

Epileptik Hastalarda İlaç Kesimi Sırasında Relapsı Etkileyen Faktörler

Factors That Effect Relapses During Withdrawal Of Antiepileptic Drugs In Epileptic Patients

Hasan Murat TURGUT, Zeki GÖKÇİL, Kemal HAMAMCIOĞLU, Zeki ODABAŞI

Epilepsi 2006;12(2-3):61-68

Amaç: Antiepileptik ilaçların (AEİ) kesileceği zaman nöbet tipinin, ilaç rejiminin, nöbet başlangıç yaşının, ilaçları kesme süresinin, elektroensefalografi (EEG) bulgularının ve AEİ serum seviyesinin relaps oranı üzerine etkisi araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmada nöroloji polikliniğinde en az 5 yıl süre ile takip edilen 203 hasta incelendi. Hastalar relaps, ilaç kesim ve tedavi ile remisyon şeklinde gruplara ayrıldı. Gruplar nöbet tipine, ilaç rejimine, nöbet başlangıç yaşına, ilaçları kesme süresine, EEG bulgularına ve son AEİ serum seviyesine göre karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda nöbet tipinin, ilaç rejiminin ve ilaçları kesme süresinin relaps oranı üzerine etkisi olmadığı bulundu. Erken yaşta nöbet başlangıcı düşük relaps oranı lehineydi. Anormal EEG bulguları olan hastalarda EEG'sinde normal veya spesifik olmayan hafif anormal bulgular olan hastalara göre daha yüksek oranda relaps izlendi. Beklendiği gibi ilaç kesim grubunda son AEİ ilaç serum düzeyi en düşük orandayken relaps grubunda en yüksek orandaydı.

Sonuç: Antiepileptik ilaçları azaltırken nöbetlerin başlangıç yaşı ve takip EEG'leri bizim için önemli yol gösterici araçlardır. Ayrıca AEİ serum ilaç düzeyleri ilaç azaltma hızını gösterir. Çalışmamızda nöbet tipi, ilaç rejimi ve ilaçları kesme süresi relaps oranlarını değiştirmiyse de serum ilaç seviyesinde ani düşmeler ve dolayısıyla relapslardan kaçınmak için AEİ kesme süresi mümkün olduğunca uzun tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Epilepsi; rekürrens; ilaç kesimi sendromu.

Objectives: The effects of the seizure type, antiepileptic drug (AED) regimen, initial age of the seizures, drug tapering duration, electroencephalography (EEG) findings and serum drug levels during the withdrawal of AED, on relapse rate were assessed.

Patients and Methods: This retrospective study included 203 registered epileptic patients, followed for at least 5 years in the neurology outpatient clinic. Patients were grouped as relapse, drug tapering and remission. Groups were compared in terms of seizure and AED types, initial age of the seizures, drug tapering duration, EEG findings and current serum AED levels.

Results: We found that seizure type, AED regimen, and drug tapering duration did not affect the relapse rate. Initiation of the seizures at an early age favored a low rate of relapse. The patients with abnormal EEG findings had higher relapse rates than those having normal or non-specific EEG findings. As expected, serum AED levels were highest in the relapse group and lowest in the drug tapering group.

Conclusion: While tapering the AEDs, initial age of seizures and follow up EEGs are important guides. Furthermore, serum AED levels indicate the tapering rate. Although drug regimen, seizure types and tapering duration did not alter the relapse rates in our study, tapering duration should be as long as possible in order to avoid the relapses due to abrupt drops in serum drug levels.

Key Words: Epilepsy; Recurrence; substance withdrawal syndrome.

Epilepsiler nörolojik hastalıklar içinde çocukluk ve gençlikte en sık, erişkinlikte ise beyin damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer alır. Epilepsi, serebral kortikal hipereksitabiliteye bağlı olarak nöronların ani, aşırı, paroksisimal, anormal ve kontrol edilemeyen deşarjları sonrasında ortaya çıkan, belli bir süreyle sınırlı bilinç, davranış, duyu, hareket ve algılama alanlarında stereotipik bozukluklarla seyreden klinik durumdur.^[1,2]

Epilepsi nöbeti ilk kez ortaya çıktığında, bunun antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisi gerektirmeyen akut semptomatik nöbet ya da spontan olarak ortaya çıkan gerçek bir epilepsi olup olmadığının belirlenmesi önemlidir. İlk epileptik nöbetle gelen, 2-3 yılda bir nöbet geçiren ve epileptogenez süreci çok selim olan epilepsilerde ilaç başlama konusu hep tartışmalıdır.^[3] Genel yaklaşım ikinci nöbetin beklenmesi yönündedir. Nöbetin tekrarlama riski ilk 3 ayda maksimum olduğundan ve ilk 2 yılda tekrarlama olmazsa nöbet riski ileri derecede azaldığı için tedaviye başlamadan önce bu doğal seyrin de dikkate alınması oldukça mantıklı görünmektedir. Antiepileptik ilaçların antinöbet etkili oldukları, nöbet süpresyonu yaparak morbiditeyi ve mortaliteyi azalttıkları ve epileptogenez sürecini etkilemedikleri iyi bilinmektedir.^[4-6]

Çocukluk çağında son nöbetten 2 yıl, erişkinlikte ise 2-5 yıl sonra ilaç dozu yavaşça azaltılarak kesilebilir.^[7-9] İlaç kesimine gidilirken nöbet sıklığı, nöbet tipi, elektroensefalografi (EEG) bulguları ve hastanın uyumu göz önüne alınmalıdır.^[10,11] Tedaviye devam edildiğinde yıllık nöbet riski %10 iken, ilaç kesimi sonrası 2 yılda bu risk 2-3 kat daha fazla olmaktadır.^[12-14] Relapsta etkili faktörler arasında nöbet tipi, remisyon süresi, remisyona kadar geçen nöbetli süre, epilepsinin başlangıç yaşı ve EEG özellikleri sayılabilir.^[15,16] Semptomatik etyoloji, EEG anormalliği, tedavinin ilk 6 ayında rekürrens olması 2 yıllık remisyon olasılığını düşürürken, özellikle jeneralize tonik klonik (JTK) veya parsiyel sekonder jeneralize nöbet tipleri varlığı ve yaşı 3-10 olması bu değeri yukarıya çekmektedir.^[17] Pek çok çalışmada, etyolojide nörolojik defisit bulunması ve mental retardasyon varlığında relaps riskinin arttığı gösterilmiştir.^[18] Diğer bazı faktörler de (ileri yaşlarda epilepsinin başlaması,

ailede epilepsi öyküsü, febril ve kompleks parsiyel nöbet varlığı gibi) relaps riskini artırır.^[19,20]

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi Polikliniği'ne Kasım 1993 ile Nisan 2005 tarihleri arasında başvurmuş ve rutin kontrollerine gelmiş 1025 kayıtlı hastanın dosyalarının retrospektif olarak değerlendirilmesiyle ortaya çıkarıldı. Olgular; *i*) relaps grubu, *ii*) ilaç kesim grubu ve *iii*) tedavi ile remisyon grubu şeklinde ayrıldıktan sonra grup içinde ve gruplar arasında nöbet başlangıç yaşı, nöbet tipi, AEİ rejimi, EEG bulguları ve AEİ serum düzeyinin tedavi aralığında olup olmadığı gibi veriler karşılaştırıldı. Relaps grubunda 47, ilaç kesim grubunda 48 ve tedavi ile remisyon grubunda 108 olmak üzere toplam 203 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar nöbet tiplerine göre; primer jeneralize nöbet (PJN), kompleks parsiyel nöbet (KPN), basit parsiyel nöbet (BPN) ve sekonder jeneralize nöbet (SjN) şeklinde değerlendirildi. Elektroensefalografi bulgularına göre ise epileptiform anormali görülenler, fokal veya yaygın yavaş aktivite izlenenler, spesifik olmayan hafif anormal ve normal EEG bulguları olarak sınıflandırıldı.

Relaps grubuna en az 2 yıllık nöbetsizlik döneminin ardından gerçekleştirilen ilaç kesimi aşamasında veya sonrasında, hasta tarafından (doktorunun bilgisi olmadan) ilaçların aniden kesilmesiyle ve tedavi ile remisyon sırasında nöbetleri olan hastalar dahil edildi. İlaç kesimi grubunda 2 yıllık ilaçlı nöbetsizlikten sonra ilaç kesimi yapılan ve nöbeti olmayan hastalara yer verildi. Tedavi ile remisyon grubunu ise Tablo 1'deki dışlama kriterlerinden bir veya daha faz-

TABLO 1

Tedavi ile remisyon grubu için dışlama kriterleri

1. Anormal nörolojik muayene bulgusu
2. Anormal beyin görüntüleme bulgusu
3. Elli beş yaşından büyük olmak
4. Ailede epilepsi öyküsü
5. Status epileptikus geçirmiş olmak
6. Anormal elektroensefalografi bulgusu
7. İlaç kesiminin hasta tarafından istenmemesi

TABLO 2
Gruplara ait demografik veriler

	Kadın		Erkek		Toplam
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Relaps grubu	31	65	16	35	47
Yaş [\pm SS]	26.7	7.37	30.2	9.11	-
İlaç kesim grubu	35	72.9	13	27.1	48
Yaş [\pm SS]	33.5	11.27	32.6	8.24	-
Tedavi ile remisyona grubu	65	60.2	43	39.8	108
Yaş [\pm SS]	32.1	9.14	29.4	10.30	-

lasını taşıdığından ilaç kesimi yapılamamış ve halen ilaç kullanmaya devam eden olgular oluşturdular.

İstatistiksel analizler için SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak sıklık tabloları oluşturuldu. Hasta grupları (tedavi ile remisyon, kesim, relaps) arasında yaş ve epilepsi başlama yaşları yönüyle olan farklılıklara tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ilaç serum düzeyleri, ilaç rejimleri, EEG kayıtları ve nöbet tipleri yönüyle olan farklılıklara da Ki-kare testi yardımıyla bakıldı. Yanılma düzeyi olarak $\alpha=0.05$ seçildi. Bu değere eşit ve bu değerden küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların demografik verileri Tablo 2'de sunulan hasta grupları arasında cinsiyet ve yaşları itibarıyla yapılan karşılaştırma sonucunda anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla Ki-kare=2.408; p=0.300 ve F=3.028; p=0.051).

Nöbet tipleri açısından tüm gruplarda PJN'ler genel epilepsi pratiğinde olduğu gibi en sık karşılaşılan nöbet tipi olarak karşımıza çıktı (Tablo 3). Grupları arasında nöbet tipleri değerlendirildiğinde anlamlı fark görülmedi (Ki-kare=6.163; p=0.404).

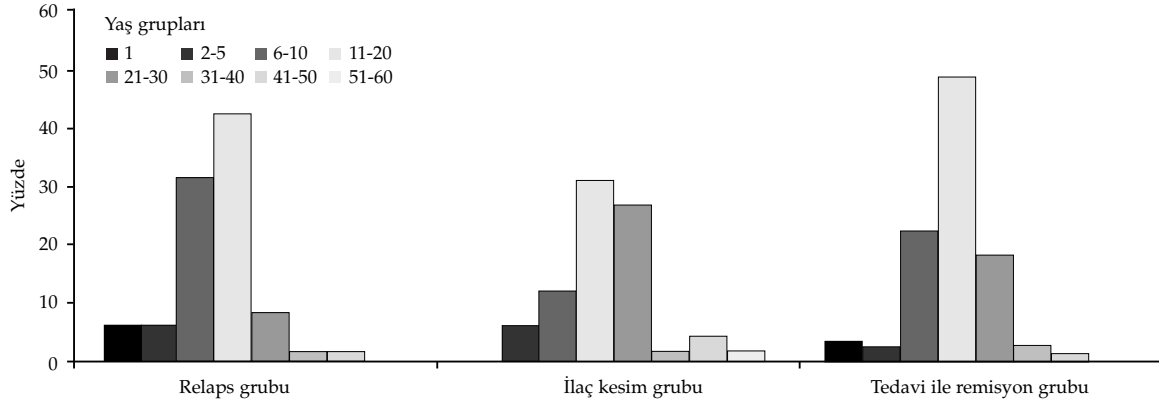
Her üç olgu grubu birlikte değerlendirildiğinde; relaps grubunda nöbetlerin daha yüksek oranda 6-20 yaşlarında başladığı, ilaç kesim grubunda ise 11-30 yaşlarının ön plana çıktığı ve tedavi ile remisyon grubunda epilepsi için başlangıcın 11-20 yaşlarında olduğu dikkati çekti (Şekil 1). Olgu grupları arasında nöbet başlangıç yaşları açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (F=3.156; p=0.045). İstatistiksel olarak anlamlılık ilaç kesim ve relaps grupları arasında daha belirgindi (p=0.013).

Çalışmamızda tüm hasta gruplarında monoterapide en fazla kullanılan ilaç rejimi valproat (VPA) idi. Valproatı sırasıyla karbamazepin (KBZ), fenitoin (DFH), lamotrijin (LTG), topiramet (TPM) ve sadece tedavi ile remisyon grubunda bir olguda olmak üzere vigabatrin (VGB) izliyordu. Politerapi çok sık görülmemekle birlikte özellikle relaps grubunda tercih edildiği izlendi (Şekil 2). Tüm gruplarda ilaç seçimlerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (Ki-kare=15.468; p=0.051).

Elektroensefalografi bulguları değerlendirildiğinde relaps grubunda fokal ve yaygın yavaş aktivite daha fazla görülürken ilaç kesim grubunda normal EEG bulguları vardı (Şekil 3). Tedavi ile remisyon grubunda ise hastaların çoğunluğunda spesifik olmayan EEG bulguları vardı her üç grupta EEG bulgularının farklılığı anlamlıydı (Ki-kare=25.277; p<0.001).

TABLO 3
Gruplara göre verilerin oranları

Nöbet tipleri	Relaps grubu		İlaç kesim grubu		Tedavi ile remisyon grubu	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Kompleks parsiyel nöbet	8	17.02	5	10.41	14	12.96
Primer jeneralize nöbet	28	59.57	37	77.08	65	60.18
Basit parsiyel nöbet	5	10.63	3	6.25	10	9.25
Sekonder jeneralize nöbet	6	12.76	3	6.25	19	17.59



ŞEKİL 1

Grupların epileptik nöbetlerin başlama yaşına göre dağılımı.

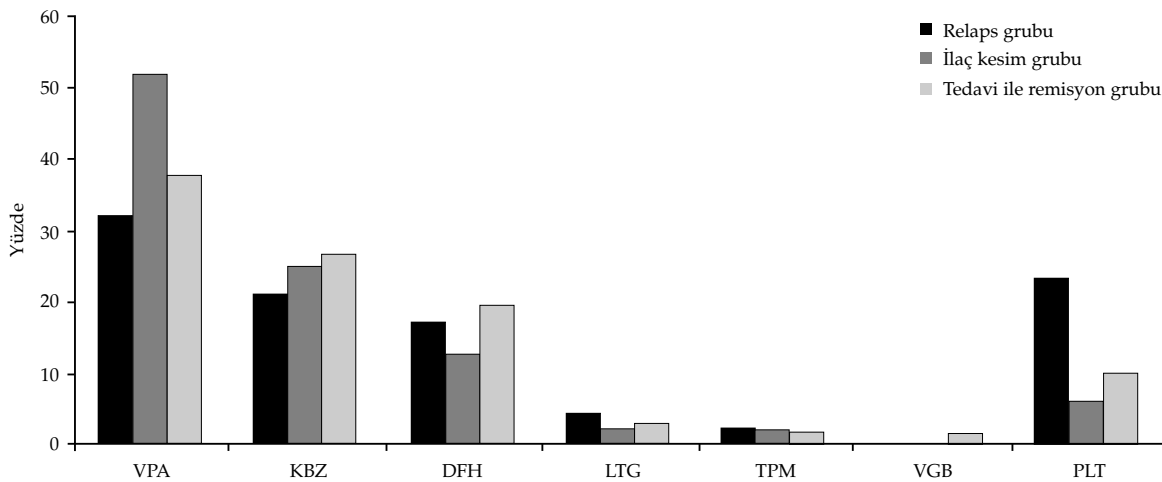
Hastaların dosyaları retrospektif tarandığında inceleme tarihine en yakın zamanda alınmış AEİ serum düzeyleri değerlendirildi. Relaps grubunda AEİ serum seviyeleri tedavi aralığının üzerindeydi. Tedavi ile remisyon grubunda AEİ serum düzeyleri tedavi aralığı seviyesindeyken ilaçlı kesim grubundaki hastaların büyük bölümünde beklendiği üzere düşük seviyedeydi (Şekil 4). Gruplar arasındaki bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görüldü (Ki-kare=40.515; $p < 0.001$).

TARTIŞMA

Antiepileptik ilaçların epileptogenez sürecinden çok nöbet (iktogenez) profilaksisi veya epileptik yatkınlıktan korunmada etkili olduk-

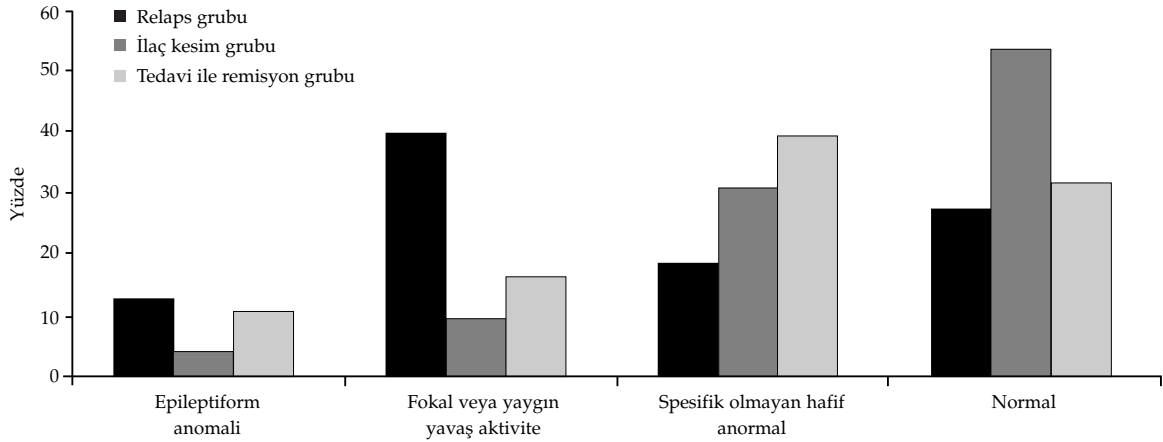
ları bilinmektedir. Ayırıcı tanılarının çok iyi değerlendirilip doğru tanının konulmasında olduğu kadar, tedaviye başlanması, uygun ilaç seçimi ve yan etkilerin bilinmesi, tedavinin süresi ve ilaçların ne zaman kesilebileceği konuları her zaman için hasta ve yakınlarıyla birlikte oturulup görüşülerek karar verilmesi gereken hususlardır.

İlaç kesilme hızı ile ilgili yapılan bir çalışmada relaps oranlarının ilaç kesilme süresi 6 aydan kısa olanlarda daha yüksek olduğu vurgulanmış ve özellikle KBZ monoterapisinde hızla kesmenin relapsı doğurabileceği ifade edilmiştir.^[21,22] Diğer bir çalışmada ise ilacın yavaş (6 ay) kesildiği grubun yarısında



ŞEKİL 2

Kullanılan antiepileptik ilaçların hasta gruplarına göre dağılımı. VPA: Valproat; KBZ: Karbamazepin; DFH: Fenitoin; LTG: Lamotrijin; TPM: Topiramet; VGB: Vigabatrin; PLT: Politerapi.



ŞEKİL 3

Elektroensefalografi bulgularının hasta gruplarına göre dağılımı.

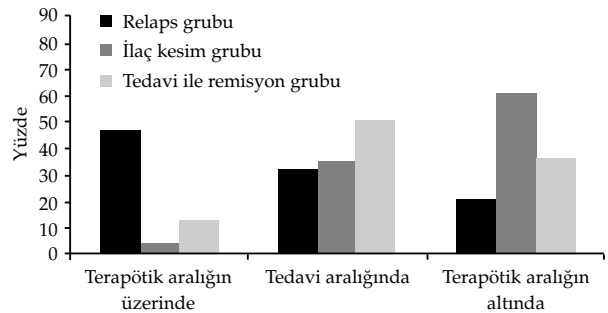
ilaç kesim aşamasında, diğer yarısında ise kesim sonrasında relaps olduğu bildirilmiştir.^[7,14] Prospektif randomize ve çok merkezli bir çalışmada ise ilaç kesim grubunda ortaya çıkan relaps sıklığının ilacına devam eden gruptan yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.^[23,24] Relaps riski AEİ kesim sürecinde veya kesim sonrası ilk birkaç ayda en fazladır.

İlaç kesimi öncesindeki AEİ tedavisi sürelerine ilişkin bir çalışmada 2 ile 5 yıllık süreler arasında fark olmadığı sonucuna varılmıştır.^[25] Ancak geniş kapsamlı diğer bir çalışmanın sonucunda tedavi ile remisyon dönemi ne kadar uzun tutulursa kesim sonrası relaps riskinin de o ölçüde düşük olduğu belirtilmektedir.^[23] Çalışmamızda ilaç kesim sürelerine bakıldığında 2 yıldan az sürede ilaç kesimi ve 2-5 yıl süre içinde ilaç kesilmesi arasında belirgin fark görülmedi.

İlaç kesimi sonrasında gelişen relapsların çoğu ilk 2 yıl içinde olur. Yirmi yıl sonra bile relaps bildirilmiştir.^[26,27] Çalışmamızda relaps grubundaki olguların 35'inde (%74.46) ilaç kesimi sonrasındaki ilk 1 yıl içinde, altısında (%12.76) 1-2 yıl içinde, altısında da 2 yıldan sonra relaps izlenmiştir.

Nöbet tipi ile olgu grupları arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda, jeneralize olmayan parsiyel nöbetlerde prognozun iyi olduğu bildirilmiştir.^[3] En yüksek remisyon oranları rolantik epilepside, en yüksek relaps oranları ise juvenil miyoklonik epilepsi de

görülmiştir.^[27] Relapsın kompleks parsiyel nöbetler ile parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerin bir arada görüldüğü hasta gruplarında daha fazla görüldüğü ve "Jacksonien" tarzındaki nöbetlerin relaps yönüyle kötü prognoza sahip oldukları bilinmektedir.^[28] Genel olarak tüm epileptikler için ortalama uzun dönem remisyon oranı %59 iken, sadece absanslılarda %78, absans ile birlikte JTK'lılarda ise %35'tir. Parsiyel nöbetliler jeneralize olgulara göre daha düşük remisyon oranlarına sahiptir. İzole KPN'lerde, karışık nöbetli olgularda ve nöro-gelişimsel defisiti olanlarda remisyon oranları düşüktür.^[29] Çalışmamızdaki tüm hasta gruplarında PJK en sık karşılaşılan nöbet tipiydi. Gruplar arasında anlamlı farklılık olmasa da önceki çalışmalarla uyumlu olarak ilaç kesim grubunda ve tedavi ile remisyon grubunda daha yüksek oranda PJK olgusu görüldü ve relaps gru-



ŞEKİL 4

Son ölçülen antiepileptik ilaç serum seviyesinin hasta gruplarına göre dağılımı.

bunda ikinci sıradaki KPN oranı diğer gruplara göre daha fazlaydı.

Değişik çalışmalara göre nöbetleri 10 yaşından önce başlayan olgularda relaps oranı %33 iken, daha sonra başlayanlarda %72'dir. Ergenlik döneminde başlayan nöbetlerdeki relaps riskinin yetişkin dönemde başlayanlardan bile yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Diğer taraftan nöbetleri iki yaşından önce başlayanlarda ilaç kesimi sonrası relaps oranları da yüksek bulunmuştur. Bazı çalışmalara göre de nöbet başlangıç yaşı ile relaps oranı arasındaki ilişki anlamlı değildir.^[17,18] Bizim çalışmamızda ise; olgu grupları arasında nöbet başlangıç yaşları açısından ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (F=3.156; p=0.045) ve bu durum daha çok ilaç kesim ve relaps grupları arasındaki farktan kaynaklanmaktadır (p=0.013). Nöbetleri altı yaşın altında başlayan grup ile 20 yaş üstünde başlayan grup arasında relaps açısından fark yok iken, 30 yaş üstünde başlayan olguların azlığı nedeniyle yaş artışı ile relapsın ilişkisini değerlendirmek mümkün olmamıştır. İleri yaşta epilepsi başlangıcının nadir oluşu da gruplardaki olgu sayısını etkilemektedir.

Epilepside monoterapi ile %70'ler düzeyinde sağlanan epilepsi kontrolü, ikinci bir AEİ'nin eklenmesiyle %75'lere, üçlü tedaviyle %80'lere kadar yükselebilmektedir. Dört ve daha fazla sayıdaki AEİ'nin birlikte kullanımının bu oranda daha fazla yükselme yapamayacağı kabul edilmektedir. Yeni nesil AEİ geleneksel AEİ'lere dirençli olguların %2'den az bir kısmında başarılı olabilmektedir.^[30] Monoterapi ile nöbeti kontrol altına alınan olgularda relaps riski politerapi ile kontrol altına alınanlardan daha düşük bulunmuştur.^[20] Diğer bir çalışmada kesim aşamasındaki hastaların birden fazla AEİ kullanıyor olmasının relaps riskini artırdığı gösterilmiştir.^[23] Remisyon öncesi monoterapi, ikili ve üçlü kombine AEİ verilen olgularda kesim sonrası relaps oranları sırasıyla %29, %40 ve %80 olmuştur. Hastalarımızda etkinliğinin çok yüksek olması nedeniyle öncelikle monoterapi tercih edildiğinden gruplar arasında ilaç rejimleri açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. Relaps grubundaki hastalarda diğer gruplara göre daha fazla politerapi uygulaması olduğu görülmektedir. Bu da diğer çalışmalarda olduğu gibi

politerapinin relaps riskini artırdığını göstermektedir.

Relaps riskinde EEG'nin yeri tartışmalıdır. Değişik çalışmalar farklı EEG bulgularının relaps riskinde artışa yol açabileceğini göstermektedir. Epileptiform veya epileptiform olmayan EEG değişiklikleri, yavaşlama gibi spesifik olmayan değişiklikler, herhangi bir epileptiform anomali, jeneralize diken-dalga aktivitesi relaps riskini artırırken, bazılarında göre EEG anormalliğinin relaps riski üzerine etkisi yoktur.^[28,31] Bazı yazarlar ise AEİ kullanımı sırasındaki EEG iyileşmelerinin relaps riskini azalttığına inanmaktadır. Genel kanı süregelen epileptiform anomaliler ve paroksizmal boşalmaların (fotosensitif yanıtın varlığı) prognozu olumsuz etkilediğidir. Fokal veya yaygın yavaşlamalar en az epileptiform anomaliler kadar önemlidir. Çalışmamızda relaps grubunda fokal veya yaygın yavaş aktivite ve epileptiform anomaliler olguların yarısından fazlasında görülmektedir. İlaç kesim grubu ve tedavi ile remisyon grubunda ise spesifik olmayan hafif anormal ve normal EEG bulguları daha fazla oranda görülmüştür. Bu da anormal EEG aktivitesinin relaps riskini artırdığını doğrulamaktadır.

Keranen ve Riekkinen^[32] yaptıkları çalışmada düşük AEİ serum düzeyi ile nöbetleri kontrol altına alınanlarda relaps riskinin, yüksek AEİ serum düzeyi ile kontrol altına alınanlardan daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda da relaps grubunda AEİ serum düzeyleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda tedavi aralığının üzerinde tespit edildi ve ilaç kesim grubunda beklendiği gibi çoğunlukla tedavi aralığının altında olduğu görüldü.

Sonuç olarak, bu çalışmada relaps grubu olgularının nöbetlerinin daha yüksek oranda çocukluk döneminde başladığı, nöbet kontrolünün daha yüksek oranlarda tedavi aralığının üstünde AEİ serum düzeyleriyle kontrol edilmeye çalışıldığı, EEG'lerinin daha yüksek oranlarda epileptik anormallik ve yavaşlamalar içerdiği sonucuna varılırken; literatür verilerinden farklı olarak nöbet tipi ve AEİ rejimleri yönüyle ortaya çıkan farklar anlamlı bulunmamıştır. Tüm bu veriler ışığında, epileptik olguların ilaçlı ve nöbetli takip dönem-

lerinde özellikle EEG kayıtları, nöbetlerin başladığı yaş, AEİ serum düzeyleri gibi verilerin, ileriki dönemlerde düşünülebilecek ilaç kesimi ve sonrasında gelişebilecek relaps riskinin önceden tahmini açısından önemli olduğu söylenebilir. Çalışmamızda ilaçları kesme süresinin relaps oranları üzerine etkisi gösterilememiş olmakla birlikte, serum ilaç seviyesinde ani düşmeler ve dolayısıyla relapslardan kaçınmak için AEİ kesme süresinin mümkün olduğunca uzun tutulması akılcı olacaktır. İlaç kesimi şartları ve süreleri ile ilgili önemli ipuçları verse de çalışmamızdaki hastalar retrospektif değerlendirildiğinden homojen hasta grupları oluşmamıştır. Hastaların takibinin yapıldığı uzun süreli çalışmaların daha etkin sonuçlar verebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Martin JH. The collective electrical behavior of cortical neurons: the electroencephalogram and the mechanisms of epilepsy. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, editors. Principles of neural science. 3rd ed. New York: Elsevier; 1991. p. 777-91.
- Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, Rarick J, So E, Ahman P, et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 2001;56:519-25.
- Eroğlu E, Gökçil Z, Ulaş ÜH, Özdağ MF, Hamamcıoğlu K, Demirkaya Ş, ve ark. Epilepside tanı sorunları. *Gülhane Tıp Dergisi* 2000;42:378-2.
- Chadwick D, Reynolds EH. When do epileptic patients need treatment? Starting and stopping medication. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1885-8.
- Oller-Daurella L, Marquez J. Survey of 100 epileptics who have not had seizures for ten years or more. *Epilepsia* 1972;13:161-70.
- Shorvon SD, Reynolds EH. Early prognosis of epilepsy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:1699-701.
- Avoni P, Riva R, Tinuper P, Procaccianti G, Lugaresi E, Baruzzi A. Prognosis of epilepsies in antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia* 1996;37:58-9.
- Brinciotti M, Matricardi M. The prognosis of epilepsy evolving with age after stopping therapy. *Recenti Prog Med* 1991;82:121-2.
- Chadwick D. Does withdrawal of different antiepileptic drugs have different effects on seizure recurrence? Further results from the MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Study. *Brain* 1999; 122:441-8.
- Galimberti CA, Manni R, Parietti L, Marchioni E, Tartara A. Drug withdrawal in patients with epilepsy: prognostic value of the EEG. *Seizure* 1993;2:213-20.
- Lhatoo SD, Sander JW. Stopping drug therapy in epilepsy. *Curr Pharm Des* 2000;6:861-3.
- Fukushima Y. A longitudinal study on epilepsy: with special reference to recurrence of seizure after long seizure-free period. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1981;35:343-8.
- Juul-Jensen P. Frequency of recurrence after discontinuance of anticonvulsant therapy in patients with epileptic seizures: a new follow-up study after 5 years. *Epilepsia* 1968;9:11-6.
- So NK. Recurrence, remission, and relapse of seizures. *Cleve Clin J Med* 1993;60:439-44.
- Lossius MI, Stavem K, Gjerstad L. Predictors for recurrence of epileptic seizures in a general epilepsy population. *Seizure* 1999;8:476-9.
- Ueda S, Ishida S, Nakazawa Y. Analyses of epileptics who have been intractable but entered prolonged remission afterwards without medications. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1989;43:507-8.
- Holowach Thurston J, Thurston DL, Hixon BB, Keller AJ. Prognosis in childhood epilepsy. Additional follow up of 148 children 15 to 23 years after withdrawal of anticonvulsant therapy. *N Engl J Med* 1982;306:831-6.
- Arts WF, Visser LH, Loonen MC, Tjiam AT, Stroink H, Stuurman PM, et al. Follow-up of 146 children with epilepsy after withdrawal of antiepileptic therapy. *Epilepsia* 1988;29:244-50.
- Öztürk V, Baklan B. Nöbet rekürrensi olan epileptik olguların klinik özellikleri. *DEÜ Tıp Fak Dergisi* 2001;4:127-133.
- Rodin EA. Prognosis for seizure control. In: Rodin EA, editor. The prognosis of patients with epilepsy. Springfield, Illinois: Charles C Thomas; 1968:179-262.
- Knudsen FU, Paerregaard A, Andersen R, Andresen J. Long term outcome of prophylaxis for febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1996;74:13-8.
- Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Kang H, O'Dell C, Alemany M, et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol* 1994;35:534-45.
- Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. *Lancet* 1991;337:1175-80.
- Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001902.
- Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979;20:729-37.
- Practice parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients-summary statement. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996;47:600-2.
- Schmidt D, Gram L. A practical guide to when (and how) to withdraw antiepileptic drugs in seizure-free patients. *Drugs* 1996;52:870-4.
- Overweg J, Binnie CD, Oosting J, Rowan AJ. Clinical and EEG prediction of seizure recurrence following antiepileptic drug withdrawal. *Epilepsy Res* 1987;1:272-83.
- Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985;313:145-51.

30. Walker MC, Sander JW. The impact of new antiepileptic drugs on the prognosis of epilepsy: seizure freedom should be the ultimate goal. *Neurology* 1996;46:912-4.
31. Andersson T, Braathen G, Persson A, Theorell K. A comparison between one and three years of treatment in uncomplicated childhood epilepsy: a prospective study. II. The EEG as predictor of outcome after withdrawal of treatment. *Epilepsia* 1997;38:225-32.
32. Keranen T, Riekkinen PJ. Remission of seizures in untreated epilepsy. *BMJ* 1993;307:483.