

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Nöroloji Anabilim Dalı**

**İLAÇ KESİMİ veya AZALTIMI YAPILAN EPİLEPSİ
HASTALARINDA RELAPS RİSK FAKTÖRLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Didem ÖZ

İzmir, 2015

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Nöroloji Anabilim Dalı**

**İLAÇ KESİMİ veya AZALTIMI YAPILAN EPİLEPSİ
HASTALARINDA RELAPS RİSK FAKTÖRLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Didem ÖZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Barış BAKLAN

İzmir, 2015

Önsöz

Fakültedeki öğrencilik yıllarımdan itibaren, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve ilgilerini esirgemeyen, nörolojiye ve hayata dair hepsinden çok kıymetli şeyler öğrendiğim değerli hocalarım Prof.Dr. Fethi İdman, Prof.Dr. Egemen İdman, Prof.Dr. Ahmet Genç, Prof.Dr. Kürşad Kutluk, Prof.Dr. Barış Baklan, Prof.Dr. Raif Çakmur, Prof.Dr. Görsev Yener, Prof.Dr. Vesile Öztürk, Prof.Dr. Gülden Akdal, Prof.Dr. Serkan Özakbaş, Prof.Dr. İbrahim Öztura, Prof.Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu, Prof.Dr. İhsan Şükrü Şengün ve Doç.Dr. Erdem Yaka'ya;

Tez çalışmamın her aşamasında beni yüreklendiren ve yol gösteren sayın hocam Prof. Dr. Barış Baklan'a;

Tez sürecinde her ne konuda olursa olsun yardımını esirgemeyen, bir ekip halinde çalıştığımız Prof.Dr. İbrahim Öztura, Nöroloji Nörofizyoloji Yandal Uzm.Arş.Gör.Dr. Nurhak Demir, Nöroloji Nörofizyoloji Yandal Uzm.Arş.Gör.Dr. Ayşegül Özer ve Nöroloji Klinik Sinirbilimler Yandal Uzm.Özlem Akdoğan'a;

Tez sürecinde her anlamda desteklerini gördüğüm Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Uyku Bozuklukları ve Epilepsi İzlem Merkezi'nin uyku teknisyeni İlkay Alancı başta olmak üzere muhteşem ekibinin hepsine;

Öğrencilik yıllarımdan bu yana sırtımı yasladığım canım dostum Anıl Gürkan'a; başta, bu yola birlikte başladığımız melek arkadaşım Behice Bircan Kurşun ve her zaman düzgün, samimi duruşuyla Ozan Öztürk olmak üzere, ihtisasa başladığım günden itibaren zor ve güzel, özlenilesi günleri paylaştığımız, birlikte gülüp birlikte ağladığımız tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire, sekreter ve yardımsever sevgi dolu personellerimize;

Beni ben yapan, hayatımın her anında ayna görüntüsü gibi yanımda duran, sadece varoluşlarıyla bana nasıl olunması gerektiğini gösteren sevgili anneme ve babama;

Bir tane kardeşim ve yakın arkadaşım ağabeyim Tarık'a;

Sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım...

Saygılarımla
Dr. Didem ÖZ

İçindekiler

Önsöz	i
İçindekiler	ii
Tablo Listesi	iii
Kısaltmalar	iv
Özet	1
1. Giriş ve Amaç.....	3
2. Genel Bilgiler	5
3. Gereç ve Yöntem	24
4. Bulgular	27
5. Tartışma.....	43
6. Sonuç ve öneriler	53
7. Kaynaklar	55

Tablo Listesi

Tablo-1: Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması, (ILAE 1981)

Tablo 2: Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (ILAE, 1989)

Tablo-3: Yerleşmiş Antiepileptik İlaçların Endikasyonları ve Dozları

Tablo-4: Yerleşmiş ve Yeni Antiepileptik İlaçların Bazı Ciddi ve Diğer Yan Etkileri

Tablo-5: Hasta ve hastalık genel özellikleri

Tablo-6: Remisyon ve Relaps ile ilişkili değişkenlerin dağılımı

Tablo-7: Nöbet özelliklerinin varlığı

Tablo-8: Relaps öncesi nöbet tipi ile relaps sonrası nöbet tipi arasındaki ilişki

Tablo-9: Kesilen/ Azaltılan tedavi ile Relaps sonrası başlanan tedavilerin dağılımı

Tablo-10: Cinsiyet ile remisyon/relaps süreleri arasındaki ilişki

Tablo-11: Nöbet tipleri ile remisyon ve relaps süreleri arasındaki ilişki

Tablo-12: Remisyon süresi ile Relaps süreleri arasındaki ilişki

Tablo-13: Hastaların remisyona girdikleri sırada almakta oldukları tedavi ile remisyon ve relaps süreleri arasındaki ilişki

Tablo-14: Kesilen/azaltılan tedavi ile remisyon ve relaps süreleri arasındaki ilişki

Grafik Listesi

Grafik-1: Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı

Grafik-2: Nöbet başlangıç yaşı grupları

Grafik-3: Hastalarda relaps öncesi gözlenen baskın nöbet tipleri

Grafik-4: Relaps hastalarında nöbet etyolojisi dağılımları

Grafik-5: Hastaların sendrom dağılımı

Grafik-6: EEG bulgularının dağılımı

Grafik-7: MRG bulgularının dağılımı

Grafik-8: Hastaların remisyon sağlandığı anda almakta oldukları ilaçların Dağılımı

Grafik-9: Remisyon sürelerinin dağılımı

Grafik-10: Nöbetsizlik sürelerinin dağılımı

Grafik 11: Tedavi kesimi sonrası relaps sürelerinin dağılımı

Grafik-12: Kesilen/Azaltılan Tedavilerin Dağılımı

Kısaltmalar

EEG : Elektroensefalografi

ILAE : International League Against Epilepsy

SSC : Semiological Seizure Classification

SNS : Semiyolojik Nöbet Sınıflaması

TLE : Temporal Lob Epilepsisi

JTKN : Jeneralize Tonik Klonik Nöbet

SJN : Sekonder Jeneralize Nöbet

KPN : Kompleks Parsiyel Nöbet

BPN : Basit Parsiyel Nöbet

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTS : Meziyel Temporal Skleroz

JME : Jüvenil Myoklonik Epilepsi

JAЕ : Jüvenil Absans Epilepsi

Özet

Giriş ve Amaç: Uygun antiepileptik tedavi altında hastaların %70'inin remisyona girdiği bilinmektedir. Çocuklarda 1-2 yıl, erişkinlerde 2-5 yıl nöbetsizlik sonrası ilaç kesimi düşünülmektedir. Her 3 hastadan 1'inde ilaç kesimi sonrası ilk 2 yıl içinde relaps görüldüğü bilinmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda; beyin görüntüleme bulgusu varlığı, EEG de patolojik aktivite ve parsiyel nöbetler başta olmak üzere bazı risk faktörleri belirlenmiştir. Erken başlangıçlı epilepsi ve idiyopatik epilepside ise prognozun iyi olduğu, nöbet rekürrensının daha düşük olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda, relaps gelişen olgularda hasta ve hastalık özellikleri ile remisyon/relaps süreleri arasındaki ilişki incelenmiş ve relaps hızını etkileyen faktörler araştırılmıştır. İkincil olarak da, remisyon süresini etkileyen faktörler ile relaps sonrası başlanan tedavinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Yöntem: Çalışmamızda 6000 Epilepsi hastası retrospektif olarak incelenmiş ve bunları içinden ilaç kesimi veya azaltımı sonrası poliklinikte en az bir yıl izlenerek relaps gelişimi gözlenen 244 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza poliklinikte düzenli takip edilen relaps hastaları alınmış olup, ilaç kesimi/azaltımı sonrası takipten çıkan olgular dahil edilmemiştir. Bu nedenle relaps oranı kesin söylenememekle birlikte, ilaç kesimi sonrası takipten çıkan 510 hastada relaps gelişmediği kabul edilirse, %41 gibi bir relaps oranı tahmin edilebilir. Hastaların %53'ünde ilaç kesimi sonrası ilk 1 yılda relaps geliştiği gözlenmiştir. Politerapi alan hastaların daha geç remisyona girdikleri ve daha erken relaps görüldüğü saptanmış, bu durum yanlış erken monoterapi ve gereksiz politerapi ile ilişkilendirilebilir. Remisyon süresi ile relaps süresi arasında anlamlı ilişki saptanmış ve remisyon süresi uzadıkça daha erken relaps görüldüğü gözlenmiştir. Nöbet başlangıç yaşı, cinsiyet, hastalık süresi, EEG bulgusu ve aile öyküsü ile remisyon/relaps süreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Nöbet tipinin sayısı ve kesilen tedavi ile relaps süresi arasında anlamlı ilişki saptandı. Nokturnal nöbet, otomatizma ve aura varlığında daha geç remisyon ve erken relaps görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: İlaç kesimi sırasında; nöbet çeşitliliği ve remisyon süresi özellikle değerlendirilmesi gereken etkenler olup, tedavinin planlanmasında öncelikle hastadan alınan anamnez dikkate alınmalıdır.

Abstract

Background: Antiepileptic drugs can be successfully withdrawn in up to 70% of cases. The timing of withdrawing antiepileptic drugs in children is 1-2 years, in adults 2-5 years after of seizure free period. The relapse rate is 1/3 at least 2 years. The risk factors of relapsing were brain scanning findings, positive pathological EEG activities, partial epileptic attacks. On the other hand, early-onset epilepsy and idiopathic epilepsy have a better prognosis for relapsing and lower risk of seizure recurrence. In our study, we investigated the relation between patient and disease characteristics in patients with relapse developing and the duration of remission/relapse. Secondly, factors of relapse rate, remission duration and medication after relapse were investigated.

Material-Method: In our study, 6000 epilepsy patients were observed retrospectively. 244 patients who had relapse after drug reduction or withdrawal at least one year were included.

Results: Follow-up of at least 1 year and relapsed patients in our clinic who were followed regularly was required for inclusion in this study. Some cases who loss to follow-up after drug reduction or withdrawal were excluded from study. Therefore, the definite relapse ratio can not be evaluated. If we accept the 510 follow-up patients who loss to follow-up had no relapse, the relapse ratio could be %41. %53 of patients after withdrawn was observed relapse at least one year. The patients with using polytherapy go into remission much later and are detected relapse much earlier. This may be associated with early-wrong monotherapy and unnecessary polytherapy. There is a significant negative correlation between the duration of remission and the duration of relapsing. As duration of remission gets longer, duration of relapsing gets earlier. There is no significant relationship between age at seizure onset, gender, disease duration, EEG findings, family history and duration of remission/relapse. The number of seizure type and duration of relapse and withdrawal drug is significantly correlated with each other. The patients with nocturnal seizures or automaticity or aura is seen longer remission and earlier relapse. But these findings are not statistically significant.

Conclusion: During the withdrawn of drug, variety of seizure and duration of remission should be evaluated. The history of patient is primarily taken into consideration for planning the treatment.

Giriş ve Amaç

Epilepsi; kronik olarak tekrarlayan, tetiklenmemiş (non-provake) nöbetlerle karşımıza çıkan bir klinik tablodur.[1, 2] Epilepsi tanısı alan hastaların yaklaşık %70'inde uygun antiepileptik tedavi ile nöbetsizlik sağlanabilmektedir. [3]

Üç farklı remisyon patterni tanımlanmıştır; erken remisyon (epilepsi tanısı ya da tedavi başlangıcından sonraki ilk yılda remisyon), geç remisyon (tanı ya da tedavi başlangıcından yıllar sonra görülen remisyon) ve relaps remisyon periyodları gözlenen relapsing remitting form. [4-6]

Nöbetsizlik sağlanan hastalarda antiepileptik tedavinin kesilip kesilemeyeceği, eğer kesilecekse bunun ne zaman ve ne şekilde olacağı henüz tam çözümlenmemiş bir sorundur. Aydınlatılmayı bekleyen bir dizi özellik yanında, tedavi sonlanım kararı öncesi yarar ve zarar oranının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekliliği, konuyu daha karmaşık hale getirmektedir. [7-10] Bu özellikler şunları içermektedir: 1- İlaç kesimi öncesi nöbetsizlik süresi, 2-Antiepileptik tedavi azaltım periyodu, 3- Relaps açısından spesifik risk faktörlerinin, özel epilepsi tipi ve epileptik sendromların varlığı, 4- Antiepileptik tedavi alan hastanın emosyonel durumu, çalıştığı iş, sürücülük ve diğer günlük aktiviteleri gibi genel özellikleri, 5- Yaş bağımlı olası değişkenler. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, her üç hastadan birinde antiepileptik ilaç kesiminden sonraki iki yıl içinde relaps görülür ve aynı periyod içinde, bu hastalarda nöbet nüks oranı tedavi almakta olan hastalara göre 2 ya da 3 kat daha fazladır. [11-14] Nörolojik anormallik ya da EEG anormalliği olan hastalar ile parsiyel nöbetleri olan hastalarda relaps riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir.[15]

İdiyopatik epilepsisi olan hastalarda ve erken başlangıçlı epilepside prognoz daha iyiysen, geç başlangıçlı epilepsi ve nörolojik başka bir hastalık varlığında ilaç kesimi sonrası yüksek oranda relaps görülmektedir. [16]

Antiepileptik tedavi kesimi yapılan çocukların oranı yetişkinlere göre çok daha fazladır (%70'e karşılık <%50) [17] Bunun yanında, ilaç kesimi kararı öncesi nöbet remisyon süresi de çocuklarda daha kısadır. Yetişkinlerde bu süre 2-5 yıl iken

çocuklarda 1-2 yıl olarak değerlendirilmiştir. [14, 17]

Tedaviyi kesim ya da tedaviye devam kararı aynı zamanda ilaca bağlı yan etkilerle de ilişkilidir. [7] Bu yan etkilerden bazıları; dikkat eksikliği, bellek bozukluğu, depresif duygudurum olmakla birlikte bazen hafif belirtiler olmasına rağmen günlük aktiviteler sırasında sorunlara yol açarak yaşam kalitesinin bozulmasına neden olabilir. [18]

Uzun süreli antiepileptik tedavi alan hastalar teratojenite, ilaç etkileşimleri ve uzun dönem toksisiteleri gibi potansiyel risklerle karşı karşıya kalmaktadır. Diğer yandan relaps ise, mesleği yapamama, sürücülük kaybı gibi özelliklerle hastaların emosyonel ve sosyal yaşamında yıkıcı bir olay olarak ortaya çıkabilir. [8, 10]

Antiepileptik tedavi devamının yararları [10] ve riskleri [8] göz önüne alındığında, uzun bir remisyon süresi ardından ilaç kesimi, klinisyen için önemli bir görev ve zor bir karardır.

Dokuz Eylül Üniversitesi Epilepsi polikliniğinde takipli toplam altı bin epilepsi hastası bulunmaktadır. Bu çalışmanın birincil amacı, belli bir nöbetsizlik süresi sonrası kendisi ya da doktoru tarafından antiepileptik tedavisi kesilen ya da azaltılan ve tedavi kesimi sonrası en az bir yıl poliklinikte izlenip relaps gelişimi gözlenen hastalarda; remisyon süresi, ilaç kesimi öncesi nöbetsizlik süresi ve relaps gelişene kadar geçen sürenin belirlenmesi ile hasta ve hastalık özelliklerinin relaps/remisyon süreleri üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır. Çalışmanın ikicil amaçları ise relaps gelişen hastalarda demografik veriler ile nöbet özelliklerinin tanımlanması, relaps öncesi kullanılan tedavi ve relaps sonrası başlanan tedavilerin karşılaştırılması, relaps sonrası nöbet tiplerindeki değişkenliğin belirlenmesidir.

Literatürde relaps riskini araştıran çalışmalar bulunmaktadır, çalışmamız relaps gelişen hastalarda "*relaps hızı*"nı etkileyen faktörleri araştırarak bu konuda literatüre katkıda bulunmayı hedeflemektedir.

Genel Bilgiler

Epilepsi kavramı antik çağlardan bu yana bilinmektedir. Kelime Yunanca kökenli olup, 'ele geçirilme' anlamına gelmektedir. Hipokrat zamanından bu yana bilinen ve insanlık tarihi kadar eski olan bu hastalığın sınıflandırılması antik çağlardan beri önemli bir sorun olmuştur. İ.Ö.175'de Galen, beynin bir bölgesi ya da vücudun bir bölümünden kaynaklanan nöbetlerden bahsetmiş, 19. yy sonlarında olguların yaş, cinsiyet, nöbet özellikleri ile birlikte sendrom tanımlamaları başlamıştır. 20. yy ikinci yarısından itibaren beyin görüntüleme ve elektrofizyolojik bulgular tanı koymada yardımcı hele gelmiştir. 21. yy'da ise insan genom çalışmaları ve teknolojik gelişmeler ışığında ayrıntılı tanı ve tedavi seçenekleri tartışılır olmuştur.[19-21]

Epilepsi; beyindeki sinir hücrelerinin normale göre artmış uyarılabilirliğinden (nöronal hiperekstabilite) kaynaklanan klinik bir durumdur. Epileptik nöbet; klinikte bilinç, davranış, duygu, hareket veya algılama fonksiyonlarında ani başlayan, kısa süreli ve geçici stereotipik değişiklik durumudur ve kortikal gri maddedeki artmış, hızlı ve bölgesel aşırı uyarımdan kaynaklanır. Başka bir deyişle beyindeki anormal, artmış, senkron aktivitenin neden olduğu geçici semptom ve bulgulardır.[20]

Epileptik nöbetten farklı olarak epilepsi ise kronik olarak tekrarlayan, tetiklenmemiş (non-provoke) nöbetlerle giden tabloyu tanımlar, bu nedenle tek bir tetiklenmemiş nöbet epilepsi demek değildir. [21]

Epileptik nöbet bir hastalık olarak kabul edilmez, çeşitli nedenlere bağlı bir semptomdur. Nöbet sırasında görülebilen bilinç kaybı, anormal duysal ya da motor aktivite, vejetatif ve entelektüel davranışta fonksiyon bozukluğu paroksizmal özellik gösteriyorsa "epilepsi" tanımı kullanılır.[22, 23] Sağlıklı popülasyonun %1,5-%5'i herhangi bir zamanda nöbet geçirebilir. İlk nöbetten sonra nöbetin tekrarlama riski %27-80 olarak belirtilmiştir. [20]

Nöbetler arası dönemde hasta genellikle tamamen normaldir. Tekrarlayan epileptik nöbetler hasta özelinde farklılıklar gösterir ve genellikle kendiliğinden, zaman zaman tetikleyici bazı faktörler zemininde ortaya çıkar. Nöbet süresi, nöbetler

arası geçen süre ve nöbetin özellikleri son derece değişken olabilir. Ancak genellikle aynı hastada benzer bulgular tekrarlama eğilimindedir.

Epilepsi sendromu; nöbet tipi ile birlikte nöbete eşlik eden klinik ve laboratuvar bulguları bütünüyle tanımlar. Nöbet etyolojisi, epileptik odağın anatomik konumu, nöbet tetikleyicileri, nöbet başlangıç yaşı, tedavi yanıtı ve elektrofizyolojik özellikler sendromun tanımlanmasında önemlidir. [20]

Epidemiyoloji

Epilepsi insidansi toplumdan topluma değişmekle birlikte genellikle yılda 20-50/100.000 olarak bildirilmektedir. Yapılan toplum tabanlı araştırmalarda yaşam boyu aktif epilepsi prevalansı gelişmiş ülkelerde 4-10/1000[24, 25] iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran ortalama 18.5/1000 bulunmuştur.[26] Yaşam boyu birikmiş insidans ise yaklaşık %3 olarak hesaplanır; bu durum bazı hastalarda tam remisyon sağlanması ve hastalığın kısa süreli aktif olmasına bağlanabilir. [23]

Epilepsi, insan yaşamı boyunca iki dönemde daha sık görülür; insidansın en yüksek olduğu iki dönem, yaşamın ilk yılı ve 60 yaş sonrasıdır.[27] Epilepsi çocukluk ve ergenlik çağında en sık gözlenen nörolojik hastalıktır. Erişkinlerde ise ilk sırayı beyin damar hastalıkları almakta, ikinci en sık görülen nörolojik hastalık olarak belirmektedir. 60 yaş sonrası epilepsilerin çoğu genellikle enfeksiyon ve travma gibi uzak semptomatik epilepsilere bağlıdır. 20-30 yaş aralığındaki genç bireylerde nokta prevalans değerleri 5-8/1000 aralığındadır.[28] Ülkemizde 1995-2010 yılları arasında ülke genelinde farklı kentsel ve kırsal bölgelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda aktif epilepsi prevalansı 5-10.2/1000 ve yaşam boyu prevalans ise 6-12.2/1000 arasında saptanmıştır.[29-31]

Klinik ve EEG özelliklerine epileptik nöbetler parsiyel ve jeneralize olarak ikiye ayrılmıştır. Beyin korteksinde ağırlıklı olarak gri maddenin sınırlı bir alanından kaynaklanan nöbetler parsiyel olarak tanımlanırken, nöbet başlangıcı ile birlikte tüm korteksi etkileyen nöbetler ise jeneralize nöbetler olarak tanımlanır. Parsiyel nöbetler,

bilincin etkilenip etkilenmemesine göre sırasıyla kompleks parsiyel ve basit parsiyel nöbetler olarak ayrılır. Bu ayırmada bilinç, kişinin dışarıdan gelen uyarıların farkında olması ve onlara yanıt vermesi olarak tanımlanır. Sınırlı bir epileptik aktivitenin tüm beyin korteksine yayılmasıyla kompleks parsiyel nöbetler sekonder jeneralize nöbete dönüşebilir. [32, 33]

Tüm epilepsilerin %60-70'ini parsiyel nöbetler oluşturmaktadır; bunların yaklaşık %50'si temporal lob epilepsileri, %20-30'u frontal lob epilepsileri, yaklaşık %5'i parietal lob ve oksipital lob epilepsileridir, bunlar epilepsi cerrahi serilerinde doğrulanmıştır. [34]

Epileptik nöbetlerin tanımlanmasında en önemli konu klinik özelliklerdir. Son yıllarda video EEG monitörizasyonunun daha rahat kullanılabilir hale gelmesiyle semiyolojik özellikler daha rahat tanımlanmaya başlamış ve daha doğru sınıflama yapılabilir hale gelmiştir.[35] Nöbet semiyolojisi epileptik hastalıkların klinik olarak tanımlanmasında temeli oluşturur ve ek tetkiklerden daha kıymetli olduğu düşünülmektedir. Semiyolojik özellikler, hemisfer lateralizasyonunu ve nöbetlerin lobar lokalizasyonun saptanmasında önemli ipuçları verir.[36, 37]

Epileptik Nöbet Sınıflaması

Epilepsi, görülme sıklığı çok yüksek bir nörolojik hastalık olmakla birlikte epilepsi sınıflaması konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy) (ILAE), 1981 yılında Uluslararası Epileptik Nöbet Sınıflaması (International Classification of Epileptic Seizures) (ICES) ve 1989 yılında Epilepsi ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması (International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes) (ICEES) sınıflamalarını yayınlamış (Tablo-1, Tablo-2) ve belirli aralıklarla bazı düzenlemeler yapmıştır. 1981 ve 1989 yıllarında yapılan bu iki sınıflamanın birbirini tamamlayıcı özellikleri olmakla birlikte ikisi de yetersiz kalmaktadır. Bu sınıflamalar günümüzde hala kullanılmakla birlikte yetersizlikleri nedeniyle ILAE'nin sınıflama

komisyonları tarafından 2001, 2006 ve 2010 yıllarında, yapılan çalışmalar kapsamında sınıflama önerileri güncellenerek yayınlanmıştır.[5, 22, 38-44]

1981 ve 1989 yıllarında yayınlanan ILAE sınıflamalarının nöbet tanımı açısından pratik olmadığı ve nörolog ile epileptologlar için dahi fazla karışık olduğu düşünülmektedir.[33] Bu gerekçeyle semiyoloji alanında ortak bir terminoloji oluşturmak, tedavi seçiminde bu özellikleri en doğru şekliyle kullanabilmek amacıyla modern sınıflama çalışmaları başlamıştır. ILAE, 1981-1989 yayınlanan epileptik nöbet sınıflamasının, EEG özellikleri ve değişkenlik gösteren semiyolojik bulgularla birlikte kullanılabilmesi amacıyla 1998 yılında Semiyolojik Nöbet Sınıflaması (Semiological Seizure Classification) (SSC) düzenlenmiştir.[33]

Semiyolojik Nöbet Sınıflamasında (SNS) beş grup nöbet tanımlanmış olup, nöbet özellikleri Video EEG monitörizasyon kayıtları yoluyla incelenmiş veya hasta ya da nöbet tanısından bilgi alınmış olabilir. Semiyolojik nöbet sınıflaması ortak terimler kullanılmasını sağlamaktadır.[45, 46]

Semiyolojik özellikler ile elektrofizyolojik bulgular, anatomik ve fonksiyonel nörogörüntüleme, klinik öykü, nörolojik muayene bulgularının birleştirilmesi, nöbet tipleri için ortak terimler kullanılmasını sağlamaktadır[33]

Tablo-1: Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması, (ILAE 1981)

-Parsiyel (fokal, lokal) nöbetler

A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç durumu bozulmaksızın)

1-Motor semptomlu a)Fokal motor b)Yayılan fokal motor (Jacksonyen) c)Versif d)Postural e)Fonatuvar (vokalizasyon veya konuşmanın durması)	2-Somatosensoryel veya özel duysal semptomlu a)Somatosensoryel b)Görsel c)İşitsel d)Olfaktor e)Gustatuvar f)Vertigo hissi
3-Otonomik semptomlu	4-Psişik semptomlu a)Disfazik b)Dismnezik (ör:déja-vu) c)Kognitif (hayal durumu, zaman hissinin bozulması) d)Afektif (korku, öfke vb) e)İlüzyonlar (ör:makropsi) f) Halüsinasyonlar (ör:müzik parçaları)

B. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç bozukluğu ile giden)

1-Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu a)Basit parsiyel özelliklerin ardından bilinç bozukluğu b)Otomatizmlerle giden	2-Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması a)Sadece bilinç bozukluğu ile giden b)Otomatizmlerle giden
--	--

C. Sekonder jeneralize nöbete dönüşen

- 1-Basit parsiyel nöbetin (A) jeneralize nöbete dönüşmesi
- 2-Kompleks parsiyel nöbetin (B) jeneralize nöbete dönüşmesi
- 3-Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete dönüşmesi ve ardından jeneralize nöbete dönüşmesi

II-Jeneralize nöbetler (konvülsif veya non-konvülsif)

A.1-Absans nöbetleri a)Sadece bilinç bozukluğu ile giden b)Hafif klonik komponentli c)Atonik komponentli d)Tonik komponentli e)Otomatizmlerle f)Otonomik komponentli	2-Atipik absans a)Tonus değişikliği A.1 den daha belirgin olan b)Başlangıç ve/veya sonlanmanın ani olmaması
B.Miyoklonik nöbetler (tek veya çok)	C.Klonik nöbetler
D.Tonik nöbetler	E.Tonik-klonik nöbetler
F.Atonik nöbetler (astatik)	

III-Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler (yetersiz bilgi)

Tablo 2: Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (ILAE, 1989)

I. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal,parsiyel) epilepsiler ve sendromlar

1.1. İdyopatik (yaşa bağlı başlangıç)

- *Santrot temporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi
- *Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi
- *Primer okuma epilepsisi

1.2. Semptomatik

- *Temporal lob epilepsisi
- *Frontal lob epilepsisi
- *Parietal lob epilepsisi
- *Oksipital lob epilepsisi
- *Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsialis kontinuası
- *Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar

1.3. Kriptojenik

II. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

2.1. İdyopatik (yaşa bağlı başlangıç-yaş sırasına göre sıralanmıştır)

- *Selim ailesel yenidoğan konvülsiyonları
- *Selim yenidoğan konvülsiyonları
- *Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi
- *Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
- *Jüvenil absans epilepsisi
- *Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal)
- *Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi
- *Diğer jeneralize idyopatik epilepsiler
- *Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler

2.2. Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre)

- *West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Kraempfe)
- *Lennox-Gastaut sendromu
- *Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi
- *Miyoklonik absanslı epilepsi

2.3. Semptomatik

2.3.1. Spesifik olmayan etyolojili

- *Erken miyoklonik ensefalopati
- *(Suppression-burst)' lu erken infantil epileptik ensefalopati
- *Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

2.3.2. Spesifik sendromlar

III. Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsiler

3.1. Jeneralize ve fokal nöbetli epilepsiler

- *Yenidoğan konvülsiyonları
- *Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi
- *Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgali epilepsi
- *Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
- *Diğer belirlenemeyen epilepsiler

3.2. Jeneralize veya fokal özelliği ayırtedilemeyenler (uykuda gelen grand mal nöbet olguları gibi)

IV. Özel (özgün) sendromlar

4.1. Duruma bağlı nöbetler (Gelegenheitsanfaelle)

- *Febril konvülsiyonlar
- *İzole nöbet veya izole status epileptikus
- *Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler

ILAE 1989 sınıflamasında adı geçen sendromlardan en sık görülenleri Jüvenil Absans Epilepsi ve Jüvenil Miyoklonik Epilepsi'dir.

Jüvenil absans epilepsi

Çocukluk çağı absans epilepsine(ÇAE) oldukça benzeyen bu tabloda nöbetler ÇAE'den uzun ve görece daha hafiftir. 8-16 yaş arası normal çocuk ve ergenlerde görülür, nöbetler yıllar içinde hafifler ama çocukluk çağındaki gibi remisyon beklenmez, jeneralize tonik klonik nöbetler ve seyrek miyokloniler geri planda gözlenebilir. [47, 48]

Jüvenil miyoklonik epilepsi

8-26 yaş aralığında, en sık olarak da 12-15 yaşlarında görülür. Tipik olarak sabah uyandıktan hemen sonra, bilinç yerindeyken, yaygın, tekrarlayıcı, genellikle kollarda daha belirgin olan myoklonilerle seyreder. Hastanın elindekileri düşürmesiyle fark edilebilir. Yorgunluk ve uykusuzluk ile, zaman zaman da aniden uyandırılma ile tetiklenebilir. Günlük hareketler içinde miyokloniler kaybolabilir, bu nedenle dikkatle sorgulanması gerekir. [49]

Miyokloniler bazı hastalarda tek nöbet tipi olarak kalabilir, çoğu hastada ise bir yıl içinde benzer tetikleyici etkenlere bağlı olarak jeneralize tonik klonik nöbetler ortaya çıkabilir. Olguların üçte birine absans nöbetleri de eşlik etmektedir. [48]

Bu idyopatik jeneralize epilepsi sendromu tüm epilepsilerin %4-10 kadarını oluşturmaktadır. Tanı güçlüğü nedeniyle hastalar genellikle ilk kez jeneralize nöbet ile doktora başvurur. Bazen öykü özellikleri nedeniyle parsiyel nöbetler ile karıştırılabilir. Karbamazepin ve fenitoin tedavileri olumsuz etki yaratarak absans ve miyoklonileri arttırmaktadır. Tanı aldıktan sonra ilk yapılması gereken şey, hastanın tetikleyici faktörlerden uzak durması için uyarılmasıdır. [50]

Günümüzde birinci sırada tercih edilen ilaç valproik asit olmakla birlikte yaklaşık %80 olguda nöbetler monoterapi ile kontrol altına alınır. Ancak ilaç kesimi ve tetikleyici faktörlere bağlı relaps yüksek oranda görülmekte, çoğu hasta ömür boyu düşük doz antiepileptik tedavi ile izlenmektedir. [49]

EEG de tipik bulgu 3-6 Hz jeneralize çok diken-dalga deşarjlarıdır, ancak 1/3 olguda ilk EEG normal bulunur. EEG'nin tekrarlanması kesin tanı açısından önemlidir. Yapılan genetik çalışmalarda ailesel özellikler saptanmıştır.[49]

Uzun süreli takiplere dayanarak yapılan prospektif çalışmalarda 40 yaşından sonra miyoklonik nöbetlerin çoğu olguda gözlenmediği veya hafiflediği gösterilmiştir. Psikiyatrik ek sorunlar ve birden fazla nöbet tipi gözlenen olgularda %15 oranında dirençli seyir görülmektedir. [49]

Epilepsi hastasının değerlendirilmesi

Anamnez ve muayene:

Klinikte karşımıza çıkan Epilepsi nöbeti bir semptomdur. Altta yatan sebepleri saptamak kimi zaman sadece iyi alınmış ayrıntılı bir anamnezle mümkündür. Epilepsi tanısı ve değerlendirmesinde anamnezde mutlaka hastanın perinatal öyküsü, gelişimi, kafa travması, santral sinir sistemi infeksiyonu, epilepsi aile öyküsü ve diğer sık görülen hastalıklar ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır.[19]

Hastalığın başlangıç yaşı etyolojik açıdan önem taşır. Epilepsi nöbeti her türlü santral sinir sistemi hastalığına bağlı olabileceği gibi iyatrojenik bazı nedenlere bağlı (intoksikasyonlar, postoperatif metabolik anoksik nedenler, çeşitli ilaçların terapötik dozda bile epilepsi eşiğini düşürmesine bağlı olarak vb.) da oluşabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenlerle epilepsi tanısında ayrıntılı anamnez ve sistemik+nörolojik muayene çok kıymetlidir. [4]

Etyoloji

Epileptik nöbete neden olan başlıca nedenler: [19]

- Bilinmeyen (muhtemelen genetik)
- Bilinen genetik-kromozomal anormallikler
- Perinatal hasarlar
- MSS infeksiyonları
- Tümörler
- Serebrovasküler hastalıklar
- Kafa travması
- Dejeneratif beyin hastalıkları
- Metabolik ve hormonal hastalıklar
- İlaçlar ve alkol yoksunluğu
- Diğerleri (porfiri, eklampsi vb)

Elektroensefalografi(EEG):

1940'larda ilk kez kullanılmaya başlanan bu elektrofizyolojik yöntem günümüzde epilepsi biliminin temelini teşkil etmektedir. EEG, epileptik aktiviteden sorumlu geniş bir nöron grubunun elektriksel aktivitesindeki dalgalanmanın kayıtlanması ilkesine dayanmaktadır. [19]

İlk nöbetle gelen hastada rutin EEG en önemli testtir. Zemin aktivitesinin hız ve şeklindeki bozulmalar, epileptiform deşarjlar (diken, keskin ve diken-dalga deşarjları) epileptik nöbetin tipi ve tanı ile ilgili fikir verir. Normal bir EEG ile epilepsi tanısı dışlanmayacağı gibi her EEG bulgusunun hastalık göstergesi olduğu düşünülmemelidir. [5]

EEG zemin aktivitesi postiktal dönem dışında idiyopatik epilepsilerde genelde normaldir, yavaşlama semptomatik epilepsiyi düşündürür. Epileptiform deşarjlar fokal, lateralize ve jeneralize olabilir. [51, 52]

Epileptik olgunun değerlendirilmesinde EEG'nin katkıları; tanının desteklenmesi, nöbet kaydı yapılabilirse veya ek diğer bulgularla nöbet tipi ve sendromun tanımlanması, epileptik odağın lokalizasyonu konusunda bilgi verebilmesidir. [51, 52]

Beyin Görüntüleme:

Bilgisayarlı beyin tomografisi(BBT) ve manyetik rezonans görüntüleme(MRG) epilepsi hastalarında beynin anatomisini değerlendirme ve olası yapısal anormallikler ile patolojileri ayırt etmede önemlidir. Kranyal tomografi incelemesinde bulgu saptanmayan %20-30 hastada MRG bulgusu saptanması nedeniyle MRG öncelikle tercih edilmektedir.[20]

Serebral kalsifikasyonlar haricinde çeşitli yapısal lezyonları göstermede MRG'nin BT'den üstün olduğu saptanmıştır. Kompleks parsiyel nöbetlerin etyolojisinde %70-80 civarında görülen mezial temporal skleroz, MRG ile tespit edilebilmektedir. Beyin MRG'nin epilepsi protokolüne uygun yapılması gerekmektedir; yüksek Tesla gücünde bir cihaz, FLAIR sekansları, sagittal kesitler, gereğinde volümetrik görüntü elde edilebilecek şekilde ince kesitler, aralıksız T1A koronal kesitler bu protokolün önemli özellikleri olup, frontal ve temporal lobların ayrıntılı değerlendirilmesini sağlamaktadır. [53, 54]

İdiyopatik epilepsilerde %10 rastlantısal patolojik bulgu haricinde beyin MRG normal saptanmaktadır. MRG'de görülen lezyon mutlaka EEG ve klinikle birlikte değerlendirilmelidir. [19]

Genetik:

Epilepsilerin %40-60'ının etyolojisinde genetik faktörler etkilidir. Aile öyküsü, özellikle idiyopatik epilepsi sendromlarında semptomatik epilepsilere göre daha önemlidir. Toplumdaki epilepsi prevalansı %0.5 iken, idiyopatik absans epilepsisi olan anne veya babanın çocuğunda % 9 oranında epilepsi görüldüğü bildirilmiştir. Akrabalarda epilepsi riskinin arttığı, hatta epileptik hastanın yakınlarınınlarında %50 oranında anormal EEG bulgusu kayıtlanabileceği bildirilmiştir. [47, 55]

Epilepsi diğer sık rastlanan sistemik kronik ve nörolojik hastalıklar gibi kompleks bir kalıtım gösterir ve hala yeterince aydınlatılamamıştır. İdiyopatik epilepsi sendromlarının çoğu poligenik patern gösterir, aile içinde fenotipik varyasyonlar görülebilmektedir.[27, 48]

Epilepsi Tedavisi

Tedaviye başlanmadan önce değerlendirilmesi gereken şey tanının doğruluğudur. Tekrarlamayan nöbetlerin ilaçsız izlenmesi tercih edilebilir. İlaç tercihi yaparken nöbet şekli, sendrom tipi ve nöbet etyolojisi önemli hale gelmektedir. [37]

Doğru tanı sonrası yanlış ilaç seçimi, takiplerde hastanın yanlış bir şekilde dirençli epilepsi olduğunu düşündürebilir.

Bir epileptik hastada başlanan ilk uygun antiepileptik ilaçla (AEİ) nöbetler % 65-75 oranında kontrol altında tutulur. Tedavi alan hastalarda 2 yıl nöbetsizlik oranı % 74.7 olarak bildirilmiştir. Dirençli epilepsi tanısı alarak epilepsi cerrahisine kadar giden hastaların video EEG incelemelerinde aslında bu nöbetlerin gerçek epileptik

nöbet olmadığı, nonepileptik nöbet olarak değerlendirildiği görülmektedir. Bu nedenle nöbet özellikleri ve ayrıntılı öykü büyük önem taşımaktadır. [9, 15]

Antiepileptik tedavi kişi özelinde seçilmeli ve en az 4-5 yıl olmak üzere uzun dönem kullanılması gerekli bir tedavidir. Etkin antiepileptik tedavi, belirgin yan etkileri olan bir tedavi olduğu için hastalar belirli aralıklarla değerlendirilmeli, eşlik eden komorbid hastalıklar ve kişinin psikososyal yaşamı dikkate alınmalıdır. [19]

Antiepileptik tedavinin aranan özellikleri; daha az yan etkisinin olması, iyi biyoyararlanım, basit lineer kinetik, ilaç etkileşiminin olmaması, proteine bağlanma oranının düşük olması, ilacı metabolize eden sistemlerle etkileşime girmemesi, gün içi kullanım sayısı ve maliyetin düşük olmasıdır. [18]

Özellikle kadın hastalarda teratojenite dikkatle değerlendirilmesi gereken bir konudur. Aynı zamanda farkı populasyonlardaki hastalar için ilacın farklı formüllerde alınabiliyor olması gerekmektedir(tablet- likit) [56]

Antiepileptik ilaçların çoğu karaciğerde metabolize olurlar ve enzim indükleyici özellikleri vardır. Yeni kuşak antiepileptik ilaçlarda bu özellik eski kuşaklara oranla önemli ölçüde düşüktür. Gabapentin, pregabalin ve levetirasetamın diğer ilaçlarla hemen hemen hiç etkileşime girmediği bilinmektedir. 90'lı yıllardan sonra lamotrijin, okskarbazepin, levetirasetam, vigabatrin, klobazam, topiramat, felbamat, gabapentin, tiagabin, zonisamid, pregabalin, lakozamid gibi çok çeşitli ilaç dünyada ve ülkemizde kullanıma sunulmuştur. Yeni kuşak antiepileptik ilaçlardan yüksek etkinlik beklentisi bulunmaktadır ve yine bu ilaçların çeşitliliği, yan etki olması durumunda diğer preparata geçilebilmesi açısından rahatlık sağlamıştır. Tüm bu gelişmelere rağmen yeni kuşak ilaçlar eski ilaçlar kadar iyi tanınmamakta ve beklenmedik yan etkilere karşı dikkatli olunması gerekmektedir. [18, 19]

Epilepsi tedavisinin 3 kolu bulunmaktadır; nöbetleri baskılamak (antiepileptik tedavi), epilepsiyi tedavi etmek (antiepileptojenik tedavi), hücre ölümünü engellemek (nöroprotektif tedavi). Klinik uygulamalarda ilaçların özellikle antiepileptik özelliklerinden yararlanılmaktadır. İlk nöbette ilaç başlama kararı hastanın ve nöbetin özelliklerine göre verilmelidir. Tedaviye hemen başlanan hasta grubunda, tedavi başlanmayan gruba göre yeni nöbet riski ilk 1-2 yıl için daha az olmasına rağmen,

uzun süreli remisyon açısından 3-5 yıl sonra belirgin bir fark görülmemektedir.[15, 16, 19]

Yapılan çalışmalarda nöbet tekrarı açısından risk faktörleri; başlangıç sırasındaki nöbet sayısı, eşlik eden nörolojik hastalık ve anormal EEG bulgusudur. Öykü, muayene, görüntüleme ya da elektrofizyolojik bulgularda fokal özellik ve aile öyküsü rekürrens riskini artıran özelliklerdir. [57]

Nöbet tekrarının yol açacağı fiziksel ve sosyal zararlar ile birlikte tedavinin kullanım zorlukları, yan etkileri iyi değerlendirilmeli ve tüm bunlara göre karar verilmelidir. Aslında tedaviye başlama ya da devam kararı verirken en önemli etken hastanın meslek ve yaşam koşullarıdır. Bir epileptik nöbetin tekrarlama riski ilk 3 ay içinde en yüksektir. İlk yıl içinde tekrarlamadığında bir nöbetin tekrarlama riski düşmektedir. Bu nedenle bazı durumlarda klinisyen hastalığın doğal seyrini izlemeyi tercih edebilir. Bu durumda mutlaka hasta ve ailesinin görüşü alınmalı, birlikte karar verilmelidir. [2, 58]

İlaç seçimi

İlaç seçiminde en önemli özellik nöbet tipinin belirlenmesidir.[36] İlaç tercih ederken önemli faktörler: etkinlik, yan etkilerin azlığı, kullanım kolaylığı ve maliyetin düşüklüğüdür. Yan etkileri de göz önünde bulundurulduğunda günümüzde ilk basamakta seçilecek antiepileptikler idiyopatik jeneralize epilepside valproik asid ve sırasıyla lamotrijin, levetirasetam, topiramat veya zonisamiddir. Sadece absans nöbeti olan hastalarda etosüksimid tercih edilebilir. Parsiyel epilepside ise ilk seçenek karbamazepin veya okskarbazepindir. Lamotrijin ve levetirasetam da parsiyel epilepsilerde monoterapi endikasyonu almıştır ve sıkça kullanılmaktadır. Yeni antiepileptiklerin çoğu parsiyel epilepside ek tedavi olarak kullanılmaktadır.[2, 18, 59]

İlaç seçiminde ilk sırada mutlaka monoterapi; ilaca yanıt görülmediği durumlarda, önce alternatif monoterapi, sonra tedavi kombinasyonları denenmelidir. Dirençli epilepsilerde monoterapi denenmeden politerapiye geçilmesi ve düşük dozlar kullanılmadan yüksek doz ilaç başlanması en büyük yanıştır. Antiepileptik ilaçlar

mutlaka düşük dozlarla titre edilmeli, eğer çok yüksek dozlara çıkma gereksinimi varsa, başka ilaçların düşük dozları tedavide denenmelidir. [20, 59]

Nöbet tiplerine göre hangi ilaçların seçilmesi gerektiği ve ilaç dozları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. [19]

Tablo-3: Yerleşmiş Antiepileptik İlaçların Endikasyonları ve Dozları[19]

İlaç	Endikasyonları	Başlama dozu	Ortalama doz (gün)	Kullanıldığı devam dozları	Doz aralığı	Hedef düzey
Karbamazepin	parsiyel epilepside 1. seçenek	200mg	600-800mg	400-1600mg	Günde 2/1(?)*	4-10mg/L
Na-Valproat	jeneralize epi.de 1. seçenek +parsiyel ep.	500mg	1000mg	500-3000mg	günde 2/1*	50-100mg/L
Fenitoin	parsiyel epi. +status epileptikus	200mg	300mg	100-400mg	günde 2	10-20mg/L
Fenobarbital	parsiyel + jeneralize epi + status epi. (2.)	60mg	120mg	60-240mg	günde 2/1	10-40mg/L
Klonazepam	Jeneralize epi (miyokloni) + status epileptikus	1mg	4mg	2-8mg	günde 2/1	yok
Etosüksimid	absans nöbetleri için spesifik	500mg	750mg	500-1000mg	günde 2/1	40-100mg/L

*od-bd sadece kontrollü salınım formları ile

Günümüzde hala ilk aşamada kullanmakta olduğumuz yerleşmiş antiepileptik ilaçlarla nöbet kontrolünün her zaman sağlanamaması, yeni kuşak antiepileptik ilaçların geliştirilmesine yol açmıştır. Antiepileptik tedavilerinin birçoğunun denenmesine rağmen epileptik hastaların %15-25 nöbet kontrolü sağlanamamaktadır. Eski ve yeni antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları birçok açıdan benzerlik göstermektedir.(Tablo-4) Bazı yeni antiepileptikler sadece parsiyel nöbetlerin tedavisinde kullanılırken (okskarbazepin, vigabatrin, pregabalin,

gabapentin gibi); bazıları ise hem parsiyel hem de jeneralize nöbet tipleri üzerinde etkinlik göstermektedir (levetirasetam, lamotrijin, topiramat, zonisamid, ve felbamat). İlaçların etki mekanizmaları ve kullanıldıkları nöbet tipleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. [19]

Tablo-4: Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları

İlaç	Na kanalı	Ca kanalı	GABA sistemi	Glutamat reseptörü	Fokal başl. nöbet	Primer jener. nöbet	Absans	Miyokloni
Fenitoin	+				+	+	-	-
Karbamazepin*	+				+	+	-	-
Lamotrijin	+	HVA		+ NMDA AMPA	+	+	+	+/-
Zonisamid	+	T tipi		?	+	+	(+)	(+)
Fenobarbital ve primidon		HVA	GABA _A res*	AMPA	+	+	-	+/-
Benzodiazepin			GABA _A res		+	+	+	(+)
Vigabatrin			GABAT		+	+	-	-
Tiagabin **			GABA geri alım inh.		+	+	-	-
Etosüksimid	+?	T tipi	?	?	-	-	+	
Valproik asit	+?	T tipi?	GABA artımı	+	+	+	+	+
Topiramat*	+	HVA	GABA _A	KA / AMPA	+	+	(+)	(+)
Gabapentin		N tipi HVA α 2 δ	GABA artımı	+?	+	+	-	-
Pregabalin		HVA α 2 δ	GABA artımı		+	+	-	-
Levetirasetam*		HVA	Ters etki		+	(+)	(+)	(+)
Felbamat **	+(mod)	HVA	GABA _A res	NMDA	+	+	(+)	
Okskarbazepin	+	?			+	+	-	-

Tablo-3 açıklama:

GABA_A res*: GABA_A reseptörlerin negatif allosterik modölatörü

HVA: high voltage activated (yüksek voltaj aktivasyonlu)

GABAT: GABA transaminaz inhibisyonu

NMDA: N-metil D-aspartat

KA: kainik asit

AMPA: α Amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionik asit

Ek mekanizmalar:

Levetirasetam: Sinaptik vezikül protein 2A (SV2A)'ya yüksek oranda bağlanarak etki eder

Topiramat: karbonik anhidraz inhibisyonu; Karbamazepin: monoamin, asetil kolin reseptörleri üzerinden etkili

Lakozamid: Sodyum kanalı yavaş inaktivasyonu, kollapsin cevap mediatör protein- 2 fonksiyon modülasyonu sağlar

(Parentez içindekiler: etkinliklerinin daha az olmasını gösteriyor; - : hiç etkisi yok veya nöbeti kötüleştirdiğini gösteriyor **Ülkemizde bulunmamaktadır.)

Tablo-4: Yerleşmiş ve Yeni Antiepileptik İlaçların Bazı Ciddi ve Diğer Yan Etkileri[19]

İlaç	Ciddi yan etki	Diğer yan etki
Karbamazepin	Aplastik anemi, hepatotoksisite, Steven-Johnson sendromu, lupus benzeri tablo, ilaç hipersensitivite sendromu	Sersemlik, ataksi, diplopi, bulantı, yorgunluk hissi, lökopeni, döküntü, trombositopeni, hiponatremi, davranış bozukluğu, tikler
Etosüksimid	Kemik iliği depresyonu, hepatotoksisite, lupus, psikoz, Steven-Johnson sendromu	Bulantı, gastrik iritasyon, baş ağrısı, döküntü
Felbamat	Aplastik anemi, hepatik yetersizlik, Steven-Johnson sendromu	Anoreksi, kusma, insomni, baş ağrısı, somnolans
Gabapentin	Bilinmiyor	Somnolans, sersemlik, ataksi, yorgunluk hissi, nistagmus, kilo artışı, çocuklarda davranış bozukluğu, ödem
Lamotrijin	Steven-Johnson sendromu ya da toksik epidermal nekroz, akut hepatik yetmezlik /multiorgan yetmezliği	Sersemlik, ataksi, insomni, baş ağrısı, diplopi, görme bulanıklığı, bulantı, kusma, döküntü, ajitasyon
Levetirasetam	Bilinmiyor	Bulantı, baş ağrısı, sersemlik, yorgunluk, somnolans, davranış değişikliği
Okskarbazepin	Döküntü	Bulantı, baş ağrısı, sersemlik, yorgunluk, hiponatremi
Fenobarbital	Hepatotoksisite, bağ dokusu ve kemik iliği bozukluğu, Steven-Johnson sendromu, ilaç hipersensitivite send.	Sedasyon, ataksi, nistagmus, döküntü, depresyon, çocuklarda hiperaktivite, öğrenme güçlüğü
Fenitoin	Aplastik anemi, hepatik yetersizlik, Steven-Johnson sendromu, lupus benzeri tablo, psödolenfoma, retroperitoneal fibroz, serebellar atrofi, ilaç hipersensitivite sendromu	Dişeti hipertrofisi, hirsutizm, ataksi, nistagmus, diplopi, döküntü, anoreksi, bulantı, makrositoz, periferik nöropati, osteoporoz
Tiagabin	Stupor, nonkonvülfiz status	Bulantı, baş ağrısı, sersemlik, yorgunluk, güçsüzlük
Topiramat	Böbrek taşı , dar açılı glokom	Bulantı, baş ağrısı, sersemlik, yorgunluk, kognitif yavaşlama, kelime bulma güçlüğü, parestezi, kilo kaybı, terleme azalması
Valproat	Hepatotoksisite (<2 yaş çocukta ve polifarmaside belirgin), hiperamonyemi, lökopeni, trombositopeni, pankreatit	Bulantı, kusma, saç dökülmesi, tremor, amenore, kilo artışı, konstipasyon, polikistik over sendromu
Zonisamid	Böbrek taşı, aplastik anemi	Bulantı, baş ağrısı, sersemlik, yorgunluk, parestezi, döküntü, konuşma bozukluğu terleme azalması (özellikle çocuklarda), zayıflama
Vigabatrin	Kalıcı görme alanı defekti	Kilo artışı, ödem, halsizlik, psikoz
Pregabalin	Bilinmiyor	Karaciğer enzimlerinde geçici hafif yükselme uyuklama, yorgunluk hali, baş dönmesi ve kilo artışı
Lakosamid	Bilinmiyor	Uyuklama, hareketlerde yavaşlama

Antiepileptik Tedavinin kesimi:

Olguların çoğunda remisyon görülmesi mümkün olduğundan ve antiepileptik tedavinin kronik kullanımına bağlı yan etkiler ortaya çıkabileceğinden çocuk yaş grubunda 2 yıl, erişkinlerde ise 4-5 yıl nöbetsizlik sonrası doz yavaşça azaltılarak ilaç kesimi yapılabilir. Bu kararı verirken mutlaka riskler anlatılmalı ve hastayla birlikte karar verilmelidir.[8, 10] İlaç kesiminde en önemli faktörlerden biri nöbetin tipidir. Yapılan çalışmalarda Jüvenil miyoklonik epilepsi gibi bazı sendromlarda nüks oranının çok yüksek olduğu belirlenmiş ve ilaç kesiminin relaps oranını 2 kat artırdığı saptanmıştır.[7, 13]

Relaps riskini artıran faktörler: hastalık süresi, nöbet başlangıç yaşı, remisyon süresi, parsiyel başlangıçlı nöbetler, farklı nöbet tipleri, tedavi altında ya da tedavi kesimi sırasında patolojik EEG bulgusu, jeneralize tonik-klonik nöbet varlığı, miyokloniler, anormal nörolojik muayene, mental retardasyon ve anormal beyin görüntüleme bulguları olarak sayılabilir. [60]

İlaç kesimi sırasında relaps riskinin az olduğu grup ise idiyopatik epilepsisi olanlar, jeneralize nöbet geçirenler, aile öyküsü olmayanlar, normal nörolojik muayene ve normal EEG'si olanlardır. [16]

İlaç kesimi konusunda kesin ölçütler bulunmamakla birlikte mutlaka her hasta için ayrı karar verilmeli, tedavi kesimi sonrası ilk bir yıl içinde, özellikle ilk 3 ayda nöbet geçirme riskinin yüksek olduğu bilinmeli ve nöbet geçirme riskinin hiçbir zaman sıfır olmadığı hastaya anlatılmalıdır. [19]

Kadın ve Epilepsi

Epilepsi hastalarının % 25'ini doğurgan çağıdaki kadın hastalar oluşturmaktadır. Bu kadın hastaların büyük bir bolumu uzun süreli antiepileptik ilaç almaları gerekmektedir.[56, 61]

Epileptik kadınlar ve onların eşlerine, kontrasepsiyon, gebe kalma, hamilelik, çocuk bakımı ve anne sütü ile besleme, menopoza hakkında doğru bir şekilde bilgi verilmesi gerekmektedir. [56]

Epilepsi ve Gebelik:

Çocuk sahibi olmaya karar veren bir kadın hastaya, gebeliğinin medikal yönden komplike olsa da, sorunsuz bir gebelik geçirebilecekleri ve sağlıklı çocuk sahibi olabilecekleri bilgisi verilmelidir. Hastaların çoğu eksik bilgilendirilme nedeniyle gebelik sırasında ilaçlarını kendi istekleriyle kesmektedirler ve tedaviyi aniden kesen hastalarda yüksek oranda status epileptikus ile SUDEP (Sudden unexpected unexplained death in epilepsy) riski bulunmaktadır.[19]

Gebelik planlandıysa, döllenme olmadan önce ilaç dozu nöbetin kontrol edilebildiği, fetus gelişiminde en az zararın olabileceği doza indirilmelidir. En düşük, bölünmüş ve etkin dozda monoterapi uygulaması en az riske sahip olan tedavi yöntemidir. Tüm hastalara 5 mg günlük folik asid tedavisi verilmesi gerekmektedir. Hastanın gebelik süresince nöbet sıklığı açısından dikkatle ve sık kontrollerle izlenmesi gerekir, çünkü gebelik sırasında ilaç kan düzeylerinde dalgalanmalar olmaktadır.[56]

Nöbetleri kontrol altında ve en az 2-5 yıl nöbetsizlik sağlanan hastalarda ilaç kesimi ya da azaltılması, politerapi kullanan hastaların ilaçlarının monoterapiye geçilmesi planlanabilir. Ancak spesifik sendromlu hastalarda relaps oranının yüksek olduğu bilinmelidir. [56]

Gebelik sırasında nöbet sıklığının artabileceği konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Düzenli ilaç kullanımı ile hastaların büyük bir bölümünde nöbet sıklığında artış olmamaktadır (yaklaşık % 17'sinde artış olabileceği bilinmektedir). [62] Normal popülasyonda % 2-5 civarında olan fetal anomali riskini antiepileptik tedavi alanlarda yaklaşık 2-3 kat artmaktadır (%7-10). Bu anomalilerin çoğu yarı dudak gibi minör anomalilerdir, ancak düşük oranda da olsa ciddi nöral tüp defektleri ve konjenital kalp hastalıklarına yol açabilmektedir. Valproatın nöral tüp defekti oluşturma riski diğer ilaçlara göre biraz daha yüksektir. Fenitoin ve fenobarbital ise yarı dudak ve kalp anomalileri ile daha sık ilişkilendirilmektedir. [61] [63]

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda, Dokuz Eylül Üniversitesi Epilepsi Polikliğinde 1991-2014 yılları arası izlenen 6000 hastadan, kendisi ya da doktoru tarafından antiepileptik tedavisi kesilen veya azaltılan ve tedavi kesimi/azaltımı sonrası en az bir yıl süreyle poliklinikte düzenli izlenip, takipler sırasında relaps gözlenen 244 hasta retrospektif olarak incelendi. İlaç kesimi ya da azaltımı sonrası bir yıldan az takibi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalarda, ilaç kesimi sonrası tekrarlayan ve non-provake en az iki nöbet relaps kabul edildi. Relaps açısından EEG patolojisi varlığı aranmadı ve ön planda nöbet öyküsü esas alındı.

Relaps gelişen hastalarda; yaş, cinsiyet, poliklinikte takip süresi, nöbet başlangıç yaşı, nöbet tipi, nöbet etyolojisi, sendrom (varsa) tipi, EEG(elektroensefalografi) bulgusu, MRG (manyetik rezonans görüntüleme) bulgusu, nöbet kontrolü sağlandığında almakta olduğu tedavi, kullandığı ilaç sayısı (monoterapi/politerapi), toplam tedavi süresi, hastalığın remisyona girme süresi, tedavi aşaması(kesilmiş ya da azaltılıyor), ilaç kesimi öncesi nöbetsizlik süresi, tedavi kesim yaşı, tedavi kesiminin şekli (kendisi/doktor), tedavi azaltılırken ya da tedavi kesimi sonrası relaps gelişene kadar geçen süre, relaps sayısı, kesilen veya azaltılan tedavi, relaps sonrası nöbet tipi, relaps sonrası başlanan tedavi, aile öyküsü, nokturnal nöbet varlığı, otomatizma ve aura varlığı ile gebelikte relaps olup olmadığı sorgulandı.

Yaş grupları 10'ar yıllık gruplara ayrıldı ve 0-18 yaş aralığından başlayarak toplam 7 grup oluşturuldu. Nöbet başlangıç yaşı 0-2 yaş, 2-10 yaş, 11-20 yaş, 21-30 yaş, 31-40 yaş, 41-50 yaş, 51-60 yaş, 61-70 yaş, 71 ve üstü şeklinde 9 grup halinde incelendi. Nöbet tipleri; primer jeneralize, absans, miyoklonik, sekonder jeneralize, kompleks parsiyel, basit parsiyel ve nonepileptik olarak 7 grup şeklinde incelendi. Birden fazla nöbet tipinin aynı anda görüldüğü olgular, 2 nöbet tipi ve 3 nöbet tipi şeklinde kodlanarak analizlere alındı. Nöbet etyolojisi; idiyopatik, travmatik, enfeksiyon, serebrovasküler ve metabolik olmak üzere 5 grupta incelendi. Etiyoloji kararı verilirken nöbet başlangıcına neden olan olay dikkate alındı. İncelenen hastaların içinde sendromik epilepsisi olanlar; juvenil miyoklonik epilepsi ve juvenil

absans epilepsi şekline iki grup olarak incelendi. EEG bulguları; normal, sol frontal, sol temporal, sol paryetal, sol oksipital, sağ frontal, sağ temporal, sağ paryetal, sağ oksipital, sağ+sol temporal, sol frontotemporal ve jeneralize şeklinde gruplandırıldı. İstatistiksel analizler sırasında fokal ve jeneralize bulgular ile sağ-sol hemisfer bulguları ayrıca gruplandırıldı. MRG bulguları bulgu var, yok ve MTS(mezial temporal skleroz) olarak üç grupta incelendi. Hastanın almakta olduğu tedavi, sık kullanılan tedaviler olan karbamazepin, valproat, fenitoin, levetirasetam ve daha az kullanılan tedaviler (topiramet, okskarbazepin, lamotrijin, klonazepam, barbeksaklon, fenobarbital, primidon) olarak 5 grupta incelendi. Diğer grubundaki tedaviler, incelenen hastaların içinde sayıca az kullanılmaları ve istatistiksel olarak değerlendirilebilmeleri amacıyla bir grupta toplandı.

Remisyon süresi, hastanın tedavi başladıktan sonra nöbetsizliğin sağlanabildiği zamana kadar geçen süre olarak hesaplandı ve 0-2 yıl, 3-5 yıl, 6-10 yıl, 10 yıl ve üzeri şeklinde 4 gruba ayrıldı. İlaç kesimi öncesi nöbetsizlik süresi de benzer şekilde 4 grupta incelendi. Tedavi azaltılmaya başladığı andan relapsa kadar geçen süre ve tedavi kesimi sonrası relapsa kadar geçen süre; 0-3 ay, 4-6 ay, 7-12 ay, 13-24 ay ve 25 ay üzeri şeklinde 5 grupta incelendi. Kesilen veya azaltılan tedavi, hastada kesilen veya dozu azaltılan ilaçlar olarak yine benzer şekilde 5 grupta incelendi. Relaps sonrası nöbet tipi, relaps öncesi nöbet tipiyle benzer şekilde 7 gruba ayrıldı.

Dosya ve bilgisayar kayıtlarında eksik bilgileri olan hastalara telefonla ulaşılarak bazı öykü özellikleri doğrulandı.

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Yerel Etik Kurulundan 22 Mayıs 2014 tarihinde alınan izin doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

Kullanılan İstatistiksel Yöntemler:

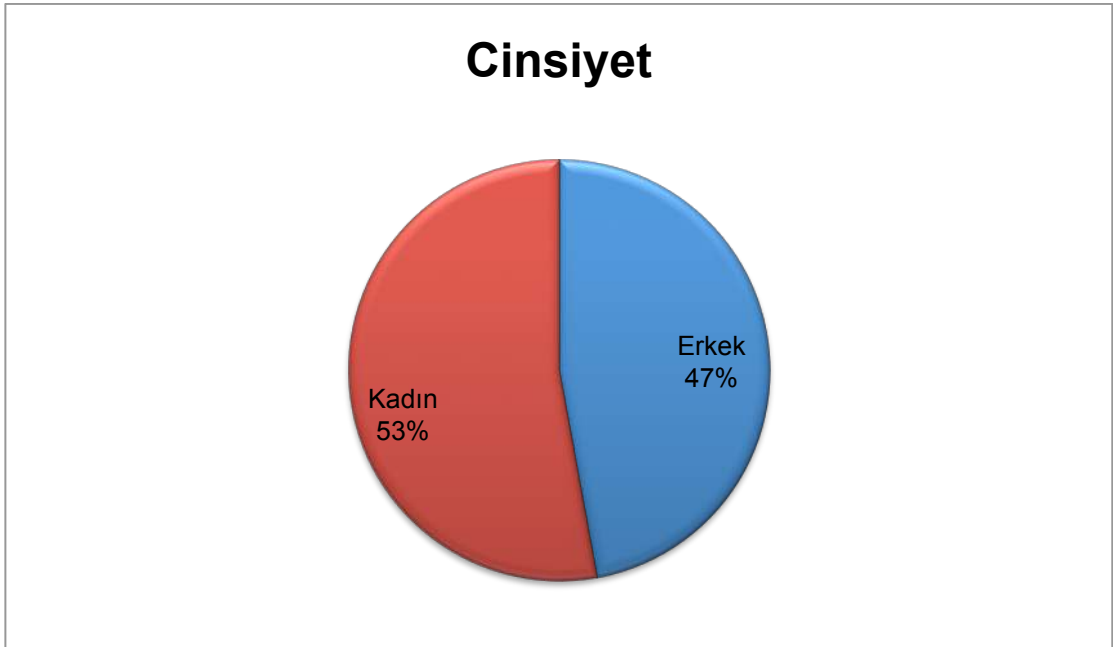
Çalışmanın verilerinin istatistiksel analizi “SPSS for Windows (Release 16.0)” kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler, ortalama ve standart sapma ile veya minimum-maksimum değerler ile; kategorik değişkenler ise n ve yüzde (%) olarak verildi.

Relaps öncesi ve sonrası veriler ile relaps ve remisyon süresi üzerinde etkisi olabileceği öngörülen bağımlı gruplarda McNemar (bağımlı gruplarda ki-kare) testi, bağımsız gruplarda ki-kare ve student's t test kullanıldı. Gerekli görüldüğünde Fisher testi için hesaplanan p değeri alındı. Normal dağılım göstermeyen bağımsız 2 grubun ortalamalarının karşılaştırmasında non-parametrik testlerden Mann Whitney U testi ve bağımlı iki grup ortalaması için Wilcoxon testi kullanıldı. Tüm sonuçlarda istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri alındı.

Bulgular

Çalışmaya 1991- 2014 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Epilepsi polikliniğinde takip edilen 129 kadın (%52,9) ve 115 erkek (%47,1) olmak üzere toplam 244 hasta dahil edilmiş olup, yaş ortalamaları $43,7 \pm 15,4$ (10-95) yıl olarak hesaplandı. (Grafik-1, Tablo-5)

Grafik-1: Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı

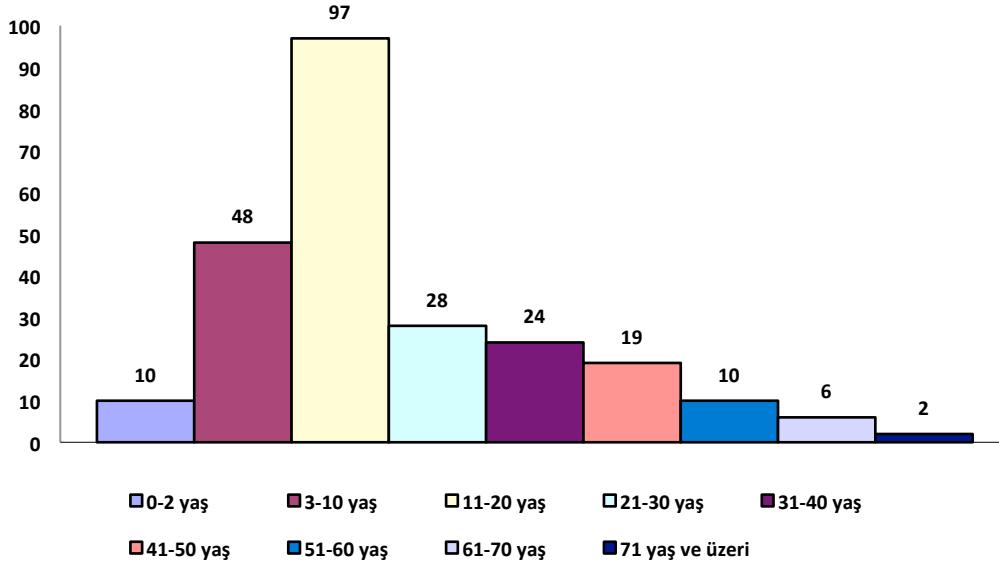


İlaç kesimi ya da ilaç azaltımı sonrası takipten çıkan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların %86,1 (210)'unda ilaç kesimi sonrası, %13,9 (34)'ünde ilaç azaltımı sırasında relaps görüldü. Tedavi değişikliği sonrası en az bir yıl poliklinikte takip edilen bu 244 hastanın Dokuz Eylül Üniversitesi Epilepsi polikliniğinde ortalama takip süreleri $13,1 \pm 4,85$ (4-24) yıl olarak hesaplandı. Hastaların ilaç kesimine kadar tedavi aldığı toplam sürenin ortalaması $6 \pm 6,17$ (0-31) yıl saptandı. Hastaların nöbet başlangıç yaşı ortalaması $21,6 \pm 16,55$ (1-73) saptandı.(Tablo-5) Nöbet başlangıç yaşı dağılımları 8 gruba ayrılarak incelendi. (Grafik-2) Analizler sırasında sayıca az hasta içeren gruplar birleştirildi.

Tablo-5: Hasta ve hastalık genel özellikleri

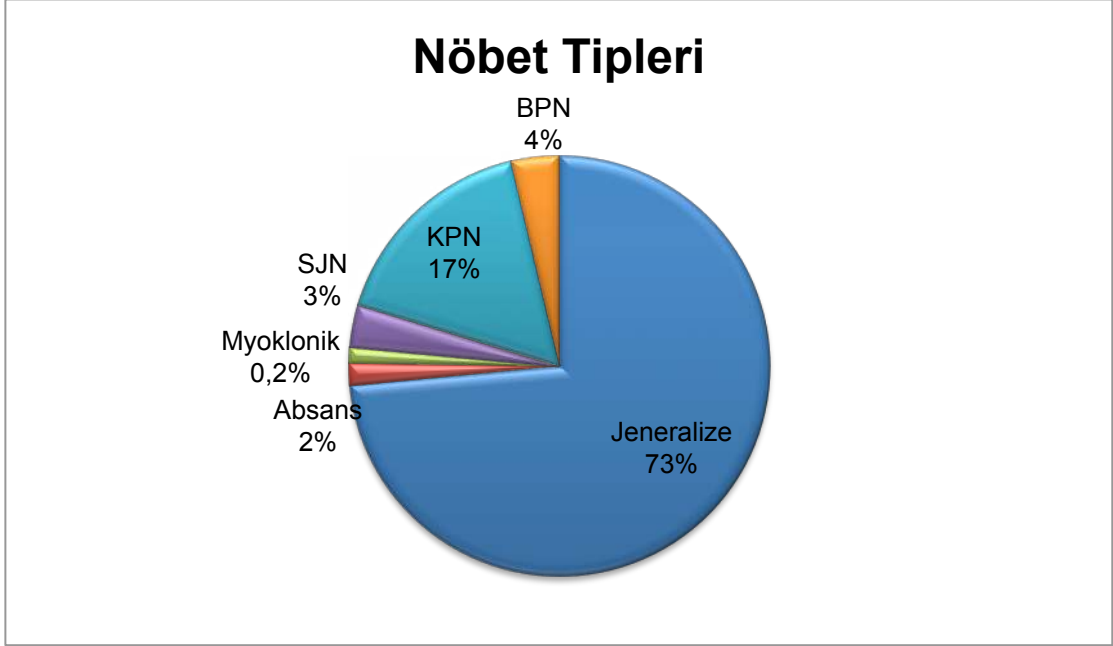
	Aralık	Ortalama
Yaş	10-95	43,7 ± 15,41
Takip Süresi	4-24 yıl	13,1 ± 4,85
Tedavi Aldığı Süre	0-31 yıl	6 ± 6,17
Nöbet Başlangıç Yaşı	1-73	21,6 ± 16,55

Grafik-2: Nöbet başlangıç yaşı grupları



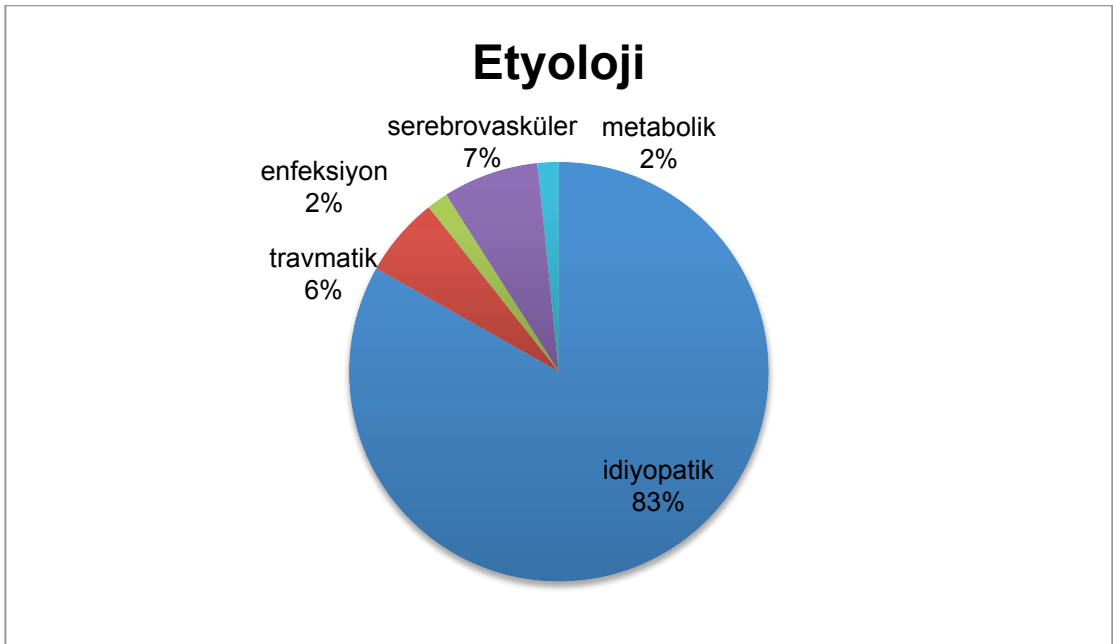
Hastaların relaps öncesi takip sırasında gözlenen baskın nöbet tipleri; jeneralize tonik klonik (JTK), absans, miyoklonik, sekonder jeneralize nöbet (SJN), kompleks parsiyel nöbet (KPN), basit parsiyel nöbet (BPN) ve nonepileptik olmak üzere 7 grupta değerlendirildi. JTK %74,2 (181), absans %1,6 (4), miyoklonik %0,4 (1), SJN %3,3 (8), KPN %16,8 (41), BPN %3,7 (9) oranında saptanmakla birlikte, nonepileptik nöbet baskın nöbet tipi olarak gözlenmedi. (Grafik-3) Sayıca az görülen nöbet tipleri analizler sırasında birleştirildi. Baskın nöbet tipleri yanında bir hastada gözlenen nöbet tipi sayısı da ayrıca incelendiğinde, iki nöbet tipi görülme oranı %23,4 (57), üç nöbet tipi görülme oranı %3,3 (8) olarak saptandı.

Grafik-3: Hastalarda relaps öncesi gözlenen baskın nöbet tipleri



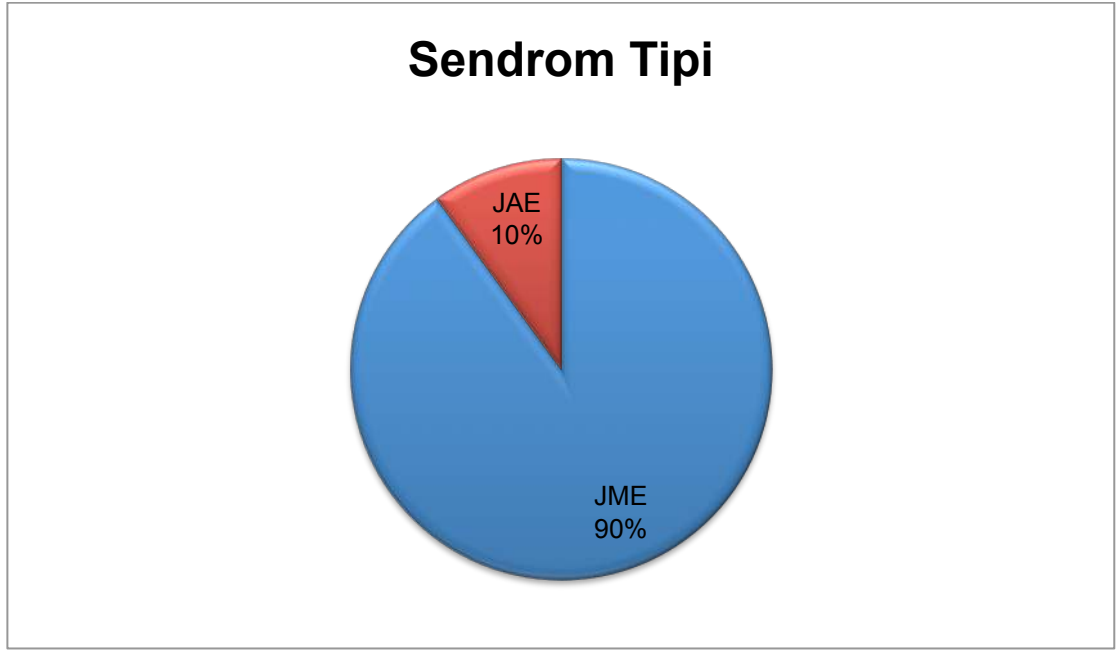
Nöbet etyolojileri; idiyopatik, travmatik, enfeksiyon, serebrovasküler ve metabolik olmak üzere 5 grupta incelendi. İdiyopatik %83,2 (203), travmatik %6,1 (15), enfeksiyon %1,6 (4), serebrovasküler %7,4 (18), metabolik %1,6 (4) oranında saptandı. (Grafik-4)

Grafik-4: Relaps hastalarında nöbet etyolojisi dağılımları



244 hastanın 20'sinde idiyopatik epileptik sendromlardan JME (Jüvenil Miyoklonik Epilepsi) ve JAE (Jüvenil Absans Epilepsi) saptandı; JME %7,4 (18), JAE %0,8 (2) oranında görüldü. (Grafik-5) Çalışmada değerlendirilen hastalardan JME olanlarda miyokloniden çok, baskın nöbet tipi olarak JTK (jeneralize tonik klonik nöbet) gözlemlendi.

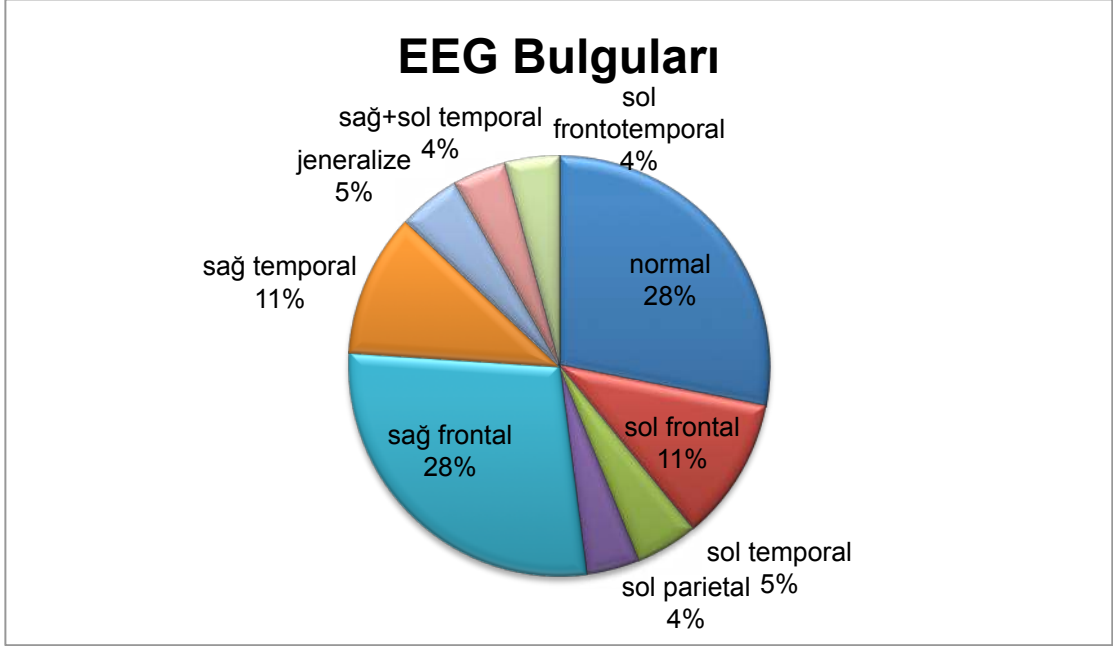
Grafik-5: Hastaların sendrom dağılımı



EEG bulguları; normal, sol frontal, sol temporal, sol frontotemporal, sol paryetal, sol oksipital, sağ frontal, sağ temporal, sağ paryetal, sağ oksipital, sağ+sol temporal ve jeneralize olarak 12 grupta incelendi. Hastaların %50,8 (124)'inde EEG normal iken, %49,2 (120) 'sinde patolojik olarak değerlendirildi. Patolojik EEG bulguları ayrı ayrı incelendiğinde; sol frontal %3,3 (8), sol temporal %12,7 (31), sol frontotemporal %2,6 (6), sol paryetal %0,8 (2), sağ frontal %2,9 (7), sağ temporal %9,4 (23), sağ+sol temporal %1,6 (4), jeneralize epileptiform aktivite %16 (39) olarak saptandı. (Grafik-6)

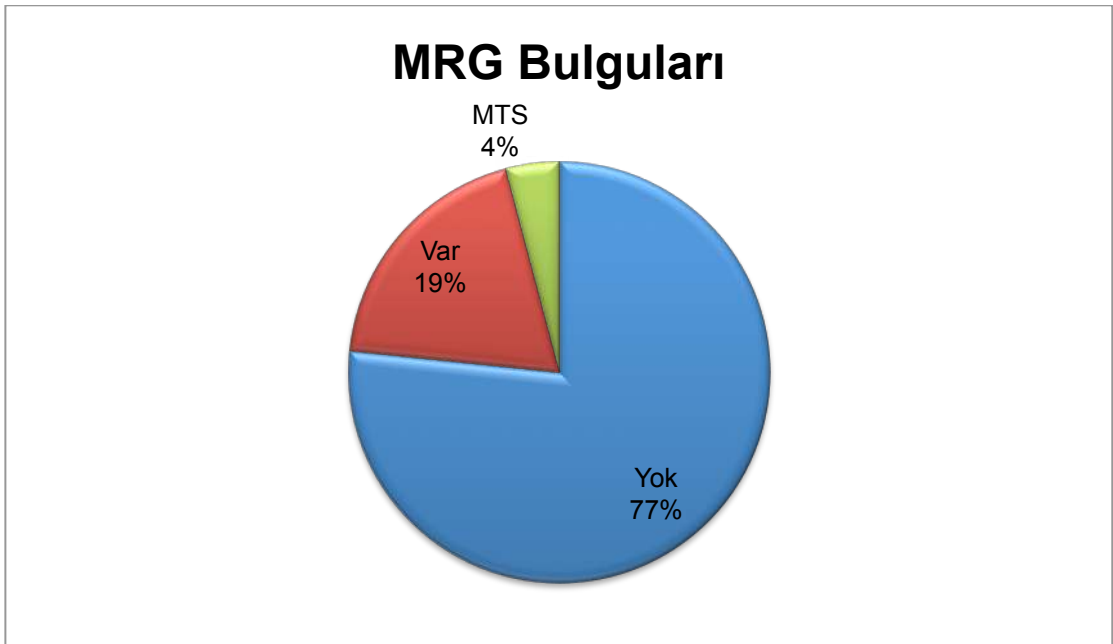
EEG bulguları kendi içinde sağ fokal, sol fokal ve jeneralize olarak gruplandırıldığında; %12,3 (30) sağ hemisfer kaynaklı, %19,3 (47) sol hemisfer kaynaklı, %16 (39) jeneralize epileptiform aktivite olarak saptandı.

Grafik-6: EEG bulgularının dağılımı



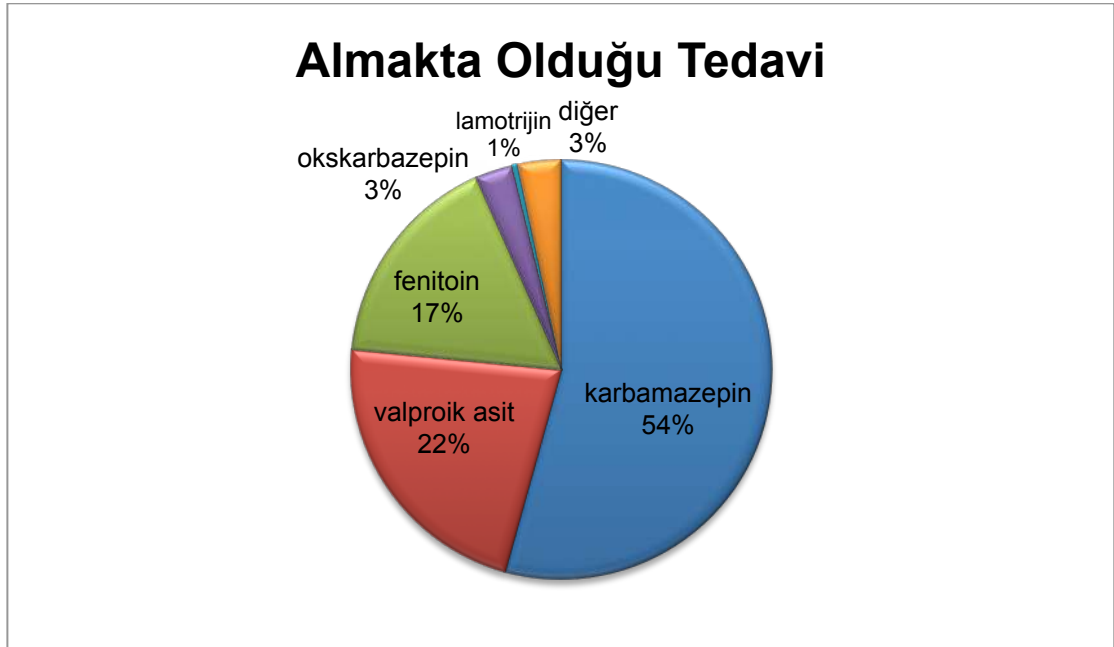
Relaps hastalarının MRG bulguları incelendiğinde; %23,4 (57) hastada patolojik MRG bulgusu saptanırken, %76,6 (187)'sında MRG normal olarak değerlendirildi. Patolojik MRG bulgusu olan hastalardan 10'unda (%4,1) Mezial Temporal Skleroz (MTS) olduğu görüldü. (Grafik-7)

Grafik-7: MRG bulgularının dağılımı



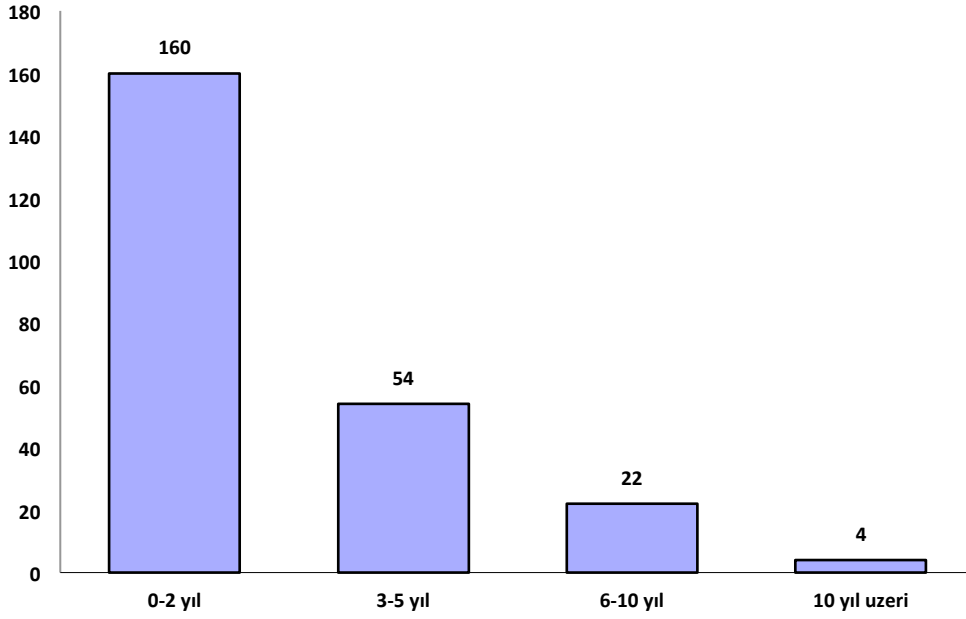
Hastaların remisyon sağlandığı anda almakta oldukları tedavi sayısı monoterapi ve politerapi olarak gruplandırıldı. Hastaların %83 (204)'ünün monoterapi, %16,4 (40)'ünün politerapi aldığı gözlemlendi. Politerapi alan grupta, nöbet kontrolünün sağlandığı ana ilaç dikkate alındı. Kullanılan tedaviler; karbamazepin, valproik asit, fenitoin, levetirasetam, topiramat, okskarbazepin, lamotrijin ve diğer ilaçlar olarak 8 grupta incelendi. İlaçların kullanım oranları; karbamazepin %54,1 (132), valproik asit %22,1 (54), fenitoin %16,8 (41), okskarbazepin %2,9 (7), lamotrijin %0,4 (1), diğer ilaçlar %3,3 (8) olarak saptandı. (Grafik-8)

Grafik-8: Hastaların remisyon sağlandığı anda almakta oldukları ilaçların Dağılımı



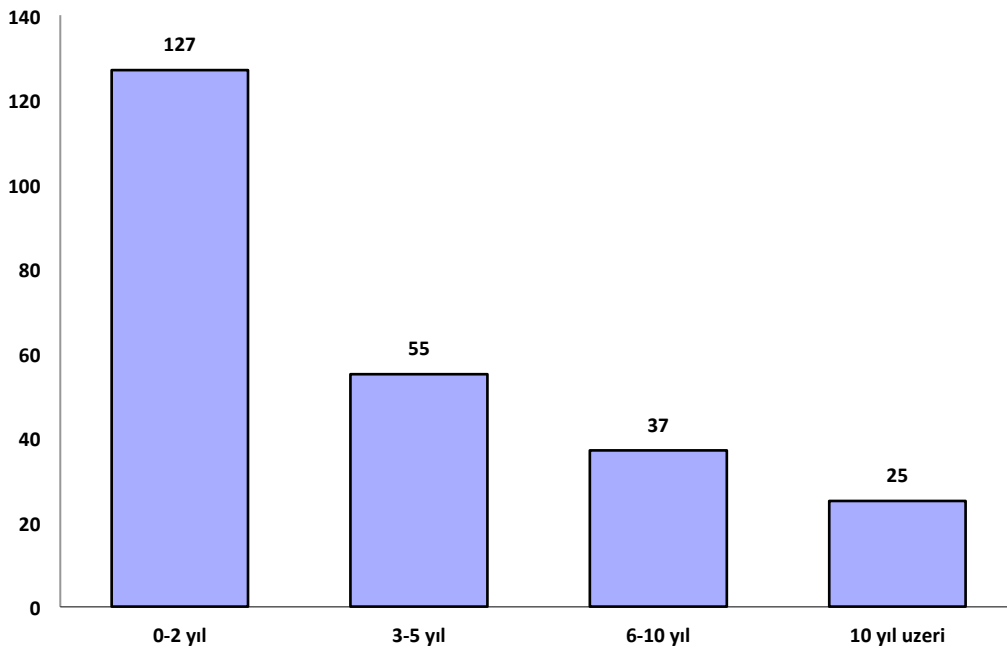
Hastaların tedavi başladıktan sonra nöbetsizlik sağlanana kadar geçen süreleri remisyon süresi olarak belirlendi. Analizler sırasında remisyon süresi ay ve yıl olarak dönüştürüldü. Ortalama remisyon süresi $2,5 \pm 2,88$ (0,1-15) yıl saptandı. (Tablo-2) Remisyon süreleri 0-2 yıl, 3-5 yıl, 6-10 yıl, 11 yıl ve üzeri olmak üzere 4 grupta incelendi. (Grafik-9)

Grafik-9: Remisyon sürelerinin dağılımı



Remisyon sağlandıktan sonra ilaç kesimi/azaltımı yapılana kadar geçen süre olan nöbetsizlik süresinin ortalaması $4,1 \pm 4,32$ (0,1-21) saptandı. (Tablo-6) Remisyon süresi ile benzer şekilde 4 grupta incelendi. (Grafik-10) Tedavi sonlanım yaşının ortalaması $27,6 \pm 15,68$ (3-74) saptandı.

Grafik-10: Nöbetsizlik sürelerinin dağılımı



Tablo-6: Remisyon ve Relaps ile ilişkili değişkenlerin dağılımı

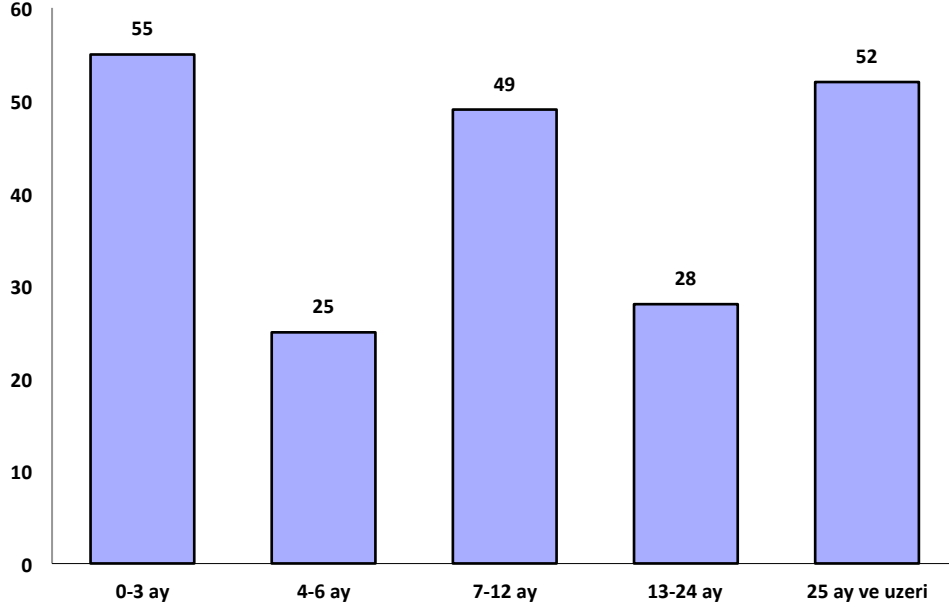
	Aralık	Ortalama
Remisyon Süresi Yıl	0,1-15	2,5 ± 2,88
Nöbetsizlik Süresi Yıl	0,1-21	4,1 ± 4,32
Tedavi Sonlanım Yaşı	3-74	27,6 ± 15,68
Tedavi Azaltılırken Relaps Süresi	0,1-10	1,5 ± 2,4
Tedavi Kesimi Sonrası Relaps Süresi	0,1-12	1,96 ± 2,52
Relaps Sayısı	1-3	1,07 ± 0,26

Hastaların %93,9 (229)'unda 1 relaps, %5,7 (14)'sinde 2 relaps görüldü. 1 hastada ise takipler boyunca 3 kez relaps olduğu gözlemlendi. Ortalama relaps sayısı $1,07 \pm 0,26$ (1-3) saptandı. 64 (%26,2) hastanın tedavi değişikliğini kendi isteğiyle yaptığı, 180 (%73,8) hastanın ise doktor kontrolünde tedavisinin değiştirildiği belirlendi.

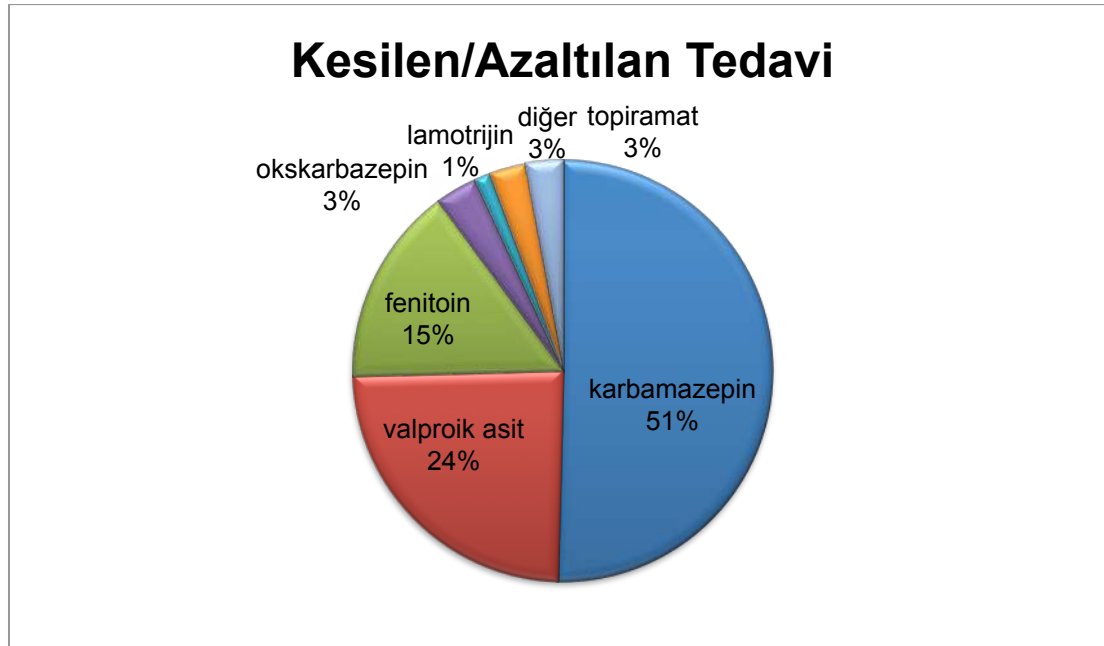
Tedavi azaltılmaya başlandıktan sonra relaps gelişimine kadar geçen sürenin ortalaması (tedavi azaltılırken relaps süresi) $1,5 \pm 2,4$ (0,1-12) yıl saptandı. İlaç kesiminden relaps gelişimine kadar geçen sürenin ortalaması ise $1,07 \pm 0,26$ (1-3) yıl saptandı. (Tablo-6) Her iki süre 5 grup halinde incelendi. Analizler sırasında gruplar birleştirildi. (Grafik-11)

Kesilen/azaltılan tedavi, remisyon sağlanan tedavi ile benzer şekilde 8 grup halinde incelendi. Karbamazepin %51,2 (125), valproik asit %24,6 (60), fenitoin %15,6 (38), topiramat %3 (3), okskarbazepin %3,3 (8), lamotrijin %1,2 (3), diğer ilaçlar %2,9 (7) oranında saptandı. (Grafik-12)

Grafik 11: Tedavi kesimi sonrası relaps sürelerinin dağılımı



Grafik-12: Kesilen/Azaltılan Tedavilerin Dağılımı



Hastaların %8,6'sı olan 21 hastada pozitif aile öyküsü saptandı. %23 (56) oranında otomatizma, %45,1 (110) oranında aura ve % 69,3 (169) oranında nokturnal nöbet gözlemlendi. (Tablo-7)

Tablo-7: Nöbet özelliklerinin varlığı

	var	yok
Aile öyküsü	21 (%8,6)	223 (%91,4)
Nokturnal nöbet	169 (%69,3)	75 (%30,7)
Otomatizma	56 (%23)	188 (%77)
Aura	110 (%45)	134 (%54,9)

129 kadın hastanın 16'sında (%6,6) gebelik sırasında ilaç kesimine bağlı relaps gözlemlendi.

Relaps sonrası gözlenen nöbet tipleri incelendiğinde, sayıca farklılıklar olmasına rağmen benzer şekilde JTK (182) VE KPN (45) çoğunluğu saptandı. Relaps sonrası aynı kalmayan nöbet tiplerinin JTK nöbete dönüştüğü gözlemlendi. Relaps öncesi nöbet tipi ve relaps sonrası nöbet tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ($p>0,05$) (Tablo-8)

Tablo-8: Relaps öncesi nöbet tipi ile relaps sonrası nöbet tipi arasındaki ilişki

		Relaps Sonrası Nöbet Tipi						Toplam
		Jeneralize	Absans	Myoklonik	SJN	KPN	BPN	
Relaps Öncesi Nöbet Tipi	Jeneralize	166	1	1	2	10	1	181
	Absans	3	1	0	0	0	0	4
	Myoklonik	1	0	0	0	0	0	1
	SJN	3	0	0	3	2	0	8
	KPN	7	0	0	2	32	0	41
	BPN	2	0	0	1	1	5	9
Toplam		182	2	1	8	45	6	244

Relaps sonrası başlanan tedaviler 8 grupta incelendi. Relaps önceki tedavilere göre karbamazepin(99) ve fenitoin(27) kullanım oranında azalma, valproik asit (77), levetirasetam (7), lamotrijin(12) ve okskarbazepin (15) kullanımında artış gözlemlendi.

Kesilen azaltılan tedavi ile relaps sonrası başlanan tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p=0,01$) (Tablo-9)

Tablo-9: Kesilen/ Azaltılan tedavi ile Relaps sonrası başlanan tedavilerin dağılımı

		Relaps Sonrası Başlanan Tedavi								
		Karbamazepin	Valproik asit	Fenitoin	Levatisasetam	Topiramat	Okskarbazepin	Lamotrijin	Diğer	Toplam
Kesilen/ Azaltılan Tedavi	Karbamazepin	76	24	6	5	0	9	5	0	125
	Valproik asit	7	44	1	0	0	2	5	0	59
	Fenitoin	12	7	19	0	0	0	0	0	38
	Topiramat	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	Okskarbazepin	0	0	0	1	0	4	2	1	8
	Lamotrijin	2	0	1	0	0	0	0	0	3
	Diğer	2	2	0	1	0	0	0	2	7
Toplam		99	77	27	7	1	15	12	3	241

Remisyon süresi ortalaması kadınlarda erkeklere göre daha uzun iken, tedavi azaltılırken relaps süresi ve tedavi kesimi sonrası relaps süresi erkeklerde daha uzun saptandı. Ancak istatistiksel olarak cinsiyet ile remisyon süresi, tedavi azaltılırken relaps süresi ve tedavi kesimi sonrası relaps süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. ($p>0,005$) (Tablo-10)

Tablo-10: Cinsiyet ile remisyon/relaps süreleri arasındaki ilişki

Süreler	Kadın	Erkek
Remisyon süresi ort	31,34 ± 34,3	29,06 ± 34,8
Tedavi azaltılırken relaps süresi ort	16,7 ± 20	21,05 ± 34,7
Tedavi kesimi sonrası relaps süresi ort	21,9 ± 27,8	25,4 ± 32,9

Nöbet başlangıç yaşına göre remisyon süreleri değerlendirildiğinde, remisyon süresinin hastalığın başlangıç yaşına bağlı düzenli bir dağılım göstermediği görüldü. Nöbet başlangıç yaşı ve remisyon süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p>0,05$) Benzer şekilde tedavi azaltılırken relaps süresi ve tedavi kesimi sonrası relaps süresi ile nöbet başlangıç yaşı arasında da anlamlı ilişki saptanmadı. ($p>0,05$)

Relaps öncesi nöbet tipleri kendi aralarında karşılaştırıldığında, JTK nöbet görülenlerde remisyon süresinin KPN görülen olgulara göre daha uzun olduğu saptandı. Ancak ayrı ayrı değerlendirildiğinde remisyon süresi ile nöbet tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p>0,05$) JTK ve KPN görülen olgular, iki nöbet tipinin aynı anda görüldüğü olgularla karşılaştırıldığında; iki nöbet tipi olanlarda remisyon süresinin daha uzun olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (JTK, $p=0,008$ / KPN, $p=0,01$) (Tablo-11)

Tedavi azaltılırken relaps süresi ve tedavi kesimi sonrası relaps süresinin, JTK grubuna göre KPN grubunda daha uzun olduğu gözlemlendi. Sadece tedavi azaltılırken relaps süresi ile KPN nöbet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. ($p=0,01$) (Tablo-7) Aynı zamanda iki nöbet tipinin aynı anda görüldüğü olgularda tedavi azaltılırken relaps süresinin, tek başına KPN görülen olgulara göre daha kısa olduğu saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,02$)

Tablo-11: Nöbet tipleri ile remisyon ve relaps süreleri arasındaki ilişki

Nöbet Tipi	Remisyon Süresi	Tedavi azaltılırken relaps süresi	Tedavi kesimi sonrası relaps süresi
Jeneralize	31,88 (±35,2)	13,12 (±17,5)	22,89 (±30,4)
KPN	24,61 (±32,1)	51 (±49,4)	26,43 (±30,7)
İki nöbet tipi birlikte	44,23 (±46)	13,91 (±20,38)	28,63 (±36,67)

Nöbet etyolojileri değerlendirildiğinde; en sık görülen idiyopatik grup olmakla birlikte, diğer etyolojilere göre bu grupta remisyon süresinin ve relaps sürelerinin daha uzun olduğu saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ($p>0,05$)

EEG bulguları analizler sırasında kendi içinde normal, sağ hemisfer, sol hemisfer ve jeneralize şeklinde 4 gruba ayrıldı. EEG patolojisi olan grupta normal gruba göre remisyon sürelerinin daha uzun, relaps sürelerinin ise daha kısa olduğu saptandı. Sağ ya da sol hemisferde odağı olan olguların remisyon süresi, jeneralize aktivite saptanan gruba göre daha uzundu, aynı zamanda sağ hemisfer bulgusu olanların remisyon süresi sol hemisfer bulgusu olanlara kıyasla daha uzun saptandı. Ancak EEG bulguları ile remisyon ve relaps süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p>0,05$)

MRG bulgusu olan hastalarda remisyon süresi daha kısa, relaps süresi daha uzun bulundu. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. ($p>0,05$)

Aile öyküsü olan hastalarda remisyon süresi daha kısa bulunmakla birlikte aile öyküsü ile remisyon ve relaps süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. ($p>0,05$)

Nokturnal nöbeti olan olgularda remisyon süresi daha uzun bulundu, ancak nokturnal nöbet ile relaps ve remisyon süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p>0,05$)

Otomatizma gözlenen olgularda remisyon süresi daha uzun, relaps süresi daha kısa saptandı. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$) Benzer

şekilde aura ile remisyon ve relaps süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Remisyon süresi, 2 yıl içinde remisyon girenler ve 2 yıl sonrası olarak 2 gruba ayrıldığında; 2 yıl içinde remisyon giren olgularda tedavi azaltılırken ve tedavi kesimi sonrası relaps süresi daha uzun saptandı. 2 yıldan sonra remisyon giren olgularda da beklenen şekilde relaps süreleri daha kısa saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,03$) (Tablo-12)

Tablo-12: Remisyon süresi ile Relaps süreleri arasındaki ilişki

	Tedavi azaltılırken relaps süresi	Tedavi kesimi sonrası relaps süresi
0-2 yıl remisyon	19,53 ± 29,6	26,51 ± 33,1
2 yıl üstü remisyon	18,7 ± 28,9	18,32 ± 22,2

Hastaların remisyon girdikleri anda almakta olduğu tedaviler ve kesilen/azaltılan tedavi, sayıca fazla gruplar dikkate alınarak; karbamazepin, valproik asit, fenitoin ve diğerleri şeklinde 4 gruba ayrıldı. Gruplar ayrı ayrı karşılaştırıldığında karbamazepin alanların valproat alanlara göre daha erken remisyon girdikleri saptandı. Tedavi azaltılırken, valproat alanlarda daha erken; tedavi kesimi sonrası ise valproat alanlarda karbamazepin alanlara göre daha geç relaps geliştiği gözlemlendi. Karbamazepin ve valproat alan hastaların remisyon ve relaps süreleri arasında anlamlı fark saptandı. ($p=0,01$) Fenitoin ile remisyon giren hastalar ile valproik asit ile remisyon giren hastalar karşılaştırıldığında, karbamazepin ile benzer şekilde fenitoin alan grubun daha erken remisyon girdiği ve fenitoin alanlarda tedavi kesimi sonrası daha erken relaps geliştiği gözlemlendi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,002$) (Tablo-13)

Tablo-13: Hastaların remisyona girdikleri sırada almakta oldukları tedavi ile remisyon ve relaps süreleri arasındaki ilişki

Almakta olduğu tedavi	Sayı	Remisyon süresi	Tedavi azaltılırken relaps süresi	Tedavi kesimi sonrası relaps süresi
Karbamazepin	132 (%54)	29,3 ± 34,5	25,2 ± 35,2	22,7 ± 27,7
Valproik asit	53 (%22)	37,8 ± 35,5	14,7 ± 19,4	28 ± 35,3
Fenitoin	41 (%7)	24,9 ± 34,1	2 ± 1,4	23 ± 28

Kesilen/azaltılan tedaviler incelendiğinde, karbamazepin ve fenitoinde kesilen hastalarda daha kısa sürede relaps görülürken, valproik asitten kesilen hastalarda daha uzun relaps süresi saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,003$) Fenitoinde kesilen olgularda relaps süresi karbamazepinden kesilenlere göre daha kısa olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ($p>0,05$) (Tablo-14)

Tablo-14: Kesilen/azaltılan tedavi ile remisyon ve relaps süreleri arasındaki ilişki

Almakta olduğu tedavi	Sayı	Remisyon süresi	Tedavi azaltılırken relaps süresi
Karbamazepin	125 (%51)	25,22 ± 35,2	22,7 ± 27,7
Valproik asit	60 (%24,6)	14,7 ± 19,4	28,17 ± 35,3
Fenitoin	38 (%15,6)	2 ± 1,4	21,56 ± 28,2

Remisyona girdiği sırada monoterapi alan hastaların daha erken remisyona girdikleri ve relapsın da daha erken olduğu gözlemlendi; ancak tedavi sayısı ile relaps süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. ($p>0,05$)

Tedavi kesim yaşı ve kesim öncesi nöbetsizlik süresi ile relaps süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. ($p>0,05$) Yaş grupları ile nöbetsizlik sürelerinin normal dağılmadığı görüldü.

Tedavi kesiminin hastanın kendisi ya da doktoru tarafından yapılmasının relaps süresi üzerinde bir etkisi olmadığı düşünüldü. Tedavi kesim şekli ile relaps süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ($p>0,05$)

Tartışma

Son verilere göre dünyada 60.000.000, Türkiye’de ise ortalama 700.000 Epilepsi hastası bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde insidansı 24-53/100.000/yıl, gelişmemiş-gelişmekte olan ülkelerde ise 70-190/100.000/yıl olarak hesaplanmıştır.[23] Epilepsi, toplum genelinde ve özellikle iş gücü kaynağı olan genç popülasyonda sık görülen bir hastalık olup, ilaç geliştirme çalışmaları yanında tedaviye başlama ve tedaviyi kesme konuları özellikle son 50 yılda daha önemli hale gelmiştir. Tekrarlayan non-provake nöbetleri olan bir hasta klinik izlemde Epilepsi tanısı aldıktan sonra "Ne zaman ilaç başlayalım? " ve "Tedaviyi ne zaman keselim?" soruları gündeme gelmektedir. Hala kesin yanıtları olmayan ve klinisyen ile hastaya bağlı olarak farklı şekilde yorumlanan bu sorular, son yıllarda bu alanda prospektif ve retrospektif çalışmalar yapılmasını teşvik etmiştir. Unutulmaması gereken en önemli özellik, Epilepsinin heterojen patofizyolojik mekanizmaya sahip bir hastalık olduğudur.

Antiepileptik tedavinin birincil amacı nöbetleri kontrol altına almaktır. Antiepileptojenik özelliği olan ilaçlar günlük pratikte kullanılmamaktadır. Etki mekanizmaları gün geçtikçe daha iyi bilinen ilaçlar için bile şu soru hala tam yanıtlanmamıştır; "hasta özellikleri ve epilepsinin tipinden bağımsız olarak, ilaçlar sadece nöbet eşiğini yükseltip, hastanın hayatı boyunca geçireceği nöbetleri mi ortadan kaldırmaktadır; yoksa nöbetleri baskımlarken aslında altta yatan epileptik bozukluğun süresini mi kısaltmaktadır?" [64] Bu soru her ne kadar tam yanıtlanamamış olsa da, çoğunlukla antiepileptik tedavi başlandıktan sonra hastaların %70’inin remisyona girdiği bilinmektedir. Kalan %30’unun da ilaca dirençli kabul edildiği gösterilmiştir [2, 65-68]

Bu çalışmada, ilaç kesimi ya da ilaç azaltımı sonrası en az bir yıl düzenli takip edilen ve takipler sırasında tekrarlayan non-provake nöbetler ile relaps geliştiğinden emin olduğumuz 244 hasta retrospektif olarak araştırıldı. 210 hastada ilaç kesimi sonrası, 34 hastada ise ilaç dozu azaltılırken relaps saptandı. İlaç kesimi/azaltımı yeni yapılmış hastalar ile tedavi değişikliği sonrası takipten çıkan hastalar, relaps ile ilgili bilgi olmaması nedeniyle çalışmaya alınmadı. Çalışmaya ilaç kesimi/ azaltımı sonrası nöbetsiz izlenen hastalar alınmadığı için relaps gelişme oranı belirtmek mümkün olmamaktadır. Ancak retrospektif inceleme sırasında 510 hastanın ilacının

kesilerek takipten çıktığı saptandı, bu hastalarda relaps gelişmediği kabul edilirse kliniğimizde ilaç kesilen hastalarda % 41 gibi bir relaps oranı tahmin edilebilir. Literatürde, ilaç kesimi yapılan olguların prospektif izlendiği ve relaps oranları ile relaps risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızda farklı olarak, literatürde relaps risk faktörü olabileceği kabul edilen etkenlerin, ilaç kesimi/azaltımı sonrası relaps gelişene kadar geçen 'süre' üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Ayrıca, relaps riskini artırabileceği düşünülen ancak daha önce prospektif çalışmalarla kanıtlanmamış bazı semiyolojik nöbet özelliklerinin relaps hastalarında görülme sıklığı belirlenmiş ve bu özelliklerin varlığının relaps- remisyon süreleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

ILAE 2010 bilgilerine göre; hastanın tedavi öncesinde nöbetler arasında geçen sürenin en az 3 katı bir zaman bulunması ya da en az 12 ay süre ile nöbet gözlenmemesi "Nöbetsizlik" olarak tanımlanmıştır. Epilepsi türlerinin hepsine birlikte topluca bakıldığında remisyon şansı ilk ilaç ile %47 iken, ikinci (monoterapi) ilaç ile %13, eklenecek her ilaç ile %5 arttığı varsayılarak monoterapi ile %65 remisyon şansı belirlenmiştir.(Kwan, 2001) Politerapinin monoterapiye üstünlüğünü gösteren randomize kontrollü çalışmalardan pozitif sonuçlar çıkmamıştır. (Reynolds, 1981; Perucca, 1997; Beghi, 2003) Bizim çalışmamızda relaps hastalarının %83 (204)'ünün monoterapi, %16,4 (40)'ünün politerapi aldığı saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte monoterapi alan hastaların daha erken remisyonu girdikleri ve relapsın da daha erken olduğu gözlemlendi. Politerapi alan hastaların daha geç remisyonu girmesinin, başlangıç monoterapisinin uygun seçilememesi ve geçiş aşamasında gereksiz politerapiye bağlı olduğu düşünüldü. Tedavi sayısı ile remisyon ve relaps süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

162 hastanın, en az iki yıl nöbetsizlik ardından ilaç kesimi sonrası ortalama 29.35 ay takip edildiği bir çalışmada, takip dönemi içerisinde %22.8 hastada en az bir kez nöbetin tekrar ettiği saptanmıştır. Nöbet tekrarı için kümülatif olasılık ilk 12 ay için %16, 24 ay için %20.2 olarak hesaplanmıştır. Antiepileptik tedavi başlangıcından nöbetsizlik sağlanana kadar geçen sürenin 1 yıldan uzun olması, çoklu nöbet tipinin varlığı relaps risk faktörleri olarak belirlenmiştir. İlaç kesiminin yavaş gerçekleştirilmesi halinde nöbet riskinin düşük olduğu saptanmıştır. Nöbet tekrarının gözlemlendiği olgular değerlendirildiğinde 32 hastanın 8'inde (%25) relaps sonrası ilk 1 yıl içerisinde antiepileptik tedavinin başlanmış olup olmamasından bağımsız olarak

ikinci nöbetin geliştiği izlenmiştir. Bu bulguya dayanarak relaps halinde antiepileptik tedavinin yeniden başlanması için ikinci nöbetin beklenmesi önerilmiştir.[69] Çalışmamızda, nöbetsiz dönem ardından tekrarlayan birden fazla nöbeti olan olgular relaps kabul edilerek tedavi başlandı. Hastaların %53 (129)'ünde ilaç kesimi sonrası ilk bir yıl içinde relaps saptandı. Bizim çalışmamızda, remisyon süresi ile tedavi azaltılırken ve tedavi kesimi sonrası relaps süreleri karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Geç remisyonu giren hastalarda daha erken relaps, erken remisyonu girenlerde daha geç relaps olduğu gözlemlendi. Yine benzer şekilde, birden fazla nöbet tipi görülen olgularda remisyon süresinin uzadığı ve daha erken relaps geliştiği gözlemlendi, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri, tedavi kesim zamanının esas alınması ve tedavi azaltım periyodunun retrospektif inceleme sırasında doğru belirlenememesi nedeniyle değerlendirmeye alınmamış olmasıdır. Hastaların %26 (64)'ünün ilacı kendisinin kestiği bilinmektedir. Tedavisini kendi kesen ve doktor kontrolünde olan hastalar karşılaştırıldığında, tedaviyi kimin kestiği ile relaps süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Doktor bilgisi dışında ilaç kesiminin daha kısa sürede ve daha yüksek dozdan hızlıca yapıldığı varsayılmaktadır.

Epilepsi tanısı ya da antiepileptik tedavi başlangıcından sonraki ilk 6 ayda nöbetsizlik sağlanması ve nöbetsizliğin sürmesi, erken nöbetsizlik ; 6 aydan sonra nöbetsizliğin sağlanabilmesi ise gecikmiş nöbetsizlik olarak tanımlanmaktadır. Nöbetsizlik ve relaps dönemlerinin dalgalanma göstermesi fluktuasyonlu seyir olarak kabul edilirken, herhangi bir dönemde bir yıl süreyle nöbetsizliğin sağlanamadığı olgularda dirençlilik kavramından bahsedilmiştir.[6] Remisyonun şekli hastalığın prognozu ile ilgili fikir vermektedir.[67] Brodie ve arkadaşlarının yürüttüğü, 1098 yeni tanı almış epilepsi hastasının 26 yıl boyunca prospektif izlendiği bir çalışmada, hastaların %68'nin nöbetsiz olduğu, monoterapi ile nöbetsizlik oranının %62 olduğu saptanmış ve idiyopatik epilepsilerde nöbetsizlik oranının, semptomatik veya bilinmeyen etyolojilere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir.[6] Yine aynı çalışmada, erkeklerde kadınlara göre daha erken remisyon saptanmış ve nöbet başlangıç yaşı ile remisyon ve nöbet rekürrensi arasında anlamlı ilişki olmadığı vurgulanmıştır. Çalışmamızda relaps hastalarının %83,2 (203)'si olan çoğunlukta idiyopatik epilepsi olduğu gözlemlendi. (Grafik-4) Etiyolojiler kendi arasında karşılaştırıldığında, idiyopatik grupta diğer çalışmadan farklı olarak geç remisyon saptandı ve relaps sürelerinin

daha uzun olduğu gözlemlendi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, idiyopatik epilepsi dışındaki tiplerde yeterli sayı saptanmadı. İdiyopatik epilepsilerdeki geç remisyon, bilinmeyen etyoloji ve öykü özelliklerinde azlık nedeniyle ilaç seçiminde zorluk ile açıklanabilir. Çalışmamızda benzer şekilde nöbet başlangıç yaşı ile remisyon ve relaps süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte çalışmamızda da kadınların erkeklere göre daha geç remisyona girdikleri ve kadınlarda daha erken relaps geliştiğı gözlemlendi. (Tablo-10)

ILAE 2010 kılavuzuna göre, nöbet tipine uygun seçilmiş ve uygun dozda kullanılmış iki antiepileptik ilaca (monoterapi veya politerapi) rağmen nöbetlerin devam etmesi, 5 yıl remisyonla girememe ilaca dirençli epilepsi olarak tanımlanmıştır. [5] Jüvenil miyoklonik epilepsi, lokalizasyonla ilişkili epilepsilerin bir kısmı ve semptomatik parsiyel epilepsilerde nöbet tekrarlama oranının yüksek olduğu bilinmektedir.[57] Bunun yanında MTS (mezial temporal skleroz) ve diğer patolojik MRG bulgularının varlığında %100'e yakın relaps oranı bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların 18'inde JME, 2 hastada ise JAE olduğu belirlendi. MRG bulguları incelendiğinde; patolojik MRG bulgusu olan %23,4 (57) hastada daha erken remisyon ve daha geç relaps saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hastaların %76,6 (187) 'sında MRG normal olarak değerlendirildi, 10'unda (%4,1) ise Mezial Temporal Skleroz (MTS) olduğu görüldü. (Grafik-7) Sayı azlığı nedeniyle MTS ile relaps ve remisyon süreleri ile arasındaki ilişki değerlendirilemedi. MRG bulgusu olan hastaların daha erken remisyona girmeleri ve geç relaps görülmesi, uygun antiepileptik tedavinin daha erken seçimi ve eğer doktor kontrolündeyse, ilaç azaltımının daha geniş bir sürede yapılması ile ilişkilendirilebilir.

Schiller ve arkadaşları tarafından, antiepileptik tedavi altında 1 yıldan uzun nöbetsizlik süresi olan 256 epileptik hastanın en az 2 yıl boyunca prospektif olarak izlendiğı bir çalışmada, nöbet relapsı ve ilaca dirençli epilepsi gelişimi araştırılmıştır. Hastalık süresi uzadıkça ve ilaç sayısı arttıkça relaps oranının yükseldiğı görülmüştür. Tedavi geçmişinde etkin olmayan antiepileptik tedavi sayısının nöbet relapsı üzerinde anlamlı bir şekilde etkili olduğu saptanmıştır Buna karşın; hastalık süresi, remisyon öncesi nöbet sıklığı, yaş, cinsiyet, epilepsi tipi(parsiyel/jeneralize), etyoloji ve EEG bulguları ile relaps arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada ilaç kesimi yapılmamış olmasına rağmen relaps risk faktörleriyle ilgili fikir

vermektedir. [65] Bizim çalışmamızda, politerapi alan hastalarda daha geç remisyon görülmesine rağmen relaps süresi ile tedavi sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Benzer şekilde yaş, cinsiyet, hastalık süresi, etyoloji ve EEG bulguları ile remisyon ve relaps süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızda farklı olarak, en sık görülen iki nöbet tipi olan JTK ve KPN karşılaştırıldığında, jeneralize nöbet geçirenlerin KPN grubuna göre daha geç remisyona girdiği gözlemlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi azaltılırken ve tedavi kesimi sonrası relaps süresinin ise KPN grubunda JTK grubuna oranla anlamlı bir şekilde daha uzun olduğu saptandı. İki nöbet tipinin aynı anda görüldüğü olgularda daha geç remisyon ve daha erken relaps geliştiği anlamlı bir şekilde gösterildi.

Parsiyel epilepsilerde nöbet rekürrens oranının daha yüksek olduğu, birçok çalışmada gösterilmiştir.[12, 34, 57, 60] Bunun yanında, absans ve miyoklonik nöbet eşlik etmeksizin tek başına görülen primer jeneralize tonik klonik nöbetlerin relaps riski daha düşük saptanmıştır. (Pavlovic, 2011) Nöbet tipi ile ilgili çelişkili sonuçlar, gözden kaçan ve altta yatan bir epileptik sendromun varlığını düşündürmektedir.[60] Çalışmamızda JTK nöbetleri olan hastaların remisyona geç girmeleri iki fikri akla getirdi; 1- miyoklonilerin öyküde silik kalmasına bağlı olarak JME tanısı atlanmış ve yanlış ilk ilaç başlanmış olabilir. 2- JTK nöbeti olan hastalarda sekonder jeneralizasyon gösteren bir fokal başlangıç olabilir. Ayrıca çalışmamızda KPN olan hastalarda daha geç relaps saptandı. Relaps saptanması için aslında hastanın nöbetini fark edip doktora başvurması gereklidir ve çok büyük oranda, motor nöbet geliştirse ancak hastalar polikliniğe başvurmaktadır. KPN grubundaki bu 'geç relaps', hastaların kısa süreli dalma ve auraları nöbet olarak değerlendirmemesine bağlı olabilir. Bu bulgular doğrultusunda tedavi kesimi aşamasında nöbet tipinden ziyade nöbetlerin çeşitliliği daha önemli hale gelmektedir.

Hastalar retrospektif olarak incelendikleri için çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı, nöbet sıklığının her hasta için standardize edilemediğinden değerlendirmeye alınmamasıdır.

174 kadın ve 178 erkek hastanın antiepileptik ilaç monoterapisi altında izlendiği prospektif bir çalışmada tedavi başlangıcı sonrası 2. yılda remisyon oranı %56,3 iken 3., 5. ve 10. yılda remisyon oranları sırasıyla %62,6 , %69,4 , %79,5 olarak saptanmıştır.[70] En az 5 yıl nöbetsizlik sonrası prospektif izlenen hastalarda

tanı sonrası 20. yılda remisyon oranı %70 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada 10 yaş öncesi tanı alan ve jeneralize karakterde nöbetleri olan hastalarda remisyon oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.[16] Bizim çalışmamızda, hastaların ortalama remisyon süresi $2,5 \pm 2,88$ (0,1-15) yıl hesaplandı ve benzer şekilde hastaların %65,6'sının ilk 2 yılda remisyona girdiği gözlendi. Çalışmamızda nöbet başlangıç yaşı ile remisyon ve relaps süreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu durum çalışmaya alınan hastaların nöbet başlangıç yaşlarının normal dağılmamasına bağlanabilir.

2 yılı aşkın bir süre nöbetsiz olan 531 epileptik hastanın 5 yıl boyunca izlendiği prospektif bir diğer çalışmada, hastaların % 19'unda ilaç kesimi sonrası nöbet relapsı görülmüş; adölesan yaş, geç başlangıçlı epilepsi, 3 yıldan uzun antiepileptik tedavi öncesi süre, tedavi öncesi emosyonel stres, uyku ve yeme düzensizliği gibi presipitan faktörlerin varlığı, pozitif aile öyküsü, fokal nörolojik defisit varlığı, jeneralize nöbet tipi ve birden fazla nöbet tipinin aynı anda görülmesi, tedavi öncesi EEG'de kısa çoklu diken ve diken dalga anormallliği, patolojik BT bulgusu, doğumda ya da sonrasında kafa travması, epilepsi etyolojisinde herediter faktörlerin varlığı ve remisyon öncesi toplamda 30'dan fazla epilepsi atağının kayıtlanması relaps gözlenmesi yönünde risk faktörleri olarak yorumlanmıştır.[64] Yine aynı çalışmada cinsiyet, atak sıklığı, remisyon süresi ve remisyon öncesi kullanılan antiepileptik sayısının relaps üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.[64] Bizim çalışmamızda, aile öyküsü olan hastalarda daha erken remisyon gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sayı azlığı dikkate alınırsa, nöbet ve hastalık özelliklerinden bağımsız olarak bu durum, aile öyküsü olan hastaların daha erken tanı ve tedavi almasına bağlı olabilir. Ancak ailesel özellikleri olan bazı epilepsi sendromlarında yüksek relaps riski olduğu unutulmamalıdır.[55]

Epilepsi tanısı olan 613 çocuk hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, 2 yıl nöbetsizlik ardından toplamda 5 yıl izlem süresince hastaların %24'ünde (107 hasta) relaps saptanmış; bulgulara göre semptomatik etyoloji, pozitif aile öyküsü, EEG'de yavaşlama, tedavi süresince nöbet sıklığında dalgalanma, 5-9 yaş arası başlangıç ve idiyopatik jeneralize epilepsi tanılarının relaps gelişimi üzerine pozitif etkisi olduğu saptanmıştır.[71]

Vurucu ve arkadaşlarının en az iki yıllık nöbetsiz dönem ardından prospektif izlediği 266 çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada relaps oranı %19,2 olarak değerlendirilirken; hastalık başlangıç yaşı, tedavi sırasında kayıtlanan nöbet sıklığı, kullanılan toplam ilaç sayısı, mental durum, son EEG bulguları gibi faktörlerin relaps üzerine etkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışma kapsamında; cinsiyet, aile öyküsü, epilepsi tipi, febril konvülsiyon öyküsü, tedavi öncesi nöbet özelliği, ilk EEG bulgusu ve beyin görüntüleme bulgusu varlığının relaps üzerine anlamlı etkisi olmadığı sonucu çıkarılmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların antiepileptik tedavi almaktayken yapılmış EEG incelemeleri kaydedildi. %12,3 (30) sağ odak, %19,3 (47) sol odak, %16 (39) jeneralize epileptiform aktivite saptandı. EEG patolojisi olan grubun daha geç remisyona girdiği ve daha erken relaps geliştiği saptandı. Sağ ya da sol hemisferde odağı olan hastalarda, jeneralize epileptiform aktivite olan gruba göre daha geç remisyon saptandı. Sağ hemisfer odağı olan grupta sola göre daha geç remisyon görülmekle birlikte, EEG bulguları ile remisyon ve relaps süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çocukluk dönemi başlangıçlı kriptojenik fokal epilepsisi olan 82 hastada antiepileptik ilaç kesimi ile ilişkili risk faktörlerinin incelendiği bir diğer çalışmada, ilaç kesimi öncesi en az 3 yıllık nöbetsiz dönemi olan ve ilaç kesimi öncesinde kayıtlanan EEG’de epileptik aktivite olmayan hastalar arasında relaps oranı %9.8 olarak saptanmıştır. Relapsla ilişkili risk faktörleri değerlendirildiğinde epilepsi başlangıç yaşının 5 yaş ve öncesi olması, nöbet kontrolü öncesinde 5 ya da daha fazla nöbetin varlığı, antiepileptik başlangıç yaşının 15 yaş ve sonrası olması, antiepileptik ilaç başlangıcı ile nöbet kontrolünün sağlandığı dönem arasında 5 yıl veya daha fazla sürenin varlığı bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir.[72] Bizim çalışmamızda remisyon süresi ile relaps süresi arasında anlamlı ilişki saptandı ancak nöbet başlangıç yaşının relaps hızı üzerinde bir etkisinin olmadığı düşünüldü.

2 yıldan daha fazla süre ile nöbet kontrolü sağlanmış olan 99 olgunun antiepileptik ilaç kesimi sonrası prospektif olarak en az 2 yıl süre ile takip edildiği başka bir çalışmada 33 hasta takip sürecinde çalışma dışı kalmış ve kalan 66 hasta değerlendirildiğinde antiepileptik ilaç kesiminden sonraki ilk yıl içerisinde EEG anormalliğinin gözlenmiş olması bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Nöbetsiz dönemin sağlandığı 2. veya 3. yıl gibi erken dönemde ilaç kesimi ile, 3 yıldan daha

uzun dönemde ilaç kesimi arasında relaps açısından riskin değişmediği belirlenmiştir.[73] Bizim çalışmamızda da tedavi kesim yaşı ve ilaç kesimi öncesi nöbetsizlik süresi ile relaps süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatür bilgisi de göz önünde bulundurulduğunda, 2-5 yıl üzeri nöbetsizlik dönemi sonrası, başka bir risk faktörü bulunmaması halinde ilaç kesimini erteleme anlamı yok gibi görünmektedir.

En az dört yıl nöbetsiz dönemin ardından çalışmaya alınan 79 hastanın prospektif olarak izlendiği bir çalışmada relaps oranı ve relaps gelişimine neden olan risk faktörleri araştırılmıştır. Hastalarda 2 ayda bir 1/6 oranında ilaç kesimine gidildiği ve 2, 6, 12, 24, ve 36. aylarda kontrol vizitinde görüldüğü çalışmada, çalışmanın başlangıcında ayrıntılı nörolojik değerlendirme ve EEG incelemesi yapılmış olup 49 hastada ilaç kesiminin başarıyla yapıldığı ve %57'yi oluşturan 28 hastada relaps geliştiği gözlenmiştir. Hastaların %21,4'ünde ilaç kesimi sırasında özellikle ilaç kesiminin son aylarında olmak üzere relaps gözlemlendiği belirtilmiştir. Epilepsi başlangıç yaşı ve hastalığın aktif olduğu sürenin relaps riski üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca nöbetsiz 4 yılın sonunda ilaç kesim kararının, hastanın klinik, emosyonel ve sosyokültürel profiline göre verilmesi gerektiği belirtilmiştir.[74] Çalışmamızda ilaç kesim süresi değerlendirmeye alınmadı. Hastalık süresi ile remisyon ve relaps süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. İlaç kesim kararı verilirken hastalığın süresinden çok nöbet ve hastalık özelliklerinin değerlendirilmesi daha önemli gibi durmaktadır.

148 hastanın 37 yıl boyunca izlendiği toplum temelli bir çalışmada 90 hastada ilaçlar tamamen kesilebilirken, 58 hasta nöbetler nedeniyle ilaç kullanmaya devam etmiştir. Bu 90 hastanın 33'ünde (%37) ortalama 32 yıllık izlem süresince relaps geliştiği gözlenmiştir. Relaps gelişen 33 hastanın 8'ine tekrar antiepileptik tedavi başlama gereksinimi duyulmuş, bu 8 hastanın 2'sinde 5 yıllık remisyon sağlanmıştır. Bulgular ışığında ilaç kesimi sonrası hastaların 1/3'ünde relaps geliştiği sonucuna varılmış, relaps sonrası remisyon olasılığının semptomatik etyoloji ve odak varlığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.[58] Çalışmamızda relaps sonrası başlanan tedavi sonrası remisyon gelişme oranı değerlendirilmedi. Hastaların %5,7'si olan 14 hastada, öyküde iki kez ilaç kesimi ve iki kez relaps saptandı, poliklinik izlemindeki relaps bilgileri değerlendirmeye alındı.

Literatürde, kesilen ilacın relaps oranı ya da relaps süresine etkisini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Chadwick ve arkadaşları tarafından 1113 çocuk ve yetişkin hastanın dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada, tedavi almakta olan grup ile tedavi kesimi planlanan ve uzun süredir çok düşük doz monoterapi (karbamazepin, fenobarbital/pirimidon, fenitoin, valproik asit) ile ilaç kan düzeyleri etkin olmayan grup karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada kullanılan ilaçlar için, düşük dozda sürekli kullanımın relaps riskini artırdığı belirtilmiştir. (Chadwick,1999) Genel görüş, kesilen ilacın relaps ile ilişkili olmadığı yönündedir. Bizim çalışmamızda, hastaların remisyona girdikleri sırada almakta oldukları tedavi ile kesilen tedavi ayrı ayrı değerlendirildi. Nöbet kontrolü sağlandığı anda sırasıyla en çok kullanılan ilaçlar karbamazepin, valproik asit ve fenitoin olarak değerlendirildi. Karbamazepin ve fenitoin alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha erken remisyon ve ilaç kesimi sonrası daha erken relaps gözlemlendi. Valproik asit tedavisi azaltılan hastalarda tedavi azaltım aşamasında diğer gruplara göre daha erken relaps saptanırken, valproat kesilen olgularda daha geç relaps saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Karbamazepin ile hızlı nöbet kontrolü sağlandığı bilinmektedir. Bunun yanında son yıllarda, karbamazepinin bazı EEG anormalliklerini presipite ediyor olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle uzun süreli karbamazepin kullanımı olan hastalarda ve valproat tedavisi azaltılırken özellikle dikkatli olunması önerilebilir.

Çalışmamızda ayrıca relaps sonrası başlanan tedavi değerlendirildi. Relaps öncesi tedavi ile relaps sonrası başlanan tedavi arasında anlamlı fark saptandı. ((tablo-5) Tedaviler ayrı ayrı incelendiğinde, hastaların büyük bir bölümünde kesilen tedavinin aynısını başlama eğilimi varken, anlamlı bir bölümünde nöbet tipine uygun yeni kuşak ilaçların tercih edildiği gözlemlendi.

Literatürde nöbet tipinin relaps sonrası değişip değişmediği ile ilgili bilgi olmamakla birlikte, çalışmamızda relaps öncesi nöbet tipi ile relaps sonrası nöbet tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Nöbetler ayrı ayrı incelendiğinde hastaların çoğunda relaps nöbetinin aynı olduğu, değişen olguların da jeneralize karakterde karşımıza çıktığı görüldü. Bu durum, nöbetin motor özellikli hale geldiğinde hasta tarafından fark edilmesiyle ilişkili olabilir.

Çalışmamızda, nokturnal nöbet görülen hastalarda remisyon süresinin daha uzun olduğu gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Geç

remisyon, nokturnal nöbetlerin geç tanınması ve tedaviye başlanması ile ilişkili olabilir. Aura ve otomatizma görülen olguların daha geç remisyona girdikleri ve ilaç kesimi sonrası daha erken relaps geliştiği saptandı, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum, nöbet rekürrens oranının yüksek olduğu semptomatik parsiyel epilepsilerdeki zengin semiyoloji ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda 129 kadın hastanın 16 (%6,6)'sında gebelik sırasında relaps görüldü. Bu 16 hastanın 15'inde tedavi kesimi sonrası, 1 hastada ise tedavi azaltma aşamasında relaps geliştiği gözlemlendi. 9 hastanın doktor kontrolünde, 7 hastanın ise kendi isteğiyle ilacı bıraktığı saptandı. Ayrıca 3 gebe hasta JME tanısıyla izlenmekteydi. Gebelik planlayan kadın hastalara, ilaç tedavisi altında da sağlıklı çocuk doğurabilecekleri bilgisi verilmelidir. Hastaların büyük bir bölümü eksik bilgilendirilme nedeniyle ilaçlarını kendi istekleriyle kesmektedirler, tedavinin aniden kesildiği durumlarda yüksek oranda status epileptikus ve SUDEP (Sudden unexpected unexplained death in epilepsy) riski bulunmaktadır.[56] Nöbetleri kontrol altında olan ve 2-5 yıl nöbetsizlik sağlanan hastalarda gebelik planlandığında ilaç kesimi ya da doz azaltımına gidilebilir, ancak spesifik sendromlarda relaps riskinin yüksek olduğu bilinmelidir. [56] Gebelik sırasında hastaların %17'sinde nöbet sıklığında artış olabilmektedir, ancak düzenli ilaç kullanımı ile hastaların büyük çoğunluğunda nöbetler kontrol altında tutulmaktadır. [61, 63]

Sonuç

Epilepsi hastalarının %70'inde uygun antiepileptik tedavi ile nöbet kontrolü sağlanabilmektedir. İlaç kesimi yapılan her 3 hastadan 1'inde ilk 2 yıl içinde relaps görüldüğü yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Çocuklarda %70, erişkinlerde %50 oranında ilaç kesimi yapılmaktadır. Yaygın görüş; çocuklarda 1-2 yıl, erişkinlerde 2-5 yıl nöbetsizlik sonrası ilaç kesiminin denenmesidir.

İlaç kesimine mutlaka hasta ve doktor birlikte karar vermelidir. İlaç yan etkileri ve uzun dönem nöbetsizlik, hastaların ilaç kesimini istemesine neden olan en önemli etkenlerdir. Literatürde relaps risklerini araştıran çalışmalar yer almaktadır; çalışmamızda, ilaç kesimi sonrası relapsa kadar geçen süre ya da başka bir deyişle "relaps hızı"nı etkileyen faktörler araştırılmıştır.

Çalışmamızdan çıkan sonuçlar;

- Kadınların erkeklere göre daha geç remisyona girdikleri ve daha erken relaps geliştiği saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde kadınlarda relaps riskinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak tedavi kesim kararı aşamasında, başka risk faktörleri yoksa, kararı etkilememelidir.
- EEG patolojisi olan hastaların daha geç remisyona girdikleri ve daha erken relaps geliştiği gözlenmiştir. Ek risk faktörlerinin bulunması durumunda, ilaç kesimi sırasında EEG bulgusunun dikkate alınması gerekmektedir.
- Nöbet başlangıç yaşı, hastalık süresi, tedavi süresi ve ilaç kesimi öncesi nöbetsizlik süresi ile relaps süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. 2 yıllık nöbetsiz dönem ardından, nöbet özellikleri değerlendirilerek ilaç kesimi düşünülebilir, tedaviye devam etmenin yararı ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır.

- JTK nöbeti olanların daha geç remisyona girdikleri, KPN olanlarda ise daha geç relaps görüldüğü saptanmıştır. Jeneralize nöbetleri baskın olan hastalarda, JME benzeri sendromları atlamamak adına miyokloniler mutlaka ayrıntılı sorgulanmalıdır. Doğru tedaviye geç başlanması, remisyonun gecikmesine neden olabilir. KPN, motor özellik ön planda değilse hasta tarafından fark edilmeyebilir ve poliklinik kontrollerinde relapsın fark edilmesi zaman alabilir. İki nöbet tipi görülen olguların daha geç remisyona girdiği ve daha erken relaps olduğu gözlenmiştir. Nöbetler ayrı ayrı değerlendirildiğinde çelişkili sonuçlar çıkmakla birlikte; ilaç kesimine karar verirken nöbetin tipinden ziyade çeşitliliği önem kazanmaktadır.
- Remisyona erken giren hastalarda daha geç relaps geliştiği görülmüştür. Remisyonun geciktiği durumlarda ise ilaç kesimi sonrası daha erken relaps görülmektedir. Remisyon süresi, hastanın prognozu ile ilgili çok önemli bir göstergedir.
- Politerapi alan hastalarda remisyon süresi daha uzun, relaps süresi daha kısa saptanmıştır. Bu durum yanlış ilk monoterapi ya da gereksiz politerapi ile ilişkilendirilebilir.
- Karbamazepin kullanan hastaların valproik asit kullananlara göre daha erken remisyona girdikleri ve tedavi kesimi sonrası daha erken relaps geliştiği görülmüştür. Karbamazepin ile hızlı nöbet kontrolü sağlandığı bilinmekte ancak ilaç kesimi sırasında dikkatli olunmalıdır.
- Nokturnal nöbet ve otomatizması olan hastalarda remisyonun daha geç sağlandığı, ilaç kesimi sonrası daha erken relaps geliştiği gözlenmiştir. Bu durum geç tanı ve silik klinik özellikler ile açıklanabilir. Ayrıca otomatizmalar, rekürrens oranı yüksek olan kompleks parsiyel nöbetlerin önemli bir parçasıdır.

Hastalar, ilaç kesimi yapıldıktan sonra düzenli aralıklarla mutlaka izlenmeli, relaps düşündürecek nöbet özellikleri sorgulanmalıdır. Epilepsi, gelişen teknolojiye rağmen klinik bir tanıdır; bu nedenle tedavinin planlanması, devamı ve kesim aşamalarında en kıymetli yol göstericimiz hastadan alınan ayrıntılı anamnez olmalıdır.

Kaynaklar

1. Browne, T.R. and G.L. Holmes, *Epilepsy*. N Engl J Med, 2001. **344**(15): p. 1145-51.
2. Duncan, J.S., et al., *Adult epilepsy*. Lancet, 2006. **367**(9516): p. 1087-100.
3. Kwan, P. and M.J. Brodie, *Early identification of refractory epilepsy*. N Engl J Med, 2000. **342**(5): p. 314-9.
4. Sillanpaa, M. and D. Schmidt, *Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study*. Brain, 2006. **129**(Pt 3): p. 617-24.
5. Berg, A.T., et al., *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009*. Epilepsia, 2010. **51**(4): p. 676-85.
6. Brodie, M.J., *Novel trial designs for monotherapy*. Epileptic Disord, 2012. **14**(2): p. 132-7.
7. Specchio, L.M. and E. Beghi, *Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients?* CNS Drugs, 2004. **18**(4): p. 201-12.
8. Schmidt, D., *AED discontinuation may be dangerous for seizure-free patients*. J Neural Transm, 2011. **118**(2): p. 183-6.
9. Hixson, J.D., *Stopping antiepileptic drugs: when and why?* Curr Treat Options Neurol, 2010. **12**(5): p. 434-42.
10. Beghi, E., *AED discontinuation may not be dangerous in seizure-free patients*. J Neural Transm, 2011. **118**(2): p. 187-91.
11. *Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group*. Lancet, 1991. **337**(8751): p. 1175-80.
12. Berg, A.T. and S. Shinnar, *Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis*. Neurology, 1994. **44**(4): p. 601-8.
13. Specchio, L.M., et al., *Discontinuing antiepileptic drugs in patients who are seizure free on monotherapy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002. **72**(1): p. 22-5.
14. Schmidt, D. and W. Loscher, *Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a review of current clinical experience*. Acta Neurol Scand, 2005. **111**(5): p. 291-300.
15. So, N.K., *Recurrence, remission, and relapse of seizures*. Cleve Clin J Med, 1993. **60**(6): p. 439-44.
16. Annegers, J.F., W.A. Hauser, and L.R. Elveback, *Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy*. Epilepsia, 1979. **20**(6): p. 729-37.
17. Camfield, P. and C. Camfield, *The frequency of intractable seizures after stopping AEDs in seizure-free children with epilepsy*. Neurology, 2005. **64**(6): p. 973-5.
18. Vermeulen, J. and A.P. Aldenkamp, *Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: a review of 25 years of research*. Epilepsy Res, 1995. **22**(2): p. 65-95.
19. A. Emre Öge, B.B. *Nöroloji e-Ders Kitabı*. Available from: <http://www.itfnoroloji.org/ekitap.htm>.

20. Bora, P.D.İ., *Epilepsi*. 2008: Nobel Tıp Kitabevi.
21. Robert B. Daroff, M., Gerald M Fenichel, MD, Joseph Jankovic, MD and John C Mazziotta, MD, PhD, *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 6th edition ed. 2012: Saunders.
22. Engel, J., Jr. and E. International League Against, *A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology*. *Epilepsia*, 2001. **42**(6): p. 796-803.
23. Sander, J.W., *The epidemiology of epilepsy revisited*. *Curr Opin Neurol*, 2003. **16**(2): p. 165-70.
24. Sander, J.W. and S.D. Shorvon, *Epidemiology of the epilepsies*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996. **61**(5): p. 433-43.
25. Brodtkorb, E. and O. Sjaastad, *Epilepsy prevalence by individual interview in a Norwegian community*. *Seizure*, 2008. **17**(7): p. 646-50.
26. Prischich, F., et al., *High prevalence of epilepsy in a village in the Littoral Province of Cameroon*. *Epilepsy Res*, 2008. **82**(2-3): p. 200-10.
27. Berkovic, S.F. and I.E. Scheffer, *Genetics of the epilepsies*. *Curr Opin Neurol*, 1999. **12**(2): p. 177-82.
28. Hauser, W.A., J.F. Annegers, and W.A. Rocca, *Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota*. *Mayo Clin Proc*, 1996. **71**(6): p. 576-86.
29. Karaagac, N., et al., *Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey*. *Epilepsia*, 1999. **40**(5): p. 637-42.
30. Velioglu, S.K., et al., *Prevalence of epilepsy in northeast Turkey*. *Epileptic Disord*, 2010. **12**(1): p. 22-37.
31. Calisir, N., et al., *Prevalence of epilepsy in Bursa city center, an urban area of Turkey*. *Epilepsia*, 2006. **47**(10): p. 1691-9.
32. Benbadis, S. and H. Luders, *[Classification of epileptic seizures. Comparison of two systems]*. *Neurophysiol Clin*, 1995. **25**(5): p. 297-302.
33. Luders, H., et al., *Semiological seizure classification*. *Epilepsia*, 1998. **39**(9): p. 1006-13.
34. Gloor, P. and R.G. Fariello, *Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy*. *Trends Neurosci*, 1988. **11**(2): p. 63-8.
35. Bonelli, S.B., et al., *Clinical seizure lateralization in frontal lobe epilepsy*. *Epilepsia*, 2007. **48**(3): p. 517-23.
36. So, E.L., *Value and limitations of seizure semiology in localizing seizure onset*. *J Clin Neurophysiol*, 2006. **23**(4): p. 353-7.
37. Manford, M., D.R. Fish, and S.D. Shorvon, *An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies*. *Brain*, 1996. **119** (Pt 1): p. 17-40.
38. Casas-Fernandez, C., *[A critical analysis of the new classification of epilepsies and epileptic seizures of the International League Against Epilepsy (ILAE)]*. *Rev Neurol*, 2012. **54 Suppl 3**: p. S7-S18.
39. Blume, W.T., et al., *Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology*. *Epilepsia*, 2001. **42**(9): p. 1212-8.
40. *Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy*. *Epilepsia*, 1981. **22**(4): p. 489-501.

41. *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.* Epilepsia, 1989. **30**(4): p. 389-99.
42. Udani, V. and N. Desai, *Proposed International League Against Epilepsy Classification 2010: new insights.* Indian J Pediatr, 2014. **81**(9): p. 883-7.
43. Shah, K.N., et al., *Experience with the International League Against Epilepsy classifications of epileptic seizures (1981) and epilepsies and epileptic syndrome (1989) in epileptic children in a developing country.* Epilepsia, 1992. **33**(6): p. 1072-7.
44. Panayiotopoulos, C.P., *The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: a clinician's critical view and contribution.* Epilepsia, 2011. **52**(12): p. 2155-60.
45. Luders, H., et al., *A new epileptic seizure classification based exclusively on ictal semiology.* Acta Neurol Scand, 1999. **99**(3): p. 137-41.
46. Werhahn, K.J., et al., *Tonic seizures: their significance for lateralization and frequency in different focal epileptic syndromes.* Epilepsia, 2000. **41**(9): p. 1153-61.
47. Weber, Y.G. and H. Lerche, *Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies.* Dev Med Child Neurol, 2008. **50**(9): p. 648-54.
48. Nabbout, R. and I.E. Scheffer, *Genetics of idiopathic epilepsies.* Handb Clin Neurol, 2013. **111**: p. 567-78.
49. Genton, P. and P. Gelisse, *The history of juvenile myoclonic epilepsy.* Epilepsy Behav, 2013. **28 Suppl 1**: p. S2-7.
50. Everitt, A.D. and J.W. Sander, *Classification of the epilepsies: time for a change? A critical review of the International Classification of the Epilepsies and Epileptic Syndromes (ICEES) and its usefulness in clinical practice and epidemiological studies of epilepsy.* Eur Neurol, 1999. **42**(1): p. 1-10.
51. van Graan, L.A., L. Lemieux, and U.J. Chaudhary, *Methods and utility of EEG-fMRI in epilepsy.* Quant Imaging Med Surg, 2015. **5**(2): p. 300-12.
52. Michel, V., et al., *Long-term EEG in adults: Sleep-deprived EEG (SDE), ambulatory EEG (Amb-EEG) and long-term video-EEG recording (LTVER).* Neurophysiol Clin, 2015. **45**(1): p. 47-64.
53. Wang, Z.I., et al., *Voxel-based morphometric MRI post-processing in MRI-negative epilepsies.* Ann Neurol, 2015.
54. Winston, G.P., *The role of magnetic resonance imaging techniques in the diagnosis, surgical treatment and biological understanding of epilepsy.* Quant Imaging Med Surg, 2015. **5**(2): p. 186-7.
55. Peljto, A.L., et al., *Familial risk of epilepsy: a population-based study.* Brain, 2014. **137**(Pt 3): p. 795-805.
56. Bech, B.H., et al., *Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study.* BMJ, 2014. **349**: p. g5159.
57. Bonnett, L.J., et al., *Risk of recurrence after a first seizure and implications for driving: further analysis of the Multicentre study of early Epilepsy and Single Seizures.* BMJ, 2010. **341**: p. c6477.
58. Sillanpaa, M. and D. Schmidt, *Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients: A long-term population-based study of childhood-onset epilepsy.* Epilepsy Behav, 2006. **8**(4): p. 713-9.

59. Marson, A., et al., *Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial*. Lancet, 2005. **365**(9476): p. 2007-13.
60. Beghi, E., et al., *Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy*. Epilepsia, 2013. **54 Suppl 7**: p. 2-12.
61. Molgaard-Nielsen, D. and A. Hviid, *Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects*. JAMA, 2011. **305**(19): p. 1996-2002.
62. Gedzelman, E. and K.J. Meador, *Antiepileptic drugs in women with epilepsy during pregnancy*. Ther Adv Drug Saf, 2012. **3**(2): p. 71-87.
63. Harden, C.L., et al., *Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society*. Neurology, 2009. **73**(2): p. 126-32.
64. Lamdhade, S.J. and G.M. Taori, *Study of factors responsible for recurrence of seizures in controlled epileptics for more than 1 years after withdrawal of antiepileptic drugs*. Neurol India, 2002. **50**(3): p. 295-300.
65. Schiller, Y., *Seizure relapse and development of drug resistance following long-term seizure remission*. Arch Neurol, 2009. **66**(10): p. 1233-9.
66. Brodie, M.J., *Antiepileptic drugs, clinical trials, and the marketplace*. Lancet, 1996. **347**(9004): p. 777-9.
67. Callaghan, B.C., et al., *Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy*. Ann Neurol, 2007. **62**(4): p. 382-9.
68. Sillanpaa, M. and D. Schmidt, *Seizure clustering during drug treatment affects seizure outcome and mortality of childhood-onset epilepsy*. Brain, 2008. **131**(Pt 4): p. 938-44.
69. Li, W., et al., *Prospective study on the withdrawal and reinstitution of antiepileptic drugs among seizure-free patients in west China*. J Clin Neurosci, 2014. **21**(6): p. 997-1001.
70. Del Felice, A., et al., *Early versus late remission in a cohort of patients with newly diagnosed epilepsy*. Epilepsia, 2010. **51**(1): p. 37-42.
71. Berg, A.T., et al., *Two-year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy*. Epilepsia, 2001. **42**(12): p. 1553-62.
72. Ohta, H., et al., *Prognosis after withdrawal of antiepileptic drugs in childhood-onset cryptogenic localization-related epilepsies*. Brain Dev, 2004. **26**(1): p. 19-25.
73. Su, L., et al., *Predictors for relapse after antiepileptic drug withdrawal in seizure-free patients with epilepsy*. J Clin Neurosci, 2013. **20**(6): p. 790-4.
74. Aktekin, B., et al., *Withdrawal of antiepileptic drugs in adult patients free of seizures for 4 years: a prospective study*. Epilepsy Behav, 2006. **8**(3): p. 616-9.