiler ve Epilepsi Sendromları Sınıflaması" ile dünyada konuyla ilgili bilimsel ortamda kabul edilen ortak bir dil oluşumunu sağlamıştır. Son yıllarda genetik, moleküler biyoloji, video-EEG ve nörogörüntüleme yöntemleri ile ilgili yapılan klinik ve laboratuvar çalışmalarından elde edilen bilgi birikimi ile ILAE tarafından mevcut sınıflamalar sırasıyla 2001, 2006 ve

2010 yıllarında yeniden güncellenmiştir. 2010 yılında yayınlanan son sınıflama önerisinde daha önce yayınlanmış sınıflamalardaki terim ve kavramlarda radikal değişiklikler yapılmış ve epileptik nöbetler (Tablo.1 ve Tablo.2), epilepsiler ve elektroklinik sendromlar yeniden sınıflandırılmıştır (4,5). ILAE'nin Sınıflama Komisyonu'ndan ayrı olarak Lüders ve arkadaşları tarafından 1998 yılında Semiyolojik Nöbet Sınıflaması, 2005 ve 2008 yılında epilepsinin bir bütün olarak ele alındığı Epilepsi Sınıflama Şeması Önerisi yayınlanmıştır (6-8). Ancak tüm sınıflamalar halen tartışma ortamı yaratmaya devam etmektedir.

Tanı-Ayırıcı Tanı

Hastanın değerlendirilmesinde klinik tablonun epilepsi nöbeti olup olmadığına karar verilmesi ilk adımdır (1). Literatürde yanlış tanı konulması nedeniyle antiepileptik ilaç (AEİ) kullanım oranı %25 olarak bildirilmektedir (9). Ayrıca tedaviye dirençli epilepsi tanısı konulan olguların %20 kadarının psikojen nöbet olduğu bilinmektedir (10). Hasta ve atağı gören kişilerden detaylı bilgi alınmalı (atağın öncesi, başlangıcı, seyri, sonrası, mümkünse video kaydı), özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri öğrenilmelidir. Nörolojik muayene, laboratuvar tetkikleri, nörogörüntüleme, elektroensefalografi (EEG) incelemeleri ile epilepsi tanısı desteklenir. Sürücü ehliyet belgesi ve iş kaybına neden olabileceği, uzun süreli veya hayat boyu antiepileptik tedavi kullanması gerekebileceği için, olgu dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra epilepsi tanısı konulması uygundur. Kesin karara varılamayan durumlarda yanlış tanı koymak yerine, hastayı takibe almak veya bir üst merkeze yönlendirmek gereklidir. Ayırıcı tanıda, kardiyak ve nörolojik senkop, psikojenik nonepileptik olaylar, geçici iskemik atak, uyku bozuklukları, panik atak, migren, akut konfüzyonel durumlar, metabolik bozukluklar yer almaktadır. Epilepside tanı öncelikle klinik olarak konur ve yapılan tetkiklerle desteklenir. İlk nöbetle gelen hastada rutin EEG en önemli testtir. Zemin aktivitesinde belirgin asimetri veya yavaşlama, epileptiform deşarjlar (diken, keskin ve diken-dalga deşarjları) elektroklinik sendromlar hakkında bilgi verir. Normal bir EEG'nin epilepsi dışlamayacağı ve her EEG anomalisinin de epilepsi ile eşdeğer olmadığı unutulmamalıdır. Tipik epileptiform anomali

ilk EEG’de %50 oranında saptanırken tekrarlanan EEG’lerde bu oran yükselerek %80-90’a ulaşmaktadır. Aktivasyon yöntemlerinin (göz açıp kapama, fotik uyarı, hiperventilasyon) iyi uygulanması gereklidir. EEG’de zemin aktivite postiktal dönem dışında idyopatik epilepsilerde normaldir, yavaşlama semptomatik epilepsiyi düşündürür. Epileptiform deşarjlar fokal, lateralize ve jeneralize olabilir (3). Nörogörüntüleme yöntemlerinde; bilgisayarlı tomografi (BT), serebral kalsifikasyonları gösterme açısından manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemine göre üstün konumdadır. MRG'nin radyasyon içermemesi, BT'ye oranla kemik artefaktlarının olmaması nedeniyle mezyal temporal lobu ve arka çukur yapılarını daha iyi görüntülemesi ve

rekonstrüksiyonla her planda görüntünün kolayca elde edilebilmesi üstün yanlarıdır. Ancak MRG'nin epilepsi protokolüne uygun yapılması gereklidir. Bu protokol olabildiğince yüksek Tesla gücünde bir cihazla, FLAIR sekanslarını ve sagittal kesitleri, gereğinde volümetrik görüntü elde edilebilecek şekilde ince kesitli, aralıksız T1A koronal kesitleri de içermeli, temporal ve frontal loblar ayrıntılı olarak incelenmelidir (3).

Tablo 1
Epilepsilerin ve Epilepsi Nöbetlerinin Sınıflamasında Terim ve Kavramlardaki Başlıca Değişiklikler

	Eski Terim ve Kavramlar	Yeni Terim ve Kavramlar
Etyoloji	<i>İdyopatik:</i> Olası genetik <i>Semptomatik:</i> Beyinde bilinen veya olası bir hastalığa bağlı <i>Kriptojenik:</i> Olası semptomatik	<i>Genetik:</i> Epilepsinin nedeni genetik defektir ve nöbetler esas belirtidir <i>Yapısal-Metabolik:</i> Beyinde yapısal veya metabolik bir hasarlanma sonucundaki hastalık <i>Bilinmeyen neden:</i> Nedeni bilinmeyen ve genetik-yapısal veya metabolik bir neden gösterilemeyen
Nöbetler	<i>Jeneralize:</i> İlk değişiklikler başlangıçta her iki hemisferin de tutulumunu gösterir <i>Fokal:</i> İlk değişiklikler bir serebral hemisferdeki sınırlı nöron sisteminin aktivasyonunu gösterir <i>Spazmlar:</i> Tanımlanmamıştır	<i>Jeneralize:</i> Bilateral dağılımlı ağlardan kaynaklanan ve hızlı yayılan <i>Fokal:</i> Bir hemisfer içine sınırlı ağlardan kaynaklanan <i>Epileptik Spazmlar:</i> Fokal, jeneralize veya ikisi birlikte olabilir;
Epilepsiler	Kompleks, basit parsiyel, sekonder jeneralize <i>Jeneralize:</i> Jeneralize nöbetlerle beraber olan epilepsiler <i>Fokal:</i> Fokal nöbetlerle beraber olan epilepsiler	Önceki terimler kaldırılmış, iktal semiyolojiye göre ayrıntılı tanımlanması için sözlük önerilmiştir Terim kaldırılmıştır Terim kaldırılmıştır

Tablo 2*Epilepsi tipleri ve terminoloji (ILAE 1981 ve 2010 önerisi).*

Başlangıç Şekli	Nöbet Tipleri (ILAE 1981)	Nöbet Tanımlaması (ILAE 2010)
Fokal nöbetler	Basit parsiyel: <ul style="list-style-type: none"> • Motor • Duysal • Otonomik • Psikik (bilinç etkilenmez) 	Bilinç veya uyanıklıkta bozulma olmaksızın
	Kompleks parsiyel: <ul style="list-style-type: none"> • Bilinç başlangıçta etkilenmiş • Basit parsiyel başlayıp bilinç etkilenimi eklenmiş 	Bilinç veya uyanıklıkta bozulma ile birlikte. Diskognitif terimi bu kavram için önerilmiştir
	Sekonder jeneralize <ul style="list-style-type: none"> • Basit parsiyel → jeneralize tonik-klonik • Kompleks parsiyel → jeneralize tonik-klonik 	Bilateral konvülfif nöbete dönüşen (tonik, klonik, tonik+klonik)
	Tonik-klonik	Tonik-klonik
	Absans	Absans <ul style="list-style-type: none"> • Tipik • Atipik • Özel belirtili absans
Jeneralize nöbetler	Miyoklonik	Miyoklonik <ul style="list-style-type: none"> • Miyoklonik • Miyoklonik atonik • Miyoklonik tonik
	Klonik	Klonik
	Tonik	Tonik
Bilinmeyen	Atonik (astatik)	Atonik
	Yukarıdakilere uymayanlar	Epileptik spazm

Tedavi

Epilepsi tanısı alan bir kişide antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisine başlama kararı verirken nöbet tipi, epilepsi sendromu, söz konusu epilepsideki nöbetlerin beklenen doğal seyri ve rekürrens riskinin belirlenebilmesi birincil önem taşımaktadır (4). Nöbetleri ortadan kaldırmak ya da sıklığı mümkün oldukça azaltmak, uzun dönemli tedaviyle ilişkili yan etkilerden kaçınmak ve hastanın normal psikososyal ve iş uyumunu koruması ya da yeniden sağlamasına yardım etmek epilepsi tedavisinin temel hedeflerindedir (11). Genel eğilim AEİ tedavisinin ikinci nöbetten sonra başlanması yönündedir. Ayrıca yeni tanı almış nöbetli bir hastanın profilaktik AEİ tedavisine başlamadan önce nöbetlerin epileptik olduğundan emin olunması gerekmektedir (12). Hastada ilk nöbetten sonra nörolojik defisit varsa, EEG'de patolojik bulgular saptanmışsa, MRG'de yapısal lezyon varsa, hasta ya da ailesi ikinci nöbet riskini göze almak istemiyorsa AEİ tedavisi başlanması

planlanabilmektedir (13). Tanı doğru da olsa verilen ilacın uygun olmaması durumunda olgunun yanlış olarak dirençli epilepsisi olduğunu düşünülebilir. Epilepside genel olarak verilen uygun ilk antiepileptik ilaçla (AEİ) nöbet kontrolü %65-75 civarındadır. İlaç tedavisine cevapsız olduğu söylenerek epilepsi cerrahisi uygulanan merkezlere gönderilen olguların video-monitorizasyon incelemeleri sonunda, %15 kadarında "yalancı nöbet" tanısı aldığı bilinmektedir. Bu da ayırıcı tanı ve doğru tanının önemini vurgulamak açısından anlamlıdır (3). İyi bir AEİ'den beklenen özellikler yan etkisinin olmaması, oral biyoyararlanımının iyi olması, basit lineer kinetiğe sahip olması, ilaç etkileşimlerinin olmaması, proteinlere az bağlanması veya hiç bağlanmaması, ilacı metabolize eden sistemleri etkilememesi, günde 1 veya en fazla 2 keredede kullanılabilmesi ve maliyetinin düşük olmasıdır (3). Herhangi bir yan etki ortaya çıkmadan nöbetlerin önlenmesi, epilepsi tedavisinde hedef olmakla beraber hangi

hastada hangi AEİ ile en iyi yanıt alınabileceği önceden kestirilememektedir. Kişisel faktörler, cinsiyet, yaş, ek hastalıklar, kullanılan ilaçlar, karaciğer (KC) ve böbrek fonksiyonları, genetik özellikler, gebelik durumu, kişinin ve ilacın metabolizma özelliklerini ve doz-serum konsantrasyon ilişkisini değiştirir. İlacın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri arasındaki dengenin değişkenliği AEİ'nin başlangıç dozunu, hedef dozunu, tolere edebileceği maksimum dozu etkilemektedir (4). Epilepsi tanısı kesinleşmiş ise tedaviye başlanmalı, altta yatan sebep biliniyorsa ve tedavi edilebiliyorsa tedavi planlanmalı, nöbetleri kolaylaştırıcı faktörlerden kaçınılmalıdır. Tedaviye tek bir AEİ ile, düşük dozda başlanması, kademeli olarak artırılması gerekmektedir. AEİ dozu, yan etkileri klinik ve laboratuvar verileri ile takip edilerek nöbetler kontrol altına alınmaya kadar artırılmalıdır (4). İlk AEİ ile nöbetler kontrol altına alınamadıysa diğer AEİ ile monoterapi önerilmektedir (2). İkinci ilaç da etkisiz kalır ise politerapiye geçilmelidir (4). ILAE 2009 yılında ilaca dirençli epilepsi tanımını yapmıştır. Buna göre, tedavi programlarına uygun olarak seçilen, tolere edilen en yüksek dozda, tek başına veya kombine şekilde kullanılan iki farklı AEİ'ye karşın, nöbetsizliğin elde edilememesi veya tedavi başarısızlığı dirençlilik olarak kabul edilmektedir. Bu tanımda kullanılan nöbetsizlik, son 12 ay içinde aura dahil olmak üzere hiç nöbet olmamasını veya son 12 ay içinde hastanın yaşadığı en uzun nöbetsizlik süresinin üç katı bir zamanda nöbet görülmemesini ifade etmektedir. Tedavi başarısızlığı, yeterli tıbbi tedaviye rağmen nöbetlerin tekrarlaması olarak belirlenmiştir (14). Ayrıca yetersiz veya uygun olmayan tedaviler nedeni ile nöbetlerin devam ettiği durumlar psödodirenç olarak değerlendirilmektedir (15). Epilepsili hastaların %25-30'u ilaca dirençli epilepsi grubuna girmektedir (3). Dirençli epilepsisi olan kişilerde, epilepsinin tipi, epileptojenik lezyon varlığı, EEG bulguları, eşlik eden hastalıklar ve birçok özellik beraber değerlendirilerek epilepsi cerrahisi düşünülebilir (4). Ülkemizde de epilepsi cerrahisi konusunda çalışmalar, yeterli alt yapıya sahip epilepsi merkezlerinde devam etmektedir (3). Tedavide monoterapi tercih edilirken, "yeni" (ikinci jenerasyon) AEİ'lerin de geleneksel (konvansiyonel) AEİ'ler kadar etkili olabileceği unutulmamalıdır. Amerikan

Nöroloji Akademisi'nin tedavi protokolünde yeni AEİ'lerden lamotrijin, okskarbazepin, topiramet ve gabapentin başlangıç monoterapisinde önerilmektedir. Burada levetirasetam (LEV) ve pregabalin dâhil edilmemiştir. Ancak geniş bir etki spektrumuna sahip olan LEV fokal (parsiyel) epilepsilerin çeşitli nöbet tiplerinde başlangıç monoterapisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yeni tanı alan epilepsi hastalarında geleneksel AEİ'lerden fenitoin, valproat, karbamazepin ve fenobarbitalin eşit etkilere sahip oldukları düşünülmeye karşın, örneğin barbitüratların nörotoksik ve kognitif yan etkilerinin daha fazla olduğu unutulmamalıdır. Geleneksel AEİ'ler; daha ucuz olmaları, uzun süreli kullanım deneyimlerinin olması, yan etkilerinin daha çok bilinmeleri nedeni ile daha fazla tercih edilirler. Yeni AEİ'lerin daha iyi tolere edildikleri, yan etkilerinin ve ilaç etkileşimlerinin daha az olduğu bilinmektedir (4). Epilepsinin çeşitli tiplerinde tercih edilebilecek ilaçlar, doz aralığı, etki mekanizmaları ile Tablo.3'te belirtilmiştir (3,4). Yaş, cinsiyet gibi özellikler AEİ seçiminde belirleyici olabilmektedir. İlaç etkileşimi nedeniyle doğurganlık çağındaki kadınlarda (hormonal kontrasepsiyon kullanması) AEİ tercihi önem kazanmaktadır (16). Enzim indüklemeyen AEİ'ler (lamotrijin, levetirasetam, valproat sodyum, gabapentin, pregabalin, zonisamid), oral kontraseptiflerin etkinliğini değiştirmezken, enzim indükleyici AEİ (karmamazepin, okskarbazepin, etosüksimid, fenobarbital, fenitoin, primidon) kullanan kadın hastalarda oral kontraseptif ilk tercih edilen kontrasepsiyon yöntemi değildir. Hastaya kontrasepsiyon etkinliğinin azalacağı bilgisi mutlaka verilmelidir (3). Gebelik sırasındaki epilepsi tedavisi, AEİ'lerin fetüs üzerine potansiyel yan etkileri ile nöbetlerin anne ve fetüs üzerinde neden olabileceği riskler göz önüne alınarak planlanmalı ve gebelik durumunun AEİ'lerin farmakokinetik özelliklerinde belirgin değişiklik meydana getirebileceği göz ardı edilmemelidir (17). Nöbetleri kontrol etmek için AEİ'nin en uygun ve en düşük etkili dozda kullanılması önerilmektedir (16). Ayrıca AEİ'lerin (özellikle enzim indükleyiciler) folat seviyesini düşürmesi nedeniyle nörol tüp defekti gelişimini önlemek amacıyla konsepsiyondan 1-3 ay önce folik asit (5 mg/gün) başlanmalı ve gebe kaldıktan sonra en az 3 ay devam edilmelidir (2). Yine yaşlılık veya diğer hastalıklar nedeni ile kullanılan

ilaçların etkisiyle oluşabilen önemli farmakokinetik değişiklikler nedeniyle AEİ seçiminde dikkat etmek gereklidir (13). Yaşlılarda farmakokinetik ve farmakodinamik duyarlılık değişken olduğundan AEİ'yi düşük dozda yavaş başlanması ve monoterapinin tercih edilmesi iki önemli kuraldır (3,4,13).

Yaşlı epileptiklerde, ilaç-ilaç etkileşiminin düşük ve toksisitesinin az olması nedeniyle yeni AEİ'lerin kullanımı daha avantajlıdır (18). Dirençli epilepsi hastalarında cerrahi tedavi, vagal sinir stimülasyonu, derin beyin stimülasyonu, ketojenik diyet diğer tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (3).

Tablo 3
Antiepileptik ilaçlar.

AEİ	Na kanalları blokajı	Ca kanalları blokajı	GABA artışı	Glutamat inhibisyonu	Doz (mg/gün)	Etkili oldukları nöbet tipi
Etosüksimid		+ (T-tipi)			500-1500	A
Fenitoin	+				200-400	FBN+PJN
Fenobarbital	+	?	+	+	60-180	FBN+PJN
Karbamazepin	+				400-1600	FBN+PJN
Klonazepam	+		+		2-6	FBN+PJN+M
Valproat	+		+		500-2500	FBN+PJN+A+M
Felbamat	+	?	+	+	1200-2400	FBN+PJN+(A)
Gabapentin	+	+ (L-tipi)	+		600-2400	FBN+PJN
Lamotrijin	+	+ (L-tipi)			100-400	FBN+PJN+A
Levetirasetam		?	?	?	1000-3000	FBN+PJN+(A)+(M)
Okskarbazepin	+	+ (L-tipi)			600-2400	FBN+PJN
Pregabalin		+			150-600	FBN+PJN
Tiagabin			+		16-48	FBN+PJN
Topiramet	+	+ (L-tipi)	+	+	100-400	FBN+PJN+(A)+(M)
Vigabatrin			+		1000-3000	FBN+PJN
Zonisamid	+	+		+	200-400	FBN+PJN+(A)+(M)
Lakozamid	+ yavaş inaktivasyon				200-400	FBN ilave tedavi

*FBN: Fokal başlangıçlı nöbet, PJN: Primer jeneralize nöbet, A: Absans, M: Miyokloni, parantez içindekiler: etkinliğin daha az olduğu nöbet tipini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Bora, S., Yeni, S. N., & Gürses, C. (2008). *Epilepsi*. s: 707-734, 1. Basım, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- Yeni, N. Gürses, C. (2015). *Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi*. Galenos Yayınevi, İstanbul.
- Öge, E. Baykan, B. (2011). *Nöroloji*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- Emre, M. (2013). *Nöroloji Temel Kitabı*. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara
- Berg, AT. Berkovic, SF. Brodie, MJ. Buchhalter, J. Cross, JH. van Emde Boas, W. Engel, J. French, J. Glauser, TA. Mathern, GW. Moshe, SL. Nordli, D. Plouin, P. Scheffer, IE. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 5, 676-685.
- Lüders, H., Acharya, J., Baumgartner, C., Benbadis, S., Bleasel, A., Burgess, R., ... & Hamer, H. (1998). Semiological seizure classification*. *Epilepsia*, 39(9), 1006-1013.
- Loddenkemper, T., Kellinghaus, C., Wyllie, E., Najm, I. M., Gupta, A., Rosenow, F., & Lüders, H. O. (2005). A proposal for a five-dimensional patient-oriented epilepsy classification. *Epileptic disorders*, 7(4), 308-316.
- Lüders, H. O., & Lüders, H. O. (2008). *Textbook of Epilepsy Surgery: Informa Healthcare. Textbook of Epilepsy Surgery: Informa Healthcare.*

9. Lesser, R. P. (1996). Psychogenic seizures. *Neurology*, 46(6), 1499-1507.
10. Chadwick, D. (1994). Epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57, 64-277.
11. Baslo, B. Gürses, C. (2008) *Merrit's Neurology*. Güneş Tıp Kitabevleri. İstanbul.
12. Erdiñ, O. (2013) *Epilepside Tedavi Prensipleri*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
13. Kayrak, N. Özkara, Ç. Saygı, S. Velioglu, S. (2007). *Epilepsi Rehberi*. Türk Nöroloji Derneği, Ankara.
14. Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., Mathern, G., & French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51(6), 1069-1077.
15. Perucca, E. (1998). Pharmacoresistance in Epilepsy. *CNS drugs*, 10(3), 171-179.
16. Lathers, CM. Schraeder, PL. Bungo, MW. Jan, E. (1993). Guidelines for the care of women of childbearing age with epilepsy. *Epilepsia*, 34(4), 588-589.
17. Johannessen, S. I., & Tomson, T. (2006). Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs. *Clinical pharmacokinetics*, 45(11), 1061-1075.
18. Willmore, L. J. (2000). Choice and use of newer anticonvulsant drugs in older patients. *Drugs & aging*, 17(6), 441-452.