

EPILEPTİK ÇOCUKLARDA MONOTERAPİ İLE POLİTERAPİ CEVAP ORANLARININ ARAŞTIRILMASI

Rıdvan AKIN*, Vedat OKUTAN*, Mehmet OZTÜRK* *, Faruk ALPAY*,
Erdal GÖKÇAY *

* GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

* * Gölcük Deniz Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Bu çalışma epileptik hastalarda monoterapi ile politerapi yanıt oranlarını araştırmak amacıyla yapıldı. Çalışmaya toplam 276 epilepsili çocuk alındı, başlangıç tedavisi olarak 276 hastanın 272'sine monoterapi uygulandı ve 208'inde (%76.7) nöbet kontrolü sağlandı. Monoterapiye rağmen nöbetleri kontrol altına alınamayan veya kontrol altına alındıktan sonra nöbet tekrarı görülen 55 olguya ikinci kez farklı bir monoterapi uygulandı ve 43'ünde (%78.1) nöbet kontrolü sağlandı. Her iki monoterapinin, 272 olgunun 224'ünde etkili olduğu görüldü ve yanıt oranı %82.3 olarak bulundu. Monoterapiye rağmen nöbet kontrolü sağlanamayan 42 olguya politerapi uygulandı ve 25 olguda (%59.4) nöbet kontrolü sağlandı. Epilepsili 276 olgunun 249'unun (%90.3) monoterapi veya politerapiye yanıt verdiği tespit edildi. Epilepsili olgularda başlangıç tedavisi olarak monoterapinin başarılı bir tedavi yöntemi olduğu görülmüştür. Bu yöntemin başarılı olmadığı durumlarda farklı bir monoterapi rejimi uygulanmalı, buna rağmen istenen etki sağlanamıyorsa politerapi uygulanmalıdır.

Anahtar Terimler: Epilepsi, antiepileptik tedavi, monoterapi, politerapi

SUMMARY

THE RESPONSE RATES TO MONOTHERAPY AND POLYTHERAPY IN CHILDREN WITH EPILEPSIA

This study was performed to evaluate the response rates of children with epilepsy to monotherapy or polytherapy. In this study, 276 children with epilepsy were evaluated retrospectively. Monotherapy was administered to 272 of 276 children with epilepsy as the initial therapy and in 208 patients the seizures were well controlled. A second trial of another monotherapy was administered to the children who were not under control or to those who had recurrences despite the first monotherapy regimen. Both monotherapy regimens were found to be effective in 224 of 272 patients and the response rate was 82.3%. Polytherapy was administered to 42 epileptic children who were not under control despite the monotherapy regimens. In 25 children (59.4%) the seizures were able to be controlled with polytherapy, at last 249 of 276 (90.3%) responded to both monotherapy and the polytherapy regimens. We conclude that monotherapy must be preferred as the initial therapy in patients with epilepsy. A

different monotherapy regimen should be administered if the first monotherapy fails to control the seizures. Polytherapy should be used in those patients who do not respond to monotherapy regimens.

Key Words: *Epilepsia, antiepileptic therapy, monotherapy, polytherapy*

GİRİŞ

Epilepsi kronik ve tekrarlayıcı nöbetler ile karakterize bir serebral fonksiyon bozukluğudur. Hastaların yaşamlarının nöbetlerle kesintiye uğraması ve uzun süre kullanılan antiepileptiklerin serebral fonksiyonları olumsuz yönde etkilemeleri nedeniyle epilepsi önemli bir sosyal sorun olmaya devam etmektedir.

Günümüzde ilk ilaç olmasa bile, tek ilaçla epilepsi nöbetlerinin %50-90'ı tamamen önlenilmektedir (1). Nöbetleri tek ilaçla kontrol altına alınamayan olguların %10'undan fazlası ikili kombinasyonlardan yararlanmaktadır (2,3).

Monoterapi, istenmeyen etkilerin görülme sıklığındaki düşük insidans, ilaç etkileşimlerinden sakınma, hastaların kolayca uyum sağlaması gibi nedenlerden dolayı kombine tedaviye tercih edilmektedir.

Monoterapi ile nöbet kontrolü sağlanamayan olgularda politerapi denenmektedir. Politerapide beraber kullanılan ilaçların etkinliklerinin, istenmeyen yan etkilerinin ve karşılıklı etkileşimlerinin iyi bilinmesi gerekmektedir.

Bu çalışmanın amacı, monoterapi uygulanan hastaların tedaviye yanıtlarını tespit etmek ve monoterapiye yanıt vermeyen olgularda politerapiye yanıt oranlarını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1985-1993 tarihleri arasında G.A.T.A. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Nörolojisi Polikliniği'nde epilepsi tanısı ile takip ve tedavi edilen hastaların retrospektif olarak incelenmesiyle gerçekleştirildi.

Her olgunun ilk monoterapiye verdiği yanıt ile daha sonra uygulanan alternatif monoterapi ve kombine tedaviye verdiği yanıt ayrı ayrı değerlendirildi. Nöbet kontrolü sağlanamayan

hastalar tekrar incelenerek tanının doğruluğu, epilepsinin tipi, kullanılan entiepileptik ilacın uygunluğu, dozu, veriliş aralıkları ve hastanın tedaviye uyumu araştırıldı. Tedaviye verilen yanıtlar üç kategoride değerlendirildi :

1. Mükemmel Yanıt: İlacın tedavi edici dozuna çıkıldıktan sonra nöbet görülmemesi.
2. İyi Yanıt: İlacın tedavi edici dozuna çıkıldıktan sonra nöbet sayısında %50'den daha fazla azalma olması.
3. Kötü Yanıt: İlacın tedavi edici dozuna çıkıldıktan sonra nöbet sayısında %50'den daha az azalma olması, değişiklik olmaması veya artma olması. Çalışma sonunda elde edilen rakamsal verilerin istatistiksel çalışmalarında Fisher'in ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

276 epileptik çocuğun 120'si (%43.5) kız, 156'sı (%56.5) erkek olup nöbetlerinin başlama yaş ortalaması 4.9 ± 3.8 yıl olarak bulundu. 276 olgunun 194'ünde (%70.2) etiyoloji belirlenemez iken (idiyopatik), 82'sinde (%29.8) organik etiyoloji saptandı. Nöbetlerin 229 olguda (%82.9) jeneralize, 47 olguda (%17.1) ise parsiyel olduğu tespit edildi.

272 olguya tanı aldıklarında monoterapi başlandı. Olguların 137'sinde (%50.3) mükemmel, 71'inde (%26.1) iyi olmak üzere toplam 208 olguda (%76.7) nöbet kontrolü sağlandı. Monoterapi ile nöbet kontrolü sağlanamayan veya kontrol altına alındıktan sonra nöbetleri tekrarlayan 55 olguya ikinci kez başka bir monoterapi uygulandı. Bunların 20'sinde (%36.3) mükemmel, 23'ünde (%41.8) iyi olmak üzere toplam 43 olguda (%78.1) nöbet kontrolü sağlandı. Bu olgulardan ilk monoterapi sonrası nöbet kontrolü sağlanan ve daha sonra nöbet tekrarı görülen 28 olgunun 27'sinde (%96.4) yeniden nöbet kontrolü sağlandı. İlk monoterapiden yarar görmeyen 27 olgunun ise 16'sında (%59.2) nöbet kontrolü sağlanabildi. İki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

Her iki monoterapi uygulamasıyla toplam 272 olgunun 144'ünde (%52.9) mükemmel, 80'inde (%29.4) iyi olmak üzere 224 olguda (%82.3) nöbet kontrolü sağlandı.

Monoterapi ile nöbet kontrolü sağlanamayan 42 olguya ise politerapi uygulandı ve 8'inde (%19) mükemmel, 17'sinde (%40.4) iyi olmak üzere 25 olguda (%59.4) nöbet kontrolü sağlandı. Politerapiye rağmen nöbetleri kontrol altına alınamayan olguların etiyojileri incelendiğinde 8 olgunun idiyopatik, 7 olgunun infantil spazm, 7 olgunun organik beyin hasan, 5 olgunun ise mental motor retardasyonu (BBT normal) bulunduğu saptanmıştır. Monoterapi ve politerapi ile 276 olgunun 152'sinde (%55) mükemmel, 97'sinde (%35.1) iyi olmak üzere toplam 249'unda (%90.3) nöbet kontrolü sağlanmıştır.

Tedaviye verilen yanıtlar yaş gruplarına göre incelendiğinde monoterapi ile nöbet kontrolü süt çocuğu yaş grubunda %81, oyun çocuğu yaş grubunda %83.4 ve okul çocuğu yaş grubunda %86 oranında saptandı. Her üç yaş grubunun monoterapiye verdiği yanıtlar arasında anlamlı fark bulunmadı. Politerapi ile süt çocuğu yaş grubunda %50, oyun çocuğu yaş grubunda %64.2 ve okul çocuğu yaş grubunda %52.6 oranında nöbet kontrolü sağlandı. Her üç yaş grubunun politerapiye verdiği yanıtlar arasında da anlamlı fark bulunmadı. Her iki tedavi rejimi ile süt çocuğu yaş grubunda %94.1, oyun çocuğu yaş grubunda %95.4, ve okul çocuğu yaş grubunda %88.1 arasında nöbet kontrolü sağlandı. Değişik yaş gruplarının tedaviye verdiği yanıtlar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Uygulanan tüm tedavi yöntemleri ile nöbetleri kontrol altına alınamayan 28 olgu incelendiğinde; 20 olguda (%72) organik bir neden saptanırken, 8 olguda (%28) etiyojisi belirlenmedi (idiyopatik). Organik etiyojili olguların 7'sinde organik beyin lezyonu, 7'sinde infantil spazm, 5'inde mental motor retardasyon ve 1'inde tuberosklerozis saptandı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada 229'u jeneralize, 47'si parsiyel nöbet geçiren 276 epileptik hasta, tedaviye yanıt bakımından retrospektif olarak incelendi. Bulgular etiyojistik yönden incelendiği zaman

%70.2 olguda neden bulunamazken %29.8'inde ise organik nedenler saptandı. Bu olgularda nöbet tipi ve çocuğun yaş grubu göz önüne alınarak uygun monoterapi başlanmıştır. Ancak ilk monoterapiye yanıt alınamayan olgularda alternatif monoterapi ve politerapi yöntemleri denenmiştir.

Callaghan ve arkadaşları çalışmalarında yeni tanı almış, epilepsili hastaların değişik ilaçlarla yapılan monoterapiye %76 oranında olumlu yanıt verdiklerini saptamışlardır (4). Beghi ve arkadaşlarının çalışmalarında ise ilk ilaçla olmasa bile epileptik olgularda tek ilaçla %50-90 oranında nöbet kontrolü sağlandığı bildirilmektedir (5).

Bizim olgularımızda, ilk monoterapi ile %76.7 oranında nöbet kontrolü sağlanmıştır. Bu bulgular literatürle de uyumlu olarak bulunmuştur (1-5). Her iki monoterapi uygulamasıyla olguların %82.3'ünde nöbet kontrolü sağlandığı görülmüştür.

İlk monoterapi ile nöbet kontrolü sağlanamayan olgularda alternatif monoterapi ile %31 oranında nöbet kontrolü sağlandığı bir başka çalışmada bildirilmektedir (6).

Monoterapi ile nöbet kontrolü sağlanan ancak ilacın kesilmesinden sonra nöbetleri tekrarlayan olgulara ikinci kez uygulanan monoterapi ile %96.4 oranında nöbet kontrolü sağladık. Birinci monoterapi ile nöbet kontrolü sağlanamayanlarda ikinci monoterapiye yanıt %59.2 oranında tespit edildi. Sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Her iki gruba uygulanan monoterapi ile aldığımız yanıt oranı daha önce yapılan çalışmalardan daha yüksek olarak bulundu. Diğer yayınlarda da önerilen özellikle birinci monoterapiden yarar gören olgularda nöbetlerin tekrarlama durumu alternatif monoterapinin mutlaka denenmesidir (6,7). Bizim sonuçlarımız da bu çalışma sonuçlarını desteklemiştir. Diğer taraftan nöbetleri tek ilaçla kontrol altına alınamayan olguların %10'undan fazlasının ikili kombinasyonlara olumlu yanıt verdiği değişik yayınlarda bildirilmektedir (2,8). Biz monoterapi ile nöbet kontrolü sağlanamayan olgularımızda politerapi ile %59.4 oranında nöbet kontrolü sağladık.

Politerapi ile elde ettiğimiz olumlu sonuçların da diğer yazarların sonuçlarından daha iyi ol-

duğu görülmektedir (2,8,9). Her iki tedavi rejimiyle olgularımızın %90.3'ünde nöbet kontrolü sağladık. Bu sonuç başka çalışmalarda bulunan sonuçlarla uyum göstermektedir (10).

Değişik tedavi rejimlerinde yaş grupları arasında tedaviye yanıt bakımından anlamlı farklılık saptanmadı. Tedaviye yanıtta yaş gruplarından ziyade etiyolojik faktörlerin etkili olduğunu görüldü. Tedaviye dirençli 28 olgunun 20'sinin (%72) organik etiyolojili olması bu olgularda nöbet kontrolünün idiyoPATİK olgulara oranla daha zor olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak; epilepsinin tedavisinde monoterapinin etkinliğinin yüksek olduğu görülmüştür. İlk uygulanan monoterapiden yarar görülmediği takdirde alternatif monoterapiye mutlaka şans tanınmalıdır. Bu iki tedavi rejimi ile de başarılı sonuç alınamaz ise uygun antiepileptik ilaçlar ile kombine tedavi denenmelidir.

KAYNAKLAR

1. *Matricardi M, Brincoitti M, Beneditti P: Outcome of discontinuation of antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. Epilepsia 30:582, 1989*
2. *Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al: Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial secondarily generalized tonic-clonic seizure, N Eng J Med 313:145, 1985*

3. *Shinnar S, Vining EPG, Meljits EM, et al: Discontinuation of antiepileptic medication in children with epilepsy after two years without seizures. N Eng J Med 313:976, 1985*
4. *Callaghan N, Kenny RA, O Neill B, et al: A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. J Neurology Neurosurgery Psychiatry 48:639, 1985*
5. *Beghi E, DiMascio R, Tognogi G: Drug treatment of epilepsy: Outlines criticism and perspectives. Drugs 31:249, 1986*
6. *Schmidt D, Richter K: Alternative single anticonvulsant drug therapy for refractory epilepsy Ann Neurol 19:85, 1986*
7. *Wallace SJ: Management of epilepsy in childhood. Br J Hos Med 46:160, 1991*
8. *Reynolds EH, Sharvon SD: monotherapy or polytherapy for epilepsy Epilepsia 22:1, 1981*
9. *Schmidt D: Reduction of two-drug therapy in intractable epilepsy. Epilepsia, 24:368, 1983*
10. *Aysun S, Serdaroğlu A, Renda Y: Dirençli epilepsiler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 35:317, 1992*

Yazışma Adresi ;
Dr. Rıdvan AKIN
Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Etlik, Ankara (06018)