

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Epilepsi Bölümü'nde Düzenli Takip Edilen Dirençli Epilepsi Hastalarının Demografik ve Klinik Bulguları

Demographic and Clinical Findings of Patients with Refractory Epilepsy Followed by the Epilepsy Department of the Ankara Education and Research Hospital

Fatma GENÇ,¹ Gülnihal KUTLU,² Yasemin BIÇER GÖMCELİ,² Levent Ertuğrul İNAN²

¹Sağlık Bakanlığı Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Antalya;

²Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara

Özet

Amaç: Bu çalışmada tedaviye dirençli epilepsi hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin araştırılması ve eldeki bilgilerin tekrar gözden geçirilerek ek bir düzelme sağlanıp sağlanamayacağına sorgulanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya son bir sene içerisinde düzenli takip edilen ve antiepileptik tedaviye dirençli seksen ardışık hasta dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 30.35 ± 12.11 ve 43'ü erkek 37'si kadın idi. Çalışmanın erken dönemlerinde hastaların tamamı birden fazla antiepileptik ilaç kullanmakta olup bunlardan 9'u (%11.3) etkin dozda ilaç kullanmıyordu. On hastanın EEG ve klinik verilerinin değerlendirilmesi sonucu nonepileptik psikojenik nöbet olduğuna karar verildi. Hastaların tedavilerinin yeniden gözden geçirilmesi ile kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerin her ikisinde de anlamlı azalma sağlanmıştır ($p < 0.05$).

Sonuç: Dirençli epilepsi tanısı almış hastaların bile sıkı takip ve değerlendirme sonucunda bir kısmının tedaviye yanıt verdiği gözlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Antiepileptik tedavi; dirençli epilepsi; yalancı refrakter epilepsi.

Summary

Objectives: We aimed to examine the demographic and clinical characteristics of patients with refractory epilepsy and to question if further improvement can be achieved by re-evaluating the data.

Methods: Eighty consecutive patients apparently resistant to medical anti-epileptic treatment and followed regularly throughout the last year were included in the study.

Results: Mean age of the patients included in the study was 30.35 ± 12.11 and the male to female number was 43 to 37. At the early phase of the study all patients were found to be taking more than one anti-epileptic drugs, 9 (11.3%) of whom received them in ineffective doses. Ten patients were decided to have non-epileptic psychogenic seizures as determined by clinical and EEG data. Re-handling the patients' management provided significant decrease in both complex partial and secondary generalized seizures ($p < 0.05$).

Conclusion: Even in patients with so-called refractory epilepsy, there may be a percentage responsive to treatment if evaluated and followed closely.

Key words: Antiepileptic treatment; refractory epilepsy; pseudo-refractory epilepsy.

Geliş (Submitted): 26.03.2013

Kabul (Accepted): 19.05.2013

İletişim (Correspondence): Dr. Fatma GENÇ

e-posta (e-mail): sanivardr@yahoo.com



Giriş

Epilepsi genel popülasyonun yaklaşık %1'ini etkileyen ve en sık rastlanılan nörolojik hastalıklardan biridir. Santral sinir sisteminin kortikal veya subkortikal bölgelerinde yer alan nöron gruplarının ani, anormal ve hipersenkron deşarjları sonucu ortaya çıkan ve genellikle tekrarlayıcı nitelikte olan bir klinik tablodur. Tüm ırklarda görülür ve sıklığı kadınlarla erkekler arasında eşit dağılım gösterir. Epilepsi tüm yaş gruplarında gözlenir, ancak yaşla insidansı belirgin olarak değişir. Epilepsili yeni olguların %30'u çocukluk ve adölesan çağında başlar. Erişkinde de 65 yaş üzerinde epilepsili yeni olguların insidansı yüksektir.^[1-4]

Epilepside tedavinin amacı nöbetlerin tam kontrolü, anti-epileptik ilaçlardan (AEİ) dolayı minimal yan etki ve yaşam kalitesinin optimal düzeyde olmasını sağlamaktır. Epilepsili hastaların çoğunda monoterapi ile nöbetler kontrol altına alınmaktadır. Monoterapinin yetersiz olduğu dirençli epilepsilerde farmakokinetik ve farmakodinamik bakımdan uygun AEİ kombinasyonlarını kullanmak gerekebilmektedir.

Epileptik hastaların yaklaşık %25'inde uygun AEİ kullanımına karşın nöbetler kontrol altına alınamamaktadır. Nöbet tipine göre seçilmiş olan iki ana anti-epileptik tedavi uygun dozda ve sürede birlikte ve ayrı ayrı kullanılmasına rağmen ayda birden çok sayıda nöbet geçirilmesi dirençli epilepsi olarak tanımlanır.^[5] Dirençli epilepsinin diğer bir tanımı ise nöbet tipine uygun, tolere edilebilen iki anti-epileptik ilacın (monoterapi veya kombine olarak) uygun doz ve sürede verilmesine karşın sürdürülebilir nöbetsizliğin sağlanamadığı durumdur.^[6]

Bu çalışmada, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Epilepsi Polikliniği'nde takip edilmekte olan dirençli epilepsi hastalarının demografik ve klinik verileri incelendi, düzenli takip ve tedavinin etkinliği araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Epilepsi Polikliniği'nde 2005-2006 yılları arasında düzenli takip edilmekte olan 80 dirençli epilepsi hastası çalışmaya alındı. Dirençli epilepsi son takip yılında ya da başarılı bir cerrahi ameliyata kadar üç ayda bir nöbetten fazlası ya da maksimum tolere edilebilen dozlarda üçten fazla anti-epileptik ilacın başarısız kalması şeklinde tanımlanmaktadır.^[7] Literatürde diğer bir tanımı ise nöbet tipine göre seçilmiş olan iki

ana anti-epileptik tedaviyi uygun (bazen toksik doza yakın dozda bile) dozda ve sürede birlikte ve/veya ayrı ayrı kullanılmasına rağmen hastanın ayda birden çok sayıda nöbet geçirmesi şeklinde yeralmaktadır.^[5] 2009 yılında ILAE ilaca dirençli epilepsi tanımı için yeni bir konsensus raporu yayınlamıştır. Buna göre dirençli epilepsinin tanımı; nöbet tipine uygun, tolere edilebilen iki anti-epileptik ilacın (monoterapi veya kombine olarak) uygun doz ve sürede verilmesine karşın sürdürülebilir nöbetsizliğin sağlanamadığı durumdur.^[6] Bu tanımlamada ilaca dirençli epilepsi kabulü için belirli bir süre kısıtlaması belirtilmemiştir. Bizim çalışmamız 2009 yılından önce yapılmış olmasına rağmen biz de benzer kriterleri içerecek şekilde epilepsi polikliniğimizde düzenli takibe gelen ve ikiden fazla anti-epileptik tedavi rejimi kullanan hastaları çalışmamıza aldık.

Hastaların yaş, cinsiyet, meslek, dominant el, özgeçmiş, ailede epilepsi öyküsü, risk faktörleri (intranatal, perinatal, febril konvülsiyon, doğumsal hastalık, travma, serebrovasküler hastalık, alkol kullanımı), ilk nöbet yaşı, tekrarlayan nöbet yaşı, nöbet tipi, aldığı tedavi, başvurudan önce ve sonraki nöbet sayısı, nöbetsiz kaldığı en uzun süre, status epileptikus, ayrıntılı olarak nöbeti (aura ve tipi, şuur kaybı, otomatizma, dalma, göz versiyonu, tonik, klonik, tonik-klonik, distoni, inkontinans), postiktal dönemi (afazi, konfüzyon, todd parezisi, hipoestezi), uykuda nöbet, başvurudan önce kullandığı ilaç sayısı ve dozları, kesilen ilaçlar ve kesilme sebepleri, nörolojik muayene, EEG ve görüntüleme incelemeleri (beyin bilgisayarlı tomografisi-BBT veya manyetik rezonans görüntüleme-MRG) sorgulandı.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi "SPSS for Windows Release 11" paket programının rehberliğinde bağımsız değişkenlerde t testini kullandık. En küçük anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edildi.

Tablo 1. Hastaların risk faktörleri

Risk faktörü	Sayı	Yüzde
Ailede epilepsi öyküsü	12	15
Febril konvülsiyon	29	36.3
Hipoksik doğum	11	13.8
Serebral palsy	6	7.5
Kafa travması	18	22.5
Serebrovasküler hastalık	5	6.3
Santral sinir sistemi enfeksiyonu	10	12.5
Beyin tümörü	2	2.5
İntrakranial operasyon	6	7.5

Tablo 2. İnteriktal EEG değişiklikleri

İnteriktal EEG anormallikleri	Eski		Takip sırasında	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Normal	13	16.3	8	10
Zemin aktivitesinde fokal yavaşlama	1	1.3	2	2.5
Zemin aktivitesinde yaygın yavaşlama	4	5	9	11.3
Fokal epileptiform anormallik	19	23.8	26	32.5
Yaygın epileptiform anormallik	4	5	1	1.3

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 30.35±12.11 idi. Hastaların %46.3'ü (n=37) kadın, %53.8'i (n=43) erkekti. Hastaların risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Ortalama epilepsi süreleri 17.20±11.18 (1-67) yıl idi. Hastaların %1.3'ünde (n=1) basit parsiyel nöbet, %8.8'inde (n=7) kompleks parsiyel nöbet, %60'ında (n=48) sekonder jeneralize kompleks parsiyel nöbet, %3.8'inde (n=3) miyoklonik nöbet, %18.8'inde (n=15) kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize kompleks parsiyel nöbet birlikte idi.

Hastaların baslangıçtaki nöbet sayıları jeneralize nöbetler için 61.05±17.84 (Standart Hata-SH) (0-1200)/yıl, kompleks parsiyel nöbetler için 47.60±19.41(SH) (0-960)/yıl, basit parsiyel nöbetler için 9.93±9.03 (SH) (0-720)/yıl iken bir yıllık takip sonunda jeneralize nöbet sayıları 7.17±1.77(SH) (0-100)/yıl (p=0.003), kompleks parsiyel nöbet sayıları 15.56±9.31 (SH) (0-720)/yıl (p=0.038) ve basit parsiyel nöbet sayısı 0.3±0.3(SH) (0-24)/yıl (p=0.29) olarak değişim gösterdi.

Elli beş (%68.7) hastanın nörolojik muayenesi normal, 25 (%31.3) hastanın ise anormaldi. Nörolojik muayenesi anormal olan 19 (%23.8) hastada mental retardasyon vardı. Üç (%3.8) hastada dizartri, sekiz (%10) hastada sol hemiparezi, bir (%1.3) hastada sağ hemiparezi, bir (%1.3) hastada emosyonel fasiyal paralizi mevcuttu.

Hastaların %53.7'sinin (n=43) BBT, %61.2'sinin (n=49) ise beyin MRG'si mevcuttu. BBT'si mevcut olan hastaların %36.3'ünün (n=29) BBT'si normal, %17.7'sinin (n=14) ise anormal bulundu. Beyin MRG'si mevcut olan hastaların %2'sinin MRG'si (n=16) normal, %80'inin (n=64) ise anormaldi. Beyin BT ve MRG'sinde anormallik olanlar Tablo 3'de gösterilmiştir. Hastaların %35.1'inin (n=28) eski interiktal EEG'lerinde anormallik vardı. Eski ve polikliniğimizde takip sırasında çekilen interik-

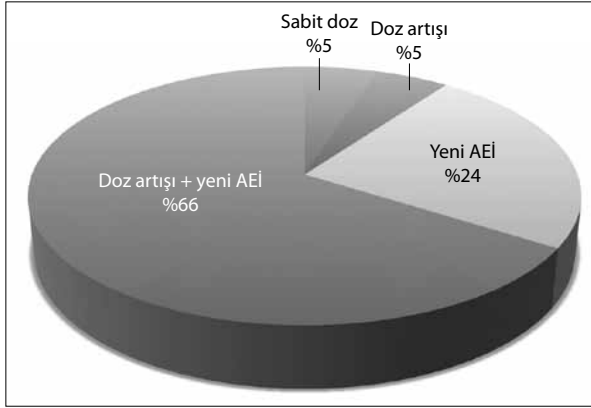
tal EEG bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastaların tamamı başvuru sırasında bir antiepileptik ilaç kullanmaktaydı. Bir antiepileptik ilaç kullanan ve dirençli epilepsi kabul edilen hastaların tamamının özgeçmişinde en az bir başka antiepileptik tedavi rejimi uygulanmıştı. Kullanmakta oldukları ilaçların dozlarının etkinliğine bakıldığında %88.8'inin (n=71) etkin dozda kullandığı, %11.3'ünün (n=9) ise yetersiz dozda kullanmakta olduğu görüldü. Hastaların bir yıllık düzenli poliklinik takipleri süresince kullanmakta olduğu ilaç dozları %5'inde (n=4) sabit kalmış, dört hastada (%5) doz artışı yapılırken, 19 hastada (%23.8) yeni antiepileptik ilaç eklenmişti. Elli üç hastada ise (66.3) hem doz artışı hem de yeni antiepileptik ilaç eklemesi mevcuttu (Şekil 1).

Hastaların öykülerinden edinilen bilgiler doğrultusunda ve indüksiyonlu EEG ile %12.5 (n=10) hastada nöbetlerin non-epileptik psikojenik nöbet olduğu gözlemlendi.

Tablo 3. Bilgisayarlı tomografi ve MRG görüntülemesinde anormallik olan hastalar

Görüntüleme	Sayı	Yüzde
Beyin bilgisayarlı tomografisi		
Ensefalomalazik alan	9	11.3
Hidrocefali	3	3.8
İntrakraniyal kitle	1	1.3
Serebral atrofi	1	1.3
Beyin manyetik rezonans görüntülemesi		
Mezial temporal skleroz	12	15
Ensefalomalazik alan	12	15
Serebral atrofi	4	5
Hidrocefali	1	1.3
Serebellar multiple kistik lezyonlar	1	1.3
İntrakraniyal kitle	1	1.3
Tuberskleroz ile uyumlu kalsifiye nodüller	1	1.3
Hipotalamik hamartom	1	1.3



Şekil 1. Hastaların takip süresince antiepileptik ilaç (AEİ) dozlarında yapılan değişiklikler.

Tartışma

Beynin en sık görülen nörolojik hastalıklarından biri olan epilepsi nüfusun yaklaşık %1'ini etkilemektedir. Dünya üzerinde yaklaşık 50 milyon kişinin epilepsi hastası olduğu, bunun da 40 milyonunun gelişmekte olan ülkelerde yaşadığı tahmin edilmektedir.^[8] Tedavisi uygun yapılmayan ya da hiç tedavi görmeyen hasta oranının %60-90 arasında olduğu düşünülmektedir.^[9]

Epilepsinin başlangıcında ilaca dirençliliğin tanımlanması hastaların izlenme planı ve beklentiler için çok önemlidir. Nöbetlerin tedavisi ve kontrolünde başarısızlık (intractability) ile ilgili olan birkaç faktörü şöyle özetleyebiliriz: Nöbetlerin erken başlangıcı (yaşamın ilk yılı içinde), tedavi öncesi nöbet sayısı, yüksek nöbet sıklığı, febril nöbet ya da febril status öyküsü, birden çok nöbet türünün varlığı, epilepsi sendromunun tipi, yapısal beyin lezyonları (mezial temporal skleroz, beyin tümörleri), gelişimsel beyin anomalileri, eşlik eden nörolojik ve kognitif değişiklikler, önemli EEG bozukluklarının varlığı. Nöbet kontrolündeki başarısızlığın diğer bir nedeni de nöbetlerin tipi olup parsiyel nöbetli hastalarda direnç oranı %60'ı bulmaktadır.^[10] Bizim çalışmamızda da basit parsiyel nöbetlerin literatürle uyumlu olarak idiopatik jeneralize epilepsilere göre daha dirençli olduğu saptanmıştır. Basit parsiyel nöbetlerin bir yıllık takibi sonunda nöbet sıklığında anlamlı azalma gözlenmemiştir ($p=0.29$). Kompleks parsiyel nöbetlerin sıklığında anlamlı azalma sağlanmakla birlikte ($p=0.038$) jeneralize nöbetler istatistiksel olarak daha anlamlı idi. ($p=0.003$)

Hastalığın başlangıç yaşı etiyolojik açıdan en önemli faktördür.^[11] Geçmişe dönük seriler, cerrahi müdahale gerektiren

medikal açıdan dirençli epileptik yetişkinlerin yaklaşık dörtte üçünde nöbet başlangıcının 19 yaşından önce olduğunu öne sürmektedir.^[12] Bizim çalışmamızda da hastaların başvuru sırasında yaş ortalaması 30.35 ± 12.11 ve ortalama epilepsi süresi 17.20 ± 11.18 yıl olarak saptanmış olup erken başlangıç yaşı literatürle uyumlu bulunmuştur.

Bir çalışmada 1148 parsiyel epilepsili hastanın MRG incelemelerinin %71'inde beyin anormallikleri saptanmış olup, bulguların %21'ini izole hipokampal skleroz, %4'ünü de hipokampal sklerozla ilişkili diğer lezyonlar (dual patoloji) oluşturmaktadır. Lokalizasyonla ilgili bir ilişki tam olarak gösterilememekle birlikte temporal lob epilepsileri daha fazla ilaca dirençlilik göstermektedir. Bunun başlıca nedeni ise temporal lob epilepsilerinin büyük bir bölümünün hipokampal skleroz ile ilişkili olması sayılabilir. Hipokampal skleroz dışında kortikal malformasyonlar ilaca dirençlilik oluşturan bir diğer patolojik etmendir.^[13,14] Bizim çalışmamızda da hastaların yapısal beyin lezyonlarına bakıldığında %15'inde ($n=12$) mesial temporal skleroz bulunmaktaydı.

Geniş bir epidemiyolojik çalışmada sekonder epilepsinin etiolojisinde serebrovasküler hastalığın %11 oranında görüldüğü belirtilmiştir. Altmış yaş üzerindeki hastalarda yeni tanı alan nöbetlerin %30'unun etiolojisinde inme vardır. İskemik inme sonrası erken nöbetler için kortikal lokalizasyon bir risk faktörüdür. Çok geniş kapsamlı bir çalışmada iskemik inme sonrası erken dönemdeki nöbetlerin oranının %2-33 arasında olduğu tahmin edilmektedir (nöbetlerin %50-78'i inme sonrası ilk 24 saat içinde ortaya çıkmış). Geç dönemdeki nöbetlerin oranı ise %3-67 arasında değişmektedir.^[15] Bizim çalışmamızda serebrovasküler hastalık öyküsü olgularımızın %6.3'ünde ($n=5$) saptandı.

Epilepsi tedavisinde amaç, yan etki olmaksızın veya minimal yan etki ile nöbet kontrolünü sağlamaktır. Yeni tanı alan hastaların %60-70'inde tek bir AEİ ile bu sağlanabilir. İlk ilaca yanıt vermeyen hastalar 1/3 oranında alternatif monoterapiye yanıt verebilir. Ancak hastaların önemli bir kısmında (%30-40) tek AEİ ile nöbet kontrolü sağlanamamaktadır. Hastaların yaklaşık %10-15'i kombine AEİ tedavisinden fayda görmektedir.^[16] Hastaların kalan %20-25'inde uygun AEİ'ye karşın nöbetler devam etmektedir.^[9] Çalışmamızda hastaların tamamı birden çok AEİ kullanmakta olup ilaç dozlarının etkinliğine bakıldığında, %88.8'inin ($n=71$) etkin dozda kullanıldığı, %11.3'ünün ($n=9$) ise yetersiz dozda kullanmakta olduğu görüldü.

Son yıllarda çok sayıda yeni AEİ kullanıma girmiştir; buna karşın, tedaviye dirençli ve nöbet kontrolü zor olan hastaların sayısında bir değişiklik olmadığı dikkat çekmektedir. Yeni AEİ'lerin olumlu yanı, antikonvülzan etkilerinin gelişmiş olmasından çok, daha kolay tolere edilebilme özelliklerinin bulunmasıdır.^[9] Konvansiyonel AEİ'lere dirençli hastaların küçük bir bölümünde (%5'den az) yeni AEİ ile nöbetler ortadan kalkabilmektedir. İlaça dirençli epilepsilerin önemli bir özelliği, hastaların çoğunda sıklıkla tüm AEİ'lere direnç gelişmesidir.^[10] Bunun bir sonucu olarak, ilk AEİ ile nöbetleri kontrol edilemeyen hastalarda eklenen AEİ ile, nöbet kontrolü ancak %10 oranında sağlanabilmektedir. Genetik faktörler, örneğin polimorfizm, aynı tip epilepsili ya da nöbetli iki hastada AEİ'lerle alınan yanıtların niçin farklı olduğunu açıklayabilir.^[9]

İlaça dirençli epilepsinin önemli bir nedeni olarak son zamanlarda, spesifik ilaç hedeflerinde epilepsiye bağlı oluşan değişiklikler dikkate alınmaktadır. Nonspesifik ve muhtemelen adaptif mekanizmalar, örneğin kan beyin bariyerinde ilaç taşıyıcılarının çok fazla bulunması (overexpression of multidrug transporters), beyin içine ilaç alımında azalmaya yol açabilir. Çok ilaca direnç sistemi ile ilgili bu mekanizmalar için olası adaylar, P-glukoprotein (Pgp) ve çok ilaca dirençle ilgili protein ailesi (multi-drug-resistance-associated protein-MRP) gibi membran taşıyıcılarıdır. P-glukoprotein, kan beyin bariyerinin endotel hücrelerinde ortaya çıkar ve beyinde birçok lipofilik ilacın birikimini sınırlandıran aktif bir defans mekanizması gibi hareket eder.^[17] Son çalışmalarda, ilaca dirençli epilepsi nedeni ile cerrahi uygulanan hastaların epileptik odak dokusunda bu taşıyıcı proteinin fazla miktarda bulunduğu gösterilmiştir.^[18]

Bazı özel epilepsi sendromlarında genel olarak ilaç tedavisine yanıt alınmazken cerrahi tedavi ile iyi sonuçlar alındığı son yıllarda artan bilgi birikimi ile kesinlik kazanmıştır. Meziyal temporal lob epilepsisi (MTLE) bu durum için en tipik ve sık rastlanan örneği oluşturmaktadır. Cerrahi uygulamalar dirençli epilepsi hastalarında iyi bir seçim olabilir. Fokal rezeksiyon, korpus kallozotomi ve hemisferektomi olmak üzere üç tip epilepsi cerrahi yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Temporal lob cerrahisi sonrası %67 hastada nöbet kontrolü sağlanmaktadır. Bu hastaların %25'inde de anti-epileptik ilaçlar kesilebilir ve nöbetler tekrar etmez. Hastaların %42'sinde ise anti-epileptik ilaç altında nöbetler görülmez. Cerrahi uygulanan hastaların üçte birinde ilaca dirençli nöbetler devam eder. Ekstratemporal epilepsi cerrahisinin

sonuçları ise hasta serilerine göre değişmektedir. Epilepsi cerrahisi sonrası ani ölümlerin belirgin olarak azaldığı da gösterilmiştir.^[5,13]

Tedavi güçlüğü yaratan epilepsi olgularında non-epileptik psikojenik nöbetlerden kuşkulanan gerekir. Bu olgularda %10 ile %20 arasında epileptik nöbetlerle birlikte veya tek başına non-epileptik psikojenik nöbetlerin varlığından sözedilmektedir. Ancak non-epileptik psikojenik nöbeti olan hastaların sadece %25'inde epileptik nöbetler bulunur.^[19] Başka bir çalışmada psikojenik nöbetleri olan hastalarda %10 oranında epilepsi saptanmıştır.^[20] Bizim olgularımızın da %12.5 (n=10) oranında non-epileptik psikojenik nöbet varlığı saptandı. Bu tablo kadın ve erkeklerde eşit oranlarda görülür. Tanı için EEG monitorizasyonunun önemi büyüktür. Bu hastaların beş yıllık prognozunu tayin için yapılan bir çalışmada yaklaşık %30'unun durumunun iyi seyrettiği, %60'a yakın bir oranda ise bu nöbetlerin hastanın gündelik yaşantısına engel olduğu saptanmıştır.^[21]

Sonuç olarak, dirençli epilepsi çalışma grubumuzda hastaların bir yıllık düzenli takip sonrası kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğu (p<0.05) gözlenmiştir. Parsiyel nöbetlerin literatürle uyumlu olarak idiyopatik jeneralize epilepsilere göre daha dirençli olduğu saptanmıştır.

Kaynaklar

1. Çiğler A. Erişkinde epilepsi. Hacettepe Üniversitesi Ders Yayınları. Ankara: Güneş Kitabevi; 1991. s. 1-28.
2. Karaman HÖ. İnönü Üniversitesi Ders Yayınları. 2005. s. 1-26.
3. Bora İ. Epilepsi. İçinde: Oğul E, editör. Klinik nöroloji. 1. baskı. Bursa: Nobel-Güneş; 2002. s. 131-57.
4. Kernich, Catherine A. MSN, RN, Epilepsy, 2003; Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 265-6.
5. Bilir E. Epilepsi cerrahi tedavisinde gelişmeler. Türk Nöroloji Dergisi 1998;4:33-6.
6. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2010;51(6):1069-77.
7. Wingerchuk DM, Sirven JI. Remission, intractability, and anti-epileptic-drug withdrawal. Lancet Neurology 2005;4:390-1.
8. Hauser WA. Incidence and prevalence. In: Engel J, Pedley TA, editors. Epilepsy: a comprehensive textbook. 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 47-57.
9. Bora İ, Taşkapılıoğlu Ö. Epilepsi tedavisinde yeni yönelimler. Epilepsi 2003;9(2):91-102.
10. Regesta G, Tanganelli P. Clinical aspects and biological bases of

- drug-resistant epilepsies. *Epilepsy Res* 1999;34(2-3):109-22.
11. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* 1969;25(3):295-330.
 12. Berg AT, Langfitt J, Shinnar S, Vickrey BG, Sperling MR, Walczak T, et al. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology* 2003;60(2):186-90.
 13. Bingöl CA. Medikal tedaviye dirençli epilepsiler 41. Ulusal Nöroloji Kongresi 2005; CD-ROM.
 14. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998;51(5):1256-62.
 15. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004;35(7):1769-75.
 16. Ataklı D. Dirençli epilepsilerde ilaç tedavisi. 41. Ulusal Nöroloji Kongresi 2005; CD-ROM.
 17. Tan B, Piwnica-Worms D, Ratner L. Multidrug resistance transporters and modulation. *Curr Opin Oncol* 2000;12(5):450-8.
 18. Löscher W, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301(1):7-14.
 19. King DW, Gallagher BB, Murvin AJ, Smith DB, Marcus DJ, Hartlage LC, et al. Pseudoseizures: diagnostic evaluation. *Neurology* 1982;32(1):18-23.
 20. Lesser RP, Lueders H, Dinner DS. Evidence for epilepsy is rare in patients with psychogenic seizures. *Neurology* 1983;33(4):502-4.
 21. Krumholz A, Niedermeyer E. Psychogenic seizures: a clinical study with follow-up data. *Neurology* 1983;33(4):498-502.