

Epilepsili Hastalarda İlaça Direnç ve Antiepileptik İlaç Tedavisine Yanıtı Etkileyen Faktörler

Drug-Resistance in Epilepsy and the Factors Influencing Response to Antiepileptic Drugs

Ufuk ŞENER, Yaşar ZORLU, Necvan ÖNAL

Epilepsi 2004;10(3):143-148

Amaç: Epilepsili hastalarda antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisine direnç gelişimini etkileyebilecek faktörler araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Epilepsili 173 hasta (89 kadın, 84 erkek; ort. yaş 28; dağılım 9-67) tedaviye yanıtı etkileyebilecek klinik, elektroensefalografik (EEG) ve radyolojik özelliklerin saptanması amacıyla geriye dönük olarak değerlendirildi. Antiepileptik ilaç tedavisine dirençli epilepsi (DE), en az iki AEİ'nin uygun süre ve dozda kullanılmasına rağmen son altı ay içinde, ayda birden fazla nöbet geçirilmesi; iyi kontrollü epilepsi ise en az son bir yıl süreyle nöbet olmaması olarak tanımlandı. Dirençli epilepsi grubundaki hastaların klinik, EEG ve radyolojik bulguları DE olmayan grupla karşılaştırıldı.

Bulgular: Doksan hasta (%52) DE olarak değerlendirildi. Dirençli epilepsi olmayan grupta 83 hasta (%48) yer aldı. Bu gruptaki hastaların %42.2'si, tüm hastaların %20.2'si iyi kontrollü epilepsi olarak değerlendirildi. Dirençli epilepsi grubunda uzak semptomatik epilepsi ($p=0.020$) ve nörolojik muayenede zeka geriliği ($p=0.000$) veya motor kayıp oranlarının ($p=0.006$) daha yüksek, nöbet sıklığının daha fazla olduğu ($p=0.000$) ve nöbetlerin daha erken yaşta başladığı ($p=0.024$) görüldü. Tek varyantlı analizde ailede epilepsili birey olması, uzak semptomatik epilepsi varlığı, hastalık süresinin 10 yıldan uzun olması ve EEG'de anormal bulgu olması DE gelişimine eğilim gösterirken, lojistik regresyon analizinde sadece zeka geriliği ve yüksek nöbet sıklığı bağımsız değişken olarak bulundu.

Sonuç: Zeka geriliği olan ve yüksek sıklıkta nöbet geçiren hastalarda DE gelişme riski de artmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Antikonvulsan/terapötik kullanım/yan etki; ilaç direnci; elektroensefalografi; epilepsi/ilaç tedavisi; prognoz; regresyon analizi; tedavi başarısızlığı.

Objectives: We evaluated the factors that are associated with the development of resistance to antiepileptic drugs.

Patients and Methods: We reviewed 173 consecutive patients with epilepsy (89 females, 84 males; mean age 28 years; range 9 to 67 years) with regard to the clinical, electroencephalographic (EEG), and radiologic factors associated with the response to antiepileptic drugs. Drug-resistant epilepsy (DRE) was defined as the occurrence of at least a seizure in a month during the past six months despite the use of at least two antiepileptic drugs at an appropriate dose and duration. Well-controlled epilepsy (WCE) was defined as the lack of seizures during the past year. Clinical, EEG and radiologic findings were compared.

Results: Ninety patients (52%) had DRE. Eighty-three patients (48%) developed no resistance to antiepileptic drugs, of which 42.2% had WCE. The overall WCE rate was 20.2%. The patients with DRE manifested significantly higher rates of remote symptomatic epilepsy ($p=0.020$), mental retardation ($p=0.000$) and motor deficits ($p=0.006$) on neurologic examination, seizure frequency ($p=0.000$), and early age of seizure onset ($p=0.024$). Univariate analysis showed the presence of a positive family history for epilepsy, remote symptomatic epilepsy, disease duration longer than 10 years, and EEG abnormalities as significant risk factors for DE development. Logistic regression showed the presence of mental retardation and high seizure frequency as independent risk variables.

Conclusion: Epileptic patients with mental retardation and high seizure frequency present higher risks for DRE.

Key Words: Anticonvulsants/therapeutic use/adverse effects; drug resistance; electroencephalography; epilepsy/drug therapy; prognosis; regression analysis; treatment failure.

Dergiye geliş tarihi: 07.09.2004 Düzeltme isteği: 02.11.2004 Yayın için kabul tarihi: 24.11.2004

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği.

Bu çalışmada kullanılan verilerin bir bölümü 39. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (22-26 Ekim 2003, Antalya).

İletişim adresi: Dr. Ufuk Şener. 294. Sok., Yağizer Apt., No: 1/3, 35030 Güzelyalı, İzmir.

Tel: 0232 - 469 69 69 Faks: 0232 - 463 41 35 e-posta: muhits@tnn.net

Epilepsili hastaların yaklaşık üçte birinde antiepileptik ilaçlar (AEİ) ile yeterli nöbet kontrolü sağlanamamaktadır.^[1-3] Antiepileptik ilaç tedavisine dirençli epilepsi (DE) hastalarında sıklıkla kullanılan AEİ sayı ve dozunun yüksek olması ve tekrarlayan nöbetler nedeniyle ilaç toksisitesi artmakta; beyinde fonksiyonel ve/veya yapısal hasar olabilmekte; kognitif ve psikososyal disfonksiyon gelişebilmektedir.^[4-8] Dirençli epilepsi hastalarında cerrahi, ketojenik diyet ve vagal sinir stimülasyonu gibi tedavi seçenekleri de uygulanmaktadır.^[7,9] Bu tedavilerin erken evrede uygulanması ile hem epileptik nöbetlerin hem de AEİ'lerin uzun süreli komplikasyonları önlenebilecektir. Bütün bu faktörler DE hastalarının başlangıçta belirlenmesinin önemini artırmaktadır.

Bu çalışmada epilepsili hastalarda DE gelişimini etkileyebilecek faktörler araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastaların klinik, elektroensefalografik, radyolojik özellikleri

Bu çalışmada SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde epilepsi tanısıyla izlenen hastalarda DE gelişimini etkileyebilecek faktörler araştırıldı. Bu amaçla, iki yıldan uzun süredir izlenen 173 hastanın (89 kadın, 84 erkek; ort. yaş 28 ± 10 ; dağılım 9-67) dosyası geriye dönük olarak incelendi. İki veya daha çok AEİ'nin tek veya birlikte uygun kullanımına rağmen, son altı ay içerisinde ayda birden çok nöbet olması DE olarak kabul edildi. İlaçların uygun kullanımı, nöbet kontrolü sağlanana kadar veya laboratuvar ve/veya klinik toksisite bulgusu oluşuncaya kadar dozun artırılmış olması olarak belirlendi. Hastalar DE olanlar (grup 1, n=90) ve DE olmayanlar (grup 2, n=83) olarak gruplandırıldı. İyi kontrollü epilepsi ise, en az son bir yıl boyunca nöbet olmaması olarak tanımlandı. Hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, nöbet tipi ve sıklığı, nörolojik muayenesi, elektroensefalografik (EEG) ve radyolojik bulguları değerlendirildi; bu faktörlerin DE gelişimi ile ilişkisi araştırıldı.

Hastaların öyküsünde şu noktalar araştırıldı: Nöbetler başlamadan önce febril konvülsiyon (FK) geçirilmesi, tedavi öncesi veya hastalık süresi boyunca status epileptikus (SE) geçirilmesi, nöbetlerin nedeni olabilecek faktörler

(doğum hipoksisi, nöbetler başlamadan önce geçirilmiş kafa travması-merkezi sinir sistemi enfeksiyonu veya beyin ameliyatı), nöbetlerin başlangıç yaşı, tanıdan sonra tedavinin başlanmasına kadar geçen süre, hastalık süresi, ailede epilepsili birey varlığı ve anne-baba arasında akrabalık olması. Hastaların öyküsünde nöbetlerin nedeni olabilecek faktör varlığı "uzak (remote) semptomatik epilepsi" (USE); epilepsi tipi ile uyumlu merkezi sinir sistemi disfonksiyonunu gösteren nöroradyolojik bulgu varlığı "semptomatik epilepsi" (SEP) olarak tanımlandı.^[5] Hastaların tümü nöbetlerinin dirençli olduğu düşünülerek polikliniğimize gönderilmişti ve hiçbiridiyopatik epileptik sendrom olarak tanımlanmadı. Nöbet tipi, International League Against Epilepsy-1981 sınıflamasına göre jeneralize (tonik-klonik, tonik, klonik, miyoklonik, atonik, absans nöbet) ve parsiyel (basit parsiyel, kompleks parsiyel, sekonder jeneralize nöbet) olarak belirlendi. Her iki tip nöbeti olan hastalar mikst tip olarak tanımlandı. Nöbet sıklığı, hastaların polikliniğimize ilk gelişlerinde tanımlanan nöbet sayısına göre $\geq 1/\text{gün}$, $1-6/\text{hafta}$, $\leq 3/\text{ay}$ olarak gruplandırıldı. Nörolojik muayenede zeka geriliği veya motor kayıp olması kaydedildi. Hastaların ilk başvuruda çekilmiş olan EEG'leri değerlendirildi. Elektroensefalografilerin tümü hastanemiz EEG laboratuvarında Nihon-Kohden Neuropack 12 kanallı EEG cihazı ile, 10-20 sistemine göre yerleştirilen yüzeyel gümüş disk elektrotlar kullanılarak çekilmişti. Elektroensefalografilerde zemin aktivitesi bozukluğu (bir veya iki hemisferde difüz veya bir hemisferde fokal yavaşlama olması), epileptik aktivite varlığı (fokal, multifokal, jeneralize) veya bu iki bulgunun birlikte olması ölçüt olarak alındı. Hastaların tümüne bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi yapılmıştı. Radyolojik bulgular spesifik (kortikal gelişim anomalisi, mezial temporal skleroz, primer merkezi sinir sistemi tümörü, vasküler malformasyon, nörokutanöz hastalık, kronik ensefalit) ve nonspesifik (atrofi, gliosis, ventriküler dilatasyon) olarak gruplandırıldı. Sadece BBT incelemesi yapılan hastalar tüm grubun %6.3'ünü oluşturmaktaydı ve bu hastaların tümünde nörolojik bulguları oluşturan lezyon BBT'de görülmüştü.

TABLO 1
Hastaların klinik özellikleri, elektroensefalografik ve radyolojik bulguları

	Grup 1 (n=90)	Grup 2 (n=83)	p
Yaş (ortalama±SD)	27±11	29±10	0.462
Cinsiyet (kadın/erkek)	42/48	47/36	0.190
Hastalık süresi (yıl) (ortalama±SD)	19±9	17±8	0.093
Status epileptikus (var/yok)	3/87	4/79	0.620
Febril konvulsiyon (var/yok)	11/79	15/68	0.282
Anne-baba akrabalığı (var/yok)	15/75	9/74	0.268
Ailede epilepsili birey (var/yok)	16/74	14/69	0.784
Uzak semptomatik epilepsi (var/yok)	45/45	27/56	0.020
Zeka geriliği (var/yok)	44/46	13/70	0.000
Motor kayıp (var/yok)	29/61	12/71	0.006
Nöbet başlangıç yaşı (yıl) (ortalama±SD)	8±9	11±10	0.024
Nöbet tipi (jeneralize/parsiyel/mikst)	45/36/9	31/41/11	0.244
Nöbet sıklığı (≥1/gün; 1-6/hafta; ≤3/ay)	41/37/12	12/24/47	0.000
Tedaviye başlamada gecikme (var/yok)	25/65	14/69	0.094
Elektroensefalografi bulgusu (var/yok)	75/15	54/29	0.056
Radyolojik bulgu (normal/spesifik/nonspesifik)	37/19/34	37/23/23	0.329

Grup 1: Dirençli epilepsi grubu; Grup 2: Dirençli epilepsi olmayan grup.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme ki-kare ve Student t-testi ile yapıldı ve anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Olası risk faktörleri olarak belirlenen durumlar için Wald geriye doğru eliminasyon yöntemiyle lojistik regresyon analizi yapıldı. Bunlar şu faktörleri içeriyordu: Erkek cinsiyet, nöbetlerin bir yaş ve üzerinde başlaması, nöbetler başlamadan önce FK geçirilmesi, hastalık süresi boyunca SE geçirilmesi, hastalık süresinin on yıldan uzun olması, USE, ailede epilepsili birey varlığı, anne-baba arasında akrabalık olması, tedaviye başlanmasında gecikme, nöbetlerin jeneralize tipte olması, haftada birden çok nöbet geçirilmesi, zeka geriliği ve motor kayıp varlığı, radyolojik bulgu olması, radyolojik spesifik bulgu varlığı, EEG'de epileptik aktivite ve zemin aktivitesi bozukluğu olması. Bu parametrelere göre ham ve uyarlanmış (adjusted) odds ratio ve %95 güven aralığı (confidence interval) değerleri hesaplandı. İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS 8.0.2 bilgisayar paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların klinik özellikleri

Doksan hasta (%52) DE olarak değerlendirildi. Dirençli epilepsi olmayan grupta 83 hasta

(%48) yer aldı. Bu gruptaki hastaların %42.2'si (tüm hastaların %20.2'si) iyi kontrollü epilepsi olarak değerlendirildi. Hastaların klinik özellikleri, EEG ve radyolojik bulguları ile istatistiksel sonuçları Tablo 1'de verildi. Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık süresi boyunca SE gelişmesi, nöbetler başlamadan önce FK geçirilmesi, ailede epilepsili birey varlığı ve anne-baba arasında akrabalık olması gruplar arasında farklı bulunmadı ($p > 0.05$).

Tüm hastaların %41.6'sında USE (grup 1'de %50; grup 2'de %32.5), %24.3'ünde SEP (grup 1'de %21.1; grup 2'de %27.7) saptandı. Uzak semptomatik epilepsi grup 1'de anlamlı derecede fazla görüldü ($p < 0.05$). Tüm hastaların %32.9'unda zeka geriliği (grup 1'de %48.9; grup 2'de %15.7), %23.7'sinde motor kayıp (grup 1'de %32.2; grup 2'de %14.5) saptandı. Zeka geriliği veya motor kayıp varlığı grup 1'de daha fazlaydı ($p < 0.05$). Nöbet başlangıç yaşı grup 1'de daha küçük iken ($p < 0.05$), nöbetlerin 1 yaşında veya daha geç başlaması gruplar arasında farklı bulunmadı ($p > 0.05$). Hastaların %43.9'unda jeneralize (grup 1'de %50; grup 2'de %37.3), %44.5'inde parsiyel (grup 1'de %40; grup 2'de %49.4), %11.6'sında mikst tipte (grup 1'de %10; grup 2'de %13.3) nöbetler görüldü. Nöbet tipi gruplar arasında farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Nöbet

TABLO 2
Grupların tek varyantlı ve çokvaryantlı analizi

	Tek varyantlı		Çokvaryantlı
	Odds ratio	Güven aralığı	
Erkek cinsiyet	1.40	(0.64-3.07)	
Anne-baba akrabalığı olması	1.67	(0.53-5.29)	
Ailede epilepsi öyküsü olması	2.25	(0.74-6.89)	
Status epileptikus geçirilmesi	0.15	(0.02-1.24)	
Febril konvulsiyon geçirilmesi	0.59	(0.21-1.69)	
Nöbetlerin ≥ 1 yaşta başlaması	0.77	(0.28-2.12)	
Tedaviye başlamada gecikme	1.56	(0.64-3.83)	
Motor kayıp olması	0.65	(0.18-2.33)	
Zeka geriliği varlığı	4.91	(1.69-14.34)	4.32 (1.96-9.50)
Uzak semptomatik epilepsi	1.83	(0.81-4.17)	
Nöbetlerin jeneralize tipte olması	0.76	(0.42-1.39)	
Hastalık süresinin 10 yıldan uzun olması	1.49	(0.58-3.82)	
Haftada birden sık nöbet geçirilmesi	8.39	(3.41-20.60)	7.37 (3.38-16.09)
EEG'de epileptiform anomali olması	1.24	(0.53-2.91)	
EEG'de zemin aktivitesi bozukluğu olması	1.89	(0.64-5.54)	
Radyolojik bulgu olması	1.11	(0.39-3.93)	
Spesifik radyolojik bulgu olması	1.51	(0.49-4.68)	

sıklığı %30.6'sında ≥ 1 /gün (grup 1'de %45.6; grup 2'de %14.5), %35.3'ünde 1-6/hafta (grup 1'de %41.1; grup 2'de %28.9), %34.1'inde ≤ 3 /ay (grup 1'de %13.3; grup 2'de %56.6) idi. Nöbet sıklığı grup 1'de anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$). Hastaların %22.5'inde (grup 1'de %27.8; grup 2'de %16.9) epilepsi tanısı ile tedaviye başlanması arasında altı aydan uzun süre vardı. Tedaviye başlamada gecikme grup 1'de daha fazla olmakla birlikte bu farklılık anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Elektroensefalografik ve radyolojik bulgular

Hastaların %21.4'ünde jeneralize epileptik aktivite (grup 1'de %25.5; grup 2'de %16.9), %32.4'ünde fokal/multifokal epileptik aktivite (grup 1'de %32.2; grup 2'de %32.5), %12.7'sinde zemin aktivitesi bozukluğu (grup 1'de %15.6; grup 2'de %9.7), %8.1'inde mikst tip EEG anomali saptanırken (grup 1'de %10; grup 2'de %6), %25.4'ünün EEG'si normal olarak değerlendirildi (grup 1'de %16.7; grup 2'de %34.9). Grup 1'de EEG bulgusu varlığı daha fazla görülmekle birlikte bu fark anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Hastaların %57.2'sinde nöroradyolojik bulgu saptandı (grup 1'de %58.9; grup 2'de %55.4).

Nöroradyolojik bulgu varlığı ve bu bulguların spesifik veya nonspesifik özellikte olması gruplar arasında farklılık göstermedi ($p > 0.05$).

Risk faktörü analizi

Tek varyantlı analizde ailede epilepsili birey olması, USE, hastalık süresinin 10 yıldan uzun olması ve EEG'de anormal bulgu saptanması DE gelişimine eğilimi gösterirken, bu parametreler çokvaryantlı analizde DE gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak görülmedi. Lojistik regresyon analizi sadece zeka geriliği ve yüksek nöbet sıklığının bağımsız risk faktörü olduğunu gösterdi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Dirençli epilepsi, hastanın nöbet tipine uygun ilaçları yeterli süre ve dozda kullanmasına rağmen nöbetlerin sürmesi olarak tanımlanır. Bu tanım için kullanılması gereken AEİ sayısı, nöbet sıklığı ve hastalık süresi üzerine görüş birliği sağlanamamıştır.^[1,7-12]

Çalışmamızda en az iki farklı AEİ'nin tek veya birlikte kullanımına rağmen^[12] son altı ay içinde, ayda birden çok nöbet olması DE'nin,^[11,12] en az son bir yıl içinde nöbet olmaması iyi kontrolü epilepsinin tanı ölçütü^[11,13] olarak kabul edildi. Hastalarımızın tümünde hastalık süresi iki yıl-

dan uzun idi; %52'si DE, %20.2'si iyi kontrollü epilepsi grubunda yer aldı.

İlk AEİ'ye yanıt vermeyen hastaların sadece %11'inde daha sonraki tedavilerle nöbetsizlik sağlanabilmesi^[3] ve AEİ'lere direnç gelişiminde genetik faktörlerin rolünün gösterilmesi^[13] epilepsinin başlangıcından itibaren dirençli olduğunu düşündürmektedir. Sık nöbetlerin ilerleyici nöronal disfonksiyon veya kayıp nedeni olabileceğinin gösterilmesi^[6,14] ise alternatif tedavilerden yararlanacak hastaların erken evrede belirlenmesini gerektirmektedir.

Epilepsili hastalarda DE gelişimi ile ilişkili olabilecek faktörler birçok çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalarda erkek cinsiyet,^[12] nöbetlerin erken yaşta başlaması,^[2,15-18] nöbet başlangıcının bir yaşından önce olması,^[11,12,19,20] hastalık süresinin uzun olması,^[2] tedavi öncesi veya hastalık süresince nöbet sayı veya sıklığının yüksek olması,^[3,11,12,15,19,21-24] nöbet tipi (parsiyel,^[2,15] jeneralize^[12,23] veya mikst^[22,24] tip), tedavi öncesi veya hastalık süresi boyunca SE geçirilmesi,^[11,15,17,20,24] USE,^[12,17,19,24] SEI,^[15,16,18] zeka geriliği ve motor kayıp olması,^[12,15,16,18,24] EEG'de zemin aktivitesi bozukluğu veya fokal/jeneralize epileptik aktivite varlığı^[11,15,20,23,25] ve nöroradyolojik bulgu olması^[2,15,26] çokvaryantlı ve/veya tek varyantlı analizlerde DE gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Febril konvulsiyon geçirilmesi^[12,17] ve ailede epilepsili birey olması^[15] ise DE gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak, seçilen hasta grubunun klinik özellikleri (yaş, yeni tanı/tedavide hastalar, nöbet tipi, v.b), çalışmanın yapıldığı merkezin özelliği (genel hastane/epilepsi merkezi, v.b), çalışmanın metodolojisi (epidemiyolojik/hastane kaynaklı, v.b) ve DE tanısı için kullanılan ölçütlerin ve uygulanan analitik yöntemlerin standart olmaması bu sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır.^[8,11,22]

Çalışmamızda DE grubunda USE ve nörolojik muayenede zeka geriliği veya motor kayıp olması daha sık, nöbet sıklığı daha fazla, nöbetlerin başlama yaşı daha düşük bulunmuştur. Tek varyantlı analizde ailede epilepsili birey olması, USE, hastalık süresinin 10 yıldan uzun olması ve EEG'de anormal bulgu olması DE gelişimine eğilim gösterirken, bu parametreler çokvaryantlı analizde bağımsız değişken olarak görülmemiştir. Lojistik regresyon analizinde sadece zeka geriliği varlığı ve yüksek nöbet sıklığının bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada saptanan iki sonucun önemli olduğunu düşünüyoruz. Öncelikle, çalışmamızda nöbetlerinin dirençli olduğu düşünülerek gönderilmiş bir hasta grubu değerlendirilmiştir. Hastaların yaklaşık %20'sinde AEİ tedavisi ile en az son bir yıldır nöbetsizlik sağlanmış olması "psödointraktibilite" olarak kabul edilmiştir. Psödointraktibilite, nöbet tipine uygun olmayan AEİ seçimi, AEİ toplam günlük dozu ve doz sıklığının uygun olmaması, paradoksal AEİ intoksikasyonu, hastanın tedaviye uyumsuzluğu ve psödonöbetlerden dolayı tedaviye yanıtın doğru değerlendirilememesi nedeniyle ortaya çıkmaktadır.^[1,9,27] Hastaların nöbet tipine uygun AEİ'yi uygun doz ve sıklıkta kullanması, hasta ve ailesinin hastalığa ve tedaviye ilişkin doğru bilgilendirilmesi sonucu hem tedaviye uyumsuzluğun önlenmesi hem de psödonöbetlerin tanınması daha iyi prognostik sonuçların elde edilmesini sağlamıştır. Hastalarımızın %5.2'sinde gerçek nöbetler yanı sıra psödonöbetler de görülmüştür. Literatürde DE tanısıyla ileri merkezlere gönderilen hastaların %15-20'sinin DE değil psikojenik nonpileptik nöbetli hastalar olduğu bildirilmiştir.^[9] İkinci olarak, ilk iki yıl içinde AEİ tedavisine alınan yanıtın uzun süreli prognozun belirleyicisi olduğu bildirilmiş^[16] ve bu hastalara cerrahi tedavi uygulanması önerilmiştir.^[26,28] Hastalarımızın yaklaşık %20'sinde AEİ'ler ile en az son bir yıl süreyle nöbetsizlik sağlanmış olup bu grupta ortalama hastalık süresinin 14.7 yıl olması, bazı hastalarda nöbet kontrolünün daha uzun sürede sağlanabileceği görüşünü desteklemektedir.^[2,29] Hastalarımızın tümünde yeni AEİ'lerin (lamotrijin, topiramet, vigabatrin, neurontin, okskarbazepin) en az biri kullanılmıştır. Bu bulgu, yeni AEİ'lerin klasik ilaçlara dirençli bazı hastalarda nöbet kontrolü sağlayabileceğini göstermektedir.^[30]

Bu çalışmada AEİ'ler ile nöbet kontrolü sağlanamayan epilepsili hastalarda öncelikle tanı ve tedavinin uygunluğunun değerlendirilmesi gerektiği ve özellikle zeka geriliği olan ve nöbet sıklığı yüksek olan hastaların DE gelişimi için risk taşıdığı görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Regesta G, Tanganelli P. Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. *Epilepsy Res* 1999;34:109-22.
2. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying

- cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998;51:1256-62.
3. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-9.
 4. Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology* 2002;58(8 Suppl 5):S21-6.
 5. Loring DW, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology* 2004;62:872-7.
 6. Tasch E, Cendes F, Li LM, Dubeau F, Andermann F, Arnold DL. Neuroimaging evidence of progressive neuronal loss and dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45:568-76.
 7. Alving J. What is intractable epilepsy? In: Johannessen SI, Gram L, Sillanpää M, Tomson T, editors. *Intractable epilepsy*. 1st ed. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing; 1995. p. 1-12.
 8. Arroyo S, Brodie MJ, Avanzini G, Baumgartner C, Chiron C, Dulac O, et al. Is refractory epilepsy preventable? *Epilepsia* 2002;43:437-44.
 9. Benbadis SR, Tatum WO, Vale FL. When drugs don't work: an algorithmic approach to medically intractable epilepsy. *Neurology* 2000;55:1780-4.
 10. Berg AT, Langfitt J, Shinnar S, Vickrey BG, Sperling MR, Walczak T, et al. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology* 2003;60:186-90.
 11. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K, Murakami N, Yamatogi Y, Oka E, et al. Predictors and underlying causes of medically intractable localization-related epilepsy in childhood. *Pediatr Neurol* 2001;24:209-13.
 12. Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatr Neurol* 2002;27:186-91.
 13. Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, Squier MV, Thom M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain* 2002;125(Pt 1):22-31.
 14. Holmes GL. Seizure-induced neuronal injury: animal data. *Neurology* 2002;59(9 Suppl 5):S3-6.
 15. Ko TS, Holmes GL. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1245-51.
 16. Hauser E, Freilinger M, Seidl R, Groh C. Prognosis of childhood epilepsy in newly referred patients. *J Child Neurol* 1996;11:201-4.
 17. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia* 1996;37:24-30.
 18. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia* 1997;38:1275-82.
 19. Casetta I, Granieri E, Monetti VC, Gilli G, Tola MR, Paolino E, et al. Early predictors of intractability in childhood epilepsy: a community-based case-control study in Copparo, Italy. *Acta Neurol Scand* 1999;99:329-33.
 20. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K. Refractory childhood epilepsy and factors related to refractoriness. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 9:14-7.
 21. Arts WF, Geerts AT, Brouwer OF, Boudewyn Peters AC, Stroink H, van Donselaar CA. The early prognosis of epilepsy in childhood: the prediction of a poor outcome. The Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia* 1999;40:726-34.
 22. Collaborative Group for the Study of Epilepsy. Prognosis of epilepsy in newly referred patients: a multicenter prospective study of the effects of monotherapy on the long-term course of epilepsy. *Epilepsia* 1992;33:45-51.
 23. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001;56:1445-52.
 24. Kwong KL, Sung WY, Wong SN, So KT. Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2003;29:46-52.
 25. Wada K, Kiryu K, Kawata Y, Chiba T, Mizuno K, Okada M, et al. Prognosis and clinical features of intractable epilepsy: a prospective study. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;51:233-5.
 26. Chen LS, Wang N, Lin MI. Seizure outcome of intractable partial epilepsy in children. *Pediatr Neurol* 2002;26:282-7.
 27. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998;39:5-17.
 28. Loyning Y, Hauglie-Hanssen E. When should surgery be considered? In: Johannessen SI, Gram L, Sillanpää M, Tomson T, editors. *Intractable epilepsy*. 1st ed. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing; 1995. p. 211-9.
 29. Hauser WA. The natural history of drug resistant epilepsy: epidemiologic considerations. *Epilepsy Res Suppl* 1992;5:25-8.
 30. Perucca E. The new anticonvulsants. In: Trimble M, Schmitz B, editors. *Seizures, affective disorders and anticonvulsant drugs*. 1st ed. Guildford: Clarius Press; 2002. p. 1-18.