

T.C.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

**MONOTERAPİ VE POLİTERAPİ ANTİEPİLEPTİK İLAÇ KULLANAN
EPİLEPSİ HASTALARINDA KARDİYAK ETKİLENMENİN QTC
DİSPERSİYONU İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Senem BEHSAT

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Şenol COŞKUN

Manisa, 2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden beri bilgi ve tecrübelerini hiç çekinmeden aktaran ve bana yol gösteren, içerisine girmiş olduğum meslek hayatında beni daima cesaretlendiren ve motive eden, bilimsel bakış açımı geliştiren, görüşlerine başvurmam gerektiğinde bana vakit ayıran, verdikleri görevlerle insani ilişkilerimin gelişmesine katkı sağlayan başta tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Şenol Çoşkun olmak üzere çok değerli hocalarım Prof. Dr. Muzaffer Polat'a ,Prof. Dr. Hasan Yüksel'e, Prof. Dr. Özge Yılmaz'a, Prof. Dr. Hüseyin Gülen'e, Prof. Dr. Betül Ersoy'a, Prof. Dr. Pelin Ertan'a, Prof. Dr. İpek Özunan'a, Doç. Dr. Ayşen Türedi Yıldırım'a, Doç. Dr. Ali Aykan Özgüven'e, Prof. Dr. Fehime Esra Özer'e, Doç. Dr. Alkan Bal'a, Uzm. Dr. Öğretim Üyesi Sema Tanrıverdi Uzm. Dr. Öğretim Üyesi Semra Şen'e ve Uzm. Dr. Öğretim Üyesi Neslihan Zengin'e,

Çalışmamızın istatistiksel analizlerine katkı sağlayan sayın Prof. Dr. Pınar Erbay DüNDAR'a,

Klinikte çalıştığım süre boyunca desteklerini hep hissettiğim sevgili eş kıdemim Dr. Neslihan Baysal ve sevgili arkadaşım Dr. Burcugül Karasulu olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan sonsuz sevgi bağı ile bağlı olduğum biricik annem Serpil Behsat'a, aynı yolu beraber yürüdüğümüz biricik kardeşim Dt. İrem Behsat'a,

Her zaman en büyük destekçim, hayat arkadaşım, can yoldaşım sevgili eşim Dr. Hüseyin Emre Ulukaya'ya,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1) GİRİŞ VE AMAÇ	- 1 -
2) GENEL BİLGİLER	- 3 -
2.1) EPİLEPSİNİN TANIMI	- 3 -
2.2) EPİLEPSİ TARİHÇESİ	- 3 -
2.3) EPİLEPSİ İNSİDANSI VE PREVALANSI	- 4 -
2.4) EPİLEPSİ ETİYOLOJİSİ	- 5 -
2.5) EPİLEPSİ PATOFİZYOLOJİSİ	- 6 -
2.6) EPİLEPSİ VE NÖBET SINIFLANDIRMASI	- 7 -
2.6.1) <i>Nöbet Sınıflandırması</i>	- 7 -
2.6.1.1) Fokal Nöbetler	- 9 -
2.6.1.2) Jeneralize Nöbetler	- 9 -
2.6.2) <i>Epilepsi Sınıflandırması</i>	- 9 -
2.6.2.1) Fokal Epilepsiler	- 9 -
2.6.2.2) Jeneralize Epilepsiler	- 9 -
2.6.2.2.1) Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi	- 10 -
2.6.2.2.2) Juvenil Absans Epilepsisi	- 10 -
2.6.2.2.3) Juvenil Myoklonik Epilepsi	- 10 -
2.6.2.2.4) Jeneralize Tonik Klonik Epilepsi	- 10 -
2.6.2.2.5) Başlangıcı Bilinmeyen Epilepsiler	- 10 -
2.6.2.3) Epilepsi Sendromları	- 11 -
2.6.2.3.1) Neonatal/İnfanıl Sendromlar	- 11 -
2.6.2.3.2) Çocukluk Çağı Epileptik Sendromlar	- 11 -
2.6.2.3.3) Adolösan/Yetişkin Epilepsi Sendromları	- 11 -
2.6.2.3.4) Yaşla İlişkili Olmayan Epileptik Sendromlar	- 11 -
2.6.3) <i>Epilepside Tanısal Yaklaşımlar</i>	- 12 -
2.6.3.1) Öykü ve Fizik Bakı	- 12 -
2.6.3.2) İncelemeler	- 12 -
2.6.3.3) Görüntüleme ve EEG	- 13 -
2.6.4) <i>Epilepsi Tedavisi</i>	- 13 -
2.6.5) <i>Epilepsi ve Otonom Sinir Sistemi</i>	- 15 -
2.6.5.1) Kardiyak Otonomik Değişiklikler	- 15 -
2.6.5.1.1) EKG Değişiklikleri	- 15 -
2.6.5.1.1.1) İktal Taşikardi	- 16 -
2.6.5.1.1.2) İktal Bradikardi	- 16 -
2.6.5.2) Epilepside Otonom Kardiyovasküler Sistem Değişiklikleri Mekanizmaları	- 17 -
2.6.5.2.1) Santral Etkiler	- 17 -

Santral etkiler, kortikal yapılar, talamus, medulla oblongata, sempatik/parasempatik siniri sisteminin pozitif ne negatif feedback mekanizmalar ile oldukça karmaşık bir ilişki içerisinde.	- 17 -
2.6.5.2.1.1) İnter İktal Otonomik Değişiklikler ve İktal Otonomik Deşarjlar	- 18 -
2.6.5.2.1.2) Kortikal Yapıların Katılımı	- 19 -
2.6.5.2.1.3) Talamus ve Hipotalamus Etkisi	- 19 -
2.6.5.2.2) Kardiyovasküler ve Kardiyorespiratuar Etkileşimler	- 20 -
2.6.5.3) Antiepileptik İlaç Tedavisinin Etkisi	- 20 -
2.6.6) Epilepsi ve SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy)	- 21 -
2.6.7) Kardiyak Otonomik Disfonksiyonu Değerlendirmede EKG ve QTC Dispersiyonu	- 23 -
3) GEREÇ VE YÖNTEM:	- 28 -
3.1) HASTA POPÜLASYONU	- 28 -
3.2) 12 DERİVASYONLU EKG	- 29 -
3.3) YAZILI AİLE ONAMI VE ETİK KURUL ONAYI	- 29 -
3.4) İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:	- 29 -
4) BULGULAR:	- 30 -
5) TARTIŞMA	- 41 -
6) SONUÇLAR:	- 47 -
7) ÖZET	- 49 -
9) KAYNAKLAR	- 53 -

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: 2017 ILAE Nöbet Sınıflandırması.....	- 8 -
Tablo 2: Epilepsi Sınıflandırması	- 9 -
Tablo 3: Demografik özellikler, özgeçmiş ve soygeçmiş	- 31 -
Tablo 4: Yenidoğan yoğun bakıma yatan hastaların yatış tanıları ve yüzdeleri	- 32 -
Tablo 5 : Nöbet semiyolojisi, ilaç kullanım süreleri ve yüzdeleri.....	- 33 -
Tablo 6: Antiepileptik ilaç tedavi rejimleri ve yüzdeleri	- 34 -
Tablo 7: Demografik özelliklere göre QTC dispersiyonları	- 35 -
Tablo 8: Yaşa göre QTC dispersiyonu dağılımı	- 36 -
Tablo 9: Nöbet semiyolojisi, ilaç kullanım süreleri ve QTC dispersiyonu .	- 37 -
Tablo 10: İlaç dağılımlarına göre QTC dispersiyonu	- 38 -
Tablo 11: İlaç dağılımlarına göre msn cinsinden max QTC değerleri	- 38 -
Tablo 12: Monoterapi ve politerapi antiepileptik ilaç QTC dispersiyonu karşılaştırılması	- 40 -

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynayan kortikal ve subkortikal yapılar. AN: amigdalian çekirdek; CG, singulat girus; IC: insüler korteks; PFC: prefrontal korteks; Sy ve Psy: sempatik ve parasempatik efferentler.	- 18 -
Şekil 2: İlaç dağılımlarına göre QTC dispersiyonu grafiği	- 39 -

KISALTMALAR

Na:	Sodyum
Ca:	Kalsiyum
GABA:	Gama-aminobütirik asit
NMDA:	N-metil-D-aspartat
ILAE:	Uluslararası Epilepsi İle Savaş Birliği
EEG:	Elektroensefalografi
ACTH:	Adrenokortikotropin Hormon
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
EKG:	Elektrokardiyografi
LP:	Lomber ponksiyon
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
QTCd:	QTC dispersiyonu
PET:	Pozitron emisyon tomografisi
SPECT:	Tek foton emisyon tomografisi
AEİ:	Antiepileptik ilaç
SUDEP:	Sudden Unexpected Death in Epilepsy
msn:	Milisaniye
YDYB:	Yenidoğan yoğun bakım

1) GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi hastalığı çocukluk çağında bilinen en sık nörolojik hastalık grubunu oluşturur. Epilepsi nöbeti beyinde bir grup serebral nöronun anormal, ani ve aşırı miktarda aktivasyonuna bağlı kendini sınırlayan geçici bulgu ve /veya semptomların ortaya çıkmasıdır.

Epilepsi hastalığı ise epileptik nöbet oluşturmaya kalıcı yatkınlık ile karakterize beyin hastalığıdır. (1)

Epilepsi nöbetleri santral otonomik alanları etkileyerek iktal, interiktal ve postiktal dönemlerde kardiyovasküler ve diğer otonomik yanıtların üzerine etki edebilir. Bunun sonucunda epileptik hastalarda otonom fonksiyon bozukluğu ve bu durumun kalp üzerindeki olumsuz etkileri hayatı tehdit edici tablolara ve hatta kardiyak aritmilere ve kardiyak ani ölümlere sebep olabilir. (2)

Santral otonomik alan kardiyovasküler reaksiyonlar ile en ilişkili beyin bölgesidir. Amigdala, anterior insula, anterior singulat korteksi içeren kortikal limbik alanlar ve posterior orbitofrontal korteksi içine almaktadır. (2)

Epilepsi hastalarında iktal, postiktal ve interiktal dönemde bradikardi, taşikardi, atriyoventriküler blok gibi kardiyovasküler değişiklikler olmaktadır. İktal dönemde olan bu bulgular santral otonomik alan, nöbet tipi ve epileptik odak ile ilişkili iken, interiktal dönemde değişken parasempatik ve sempatik kardiyovasküler yanıtlarla otonomik modülasyon bozukluğuna bağlanmıştır. (3) Epilepsi hastalarında bu iktal ve interiktal dönemdeki kardiyovasküler değişiklikler neticesinde görülen kardiyak repolarizasyon anormallikleri sonrası ani kardiyak ölüm görülebilmektedir. Epilepsiden kaynaklanan ölümlerin %12-17 sinden ani kardiyak ölüm sorumlu tutulmaktadır. (3)

Elektrokardiyografi (EKG) kardiyak repolarizasyonu gösteren non-invaziv, kullanımı kolay ve maliyeti düşük bir yöntemdir. Kardiyak

repolarizasyonu gösteren parametreler QT intervali ve QTC dispersiyonudur. Kardiyak repolarizasyon anormallikleri QT intervalinde uzama veya kısalma ve QTC dispersiyonunda artış olarak tanımlanmaktadır. (4) Literatürde yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında QT intervali kısa bulunmuştur. Buna karşın yapılan diğer çalışmalarda ise QT intervalinde anlamlı bir değişiklik saptanmazken sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık anormal EKG bulgusu saptanmıştır. Antiepileptik ilaç kullanımının da QTC dispersiyonu ve QT intervali üzerinde etili olduğu öne sürülmüştür. Ancak monoterapi antiepileptik ilaç kullanan epilepsi hastaları sağlıklı gruplarla karşılaştırılmış olup birden fazla antiepileptik ilaç kullanımı ile EKG değişikliği arasındaki bilgiler kısıtlıdır. Bu çalışmadaki amaç monoterapi antiepileptik ilaç kullanan epilepsi hastaları, politerapi antiepileptik ilaç kullanan epilepsi hastaları ve ilaçsız izlemde afebril konvülsiyon geçiren hastaların dosyalarının tarayarak kardiyovasküler sistem etkilenmelerini elektrokardiyografileri incelenerek araştırmaktır.

2) GENEL BİLGİLER

2.1) Epilepsinin Tanımı

Epilepsi nöbeti beyinde bir grup serebral nöronun anormal, ani ve aşırı miktarda aktivasyonuna bağlı kendini sınırlayan geçici bulgu ve /veya semptomların ortaya çıkmasıdır. (1) Ani olarak başlayıp bitebilir ve tekrarlayabilir.

Epilepsi ise; kortikal nöronlardaki anormal ve aşırı elektriksel deşarj sonucu ortaya çıkan, ani, tekrarlayıcı ve tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş 24 saatten daha kısa olmayan bir zaman diliminde iki veya daha fazla epilepsi nöbetleri ile karakterize bir durumdur. Nöbet esnasında ve sonrasında bilişsel, psişik, otonomik ve duysal semptomlar ve bozukluklar görülebilmektedir. Nöbetin klinik görünümü yayıldığı anatomik yollar ve bölgeler ile belirlenir.

2.2) Epilepsi Tarihçesi

Epilepsi insanlığın başlangıcından günümüze kadar gelen çok eski bir hastalık türüdür. Tüm coğrafyalarda etkisinin gösteren epilepsinin yazının keşfiyle beraber hastalık olarak nitelendirildiği görülmektedir.

Epilepsi hastalığı eski mısır dilinde 'nesejet' (tanrı tarafından gönderilen ve tehlikesi büyük olan hastalık), Babil dilinde 'sibtu', sümer dilinde 'antasubba' olarak tanımlanmıştır. Eski Hint metinlerinde 'apasmara', eski Çin metinlerinde 'dian', antik Yunan'da ise 'epilambanesthai' olarak isimlendirilmiştir.

Tarih boyunca epilepsi hastalığı görülme sıklığının fazla olması ve nöbetler esnasındaki tablo nedeni ile insanlar arasında korku ve garipsenmeyle karşılanmıştır. Bu sebepten dolayı birçok kültürde hekimler nöbet tiplerini sınıflandırmaya ve tedavi etmeye çalışmışlardır. (5) Eski mısır

ve Mezopotamya'da epilepsi nöbetleri doğaüstü güçlerle ilişkilendirilmiş, nöbet tipleri oluşturulmaya çalışılmış, uykusuzluk ve duygusal nedenler ile meydana geldiğine inanılmış olup bazı günümüz yaklaşımlarına yakın yaklaşımların yapılmasına sebep olmuştur.

Yıllar boyunca tedavi edilen ve tanımlanmaya çalışılan epilepsi hastalığı, Antik Yunan ve Roma zamanında günümüzdeki tanısını ve değerlendirmesini büyük ölçüde tamamlanmıştır. Hipokrat ilk defa epilepsiyi beyin ile ilişkilendirmiş olup diğer yaklaşımlar gibi doğaüstü bir nedene bağdaştırmamıştır. (6)

İslamiyet'te ise durum batı tıbbından biraz daha farklı olup İbni Sina ve Muhammed ibni Zekeriya el Razi epilepsi hakkında öne çıkan isimler olmuştur. İbni Sina daha çok Hipokrat'ın epilepsi ile ilgili bilgilerini kabul etmiş üstüne kendi deneyimlerini ekleyerek Kanun fi't-tıbb adlı eserini yazmıştır. Daha sonra bu eser Latinceye çevrilerek Asya ve Avrupa'da kaynak olarak kullanılmıştır. Bu eserde epilepsinin çeşitleri, semptomları yanı sıra tedaviye de yer verilmiştir. (7)

Günümüz epilepsi tedavisinin ilk adımları 1912 de fenobarbitalin tedavide kullanılması ile atılmıştır. 1921 yılında ketojenik diyetin temellerini oluşturacak nitelikte yağdan zengin karbonhidrattan fakir diyetin asidoza yol açarak nöbetleri azalttığı görülmüştür. 1929 yılında ise Hans Berger EEG'yi non-invaziv bir araştırma tekniği olarak ortaya koymuş ve böylelikle EEG günümüze kadar gelişerek primer tanı tekniğimiz olmuştur. (8)

2.3) Epilepsi İnsidansı ve Prevalansı

Epilepsi hastalığı dünyada çok eski çağlardan beri süregelen en yaygın hastalık grubudur. Yaş, cinsiyet, etnik köken ayrımı yoktur. İnsidansı toplumdan topluma değişmekte beraber dışlama kriterleri, metodolojik güçlükler insidans ve prevalans çalışmalarının yapılması zorlaştırmaktadır. Epilepsi insidansı toplam yılda 20-50/100.000 olarak raporlanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde epilepsi daha sık görülmekte olup 18.5/1000

olarak görülür. Epilepsi insidansı yaşamın ilk yıllarında ve 60 yaş üzerinde artmaktadır. (9)

Literatüre bakıldığında cinsiyet açısından belirli bir fark saptanmamış olup bazı çalışmalarda erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Erkeklerdeki bu sıklık daha çok alkol tüketimi ve daha aktif sosyal hayata bağlanmıştır. Yaş ilerledikçe kadınlarda inme riskinin artması ile epilepsi oranlarında da artış görülmektedir. (10)

En sık gözlenen nöbet tipi fokal nöbet olmakla birlikte yaşamın ilk 5 yılına kadar jeneralize nöbetler daha sık görülmektedir. Fokal nöbetleri sırasıyla jeneralize, absans ve atonik nöbetler izler. (10) Ülkemizde yapılan çalışmalar da dünya verileriyle korele olup erişkin yaş grubunda fokal nöbetler daha sık görülmektedir. (12)

Rochester Minesota verilerine göre yaklaşık toplumun %1'inde 20 yaşına kadar epilepsi gelişebilir ve bu risk 80 yaşına doğru %3,4'e kadar yükselir. Yaştan bağımsız olarak popülasyonun %1 inde herhangi bir sebebi bağlı olamadan %2 sinde ise metabolik hastalık, travma, kardiyovasküler problemler gibi risk faktörü altında epilepsi gelişebildiği gösterilmiştir. Çocukluk yaş gurubunda yaşamın ilk 5 yılına kadar %2 oranında febril konvülziyon geçirme riski bulunmaktadır. (13) Özellikle de ilk bir yaş içinde risk daha da fazladır. Bunun gelişmekte olan beyindeki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir.

2.4) Epilepsi Etiyolojisi

Epidemiyolojik çalışmalar beyin travmaları, santral sinir sistemi enfeksiyonları, beyin tümörleri, serebrovasküler hastalıklar, perinatal bozukluklar ve serebral palsi gibi organik nedenlerin epilepsi insidansını arttırdığı göstermiştir. Gelişmiş ülkelerde etiyolojide en sık serebrovasküler hastalıklar ve kafa travması görülmekte iken gelişmekte olan ülkelerde santral sinir sistemi hastalıkları daha sık görülmektedir. (14)

Epilepside genetik faktörlerin etkinliği tartışmalıdır ve tek bir genle açıklanamamaktadır. Almstron çalışmasında epileptik hastaların ailesinde, normal popülasyona oranla epilepsi hastalığı yüksek oranda görülmemiştir. Metrakos ise jeneralize epilepsilerin genetik yatkınlığı olduğunu ve daha çok otozomal dominant geçiş gösterdiğini öne sürmüştür. Tüm bu farklılıklar nöbet çeşitlerinin ve sebeplerinin standart olmamasından kaynaklanabilmektedir. Ancak günümüzde yapılan çalışmalarda epilepsinin ailesel olduğu daha kuvvetli savunulmaktadır ve ailede epilepsi olması sağlıklı bireyde epilepsi görülebileme oranını 2,5 kat arttırmaktadır. (13)

2.5) Epilepsi Patofizyolojisi

Genel olarak her nöbet tipinin mekanizmaları farklı olsa da inhibitör ve eksitator sistem arasındaki dengenin bozulmasının epilepsi patolojisinde ana neden olduğu düşünülmektedir. Voltaja bağlı Na ve Ca kanallarının sodyum ve kalsiyumun içeri girişini sağlamaları ile depolarizasyon oluşumu ve eksitator nörotransmitter salınımı başlar. Voltaja bağlı K kanalları repolarizasyonu sağlar ve inhibitör etkisi ile dengelenmektedir.

En önemli inhibitör nörotransmitter GABA'dır. GABA A ve GABA B reseptörlerine bağlanır. Reseptörlerinin aktivasyonu klor iyonunun hücre içine girerek, kalsiyum ve potasyum geçişini düzenleyerek nörotransmitter salınımı engeller.

Glutamat en önemli eksitator nörotransmitterdir ve NMDA reseptörü üzerinden etki eder. Sodyum ve kalsiyumun nöron içine girişini sağlayarak eksitator postsinaptik potansiyellere neden olur.

Epilepsi oluşum mekanizmalarına bakıldığında; hücre içine bilinmeyen bir mekanizma ile fazla miktarda Ca girmesi sonucu nörotransmitter salınımında artış olması, erken dönemde eksitator sinapsların inhibitör sinapslardan daha baskın olması, yaşamın erken döneminde görülen elektriksel sinapsların nöronal ağda hızlı senkronizasyonuna sebep olması

olarak sıralanabilir. Tüm bu mekanizmalar inhibitör ve eksitator sistem üzerinde dengeyi değiştirerek epileptik aktiviteye sebep olabilir.

2.6) Epilepsi ve Nöbet Sınıflandırması

International League Against Epilepsy (ILAE-Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği) 1960 yılında epilepsi uzmanlarının toplanması ile oluşturulmuş bir kurum olup 1981 yılında epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik (EEG) sınıflamasını oluşturmuşlardır. 1989 yılında epilepsi sınıflaması ve sendromları ile ilgili dünyaca kabul edilen bilimsel çalışma oluşturmuşlardır. Mevcut sınıflamalar 2001, 2006, 2010 ve en son da 2017 yılında yeniden güncellenmiştir. (15) Bu güncellemelere başlangıcı bilinmeyen nöbet sınıfı eklenmişti. Aynı zamanda jeneralize nöbetlerde görülen bazı bulguların fokal nöbetlerde de görülebileceği vurgulanmıştır. Sınıflandırmada klinik nöbet tipi, iktal ve interiktal EEG bulguları, yaş ve etiyolojik faktörler baz alınmıştır.

2.6.1) Nöbet Sınıflandırması

2017 ILAE sınıflamasına göre nöbetler fokal başlangıçlı, jeneralize başlangıçlı ve başlangıcı bilinmeyen ve sınıflandırılmamış olmak üzere 4 farklı grupta incelenmiştir. Fokal başlangıçlı nöbetler kendi içlerinde bilincin açık olup /olmadığına göre 2 grupta veya motor başlangıç olup /olmadığına göre 2 grupta incelenmiştir. Aynı şekilde jeneralize nöbetler ve başlangıcı bilinmeyen nöbetler de motor ve nonmotor olarak kendi içlerinde 2 gruba ayrılmıştır. (15) (Tablo 1)

Tablo 1: 2017 ILAE Nöbet Sınıflandırması

<u>FOKAL BAŞLANGIÇ</u>		<u>GENERALİZE</u> <u>BAŞLANGIÇ</u>	<u>BAŞLANGICI</u> <u>BİLİNMEYEN</u>
<u>BİLİNÇ</u> <u>AÇIK</u>	<u>BİLİNÇ</u> <u>DEĞİŞİKLİĞİ</u>		
MOTOR BAŞLANGIÇ 1. Otomatizma 2. Atonik 3. Klonik 4. Epileptik spazm 5. Hiperkinetik 6. Myoklonik 7. Tonik		MOTOR BAŞLANGIÇ 1. Tonik-klonik 2. Klonik 3. Tonik 4. Myoklonik 5. Myoklonik-tonik-klonik 6. Myoklonik-atonik 7. Atonik 8. Epileptik spazm	MOTOR 1. Tonik-klonik 2. Epileptik spazm
NONMOTOR BAŞLANGIÇ 1. Otonomik 2. Davranış duraklaması 3. Kognitif 4. Emosyonel 5. Duysal		NONMOTOR BAŞLANGIÇ (ABSANS) 1. Tipik 2. Atipik 3. Myoklonik 4. Eyelid myokloni	NONMOTOR 1. Davranış duraklaması
			<u>SINIFLANDIRILAMAYAN</u>

2.6.1.1) Fokal Nöbetler

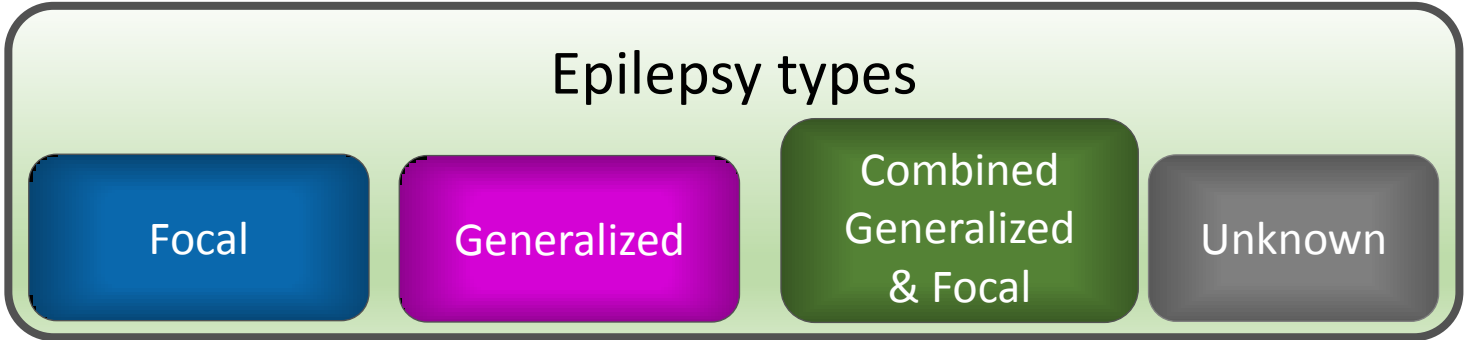
Korteksin sadece bir kısmından kaynaklan ve bu fokal bölgeye göre klinik bulgu ve EEG bulgusu veren nöbet çeşididir. Nöbet esnasında bilincin kaybolmasına göre 2 gruba ayrılabilir. Bilinç değişikliğinden bağımsız olarak fokal nöbetler karşı hemisfere yayılarak jeneralize olabilir. (16)

2.6.1.2) Jeneralize Nöbetler

Başlangıcından itibaren tüm korteksi tutan, simetrik ve senkron olarak devam eden nöbet türüdür. EEG bulguları her iki hemisferde de patoloji gösterir. Absans, myoklonik, tonik, klonik, atonik ve tonik-klonik alt gruplarında incelenebilir. (16)

2.6.2) Epilepsi Sınıflandırması

Tablo 2: Epilepsi Sınıflandırması



2.6.2.1) Fokal Epilepsiler

Fokal nöbet tipleri görülür ve eşlik eden tipik interiktal ve /veya iktal EEG bulguları (fokal keskin dalga, fokal interiktal yavaşlama) eşlik eder. Unifokal, multifokal veya hemisferik olabilir. (17,18)

2.6.2.2) Jeneralize Epilepsiler

Jeneralize nöbet tipleri görülür ve eşlik eden interiktal ve/veya iktal EEG bulguları (jeneralize diken dalga) mevcuttur. Jeneralize epilepsiler

içerisinde çocukluk çağı absans epilepsiler, juvenil absans epilepsiler, juvenil myoklonik epilepsiler ve jeneralize tonik klonik epilepsiler bulunmaktadır. (17, 18)

2.6.2.2.1) Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi

Absans nöbetleri görülen EEG de 2,5-3,5 herz generalize diken dalga ile karakterize epilepsi tipidir. Hiperventilasyonla tetiklenir. Pik yaşı 5-6 yaş olup 2-12 yaş arasında gözlenir.

2.6.2.2.2) Juvenil Absans Epilepsisi

Adelosanlarda ve yetişkinlerde görülen absans nöbetlerle karakterize epilepsi türüdür. Jeneralize tonik klonik epilepsiler sıklıkla eşlik eder.

2.6.2.2.3) Juvenil Myoklonik Epilepsi

En yaygın görülen epilepsi türüdür. Myoklonik ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerle karakterizedir. 8-25 yaş arasında görülür.

2.6.2.2.4) Jeneralize Tonik Klonik Epilepsi

Jeneralize tonik klonik nöbetlerle karakterizedir. Pik yaşı 11-23 aralığıdır. Yaşamın ikinci dekadında artış göstermekte ve uykusuzluk, alkol ile provoke olmaktadır.

2.6.2.2.5) Başlangıcı Bilinmeyen Epilepsiler

Hastanın epilepsi olduğu bilindiği ancak focal, generalize veya her ikisinin birden görüldüğü nöbet tipi sınıflandırılmayan epilepsi çeşididir.

2.6.2.3) Epilepsi Sendromları

2.6.2.3.1) Neonatal İnfantil Sendromlar

- Erken myoklonik ensefalopati
- Ohtahara sendromu
- West sendromu
- Dravet sendromu
- İnfantların myoklonik epilepsisi
- İnfantil migratuar fokal epilepsi
- Progresif olmayan myoklonik ensefalopati
- Febril nöbetlerle karakterize epilepsi

2.6.2.3.2) Çocukluk Çağı Epileptik Sendromlar

- Myoklonik atonik nöbetli epilepsi
- Göz kapağı myoklonisi
- Lennox gastaut sendromu
- Çocukluk çağı absans epilepsisi
- Myoklonik absans epilepsi?
- Panayiotoulou sendromu
- Çocukluk çağı oksipital epilepsisi
- Fotosensitivite oksipital lob epilepsisi
- Sentrotemporal diken dalgalı epilepsi
- Uykuda devamlı diken dalgalı epileptik ensefalopati
- Landau kleffner sendromu
- Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi

2.6.2.3.3) Adolösan/Yetişkin Epilepsi Sendromları

- Juvenil absans epilepsi
- Juvenil myoklonik epilepsi
- Jeneralize tonik klonik epilepsi
- Diğer ailesel temporal lob epilepsileri

2.6.2.3.4) Yaşla İlişkili Olmayan Epileptik Sendromlar

- Refleks epilepsi
- Progresif myoklonik epilepsi

2.6.3) Epilepside Tanısal Yaklaşımlar

2.6.3.1) Öykü ve Fizik Bakı

Epilepsi tanısında ilk basamağı diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi ayrıntılı bir fizik muayene oluşturur. Epileptik bir nöbetin olup olmadığına dair bilgi, atağın tarifi ve farklı semptomların birlikteliğine dayandırılmalıdır. Öyküde nöbetin tipi, süresi ve sıklığı, nöbetle birlikte eşlik eden semptomları, hastanın yaşı, ilaç kullanıp kullanmadığı sorgulanmalıdır. Nöbetin tetiklenme sebebini araştırabilmek için ateş yüksekliği, uyku ve uyanıklık, aura sorgulanmalı. İlk nöbet ile geliyorsa mutlaka travma öyküsü sorgulanmalıdır. Özgeçmişinde doğum öyküsü ayrıntılı olarak alınmalı özellikle prematür doğum, asfiksi, doğum travması, enfeksiyon ve travma sorgulanmalıdır. Genetik yatkınlık açısından akraba evliliği, ailede epilepsi tanılı veya nöbet geçirmiş birey varlığı öğrenilmelidir. Doğumundan bu yana nörogelişimsel basamakları dikkatle irdelenmelidir. (19)

Her hastada olduğu gibi epilepsi hastalarında da detaylı bir fizik bakı yapılmalıdır. Ayrıntılı nörolojik muayene not edilmelidir. Serebral patolojiyi gösteren lokal nörolojik bulgular bu hastalarda görülebilir. Eşlik eden sendromlar yönünden (nörofibromatozis, tüberoskleroz vb.) cilt muayenesi (koyu ve açık renkli lekelenmelerin varlığı) yapılmalıdır. Santral sinir sistemi enfeksiyonları açısından meninks irritasyon bulguları bakılmalıdır. (19, 20)

2.6.3.2) İncelemeler

Hasta nöbet ile geliyorsa akut semptomatik bir nöbet mi yoksa epileptik bir nöbet mi ayrımı yapılması gerekmektedir. Semptomatik nöbet açısından kan şekeri, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve kan gazı bakılmalıdır. Fizik muayene ve öykü ile menenjit ayırıcı tanısı düşünülüyorsa lomber ponksiyon yapılması ve BOS örneği alınmalıdır. Epilepsi tanılı ilaç kullanan bir hasta ise bakılabiliyorsa ilaç düzeyleri görülmelidir. Jeneralize nöbet ile gelen hastada ailede ani kardiyak ölüm

veya aritmi öyküsü varsa, hastada göğüs ağrısı çarpıntı yakınması mevcutsa EKG (elektrokardiyografi) görülmedir. (19, 20, 21)

2.6.3.3) Görüntüleme ve EEG

Beyin BT ve beyin MR başlıca görüntüleme çeşididir. Nörogörüntüleme başlıca yapısal beyin patolojileri veya kraniyal kanama hakkında bilgi verir. MR anjiyografi iskemik bir hadise düşünüldüğünde vasküler yapıları daha ayrıntılı gösterir. Beyin fonksiyonunu değerlendirmede MR spektroskopisi, SPECT, PET yardımcı olmaktadır.

EEG epilepsi tanısı için klinik bilgilerin yanında en önemli yardımcı tanı yöntemidir ancak tek başına epilepsi tanısını koydurmaz. İlk kez tetikleyici bir neden olmaksızın ortaya çıkan nöbet hastalarında EEG de %40-50 oranında patoloji saptanır. Epileptik nöbet gözlenen bu hastalarda yüksek oranda nöbet tekrarlama olasılığını göstermede kullanılabilir. Tek başına EEG'nin yetersiz kaldığı durumlarda video EEG de kullanılabilir. (19, 20, 21)

2.6.4) Epilepsi Tedavisi

Epilepsi tedavisinin en önemli bölümünü ilaç tedavisi oluşturmaktadır. Nöbetlerin %70-90 AEİ (antiepileptik ilaç) ile kontrol altına alınmaktadır. Tedavideki amaç nöbetin oluşumunu durdurmaya yöneliktir. İlk seçilecek AEİ optimal dozda başlanmalı nöbetler devam ediyorsa dozu belirli sınırlar içerisinde arttırılmalıdır. Günümüzde mümkün olduğunda tek AEİ kullanılması önerilmektedir ancak uygun dozda ve uygun endikasyonda ilaç kullanımına rağmen kontrol edilemeyen nöbetler gözleniyorsa kombine tedaviler de kullanılabilir. Kombine tedavide etkinlik ve yan etkiler açısından dikkat edilmelidir. (22, 23, 24)

İlk kez nöbet geçiren hastada aile öyküsü yoksa, EEG si ve kraniyal görüntülemesi normal ise AEİ başlanması önerilmez. AEİ tedavisinin birincil nöbetten sonra başlanmasının çocukluk çağı epilepsilerinin uzun dönem prognozunda olumlu etkisi gösterilememiştir. (24) Bu sebeple ilaç

başlanırken nöbet tekrarı açısından risk faktörleri gözetilmelidir. Bu faktörler şu şekilde sıralanabilir:(25,26,27)

- fokal nöbet
- nöbet öncesinde gelişim geriliği
- organik beyin lezyonu
- fokal nörolojik bulgu
- spesifik EEG bulgusu
- ailede epilepsi varlığı
- status epileptikus

AEİ tedavisinde amaç nöbet kontrolünün sağlanmasıdır. Tedavi esnasında beyin fonksiyonlarının olumsuz yönde etkilenmesi ve ilaç yan etkileri açısından dikkat edilmelidir. İlaç seçiminde epilepsi tipinin yanı sıra yaş, cinsiyet, mental durum ve ilacın maliyeti de göz önünde bulundurulmalıdır. (26, 27, 28)

Antiepileptik ilaçlar inhibitör ve eksitator sisteme etki ederler. İnhibitör sisteme etki edenler, fenobarbital, benzodiazepin, pirimidon, vigabatrin, tiagabin, gabapentin olarak sıralanabilir. Fenitoin, karbamazepin, sodyum valproat, lamotrijin, zonizamid, etosüksimid gibi diğer antiepileptik ilaçlar ise eksitator sisteme etki ederler. (22,28,29)

Çocukluk çağında jeneralize tonik klonik, myoklonik, absans ve atonik nöbetlerde birincil tercih olarak sodyum valproat kullanılır. Absansta ayrıca etosüksimid de birincil tercih olarak kullanılabilir. Parsiyel nöbetlerde karbamazepin, infantil spazmda ise vigabatrin ve ACTH birincil tercihtir. (22,29,30,31)

Epilepsi tedavisinde antiepileptik ilaçların yanı sıra kortikosteroidler (ACTH), karbonik anhidraz inhibitörleri, ketojenik diyet ve cerrahi tedavi de kullanılmaktadır. (28,30)

2.6.5) Epilepsi ve Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sistemi ile epilepsi arasında karmaşık bir ilişki bulunmaktadır. Epilepsiler otonomik fonksiyonları iktal, postiktal ve interiktal dönemde etkileyebilir. Otonom sinir sistemi etkilenmesi sonucu kan basıncında artış, kalp hızında değişiklik, kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu, solunum sistemi depresyonu, gastrointestinal sistem değişiklikleri görülebilir. (32) Ancak epilepside açılanamayan ani ölüme (SUDEP) neden olması nedeni ile kardiyovasküler sistem değişiklikleri en çok dikkati çeken ve çalışmaların odak noktası olan konudur. (1, 32, 33) Çoğu nöbette sempatik sistem aktivasyonu daha belirgindir taşikardi artmış kan basıncı, flushing ve takipne daha belirgindir. Postiktal dönemde ise daha çok parasempatik aktivasyon belirgin olup artmış salivasyon, gastrik distansiyon, bradikardi, myozis görülür. (34)

2.6.5.1) Kardiyak Otonomik Değişiklikler

Epilepsi esnasında kalp hızında değişiklik görülmesi bilinen bir hadisedir. Jackson, (35) Gastaut, (36) White (37) ve Von Buren'in (38) yaptığı çalışmalarda temporal lob parsiyel epilepsileri ile kardiyovasküler olaylar arasında kolerasyon bulunmuştur.

2.6.5.1.1) EKG Değişiklikleri

Epileptik aktivite süresince EKG bulguları iktal taşikardi ve bradikardiden, aritmiye hatta kardiyak arreste kadar uzanmaktadır. İktal EKG değişikliklerini ilk inceleyen Erickson ve arkadaşları iktal taşikardi ve T dalga düzleşmesini göstermiştir. (39) Taşikardi kompleks parsiyel epilepsilerin yaklaşık %70 inde jeneralize tonik klonik nöbetlerin %100 ünde ve petit mal epilepsilerin %64 ünde görülmektedir. (40,41,42) Şimdiye kadar en sık bildirilen kardiyovasküler değişim iktal taşikardidir buna kıyasla persistan iktal bradikardi oranı biraz daha düşüktür. (%6 altı) ve kompleks parsiyel epilepsilerin sadece %3-7'sinde görülmektedir. (43) Barorefleks değişikliğine

sekonder izlenir. EKG değışikliği çoğu hastada eşlik etmez veya tam tersi av blok, prematür atımlar hatta asistoliye kadar ilerleyebilir. (43)

İktal ritim bozuklukları içerisinde sinüs aritmisi, atriyal fibrilasyon, atriyal ve ventriküler prematür atımlar, dal blokları ST ve T segment anomalikleri, QT uzunluğu olarak sıralanmaktadır. Ritim bozuklukları iktal taşikardiye göre daha nadir görölmekle birlikte parsiyel epilepsi hastalarının %5- 40'ında görölmektedir. (44)

2.6.5.1.1.1) İktal Taşikardi

Kalp atış hızının yaş değerlerine göre 99 p üzerinde olması durumudur. Nöbetlerin %80 inde iktal taşikardi gözlenmektedir. Mayer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada temporal lob orjinli kompleks parsiyel epilepsilerin %98'inde taşikardi saptanmıştır. (46) Bu da temporal lop epilepsilerinde sıklığında artış olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda bu çalışmada pediatrik hastalarda iktal taşikardinin erişkilere göre daha sık göröldüğü bulunmuştur. Rugg-gunn ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kalp hızı 20 saniyede yükselip yaklaşık 2 dakika içerisinde normale geldiği gözlenmiştir. (43,45)

2.6.5.1.1.2) İktal Bradikardi

Küçük bir epilepsi grubunda yapılan çalışmalarda iktal taşikardi prevalansı %80-100 arasında iken iktal bradikardi prevalansı ise %5 den düşük görölmektedir. İktal asistoliler ise iktal bradikardiler ile sıklıkla birliktelik göstermektedir. Çoğu parasempatik disfonksiyona sekonder gelişmektedir. Bradiaritmiler kompleks parsiyel ve jeneralize epilepsilerde gözlemlenebilir. (43) Bilinen kardiyak hastalık öyküsü olması ve erkek cinsiyet bradikardi için risk faktörüdür. (47) Eşlik eden senkop da görölebilir. (47) Reeves ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 27 hastada iktal bradikardi saptanmış nöbet boyunca hatta nöbet durduktan sonra da devam eden bradiaritmiler gözlenmiştir. (48) Bu hastalarda eş zamanlı EEG bakılmış serebral

hipoperfüzyon ve jeneralize yavaşlama izlenmiştir. Yine bu çalışmada nöbetlerin %87 sinin temporal lob orjinli olduğu bulunmuştur. (48)

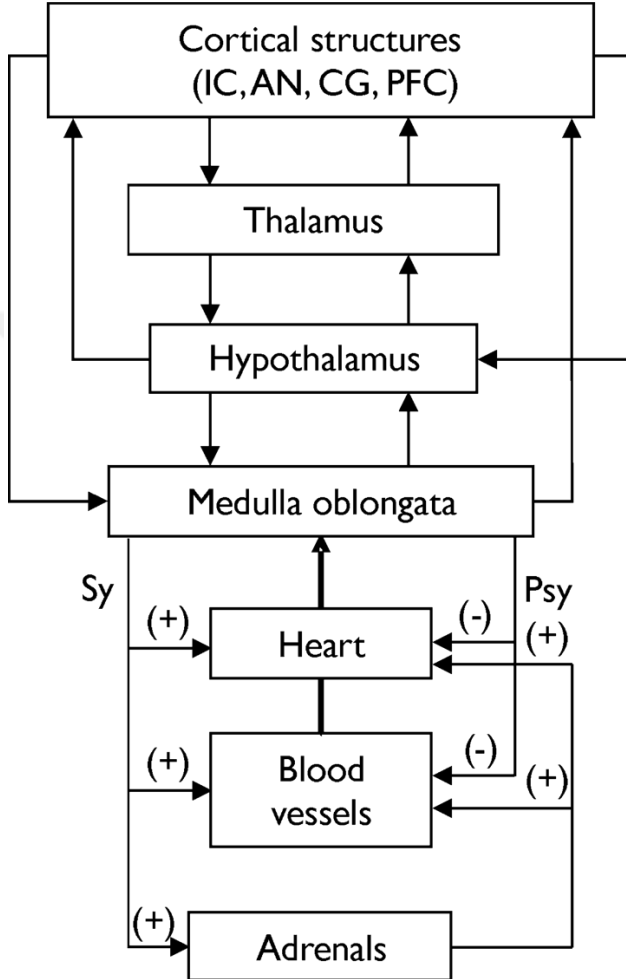
2.6.5.2) Epilepside Otonom Kardiyovasküler Sistem Değişiklikleri Mekanizmaları

Epilepside otonom kardiyovasküler sistem değişiklikleri birçok mekanizma ile açıklanmaya çalışılmış santral etkiler, kardiyovasküler ve kardiyorespiratuar etkileşimler ve antiepileptik ilaçlara bağlı otonom değişiklikler olmak üzere 3 başlıkta kategorize edilmiştir.

2.6.5.2.1) Santral Etkiler

Santral etkiler, kortikal yapılar, talamus, medulla oblongata, sempatik/parasempatik siniri sisteminin pozitif ne negatif feedback mekanizmalar ile oldukça karmaşık bir ilişki içerisinde.

Şekil 1: Kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynayan kortikal ve subkortikal yapılar. AN: amigdalian çekirdek; CG, singulat girus; IC: insüler korteks; PFC: prefrontal korteks; Sy ve Psy: sempatik ve parasempatik efferentler.



2.6.5.2.1.1) İnter İktal Otonomik Değişiklikler ve İktal Otonomik Deşarjlar

İnter iktal kalp hızı değişkenlikleri sempatik parasempatik dengenin herhangi birinin egemenliğine bağlı değişir. Bu tür otonom değişikliklere sebep olan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır ancak otonom merkezlerde tekrarlayan nöbet deşarjları tarafından tetiklenen ilerleyici değişikliklerden kaynaklandığı varsayılmaktadır. (49,52)

Aynı zamanda epilepsi odakları ile otonomik merkezler arasında etkileşim olduğu da düşünülmektedir. Epileptik aktiviteden etkilenen kortikal ve/veya subkortikal yapılardan impulsalar otonomik aktivitedeki iktal artışa sebep olmaktadır. (45,49,53)

2.6.5.2.1.2) Kortikal Yapıların Katılımı

Bilinen nöbet potansiyeli olan birkaç kortikal yapı, medulla oblongatadan otonom merkezlerle doğrudan ve dolaylı olarak bağlantılıdır ve çalışmalar bu tür yapıların aktivasyonunun kardiyovasküler etkilere neden olabileceğini göstermiştir. (54) İnsuler korteksin sol taraflı uyarımı kalp hızında azalma ve depresör yanıtla, sağ taraf uyarımı kalp hızında artış ile bağlantılıdır. Benzer şekilde bazolateral amigdalanın çekirdeğinin uyarılması ile kan basıncında artış ve kalp hızında azalma gözlemlenir. (54,55,56) Prefrontal kortekste singulat gyrusun uyarılması ile kalp hızında ve kan basınca azalma gözlenmektedir. Bunlara rağmen şimdiye kadar kardiyovasküler etkinliği en net bilinen yapı amigdaladır. (54,57,58) Hayvan deneylerinde amigdalanın çıkarılması ile kardiyovasküler değişiklikler gözlenmiştir. Ayrıca yarıküredeki fokal nöbetlerde de taşikardi olduğu gözlenmiştir. Bu hipotez literatürde lateralizasyon hipotezi olarak adlandırılmaktadır ve diğer çalışmalarla doğrulanamamıştır. (59,60,61)

2.6.5.2.1.3) Talamus ve Hipotalamus Etkisi

İktal kardiyovasküler değişikliklerde rol oynayabilecek subkortikal yapı talamustur. (62,63) Nöbet deşarjları aşamalı olarak talamokortikal ağlara girer ve nöbetler sırasında kortikal aktivasyon talamik yapılarda artan aktivite ile senkronize edilir. Hayvanlarda ve insanlarda talamik yapıların uyarılması kan basıncı değişikliği ve kalp hızında artış veya azalışla ilişkilidir. (64,65,66) Çalışmalarda lateral hipotalamusun uyarılması hiperventilasyon ile ilişkili kalp hızı azalmasını indükler. (66,67)

2.6.5.2.2) Kardiyovasküler ve Kardiyorespiratuar Etkileşimler

Nöbetler korku duyumları, artmış kas aktivitesi ve vücut ısısı, gastrointestinal ve ürogenital etkilerle ilişkilidir. Benzer şekilde, iktal bradikardi ve iktal taşikardi değişikliklerinin barorefleks etkileşimleri mi, yoksa nöbetler sırasında alternatif sempatik / parasempatik aktivasyondan mı kaynaklandığını anlamak zordur. (68,69,70) İlk olasılık mümkün olsa da çalışmalar nöbetlerden önce ve nöbet esnasında alternatif sempatik /parasempatik yanıtları da belgelemiştir. (71,72) Novak ve ark. preiktal sempatoparasempatik aktivasyonu gözlemlemiş olup nöbetten 30 saniye önce parasempatik çekilme ve nöbet başlangıcında en yüksek sempatik aktivite izlemiştir. (53) Nöbetler tarafından tetiklenen otonomik değişikliklerle birlikte periferik etkiler, bazı iktal EKG değişikliklerini açıklayabilir. (53,72) Örnek olarak, iktal ST yükselmesi veya depresyonu ve T dalgası inversiyonu, büyük olasılıkla iktal taşikardideki miyokardiyal oksijen talebi ve arzı arasındaki uyumsuzluk nedeniyle kardiyak iskemiye yansır. (70,72) İktal taşikardi hipoksi ile ilişkili olduğunda bu durum daha da artabilir. İktal bradikardide bazen apneik atakların gözlemlendiği düşünüldüğünde hastalarda bradikardinin apne ile sekonder olabileceği öne sürülmüştür. Gerçekten de hipoksi birincil kardiyak cevap olarak bradikardiyi, ikincil yanıt olarak taşikardiyi indükleyebilir. (73,74) Böyle bir etki, iktal bradikardinin iktal taşikardi tarafından takip edildiği durumları açıklayabilse de herhangi bir apneik bölümün yokluğunda iktal bradikardinin meydana geldiği durumlar veya apnenin sadece iktal taşikardi ile ilişkili olduğu durumlar da vardır. (3, 73,74) Nöbet deşarjlarının kardiyak ve solunum merkezlerini aynı anda aktive edebileceğini düşünerek kombine kardiyak ve solunumsal etkilere neden olduğu söylenebilir. Hipotalamik bölgelerin elektriksel stimülasyonu ile eşzamanlı kardiyak ve solunumsal değişikliklerin de tetiklendiği gösterilmiştir. (75,76,77)

2.6.5.3) Antiepileptik İlaç Tedavisinin Etkisi

Epilepsi tedavisinin temelinde antiepileptik ilaç ve cerrahi tedavi bulunmaktadır. Hastaların çoğunda nöbetler antiepileptik ilaç ile kontrol altına

alınabilse de %30 vakada dirençli epilepsi gelişmekte ve çoklu antiepileptik ilaç kullanımı gerekmektedir. (78) Dirençli epilepsi diyebilmek için uygun endikasyonda ve uygun dozda en az 2 antiepileptik ilaç kullanımı olması gerekmektedir. Antiepileptik ilaçlar otonomik fonksiyonları değiştirebilir veya proaritmik etkileri indükleyebilirler. (79,80,81) Yapılan son çalışmalarda monoterapiye kıyasla politerapi alan hastalarda SUDEP için daha yüksek risk olduğu gösterilmiştir. Bunun, birlikte uygulanan antiepileptik ilaçların kombine yan etkilerinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı veya sadece daha şiddetli bir epileptik durumu yansıtıp yansıtmadığı açık değildir. (82,83,84,85) Antiepileptik ilaçların otonomik ve kardiyak yan etkilerini araştırmak için daha fazla çalışma gereklidir. (87) Bu özellikle, bu tür yan etkiler hakkındaki bilgilerin az olduğu yeni nesil antiepileptik ilaçlar için geçerlidir. (88)

2.6.6) Epilepsi ve SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy)

Epilepsi hastaları genel popülasyona göre daha yüksek mortalite oranına sahiptir. Epilepside bilinen ölüm nedenleri arasında status epileptikus, boğulma, aspirasyon pnömonileri ve nöbet komplikasyonları yer almaktadır ancak SUDEP epilepsiye bağlı ölümlerin önde gelen bir nedenidir. (90) Kronik epilepsi hastalarının kesitsel çalışmalarında SUDEP insidansı 1-2/1000, toplum tabanlı çalışmalarda yeni tanı alan epilepside SUDEP insidansı yılda 1/10000 olarak saptanmıştır. (90)

SUDEP tanısı 1997 yılında Nashef tarafından epilepsi hastalarında ani, beklenmeyen, tanıklı ve tanıksız, travma ve suda boğulma ilişkili olmayan nöbetlerle birlikte ya da nöbet olmaksızın, belgelenmiş status epileptikusa bağlı olmayan, postmortem incelemenin ölümün yapısal ya da toksikolojik nedenini ortaya koyamadığı ölüm olarak tanımlanmıştır. (91) Annegers SUDEP i kesin, muhtemel ve olası olarak sınıflandırmıştır. 2012 yılında Nashef tarafından tanımlama ve sınıflandırma yeniden revize edilmiş olup günümüzde hala bu sınıflandırma kullanılmaktadır. (92) Bu sınıflandırmaya göre SUDEP, kesin SUDEP, kesin SUDEP-artı, muhtemel SUDEP, olası SUDEP, neredeyse SUDEP, SUDEP değil ve sınıflandırılmayan olarak 6 grupta incelenmiştir. (93)

SUDEP patolojisi halen tam olarak bilinmemektedir. SUDEP e neden olan 4 ana mekanizma kardiyak disfonksiyon, solunum fonksiyon bozukluğu, beyin sapı uyarma sistemi disfonksiyonu ve nörotransmitter /nöromodulator sistemde düzensizlik olarak sıralanabilir. (94)

Kardiyovasküler disfonksiyon SUDEP için önde gelen mekanizma olarak görülmektedir. Epilepsi hastalarında otonom sinir sisteminin kronik ve tekrarlayan aktivasyonu iktal ve postiktal dönemde ölümcül aritmileri tetikleyen sempatovagal bozukluğa yol açar.

SUDEP ile karşılaşılan solunum durması, kalp ritim bozuklukları ve kardiyak asistolinin genetik faktörlerle aktarıldığı ve özellikle uzun QT sendromu ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. (95) Kardiyak ölüm riski açısından yapılan bir çalışmada EKG'deki QTC değeri >470 veya <393 msn olan hastalarda mortalite riskinin arttığı görülmektedir. (96) Farklı görüşler bildirilse de epilepsi hastalarında ani ölüm riskini tespit etmede QTC değeri önem taşımaktadır.

İnteriktal uykuda düşük vagal ve yüksek sempatik tonusun kardiyovasküler hastalık ve SUDEP için ciddi risk faktörü olduğu bilinmektedir. (97)

Nöbetler sırasında oluşan obstrüktif ve mikst tip apneler iktal hipoksemiye neden olarak kardiyak repolarizasyon anormalliklerine (uzun veya kısa QT) neden olmaktadır. Epilepsi izleme birimin yaptığı geniş popülasyonlu bir çalışmada ani ölümün postiktal dönemde solunum disfonksiyonu ve buna sekonder kardiyak değişikliklere neden olduğu öne sürülmüştür. (98,99)

Birçok genetik mutasyon artmış epilepsi şiddeti, artmış postiktal parasempatik aktivite, değişmiş otonomik fonksiyon, nöbet sonrası bilincin baskılanmış seviyelerinin uzaması ve bozulmuş beyin sapı kardiyorespiratuar kontrolü dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla SUDEP için artmış risk

ile birlikte. Özellikle epileptik ensefalopatiler ve kardiyak kanalopatilere neden olan mutasyonlar buna örnektir. (100,101)

SUDEP için diğer risk faktörleri erken başlayan epilepsi genç ve erkek cinsiyet, noktürnal nöbet, mental gerilik, ilaca dirençli nöbetler, sık nöbet geçirme sayılabilir. Sık ve uzun süreli nöbet geçirme SUDEP riskini artırır. (101) Tedavinin doğru ve etkili yapılması bu riski azaltır ancak bazı antiepileptik ilaçlar kardiyak yan etkileri nedeni ile tek başına SUDEP riskini arttırabilirler. Kardiyak yan etkiye neden olduğu en iyi bilinen ilaçlar lamotrijin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbitaldir. Bu ilaçların daha çok monoterapi olarak ve yanında başka kardiyotoksik etkiye neden olabilecek ilaçla kullanılmaması gerekir. (102, 103)

2.6.7) Kardiyak Otonomik Disfonksiyonu Değerlendirmede EKG ve QTC Dispersiyonu

Elektrokardiyogram kalbin elektriksel aktivitesini vücut yüzeyinde bulunan elektrotlarla ölçerek kaydeder. EKG kaydı için kollara bacaklara ve göğüs duvarı üzerindeki belirli bölgelere metal elektrolitler yerleştirilir. Elektrolitlerin konumuna göre EKG derivasyonları oluşturulur. Bir pozitif ve bir negatif elektrotun kullanılmasıyla elde edilen derivasyonlar bipolar, tek bir pozitif elektrot ile elde edilen derivasyonlar unipolar olarak adlandırılır. Bipolar derivasyonlar D1, D2, D3 unipolar derivasyonlar aVR, aVL, aVF olarak adlandırılır. Unipolar derivasyonları diğerleri göğüs ön duvarına yerleştirilen elektrotlarla kaydedilir. Bunlar V1, V2, V3, V4, V5, V6 olarak adlandırılır. Sonuç olarak klasik EKG kayıtlarında 6 adet ekstremit, 6 adet göğüs derivasyonu olmak üzere toplam 12 derivasyon kullanılır. (103,104,105)

EKG kayıtlarında taban çizgisi üzerinde sırasıyla P, Q, R, S, T, U dalgaları görülür. Bu dalgaların arasında kalan kesimlere segment uzaklığı ise aralık denir. (103,104,105)

P dalgası: Atriyumların depolarizasyonunu yansıtır.

PR aralığı: P dalgasının başlangıcı ile QRS kompleksinin başlangıcı arasındaki süredir. Atriyumların depolarizasyonu, uyarının AV düğümüne, his demetine, dallara ve purkinje liflerine geçmesi gereken toplam süreyi işaret eder.

QRS kompleksi: Ventriküllerin depolarizasyonunu yansıtır. Farklı derivasyonlarda farklı QRS kompleksleri gözlemlenir. QRS birinci döneminde ventriküler septumun depolarizasyonu, ikinci dönemde sağ ve sol ventrikül eş zamanlı depolarizasyonu, üçüncü dönemde posterobazal sağ ve sol ventrikül serbest duvarlı ve ventriküler septumun taban bölümleri depolarize olur.

ST segmenti: Ventriküllerin depolarizasyonu ile repolarizasyonu arasındaki elektriksel olarak sessiz dönemi gösterir.

T dalgası: Ventriküllerin repolarizasyonunu yansıtır.

U dalgası: T dalgasını izleyen her zaman görülmeyen ve oluşum nedeni kesin olarak bilinmeyen bir dalgadır ve T dalgasıyla aynı yöndedir.

QT aralığı: Ventriküllerin depolarizasyonu ve repolarizasyonu için geçen toplam süreyi yansıtır. QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitimine kadar olan süreyi ölçmede kullanılır. Normal QT aralığı değerleri yaş, cinsiyet, kalp hızıyla değişkenlik gösterir. Kalp hızı arttıkça QT aralığı kısalır. PR aralığının değişkenlik göstermesi ve QT aralığının PR mesafesine bağımlı olması nedeniyle kalp hızına göre QT aralığını düzeltmek oldukça zordur. (106,107) Bu sebeple kalp hızına göre düzeltilmiş QT aralığı hesaplanır. En çok kullanılan Bazett Formülünde QT uzaklığının RR aralığı kareköküne bölünmesiyle hesaplanır. Genellikle düzeltilmiş QT aralığı üst sınırı 440 msn olarak alınmakta ancak ölçüm farklılıkları olması nedeni ile standardize edilememiştir. Leistner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada normal QTC değerlerinin üst sınırını yaşamın birinci ayında 453 msn, ikinci ayında 468 msn, üçüncü ayında 470 msn ve dördüncü ayında 468 msn olarak bulunmuş. (108)

Yüzeyel elektrokardiyografide derivasyonlar arasındaki ventriküler repolarizasyon süresinin farklılık gösterebileceği çok uzun zamandır bilinmekteydi. QT dispersiyonu ventrikül repolarizasyonunun değerlendirilmesinde kullanılan ve repolarizasyonun heterojen olmasına bağlı olarak ortaya çıkabilecek ventriküler aritmi ve ani ölüm riskinin belirlenmesinde kullanılabilen bir EKG bulgusudur. QT dispersiyonunun, QT aralığının uzun olduğu hastalarda aritmi riskini belirleyebileceğini Day ve arkadaşlarının ortaya koymasından sonra yeniden gündeme gelmiştir. (110) Son 8 yıl içerisinde akut koroner iskemik sendrom, ventriküler aritmiler ve kardiyak otonomik nöropatinin de arasında bulunduğu pek çok klinik tabloda QT dispersiyonunda artış olduğu gözlenmiştir. (111, 112, 113) QT dispersiyonu ölçümü kolay non-invaziv, ulaşılabilir ve ucuz olması nedeni ile tanı ve değerlendirmede yüksek potansiyelde kullanılmaktadır.

Basitçe QT dispersiyonu olarak adlandırılan bu fark 12 derivasyonlu EKG de en uzun QT süresi (QT max) ile en kısa QT (QT min) süresi arasındaki mutlak fark olarak tanımlanmaktadır. Sadece prekordiyal derivasyonları karşılaştırılarak yapılan ölçümlere göre 12 derivasyonun tamamının ölçüme dahil edilmesinin tanısal kesinliği arttırdığı gösterilmiştir. (113) QT dispersiyonu miyokardın elektriksel değişkenliğe bağlı olarak ventrikül kasındaki bölgesel repolarizasyon farklılıklarının değerlendirilmesini sağlar. QT dispersiyonunun ventriküler repolarizasyonunun bölgesel heterojenitesine bağlı olduğu ve dolayısıyla miyokardın elektriksel instabilitesini işaret ettiği kabul edilmektedir. QT dispersiyonun normal ve anormal değerleri kesin bir çizgiyle ayırlamamıştır. Bunun sebebi normal değerlerin geniş bir aralıkta değerlendirilmesi ve anormal değerlerle üst üste binebilmesinden kaynaklıdır. Normal değerler olarak rakamlar 28.7 ± 9.2 ile 71.7 ± 7 msn olarak gösterilmiştir. Macfarlane ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada QT dispersiyonunun normalin üst sınırının 50 msn olarak kabul edilebileceğini önermişlerdir. (114) Ölçümler manuel ya da bilgisayar yardımıyla yapılabilir. Bugün için hangi yöntemin daha uygun olduğuna dair fikir birliği bulunmamaktadır. Günümüzde QT

dispersiyonu ölçümünde kalp hızına göre düzeltilmiş QTC dispersiyonu kullanılmaktadır.

Artmış QT dispersiyonunun ciddi disritmi ve ani kardiyak ölüm riskini önceden belirlemede yararlı olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Dilate kardiyomiyopatili hastalarda, akut miyokardiyal iskemilerde, kardiyak aritmi tanılı hastalarda, mitral kapak prolapsusu, epileptik çocuklar, diyabetik otonomik bozukluğu olan hastalar ve uzun QT sendromlarında QT dispersiyonunda uzama görülmektedir. (111) Yapılan bir çalışmada artmış QT dispersiyonunun Kawasaki hastalığında önemli koroner tutulumla ilişkili olduğu ve miyokart iskemisine işaret edebileceği öne sürülmüştür. (115) Çeşitli hastalıklarda artmış QT dispersiyonu ile bazı risk faktörleri belirlenebilmekte hatta sağ kalımı öngörebilmektedir. Artmış QT dispersiyonu ventriküler taşikardisi olan veya uzun QT sendromlu hastalarda tekrarlayan aritmi riskini işaret etmektedir. (114)

Epilepsi patogenezinde iyon kanallarının rolünün belirlenmesi ve uzun QT sendromu gibi ani kardiyak ölümle ilişkili hastalıklarda iyon kanallarının rolünün olduğunun görülmesi ile epilepsi hastalarında QT dispersiyonu bakılması daha da çekici hale gelmiştir. Yapılan bir çalışmada epileptik çocukların sağlıklı çocuklara oranla daha uzun QT dispersiyonuna sahip olduğu görülmüştür. (116) Başka bir çalışmada ise ani kardiyak ölüm görülen epileptik çocuklarda diğer epileptik çocuklara göre QT aralığının daha uzun saptandığı görülmüştür. (117) Epilepsi hastalarında QT dispersiyonundaki artış otonomik fonksiyon bozukluğuna ve iyon kanallarında bozukluğa neden olan genetik mutasyonlara bağlanmıştır. (118,119)

Antiepileptik ilaçlar iyon kanalları üzerinden etki göstererek epileptik nöbetleri engellemeyi amaçlar. Antiepileptik ilaçların QT dispersiyonu üzerine etkisi açısından yeterince çalışma bulunmamakla birlikte yapılan bir çalışmada antiepileptik ilaçların QTC dispersiyonlarında artış yaptığı gösterilmiştir. (120) Lotufo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada antiepileptik ilaç kullanan epilepsi hastalarında, sempatovagal aktivitenin yüksek sempatik aktivite yönünde olduğu gösterilmiştir.(121) Devinsky ve

arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise uzun QT sendromunda genetik yatkınlığın olduğu ve bununla birlikte bazı genetik kökenli epilepsi hastalarında da genetik anormalliğin kardiyak ritim bozukluğuna yatkınlık oluşturduğunu öngörmüşlerdir.(122) oklu antiepileptik ilaç ile tedavi edilen epilepsi hastalarında eklenen her bir ilaç ile SUDEP riskinde artış olduğu görülmüş ancak hastaların QT dispersiyonları üzerinde detaylı çalışma yapılmamıştır.



3)GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1) Hasta Popölasyonu

Çalışmaya Aralık 2018 – Aralık 2019 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Faköltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Nöroloji Bilim Dalında epilepsi tanısı ile izlenmekte olan 18 yaş altı 100 hasta alındı. 5 hasta çalışmaya dahil edilme kriterlerine uymadığı için çalışmadan dışlandı. Çalışmaya monoterapi ve politerapi antiepileptik ilaç kullanan hastalar ve ilk nöbet geçiren ancak ilaç kullanmayan hastalar dahil edildi. Antiepileptik ilaç kullanan hastaların 3 ay süreyle çocuk sağlığı ve hastalıkları asistan ve pediatrik nöroloji uzman hekimi tarafından dosyalarına not edilen klinik, hematolojik ve kardiyak yan etkiler açısından yapılan kontrolleri, nöbet aktiviteleri ve belirli zaman aralıklarında bakılan EEG ve EKG kayıtları retrospektif incelendi.

Dahil edilecek hastaların dosyaları taranarak;

- 1) Epilepsi nedeni ile takip edilen hastaların nöbet başlangıç zamanları, nöbet semiyolojileri, İLEA 2017 sınıflamasına göre nöbet ve epilepsi sınıflaması demografik özellikleri, ilaç kullanım süreleri ve doz şemaları istatistiksel oranlamaları yapılarak karşılaştırıldı.
- 2) Tedavi öncesinde herhangi bir kardiyak hastalığı olmadığı bilinen hastaların antiepileptik tedavi kullanım süresince kontrollerinde bakılan hastanemiz bilgi işlem sistemlerinde kayıtlı elektrokardiyogram (EKG) ve elektroensefalografi (EEG) bulguları değerlendirildi
- 3) Başvuruları sırasında bakılan betin MR veya beyin BT'leri patolojik bulgular açısından not edildi.
- 4) Diyabetes mellitus, aterosklerotik kalp hastalığı, atrioventriküler blok, atriyal fibrilasyon, kardiyak pil, konjestif kalp hastalığı, kardiyomiyopati,

hipo/hipertiroidi, serebrovasküler hastalık, nörodejeneratif hastalık tanıları olan hastalar, ritim düzenleyici ya da selektif serotonin /noradrenalin geri alım inhibitörü kullanan hastalar çalışmadan dışlandı.

3.2) 12 Derivasyonlu EKG

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda 12 derivasyonlu standart yüzey EKG çekildi. Manuel hesaplama yapılarak kalp hızı, maksimum ve minimum QT intervalleri ve Bazett formülüne göre düzeltilmiş QTC aralığı hesaplandı. (QT mesafesi RR mesafesinin karekökü ile bölünerek hesaplandı.) QTC dispersiyonu 12 derivasyonun tamamında art arda gelen 3 düzeltilmiş QTC hesaplanarak en uzun QTC intervali ile en kısa QTC intervali arasındaki fark alınarak hesaplandı.

3.3) Yazılı Aile Onamı ve Etik Kurul Onayı

Hasta grubunu oluşturan çocukların ailelerine çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü bilgi verildikten sonra yazılı onamları alındı. Projeye ilişkin bilgiler, çalışma formu ve bilgilendirilmiş onam formu örnekleri ile başvurularak Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı.

3.4) İstatistiksel Değerlendirme:

Çalışmada elde edilen bulgular istatistiksel analizler için SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Çalışma verileri frekans, yüzde, ortalama, standart sapma olmak üzere tanımlayıcı istatistiksel metotlar kullanıldı.

Sürekli değişkenlerde bağımsız gruplarda T testi, ikiden çok sürekli verinin karşılaştırılmasında varyans analizi uygulandı. Tip 1 hata 0,05 olarak alındı.

4) BULGULAR

Çalışmaya Aralık 2018- Aralık 2019 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine başvuran 0-18 yaş aralığında toplam 96 epilepsi hasta dahil edildi. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya katılan hastaların 39'u kız (%40,6), 57'si erkek (%59,4) cinsiyetteydi. Her iki cinsiyette yaş ortalaması $8,07 \pm 4,44$ olarak bulundu.

96 hastanın 15'i (%15,6) doğum haftası 36 haftanın altındaydı. 13 hastanın (%13,5) doğum ağırlığı 2500 gram altındaydı. 45 hasta (%46,9) normal spontan vajinal yol (NSVD) ile doğmuştu. 31 hastada (%32,3) patolojik sarılık nedeni ile fototerapi alma öyküsü mevcuttu.

Soygeçmişlerine bakıldığında 19 hastanın (%19,8) ailesinde akrabalık mevcuttu. 20 hastanın (%20,8) 1. Derece yakınlarında epilepsi hastalığı vardı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik veriler, öz geçmiş ve soy geçmişleri tablo 3 de özetlenmiştir.

Tablo 3: Demografik özellikler, özgeçmiş ve soygeçmiş

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER		SIKLIK (n)	YÜZDE (%)
CİNSİYET	KIZ	39	40,6
	ERKEK	57	59,4
YDYB DA YATIŞ ÖYKÜSÜ	VAR	21	21,9
	YOK	75	78,1
DOĞUM HAFTASI	<37HAFTA	15	15,6
	>37 HAFTA	81	84,4
DOĞUM KİLOSU	<2500 GR	13	13,5
	>2500 GR	83	86,5
DOĞUM ŞEKLİ	NSVD	45	46,9
	C/S	51	53,1
PATOLOJİK SARILIK ÖYKÜSÜ	VAR	31	32,3
	YOK	65	67,7
AKRABALIK ÖYKÜSÜ	VAR	19	19,8
	YOK	77	80,2
AİLEDE EPİLEPSİ ÖYKÜSÜ	VAR	20	20,8
	YOK	76	79,2
YAŞ		MAX:16 YIL MİN:1 YIL	8.07 ± 4.44

96 hastanın 21'inde (%21,9) yenidoğan yoğun bakımda yatış öyküsü vardı. Bu 21 hastanın 2 si (%9,5) asfiksi, 2 si (%9,5) patolojik sarılık, 3 ü (%14,3) yenidoğan geçici takipnesi, 7 si (%33,3) prematurite, 7 si (%33,3) ise sepsis tanıları ile takip edilmişti. Tablo 4 de yenidoğan yoğun bakım (YDYB) yatış nedenleri özetlenmiştir.

Tablo 4: Yenidoğan yoğun bakıma yatan hastaların yatış tanıları ve yüzdeleri

YDYB YATIŞ NEDENİ	SIKLIK (n)	YÜZDE (%)
ASFİKSİ	2	9,5
PREMATURİTE	7	33,3
PATOLOJİK SARILIK	2	9,5
SEPSİS	7	33,3
YD GEÇİCİ TAKİPNESİ	3	14,4
TOPLAM	21	100

96 hastanın 51'inde (%53,1) nöbet başlangıç zamanı 2 yılın altındaydı. Nöbet şekli İLEA-2017 sınıflamasına göre 18 hastada (%18,8) fokal, 78 hastada (%81,3) jeneralize olarak sınıflandırıldı. 96 hastanın 90'ı (%93,8) antiepileptik ilaç kullanıyordu. 90 hastanın 65'i (%72,2) 2 yıldan fazla süredir antiepileptik ilaç tedavisi almaktaydı. Toplam 58 hastanın (%60,4) EEG'lerinde nöbet aktivitesi ile uyumlu değişiklikleri mevcuttu. 96 hastanın tamamında beyin BT veya beyin MR ile nörogörüntülemesi mevcut olup 23'ünde (%24) patolojik bulgu vardı. Nöbet şekilleri, nöbet süreleri, ilaç kullanım süreleri tablo 5 de özetlenmiştir.

Tablo 5 : Nöbet semiyolojisi, ilaç kullanım süreleri ve yüzdeleri

NÖBET SEMİYOLOJİSİ		SIKLIK (n)	YÜZDE (%)
NÖBET BAŞLAMA ZAMANI	<2YIL	51	53,1
	>2 YIL	45	46,9
NÖBET ŞEKLİ	FOKAL	18	18,8
	JENERALİZE	78	81,3
AE İLAÇ KULLANIMI	VAR	90	93,8
	YOK	6	6,3
İLAÇ KULLANIM SÜRESİ	<2 YIL	65	72,2
	>2 YIL	25	27,8
EEG BULGUSU	VAR	58	60,4
	YOK	38	39,6
MR /BT BULGUSU	VAR	23	24
	YOK	73	76

96 hastanın 90'ı (%93,8) antiepileptik ilaç kullanmaktaydı. Bunlardan 34'ü (%37,8) sodyum valproat, 33'ü (%36,7) levetresetam, 12'si (%13,3) lakozomid, 9'u (%10) levetresetam ve valproat kombinasyonu, 2'si (%2,2) levetresetam ve fenobarbital kombinasyonu kullanmaktaydı. Antiepileptik ilaç tedavi kullanımları tablo 6'da özetlenmektedir.

Tablo 6: Antiepileptik ilaç tedavi rejimleri ve yüzdeleri

İLAÇ KOMBİNASYONU	SIKLIK (n)	YÜZDE (%)
LEVETRESETAM	33	36,7
SODYUM VALPROAT	34	37,8
LAKOZAMİD	12	13,3
LEVETRESETAM+VALPROAT	9	10
LEVETRESETAM+FENOBARBİTAL	2	2,2
TOPLAM	90	100

96 epilepsi hastanın son 1 yıl içerisinde ilaç kullanırken bakılan EKG'lerinde düzeltilmiş QTC dispersiyonları hesaplandı ve demografik özelliklerine göre QTC dispersiyonu (QTCd) değerleri tablo 7 de özetlendi.

Veriler karşılaştırıldığında cinsiyet, YDYB da yatış, doğum haftası, doğum kilosu, doğum şekli, sarılık öyküsü ve ailede epilepsi öyküsü ile QTC dispersiyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi.

Ailede akrabalık öyküsü öyküsü olan epilepsi hastalarında QTC dispersiyonu (QTCd 73,15 msn $\pm$ 23,81), akrabalık öyküsü olmayan hastalara göre (QTCd 86,88 msn $\pm$ 24,98) istatistiksel açıdan anlamlı QTCd daha kısa bulunmuştur. (p<0,005).

Tablo 7: Demografik özelliklere göre QTC dispersiyonları

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER		QTC DİSPERSİYONU ort±ss	P DEĞERİ
CİNSİYET	KIZ	82.34 ± 24.6	0.550
	ERKEK	85.4 ± 25.7	
YDYB YATIŞ	VAR	79.0 ± 18.6	0.207
	YOK	85.6 ± 26.7	
DOĞUM HAFTASI	≤36 HAFTA	92.0 ± 20.0	0.131
	>36 HAFTA	82.71 ± 25.9	
DOĞUM KİLOSU	<2500 GRAM	83.84 ± 28.73	0.965
	>2500 GRAM	84.21 ± 24.84	
DOĞUM ŞEKLİ	NSVD	82.88 ± 23.22	0.641
	C/S	85.29 ± 27.10	
SARILIK ÖYKÜSÜ	VAR	79.35 ± 18.96	0.145
	YOK	86.46 ± 27.58	
AKRABALIK	VAR	86.88 ± 24.98	0.034
	YOK	73.15 ± 23.81	
AİLEDE EPİLEPSİ	VAR	83.50 ± 2158	0.883
	YOK	84.34 ± 26.24	

Hastalar yaş aralığına göre değerlendirildiğinde QTC dispersiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. (Tablo 8)

Tablo 8: Yaşa göre QTC dispersiyonu dağılımı

YAŞ	SIKLIK (n)	QTC DİSPERSİYONU Ort±ss	P DEĞERİ
1-4 YAŞ	27	76.66 ±23.53	0.85
5-11 YAŞ	47	90.00 ± 21.96	
>12 YAŞ	22	80.90 ± 3130	

Hastalar nöbet şekilleri, nöbet başlangıç zamanları, eeg, mr/bt bulgularına göre QTCd ile değerlendirildi anlamlı istatistiksel açıdan aralarında anlamlı fark bulunmadı. ($P<0,005$) Antiepileptik ilaç kullanan epilepsi hastalarında QTCd 84.00 ± 25.43 ($p:0,804$) antiepileptik ilaç kullanmayan epilepsi hastalarında QTCd 86.66 ± 24.22 ($p:0,804$) olarak saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi. 2 yıldan az antiepileptik ilaç kullanan hastalarda (QTCd 79.38 ± 21.35) 2 yıldan fazla antiepileptik ilaç kullanan hastalara göre (QTCd 96.00 ± 31.22) anlamlı olarak QTCd daha kısa bulunmuştur. ($p<0.005$)

Tablo 9: Nöbet semiyolojisi, ilaç kullanım süreleri ve QTC dispersiyonu

NÖBET SEMİYOLOJİSİ		QTC DİSPERSİYONU Ort±std	P DEĞERİ
NÖBET BAŞLAMA ZAMANI	<2 YIL	81.91± 20.81	0.315
	>2 YIL	87.33 ± 29.57	
NÖBET ŞEKLİ	FOKAL	82.22 ±21.01	0.682
	JENERALİZE	84.61± 26.22	
AE İLAÇ KULLANIMI	VAR	84.00 ± 25.43	0.804
	YOK	86.66 ± 4.22	
İLAÇ KULLANIM SÜRESİ	<2 YIL	79.38 ±21.35	0.020
	>2 YIL	96.00± 31.22	
EEG BULGUSU	VAR	86.72 ±26.91	0.204
	YOK	80.6 ±22.23	
MR/BT BULGUSU	VAR	83.47 ±29.01	0.90
	YOK	84.38 ±24.15	
EPİLEPSİ ETYOLOJİSİ	VAR	81.33 ±27.74	0.667
	YOK	84.69 ± 24.90	

Antiepileptik ilaç kullanan 90 hasta kullandıkları tedavi rejimine göre değerlendirildiğinde QTC dispersiyonlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 10) Ancak tek tek bakıldığında QTC değerlerinde uzunluk dikkat çekmektedir bir tek lakozomid tedavisi alan hastalarda QTC değeri diğerlerine göre daha kısa bulunmuştur. (Tablo 11)

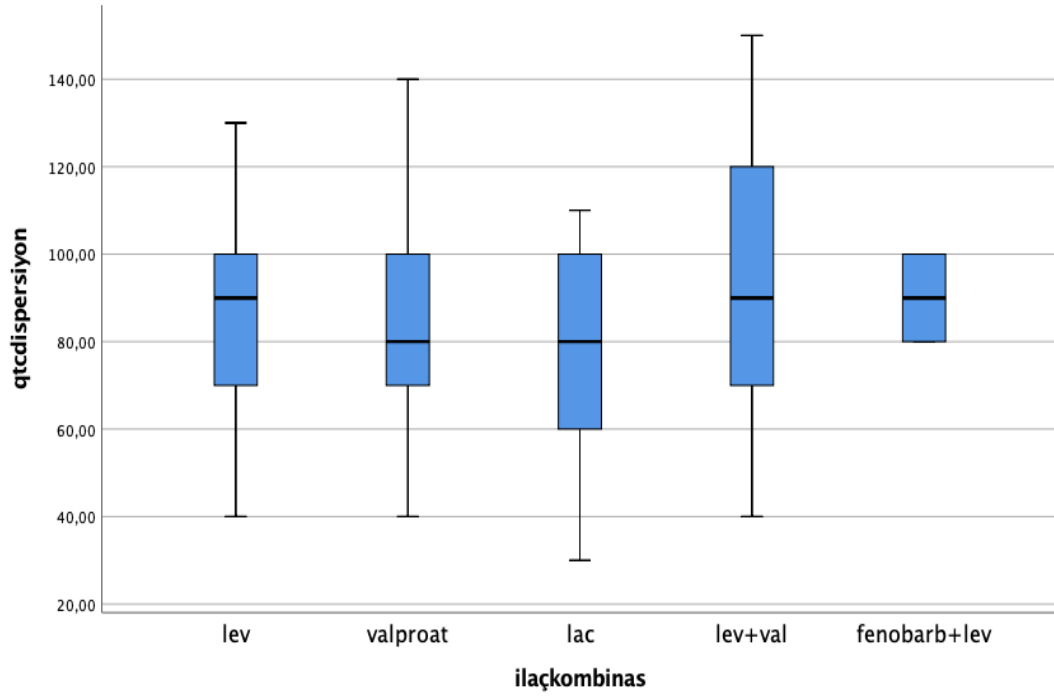
Tablo 10: İlaç dağılımlarına göre QTC dispersiyonu

İLAÇ KOMBİNASYONU	QTC DİSPERSİYONU Ort std	P DEĞERİ
LEVETRESETAM	85.75 ±22.22	0.689
SODYUM VALPROAT	82.05 ± 24.71	
LAKOZAMİD	76.664 ±26.05	
LEVETRESETAM+VALPROAT	93.33 ±39.05	
LEVETRESETAM+FENOBARBİTAL	90.00 ±14.14	

Tablo 11: İlaç dağılımlarına göre msn cinsinden max QTC değerleri

İLAÇ KOMBİNASYONU	ORTALAMA QTC DEĞERİ msn ±ss
LEVETRESETAM	446 .06 ± 35.52
SODYUM VALPROAT	438. 52 ± 25.59
LAKOZAMİD	431.66 ± 27,57
LEVETRESETAM+VALPROAT	447.77 ± 22,5
LEVETRESETAM+FENOBARBİTAL	470.00 ± 14.1

Şekil 2: İlaç dağılımlarına göre QTC dispersiyonu grafiği



Şekil 2’de ilaç tedavine göre QTC dispersiyonu grafik üzerinde özetlenmiştir. Aralarında anlamlı fark bulunmamasına rağmen lakozomid tedavisi alan hastalarda QTC dispersiyonu diğer antiepileptik tedavi alan gruplara göre daha kısa olması dikkat çekicidir.

Tablo 12: Monoterapi ve politerapi antiepileptik ilaç QTC dispersiyonu karşılaştırılması

İLAÇ KOMBİNASYONU		QTC DİSPERSİ- YONU Ort std	P DEĞERİ
MONOTERAPİ	LEVETERESETAM VALPROAT LAKOZOMİD	82.78 ±23.80	0.226
POLİTERAPİ	LEVETRESETAM+VALPROAT LEVETRESETAM+ FENOBARBİTAL	92.72 ± 35.23	

Antiepileptik ilaç kullanan hastalar monoterapi ve politerapi olmak üzere iki grup olarak karşılaştırıldığında her iki grup arasında QTC dispersiyonları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi. Politerapi alan hastalarda QTC dispersiyonu diğer gruba göre daha uzun izlendi. Literatüre bakıldığında kullanılmakta olan antiepileptik ilaca ek yeni bir antiepileptik ilaç başlandığında eklenen her antiepileptik ilacın kardiyak otonomiye bozduğu görülmektedir. Çalışmamızda politerapi alan hasta popülasyonu kısıtlı sayıda olması nedeni ile bu konuda daha kapsamlı bir çalışma yapılması gerekmektedir.

5)TARTIŞMA

Epilepsi çocukluk çağında en sık görülen nörolojik hastalık grubunu oluşturur. Epilepsi nöbeti beyinde bir grup serebral nöronun anormal, ani ve aşırı miktarda aktivasyonuna bağlı kendini sınırlayan geçici bulgu ve /veya semptomların ortaya çıkmasıdır. (1)

Epilepsi nöbetleri santral otonomik alanları etkileyerek iktal, interiktal ve postiktal dönemde otonomik yanıtlar oluşturur. Epilepsi hastalarında kardiyak otonomik bozuklukları ve bunların kardiyovasküler etkileri; hayatı tehdit eden aritmilerden ani kardiyak ölümlere kadar geniş bir yelpazede izlenebilir. (32, 33) Kardiyovasküler fonksiyon bozuklukları çok çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmış subkortikal ve kortikal otonomik merkezlerden kaynaklı impulslarla otonomik aktivitenin artışı bu fonksiyon bozukluğundan sorumlu gösterilmiştir. (45,49,53) Amigdala ve nöbet potansiyeli olan yapı da direkt olarak medulla oblongatadaki otonomik bölgelerle ilişkilidir ve hayvan deneylerinde benzer yapıların aktivasyonunun kardiyovasküler etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Nöbet aktivitesinde epileptik deşarjlar korteks ve talamusa yayılır. Talamik stimulasyonla indüklenen kardiyovasküler etkilerin hipotalamus aracılığı ile olduğu söylenmiş ve yapılan çalışmalar nöbetler esnasında Hipotalamik aktivasyon olduğunu destekler niteliktedir.(65,66,67) Bunun dışından lateral hipotalamik stimulasyonun hiperventilasyona yol açarak (Gellman ve arkadaşları) ve presinaptik hipotalamik bölgedeki elektriksel ve kimyasal stimulasyonla yanıt olarak kalp hızında azalma (Sevoz ve arkadaşları) olduğu diğer tartışmalı mekanizmalar arasındadır.(55,123)

Epilepsi hastalarında genel popülasyona göre mortalite çok daha yüksektir. Ölüm sebepleri epilepsiden bağımsız altta yatan kronik hastalıktan iktal dönemde görülen kazalar ve doğrudan iktal değişikliklere kadar geniş bir aralıkta sıralanabilir. Epilepsi hastalarında beklenmeyen ölüm (SUDEP) diğer popülasyonlara göre daha sık görülmekte ve epilepsi içindeki ölümlerin %17 sinden sorumlu tutulmaktadır. SUDEP aynı zamanda epilepsi ile ilişkili ölümlerin başında gelmektedir. (33) Bu denli yüksek mortaliteye neden

olması nedeni ile epilepsi hastalarında SUDEP son yıllarda dikkat çekici olmaktadır. SUDEP patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup kardiyak, solunumsal, otonomik ve beyin sapına ilişkin 4 temel patolojinin neden olabileceği üzerinde durulmaktadır. (124) farelerde yapılan bir çalışmada melatonin sekresyonunda azalmanın fetal kardiyak aritmiden kan basıncı değişikliği ve hatta asistoliye kadar ilerleyen kardiyak değişikliklere sebep olduğu öne sürülmüştür ve bu etkinin melatoninin endojen doğal antikonvülzan olmasına bağlanmıştır. (128,129) Bu çalışma santral sinir sistemi aracılığı ile kalbin modülasyonuna sebep olabileceği ve SUDEP patofizyolojisinde yer alabileceği görüşünü desteklemektedir. Yapılan bir diğer çalışmada hayvanlarda status epileptikus indüklenmesi sonucu bazı hayvanların öldüğü ancak iktal dönemde aritmi saptanmadığı, ölen grupta hipoventilasyon olduğu saptanmıştır. (130) Bu çalışmada postiktal ve iktal dönemde solunum depresyonu, hipoventilasyon veya apnenin SUDEP'e sebep olabileceği görüşünü desteklemektedir. (97) Perikiktal dönemde oluşan solunum depresyonu sekonder kardiyak yetmezlik ve hatta ani kardiyak ölümle sonlanabilir. SUDEP patofizyolojisinde kalp hızı değişkenliğinin üzerinde son yıllarda çokça durulmaktadır. Kalp hızı sinoatriyal nodun otonom sinir sistemi tarafından modülasyonu ile düzenlenmektedir. (84) Kalp hızı değişkenliğinin azalması, kardiyak repolarizasyon değişiklikleri kardiyak mortalite ve ani kardiyak ölüm ile ilişkili bulunmuştur. (97) Elektrokardiyografide (EKG) kardiyak repolarizasyon anormallikleri QT intervalinde uzama veya kısalma ya da QT dispersiyonunda değişiklik olarak değerlendirilmektedir. Artmış QT dispersiyonunun ciddi disritmi ve ani kardiyak ölüm riskini önceden belirlemede yararlı olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Epileptik hastalarda kardiyovasküler değişiklikleri tetikleyen birçok faktör bulunmuştur. Bunlar içerisinde antiepileptik ilaç kullanımı, kontrol altında tutulamayan tekrarlayan epilepsi nöbetleri, genç yaşta olmak, politerapi, erkek cinsiyet, konjenital nörolojik defisit, 10 yıldan uzun süredir epilepsi hastalığı bulunması sayılmaktadır. (33)

Antiepileptik ilaçların SUDEP etkisi de hala tartışma konusudur. Karbamazepin ve lamotrijinin SUDEP'te rol oynayabileceği ve karbamazepinin otonomik fonksiyonları değiştirebileceği ileri sürülmektedir. (125) Antiepileptik ilaçların nasıl SUDEP'e sebep olduğu hakkında çeşitli hipotezler sunulmuş ancak net bir sebebe varılamamıştır. Karbamazepinin voltaj kapılı sodyum kanallarını inhibe ederek atriyoventriküler blok yapabileceği, lamotrojinin kardiyak potasyum iyon akımını etkileyerek uzun QT sendromu ile ilişkili olabileceği Danielsson ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir.

Literatürde epilepsi hastalarında QT intervalleri hakkında farklı veriler bulunmaktadır. 75 epilepsi hastası ile yapılan bir çalışmada hastalara ait EKG'de QT intervallerinde anlamlı bir değişkenlik bulmazken, kontrol grubuna göre epilepsi hastalarında daha sık anormal EKG bulgusu ve hızlı ventriküler yanıtı kalp hızlarının olduğu Drake ve arkadaşları tarafından vurgulanmıştır. (127) Teh ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 70 epilepsi hastası sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve QT intervali epilepsi hastalarında daha kısa bulunmuştur. Her iki çalışmanın ortak özelliği hastaların monoterapi kullanmış olması ve QT intervalinin antiepileptik ilaç açısından farklılıklarına değinilmemiş olmasıdır.

Antiepileptik ilaç kullanan Epilepsi hastalarında ilaçların kardiyak etkilerini QTC dispersiyonu ile öngörmeyi planlayan bu araştırmamızda otonomik kardiyovasküler değişiklikleri de tetikleyen parametreleri ve bunların QTC dispersiyonu üzerine etkisini de inceledik. QTC dispersiyon değişikliğini yaş, cinsiyet, hastalık süresi, nöbet tipi, antiepileptik ilaç kullanımı, ilaç kullanım süresi ve tedavi rejimi ile ilişkisini irdledik. Ayrıca nöbet etiyolojisini açıklayabilmek ve etiyolojiye neden olan sebebin otonomik kardiyak etkilenmeye etkisini tartışabilmek için doğum öyküsü, yenidoğan yoğun bakımda yatış öyküsü, sarılık öyküsü ve akrabalık sorgulandı. Çalışmaya dahil edilen bütün epilepsi hastalarının EKG kayıtları incelendi ve kalp hızına göre QTC dispersiyonları hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özelliklerine bakıldığında cinsiyet ile QTC dispersiyonu arasında anlamlı fark görülmedi. Ancak

literatüre bakıldığında erkek cinsiyette kardiyovasküler kız cinsiyete oranla daha sık görülmektedir. (33) ailede epilepsi hastalığı QTC dispersiyonunda değişiklik yapmazken ebeveynleri arasında kan bağı olan hastalarda QTC dispersiyonu istatistiksel açıdan anlamlı uzun bulunmuştur. (Tablo7) literatüre bakıldığında Devinsky ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise uzun QT sendromunda genetik yatkınlığın olduğu ve bununla birlikte bazı genetik kökenli epilepsi hastalarında da genetik anormalliğin kardiyak ritim bozukluğuna yatkınlık oluşturduğunu öngörmüşlerdir. (122) Bizim çalışmamız da bu öneriyi destekler niteliktedir.

Yapılan çalışmalarda jeneralize nöbet türlerinde kardiyak otonomik etkilenme diğer nöbet tiplerine göre daha fazla görülmektedir. (33) Bizim çalışmamızda İLEA 2017 sınıflamasına göre yapılan nöbet tiplendirmesinde nöbet tipleri arasında QTCd anlamlı bir fark göstermedi ancak jeneralize nöbet tipinde QTC dispersiyonunun diğer nöbet tiplerine göre daha uzun olduğu görüldü. (Tablo 9)

Antiepileptik ilaç kullanımının Epilepsi hastalarında kardiyak etkilenmeden koruyucu olduğu öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda antiepileptik ilaç kullanmayan hastalarda, ilaç kullanan hastalara göre QTCd daha uzun bulundu ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi. Çalışmamızda istatistiksel açıdan fark bulunamamış olması antiepileptik ilaç kullanmayan hasta grubunun daha küçük bir popülasyon olmasına bağlanabilir.

Antiepileptik ilaçların QTC dispersiyonuna etkisi ile ilgili literatürde yeterince veri bulunmamakla birlikte QTC dispersiyonunda sağlıklı kontrol gruplarına göre normal, kısa veya uzun olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Antiepileptik ilaçlar etkilerini iyon kanalları üzerinden gösterir. (120) Lotufo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada antiepileptik ilaç kullanan epilepsi hastalarında, sempatovagal aktivitenin yüksek sempatik aktivite yönünde olduğu gösterilmiştir. (121) Bizim çalışmamızda ise antiepileptik ilaç kullanan hasta popülasyonuna bakıldığında 2 yıldan daha az süredir ilaç kullanan epilepsi hastalarında QTC dispersiyonu 2 yıldan daha fazla süredir ilaç kullanan epilepsi hastalarına göre daha kısa görülmektedir

ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Antiepileptik ilaç kullanımı epilepsi hastalarında SUDEP açısından koruyucu görülmektedir ancak uzun süreli antiepileptik ilaç kullanımı da kardiyak otonomiye etkileyerek ani kardiyak ölüme sebep olabilmektedir. Bizim çalışmamızda da 2 yıldan uzun süredir antiepileptik ilaç kullanan hastaların QTC dispersiyonlarındaki istatistiksel açıdan anlamlı uzun çıkmış olması bu teoriyi desteklemektedir. Sonuç olarak hangi ilacı kullandığına bakılmaksızın antiepileptik ilaç kullanan epilepsi hastalarının rutin kontrollerinde detaylı kardiyolojik muayenelerinin yapılmasını ve EKG görüntülemelerinin görölmesini önermekteyiz.

Antiepileptik ilaçlardan fenitoin, fenobarbital ve sodyum valproat kullanan epilepsi hastalarının olgu çalışmasında herhangi bir ilacın SUDEP'e daha sık neden olduğuna dair sonuç gösterilememiştir. (102) Farklı çalışmalarda fenitoinin QT uzamasına ve AV blok yaptığı, karbamazepin sempatik tonus artışı ve AV blokta yavaşlama yaptığı, sodyum valproatın QTC dispersiyonunda kısalma yaptığı gösterilmiştir. (102, 131)

Bizim çalışmamızda hastaların %36,7 'si levetresetam, %37,8 i sodyum valproat (VPA) ve %13,3 lakozomid kullanmaktaydılar. Hastaların %10 u levetresetam ve sodyum valproat kombinasyonu, %2,2 si levetresetam ve fenobarbital kombinasyonu ilaç kullanmaktaydı. Bu 5 ilaç tedavisi kendi arasında incelendiğinde QTC dispersiyonları birbirlerinden istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı değildi. (Tablo 10) Monoterapi ve multiterapi antiepileptik tedavi kullanımları kendi aralarında değerlendirildiğinde de QTC dispersiyonları açısından anlamlı fark görölmedi. Yeni nesil antiepileptik ilaç olan lakozamidi kullanan hastalardaki QTC dispersiyonu diğer tedavi rejimlerine göre daha kısa olması dikkat çekicidir. Yeni nesil antiepileptik ilaçların kardiyak otonomiye değıştirmeden etki ettiğini gösteren çalışmalar yayınlamaktadır. Bizim çalışmamızdaki bu veri de bu hipoteze bağlanabilir. Ancak çalışmamızdaki lakozomid kullanan hasta sayısı yüzdeki az olması neden ile (%13,3) daha geniş popölasyonda ve hasta sayısında yapılan çalışmalarla değeriendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda 2 yıldan uzun süreli antiepileptik ilaç kullanımında QTC dispersiyonunda uzama görülmekte ve böylelikle kardiyak otonomide patoloji öngörülmektedir. Bu nedenle epilepsi hastalarının düzenli kardiyak muayenelerinin yapılmasını ve elektrokardiyografi kontrollerinin planlanması gerektiğini öneriyoruz. Anne baba arasında akrabalık olan epilepsi hastalarında QTC dispersiyonu daha uzun bulunmuştur. Bu tür hasta grubunda tıpkı epilepsi hastalığı gibi hücre düzeyinde iyon kanallarındaki patoloji sonucu meydana gelen uzun QT sendromları da muhakkak akılda tutulmalıdır. Birçok uzun QT sendromlu hasta uzun süre epilepsi tanısı ile izlenebilmekte ve sonradan epilepsi hastalığına dönebilmektedir. Bu durum tekrarlayan aritmi ataklarına ve ortak iyon kanallarındaki bozukluğa bağlanmıştır. Önerimiz bu hastalarda da kontrollerinde EKG kontrolleri yapılması ve QTC dispersiyonu bakılması yönündedir. Çalışmamızın düşük sayıda popülasyonda bakılması, yeni nesil antiepileptik ilaç alan hasta sayısının az olması ve farklı tedavi protokolleri arasındaki sayı korale olmaması sebebi ile daha geniş kapsamlı yeni çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

6) SONUÇLAR:

1) Ebeveynleri arasında kan bağı olan hastalarda QTC dispersiyonu istatistiksel açıdan anlamlı uzun bulunmuştur. Bu durum epilepsi ile sık karışan genetik geçişli uzun QT sendromlarını akılda tutmamız gerektiğini göstermektedir. Tıpkı epilepsi gibi uzun QT sendromunda da iyon kanallarında patoloji görülmektedir. Birçok uzun QT sendromlu hasta uzun süre epilepsi tanısı ile izlenebilmekte ve sonradan epilepsi hastalığına dönebilmektedir. Bu durum tekrarlayan aritmi ataklarına ve ortak iyon kanallarındaki bozukluğa bağlanmıştır. Bu sebeple epilepsi tanısı konulan ve akrabalık öyküsü olan çocuklarda EKG ve QTC dispersiyonunun bakılmasını öneriyoruz.

2) Bizim çalışmamızda İLEA 2017 sınıflamasına göre yapılan nöbet tiplendirmesinde nöbet tipleri arasında QTCd anlamlı bir fark göstermedi ancak jeneralize nöbet tiplerinde QTC dispersiyonunun diğer nöbet tiplerine göre daha uzun olduğu görüldü.

3) Çalışmamızda antiepileptik ilaç kullanmayan hastalarda, ilaç kullanan hastalara göre QTCd daha uzun bulundu ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi. Çalışmamızda istatistiksel açıdan fark bulunamamış olması antiepileptik ilaç kullanmayan hasta grubunun daha küçük bir popülasyon olmasına bağlanabilir.

4) Antiepileptik ilaç kullanan hasta popülasyonuna bakıldığında ise 2 yıldan daha az süredir ilaç kullanan epilepsi hastalarında QTC dispersiyonu 2 yıldan daha fazla süredir ilaç kullanan epilepsi hastalarına göre daha kısa görülmektedir ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç uzun süreli ilaç kullanımlarında kardiyak aritmilere sebep olma riski açısından

dikkat çekicidir. Rutin kontrollerinde hangi antiepileptik ilaç kullandığına bakılmaksızın kardiyovasküler sistem muayenesi yapılması ve EKG ve QTC dispersiyonu bakılmasını önermekteyiz.

5)İlaç kullanan epilepsi hastalarında arasında (levetresetam, sodyum valproat, lakozomid, levetresetam ve sodyum valproat kombinasyonu, levetresetam ve fenobarbital kombinasyonu) istatistiksel açıdan anlamlı QTCd farkı gözlenmedi. Ancak lakozomid kullanan hastalarda QTC süresinin ve QTCd diğer ilaç kullanan hastalara göre daha kısa olması dikkat çekicidir. Bu da yeni nesil antiepileptik ilaç olan lakozomidin kardiyak otonomiyi değiştirmeden etki edebileceği düşüncesini destekler niteliktedir.

7) ÖZET

Epilepsi hastalığı çocukluk çağında bilinen en sık nörolojik hastalık grubunu oluşturur. Epilepsi nöbetleri santral otonomik alanları etkileyerek iktal, interiktal ve postiktal dönemlerde kardiyovasküler ve diğer otonomik yanıtlara neden olabilir. Bunun sonucunda epileptik hastalarda otonom fonksiyon bozukluğu ve bu durumun kalp üzerindeki olumsuz etkileri hayatı tehdit edici tablolara ve hatta kardiyak aritmilere ve kardiyak ani ölümlere sebep olabilir. (2)

Epilepsiden kaynaklanan ölümlerin %12-17 sinden ani kardiyak ölüm sorumlu tutulmaktadır. (3) Epilepsi hastalarında ani kardiyak ölüm (SUDEP) diğer popülasyonlara göre daha sık görülmekte ve epilepsi içindeki ölümlerin %17 sinden sorumlu tutulmaktadır. SUDEP aynı zamanda epilepsi ile ilişkili ölümlerin başında gelmektedir. (33) Bu denli yüksek mortaliteye neden olması nedeni ile epilepsi hastalarında SUDEP son yıllarda dikkat çekici olmaktadır.

Kalp hızı değişkenliğinin azalması, kardiyak repolarizasyon değişiklikleri kardiyak mortalite ve ani kardiyak ölüm ile ilişkili bulunmuştur. (97) Elektrokardiyografide (EKG) kardiyak repolarizasyon anormallikleri QT intervalinde uzama veya kısalma ya da QT dispersiyonunda değişiklik olarak değerlendirilmektedir. Artmış QT dispersiyonunun ciddi disritmi ve ani kardiyak ölüm riskini önceden belirlemede yararlı olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Literatürde yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında QT intervali kısa bulunmuştur. Buna karşın yapılan diğer çalışmalarda ise QT intervalinde anlamlı bir değişiklik saptanmazken sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık anormal EKG bulgusu saptanmıştır.

Antiepileptik ilaç kullanımının da QTC dispersiyonu ve QT intervali üzerinde etili olduğu öne sürülmüştür. Ancak monoterapi antiepileptik ilaç kullanan epilepsi hastaları sağlıklı gruplarla karşılaştırılmış olup birden fazla

antiepileptik ilaç kullanımı ile EKG değışikliğı arasındaki bilgiler kısıtlıdır. Biz de çalışmamızda epilepsi hastalarının EKG kayıtlarını inceleyerek QTC dispersiyonları hesapladık. İlaç alan hastaların almayanlara göre ve yine ilaç alan hastaların kendi içinde ilaç tedavilerine göre QTC dispersiyonlarını karşılaştırdık.

Hastanemiz çocuk nöroloji polikliniğine 1 yıl süreyle başvuran başvuran 96 epilepsi hastası ve EKG kayıtları incelendi. Cinsiyeti, doğum haftası, doğum tipi, yenidoğan yoğun bakım servisinde yatma öyküsü ile QTC dispersiyonu arasında ilişki gözlenmedi. Ebeveynleri arasında akrabalık öyküsü olan epilepsi tanılı çocuklarda QTC dispersiyonu istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde uzun bulundu. Bu durum epilepsi hastalarında ailesel geçişli uzun QT sendromlara dikkat edilmesi açısından dikkat çekiciydi. Antiepileptik ilaç kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında QTC dispersiyonu anlamlı fark göstermedi. Ancak antiepileptik ilaç kullanımı 2 yıldan uzun süreli olduğunda QTC dispersiyonunda istatistiksel açıdan QTC dispersiyonunun uzun olduğu sonucuna varıldı. İlaç grupları tek tek incelendiğinde QTC dispersiyonlarında fark gözlenmedi. Yeni nesil antiepileptik ilaç olan lakozomid tedavisi alan epilepsi tanılı çocuklarda diğer tedavilere göre QTC dispersiyonunun daha kısa olması dikkat çekiciydi. Monoterapi ve politerapi alan hastalar birbirleri ile karşılaştırıldığında QTC dispersiyonları istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi.

Sonuç olarak epilepsi hastalarında ani kardiyak ölümü öngörmede QTC dispersiyonu basit, ulaşılabilir ve etkili bir yöntemdir. Kontrollere gelen epilepsi tanılı çocuklarda rutin kardiyolojik muayenelerinin yapılması ve EKG görülmesi önerilmektedir. Antiepileptik ilaç kullanan hastalarda kullandığı ilaç fark etmeksizin kardiyoloji muayenelerine daha dikkat edilmesi gerektiği ilaç kullanım süresi uzadıkça kardiyak otonomide oluşabilecek patolojiler göz ardı edilmemelidir.

8) İNGİLİZCE ÖZET

Epilepsy disease is the most common group of neurological diseases known in childhood. Epilepsy seizures can affect central autonomic areas, causing cardiovascular and other autonomic responses in the ictal, interictal and postictal periods. As a result, autonomic dysfunction in the epileptic patients and its negative effects on the heart may cause life-threatening pictures and even cardiac arrhythmias and cardiac sudden death. Sudden cardiac death is blamed for 12-17% of deaths caused by epilepsy. Sudden cardiac death (SUDEP) is more common in epilepsy patients than in other populations and is responsible for 17% of deaths in epilepsy. SUDEP is also one of the leading deaths associated with epilepsy. Due to its high mortality, SUDEP has been remarkable in patients with epilepsy in recent years.

Reduced heart rate variability, cardiac repolarization changes were associated with cardiac mortality and sudden cardiac death. In electrocardiography (ECG), cardiac repolarization abnormalities are considered as prolongation or shortening in the QT interval or a change in QT dispersion. It has been shown in studies that increased QT dispersion may be useful in predetermining serious dysrhythmia and risk of sudden cardiac death. However, in other studies, there was no significant change in the QT interval, while abnormal ECG findings were found more frequently than the healthy control group. It has been suggested that the use of antiepileptic drugs is also effective on the QTC dispersion and the QT interval.

However, epilepsy patients using monotherapy antiepileptic drugs were compared with healthy groups, and the information between the use of more than one antiepileptic drug and ECG change is limited. In our study, we examined the ECG records of epilepsy patients and calculated the QTC

dispersions. We compared the QTC dispersions of the patients who received the drug compared to those who did not and the patients who received the drug according to their medication.

96 epilepsy patients admitted to the pediatric neurology outpatient clinic for 1 year and their ECG records were examined. There was no relationship between gender, gestation week, birth type, neonatal intensive care hospitalization history and QTC dispersion. QTC dispersion was found statistically significantly longer in children with epilepsy who had a family history of consanguinity. This situation was remarkable in terms of attention to long QT syndromes with familial transition in epilepsy patients. Compared to patients using antiepileptic drugs and those not using QTC dispersion did not show a significant difference. However, when antiepileptic drug use is longer than 2 years, it is concluded that QTC dispersion is statistically long in QTC dispersion. When the drug groups were examined one by one, no difference was observed in QTC dispersions. It was noteworthy that children diagnosed with epilepsy who received lacosomide therapy, a new generation antiepileptic drug, had a shorter QTC dispersion than other treatments. When patients receiving monotherapy and polytherapy were compared with each other, QTC dispersions were not statistically significant.

As a result, QTC dispersion is a simple, accessible and effective method in predicting sudden cardiac death in epilepsy patients. Routine cardiological examinations and ECG are recommended in children diagnosed with epilepsy. Regardless of the medication used in patients using antiepileptic drugs, more attention should be paid to the cardiology examinations.

9) KAYNAKLAR

- 1) Bora, S., Yeni, S. N., & Gürses, C. (2008). Epilepsi. s: 707-734, 1. Basım, Nobel Tıp kitapevleri, İstanbul
- 2) Moseley B, Bateman L, Millichap JJ, Wirrell E, Panayiotopoulos CP. Autonomic epileptic seizures, autonomic effects of seizures, and SUDEP. *Epilepsy Behav* 2013;26:375-385.
- 3) Sevcencu C, Struijk JJ. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:725-737.
- 4) Leutmezer F, Schernthaner C, Lurger S, Pötzelberger K, Baumgartner C. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia* 2003;44: 348-354.
- 5) Shawn L. Massa, Orrin Devinsky, "Epilepsy and Behavior: A Brief History" *Epilepsy & Behavior* 1, pp. 27, 2000.
- 6) Francisco M.B. Germiniani, Ma C. Crippa, Eduardo R. Pereira, Carlos Silvado, Luciano de Paola, "Epilepsy Across Space and Time : From Ancient History to Current Beliefs- A Brief Rewiew" *Journal Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 10 (4) pp. 229, 2004.
- 7) Anna Vanzan, Francesco Paladin, "Epilepsy and Persian Culture: An Overview", *Epilepsia* 33(6) pp 1057-1064, 1992.
- 8) WILSON JVK, REYNOLDS EH, Translation and Analysis of Cuneiform Text Forming Part Of Babylonian Treatise on Epilepsy. *Medical History*, 34, pp. 185-198, 1990.
- 9) Berg, AT. Berkovic, SF. Brodie, MJ. Buchhalter, J. Cross, JH. van Emde Boas, W. Engel, J. French, J. Glauser, TA. Mathern, GW. Moshe, SL. Nordli, D. Plouin, P. Scheffer, IE. (2010). Revised terminology and concepts for

organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005- 2009. *Epilepsia*, 5, 676-685.

10) Olafsson E, Hauser WA, Ludvigsson P, ve ark. Incidence and prevalence of epilepsy in rural Iceland. *Epilepsia*, 1996;37:951-955.

11) de Bittencourt PR, Adamolekun B, Bharucha N, ve ark. Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia*, 1996;37:1121-1127.

12) Karaagaç N, Yeni SN, Senocak M, et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia*, 1999;40:637-42.

13) Epidemiology and genetics of epilepsy. *Neurologic clinics* 1994;12:15-29. 65 kaynak The School of Public Health, University of Texas, Houston TexasYrd Doç Dr Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD

14) Williams H, Lesser RP, Lesser T. The Epilepsies. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds), *Neurology in clinical practice* (3rd ed). Butterworth- Heinemann, Woburn 2000, pp 1745-77.

15) Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:522–530.

16) Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği. Çocuk Nörolojisi. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık, 2006: 317-399.

17) Swaiman KS, Ashwal S, Ferriero DM. *Pediatric Neurology Principles and Practice*. New York: Mosby Press, 2005: 989-1181.

18) Stroink H, Donselaar CA. Interrater agreement of the diagnosis and classification of a first seizure in childhood. The Dutch of Epilepsy in Childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 241-245.

- 19) Pedley TA. Goldman :Cecil Textbook of Medicine, 21st edition, 2000;2:2151-2162.
- 20) Stafstrom CE. The pathophysiology of epileptic seizures. A primer for pediatricians. Pediatrics in review. 1998;19(10):342-351.
- 21) Goetz CG, Pappert EJ. Textbook of Clinical Neurology. 1st edition, 1999;2:1064- 1132.
- 22) Bradler WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in clinical practice. 3th edition, 2000;2:1745-1779.
- 23) Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D; Medical Research Council MESS Study Group. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epi- lepsy and single seizures: a randomised controlled trial. Lancet 2005;365(9476):2007 13.
- 24) Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. Neurology 1991;41(7):965-72
- 25) Leone MA, Solari A, Beghi E; FIRST Group. Treatment of the first tonic-clonic seizure does not affect long-term remission of epi- lepsy. Neurology 2006;67(12):2227-9.
- 26) Conway JM, Kriel RL, Birnbaum AK. Antiepileptic drug therapy in children. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, editors. Pediat- ric Neurology. 4th ed. Philadelphia: Mosby Inc.; 2006. p. 1105-30.
- 27) Panayiotopoulos CD. Principles of therapy in the epilepsies. In: Panayiotopoulos CD, editor. Epileptic syndromes and their tre- atment. 2nd ed. London: Springer; 2007. p. 155-84.
- 28) Perucca E. Treatment of epilepsy in developing countries. BMJ 2007;334(7605):1175-6.
- 29) Braunvald E, Zipes DP, Libby P. Textbook of cardiovascular medicine. 6th edition, 2000;1:679-684, 726-727.

- 30) Crumrine PK. Antiepileptic drug selection in pediatric epilepsy. J Child Neurol 2002;17 Suppl 2:2S2-2S8.
- 31) Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2006;47(7):1094-120.
- 32) Van Buren JM. Some autonomic concomitant of ictal automatism: a study of temporal lobe attacks. Brain. 1958;81(4):505-28.
- 33) Hughes JR. A review of sudden unexpected death in epilepsy: prediction of patients at risk. Epilepsy Behav 2009;14(2):280–7.
- 34) Devinsky O, Perrine K, Theodore WH. (1994) Interictal autonomic nervous system function in patients with epilepsy. Epilepsia 35:199–204.
- 35) Jackson JH, Beevor CE. Case of tumor of the right temporo-sphenoidal lobe, bearing on the localization of the sense of smell and on the interpretation of a particular variety of epilepsy. Brain.1989;12:346.
- 36) Gastaut H. So-called psychomotor and temporal epilepsy: a critical study. Epilepsia.1953,2:59-76.
- 37) White PT, Grant P, Moiser J, Craig A. Changes in cerebral dynamics associated with seizures. Neurology. Apr 1961;11(4)Pt 1:354-61.
- 38) Marshall DW, Westmoreland BF, Sharbrough FW. Ictal tachycardia during temporal lobe seizures. Mayo Clin Proc. Jul 1983;58(7):443-6.
- 39) Erickson T. Cardiac activity during epileptic seizure. Arch Neurol Psych. 1939;41:51118.
- 40) Krump JE, Gerardy W. Polygraphic observations in petit mal attacks. Electroenceph Clin Neurophysiol. 1959;11:609-610.

- 41) Bogacz J, Yanicelli E. Vegetative phenomenon in petit mal epilepsy. *World Neurol.* 1962;3:195-208.
- 42) Gastaut H, Broughton R. Epileptic seizures: clinical features and pathophysiology. In: Gastaut H, Broughton R, eds. *Epileptic Seizures*. Springfield, Ill: Charles C Thomas; 1972:28.
- 43) Leutmezer F, Schernthaner C, Lurger S, Potzelberger K, Baumgartner C. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia*, 2003;44:348- 354.
- 44) Nei M, Ho RT, Sperling MR. EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2000;41:542–8.
- 45) Sevcenku C, Struijk Johannes J. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. *Epilepsia*, 2010 (*):1-13.
- 46) Smaje JC, Davidson C, Teasdale GM. (1987) Sino-atrial arrest due to temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 50:112-113.
- 47) Rocamora R, Kurthen M, Lickfett L, et al. Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. *Epilepsia*, 2003;44:179-185.
- 48) Reeves AL, Nollet KE, Klass DW, Sharbrough FW, So EL. The ictal bradycardia syndrome. *Epilepsia*. 1996;37(10):983-7.
- 49) Baumgartner C, Lurger S, Leutmezer F. Autonomic symptoms during epileptic seizures. *Epileptic Disord*, 2001;3:103–116.
- 50) Wittling W, Block A, Genzel S, Schweiger E. Hemisphere asymmetry in parasympathetic control of the heart. *Neuropsychologia*, 1998;36:461–468.
- 51) Ansakorpi H, Korpelainen JT, Huikuri HV, Tolonen U, Myllyla VV, Isojarvi JI. (2002) Heart rate dynamics in refractory and well controlled temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72:26-30.

52) Tinuper P, Bisulli F, Cerullo A, Carcangiu R, Marini C, Pierangeli G, Cortelli P. (2001) Ictal bradycardia in partial epileptic seizures:

Autonomic investigation in three cases and literature review. *Brain*, 124:2361-2371.

53) Novak V, Reeves AL, Novak P, Low PA, Sharbrough FW. (1999) Time frequency mapping of R-R interval during complex partial seizures of temporal lobe origin. *J Auton Nerv Syst*, 77:195-202.

54) Goodman JH, Homan RW, Crawford IL. (1990) Kindled seizures elevate blood pressure and induce cardiac arrhythmias. *Epilepsia*, 31:489–495.

55) Sevoz-Couche C, Comet MA, Bernard JF, Hamon M, Laguzzi R. (2006) Cardiac baroreflex facilitation evoked by hypothalamus and prefrontal cortex stimulation: role of the nucleus tractus solitarius 5-HT_{2A} receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 291:R1007-R1015.

56) Ansakorpi H, Korpelainen JT, Suominen K, Tolonen U, Myllyla VV, Iso-jarvi JI. (2000) Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 41:42–47.

57) Britton JW, Ghearing GR, Benarroch EE, Cascino GD. (2006) The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. *Epilepsia* 47:737–744.

58) Cechetto DF, Chen SJ. (1990) Subcortical sites mediating sympathetic responses from insular cortex in rats. *Am J Physiol* 258:R245–R255.

59) Devinsky O. (2004) Effects of Seizures on Autonomic and Cardiovascular Function. *Epilepsy Curr* 4:43–46.

60) Druschky A, Hilz MJ, Hopp P, Platsch G, Radespiel-Troger M, Druschky K, Kuwert T, Stefan H, Neundorfer B. (2001) Interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by [(123)I] metaiodobenzylguanidine-SPECT. *Brain* 124:2372–2382.

- 61) El-Sayed HL, Kotby AA, Tomoum HY, El-Hadidi ES, El Behery SE, El-Ganzory AM. (2007) Non-invasive assessment of cardioregulatory autonomic functions in children with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 115:377–384.
- 62) Ferri R, Curzi-Dascalova L, Arzimanoglou A, Bourgeois M, Beaud C, Nunes ML, Elia M, Musumeci SA, Tripodi M. (2002) Heart rate variability during sleep in children with partial epilepsy. *J Sleep Res* 11:153–160.
- 64) Garcia M, D’Giano C, Estelles S, Leiguarda R, Rabinowicz A. (2001) Ictal tachycardia: its discriminating potential between temporal and extra-temporal seizure foci. *Seizure* 10:415–419.
- 65) Harnod T, Yang CC, Hsin YL, Shieh KR, Wang PJ, Kuo TB. (2008) Heart rate variability in children with refractory generalized epilepsy. *Seizure* 17:297–302.
- 66) Leutmezer F, Schernthaner C, Lurger S, Potzelberger K, Baumgartner C. (2003) Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia* 44:348–354.
- 67) Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. (2004) A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol* 37(Suppl):81–90.
- 68) Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. (2004) A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol* 37(Suppl):81–90.
- 69) Nei M, Ho RT, Sperling MR. (2000) EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. *Epilepsia* 41:542–548.
- 70) Opherk C, Coromilas J, Hirsch LJ. (2002) Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. *Epilepsy Res* 52:117–127.
- 71) Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. (1992) Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 42:1727–1732.

- 72) Persson H, Ericson M, Tomson T. (2007a) Heart rate variability in patients with untreated epilepsy. *Seizure* 16:504–508.
- 73) Sevoz-Couche C, Comet MA, Bernard JF, Hamon M, Laguzzi R. (2006) Cardiac baroreflex facilitation evoked by hypothalamus and prefrontal cortex stimulation: role of the nucleus tractus solitarius 5-HT_{2A} receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291:R1007–R1015.
- 74) Tigaran S, Molgaard H, McClelland R, Dam M, Jaffe AS. (2003) Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients. *Neurology* 60:492–495.
- 75) Tinuper P, Bisulli F, Cerullo A, Carcangiu R, Marini C, Pierangeli G, Cortelli P. (2001) Ictal bradycardia in partial epileptic seizures: Autonomic investigation in three cases and literature review. *Brain* 124:2361– 2371.
- 76) Novak V, Reeves AL, Novak P, Low PA, Sharbrough FW. (1999) Time frequency mapping of R-R interval during complex partial seizures of temporal lobe origin. *J Auton Nerv Syst*, 77:195-202.
- 77) Smaje JC, Davidson C, Teasdale GM. (1987) Sino-atrial arrest due to temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 50:112-113.
- 78) Ronkainen E, Ansakorpi H, Huikuri HV, Myllylä VV, Isojärvi JT and Korpelainen JT. Suppressed circadian heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology Neurosurg Psychiatry*, 2005;76:752-86.
- 79) Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*, 1991;32:429-45.
- 80) Kenneback G, Ericson M, Tomson T, et al. Changes in arrhythmia profile and heart rate variability during abrupt withdrawal of antiepileptic drugs: implications for sudden death. *Seizure*, 1997;6:369–75.
- 81) Tomson T, Ericson M, Ihrman C and Lindblad LE. Heart rate variability in with epilepsy. *Epilepsy Research*, 1998;30:77-83.

- 82) Ryvlin P, Montavont A, Kahane P. (2006) Sudden unexpected death in epilepsy: from mechanisms to prevention. *Curr Opin Neurol*, 19:194-199.
- 83) Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. (2008) Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol*, 7:1021-1031
- 84) Stein, P.K., Bosner, M.S., Kleiger, R.F., et al., 1994. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am. Heart J.* 127, 420-424.
- 85) Zijlmans M, Flanagan D, Gotman J. (2002) Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: prevalence and definition of an objective clinical sign. *Epilepsia* 43:847–854.
- 86) Tomson T, Kenneback G. (1997) Arrhythmia, Heart Rate Variability, and Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 38:s48–s51.
- 87) Ronkainen E, Korpelainen JT, Heikkinen E, Myllylä VV, Huikuri HV, Isojarvi JI. (2006) Cardiac autonomic control in patients with refractory epilepsy before and during vagus nerve stimulation treatment: a one- year follow-up study. *Epilepsia* 47:556–562.
- 88) LaRoche SM, Helmers SL. (2004) The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA* 291:605–614.
- 89) Kenneback G, Bergfeldt L, Vallin H, Tomson T, Edhag O. (1991) Electrophysiologic effects and clinical hazards of carbamazepine treatment for neurologic disorders in patients with abnormalities of the cardiac conduction system. *Am Heart J* 121:1421–1429.
- 90) Walczak TS, Leppik IE, D’Amelio M, Rarick J, So E, Ahman P, et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 2001;56(4):519–25.
- 91) Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia* 1997;38:6–8.

- 92) JF. United States perspective on definitions and classifications. *Epilepsia* 1997;38(11 Suppl):9–12
- 93) Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2012;53(2):227–33
- 94) Gürses C. SUDEP-Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2012;5(1):52–5.
- 95) Glasscock E, Yoo JW, Chen TT, Klassen TL, Noebels JL. Kv1.1 potassium channel deficiency reveals brain-driven cardiac dysfunction as a candidate mechanism for sudden unexplained death in epilepsy. *J Neurosci* 2010;30(15):5167–75.
- 96) Schimpf R, Borggrefe M, Wolpert C. Clinical and molecular genetics of the short QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2008;23(3):192–8.
- 97) Massey CA, Sowers LP, Dlouhy BJ, Richerson GB. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: the pathway to prevention. *Nat Rev Neurol* 2014;10(5):271–82.
- 98) Seyal M, Pascual F, Lee CY, Li CS, Bateman LM. Seizure-related cardiac repolarization abnormalities are associated with ictal hypoxemia. *Epilepsia* 2011;52(11):2105–11.
- 99) Bateman LM, Li CS, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. *Brain* 2008;131(Pt 12):3239–45.
- 100) Jeppesen J, Fuglsang-Frederiksen A, Brugada R, Pedersen B, Rubboli G, Johansen P, et al. Heart rate variability analysis indicates preictal parasympathetic overdrive preceding seizure-induced cardiac dysrhythmias leading to sudden unexpected death in a patient with epilepsy. *Epilepsia* 2014

- 101) Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lhatoo S, Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol* 2016;15(10):1075–88.
- 102) Lathers CM, Schraeder PL, Weiner FL. Synchronization of cardiac autonomic neural discharge with epileptogenic activity: the lockstep phenomenon. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;67(3):247–59
- 103) Acciavatti T, Martinotti G, Corbo M, Cinosi E, Lupi M, Ricci F, et al. Psychotropic drugs and ventricular repolarisation: The effects on QT interval, T-peak to T-end interval and QT dispersion. *J Psychopharmacol* 2017;31(4):453–60.
- 104) Uçak D. Elektrokardiyografi. İkinci Baskı, 1991:1-210.
- 105) Guyton A.C. Textbook of Medical Physiology. 7th edition, 1989;1:151-174, 217- 296.
- 106) Surawicz B, Knebel SB. Long QT: good, bad or indifferent? *J Am Coll Cardiol* 1984;4:398-413
- 107) Morganroth J. A symposium: Prolong QT interval. *Am J Cardiol* 1993;23:1B-3B.
- 108) Umetani K, Komori S, Ishihara T, Sawanobori T, Kohno I, Ljiri H, Tamura K. Relation between QT interval dispersion and heart rate. *Am J Cardiol* 1999;84(1):1135-1137
- 109: Rosen MR, Legato MJ. Repolarization: physiological and structural determinants and pathophysiological chances. *Eur Heart J* 1985;6(suppl D):3-14.
- 110) Day CP, MrComb JM, J.Campbell : reduction in QT dispersion by sotalol following myocardial infaction *eur heart* 1991;12:423-7

111) Ozerkan F', Kayıkçıoğlu M, Zoghi M, ve ark: Koroner Arter hastalığının değişik formlarında QT dispersiyonu. XIV Ulusal Kardiyoloji Kongresi özet kitabı. 1998; 319A

112) Aksoy M, Hobikoglu G. Gürsürü M ve ark: Kararsız anjının risk değerlendirmesinde QT dispersiyonu :Klinik takip ,troponin T ve sintigrafik venlerle korelasyonu. Türk Kardiyoloji Dem Art 1999; 27: 20-5

113) Hii JTY, Wyse DG. Gillis AM, Duff hJ, Solylo M.A. Mitchell LB: Prceordial QT interval dispersionas a marker of torades de pointes. Disparate effects of Class Ia antiarrhthmic drugs ans amiodarone. Circulatioin 1992: 86:1376-82

114) Macfarlane PW,McLaughlin SC. Rodger JC influence of lead selection and population on automated measurements of QT dispersion. Circulatin 1998: 98: 2160-7

115) Osada M, Tanaka Y, Komai T, et al: Coronary arte- rial involvement and QT dispersion in Kawasaki disease. Am J Cardiol 1999; 84: 466-8

116)akalin F. Tirtir A, Yilmaz Y. Increased QT dispersion in epileptic children.Acta Pediatrica 2003;92:916-920

117) S.J. tavernor, S.W. brown, R.M.E . tavernor & C . gifford electrocardiograph qt lengthening associated withepileptiform eeg dischargesma role in suddenunexplained death in epilepsy? seizure 1996; 5:79-83

118)Donahue LM¹, Coates PW, Lee VH, Ippensen DC, Arze SE, Poduslo SE. The cardiac sodium channel mRNA is expressed in the developing and adult rat and human brain. 2000 Dec 29;887(2):335-43.

119) TongJ.F.PottsJ.F.RochelleJ.M.SeldinM.F.AgnewW.S. A Single B1 Subunit Mapped to Mouse Chromosome 7 May Be a Common Component of Na Channel Isoforms from Brain, Skeletal Muscle and Heart15 September 1993, Pages 679-685

120) The potential for QT prolongation by antiepileptic drugs in children. Kwon S1, Lee S, Hyun M, Choe BH, Kim Y, Park W, Cho Y. 2004 Feb;30(2):99-101.

121) Lotufo PA, Valiengo L, Benseñor IM, Brunoni AR. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2012;53(2):272–82.

122) Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lhatoo S, Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol* 2016;15(10):1075–88.

123) Gellman MD, Schneiderman N, Wallach JH, LeBlanc W. (1981) Cardiovascular responses elicited by hypothalamic stimulation in rabbits reveal a mediolateral organization. *J Auton Nerv Syst*, 4:301–317.

124) Gürses C. SUDEP-Epilepsi Hastalarında Ani Beklenmedik Ölüm. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2012;5(1):52–5

125) Timmings PL. Sudden unexpected death in epilepsy: is carbamazepine implicated? *Seizure* 1998;7(4):289–91.

126) Danielsson BR, Lansdell K, Patmore L, Tomson T. Effects of the antiepileptic drugs lamotrigine, topiramate and gabapentin on hERG potassium currents. *Epilepsy Res* 2005;63(1):17–25.

127) Drake ME, Reider CR, Kay A. Electrocardiography in epilepsy patients without cardiac symptoms. *Seizure* 1993;2(1):63-5.

128) Persinger MA, Psych C. Sudden unexpected death in epileptics following sudden, intense, increase in geomagnetic activity: prevalence of effect and potential mechanisms. *Int J Biometeorol*, 1995;38:180-7.

129) Scorza FA, Colugnati DB, Arida RM, et al. Cardiovascular protective effect of melatonin in sudden unexpected death in epilepsy: a hypothesis. *Med Hypoth* 2008;70:605-9.

130) Johnston SC, Horn JK, Valente J, et al. The role of hypoventilation in a sheep model of epileptic sudden death. *Ann Neurol*, 1995;37:531-7.

131) Is valproate promising in cardiac fatal arrhythmias? Comparison of P- and Q-wave dispersion in bipolar affective patients on valproate or lithium–valproate maintenance therapy with healthy controls Kurt E, Emul M, ozbulut O, Guler O, Erdur F, Sağlam H, Gecici O *Psychopharmacol* 2009;23(3):328–33.