



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

PLAZMA ELEKTROLİT DÜZEYLERİNİN NÖBET TANISINDA PREDİKTİF DEĞERLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. AYDANUR AKBABA

DÜZCE, 2025



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

PLAZMA ELEKTROLİT DÜZEYLERİNİN NÖBET TANISINDA PREDİKTİF DEĞERLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. AYDANUR AKBABA

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MEHMET CİHAT DEMİR

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ ERDİNÇ ŞENGÜLDÜR

DÜZCE, 2025

TEŞEKKÜR

Başta tez danışmanım olan, tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, tez sürecimde de yardım ve destğini esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr. Mehmet Cihat DEMİR'e; Tezimin her aşamasına en az benim kadar emek veren, tüm sorularımı güler yüzüyle yanıtlayan, beni motive eden, tanışmaktan ve birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum yardımcı tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Erdiç ŞENGÜLDÜR'e;

Asistanlığım boyunca tıbbi bilgi ve becerisi ile bana çok şey katan, varlığı ile güven veren, her konuda kapısını çalabildiğim, üzerimde büyük emeği olan saygıdeğer hocam Doç.Dr.Hasan SULTANOĞLU'na; Hocam olarak çok sevdiğim, saygı duyduğum, öte yandan bir abi gibi gördüğüm, hem mesleki hem hayata dair birçok şeyi konuşabildiğim, odasının hatta evinin kapısının bana her zaman açık olduğunu bildiğim değerli hocam Doç.Dr.Mustafa BOĞAN'a;

Eğitimim boyunca tecrübeleri ve bilgisi ile bana yol gösteren, öğretme sabrı ve şevki hiç azalmayan, uzun ve keyifli vizitleri ile nöbetlerde bizi yalnız bırakmayan saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Salih KARAKOYUN' a teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Burada tanıştığım, birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, yeri bende her zaman ayrı olacak değerli arkadaşlarım Dr. Hatice GÜLDAL, Dr. Ceren KARAKEÇİLİ ve Dr. Meltem KAMILOĞLU'na tüm güzel anılarımız için teşekkür ederim.

Yıllardır bıkmadan her konuda yardımına koşan, hakkını ödeyemem dediğim canım arkadaşım Dr. Metehan ÖZEN'e; yine asistanlık eğitimimde tanıştığım, acil servisi benim için çekilebilir kılan değerli arkadaşlarım Dr. Murat TAŞDEMİR, Dr. Yasin Haydar YARTAŞI, Dr. Kudret SELKİ, Dr. Ekin Ayberk FİYAKALI, Dr. Emre ERDEM, Dr. Sertuğ ÖZTAŞ, Dr. Muhammed Semih NERGİS'e ve birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Başta Ziya İLHAN, Veysel AKSOY, Yunus NUROVA, Pınar SEVİNÇ ve Buse ALKAN olmak üzere asistanlığım boyunca beraber çalıştığım, tecrübe ve bilgileri ile bana çok şey katan, yardımlarını esirgemeyen değerli hemşire arkadaşlarıma ve diğer yardımcı sağlık personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Düzce'deki ailem dediğim, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, çok sevdiğim arkadaşlarım Yasin ve Merve YEŞİLYURT'a her şey için çok teşekkür ederim; iyi ki yollarımız kesişmiş...

Son olarak; çocukluğumdan beri eğitimimi her şeyin önüne koyan, elinden gelenin hep fazlasını yapan, stresli ve yoğun günlerimde en büyük yardımcım olan, hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım anneme; bugüne kadar bir dediğimi iki etmeyen, bana hep güvenen, her zaman arkamda olduğunu bildiğim babama; arkadaşım, sırdaşım,destekçim canım kardeşime; beni sevgiyle, özenle büyüten, bugün yanımda olmasalar da benimle gurur duyduklarını bildiğim, çok özlediğim anneannem, babaannem ve büyükbababama ve de hayatıma girdiğinden beri beni çok mutlu eden, canımdan çok sevdiğim kedim Duman'a teşekkürü borç bilirim...

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, acil servise bilinç kaybı ile başvuran erişkin hastalarda plazma elektrolit düzeyleri ve biyokimyasal parametrelerin nöbet tanısındaki prediktif değerini araştırmaktır.

Yöntem: Retrospektif ve tek merkezli bu çalışma, 01 Ocak 2021 – 01 Ocak 2024 tarihleri arasında üçüncü basamak bir üniversite hastanesinin acil servisine başvuran ve senkop/bayılma (R55), konvülsiyon (R56), inme (I61) veya serebrovasküler hastalık (I67) tanısı alan 1816 erişkin hastayı kapsamaktadır. Hastalar nöbet geçiren (n=418) ve geçirmeyen (n=1398) olarak iki grupta değerlendirildi. Demografik veriler, elektrolit düzeyleri, laktat, kreatin kinaz ve ürik asit değerleri karşılaştırıldı. Risk analizi, lojistik regresyon ve ROC eğrisi analizleri uygulandı.

Bulgular: Nöbet geçiren hastalar, nöbet geçirmeyenlere kıyasla daha gençti (56 [35–71] vs. 68 [53–78], $p<0,001$). Laktat düzeyi (3,30 [1,90–6,50] vs. 2,00 [1,50–2,70], $p<0,001$) ve kreatin kinaz nöbet grubunda daha yüksekti. Elektrolit bozuklukları açısından hipokalsemi, hiperkalsemi, hipofosfatemi, hiperfosfatemi ve hiperürisemi nöbetlerle ilişkili bulunurken, hiperkloremi nöbet geçirme ile ters orantılı olarak saptandı. Çok değişkenli regresyon analizinde yalnızca laktat bağımsız prediktör olarak öne çıktı (OR: 1,383, %95 CI: 1,280–1,494; $p<0,001$). ROC analizinde laktat en yüksek ayırt edici güce sahip parametreydi (AUC=0,705). Regresyon modelinin genel AUC değeri 0,720 idi.

Sonuç: Acil serviste bilinç kaybı ile başvuran hastalarda laktat düzeyleri, nöbet tanısında güçlü bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Elektrolit bozuklukları bazı alt gruplarda nöbetle ilişkili olmakla birlikte, çok değişkenli analizlerde bağımsız prediktör değillerdir. Bulgular, klinik pratikte laktat ölçümünün nöbet tanısında değerli bir destek aracı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Nöbet, Elektrolit Dengesizlikleri, Laktat, Acil Servis, Biyobelirteç

ABSTRACT

Aim: To evaluate the predictive value of plasma electrolyte levels and biochemical parameters in diagnosing seizures among adult patients presenting to the emergency department (ED) with loss of consciousness.

Methods: This retrospective, single-center study included 1816 adult patients admitted to the ED of a tertiary university hospital between January 1, 2021, and January 1, 2024, with diagnoses of syncope (R55), convulsion (R56), stroke (I61), or cerebrovascular disease (I67). Patients were divided into seizure (n=418) and non-seizure (n=1398) groups. Demographic features, electrolyte levels, lactate, creatine kinase, and uric acid values were compared. Risk analysis, logistic regression, and ROC curve analyses were performed.

Results: Seizure patients were younger than non-seizure patients (56 [35–71] vs. 68 [53–78], $p<0.001$). Lactate (3.30 [1.90–6.50] vs. 2.00 [1.50–2.70], $p<0.001$) and creatine kinase levels were significantly higher in the seizure group. With respect to electrolyte disorders, hypocalcemia, hypercalcemia, hypophosphatemia, hyperphosphatemia, and hyperuricemia were found to be associated with seizures, whereas hyperchloremia was identified as inversely related to seizure occurrence (OR: 1.383, 95% CI: 1.280–1.494; $p<0.001$). Lactate had the highest discriminatory power in ROC analysis (AUC=0.705). The overall regression model achieved an AUC of 0.720.

Conclusion: Elevated lactate levels serve as a strong biomarker for seizure diagnosis in ED patients presenting with loss of consciousness. Although several electrolyte disturbances were associated with seizures in univariate analysis, none remained independent predictors. These findings suggest that lactate measurement may provide valuable diagnostic support in clinical practice.

Keywords: Seizure, Electrolyte Disturbances, Lactate, Emergency Department, Biomarker

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Epilepsinin yaş gruplarına göre etiyolojisi

Tablo 2. Akut semptomatik nöbetleri tetikleyebilen ilaçlar

Tablo 3. Jeneralize nöbetlerin başlangıç tiplerine göre sınıflandırılması

Tablo 4. İnflamatuvar mediyatörlerin kan-beyin bariyeri ve epileptogenez üzerindeki etkileri

Tablo 5. Konvulsif status epileptikus yönetimi

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri ve nöbet geçirme tanısına göre karşılaştırmalı analizleri

Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen hastaların komorbid hastalıkları

Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen hastaların acil serviste aldıkları tanılar

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen hastaların beyin BT görüntülemesi bulguları

Tablo 10. Çalışmaya dahil edilen hastaların beyin difüzyon MRI görüntülemesi bulguları

Tablo 11. Çalışmaya dahil edilen hastalarda tespit edilen elektrolit bozukluklarının oranı ve nöbet geçiren/geçirmeyen gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 12. Elektrolit bozukluklarının nöbet gelişimi açısından risk analizi.

Tablo 13. Univaryant analizlerde nöbet geçiren ve geçirmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren parametrelerin regresyon analizleri.

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Çalışmaya alınan hastaların elektrolit ve ürik asit düzeylerinin nöbet tanısı açısından ROC analizi.

Şekil 2. Univaryant analizlerde nöbet geçiren ve geçirmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler ile oluşturulan regresyon modelinin ROC analizi.



KISALTMALAR

AS:	Acil Servis
ASH:	Acil Sağlık Hizmetleri
EEG:	Elektroensefalogram
PNES:	Psikojen Non-Epileptik Nöbet
ILAE:	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
CK:	Kreatin Kinaz
ROC:	Receiver Operating Characteristic
AUC:	Area Under the Curve
OR:	Odds Ratio
CI:	Confidence Interval
GKS:	Glasgow Koma Skalası
EKG:	Elektrokardiyogram
SSS:	Santral Sinir Sistemi
IL-1 β :	Interlökin-1 beta
TNF- α :	Tümör Nekroz Faktörü alfa
IL-6:	Interlökin-6
PGE2:	Prostaglandin E2
KBB:	Kan-Beyin Bariyeri
NMDA:	N-Metil-D-Aspartat
GABA:	Gamma-Aminobütirik Asit
JME:	Juvenil Miyoklonik Epilepsi
SSPE:	Subakut Sklerozan Panensefalit

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	3
ÖZET	4
ABSTRACT.....	5
TABLO LİSTESİ.....	6
ŞEKİL LİSTESİ	7
KISALTMALAR	8
İÇİNDEKİLER.....	9
1. GİRİŞ.....	11
2. GENEL BİLGİLER.....	13
2.1. NÖBET EPİDEMİYOLOJİSİ VE TANIMI.....	13
2.2. EPİLEPSİNİN TARİHÇESİ.....	13
2.3. EPİLEPSİ VE NÖBET ETİYOLOJİSİ.....	15
2.3.1. Yaş Gruplarına Göre Epilepsi.....	15
2.3.2. Epilepsi Ve Genetik.....	15
2.3.3. Akut Semptomatik Nöbet (Tetiklenmiş Nöbet).....	16
2.3.4. Epilepsi (Provoke Edilmemiş Nöbet).....	21
2.4. EPİLEPSİNİN SINIFLANDIRILMASI	22
ILAE 2017'ye göre epileptik nöbet sınıflaması şu şekilde özetlenebilir (9, 31, 37):.....	25
2.4.1. Fokal Başlangıçlı Nöbetler	27
2.4.2. Jeneralize Başlangıçlı Nöbetler	27
2.4.3. Başlangıçlı Bilinmeyen Nöbetler.....	31
2.4.4. Sınıflandırılmayan Nöbetler	31
2.5. EPİLEPSİNİN PATOFİZYOLOJİSİ	31
2.6. EPİLEPSİDE KLİNİK VE TANISAL DEĞERLENDİRME	34
2.6.1. Laboratuvar Tetkikleri.....	36
2.6.2. Elektroensefalografi (EEG).....	37
2.6.3. Nörogörüntüleme	38
2.6.4. Lomber Ponksiyon	39
2.7. STATUS EPİLEPTİCUS.....	40
2.8. EPİLEPSİ TEDAVİSİ.....	42
2.8.1. Karbamazepin.....	43
2.8.2. Levatirasetam	43
2.8.3. Fenitoin	44
2.8.4. Fenobarbital	44
2.8.5. Topiramat.....	45
2.8.6. Valproat.....	45
2.8.7. Lamotrijin.....	46
2.8.8. Gabapentin.....	46
2.8.9. Klonazepam	47
2.8.10. Status Epilepticus Tedavisi	47

2.9.FOSFOR METABOLİZMASI VE HİPOFOSFATEMİ	49
3.GEREÇ VE YÖNTEM	52
3.1.ÇALIŞMA ORTAMI VE TASARIMI	52
3.2.KATILIMCI SEÇİMİ VE ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	52
3.3.ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ VE GÜÇ ANALİZİ.....	53
3.4.VERİ ANALİZİ	53
4.BULGULAR	55
5.TARTIŞMA.....	66
6.LİMİTASYONLAR.....	71
7.SONUÇ	73
8.KAYNAKLAR.....	74

1. GİRİŞ

Acil müdahale gerektiren bir klinik tablo olan nöbet, acil servislere (AS) başvuruların önemli bir bölümünü oluşturur. Ulusal veriler nöbet/epilepsiyle ilişkili AS başvurularının ABD’de yılda yaklaşık 1–1,3 milyon düzeyinde seyrettiğini, yani tüm başvuruların kabaca yüzde 1’ini oluşturduğunu göstermektedir (1). Bu, sağlık sistemi üzerinde kayda değer bir iş yüküne işaret eder. Ayrıca şüpheli nöbetler, acil tıp zincirinin hastane öncesi ayağında da belirgindir: Acil sağlık hizmetlerinde (ASH) çağrılarının yaklaşık yüzde 3,3’ü şüpheli nöbet bildirimine dayanmaktadır (2). AS’ye ulaşan hastalarda hastaneye yatış oranları merkezler arasında değişmekle birlikte yaklaşık yüzde 15–25, bazı kohortlarda yüzde 30’un üzerine çıkabilmektedir (3).

Bununla birlikte, nöbet tanısını koymak her zaman kolay değildir. Olguların önemli bir kısmında olay AS’ye ulaştığında sonlanmış; tanı çoğu kez tanık anlatısına, fizik muayeneye ve ikincil ipuçlarına (dil ısırığı, inkontinans, postiktal konfüzyon gibi) dayanır. Elektroensefalogram (EEG) altın standart kabul edilse de acil koşullarda erişilebilirlik, zamanlama ve kayıt süresi sınırlıdır (4). Ayırıcı tanı spektrumu geniştir; senkop, hipoglisemi, hipoksi, toksik-metabolik bozukluklar, ilaç/alkol etkileri, kardiyak aritmiler ve serebrovasküler olaylar nöbeti klinik olarak taklit edebilir (4). Bu bağlamda, nöbet-senkop ve nöbet-diğer transient bilinç kaybı tablolarının ayrımı acil hekimliği için sık ve zor bir karardır.

Tanısal belirsizliği artıran bir diğer başlık psikojen non-epileptik nöbetlerdir (PNES). Güncel veriler, acil serviste “nöbet” başlığıyla değerlendirilen başvuruların yüzde 11–27’sini disosiyatif/PNES olgularının oluşturabildiğine işaret etmektedir (5). PNES’nin epilepsiyle karıştırılması gereksiz antiepileptik yüklemesi, uygunsuz yatış ve esas psikiyatrik/psikolojik bakımın gecikmesi gibi olumsuz sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle PNES-epileptik nöbet ayrımını kolaylaştıracak, acil ortamda uygulanabilir tanısal araçlara duyulan ihtiyaç sürmektedir.

Bu çerçevede, hızlı, erişilebilir ve tekrarlanabilir laboratuvar parametreleri klinik karar desteğinde öne çıkmaktadır. Postiktal dönemde serum laktatının dakikalar içinde yükselmesi, özellikle generalize tonik-klonik nöbetlerin senkoptan ayrımında umut verici bir biyobelirteç olarak rapor edilmiştir; bazı çalışmalarda laktatın kreatin kinazdan üstün ayırıcı değere sahip olduğu bildirilmiştir. Kreatin kinaz (CK) yoğun kas aktivitesini yansıtabilir ancak pik zamanlaması ve özgüllüğü değişkendir (6, 7). Literatürün

heterojenliği, tek bir belirteç yerine klinik bağlama entegre parametre panellerinin daha gerçekçi olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın amacı, acil servise bilinç kaybı ile başvuran erişkinlerde plazma elektrolit düzeyleri (sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, magnezyum, fosfor) ve biyokimyasal parametrelerin (özellikle laktat, kreatin kinaz, ürik asit) nöbet tanısını desteklemedeki prediktif gücünü değerlendirmektir. Böylece nöbet–yalancı nöbet ve nöbet–senkop ayırımına acil ortamda uygulanabilir, nesnel bir laboratuvar çerçevesi sunarak tanısal doğruluğu artırmak, gereksiz kaynak kullanımını azaltmak ve erken/doğru yönetimi kolaylaştırmak hedeflenmiştir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.NÖBET EPİDEMİYOLOJİSİ VE TANIMI

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin (ILAE) tanımına göre nöbet; beyindeki nöronların anormal, aşırı ve eş zamanlı olarak uyarılması sonucu ortaya çıkan, geçici belirti ve bulgular bütünüdür (8). Epilepsi ise tekrarlayan epileptik nöbetlerle karakterize klinik bir durumdur. Nörobiyolojik, bilişsel ve psikososyal sonuçlara yol açan, birden fazla risk faktörü barındıran, genetik alt yapısı da olabilen bir hastalık olarak ifade edilmektedir.

Epilepsi, toplumda en sık karşılaşılan nörolojik hastalıklardan biri olarak kabul edilir. Dünya genelinde yürütülen prevalans çalışmaları ile epilepsinin 1000 kişide ortalama 6.38 oranında görüldüğü tespit edilmiştir. İlk nöbetin çocukluk çağında ve yaşlılıkta ortaya çıkma ihtimali daha yüksektir (9). Epilepsi insidansının en yüksek olduğu grup 0-1 yaş çocuklar ve 60 yaşından büyük hastalardır (10). Cinsiyet grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte, epilepsi hastalığına erkeklerde daha sık rastlandığı belirtilmiştir (Erkek/Kadın oranı: 1.5-1.2). Türkiye'de yapılan çalışmalar, aktif epilepsi prevalansının 5.6/1000 ile 10.2/1000 arasında değiştiğini ortaya koymuştur (11). Öte yandan epilepsi tanısı olmaksızın toplumun %10'u hayatlarının bir döneminde nöbet geçirmektedir ve bu hastaların yarısından azında birden fazla nöbet görülür. Geçirilen bu nöbetlerin, epileptik nöbet olup olmadığının tanımlanması ve olası epilepsi sendromları ile ilişkisinin belirlenmesi gerekmektedir (9).

ILAE, 2014 yılında epilepsi tanımını güncellemiştir. Bu tanıma göre, epilepsi; 24 saatten uzun aralıklarla ortaya çıkan ve bilinen bir provoke edici faktörle (örneğin alkol, toksinler, ilaçlar veya metabolik bozukluklar) ilişkili olmayan, tekrarlayan nöbetlerin varlığıyla karakterizedir. Ayrıca, yalnızca tek bir nöbet geçirmiş ancak 10 yıl içinde %60 veya daha yüksek bir olasılıkla ikinci bir provoke olmamış nöbet geçirme riski bulunan bireyler ya da spesifik bir epileptik sendrom (örneğin juvenil miyoklonik epilepsi) tanısı alan kişiler de epilepsi hastası olarak kabul edilmektedir (9, 12).

2.2.EPİLEPSİNİN TARİHÇESİ

Epilepsi, insanlık tarihinin bilinen en eski hastalıklarından biri olup kökeni antik dönemlere kadar uzanmaktadır. Epileptik nöbete dair ilk tanıma, M.Ö. 2000 tarihli bir metinde rastlanmıştır. Mezopotamya bölgesinde bulunan ve Akad dilinde yazılmış olan

bu metinde, epilepsi benzeri semptomları olan bir hasta şu şekilde tarif edilmiştir: "Boynu sola dönük, elleri ayakları gergin, gözleri fal taşı gibi açık ve bilinci olmadan ağızından köpükler akıyor".

Tarih boyunca epilepsi, doğaüstü güçlerle ilişkilendirilmiş ve mistik bir hastalık olarak değerlendirilmiştir. Birçok batıl inanç ve tanrı ile açıklanmaya çalışılmıştır (13).

Epilepsinin doğaüstü nedenlerle meydana geldiği inancına yönelik ilk karşıt görüş, M.Ö. 400 dolaylarında sunulmuştur. Hipokrat'a atfedilen ve muhtemelen birden fazla hekim tarafından kaleme alınan Kutsal Hastalık Üzerine adlı eser, epilepsiyi dönemin mistik anlayışından ayırarak, günümüzde kabul gördüğü biçimde, beyinle ilişkili bir hastalık olarak tanımlamıştır (14).

Orta Çağ'da İbn-i Sina, El-Kânûn fi't-Tıbb adlı eserinde epilepsiyi beyin fonksiyonlarındaki bozukluklarla ilişkilendirmiştir. Bu kitabında, epilepsiye neden olan anormallikleri tanımlamış ve çeşitli tedavi yöntemleri önermiştir. İbn-i Sina'nın bu yaklaşımı, epilepsinin anlaşılmasında önemli bir adım olarak kabul edilmektedir (15).

Epilepsi terimi, Batı dünyasında günümüzdeki anlamına 18. ve 19. yüzyıllarda kavuşmuştur ve bu dönemde bilimsel temellere dayalı bir şekilde tanımlanmaya başlanmıştır. 19. yüzyılda epilepsiyi patofizyoloji ve yapısal özellikleriyle açıklamaya çalışan Hughlings Jackson, modern epileptolojinin kurucusu olarak kabul edilir (16).

Hans Berger, 1920'li yıllarda elektroensefalografi (EEG) alanındaki çalışmaların temelini atmıştır. Beynin elektriksel aktivitesinin kaydedilmesine olanak tanıyan bu teknik sayesinde, interiktal (nöbetler arası) ve postiktal (nöbet sonrası) EEG değişikliklerini ortaya koymuştur. Berger'in bu çalışmaları, epileptoloji ve nöroloji alanlarında önemli bir ilerleme sağlamakla kalmamış, aynı zamanda EEG'yi epilepsinin teşhisi ve anlaşılması açısından kritik bir araç haline getirmiştir (17).

1909 yılında kurulan Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE), epilepsi alanında dünya genelinde bilimsel gelişmelere yön veren temel kuruluşlardan biridir. ILAE, epilepsinin sınıflandırılmasına ilişkin ortak bir terminoloji geliştirmek ve tüm dünyada ortak bir bilimsel dilin kullanımını teşvik etmek amacıyla, zaman içerisinde sınıflama sistemlerinde çeşitli güncellemeler yapmıştır. 1969, 1981 ve 1989 yıllarında gerçekleştirilen sınıflama revizyonlarının ardından ILAE, 2010 yılında sınıflama

sistemini genişletmiş ve 2017’de güncel veriler doğrultusunda sınıflamaya son halini kazandırmıştır (18).

2.3.EPİLEPSİ VE NÖBET ETİYOLOJİSİ

2.3.1.Yaş Gruplarına Göre Epilepsi

Epilepsi olgularının çoğunda, hastalığın sebebi tam olarak bilinmemektedir. Tanımlanan nedenler hastaların yaş grubuna göre değişkenlik gösterebilmektedir. Epileptik nöbetler, mental retardasyon, santral sinir sistemi malformasyonları ve çeşitli konjenital anomalileri içerebilen bazı sendromların bir bileşeni olarak ortaya çıkabilmektedir (19).

Epilepsinin yaş gruplarına göre en sık nedenleri Tablo 1’de gösterilmiştir (12, 20):

Tablo 1: Epilepsinin yaş gruplarına göre etiyolojisi.

Yaş Grubu	En Sık Nedenler
Çocukluk Çağı	Beyin malformasyonları, kalıtsal sendromlar, perinatal hipoksik hasar, enfeksiyonlar, travma
Adölesan – Genç Erişkin	Kraniyal travmalar, Kalıtsal sendromlar, tümörler, enfeksiyon sekelleri
Orta Yaş	Serebrovasküler hastalıklar, travma, tümörler, yapısal lezyonlar
İleri Yaş	Serebrovasküler hastalıklar, demansla ilişkili epilepsiler, beyin tümörleri

2.3.2.Epilepsi Ve Genetik

Genetik faktörler, epilepsinin önemli etiyolojik bileşenlerinden biridir. Bu faktörler kalıtsal olabileceği gibi, bireyin kendisinde ortaya çıkan de novo mutasyonlar şeklinde de görülebilir. Özellikle son yıllarda hem hafif hem de ağır seyirli epilepsi olgularında artan sayıda de novo mutasyon tanımlanmıştır. Bu durum, aile öyküsü bulunmayan bireylerde de genetik temelli epilepsi gelişebileceğini göstermektedir.

Genetik mekanizmaların epilepsi gelişiminde rolü; iyon kanal fonksiyon bozuklukları, sinaptik iletimde aksaklıklar ve nöronal ağların anormal gelişimi üzerinden açıklanmaktadır.

Genetik mutasyonlarla ilişkili başlıca epilepsi sendromları şunlardır:

- Dravet sendromu (SCN1A mutasyonları): Çocuklukta başlayan, sık nöbetler ve gelişimsel gerilik ile seyreden nadir bir epilepsi formu.
- Lennox-Gastaut sendromu (çeşitli gen mutasyonları): Farklı nöbet tipleri, zihinsel gerilik ve tipik EEG bulguları ile karakterize kompleks bir sendrom.
- Angelman sendromu (UBE3A mutasyonları): Motor ve bilişsel gelişim geriliği, konuşma bozuklukları ve nöbetlerle ilişkili genetik bozukluk.
- Rett sendromu (MECP2 mutasyonları): Özellikle kız çocuklarında görülen, dil ve motor becerilerde kayıp, stereotipik el hareketleri ve epileptik nöbetlerle tanımlanan sendrom.
- Tüberöz skleroz kompleksi (TSC1 ve TSC2 mutasyonları): Epilepsinin yanı sıra deri lezyonları, beyin tümörleri ve bilişsel gerilik ile seyreden genetik bir bozukluk.
- Juvenil miyoklonik epilepsi (JME): Ergenlik döneminde başlayan, genetik yatkınlıkla ilişkili yaygın bir epilepsi tipi (21).

2.3.3.Akut Semptomatik Nöbet (Tetiklenmiş Nöbet)

Bir hastada ilk kez ortaya çıkan nöbetin değerlendirilmesindeki temel amaç, nöbetin sistemik bir durumdan mı yoksa santral sinir sistemi (SSS) patolojisine bağlı olarak mı geliştiğini ayırt etmektir. Bu değerlendirmenin ikinci hedefi ise, olayın akut semptomatik bir nöbet mi yoksa yineleyici epileptik nöbetlerin ilk klinik bulgusu mu olduğunu belirlemektir. Yapılacak bu ayırım, hastanın gelecekte yeniden nöbet geçirme riskini öngörmeyi, antiepileptik tedaviye başlanıp başlanmayacağına karar verilmesini ve varsa altta yatan etiyolojiye yönelik uygun tedavi yaklaşımlarının planlanmasını sağlayacaktır (9).

ILAE tarafından, kafa travması, serebrovasküler olaylar, inflamatuvar hastalıklar, santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları, SSS tümörleri, intrakraniyal cerrahi girişimler, metabolik ya da toksik etkenler gibi belirli durumlarla ilişkili olarak ortaya çıkan nöbetler *akut semptomatik nöbet* olarak tanımlanmaktadır (9). Bu nöbetler, altta yatan

tanımlanabilir ve geçici bir tetikleyiciye bağılı olarak gelişmeleri ve genellikle tekrarlama eğiliminde olmamalarıyla epilepsiden ayırt edilir. Bununla birlikte, epilepsi tanısı almış bireylerde de akut semptomatik olaylar nöbeti tetikleyebilir. Akut semptomatik nöbetler, hastalığın erken döneminde izlenen, genellikle tekrarlayıcı olmayan ve sürekli antiepileptik tedavi gerektirmeyen; bazı vakalarda ise kısa süreli tedavi ile kontrol altına alınabilen atakları kapsar. Bu nöbetler; fokal, bilateral tonik-klonik ya da status epileptikus şeklinde seyredebilir.

Akut semptomatik nöbetler ile süre arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, klinik uygulamalarda belirtilen zaman aralıklarının genellikle subjektif temellere dayandığı görülmektedir. Bununla birlikte, bu nöbetlerin akut hasarı izleyen yaklaşık 1 ila 2 haftalık bir dönem içerisinde ortaya çıkma eğiliminde olduğu kabul edilmektedir.

Bu bağlamda:

- İnme, kafa travması ve hipoksik ensefalopati sonrası gelişen nöbetler genellikle ilk 1–2 hafta içinde gözlenir.
- Enfeksiyöz veya enflamatuvar santral sinir sistemi patolojilerinin neden olduğu nöbetler hastalığın aktif fazında ortaya çıkar.
- Ciddi metabolik bozukluklar söz konusu olduğunda nöbetler çoğunlukla ilk 24 saat içerisinde meydana gelir.
- Alkol yoksunluk sendromunda ise nöbetler, son alkol alımını takiben 7 ila 48 saatlik süre içinde görülür.

Akut semptomatik nöbetlerin ana sebepleri; akut inme (%16), travmatik beyin hasarı (%15), SSS enfeksiyonu (%15), ilaçlar, alkol ve madde kullanımı (%14), elektrolit ve metabolik bozukluklar (%9), ensefalopati (%5) ve eklampsidir (%2) (22).

Akut semptomatik ya da uyarılmış nöbetlerde, ilerleyen dönemde uyarılmamış (spontan) nöbet gelişme riski, büyük ölçüde altta yatan etiyolojiye bağılı olarak değişkenlik göstermektedir. Örneğin, metabolik bozukluklara bağılı gelişen nöbetlerde 10 yıllık izlemde spontan nöbet gelişme olasılığı yaklaşık %10,8 olarak bildirilirken, bu oran inme öyküsü olan bireylerde %33'e kadar yükselmektedir (22).

Erişkin bireylerde ilk nöbetin ardından nöbetlerin yinleme olasılığı çeşitli klinik ve paraklinik faktörlerle ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda aşağıdaki durumların nöbet tekrarı riskini anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir:

1. **Uzak semptomatik etiyoloji varlığı:** Travmatik beyin hasarı, inme, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, perinatal dönemdeki beyin hasarları, serebral palsi ve kognitif gelişim geriliği gibi durumlar bu gruba dâhil edilmektedir.
2. **Elektroensefalografi (EEG)** bulgularında epileptiform anomali saptanması.
3. **Nörogörüntüleme yöntemleri** ile potansiyel epileptojenik bir yapısal lezyonun varlığının gösterilmesi.
4. **Noktürnal (uyku sırasında) nöbet** öyküsünün bulunması.

Ayrıca, fokal nöbetlerin varlığı ve nörolojik muayenede patolojik bulguların saptanması da nöbet tekrarı açısından risk oluşturur. Bu bulgular, genellikle altta yatan yapısal beyin lezyonları ile ilişkili olabileceğinden tekrarlayıcı nöbet olasılığını artırmaktadır (22).

Akut semptomatik nöbet tanımına uyan olgularda ise nöbetin klinik sunumu prognoz açısından belirleyicidir. Örneğin, status epileptikus ile başvuran hastalarda daha yüksek oranda (%41) epilepsiye ilerleme riski bulunurken, tek nöbet ile başvuranlarda bu oran %13'tür. Status epileptikusun yaşamı tehdit eden bir durum olması nedeniyle, bu hastalarda tedaviye başlama kararı genellikle daha erken verilmektedir (22).

İnme sonrası gelişen nöbetlerde, nöbetin zamanlaması klinik seyri belirlemede önemli rol oynar. İlk 7 gün içinde ortaya çıkan nöbetlerin tekrarlama riski %33 olarak bildirilmektedir. Buna karşın, 7 günden sonra başlayan nöbetlerin tekrarlama riski %71,5'e kadar çıkmaktadır. Bu nedenle, inme sonrası geç dönemde tek nöbet geçiren ve özellikle ileri yaş grubunda yer alan bireylerde; tekrarlayan nöbetlere bağlı düşme, kırık ve immobilizasyon gibi komplikasyonlar göz önüne alınarak antiepileptik tedaviye başlanması uygun olabilir (22).

Yaş, cinsiyet ve ailede epilepsi öyküsü gibi faktörler, nöbet tekrarlama riskini anlamlı düzeyde etkilememektedir (22).

2.3.3.1.Akut İnme

Akut inme, özellikle ileri yaş grubundaki bireylerde, akut semptomatik nöbetlerin en sık görülen nedenlerinden biridir. Geçici iskemik ataklar da dahil olmak üzere akut inme olgularının yaklaşık %3 ila %9’unda nöbet geliştiği bildirilmektedir. Lober hemorajiler, yaygın infarkt alanları, kortikal tutulumun eşlik ettiği iskemiler ve hiperglisemi varlığı, akut inme sonrası nöbet gelişimini artıran başlıca risk faktörleri arasında yer alır. İskemik inmeyi takip eden nöbetler genellikle ilk 48 saat içerisinde ortaya çıkarken, subaraknoid kanamalarda ise bu süre birkaç saat gibi daha kısa bir zaman dilimini kapsayabilir (23).

2.3.3.2.Travma Ve Diğer İntrakranial Lezyonlar

Subdural hematoma, hipertansif ensefalopati, hipoksik-iskemik beyin hasarı, akut kafa travması ve intrakraniyal enfeksiyonlar gibi çeşitli santral sinir sistemi patolojileri nöbet gelişimine zemin hazırlayabilir. Özellikle kafa travması, akut semptomatik nöbetlerin önemli bir etiyolojik faktörü olup, olguların yaklaşık %4 ila %17’sinden sorumlu tutulmaktadır (24).

2.3.3.3.Metabolik Bozukluklar

Metabolik bozukluklar, özellikle ileri yaş grubundaki bireylerde, akut semptomatik nöbetlerin yaklaşık %6 ila %30’undan sorumludur. Metabolik bozukluklar her yaşta nöbet riskini artırabilirken, yaşlı bireylerde bu risk eşlik eden kronik hastalıkların sıklığı, polifarmasi ve komplikasyonlara yatkınlık gibi faktörler nedeniyle belirgin şekilde artmaktadır. Özellikle hiponatremi, hipoglisemi, hiperglisemi, üremik ensefalopati ve hepatik ensefalopati, akut semptomatik nöbetlerin önde gelen metabolik tetikleyicileri olarak kabul edilmektedir (25).

2.3.3.4.İlaçlar Ve Alkol

İlaçlar ve madde kötüye kullanımı, akut semptomatik nöbetlerin yaklaşık %10’undan sorumlu tutulmaktadır. Farklı farmakolojik ajanlar, nöbet eşiğini düşürerek nöbet gelişme riskini artırabilir (Bkz. Tablo 2). Özellikle yaşlı bireyler; azalmış ilaç eliminasyonu, çoklu ilaç kullanımı ve nörotoksik etkilere karşı artmış duyarlılık nedeniyle bu risk grubundan daha belirgin şekilde etkilenmektedir. Ayrıca, alkol, benzodiazepinler ve barbitüratlar gibi santral sinir sistemini etkileyen maddelerin ani kesilmesi ya da kronik kötüye kullanımı da nöbet gelişimini kolaylaştıran önemli faktörler arasında yer almaktadır (26, 27).

Tablo 2: Akut Semptomatik Nöbetleri Tetikleyebilen İlaçlar (28-30).

İlaç Grubu	Örnek İlaçlar	Mekanizma / Açıklama
Trisiklik antidepressanlar	Amitriptilin, Klomipramin	GABA antagonist etkisi, nörotransmitter dengesinde bozulma
Antipsikotikler	Klozapin, Olanzapin, Ketiapin, Haloperidol	Dopamin blokajı ve GABA inhibisyonu üzerinden nöbet eşiğini düşürebilir
Antibiyotikler / Antimikrobiyaller	Penisilin, İmipenem, Siprofloksasin, İzoniazid, Metronidazol, Lindan	GABA antagonizması, sinaptik iletimi bozma
Analjezikler / Opioidler	Tramadol, Meperidin, Pentazosin, Fentanil	Serotonin artışı, santral uyarı
Antihistaminikler	Difenhidramin, Hidroksizin	Santral sinir sistemi üzerine uyarıcı etkiler
Anestezikler	Propofol, Enfluran, İzofluran	GABA dengesi ve sinir iletiminde değişiklik
Santral sinir sistemi uyarıcıları	Amfetamin, Metilfenidat	Nöronal uyarılabilirliği artırır
Kemoterapi ajanları	Siklofosfamid, İfosfamid, Klorambusil	Nörotoksik etkiler
Bağıışıklık baskılayıcılar	Siklosporin, Takrolimus	Sinir sisteminde toksik birikim

Diğer antidepresanlar	Bupropion	Nöbet eşiğini belirgin biçimde düşürebilir
Antiepileptikler (ters etkiyle)	Benzodiazepinler (ani kesilme), Karbamazepin (doz aşımı)	Rebound uyarı artışı ve toksik doz etkisiyle nöbet riski

2.3.4.Epilepsi (Provoke Edilmemiş Nöbet)

Provoke edilmemiş nöbet terimi; önceden mevcut bir beyin lezyonu ya da ilerleyici bir merkezi sinir sistemi hastalığıyla ilişkili olabilen ya da bazı durumlarda altta yatan etiyolojik bir nedenin saptanamadığı nöbetleri ifade eder. Bu tür nöbetlerin tekrarlama olasılığı kişisel risk faktörlerine bağlı olarak değişmekle birlikte, erişkin hastaların yaklaşık üçte birinde, ilk provoke edilmemiş nöbetin ardından beş yıl içinde ikinci bir nöbet görülmektedir (9).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği tarafından 2014 yılında yapılan güncel tanıma göre, bir bireye epilepsi tanısı konulabilmesi için aşağıdaki kriterlerden en az birinin karşılanması gerekmektedir:

1. En az iki adet, 24 saatten uzun aralıklarla ortaya çıkan provoke edilmemiş (kendiliğinden) nöbetin varlığı,
2. Tek bir provoke edilmemiş nöbetin ardından, 10 yıl içerisinde ikinci bir nöbetin ortaya çıkma olasılığının yüksek (%60'tan fazla) olduğunun öngörülmesi – bu oran, iki nöbet sonrası tekrarlama riskine benzerdir,
3. Epilepsi ile ilişkili olduğu bilinen bir sendromun tanısının konulmuş olması (çoğu zaman çocukluk döneminde saptanır).

Ayrıca, epilepsi tanısı konmuş bir birey, en az 10 yıl boyunca nöbet geçirmemiş ve bu sürenin son 5 yılında antiepileptik ilaç kullanmamışsa, artık epilepsi hastası olarak değerlendirilmemektedir (12).

ILAE, epilepsinin etiyolojisini altı ana başlık altında kategorize etmiştir. Bu sınıflama, klinik tanı sürecinde epilepsinin nedenini daha doğru bir şekilde belirlemeyi ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını kolaylaştırmayı amaçlamaktadır. Söz konusu etiyolojik kategoriler şu şekildedir:

1. **Yapısal:** Beyin görüntüleme yöntemleriyle saptanabilen, nöbet oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülen anatomik bozukluklarla ilişkili epilepsilerdir. Kortikal displaziler, anevrizmalar, travmatik beyin hasarı ya da inme sonrası gelişen lezyonlar yapısal epilepsilere örnek gösterilebilir.
2. **Genetik:** Epilepsinin doğrudan genetik bir değişiklikten kaynaklandığı durumları kapsar. Bu değişiklikler kalıtsal olabileceği gibi de novo (yeni ortaya çıkan) mutasyonlarla da ilişkili olabilir. Genetik etiyoloji, özellikle bazı epilepsi sendromlarında (Rett Sendromu, Angelman Sendromu, Tuberozekleroz, Juvenil Myoklonik Epilepsi gibi) ön plandadır.
3. **Enfeksiyöz:** Merkezi sinir sistemini etkileyen enfeksiyonlara bağlı olarak gelişen epilepsilerdir. HIV, serebral sıtma, tüberküloz, SSPE (subakut sklerozan panensefalit) dünya genelinde epilepsiye yol açabilen enfeksiyonlardandır.
4. **Metabolik:** Metabolik bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan epilepsilerdir. Bu bozuklukların büyük bölümü kalıtsal kökenlidir. Piridoksin bağımlı epilepsi, Biotidinaz eksikliğine bağlı epilepsi ve bazı mitokondriyal hastalıklar bu gruba girer.
5. **İmmün:** Otoimmün mekanizmalarla ilişkili olarak gelişen epilepsileri içerir. Antinöronal antikorlara bağlı ensefalitler (örneğin anti-NMDA reseptör ensefaliti) bu kategoriye örnek gösterilebilir.
6. **Bilinmeyen (İdiopatik):** Etiyolojisi mevcut bilgi ve olanaklarla belirlenemeyen epilepsileri kapsar. Tanısal süreçler ilerledikçe bu gruptaki olguların başka kategorilere kaydırılması mümkündür.

Bu etiyolojik kategoriler birbiriyle örtüşebilir ve bir hasta birden fazla etiyolojik gruba ait özellikler gösterebilir. Örneğin, genetik zeminde gelişmiş bir yapısal anomali hem genetik hem yapısal başlık altında değerlendirilebilir (31-34).

2.4.EPİLEPSİNİN SINIFLANDIRILMASI

Epilepsi tedavisinin planlanmasında, hastanın geçirdiği nöbet tipi ile birlikte, eğer mümkünse eşlik eden sendromik belirti ve bulguların tanımlanması, uygun antiepileptik ilaç seçiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bu doğrultuda ILAE, epilepsi ve nöbetlerin

sınıflandırma sistemini mevcut bilgi birikimi doğrultusunda revize etmeyi önermiştir ve bu kapsamda yürütülen çalışmalar 2017 yılında tamamlanmıştır. Ancak, literatürde hâlâ bazı tartışmaların sürdüğü ve önceki sınıflandırmalarla karşılaştırmalar yapıldığı görülmektedir. Günümüzde yayımlanan çalışmalarda 1981 ve 1989 yıllarına ait sınıflamaların hâlâ sıklıkla kullanıldığı dikkat çekmektedir. Bununla birlikte, son yıllarda 2017 sınıflamasının klinik uygulamadaki geçerliliği ve kullanışlılığı, birçok nörolog tarafından kabul görmeye başlamıştır (35, 36).

Son birkaç yıla dek, nöbetlerin sınıflandırılmasında en yaygın olarak kullanılan sistem, ILAE'nin 1981 tarihli sınıflamasıdır. Bu sınıflamada nöbetler, klinik özellikler ve elektroensefalografi (EEG) bulguları temel alınarak "fokal" ve "jeneralize" olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Fokal nöbetler, klinik olarak basit parsiyel, kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetler şeklinde sınıflandırılmıştır. Basit ve kompleks parsiyel nöbetler arasındaki temel ayırt edici unsur, nöbet sırasında bilincin etkilenip etkilenmediğidir. Jeneralize nöbetler ise absans, miyoklonik, atonik, tonik, klonik ve jeneralize tonik-klonik nöbetler gibi alt türleri içerecek şekilde alt gruplara ayrılmıştır (9, 37).

ILAE'nin 1989 yılında önerdiği epilepsi sendromları sınıflamasında, epilepsiler etiyolojik temele göre üç ana grupta değerlendirilmiştir: idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik epilepsiler. Bunun yanı sıra, epilepsi ve epileptik sendromlar; nöbet başlangıcının lokalizasyonuna göre fokal/parsiyel epilepsiler, jeneralize epilepsiler ve sendromlar, başlangıç tipi belirlenemeyen (fokal mi jeneralize mi olduğu saptanamayan) epilepsiler ve özel sendromlar şeklinde sınıflandırılmıştır (35).

2010 revizyonunda, önceki sınıflamada yer alan "idiyopatik", "semptomatik" ve "kriptojenik" terimleri; sırasıyla "genetik", "yapısal/metabolik" ve "nedeni bilinmeyen" kavramlarıyla değiştirilmiştir. Nöbet sınıflamasında ise fokal nöbetlerde bilinç durumuna göre yapılan "basit" ve "kompleks" ayrımı terk edilmiş; bunun yerine nöbetlerin hiperkinetik, versif gibi gözlenebilir klinik özelliklerine göre tanımlanması önerilmiştir (9).

Ayrıca, 1981 sınıflamasında yer almayan bazı önemli klinik unsurlar 2010 düzenlemesinde ele alınmıştır. Örneğin, 1981 sınıflamasında yalnızca jeneralize grup

içinde tanımlanan epileptik spazmların, aslında fokal başlangıçlı da olabileceği kabul edilmiştir (36, 37).

Fokal nöbetlerde bilinç durumu önemli bir parametre olarak kabul edilmeye devam edilmiştir ancak “bilinç değişikliği” kavramı yerine “farkındalığın korunduğu” veya “farkındalığın bozulduğu” ifadelerinin kullanılması önerilmiştir. Ayrıca geniş ölçüde tutarlılık göstermeyen ve farklı şekillerde yorumlanan “psişik”, “parsiyel”, “kompleks parsiyel” ve “diskognitif” gibi terimlerin kullanımı bırakılmıştır.

Tanı sürecinde, nöbet tipinin daha doğru belirlenebilmesi için klinik gözlemlere ek olarak EEG, nörogörüntüleme yöntemleri, antinöronal antikor testleri, genetik analizler ve olası epileptik sendromların varlığı gibi ek tetkiklerin sonuçlarının dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır.

Tüm bu sınıflama tartışmalarının ardından, ILAE tarafından 2017 yılında, önceki çalışmaların birikimlerini temel alan ve eksik yönlerini tamamlamayı amaçlayan yeni bir epilepsi ve nöbet sınıflaması geliştirilmiştir. Bu yeni sistem, her aşamada altta yatan nedenlerin ve eşlik eden hastalıkların tanımlanmasını esas almıştır. Etiyolojik nedenler altı ana kategoride toplanmıştır: genetik, yapısal, metabolik, enfeksiyöz, immün aracılı nedenler ve bilinmeyen etiyoloji (36, 37).

Nöbet tipleri, 1981 sınıflamasındaki yaklaşımı sürdürerek, başlangıç tipine göre üç gruba ayrılmıştır: fokal, jeneralize ve başlangıçlı bilinmeyen nöbetler. Fokal nöbetler farkındalık düzeyine göre "farkındalığın korunduğu" ve "farkındalığın bozulduğu" şeklinde sınıflandırılmıştır. Bunun yanı sıra, nöbetler semiyolojik özelliklerine göre de iki ana gruba ayrılmıştır: motor belirtilerle seyreden nöbetler ve motor olmayan (nonmotor) belirtilerle seyreden nöbetler. Bu semiyolojik detayların klinisyen tarafından daha ayrıntılı olarak tanımlanması önerilmiştir.

Jeneralize nöbetler de benzer şekilde motor (örneğin tonik-klonik) ve motor olmayan (örneğin absans) nöbetler olarak sınıflandırılmıştır. Başlangıç tipi belirlenemeyen ve klinik olarak fokal ya da jeneralize ayrımı yapılamayan nöbetler, “başlangıçlı bilinmeyen nöbetler” olarak adlandırılmış; bu grupta sıklıkla “bilinmeyen başlangıçlı jeneralize tonik-klonik nöbet” tanımı kullanılmaktadır. Nöbetin açıkça fokal başlangıçlı olduğu ancak sonrasında her iki hemisfere yayıldığı durumlarda ise “fokal başlangıçlı bilateral jeneralize tonik-klonik nöbet” teriminin kullanılması önerilmiştir.

Bununla birlikte, epilepsi tipleri de 2017 sınıflamasında yeniden yapılandırılmış ve dört ana kategori altında toplanmıştır: fokal epilepsi, jeneralize epilepsi, başlangıcı bilinmeyen epilepsi ve yeni bir grup olarak eklenen jeneralize-fokal epilepsi. Bu son kategori, hem jeneralize hem de fokal nöbet tiplerinin bir arada izlendiği olguları tanımlamak amacıyla oluşturulmuş ve önceki sınıflamalarda yer almayan bir kavram olarak dikkat çekmiştir. (9, 35-37).

ILAE 2017'ye göre epileptik nöbet sınıflaması şu şekilde özetlenebilir (9, 31, 37):

1. Fokal Başlangıçlı Nöbetler

- **Bilinç Durumuna Göre:**
 - Farkındalığın korunduğu nöbetler
 - Farkındalığın bozulduğu nöbetler
- **Semptomlara Göre:**
 - **Motor Belirtiler:**
 - Otomatik hareketler (otomatizmalar)
 - Atonik
 - Klonik
 - Tonik
 - Miyoklonik
 - Hiperomotor
 - Epileptik spazm
 - **Motor Olmayan Belirtiler:**
 - Otonom belirtiler
 - Kognitif- Bilişsel belirtiler
 - Emosyonel belirtiler
 - Duyusal deneyimler

■ Davranışsal duraksama

- Özel Tip:
 - Fokal başlangıçlı bilateral tonik-klonik nöbet

2. Jeneralize Başlangıçlı Nöbetler

- Motor Nöbetler:
 - Tonik
 - Klonik
 - Miyoklonik
 - Tonik-klonik
 - Miyoklonik-tonik-klonik
 - Miyoklonik- Atonik
 - Epileptik spazm
- Motor Olmayan Nöbetler (Absans):
 - Tipik absans
 - Atipik absans
 - Miyoklonik absans
 - Göz kapağı miyoklonisi

3. Başlangıcı Bilinmeyen Nöbetler

- Motor:
 - Tonik-klonik
- Motor Olmayan:
 - Davranışsal duraksama
- Sınıflandırılmayan

2.4.1.Fokal Başlangıçlı Nöbetler

Fokal epileptik nöbetler, beyindeki anormal elektriksel aktivitenin yalnızca bir serebral hemisferle sınırlı olduğu durumlarda görülür. Bu epileptojenik odak bazen küçük bir kortikal alanla sınırlı kalabilirken, kimi zaman daha geniş bir beyin bölgesine yayılım gösterir.. Genellikle bu anormal elektriksel aktivite beyin kortikal katmanlarından kaynaklanır. Fokal başlangıçlı nöbetler, hastanın bilincinin etkilenip etkilenmediğine göre ikiye ayrılır: farkındalığın korunduğu nöbetler ve farkındalığın bozulduğu nöbetler (12).

2.4.1.1.Korunmuş Farkındalıklı Nöbet

Nöbet sırasında hasta, istemli hareketlerini geçici olarak kaybetmiş olsa bile kendisinin ve çevresinin farkındadır; yaşanan olayları genellikle hatırlayabilir. Bu nöbetlerde bilinç etkilenmez (31).

2.4.1.2.Bozulmuş Farkındalıklı Nöbet

Bu nöbetler sırasında birey, kendisinde ve çevresinde meydana gelen olayların farkındalığını kaybeder. Genellikle amaçsız tekrarlayıcı hareketler (otomatizmalar) veya sabit bir bakış gibi belirgin semptomlar eşlik eder. Nöbet süresi çoğunlukla birkaç dakika olup, ardından bilinç düzeyi kademeli olarak normale döner. Hastalar çoğu zaman nöbeti hatırlamaz ve kısa süre içinde günlük aktivitelerine devam eder (31).

Fokal nöbetler, başlangıç semptomlarının motor ya da non-motor özellik göstermesine göre iki alt gruba ayrılır.

2.4.1.3.Fokal Başlangıçlı Olup Bilateral Tonik Klonik Hale Gelen Nöbet

Bu nöbet tipi, epileptik aktivitenin başlangıçta tek bir serebral hemisferde ortaya çıkıp kısa sürede her iki beyin yarımküresine yayılmasıyla karakterizedir. Klinik olarak tonik-klonik semptomlarla seyreden bu nöbetler, oldukça sık görülmeleri nedeniyle ILAE tarafından fokal nöbetler içinde ayrı bir alt başlık olarak tanımlanmıştır (31).

2.4.2.Jeneralize Başlangıçlı Nöbetler

Bu nöbet türü, epileptik aktivitenin her iki beyin hemisferini eş zamanlı ve yaygın şekilde etkilediği bir durumu ifade eder. Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında, söz konusu

nöbetler sırasında özellikle talamus ve diğer merkezi yapılar aracılığıyla farklı kortikal bölgelerin senkronize şekilde aktive olduğu gösterilmiştir (31).

Jeneralize başlangıçlı nöbetlerin, başlangıç semptomlarının motor veya non-motor olmasına göre sınıflandırılması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Jeneralize Nöbetlerin Başlangıç Tiplerine Göre Sınıflandırılması (31).

Başlangıç Tipi	Alt Tipler	Açıklama
Motor Başlangıçlı	Tonik, Klonik, Tonik-klonik, Miyoklonik, Atonik, Epileptik spazm	Kaslarda ani kasılma veya gevşeme ile karakterizedir; bilinç genellikle etkilenir.
Non-motor Başlangıçlı	Tipik absans, Atipik absans, Miyoklonik absans, Göz kapağı miyoklonisi	Bilinçte kısa süreli kayıplarla seyreden, çoğunlukla fark edilmeyen nöbet tipleridir.

2.4.2.1.Motor Semptomlarla Başlayan Jeneralize Nöbetler

Tonik-klonik nöbet:

Bu nöbet tipinde bilinç tamamen kaybolur ve hastada simetrik, istemsiz kasılmalar görülür. Kas aktivitesi başlangıçta tonik (sabit kasılma) fazla başlar, ardından klonik (ritmik gevşeme-kasılma) faza geçer; bu kasılmaların frekansı zamanla azalır. Hem klinik tablo hem de EEG bulguları genellikle simetri gösterir. Çoğunlukla nöbet sonrası (postiktal) dönemde, bilişsel işlevlerde belirgin bir azalma meydana gelir (12).

Miyoklonik nöbet:

Çeşitli kas gruplarında 100 milisaniyeden kısa süren, ani, hızlı ve istemsiz kasılmalarla karakterizedir. Bu kasılmalar genellikle sıçrayıcı tarzda ortaya çıkar ve bilinç kaybı olmadan da gözlenebilir (12).

Myoklonik-tonik-klonik nöbet:

Tipik olarak bir dizi myoklonik kasılmayla başlar ve bunu tonik faz ile devam eden klonik kasılmalar takip eder (12).

Klonik nöbet:

Baş, boyun, yüz, gövde ve ekstremitelerde simetrik ve ritmik özellik taşıyan kas kasılmalarıyla karakterizedir. Bu kasılmalar zamanla ilerleme gösterebilir (12).

Tonik nöbet:

Tonik nöbetlerde, belirli kas gruplarında sürekli ve uzun süreli kasılmalar meydana gelir. Bu durum, ekstremitelerin sabit bir pozisyonda kalmasına yol açar ve bu durum birkaç saniye ile birkaç dakika arasında sürebilir (12).

Myoklonik-atonik nöbet:

Bu nöbet formu, ekstremitelerdeki ani ve kısa süreli myoklonik sıçramaların hemen ardından kas tonusunun kaybıyla karakterizedir. Tonus azalması özellikle proksimal kas gruplarında belirgin olup bireyin düşmesine neden olabilir (12).

Atonik nöbet:

Kas tonusunun aniden azalması ya da tamamen kaybolmasıyla seyreden bu nöbet tipi, çoğunlukla alt ekstremitelerde görülür ve kişinin bir anda çökerek oturur pozisyona geçmesine ya da öne doğru düşmesine neden olur. Bilinç genellikle kısa sürede toparlar. Öte yandan, tonik veya tonik-klonik nöbetlerde düşme yönü genellikle arkaya doğrudur (12).

Epileptik spazm:

Bu nöbet tipi, birden fazla kas grubunda aynı anda ortaya çıkan, kısa süreli ve ani kasılmalarla karakterizedir. Kasılmalar genellikle kümeler hâlinde meydana gelir ve tipik olarak birkaç saniye sürer (12).

2.4.2.2.Motor Olmayan Başlangıçlı Jeneralize (Absans) Nöbetler

Motor olmayan başlangıçlı jeneralize nöbetler, genellikle sağlıklı okul çağı çocuklarında görülen yaygın bir epilepsi türüdür ve çocukluk çağı epilepsileri arasında en sık rastlanan nöbet tiplerinden biridir. Bu nöbetlerde ani ve belirgin bir bilinç kaybı yaşanır ancak kas tonusunda herhangi bir azalma gözlenmez. Nöbetler çoğu zaman kısa süreli ve hafif seyirli olduğundan, bir gün içerisinde birçok atak yaşanabilmesine rağmen uzun süre tanı konulamayabilir. Nöbet sonlandıktan sonra çocuk, herhangi bir postiktal belirti

göstermeksizin kaldığı aktiviteye hızlıca geri döner. Elektroensefalografi (EEG) incelemelerinde genellikle bilateral, senkronize ve 2.5–5 Hz frekansında diken-dalga deşarjları saptanır (38).

Tipik Absans Nöbet

Tipik absans nöbetler, sıklıkla idiyopatik jeneralize epilepsi sendromlarında görülür. Genellikle kısa süreli, ani başlayan ve ani sonlanan bilinç kaybı ile karakterizedir. Bu nöbetler tekrarlayıcı özellik gösterir ve hiperventilasyon gibi bazı faktörlerle tetiklenebilir. EEG bulgularında tipik olarak 3 Hz frekansında senkronize diken-dalga paternleri izlenir (38).

Atipik Absans Nöbet

Atipik absans nöbetlerde ise başlangıç ve bitiş daha yavaş gerçekleşir. Klinik olarak, bilinç değişikliğine postüral tonus kaybı veya diğer motor bulgular eşlik edebilir. EEG bulguları genellikle yavaş frekansta, düzensiz ve yaygın pik-dalga kompleksleri şeklindedir. Bu nöbet tipi çoğunlukla semptomatik jeneralize epilepsilerle, özellikle de Lennox-Gastaut sendromu gibi sendromlarla ilişkilidir (38).

Myoklonik Absans Nöbet

Myoklonik absans nöbetler, genellikle ani başlangıç ve sonlanma gösteren, kısa süreli bilinç bozukluklarıyla birlikte iki taraflı ritmik kas kasılmalarıyla karakterizedir. Bilinç kaybı her zaman tam olmayabilir; bazı hastalarda farkındalık kısmen korunabilir. Kas kasılmaları çoğunlukla tonik komponentlerle birlikte izlenir ve çene, ağız çevresi, omuzlar, kollar ve bacaklarda belirgin şekilde ortaya çıkabilir. Nöbet sırasında solunumun kısa süreli durması veya idrar kaçırma gibi otonom belirtiler de eşlik edebilir. Bu nöbet tipi sıklıkla tekrarlayıcı karakterdedir ve hiperventilasyon ya da uyanma gibi fizyolojik uyarılarla tetiklenebilir (38).

Gözkapağı Myoklonili Absans Nöbet

Gözkapağı myoklonili absans nöbetler, göz kapatma hareketiyle tetiklenen ve tipik olarak absans nöbetlere eşlik eden ritmik göz kapağı kasılmaları ile karakterizedir. Nöbetler, göz kapandıktan kısa bir süre sonra başlar ve genellikle 3 ila 6 saniye sürer. Bu nöbetler gün içerisinde sık tekrar edebilir. EEG bulguları, yaygın ve çok sayıda pik-dalga deşarjlarını içerir; özellikle ışığa karşı artmış duyarlılık dikkat çeker. Göz kapama eylemi, nöbetin başlamasında önemli bir tetikleyicidir (39).

2.4.3.Başlangıcı Bilinmeyen Nöbetler

Başlangıcı bilinmeyen nöbetler terimi, mevcut sınıflama kriterlerine göre nöbet türünün net olarak belirlenemediği ya da başlangıcına ilişkin yeterli klinik veya elektroensefalografik veri bulunmadığı durumları tanımlamak için kullanılır. Bu tür nöbetler üç alt başlık altında incelenir: motor semptomlarla başlayanlar, motor olmayan (non-motor) semptomlarla başlayanlar ve mevcut verilerle daha ayrıntılı bir sınıflandırma yapılamayan, dolayısıyla sınıflandırılmayan nöbetler (12).

2.4.4.Sınıflandırılmayan Nöbetler

Sınıflandırılmayan nöbetler, mevcut sınıflandırma kriterlerine göre açıkça tanımlanamayan ya da başlangıç özellikleri hakkında yeterli bilgiye ulaşılamayan durumlar için ayrılan bir kategoridir. Ayrıca, klinik olarak nöbet olup olmadığı netleştirilemeyen olaylar da bu grupta değerlendirilmelidir (31).

2.5.EPILEPSİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

Epileptik nöbetler, merkezi sinir sisteminde eksibitör ve inhibitör mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması sonucunda gelişen nöronal hipereksitasyon ve hipersenkronizasyonun eş zamanlı gerçekleşmesi ile ortaya çıkar. Hipereksitasyon, sinaptik uyarının ardından bir nöronda birden fazla membran potansiyelinin oluşmasıyla tanımlanırken; hipersenkronizasyon, bu durumun çok sayıda nöronda eş zamanlı biçimde gerçekleşmesidir (40-42).

Voltaj Kapılı iyon kanalları, hücre zarındaki membran potansiyelinin değişimine duyarlıdır ve bu değişikliklere yanıt olarak aktive olur. Postsinaptik membranda voltaj değişimiyle birlikte sodyum (Na⁺) geçirgenliğinin artması, hücre içine pozitif iyon

girişine yol açarak membran potansiyelini daha da yükseltir; bu da nöronal uyarının komşu nöronlara iletimini sağlar (43). Kalsiyum (Ca^{2+}) iyonlarının membran geçirgenliğindeki artış, postsinaptik nöronun uyarılabilirliğini artırarak uyarıcı etki oluştururken; klorür (Cl^-) ve potasyum (K^+) iyonlarının geçirgenliğindeki artış ise hücre içi membran potansiyelini stabilize ederek inhibitör bir etki meydana getirir (44, 45). Glutamat, aspartat ve asetilkolin gibi nörotransmitterler, postsinaptik membranda yer alan özgül reseptörlere bağlanarak uyarıcı etki oluşturur. Buna karşın gama-aminobütirik asit (GABA), glisin, norepinefrin ve taurin ise inhibitör etki gösterir. Bu nörotransmitterlerin etkileri, çoğunlukla ligand kapılı iyon kanallarının aktivasyonu yoluyla gerçekleşir; bu sayede iyon akışı düzenlenerek postsinaptik nöronun uyarılabilirliği artırılır ya da baskılanır (46). Her ne kadar epileptik nöbetlerin temelinde nöronal hiperaktivite yer alsada, son yıllarda yapılan araştırmalar, inflamatuvar süreçlerin yalnızca nöbetleri tetiklemekle kalmayıp aynı zamanda nöbet aktivitesinin sürdürülmesinde de rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (34). Sistemik inflamasyon sırasında salınan mediyatörler hem kan-beyin bariyerini bozarak hem de nöbetleri doğrudan tetikleyen maddelerin salınımına neden olarak aşırı nöronal uyarılmayı artırmaktadır (47).

Tablo 4: İnflamatuvar Mediyatörlerin Kan-Beyin Bariyeri ve Epileptogenez Üzerindeki Etkileri (47-49).

Mediyatör / Mekanizma	Kan-Beyin Bariyeri Üzerindeki Etki	Epileptogeneze Katkısı
IL-1β (Interlökin-1 beta)	Endotel hücre fonksiyonunu bozar, BBB geçirgenliğini artırır	Glutamat salınımını artırarak nöronal hipereksitasyona neden olur
TNF-α (Tümör Nekroz Faktörü- α)	Tight junction proteinlerini bozarak BBB bütünlüğünü zayıflatır	GABA-A reseptörlerini baskılayarak inhibitör etkinin azalmasına yol açar
IL-6	Nöroinflamasyonu destekleyerek BBB permeabilitesini artırır	Mikroglia ve astrosit aktivasyonu ile eksitabiliteyi artırır
PGE2 (Prostaglandin E2)	Endotel hücre geçirgenliğini yükseltir	NMDA reseptörlerini etkileyerek uyarıcı nöronal yanıtları güçlendirir
Mikroglial aktivasyon	Sitokin üretimini artırır, inflamasyonu sürdürür	Epileptik odakta sinaptik reorganizasyona katkıda bulunur
KBB bozulması (genel etki)	Plazma proteinlerinin (örneğin albumin) beyne geçmesine izin verir	Ekstraselüler iyon dengesini bozarak epileptiform aktiviteyi kolaylaştırır

2.6.EPİLEPSİDE KLİNİK VE TANISAL DEĞERLENDİRME

Nöbetle ilişkili semptomlar, acil servis başvurularının dikkate değer bir kısmını oluşturmaktadır. Epidemiyolojik veriler, bu başvuruların tüm acil servis başvurularının yaklaşık %1–2'sini kapsadığını göstermektedir (50). Nöbet olgularının acil serviste değerlendirilmesi; altta yatan nedenin hızlı biçimde belirlenmesini, yaşamı tehdit eden durumların hızla dışlanması ve uygun tedavinin gecikmeden uygulanmasını kapsar. Bu süreç, multidisipliner bir değerlendirme, sistematik anamnez ve fizik muayene ile başlar; elektrofizyolojik incelemeler, görüntüleme ve laboratuvar tetkikleri ile desteklenir (51).

Bilinç kaybı ya da nöbetsel aktivite ile acil servise başvuran hastada öncelikli yaklaşım, hava yolu açıklığı, solunum ve dolaşımın sistematik olarak değerlendirilmesi olmalıdır. Temel yaşam fonksiyonlarının hızlı bir şekilde gözden geçirilmesi, hastanın aciliyetinin belirlenmesi açısından kritik önem taşır. Hava yolunun tehdit altında olduğu durumlarda, hastaya baş-çene pozisyonu verilerek ya da nazofaringeal/orofaringeal airway kullanılarak hava yolu açıklığı sağlanmalıdır. Bilinci kapalı olgularda endotrakeal entübasyon gerekebilir. Solunum değerlendirilirken; solunumun hızı, derinliği ve düzeni incelenmeli, oksijen satürasyonu pulse oksimetri aracılığıyla kontrol edilmelidir. Ayrıca, solunum çabasına ilişkin bulgular (örneğin retraksiyonlar, burun kanadı solunumu, interkostal çekilmeler) gözlenmelidir. Bu bulguların varlığında hastaya gerekli solunum desteği sağlanmalıdır. Dolaşımın değerlendirilirken kapiller dolum zamanı, kan basıncı ve kalp tepe atımı ölçülmeli; hipotansiyon, taşikardi veya bradikardi gibi bulguların varlığında gerekli tedavi düzenlenmelidir (52).

Epileptik nöbet şüphesiyle takip edilen hastada nörolojik muayenenin ayrıntılı bir şekilde yapılması gerekmektedir. İlk olarak, hastanın bilinç düzeyi ve oryantasyonu incelenmelidir. Bilinci kapalı olgularda Glasgow Koma Skalası (GKS) kullanılır. GKS; göz açma (E, 1–4 puan), motor yanıt (M, 1–6 puan) ve sözel yanıtın (V, 1–5 puan) incelenmesiyle hastanın nörolojik durumunu objektif olarak ortaya koyar. Pupillerin büyüklüğü, eşitliği ve ışık refleksi değerlendirilmelidir. Anizokori, kafa içi basınç artışı veya herniasyonun önemli bir göstergesi olabilir. Bilinç değişikliği, baş ağrısı ve kusma varlığı da kafa içi basıncı artıran durumları akla getirmelidir. Nöbet sonrası dönemde (postiktal faz) bilinç düzeyinin değerlendirilmesi ve özellikle hemiparezi (Todd paralizi) gibi fokal nörolojik bulguların saptanması önemlidir. Sürekli baş ve göz deviasyonu, fokal miyokloniler (yüz ya da ekstremitelerde), otomatizmalar (örneğin

dudak şapırdatma, orofasiyal seğirme veya tekrarlayıcı amaçsız el–kol hareketleri) epileptik aktiviteyi düşündürebilir (52).

Epileptik nöbetleri taklit edebilecek veya tetikleyebilecek kardiyak nedenlerin dışlanması için elektrokardiyogram (EKG) çekilmesi önerilir. Özellikle aritmiler, kardiyomiyopatiler ve konjenital kalp hastalıkları, nöbet benzeri klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Bu nedenle kalp seslerinin, üfürümlerin ve nabızların değerlendirilmesi; ayrıca periferik ödem ile juguler venöz dolgunluğun incelenmesi önemlidir (52).

Abdominal muayenede, hepatosplenomegali varlığı araştırılmalıdır. Glikojen depo hastalıkları gibi bazı metabolik hastalıklar nöbetlere zemin hazırlayabilir. Bunun yanı sıra hassasiyet, defans, ele gelen kitle gibi muayene bulguları gözden kaçırılmamalıdır (52).

Cilt muayenesi, nöbetlerle ilişkili olabilecek nörokutanöz sendromların erken tanısı açısından kritik bir basamaktır. Tüberosklerozda *adenoma sebaceum*, nörofibromatoziste *café-au-lait* lekeleri, Sturge-Weber sendromunda yüz anjiyomu ve lineer nevüs sendromunda tipik cilt lezyonları tanısal ipuçları olabilir. Ayrıca peteşi, purpura, ekimoz ve vaskülitik döküntüler gibi bulgular da sistemik hastalıkların göstergesi olarak değerlendirilmelidir (52).

Fizik muayenede olası travma bulguları dikkatle araştırılmalıdır. Özellikle dilde ısırık ya da yaralanma tespit edilmesi, epileptik nöbet olasılığını destekleyici bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Epileptik nöbetlere bağlı oral yaralanmalar genellikle dilin yan kenarlarında görülürken, dil ucunda saptanan lezyonlar çoğunlukla düşme veya nöbet dışı travmaların sonucudur. Dil ısırılması, tanısal açıdan yüksek duyarlılık göstermemekle birlikte, epileptik nöbetleri psikojen non-epileptik nöbetler ve senkoptan ayırt etmede önemli ölçüde özgüllüğe sahiptir (53). Epileptik nöbet tanısı için dil ısırma bulgusunun duyarlılığı %20–33 aralığında, özgüllüğü ise %96–100 arasında bulunmuştur (54).

Nöbetsel aktivite ya da bilinç kaybı sonrası acil servise başvuran bir hastada değerlendirme, yaşanan olayın gerçekten epileptik bir nöbet olup olmadığının belirlenmesi ile devam eder. Bu süreçte en önemli adım ayrıntılı bir anamnez alınmasıdır. Hasta ve olaya tanık olan kişiler, olayın gelişim süreci ve klinik özellikleri hakkında detaylı bir şekilde sorgulanır. Daha önce benzer bir durumun yaşanıp yaşanmadığı sorularak nöbet ile karışabilecek senkop, geçici iskemik atak veya psikojen non-epileptik

nöbet gibi ayırıcı tanıya giren durumların dışlanması amaçlanır (51). Özellikle nöbet sonrasında ortaya çıkan konfüzyon ve bilinç düzeyinde azalma ile karakterize postiktal dönem hakkında ayrıntılı bilgi edinilmelidir. Bu dönemde bazı hastalarda fokal nörolojik defisitler gelişebilir; bu geçici durum literatürde Todd paralizi olarak tanımlanmaktadır (55). Postiktal dönem, nöbet aktivitesinin meydana geldiği beyin bölgelerine bağlı olarak saniyelerden dakikalara uzayabilir; hatta bazı olgularda saatlerce sürebilir. Bu sürenin uzunluğu; nöbetin tipi ve süresi, kullanılan ilaçlar (örneğin benzodiazepinler) ile hastanın yaşı ve eşlik eden sistemik ya da nörolojik hastalıklar gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilmektedir (56).

Öykü alınırken olası çevresel ve fizyolojik tetikleyicilerin araştırılması da önem taşır. Örneğin, parlak ışığa maruz kalma, gürültü ve yoğun fiziksel aktivite nöbetin başlamasına yol açabilir. Bunun yanı sıra ateş, uykusuzluk, adet döngüsü, gebelik ve emosyonel stres gibi fizyolojik durumlar da nöbet gelişimini tetikleyebilir (57).

Hastanın kullandığı ilaçlar ve olası madde kullanım öyküsü mutlaka değerlendirilmelidir; zira bazı ilaçlar epileptik nöbetlerin ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. Ayrıca hastanın önceki sağlık durumu ve geçirdiği hastalıklar da ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Epilepsi açısından önemli risk faktörlerinden biri aile öyküsüdür; bu nedenle hastanın ailesinde benzer nörolojik durumların varlığı da dikkatle araştırılmalıdır (58).

Epilepsi şüphesinde anamnez ve fizik muayenenin ardından, tanısal süreci destekleyen ek tetkiklerin yapılması gerekmektedir.. Nörogörüntüleme, EEG ve laboratuvar çalışmalarından elde edilen bulgular, tanı için destekleyici olabilir ve özellikle ilk değerlendirmede tanı veya etiyoloji belirsiz olduğunda önem arz eder.

2.6.1.Laboratuvar Tetkikleri

Acil servise bilinç değişikliği ya da nöbet şüphesi ile başvuran hastalarda ilk olarak kan glukoz düzeyinin değerlendirilmesi gerekir. Tanısal süreci desteklemek amacıyla elektrolitler (sodyum, kalsiyum, magnezyum, potasyum), tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, idrar analiz ve seçilmiş hastalarda toksikoloji taramaları yapılmalıdır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik olasılığını ekarte etmek için serum β -hCG ölçümü de yapılmalıdır. Ayrıca, tanıklı olmayan bilinç kaybı ya da değişikliklerinde serum laktat düzeyinin incelenmesi yol gösterici olabilir. Özellikle olayın başlangıcından sonraki ilk iki saat içinde saptanan laktat yüksekliği, etiyolojinin

senkop ya da psikojenik non-epileptik nöbetten çok jeneralize epileptik nöbet ile uyumlu olabileceğini düşündürmektedir (7).

Kullanılabilecek ek laboratuvar parametreleri arasında kreatin fosfokinaz (CPK), kortizol, laktat dehidrogenaz ve nöron-spesifik enolaz yer almaktadır. Ancak bu testler özgül değildir ve epileptik nöbetlerin tanısai değerlendirilmesinde klinik açıdan belirgin bir katkıları gösterilememiştir (7, 59).

Laboratuvar tetkiklerinin esas olarak metabolik veya enfektif durumlar gibi sistemik bir etyolojiyi dışlama amacıyla kullanıldığı unutulmamalıdır. Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) önerilerine göre laboratuvar tetkikleri her hastada rutin olarak uygulanmamalı, seçilmiş olgularda istenmelidir. Doğru öykü ile ayrıntılı fizik ve nörolojik muayene ise tanısai yaklaşımda en kritik basamak olarak kabul edilmektedir (60).

2.6.2.Elektroensefalografi (EEG)

Epilepsi tanısında temel yöntemlerden biri olan EEG, serebral nöronal aktiviteye bağlı voltaj farklılıklarını kaydederek beynin zamansal ve uzamsal işleyişi hakkında bilgi sağlar (61). EEG, epilepsi tanısının doğrulanmasında, nöbet tiplerinin sınıflandırılmasında, uygun antiepileptik tedavinin seçilmesinde ve hastalığın seyri hakkında bilgi edinilmesinde oldukça önemli bir tetkiktir.

İlk nöbet ile başvuran hastalarda EEG, tanısai açıdan en önemli inceleme yöntemlerinden biridir ve nöbetin araştırılması önerilmektedir. Ancak tek bir nöbet sonrası yapılan EEG'nin normal olabileceği unutulmamalıdır; bu durum erişkinlerin yaklaşık %60'ında, epilepsi tanısı ile takip edilen olguların ise %40'ında görülmektedir. EEG'de zemin aktivitesinde yavaşlama, hemisferik asimetri ve epileptiform deşarjlar saptanabilmektedir. Bununla birlikte normal bir EEG epilepsi tanısını ekarte ettirmezken, her EEG anomalisinin de mutlaka epileptik kökenli olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. İlk rutin EEG'de tipik epileptiform anomali saptama olasılığı yaklaşık %50 iken, tekrarlanan EEG kayıtları ile bu oran %80–90'a kadar yükselmektedir. Sağlıklı bireylerde ise yanlış pozitif bulgular gözlenebilmektedir; epileptiform değişiklik görülme oranı erişkinlerde yaklaşık %0,5, çocuklarda ise %2–4 düzeyindedir (22).

İnteriktal epileptiform deşarj, epileptik odak bölgesinde yer alan nöron gruplarının senkronize şekilde oluşturduğu anormal elektriksel aktiviteyi ifade eder ve nöbet öyküsü

bulunan hastalarda epileptik odağı yansıtır. Ancak rutin olarak uygulanan yaklaşık 30 dakikalık EEG kayıtlarında duyarlılığı sınırlıdır. Bu bulguların saptanma olasılığı, tekrarlanan EEG incelemeleri veya uzun süreli EEG monitörizasyonu ile belirgin şekilde artmaktadır (62).

Tekrarlanan rutin EEG kayıtlarında patolojik bulgu saptanamadığı durumlarda, özellikle nöbetlerin ayırıcı tanısında ve tedaviye dirençli epilepsilerde video-EEG monitörizasyonu önerilmektedir. Bu yöntemde, hastanın EEG kayıtları eş zamanlı video görüntüleme ile birlikte alınır. Böylece nöbetin kaydedilebildiği olgularda, eşlik eden semiyolojik bulgular senkronize ve objektif biçimde değerlendirilebilir (22).

2.6.3.Nörogörüntüleme

Nöbet geçiren bir hastanın tanısız değerlendirilmesindeki temel amaç; epilepsi tanısını doğrulamak ya da dışlamak için gerekli kanıtları elde etmek, altta yatan nedeni ortaya koymak ve olası epileptik sendromu sınıflandırmaktır. Bunun yanı sıra, nörogörüntüleme yöntemleri özellikle tedaviye dirençli epilepsilerde, uygun olguların epilepsi cerrahisine yönlendirilmesinde kritik bir rol üstlenmektedir (63).

2.6.3.1.Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Epileptik hastaların değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografinin (BT) kullanımı, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) tekniklerinin yaygınlaşmasıyla birlikte azalmış olsa da, belirli klinik durumlarda BT halen tercih edilen bir yöntemdir. Özellikle intrakraniyal kanama, akut enfarktüs, geniş yapısal malformasyonlar, kalsifikasyon içeren lezyonlar ve büyük hacimli tümörlerin saptanmasında BT hızlı ve erişilebilir bir tanısız araçtır. Bununla birlikte epilepsili olgularda BT'nin duyarlılığının %30'un üzerinde olmadığı bildirilmiştir (64).

Her ne kadar epilepsili hastaların çoğunda rutin olarak endike olmasa da, dirençli olgularda cerrahi öncesi değerlendirme sürecinde tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) önemli bir yere sahiptir. Nükleer tıp temelli bu yöntem, bölgesel serebral perfüzyonun hem nicel hem de nitel olarak değerlendirilmesine olanak sağlayarak epileptojenik odağın belirlenmesine yardımcı olur. Epilepside SPECT kullanımını değerli kılan en önemli bulgulardan biri, nöbet sırasında bölgesel serebral perfüzyonun artması ve interiktal dönemde bu bölgede perfüzyon azalmasının

gözlenmesidir. Bu değişimlerin ortaya konulması, epileptojenik odağın lokalizasyonuna önemli katkı sağlamaktadır (65).

Bir diğer ileri görüntüleme yöntemi olan pozitron emisyon tomografisi (PET), özellikle cerrahi adayı dirençli epilepsili hastaların değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. İnteriktal dönemde uygulanan PET incelemelerinde, temporal lob epilepsisi bulunan olguların yaklaşık %70–80’inde epileptojenik bölgede hipometabolizma saptandığı bildirilmektedir (66).

2.6.3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

MRI, epilepsili hastaların değerlendirilmesinde en sık başvuru alan görüntüleme yöntemlerinden biridir. Bilgisayarlı tomografi ile karşılaştırıldığında radyasyon içermemesi ve daha ayrıntılı anatomik görüntüler sunması önemli avantajlarıdır. Bununla birlikte, daha uzun çekim süreleri, yüksek maliyet ve bazı hastalarda uygulanamama gibi kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Epilepsi olgularında MRI’nin anormallik saptama duyarlılığı, büyük ölçüde altta yatan patolojilere, kullanılan görüntüleme tekniklerinin kalitesine ve radyologun deneyimine bağlıdır (67).

MRI ile yapısal anormallikler, refrakter fokal epilepsili olguların yaklaşık %80’inde, tek provoke edilmemiş nöbet öyküsü ya da remisyonda seyreden epilepsisi bulunan hastaların ise yaklaşık %20’sinde saptanabilmektedir. Epilepsi tanısı konulan hastalarda MRI’nin temel rolü; mezial temporal skleroz ve kortikal gelişim malformasyonları gibi nöbetlere zemin hazırlayan yapısal patolojilerin ortaya konulmasıdır.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI), kan oksijenlenmesindeki değişimleri yansıtan hızlı tarama teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Bu yöntem, özellikle epilepsi cerrahisi öncesinde dil, motor ve görsel korteks gibi fonksiyonel alanların yüksek doğrulukla haritalanmasına olanak sağlamakta ve cerrahi planlamaya önemli katkı sunmaktadır (61).

2.6.4. Lomber Ponksiyon

Merkezi sinir sistemini etkileyen akut enfeksiyon şüphesini destekleyen klinik bulguların varlığında veya nörogörüntüleme sonuçlarının leptomeningeal karsinomatosis ya da kronik menenjit gibi meningeal süreçlere işaret ettiği durumlarda lomber ponksiyon endikedir. Ancak diğer olgularda bu incelemenin tanısal katkısı sınırlı olabilmekte, hatta

yanıltıcı sonuçlara yol açabilmektedir. Özellikle uzun süreli konvülsif nöbetlerin ardından, geçici ve hafif bir beyin omurilik sıvısı pleositozu görülebilir. Ayrıca lomber ponksiyon, ancak yer kaplayan intrakraniyal lezyonların uygun nörogörüntüleme yöntemleriyle ekarte edilmesinden sonra uygulanmalıdır. Öte yandan bakteriyel menenjit veya ensefalit şüphesinin yüksek olduğu klinik senaryolarda, görüntüleme sonuçları beklenmeksizin deksametazon ve uygun antimikrobiyal tedaviye başlanması önerilmektedir (68, 69).

2.7.STATUS EPİLEPTİCUS

Status epileptikus, ivedi tanı ve tedavi gerektiren, yüksek morbidite ve mortalite riski nedeniyle kritik öneme sahip nörolojik bir acil durumdur. Tanımı zaman içerisinde değişikliğe uğramıştır. Önceleri, 30 dakikadan uzun süren tek bir nöbet ya da nöbetler arasında bilinç durumunun tam olarak normale dönmediği ardışık nöbetler status epileptikus olarak kabul edilmekteydi. Ancak Nörokritik Bakım Derneği'nin 2012 yılında yayımladığı kılavuza göre status epileptikus; beş dakikadan uzun süren tek bir nöbet (klinik ya da elektrografik) veya aralarında iyileşme olmaksızın tekrarlayan nöbetler şeklinde tanımlanmaktadır (70-73). ILAE ise, 2015 yılında status epileptikus için iki zaman noktasını (t1 ve t2) içeren kavramsal bir tanım önermiştir. Buna göre, **t1**, nöbet aktivitesinin anormal derecede uzamış kabul edilmesi gereken, kendiliğinden sonlanma olasılığının düşük olduğu ve tedaviye başlanması gereken süreyi ifade etmektedir. **t2** ise nöbet aktivitesinin uzun dönemde komplikasyonlara yol açma riski taşıdığı süreyi tanımlamaktadır. Bu aşamadan sonra nöronal ölüm, hücresel hasar ve sinir ağlarında yeniden yapılanma gibi kalıcı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Jeneralize konvülsif status epileptikus (JKSE) için t1 süresi 5 dakika, t2 süresi ise 30 dakika olarak belirlenmiştir. Nonkonvülsif status epileptikus (NKSE) için kesin kanıtlar bulunmamakla birlikte, fokal formlarda t1'in yaklaşık 10 dakika, t2'nin ise 60 dakikadan uzun olduğu kabul edilmektedir. NKSE'nin jeneralize formu için ise t2 zaman dilimi henüz net olarak tanımlanamamıştır (74).

Status epileptikus, klinik olarak farklı alt tiplerde sınıflandırılmaktadır. Konvülsif status epileptikus, jeneralize tonik-klonik kasılmalarla birlikte bilinç bozukluğunun eşlik ettiği tablodur. Nonkonvülsif status epileptikus ise tonik-klonik hareketlerin eşlik etmediği, ancak elektroensefalografi (EEG) ile gösterilen sürekli nöbet aktivitesi ile

tanımlanmaktadır. Bir vücut yarısında veya sınırlı bir kas grubunda dirençli motor aktivitenin gözlemlendiği olgular miyoklonik status epileptikus olarak adlandırılmaktadır; bu tabloya bilinç kaybı eşlik edebilir ya da etmeyebilir. Refrakter status epileptikus ise uygun antiepileptik ilaç tedavisine rağmen devam eden konvülsif veya nonkonvülsif nöbetlerle karakterizedir (75, 76).

Status epileptikusun patofizyolojisinde temel olarak nöronal eksitasyonun aşırı artışı veya inhibisyon mekanizmalarının yetersizliği rol oynamaktadır. Etiyolojide merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, metabolik bozukluklar (örneğin elektrolit dengesizlikleri, hipoglisemi), serebrovasküler olaylar, kafa travmaları, intoksikasyonlar, alkol ve opiyat yoksunluk sendromları, bazı otoimmün hastalıklar, hipoksi ve hipertansif aciller yer almaktadır. Erkeklerde daha sık görüldüğü bilinmektedir. Özellikle hayatın ilk yıllarında ve ileri yaşlarda insidansı belirgin şekilde artmaktadır. Status epileptikus öyküsü bulunan yetişkinlerin yaklaşık %45’inde halihazırda epilepsi tanısı mevcuttur. Yaşlı popülasyonda mortalite oranları %22’lere ulaşabilmekte, bu da status epileptikusun klinik önemini artırmaktadır (77).

Status epileptikusun yönetimi; hava yolu, solunum ve dolaşımın eş zamanlı olarak değerlendirilmesini ve antiepileptik ilaç tedavisinin gecikmeksizin başlatılmasını içerir. Tedavide temel amaç, kardiyovasküler ve respiratuvar işlevler korunurken nöbet aktivitesinin mümkün olan en kısa sürede sonlandırılmasıdır. Bu süreçte kardiyak aritmiler, katekolamin deşarjına bağlı miyokard hasarı, solunum yetersizliği, aspirasyon pnömonisi ve pulmoner ödem gibi yaşamı tehdit eden sistemik komplikasyonlar gelişebilir (78).

Nörolojik komplikasyonları arasında ise kronik epilepsiye dönüşüm, refrakter status epileptikus gelişimi ve beynin uzun süreli anormal elektriksel aktiviteye maruz kalan bölgelerinde hipermetabolik süreçlerin yol açtığı kalıcı nörolojik hasar yer almaktadır (79).

2.8.EPİLEPSİ TEDAVİSİ

Epilepsi tedavisinde temel amaç, nöbetlerin etkin şekilde kontrol altına alınması, tedaviye bağlı yan etkilerin en aza indirilmesi ve hastaların yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesinin önlenmesidir. Epilepsi tiplerinin ve nöbet çeşitliliğinin fazla olması, altta yatan mekanizmaların tam olarak aydınlatılamaması ve hastalığın karmaşık patofizyolojisi, epilepsinin önlenmesini ve tedavisini güçleştiren başlıca faktörlerdir (80).

Epilepsi hastalarında birinci basamak tedavi çoğunlukla medikal tedavidir. Ancak hastalarının tahminen %30'unda maksimum tıbbi tedaviye rağmen nöbetler kontrol altına alınamamaktadır (81). Dirençli epilepsi olgularında alternatif tedavi seçenekleri arasında çeşitli non-farmakolojik yaklaşımlar bulunmaktadır. Bu kapsamda temporal lob cerrahisi, hemisferektomi, multilober rezeksiyon gibi farklı rezektif cerrahi yöntemleri uygulanabilmektedir. Rezektif epilepsi cerrahisine uygun olmayan hastalarda ise vagal sinir stimülatörü implantasyonu gibi tedavi seçenekleri değerlendirilebilir (82).

Medikal tedavide kullanılan antiepileptik ilaçlar semptomatik etki gösterir; epileptogenezi ortadan kaldırmaktan ziyade nöbet oluşumunu engellemeye yöneliktir. Bu ilaçlar, voltaj bağımlı sodyum (Na^+) ve yüksek voltajla aktive olan kalsiyum (Ca^{2+}) kanallarını bloke ederek, gama-aminobütirik asit (GABA) aracılı inhibitör iletimi artırarak veya glutamat aracılı eksitator iletimi azaltarak nöronal aşırı uyarılabilirliği baskılamayı hedefler (83).

Antiepileptik ilaçların (AEİ) temel hedefi, beyinde inhibitör mekanizmaları güçlendirmek, eksitator süreçleri baskılamak ya da her iki etkiyi birden düzenlemektir. AEİ tedavisi genellikle en az iki yıl süreyle kesintisiz olarak uygulanır; bazı olgularda ise ömür boyu devam ettirilmesi gerekebilir. Günümüzde epilepsinin medikal tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar arasında fenobarbital, valproat, fenitoin, karbamazepin, gabapentin, okskarbazepin, lamotrijin, pregabalin, topiramet, primidon, tiagabin, klonazepam, etosuksimid, levetirasetam ve zonisamid yer almaktadır (84).

Epilepsi tedavisinde mümkün olduğunca tek bir antiepileptik ilaç (monoterapi) tercih edilmesi önerilmektedir. Monoterapi, hastanın tedaviye uyumunu artırmakta, izlemi kolaylaştırmakta, daha geniş bir terapötik indeks sağlamaktadır. Ayrıca çoklu ilaç tedavisine kıyasla maliyet açısından da daha avantajlıdır. Bunun yanı sıra, monoterapi yaklaşımı daha az yan etki görülmesi ve teratojenik riskin daha düşük olması ile de

ilişkilidir (85). Monoterapi ile nöbet kontrolü sağlanamayan olguların yalnızca küçük bir kısmında (%15 civarında) kombinasyon tedavisi ile remisyon elde edilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, iki antiepileptik ilacın eş zamanlı kullanımının monoterapiye kıyasla ek fayda sağlayabildiği, ancak üçlü ilaç kombinasyonlarının ikili tedaviye göre ek bir yarar sunmadığı bildirilmiştir (86).

2.8.1.Karbamazepin

Karbamazepin, fokal ve jeneralize nöbetlerin tedavisinde günümüzde sık kullanılan antiepileptik ilaçlardan biridir. Etki mekanizması voltaj kapılı sodyum kanallarının inhibisyonu ile nöronal ateşlenmeyi azaltmak ve tekrarlayan deşarjları bloke etmektir. Sitokrom P450 sistemi ile metabolize edilir, bu sistem karaciğer enzimlerinin güçlü bir indükleyicisidir. Yaygın yan etkileri arasında gastrointestinal semptomlar (diyare, bulantı, dispeptik yakınmalar), hiponatremi, cilt döküntüsü, kaşıntı, sersemlik hissi, baş dönmesi, bulanık görme ve baş ağrısı bulunmaktadır. Nadir fakat ciddi yan etkiler arasında Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz yer alır. Ayrıca hematolojik parametrelerde bozulmaya yol açarak lökopeni, anemi ve nadiren pansitopeni gelişimine neden olabilir. Benzer farmakolojik özellikler taşıyan okskarbazepin ise bazı olgularda karbamazepine alternatif olarak tercih edilmektedir (84).

2.8.2.Levatirasetam

Levetirasetamın etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da, mevcut çalışmalar ilacın antiepileptik etkinliğinin sinaptik vezikül proteini 2A'ya (SV2A) bağlanma yoluyla gerçekleştiğini göstermektedir. Etki spektrumu oldukça geniştir. Levatirasetam; çocuklarda ve erişkinlerde fokal başlangıçlı nöbetlerin yanı sıra, juvenil miyoklonik epilepsi, miyoklonik nöbetler, idiyopatik jeneralize epilepsi ve primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir (87, 88). Levatirasetam, günümüzde hem acil servislerde hem de epilepsinin idame tedavisinde en sık kullanılan antiepileptik ilaçlardan biridir. İlacın ana metabolik yolları, asetamid grubunun enzimatik hidrolizi ile gerçekleşmektedir. Ortaya çıkan metabolitlerin farmakolojik aktivitesi bulunmamaktadır ve bu metabolitler renal yolla atılmaktadır. Metabolizmasında hepatik sitokrom P450 enzim sistemi yalnızca sınırlı bir rol oynamakta; bu nedenle levatirasetam, CYP sisteminden bağımsız olarak metabolize

edilmektedir. Bu özelliği sayesinde ilaç etkileşimleri azdır ve klinik uygulamalarda güvenle tercih edilmektedir (89).

Gebelik döneminde levetirasetam kullanımının, majör konjenital malformasyonlar veya düşük riski ile anlamlı bir ilişkisi olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Ancak bu ilacın gebelikteki güvenlilik profili tam olarak aydınlatılamamıştır. Ek olarak, gebelerde levetirasetamın ortalama pik klerensinin, gebe olmayanlara kıyasla yaklaşık iki kat arttığı bildirilmektedir (90).

Yan etkileri arasında uyku hali, yorgunluk, duygu durum değişiklikleri, baş ağrısı, ajitasyon, irritabilite, saldırganlık, depresyon, hafıza kaybı, konfüzyon, parestezi, bilişsel işlevlerde azalma ve artmış intihar riski sayılabilir. Kardiyovasküler yan etkiler arasında özellikle çocukluk döneminde diyastolik kan basıncında artış dikkat çekmektedir. Gastrointestinal sistemde ise bulantı, kusma ve abdominal kramplar görülebilmektedir. Ayrıca levetirasetam, hematolojik anormalliklere (örneğin lökopeni, eozinofili, pansitopeni) ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilmektedir (91).

2.8.3.Fenitoin

Fenitoin, en eski antiepileptik ilaçlardan biridir. Etki mekanizması karbamazepine benzer şekilde voltaj kapılı sodyum kanallarının blokajına dayanır. Günümüzde hâlâ fokal ve jeneralize nöbetlerin tedavisinde kullanılmakta olup, ayrıca status epileptikus tedavi protokollerinde de önemli bir yer tutmaktadır. Fenitoin, sitokrom P450 (CYP) enzim sisteminin güçlü bir indükleyicisi olduğundan, oral kontraseptifler de dahil olmak üzere birçok hormonal ilaçla etkileşime girerek bu ilaçların etkinliğini azaltabilmektedir. Yan etkileri arasında diş eti hiperplazisi, hirsutizm, serum folik asit düzeyinde azalma, cilt döküntüleri ve kemik mineral dansitesinde azalma sayılabilir. Uzun süreli kullanımda ise konfüzyon, ataksi, diplopi ve periferik nöropati gibi nörolojik yan etkiler gelişebilmektedir. Ayrıca fenitoinin terapötik aralığı oldukça dardır; bu nedenle serum düzeylerinin düzenli olarak takip edilmesi, hem etkinlik hem de toksisite açısından kritik önem taşır (87, 88).

2.8.4.Fenobarbital

Fenobarbital, barbitürat türevi olup uzun yıllardır kullanılan ancak günümüzde popülerliği azalmış antiepileptik ilaçlardan biridir. Etkisini GABA-A reseptörlerine bağlanarak klorür akışını artırmak ve hücrel hiperpolarizasyona katkı sağlamak

suretiyle gösterir. Jeneralize ve fokal nöbetlerin tedavisinde kullanılabilmektedir. Bununla birlikte belirgin sedatif özellikleri, modern klinik uygulamalarda kullanımını sınırlamaktadır. Güncel status epileptikus tedavi kılavuzlarında ise hâlen yer almaktadır. Fenitoin gibi fenobarbital de CYP enzim sisteminin güçlü bir indükleyicisidir ve bu nedenle CYP aracılığıyla metabolize edilen ilaçların serum düzeylerini düşürebilmektedir. Yan etki profili genel olarak fenitoine benzerlik göstermektedir (92).

2.8.5.Topiramet

Topiramet; voltaj kapılı sodyum kanallarının inhibisyonu, GABA aracılı iletimin artırılması, NMDA reseptör antagonizması ve kısmi karbonik anhidraz blokajı gibi birden fazla mekanizma üzerinden etki gösteren geniş spektrumlu bir antiepileptiktir. Fokal başlangıçlı nöbetler ve primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde yetişkinlerde monoterapi olarak kullanılabilmektedir. Yan etki profili arasında kilo kaybı, bilinç bulanıklığı, konuşma güçlüğü, yorgunluk, depresyon, baş ağrısı ve parestezi yer almaktadır. Metabolik düzeyde özellikle metabolik asidoz görülebilmekte, ayrıca karbonik anhidraz inhibisyonuna bağlı olarak böbrek taşı gelişim riskinde artış bildirilmiştir (93).

2.8.6.Valproat

Valproat (valproik asit, VPA), hem fokal hem de jeneralize nöbetlerin tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu bir antiepileptiktir. Etkisini, voltaj kapılı sodyum kanallarının inhibisyonu, GABA düzeylerinde artış sağlanması ve T-tipi kalsiyum kanallarının minimal inhibisyonu yoluyla göstermektedir. Karaciğer tarafından metabolize edilmesi ve CYP enzim sisteminin inhibitörü olması nedeniyle karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ayrıca hiperamonyemi riskini artırdığı için üre siklus bozukluğu olan olgularda kontrendikedir. Topiramet ile birlikte kullanıldığında serum amonyak düzeylerini yükseltebileceğinden bu kombinasyon yakından izlenmelidir. Valproatın yaygın yan etkileri arasında bulantı, kusma, tremor, insülin direncine bağlı kilo artışı ve subklinik hipotiroidizm yer almaktadır. Teratojenik potansiyeli ve nörotoksisite riski nedeniyle gebelikte kullanılmamalıdır. Günümüzde, levetirasetam ile birlikte acil servislerde akut yükleme tedavisinde tercih edilen ilaçlardan biri olarak yer almaktadır (92, 93).

2.8.7.Lamotrijin

Lamotrijin, parsiyel nöbetlerin yanı sıra primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan antiepileptik ilaçlardan biridir. Geniş spektrumlu etki profili nedeniyle hem monoterapi hem de kombinasyon tedavisinde tercih edilmektedir (92, 93).

Lamotrijinin etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, voltaj kapılı sodyum kanallarına seçici olarak bağlanarak bu kanalları inhibe ettiği bilinmektedir. Bu etki, presinaptik nöronal membranların stabilizasyonunu sağlamakta ve glutamat ile aspartat salınımını baskılamaktadır. Ayrıca yapılan araştırmalar, lamotrijinin serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi diğer nörotransmitter sistemleri üzerinde de belirgin etkiler gösterebildiğini ortaya koymuştur (94).

Lamotrijin, özellikle Stevens-Johnson sendromu gibi ilacın kesilmesini gerektiren ciddi dermatolojik acillere yol açabilmektedir. Cilt reaksiyonlarının büyük çoğunluğu tedavinin başlangıcından sonraki 2–8 hafta içinde ortaya çıkmaktadır (95). Bunun dışında, lamotrijin kullanımına bağlı olarak çoklu organ yetmezliği, hemofagositik lenfositik lenfositosis, hematolojik bozukluklar, intihar düşünceleri, aseptik menenjit, status epileptikus ve epilepside ani açıklanamayan ölüm (SUDEP) gibi diğer ciddi advers etkiler de bildirilmiştir. Daha sık görülen ve genellikle hafif seyreden yan etkiler arasında ise baş ağrısı, baş dönmesi, diplopi, bulantı, uykusuzluk ve tremor yer almaktadır. Gebelikte lamotrijin kullanımının, diğer birçok antiepileptik ilaca kıyasla daha güvenli bir seçenek olduğu bildirilmiştir; ancak bu dönemde serum düzeylerinde dalgalanmalar görülebileceğinden ilaç takibi ve doz ayarlaması gereklidir (96, 97).

2.8.8.Gabapentin

Gabapentin, dirençli fokal nöbetlerde ek tedavi amacıyla kullanılan bir antiepileptiktir. Amerikan Nöroloji Akademisi (ANA) kılavuzlarında, FDA onayı bulunmamasına rağmen, 60 yaş üzeri yeni tanı almış fokal epilepsili hastalarda ilk basamak monoterapi seçeneği olarak önerilmektedir. İlacın plazma proteinlerine bağlanmaması ve metabolize edilmeden tamamen böbrekler yoluyla atılması önemli farmakokinetik özelliklerindendir. Bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir. En belirgin yan etkisi sedasyondur; bunun yanında baş dönmesi, ataksi ve kilo alımı da sık

bildirilen advers etkiler arasındadır. Ayrıca gabapentin için madde kötüye kullanımı potansiyeli bulunduğundan bu açıdan dikkatli olunmalıdır (69).

2.8.9.Klonazepam

Klonazepam, GABA reseptörleri üzerinden GABA'nın inhibitör etkisini güçlendirerek etki gösteren bir benzodiazepindir. Genellikle miyoklonik ve atonik nöbetlerde ek tedavi olarak kullanılmakta olup, çocukluk çağı absans epilepsisinde tercih edilmemektedir. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE), klonazepamın hem çocuklarda hem de erişkinlerde fokal nöbetlerin başlangıç monoterapisinde etkili olabileceğini bildirmiştir (98). Bununla birlikte, bu endikasyonda monoterapi kullanımını destekleyen veriler sınırlıdır. İlaç, karaciğerde sitokrom P450 sistemi üzerinden metabolize edilmekte ve özellikle CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilen ilaçlarla etkileşim potansiyeli taşımaktadır. En sık bildirilen advers etkiler arasında sedasyon, ataksi ve davranış değişiklikleri yer almaktadır. Ayrıca uzun süreli kullanımda tolerans gelişebileceği ve bağımlılık potansiyeli bulunduğu için dikkatli olunmalıdır (99).

2.8.10.Status Epilepticus Tedavisi

Jeneralize status epileptikuslu her hasta hızlı değerlendirme ve tedavi gerektirir. Tedavi süreci üç aşamada ele alınmaktadır: ilk değerlendirme ve destekleyici tedavi, nöbetin sonlandırılması için ilk basamak ilaç tedavisi ve uzun dönem kontrol için idame tedavisi. İlk tedaviye rağmen hastaların yaklaşık %20'sinde refrakter status epileptikus gelişebilmekte ve ek tedavi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır (100).

Diğer tıbbi acil durumlarda olduğu gibi, status epileptikus yönetiminde de hava yolu, solunum ve dolaşım öncelikle değerlendirilmelidir. SE'nin tipi ve mümkünse altta yatan etiyolojiyi belirlemek amacıyla hızlı bir nörolojik muayene yapılmalı, gerekli durumlarda destekleyici tedaviye başlanmalıdır. Başlangıç ilaç tedavisine hızlı yanıt alınamayan olgularda endotrakeal entübasyon gerekebileceğinden arter kan gazı analizi değerlidir; ancak entübasyon kararı yalnızca kan gazı sonuçlarına değil, klinik bulgulara da dayandırılmalıdır. Ayrıca hastanın kan şekeri, kalsiyum, fosfor ve magnezyum gibi elektrolit düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, mümkünse antiepileptik ilaç (AEİ) serum seviyeleri ve toksikoloji paneli incelenmelidir. Kardiyak monitörizasyon, sık aralıklarla kan basıncı ölçümü ve nabız oksimetresi takibi

yapılmalıdır. Bu basamaklar genellikle 1–5 dakika içinde tamamlanmalı ve ardından tedavinin diğer aşamalarına geçilmelidir (100).

İntravenöz erişim sağlandığında benzodiazepinler genellikle ilk tercih edilen ilaç grubudur. Bu amaçla en sık kullanılan üç benzodiazepin diazepam, lorazepam ve midazolamdır. İntravenöz uygulama için lorazepam öncelikli olarak tercih edilir. Lorazepam 0,1 mg/kg dozunda (maksimum 2 mg/dakika hızında) intravenöz uygulanmalı ve ek doz gerekliliğine karar vermeden önce ilacın etkisi birkaç dakika değerlendirilmelidir (101). Midazolam 0,2 mg/kg (maksimum 10 mg) dozda intramüsküler, intranasal veya bukkal yolla uygulanabilir (102). Diazepam ise 0,1–0,15 mg/kg dozunda intravenöz olarak verilebilir ve uygulamadan 10–20 saniye sonra etki göstermektedir. Ancak yağ dokusuna hızlı dağılması nedeniyle akut antikonvülsan etkisi genellikle 20 dakikadan kısa sürer. IV diazepam uygulandığında nöbetlerin ilk aşamada sonlandığı hasta oranı %50–80 arasında bildirilmiştir (103). Bununla birlikte ek ilaç verilmediği takdirde ilk iki saat içinde nöbetlerin tekrarlama olasılığı %50'ye ulaşmaktadır (100).

Benzodiazepin tedavisi ile nöbetlerin sonlanması durumunda bile, tekrarlamayı önlemek amacıyla benzodiazepin dışı bir antiepileptik ilaç başlanması önerilmektedir (101). Bu durum özellikle diazepam veya midazolam gibi kısa etki süreli ilaçlarla nöbet kontrolü sağlanmış hastalarda kritik öneme sahiptir. Sadece bu ilaçlarla başlanan tedavilerde status epileptikusun tekrarlama riski kabul edilemeyecek düzeyde yüksektir (102, 103). İstisnai olarak, lorazepam tedavisine yanıt veren hastalar veya nöbet nedeni hızla düzeltilebilen (örneğin hipoglisemi) olgular bu kuralın dışında tutulabilir (101).

Fenitoin, valproat ve levetirasetam gibi intravenöz yükleme için önerilen antiepileptiklerin etkinlik açısından birbirine benzer olduğu bildirilmiştir (104). Bu ilaçlar arasında seçim yapılırken hastanın bireysel özellikleri, eşlik eden ilaç kullanımı, potansiyel yan etkiler, erişilebilirlik ve klinisyen deneyimi dikkate alınmalıdır. İdeal olarak bu tedavi aşaması 10–20 dakika içerisinde uygulanmalıdır. Benzodiazepin tedavisine rağmen nöbetlerin kontrol altına alınamadığı hastalarda, antiepileptik ilaç yüklemesiyle eş zamanlı olarak sürekli midazolam veya propofol infüzyonuna hazırlık yapılmalıdır. Bu dönemde, daha önce uygulanmamışsa endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon sağlanmalı, nöroloji konsültasyonu istenmeli, hasta yoğun bakım

ünitesine nakledilmeli ve gereklilik halinde sürekli EEG monitorizasyonu başlatılmalıdır (105).

Tablo 5. Konvulsif Status Epilepticus Yönetimi.

Aşama	Uygulamalar
Başlangıç (0–5 dk)	ABC değerlendirmesi, damar yolu açılması, vital bulgular, laboratuvar tetkikleri, benzodiazepin (lorazepam, diazepam, midazolam)
İlk Basamak (5–10 dk)	Nöbet devam ederse ikinci doz benzodiazepin
İkinci Basamak (10–30 dk)	Antiepileptik yükleme: Valproat, Levetirasetam, Fenitoin-Fosfenitoin; nöroloji konsültasyonu; yoğun bakım hazırlığı
Refrakter SE (>30 dk)	Midazolam veya Propofol infüzyonu, entübasyon ve mekanik ventilasyon, sürekli EEG izlemi
Süper-Refrakter SE (>24 saat)	Anestezik tedavi devamı; alternatif yaklaşımlar (ketamin, hipotermi, immünoterapi vb.)

2.9.FOSFOR METABOLİZMASI VE HİPOFOSFATEMİ

Fosfat, biyolojik sistemlerdeki en önemli inorganik anyonlardan biri olarak kabul edilir. Hücresel enerji transferi başta olmak üzere birçok temel metabolik süreçte rol oynar. Adenozin trifosfat (ATP) ve diğer yüksek enerjili fosfat bileşikler sayesinde enerji; kas kasılması, iyon pompalarının çalışması ve biyosentetik aktiviteler için kullanılabilir hale gelir. Bunun yanı sıra fosfat, DNA ve RNA gibi nükleik asitlerin yapısında bulunarak genetik bilginin depolanması ve aktarılmasını sağlar. Ayrıca fosfolipitler yoluyla hücre zarının yapısal bütünlüğünü korur. Proteinlerin fosforilasyonu ise, sinyal iletimi, enzim aktivitesinin düzenlenmesi, hücre büyümesi ve farklılaşma gibi süreçlerde kritik düzenleyici bir mekanizma olarak görev yapar. Fosfatın bir diğer fonksiyonu da tampon sisteminin bir parçası olarak asit-baz dengesinin korunmasıdır. Özellikle hücre içi

kompartmanlarda ve böbrek tübüllerinde fosfat tampon sistemi, hidrojen iyonlarını bağlayarak pH dengesinin stabil tutulmasına katkıda bulunur (106).

İnsan vücudunda yaklaşık 700 gram fosfor bulunur. Bunun büyük bölümü (%85 civarında) kemik ve dişlerde hidroksiapatit formunda depolanırken, %10–15'i yumuşak dokularda, küçük bir kısmı ise ekstrasellüler sıvıda yer alır. Serum fosfat düzeyi genellikle dar bir aralıkta tutulur ve de yaş, hormonal durum ve beslenme gibi faktörlerden etkilenir. Çocukluk döneminde büyümeye bağlı olarak daha yüksek serum fosfat düzeyleri gözlenirken, erişkinlerde bu değerler daha düşük seviyelerde saptanır (106).

Fosfat homeostazı; bağırsaklardan emilim, kemiklerden depolama ya da salınım ve böbreklerden atılım arasındaki hassas denge sayesinde korunur. Bu dengeyi sağlayan temel düzenleyici hormonlar ise paratiroid hormonu (PTH), fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) ve 1,25-dihidroksivitamin D'dir. Bu mekanizmaların bozulması sonucunda hipofosfatemi ya da hiperfosfatemi gelişebilir ve bu durum klinik açıdan ciddi sonuçlara yol açabilir (106).

Hipofosfatemi; serum fosfat düzeylerinin düşmesi ile karakterizedir ve patofizyolojisi çoğunlukla yetersiz bağırsak emilimi, artmış renal atılım veya hücre içi fosfat geçişiyle ilişkilidir. Klinik spektrum hafif asemptomatik olgulardan, kas güçsüzlüğü, rabdomiyoliz, hemolitik anemi, kardiyak aritmiler ve nörolojik komplikasyonlara kadar uzanır. Uzun dönemde ise çocuklarda raşitizm, erişkinlerde osteomalazi gibi iskelet mineralizasyon bozukluklarına zemin hazırlar (106).

Hiperfosfatemi ise genellikle kronik böbrek hastalığına bağlı olarak gelişir ve mineral-kemik metabolizması bozukluklarının önemli bir bileşenidir. Serum fosfat artışı sekonder hiperparatiroidizmi tetikler, kemik döngüsünü bozar ve vasküler kalsifikasyon yoluyla kardiyovasküler komplikasyon riskini artırır. Ayrıca hipoparatiroidizm, tümör lizis sendromu veya masif hücre yıkımına neden olan durumlarda da akut hiperfosfatemi görülebilir (106).

Nörolojik açıdan özellikle dikkat çekici olan, hipofosfatemi ile epileptik nöbetler arasındaki ilişkidir. Fosfat, hücre içi enerji metabolizmasında kritik rol oynar; özellikle adenozin trifosfat (ATP) sentezindeki yetersizlik, nöronların membran potansiyelini sürdürme yetisini bozarak hücrel hiper-uyarılabilirliğe yol açar. Ayrıca sinaptik

iletimde görev alan enerjiye bağımlı süreçlerin aksaması, inhibitör nörotransmisyonun azalmasına ve eksitator aktivitenin baskın hale gelmesine neden olabilir. Bu mekanizmalar, nöbet eşiğinin düşmesiyle sonuçlanır (107).

Klinik gözlemler de bu biyolojik mekanizmaları desteklemektedir. Akut hipofosfatemiye eşlik eden tablolar arasında konfüzyon, ajitasyon, koma ve epileptik nöbetler bildirilmiştir. Özellikle tonik-klonik nöbetlerle hipofosfatemi arasındaki bağlantıyı ortaya koyan çalışmalar, fosfat düzeylerinin nöbet sonrası dönemde anlamlı şekilde göstermektedir (108, 109).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ÇALIŞMA ORTAMI VE TASARIMI

Bu çalışma retrospektif, tek merkezli, gözlemsel bir çalışmadır. Yılda yaklaşık 100 bin başvurunun olduğu Türkiye’de üçüncü basamak bir üniversite hastanesinin AS sinde yapıldı. Lokal etik komite onayı (Karar No:2023/199, Tarih: 08 Ocak, 2024) alındıktan sonra çalışma başlatıldı.

Çalışma 01 Ocak, 2021 – 01 Ocak 2024 tarihleri arasındaki 3 yıllık sürede AS ye başvuran, yapılan değerlendirme sonrasında senkop ve bayılma (R55), konvulsiyon (R56), inme (I61), serebrovasküler hastalık (I67) tanılarından biri ile tetkik ve tedavisine devam edilen hastalar ile yapıldı.

3.2.KATILIMCI SEÇİMİ VE ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Dahil edilme kriterleri: 18 yaş ve üzeri olmak, AS ye bilinç değişikliği ile getirilmek, AS de senkop ve bayılma (R55), konvulsiyon (R56), inme (I61), serebrovasküler hastalık (I67) tanılarından birini almak.

Hariç tutulma kriterleri: 18 yaşından küçük olmak, gebe olmak, travma sonrası acil servise başvurmak.

Belirtilen zaman aralığında söz konusu tanıları alan hastalar bilgi işlem sistemi üzerinden tarandı, toplam 1957 hasta tespit edildi. Hastalara ait veriler hastane bilgi işlem bölümünden istendi, protokol numarası verilen hastaların medikal bilgilerine yine hastane yazılım sistemi, hastane arşiv ve acil servis kayıtları üzerinden erişildi ve veriler çalışma veri formlarına kaydedildi. Hastaların demografik bilgileri, komorbid hastalıkları, plazma sodyum, potasyum, klor, magnezyum, fosfat ve albümin değerleri, BT ve/veya MRI sonuçları çalışmada taranan verileri oluşturdu. Hastaların başvuru anında alınan kan tetkiklerinin sonuçları çalışmada kullanıldı. Bilgilerine ulaşamayan 141 hasta çalışmaya dahil edilmedi, 1816 hasta ile çalışmaya devam edildi. Anamnez ve hekim notları incelendi, başvuru anında kıdemli acil hekimi ya da acil tıp öğretim üyesi tarafından değerlendirilip dosyasına ya da bilgisayar sistemindeki hekim notuna hastanın nöbet geçirdiği yazılmış olan hastalar nöbet hastası olarak değerlendirildi. Acil servisimizde nöbet tanısı; gözlemlenen kasılma ve titremeler, hasta yakınlarının ayrıntılı anlatımları veya hasta yakınları ya da sağlık personeli tarafından kaydedilmiş görüntülerin

incelenmesi sonrasında klinik olarak konulmaktadır. Çalışmaya alınan hastalar nöbet geçirenler ve geçirmeyenler olarak iki ayrı grupta incelendi.

Nöbet geçiren ve geçirmeyen hastalar demografik veriler, elektrolit düzeyleri, laktat düzeyi, kreatin kinaz düzeyi ve ürik asit düzeyi açısından karşılaştırıldı. Gruplar ayrıca elektrolit bozukluklarının oranları açısından da karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan elektrolit bozuklukları ile nöbet gelişimi açısından risk analizi uygulandı. Anlamlı farklılık gösteren elektrolit bozuklukları ve laktat düzeyi kullanılarak sonlanım değişkeni nöbet geçirme olan regresyon modeli oluşturuldu.

3.3.ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ VE GÜÇ ANALİZİ

Çalışmada nöbet ile ilişkili bulunan hipofosfatemi, hiperürisemi ve laktat düzeyi için post-hoc güç analizleri yapıldı. İki oran karşılaştırmasına dayalı analizde hipofosfatemi için Cohen's $h = 0,156$, güç=%80,1; hiperürisemi için Cohen's $h = 0,177$, güç=%88,9 olarak hesaplandı. Laktat düzeyi açısından ise iki bağımsız grup karşılaştırmasına dayalı analizde Cohen's $d = 0,718$ bulunmuş olup, bu etki büyüklüğü ile çalışmanın gücü %>99 olarak belirlendi. Bu bulgular, mevcut örneklem büyüklüğünün orta ve büyük etki büyüklüklerini göstermek açısından istatistiksel olarak yeterli olduğunu ortaya koymaktadır.

3.4.VERİ ANALİZİ

Sürekli değişkenler median (interquartile range [IQR], 25th ve 75th percentile) ile kategorik veriler frekans ve yüzde ile özetlendi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi, Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram ile değerlendirildi. Sürekli veriler iki grup arasında Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İki kategorik değişken arasındaki ilişki Pearson'un Ki-kare testi veya Fisher's Exact testi ile incelendi. Bu analizler için istatistiksel yazılım SPSS version 23 (SPSS Inc., Armonk, NY) kullanıldı. Risk analizi uygulandı, Odds ratio (OR) %95 confidence interval (CI) ile birlikte sunuldu. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Univaryant analizde nöbet geçirme açısından istatistiksel anlamlı olan değişkenler ile istatistiksel anlamlı olmayıp $p < 0.2$ olan ancak klinik anlamlı olabilecek değişkenler kullanılarak lojistik regresyon analizi yapıldı ve 5 değişkenin potansiyel olarak çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edilebileceğine karar verildi. Multikolinarite

açısından tüm değişkenler korelasyon analizler, VIF ve tolerans değerleri ile değerlendirildi ancak yüksek korelasyon gösteren herhangi bir değişken yoktu. Rezidü ve Cook's distance değerleri kontrol edildi. Rezidü değerleri >3 olan az sayıda vaka olsa da hiç birinde Cook's distance >1 olmadığı için herhangi bir vaka veri setinden çıkarılmadı. Nihai olarak 5 değişken (Laktat, Hiperkloremi, Hipokalsemi, Hipofosfatemi, Hiperürisemi) modele dahil edildi. Modelin genel fitliği omnibus testi ile teyit edildi ($p<0.01$). Güç analizleri GPower 3.1 (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Almanya) yazılımı kullanılarak yapıldı.



4.BULGULAR

Hastaların median yaşı 66 (48-77) yıl olup %51 i (n=927) kadındır. Nöbet geçiren hastaların median yaşının nöbet geçirmeyen hastalara göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur (68 [53-78] vs 56 [35-71])($p<0,001$). Cinsiyet dağılımı açısından nöbet geçiren ve geçirmeyen gruplar arasında fark bulunmamıştır ($p=0,626$). Elektrolit değerleri incelendiğinde, potasyum seviyesinin nöbet geçiren grupta anlamlı derecede düşük olduğu (4,27 [3,96-4,61] vs 4,18 [3,89-4,54])($p=0,022$), klor seviyesinin ise yine nöbet geçiren grupta anlamlı olarak düşük olduğu (102 [99-104] vs 101 [99-103])($p=0,002$) gözlenmiştir. Diğer elektrolit düzeyleri nöbet geçiren ve geçirmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Kreatin kinaz değerleri nöbet geçiren hastalarda daha yüksek bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (77 [51-123] vs 92 [58-149])($p=0,001$). Laktat değeri nöbet geçiren hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (2,00 [1,50-2,70] vs 3,30 [1,90-6,50])($p<0,001$). Hastaların ürik asit median değeri 5,00 (4,30-6,40) olarak tespit edilmiştir ve nöbet geçiren ve geçirmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (5,00 [4,20-6,20] vs 5,10 [4,30-6,80]). Çalışmaya dahil edilen hastaların elektrolit, ürik asit, kreatin kinaz ve laktat düzeyleri ile bu değerlerin nöbet geçiren ve geçirmeyen gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 6 de verilmiştir.

Tablo 6: Çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri ve nöbet geçirme tanısına göre karşılaştırmalı analizleri.

Parametre	Tüm Hastalar (n=1816)	Nöbet Geçirmeyen Hastalar (n=1398)	Nöbet Geçiren Hastalar (n=418)	p
Yaş (Yıl)	66 (48-77)	68 (53-78)	56 (35-71)	<0,001
Cinsiyet (Kadın)	51,0 (927)	51,4 (718)	50,0 (209)	0,626
Sodyum (mEq/L)	138 (136-139)	138 (136-139)	138 (136-139)	0,893
Potasyum (mEq/L)	4,24 (3,95-4,60)	4,27 (3,96-4,61)	4,18 (3,89-4,54)	0,022
Kalsiyum (mg/dL)	9,30 (8,90-9,60)	9,30 (8,90-9,60)	9,20 (8,90-9,60)	0,833
Fosfor (mg/dL)	3,34 (2,84-3,82)	3,34 (2,85-3,81)	3,34 (2,71-3,87)	0,502
Klor (mEq/L)	102 (99-104)	102 (99-104)	101 (99-103)	0,002
Magnezyum (mg/dL)	1,97 (1,83-2,13)	1,97 (1,82-2,12)	2,00 (1,84-2,14)	0,068
Ürik Asit (mg/dL)	5,00 (4,30-6,40)	5,00 (4,20-6,20)	5,10 (4,30-6,80)	0,037
Kreatin Kinaz (IU/L)	81 (53-129)	77 (51-123)	92 (58-149)	0,001
Laktat (mmol/L)	2,20 (1,60-3,30)	2,00 (1,50-2,70)	3,30 (1,90-6,50)	<0,001

Sürekli veriler median (%25-%75), kategorik veriler %(n) şeklinde ifade edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan p değerleri bold olarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık p<0.05 ile ifade edilmiştir.

Hastalarda en yaygın komorbid durumlar hipertansiyon (%60,1), kardiyovasküler sistem hastalıkları (%43,2), geçirilmiş stroke (%24,4) ve epilepsi (%16,0) olarak tespit edilmiştir. Diğer komorbid durumlar arasında astım-KOAH (%12,5), malignite (%9,6) ve böbrek yetmezliği (%5,5) bulunmaktadır. Çalışmaya alınan hastaların komorbiditeleri Tablo 7 de verilmiştir.

Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen hastaların komorbid hastalıkları.

Komorbid Hastalık	% (n)
Hipertansiyon	60,1 (1091)
Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları	43,2 (784)
Diabetes Mellitus	28,4 (515)
Geçirilmiş Stroke	24,4 (443)
Epilepsi	16,0 (291)
Astım-KOAH	12,5 (227)
Malignite	9,6 (174)
Böbrek Yetmezliği	5,5 (99)

Hastaların AS de aldıkları tanıların dağılımı incelendiğinde, iskemik serebrovasküler olay tanısı alan hastalar %24,28 oranında olup, bunu nöbet tanısı (%23,01) ve hemorajik serebrovasküler olay (%9,0) takip etmiştir. Enfeksiyonlar %4,3 oranında saptanırken, elektrolit bozuklukları %1,9 oranında görülmüştür. Hastaların acil servis tanıları Tablo 8 te verilmiştir.

Tablo 8: Çalışmaya dahil edilen hastaların acil serviste aldıkları tanıları.

Tanı	% (n)
Nöbet	23,01 (418)
İskemik Serebrovasküler Olay	24,28 (441)
Hemorajik Serebrovasküler Olay	9,0 (164)
Enfeksiyonlar	4,3 (78)
Elektrolit Bozuklukları	1,9 (34)
Diğer	37,5 (681)
Toplam	100 (1816)

Beyin BT görüntüleme bulguları incelendiğinde, hastaların %42,2'sinde kronik değişiklikler görülmüş, %23,7'sinde ise patolojik bulguya rastlanmamıştır. Akut hipodens alan %7,2, hemorajik görüntü %9,6 ve kitle-ödem bulgusu %4,0 oranında tespit edilmiştir. Hastaların beyin BT bulguları Tablo 9 te gösterilmiştir.

Tablo 9: Çalışmaya dahil edilen hastaların beyin BT görüntülemesi bulguları.

BT Bulgusu	% (n)
BT Çekilmemiş	13,3 (284)
Patoloji Yok	23,7 (430)
Hemoraji ile Uyumlu Görünüm	9,6 (174)
Akut Hipodens Alan	7,2 (131)
Kronik Değişiklikler	42,2 (766)
Kitle-Ödem	4,0 (73)
Toplam	100 (1816)

BT: Bilgisayarlı tomografi.

Difüzyon MRI bulgularına göre, patoloji bulunmayan hastalar %40,8 oranında olup, akut difüzyon kısıtlılığı görüntüsü %24,6 oranında görülmüştür. Difüzyon MRI’da hemorajik görüntüler %2,6, kitle-ödem bulguları ise %3,0 oranında saptanmıştır. Difüzyon MRI bulguları Tablo 10 te ifade edilmiştir.

Tablo 10: Çalışmaya dahil edilen hastaların beyin difüzyon MRI görüntülemesi bulguları.

Difüzyon MRI Bulgusu	% (n)
Difüzyon MRI Çekilmemiş	28,9 (525)
Patoloji Yok	40,8 (741)
Hemoraji İle Uyumlu Görünüm	2,6 (48)
Akut Difüzyon Kısıtlılığı	24,6 (447)
Kitle-Ödem	3,0 (55)
Toplam	100 (1816)

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

Çalışmaya dahil edilen hastalarda elektrolit bozukluklarının dağılımı ve nöbet geçirme durumuna göre karşılaştırmaları değerlendirildi. Hiponatremi ($\text{Na} < 135 \text{ mEq/L}$), tüm hastaların %16,8’inde ($n=305$) gözlemlendi ve nöbet geçiren (%17,7) ve geçirmeyen (%16,5) hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,571$). Benzer şekilde, hipernatremi ($\text{Na} > 145 \text{ mEq/L}$) insidansı %1,7 olup ($n=31$), nöbet geçiren grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,096$).

Hipokalemi ($K < 3,5$ mEq/L) tüm hastaların %6,1'inde ($n=110$) saptanırken, nöbet geçiren (%7,2) ve geçirmeyen (%5,7) gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,274$). Hiperkalemi ($K > 5,5$ mEq/L) oranı ise %1,8 olup gruplar arasında fark gözlenmedi ($p=0,804$).

Kalsiyum seviyeleri açısından değerlendirildiğinde, hipokalsemi ($Ca < 8,5$ mg/dL) nöbet geçiren hastalarda (%9,6) nöbet geçirmeyen hastalara (%6,2) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,019$). Hiperkalsemi ($Ca > 10,5$ mg/dL) ise nöbet geçiren hastalarda %2,4, nöbet geçirmeyen hastalarda %0,8 olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,011$).

Fosfor seviyeleri incelendiğinde, hipofosfatemi ($P < 2,7$ mg/dL) nöbet geçiren hastalarda %24,6, nöbet geçirmeyen hastalarda %18,2 olarak tespit edildi ve bu fark anlamlıydı ($p=0,003$). Hiperfosfatemi ($P > 4,5$ mg/dL) ise nöbet geçiren grupta %9,3, nöbet geçirmeyen grupta %6,3 olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,033$).

Klor seviyelerine bakıldığında, hipokloremi ($Cl < 96$ mEq/L) tüm hastalarda %8,8 oranında saptanmış olup nöbet geçiren ve geçirmeyen gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,385$). Ancak, hiperkloremi ($Cl > 107$ mEq/L) nöbet geçirmeyen hastalarda (%8,5) nöbet geçiren hastalara (%4,1) kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0,002$).

Magnezyum seviyeleri açısından, hipomagnezemi ($Mg < 1,45$ mg/dL) ve hipermagnezemi ($Mg > 2,70$ mg/dL) oranları nöbet geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında anlamlı bir fark göstermedi ($p=0,354$ ve $p=0,840$, sırasıyla).

Son olarak, ürik asit seviyeleri değerlendirildiğinde, hipoürisemi (Ürik asit < 2 mg/dL) nadir gözlenmiş olup nöbet geçiren ve geçirmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,140$). Ancak, hiperürisemi (Ürik asit > 7 mg/dL) nöbet geçiren hastalarda anlamlı derecede daha yüksek idi (%23,0 vs. %16,0, $p=0,001$) Bu bulgular, özellikle hipokalsemi, hiperkalsemi, hipofosfatemi, hiperfosfatemi ve hiperürisemi gibi elektrolit bozukluklarının nöbet geçiren hastalar arasında daha sık görüldüğünü göstermektedir. Çalışmaya dahil edilen hastalardaki elektrolit bozuklukları ve bu elektrolit bozukluklarının nöbet geçiren ve geçirmeyen gruplar arasındaki karşılaştırması Tablo 11 da verilmiştir.

Tablo 11: Çalışmaya dahil edilen hastalarda tespit edilen elektrolit bozukluklarının oranı ve bu oranların nöbet geçiren ve geçirmeyen gruplar arasında karşılaştırılması.

Parametre	Tüm Hastalar (n=1816)	Nöbet Geçirmeyen Hastalar (n=1398)	Nöbet Geçiren Hastalar (n=418)	p
Hiponatremi (Na<135 mEq/L)	16,8 (305)	16,5 (231)	17,7 (74)	0,571
Hipernatremi (Na>145 mEq/L)	1,7 (31)	1,4 (20)	2,6 (11)	0,096
Hipokalemi (K<3,5 mEq/L)	6,1 (110)	5,7 (80)	7,2 (30)	0,274
Hiperkalemi (K>5,5 mEq/L)	1,8 (33)	1,9 (26)	1,7 (7)	0,804
Hipokalsemi (Ca<8,5 mg/dL)	7,0 (127)	6,2 (87)	9,6 (40)	0,019
Hiperkalsemi (Ca>10,5 mg/dL)	1,2 (21)	0,8 (11)	2,4 (10)	0,011
Hipofosfatemi (P<2,7 mg/dL)	19,7 (357)	18,2 (254)	24,6 (103)	0,003
Hiperfosfatemi (P>4,5 mg/dL)	7,0 (127)	6,3 (88)	9,3 (39)	0,033
Hipokloremi (Cl<96 mEq/L)	8,8 (159)	8,4 (118)	9,8 (41)	0,385
Hiperkloremi (Cl>107 mEq/L)	7,5 (136)	8,5 (119)	4,1 (17)	0,002
Hipomagnezemi (Mg<1,45 mg/dL)	2,9 (53)	2,7 (38)	3,6 (15)	0,354
Hipermagnezemi (Mg>2,70 mg/dL)	1,5 (28)	1,6 (22)	1,4 (6)	0,840
Hipoürisemi (Ürik asit<2mg/dL)	0,9 (16)	0,7 (10)	1,4 (6)	0,140
Hiperürisemi (Ürik asit>7mg/dL)	17,6 (319)	16,0 (223)	23,0 (96)	0,001

Veriler %(n) şeklinde ifade edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan p değerleri bold olarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık p<0.05 ile ifade edilmiştir.

Çalışmada elektrolit bozukluklarının nöbet gelişimi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla risk analizi yapıldı. Analiz sonucunda, hipokalsemi (Ca<8,5 mEq/L) nöbet gelişimi için anlamlı bir risk faktörü olarak saptandı (OR: 1,595, %95 CI: 1,078-2,359,

p=0,019). Hipokalseminin duyarlılığı %9,57, özgüllüğü %94,38, pozitif prediktif değeri (PPV) %33,90 ve negatif prediktif değeri (NPV) %77,62 olarak bulundu.

Benzer şekilde, hiperkalsemi ($\text{Ca} > 10,5 \text{ mEq/L}$) de nöbet gelişimi ile anlamlı şekilde ilişkiliydi (OR: 3,090, %95 CI: 1,303-7,329, p=0,010). Hiperkalseminin duyarlılığı %2,39, özgüllüğü %99,21, PPV %47,62 ve NPV %77,27 olarak hesaplandı.

Fosfor seviyeleri açısından değerlendirildiğinde, hipofosfatemi ($\text{P} < 2,7 \text{ mEq/L}$) nöbet geçirme riskini artıran bir faktör olarak saptandı (OR: 1,473, %95 CI: 1,135-1,911, p=0,004). Hipofosfateminin duyarlılığı %24,64, özgüllüğü %81,83, PPV %28,85 ve NPV %78,41 idi. Aynı şekilde, hiperfosfatemi ($\text{P} > 4,5 \text{ mEq/L}$) de nöbet gelişimi açısından anlamlı bir risk faktörü olarak belirlendi (OR: 1,532, %95 CI: 1,033-2,272, p=0,034). Hiperfosfateminin duyarlılığı %9,33, özgüllüğü %93,71, PPV %30,71 ve NPV %77,56 olarak tespit edildi.

Klor seviyelerine bakıldığında, hiperkloremi ($\text{Cl} > 107 \text{ mEq/L}$) beklenenin aksine nöbet gelişimi ile negatif yönde ilişkili bulunarak nöbet açısından ters orantılı bir faktör olarak değerlendirildi (OR: 0,456, %95 CI: 0,271-0,767, p=0,003). Hiperkloreminin duyarlılığı %4,07, özgüllüğü %91,49, PPV %12,5 ve NPV %76,13 olarak hesaplandı.

Son olarak, hiperürisemi (Ürik asit $> 7 \text{ mg/dL}$) nöbet gelişimi için anlamlı bir risk faktörü olarak belirlendi (OR: 1,571, %95 CI: 1,200-2,056, p=0,001). Hiperüriseminin duyarlılığı %22,97, özgüllüğü %84,05, PPV %30,09 ve NPV %78,49 olarak saptandı. Nöbet geçiren ve nöbet geçirmeyen hasta grupları arasında anlamlı farklılık gösteren elektrolit bozukluklarının nöbet geçirme açısından uygulanan risk analizi Tablo 12 de verilmiştir.

Tablo 12: Elektrolit bozukluklarının nöbet gelişimi açısından risk analizi.

Nöbet Tanısı	AUC	OR (%95 CI)	Sensitivite	Spesifisite	PPV	NPV	P
Hipokalsemi (Ca<8,5 mg/dL)	0,503	1,595 (1,078-2,359)	%9,57	%94,38	%33,90	%77,62	0,019
Hiperkalsemi (Ca>10,5 mg/dL)	0,503	3,090 (1,303-7,329)	%2,39	%99,21	%47,62	%77,27	0,010
Hipofosfatemi (P<2,7 mg/dL)	0,511	1,473 (1,135-1,911)	%24,64	%81,83	%28,85	%78,41	0,004
Hiperfosfatemi (P>4,5 mg/dL)	0,511	1,532 (1,033-2,272)	%9,33	%93,71	%30,71	%77,56	0,034
Hiperkloremi (Cl>107 mEq/L)	0,551	0,456 (0,271-0,767)	%4,07	%91,49	%12,5	%76,13	0,003
Hiperürisemi (Ürik asit>7mg/dL)	0,534	1,571 (1,200-2,056)	%22,97	%84,05	%30,09	%78,49	0,001

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan p değerleri bold olarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık p<0.05 ile ifade edilmiştir.

Nöbet geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında anlamlı farklılık gösteren parametrelerin regresyon analizleri Tablo 13’de sunulmuştur. Bu analizler, nöbet gelişimi üzerinde etkili olabilecek bağımsız değişkenleri belirlemeye yöneliktir.

Tablo 13: Univaryant analizlerde nöbet geçiren ve geçirmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren parametrelerin regresyon analizleri.

Parametre	Estimate (b)	Wald (z)	p	Odds ratio	%95 CI
Intercept	-1,9217	-12,308	<0,001	0,146	0,108-0,199
Laktat (mmol/L)	0,3243	8,243	<0,001	1,383	1,280-1,494
Hiperkloremi (CL>107 mEq/L)	-0,9149	-2,196	0,028	0,401	0,177-0,906
Hipokalsemi (Ca<8,5 mg/dL)	0,4829	1,631	0,103	1,621	0,907-2,895
Hipofosfatemi (P<2,7 mg/dL)	0,3570	1,743	0,081	1,429	0,957-2,135
Hiperürisemi (Ürik asit>7mg/dL)	-0,0844	-0,409	0,683	0,915	0,599-1,398

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan p değerleri bold olarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık p<0.05 ile ifade edilmiştir.

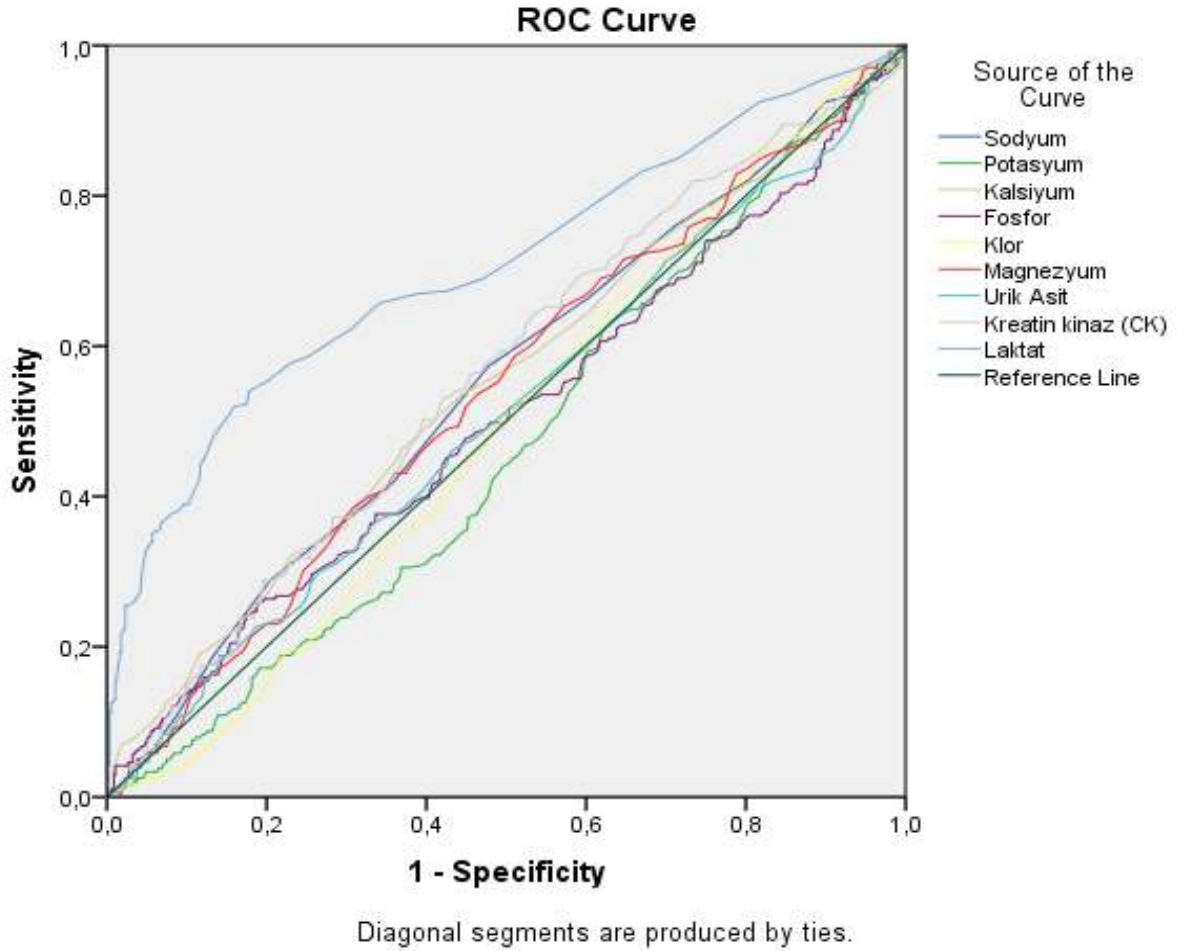
Regresyon analizine göre, laktat seviyesi nöbet gelişimi ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (OR: 1,383, %95 CI: 1,280-1,494, $p<0,001$). Laktat düzeyindeki artışın nöbet gelişme riskini önemli ölçüde artırdığı görülmektedir.

Elektrolit bozuklukları açısından incelendiğinde, hiperkloremi ($Cl>107$ mEq/L) nöbet gelişimi açısından negatif yönde bir etkiye sahip olup, nöbet gelişimine karşı koruyucu bir faktör olarak değerlendirilmiştir (OR: 0,401, %95 CI: 0,177-0,906, $p=0,028$).

Bununla birlikte, hipokalsemi ($Ca<8,5$ mEq/L) ve hipofosfatemi ($P<2,7$ mEq/L) regresyon analizinde anlamlı sonuç vermemiş olup ($p=0,103$ ve $p=0,081$), univaryant analizlerde nöbet ile ilişkili bulunmalarına rağmen çok değişkenli analizlerde bağımsız prediktörler olarak değerlendirilememiştir. Benzer şekilde, hiperürisemi (Ürik asit >7 mg/dL) de regresyon modelinde anlamlı bir bağımsız faktör olarak belirlenmemiştir ($p=0,683$).

Şekil 1, çalışmaya dahil edilen hastalarda elektrolit ve ürik asit düzeylerinin nöbet tanısı açısından ROC analizini göstermektedir. ROC eğrisi incelendiğinde, laktat düzeyinin nöbet gelişimini öngörmeye en güçlü belirteç olduğu görülmektedir (AUC=0,705). Elektrolit parametreleri arasında en yüksek AUC değerleri sırasıyla kreatin kinaz (AUC=0,561), kalsiyum (AUC=0,547), klor (AUC=0,509) ve ürik asit (AUC=0,506) olarak belirlenmiştir. Diğer elektrolit parametrelerinin AUC değerleri 0,55'in altında olup nöbet öngörüsünde sınırlı bir değere sahiptir.

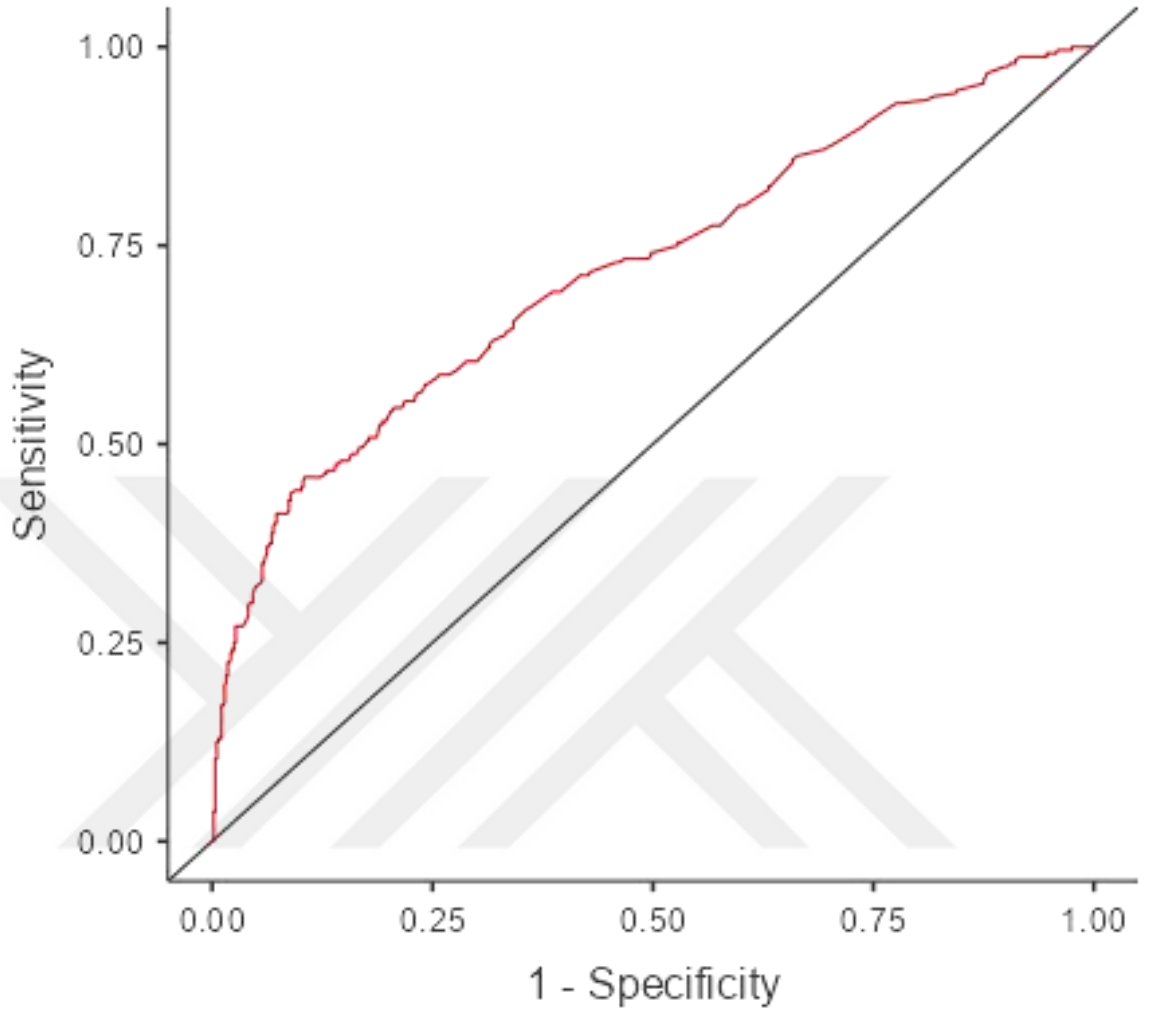
Şekil 1: Çalışmaya alınan hastaların elektrolit ve ürik asit düzeylerinin nöbet tanısı açısından ROC analizi.



AUC değerleri: Laktat: 0,705 Sodyum: 0,548 Potasyum: 0,534 Kalsiyum: 0,547 Fosfor: 0,503 Klor: 0,509 Magnezyum: 0,538 Ürik asit: 0,506 Kreatin kinaz: 0,561.

Şekil 2, univaryant analizlerde nöbet geçiren ve geçirmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren parametrelerden oluşturulan regresyon modelinin ROC analizini göstermektedir. Regresyon modeli kullanılarak oluşturulan bu ROC analizinde, modelin nöbet geçiren hastaları tespit etmedeki genel başarısını gösteren AUC değeri 0,720 olarak hesaplanmıştır. Bu, modelin nöbet gelişimini belirlemede iyi bir ayırt ediciliğe sahip olduğunu göstermektedir.

Şekil 2: Univaryant analizlerde nöbet geçiren ve geçirmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler ile oluşturulan regresyon modelinin ROC analizi.



Model AUC: 0,720

5.TARTIŞMA

Elektrolit değerlerinin nöbet tanısındaki prediktif değerini araştırdığımız bu çalışmada, hipofosfatem, nöbet geçiren hastalarda anlamlı derecede daha yüksek oranda görülmüştür. Univaryant analizlerde hipofosfatem ile nöbet arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş, ancak çok değişkenli regresyon analizinde bağımsız bir prediktör olarak saptanmamıştır. Bu durum, fosfor düzeyindeki bozuklukların nöbet patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini, fakat tek başına belirleyici olmadığını düşündürmektedir. Literatürde hipofosfatem ve nörolojik semptomlar arasındaki ilişki daha çok konfüzyon, ajitasyon ve ensefalopati düzeyinde rapor edilmiş olup, nöbet ile ilişkisini değerlendiren geniş ölçekli çalışmalar oldukça sınırlıdır (110-112). Kritik hastalarda ve özellikle yeniden beslenme sendromu (106) gelişen olgularda hipofosfateminin nöbet için risk faktörü olabileceği bildirilmiştir. Fosfor eksikliğinin hücresel enerji metabolizmasını bozarak ATP bağımlı iyon pompalarının işlevini aksattığı ve bunun da nöronal membran stabilitesini bozarak nöbet eşikliğini düşürdüğü öne sürülmektedir (113). Pediatrik hasta gruplarında ve yoğun bakım ünitesinde yapılan bazı çalışmalarda hipofosfateminin refrakter nöbetler veya status epileptikus tablosuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir (114, 115). Ancak hiponatremi ve hipokalseminin aksine, hipofosfatem, erişkin acil servis popülasyonunda nöbetlerin etyolojisinde yaygın olarak tanınan bir metabolik neden değildir (116, 117). Bu çalışma, geniş hasta sayısına sahip bir acil servis kohortunda fosfor bozukluklarını sistematik olarak inceleyerek literatürdeki bu eksikliğe katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızda serum fosfat düzeylerinin medyan değerleri açısından nöbet ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu, grup bazında fosfat seviyelerinin tek başına nöbet varlığını açıklamakta yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, Nass ve ark. tarafından yapılan çalışmada nöbet sonrası iki saat içinde fosfat düzeylerinde hipofosfatemik seviyelere düşüş gözlenmiş, bu da fosfatın zamanla değişen dinamik bir parametre olarak nöbet sonrası metabolik yanıtların bir parçası olabileceğini göstermiştir (118). Dolayısıyla hipofosfateminin bireysel düzeyde klinik önem taşıyabilmesine karşın, popülasyon bazında etkisinin daha sınırlı olabileceği değerlendirilmektedir.

Bu noktada, çalışmamızdaki bulguların farklı analiz düzeylerinde değişkenlik göstermesi, hipofosfatem ile nöbet arasındaki ilişkinin tek boyutlu olmadığını ortaya koymaktadır.

Ortalama fosfat düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark oluşturmazken, hipofosfatemi varlığının bazı hastalarda nöbetle ilişkili bulunması, elektrolit bozukluklarının nöbet etiyolojisindeki rolünün daha çok hasta özellikleri, eşlik eden metabolik durumlar ve komorbiditelerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bu durum, elektrolit bozukluklarının nöbet için gerekli ama tek başına yeterli olmayabileceği hipotezini de desteklemektedir (119, 120).

Çalışmamızda laktat düzeylerinin nöbet geçiren hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunması (3,30 [1,90–6,50] vs. 2,00 [1,50–2,70]; $p<0,001$) ve regresyon analizinde bağımsız prediktör olarak öne çıkması (OR: 1,383, %95 CI: 1,280–1,494; $p<0,001$), laktatın nöbet tanısında güçlü bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir. ROC analizinde elde edilen AUC değerinin 0,705 olması, çalışmamızda laktatın kan parametreleri arasında en yüksek ayırt edici güce sahip olduğunu ortaya koymuştur. Literatürde de benzer şekilde, Matz ve ark. genel tonik-klonik nöbetlerde laktat için 0,94 gibi oldukça yüksek AUC değeri bildirmiş ve 2,45 mmol/L eşik değerinde %88 duyarlılık ve %87 özgüllük saptamıştır (6). Magnusson ve ark. da laktatın senkop ve nöbet ayırımında klinik tanıya katkı sağladığını göstermiştir (121). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda laktatın nöbet tipine göre farklılık gösterebileceği, özellikle fokal nöbetlerde ayırt edici gücünün sınırlı olabileceği vurgulanmıştır (122). Nöbet sırasında artan kas aktivitesi ve hiperkontraksiyon, oksijen tüketimini belirgin şekilde artırmakta ve hücrel anaerobik glikoliz yolunu aktive etmektedir. Bunun sonucunda serum laktat düzeylerinde hızlı bir yükselme meydana gelir. Ayrıca nöbet sırasında ortaya çıkan geçici hipoksi, hipoperfüzyon ve katekolamin salınımındaki artış da laktat birikimine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle laktat yükselmesi, nöbetin doğrudan metabolik bir sonucu olarak değerlendirilmektedir. Bizim çalışmamız, geniş örneklemli erişkin acil servis kohortunda, laktatın bağımsız bir prediktör olarak ortaya çıkmasıyla literatürdeki bu bulguları desteklemekte ve laktatın nöbet tanısında klinik pratikte kullanışlı bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir (6, 123).

CK, yoğun kas aktivitesi ve kas dokusu hasarı sonrasında yükselen bir enzimdir ve postiktal dönemde tanısız amaçla sıkça araştırılmıştır. Literatürde özellikle generalize tonik-klonik nöbetlerden sonra CK artışının görülebildiği ve senkoptan ayırma yardımcı olabileceği bildirilmekle birlikte, ölçüm zamanlamasına ve eşlik eden kas travmasına duyarlı olması nedeniyle tanısız performansı heterojendir (124, 125). Bizim kohortumuzda CK düzeyleri nöbet geçirenlerde anlamlı olarak daha yüksekti (nöbet

geçirmeyen: 77 [51–123] IU/L; nöbet geçiren: 92 [58–149] IU/L; $p=0,001$). Bununla birlikte ROC analizinde CK için AUC=0,561 saptandı; bu değer ayırt ediciliğin sınırlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca CK, univaryant sonuçlara rağmen nihai çok değişkenli modele dahil edilememiş; dolayısıyla bağımsız bir prediktör olduğu gösterilememiştir. Bu bulgular, CK'nın acil serviste nöbet tanısını desteklemede tek başına yeterli olmadığını, klinik bağlam ve diğer biyobelirteçlerle birlikte yorumlanması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda nöbet geçiren hastaların, nöbet geçirmeyenlere kıyasla anlamlı derecede daha genç olduğu saptanmıştır. Bu durum, nöbet dışı bilinç kaybı nedenlerinin sıklıkla ileri yaşlarda görülmesi ile açıklanabilir. Özellikle senkopun kardiyak nedenleri, akut koroner sendromlar, aritmiler ve inme gibi serebrovasküler olaylar yaşlı popülasyonda daha yaygın olup, acil serviste bilinç kaybı ile başvuran yaşlı hastaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır (126, 127). Nöbetlerin ise özellikle idiyopatik ve yapısal epilepsiler bağlamında genç erişkinlerde daha sık görüldüğü bilinmektedir. Literatürde de benzer şekilde, epileptik nöbetlerin genç yaş grubunda daha yüksek prevalansa sahip olduğu, buna karşın stroke ve kardiyak senkop gibi diğer bilinç kaybı nedenlerinin yaşla birlikte belirgin şekilde arttığı rapor edilmiştir (128, 129). Bu nedenle, çalışmamızdaki yaş farkı bulgusu, mevcut epidemiyolojik verilerle uyumlu görünmektedir ve klinik pratikte bilinç kaybı ile başvuran yaşlı hastalarda nöbet dışı etiyolojilerin daha ön planda araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda nöbet geçiren ve geçirmeyen gruplar arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. Literatürde genel epilepsi prevalansında erkek-kadın arasında belirgin bir fark olmadığı; ancak epilepsinin tipine bağlı olarak cinsiyet farklılıklarının görülebildiği bildirilmektedir. İdiopatik/generalize epilepsilerde kadınlarda hafif bir üstünlük söz konusu iken, yapısal-semptomatik epilepsi türlerinde erkek prevalansı daha yüksektir (130, 131). Ayrıca erkeklerin genel toplumda daha erken ölüm riski, travma ya da kardiyak nedenlerle mortaliteye daha fazla maruz kalması, ileri yaş erkek hastaların popülasyon içinde daha az sayıda bulunmasına yol açabilir (127). Bu durum, ileri yaş acil servis kohortlarında kadın oranının artmasına veya cinsiyet farkının belirgin şekilde gözlenmemesine katkıda bulunabilir. Çalışmamızda cinsiyet açısından fark saptanmamış olması da bu etkenlerle birlikte değerlendirilmelidir.

Bu çalışmada, gruplar arasında serum sodyum düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir; ayrıca hiponatremi ve hipernatremi prevalansları nöbet geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında benzer bulunmuştur. Literatürde ise, özellikle ciddi hiponatremi düzeylerinde (<110-120 mmol/L) nöbet riskinin belirgin şekilde arttığına dair veriler vardır (132, 133). Bu farkın çalışmamızda görülmemesi, büyük olasılıkla kohortun genel sodyum değerlerinin o kritik düşük aralıklarda olmamasından ya da nöbet dışı bilinç kaybı nedenleri ve metabolik durumların heterojenliğinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca bazı ilaç kullanımı, sıvı dengesizlikleri, komorbid böbrek ya da kardiyak fonksiyon bozuklukları gibi karıştırıcılar da sodyum düzeylerinin nöbet tanısı bağlamında etkisini maskeleyebilir. Bu nedenle, klinik pratikte sodyum düzeyleri nöbet tanısı koymada tek başına belirleyici olmayabilir; fakat çok düşük sodyumlu durumlarda veya eşlik eden başka risk faktörleri varsa dikkate alınmalıdır.

Potasyum düzeyleri açısından bakıldığında, nöbet geçiren hastalarda medyan değerler anlamlı farklılık göstermiş olsa da, hipokalemi ve hiperkalemi prevalansları her iki grup arasında benzer bulunmuştur. Literatürde potasyum bozukluklarının nöbetlerle ilişkisi oldukça sınırlı olarak rapor edilmiştir. Hipokalemi genellikle kas güçsüzlüğü ve kardiyak aritmilerle ilişkilendirilmekte olup, epileptik nöbetin izole bir nedeni olarak nadirdir. Nardone ve ark., ciddi hipokalemi (<2,5 mmol/L) olgularında bile nöbetin tek başına bu elektrolit bozukluğuna bağlanmasının güç olduğunu, çoğunlukla hipomagnezemi, hipokalsemi veya asit-baz dengesizlikleri gibi ek metabolik bozuklukların tabloya katkıda bulunduğunu vurgulamışlardır (116). Ayrıca nöbet sırasında gelişen yoğun kas aktivitesi ve katekolamin salınımı, potasyumun hücre içinden kana geçişine yol açabilmekte; takip eden dönemde ise insülin ve beta-adrenerjik etkilerle potasyum tekrar hücre içine alınabilmektedir. Bu dinamik değişiklikler nedeniyle serum potasyum düzeyleri ölçüm zamanına bağlı olarak farklılık gösterebilir. Hipokalemi ve hiperkalemi oranlarının benzer bulunması da, potasyum düzeylerindeki medyan farklılığın klinik açıdan sınırlı bir yansıması olabileceğini düşündürmektedir.

Kalsiyum düzeyleri açısından medyan değerler benzer bulunmasına rağmen, hem hipokalsemi hem de hiperkalsemi oranlarının nöbet geçiren hastalarda daha yüksek saptanması dikkat çekmektedir. Hipokalseminin nöronal uyarılabilirliği artırarak nöbet riskini yükseltebileceği, özellikle sodyum kanallarının membran stabilitesinin bozulmasıyla eşik değerinin düştüğü bilinmektedir (117, 134). Literatürde hipokalseminin nöbet etiyojisinde rol oynayabileceği sıkça vurgulanmakla birlikte,

çoğu durumda tek başına yeterli olmadığı, genellikle diğer metabolik bozukluklarla birlikte nöbetlere zemin hazırladığı bildirilmektedir (116). Hiperkalsemiye bağlı nöbetler ise çok daha nadir görülmekte, genellikle eşlik eden başka metabolik ve yapısal bozukluklar olduğunda ortaya çıkmaktadır (135). Bununla birlikte, çok değişkenli analizlerde kalsiyum bozukluklarının bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmamış olması, bu parametrelerin tek başına nöbet gelişimini öngörmede yetersiz olduğunu göstermektedir. Bulgularımız, medyan düzeyler benzer olsa da uç değerlerdeki kalsiyum bozukluklarının nöbet gelişimine katkıda bulunabileceğini, ancak klinik pratikte bağımsız belirteçler olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir.

Klor düzeyleri açısından bakıldığında, nöbet geçiren hastalarda medyan değerler anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. Buna karşın hipokloremi oranları gruplar arasında benzer bulunmuş, hiperkloremi ise kontrol grubunda daha sık izlenmiştir. Literatürde klor düzeyleri ve nöbet ilişkisi üzerine yapılmış çalışmalar oldukça sınırlıdır. Klor iyonu, özellikle GABA reseptörlerinin aracılık ettiği inhibitör sinaptik iletide kritik rol oynamakta ve hücre içi-dışı dağılımı nöronal uyarılabilirlik üzerinde doğrudan etki göstermektedir (136, 137). Bu nedenle klor bozukluklarının teorik olarak nöbet eşiğini etkileyebileceği öne sürülmüştür. Ancak klinik çalışmalarda izole hipokloremi veya hiperkloreminin epileptik nöbetler için bağımsız bir risk faktörü olmadığı, bu bulguların genellikle diğer metabolik bozukluklarla birlikte değerlendirildiği bildirilmektedir (116). Bizim sonuçlarımız da, klor düzeylerindeki farklılıkların tek başına nöbet gelişimini öngörmek için yeterli olmadığını göstermektedir.

Literatürde magnezyum bozukluklarının nöbet gelişimiyle ilişkisi uzun süredir bilinmektedir. Özellikle hipomagnezemi, NMDA reseptörleri üzerindeki inhibitör etkisini azaltarak nöronal aşırı uyarılabilirliği artırmakta ve epileptik nöbet eşiğini düşürmektedir (116, 138). Ayrıca pediatrik hasta gruplarında ve yoğun bakım ünitesinde yapılan bazı çalışmalarda magnezyum düşüklüğünün status epileptikusla ilişkili olabileceği rapor edilmiştir. Ancak bizim kohortumuzda magnezyum düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiş, bu elektrolit bozukluğu bağımsız bir prediktör olarak ortaya çıkmamıştır. Bu durum, magnezyumun tek başına ayırt edici bir biyobelirteçten ziyade, eşlik eden diğer metabolik bozukluklarla birlikte nöbet riskine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Ürik asit, oksidatif stres ve nöroinflamatuvar süreçlerle ilişkisi nedeniyle son yıllarda epilepsi ve diğer nörolojik tablolar bağlamında dikkat çeken bir metabolittir. Yüksek düzeylerin (hiperürisemi) inflamatuvar yanıtı artırarak nöronal uyarılabilirliği yükseltebileceği, düşük düzeylerin (hipourisemi) ise antioksidan kapasitedeki azalma yoluyla özellikle serebrovasküler hastalıklarda olumsuz seyirle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (127, 139). Nitekim acil serviste hipourisemi ile iskemik inme arasında anlamlı bir ilişki gösteren veriler mevcuttur (139). Çalışma kohortunda hiperürisemi oranı nöbet grubunda daha yüksek saptanmış ve tek değişkenli analizlerde nöbetle ilişkili bulunmuştur; ancak çok değişkenli modelde bağımsız bir prediktör olarak doğrulanmamıştır. Bu durum, ürik asidin nörolojik tablolara uç değerlerde ilişki kurabildiğini, fakat AS de nöbet tanısı için tek başına güvenilir ve yeterli bir biyobelirteç olmadığını düşündürmektedir. Ölçüm zamanlaması, hidrasyon durumu, böbrek fonksiyonu ve ilaç kullanımları (örn. diüretikler) gibi olası karıştırıcıların etkisi de göz önüne alındığında, ürik asidin klinik yararı en çok diğer biyobelirteçler ve klinik bağlamlarla birlikte değerlendirildiğinde ortaya çıkabilir; bu alanda seri ölçümlere dayalı, prospektif doğrulama çalışmalarına ihtiyaç devam etmektedir.

Genel popülasyonda erişkinlerde en sık görülen kronik hastalıklar hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olup, bu durumların prevalansı yaşla birlikte belirgin olarak artmaktadır (140, 141). Ayrıca kronik böbrek yetmezliği ve malignite de ileri yaş gruplarında sık rastlanan komorbid durumlar arasında yer almaktadır (127). Çalışmamızda ise senkop ve bayılma, konvülsiyon, inme ve serebrovasküler hastalık tanılarıyla değerlendirilen hasta grubunda en sık hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği ve KOAH gibi komorbiditeler saptanmıştır. Bu dağılım genel popülasyon verileriyle büyük ölçüde örtüşmekle birlikte, acil servise bilinç kaybı ile başvuran kohortun incelenmesi, özellikle kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların daha yüksek oranda görülmesine neden olmuş olabilir. Bu durum, bilinç kaybı etiyolojisinin önemli bir bölümünü kardiyak ve serebrovasküler patolojilerin oluşturmasıyla da uyumludur.

6.LİMİTASYONLAR

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle retrospektif tasarım nedeniyle elektrolit ve biyokimyasal parametrelerin ölçüm zamanlaması tüm olgularda standart değildir; bu durum özellikle nöbet sonrası erken dönemde dinamik olarak değişebilen parametreler açısından sınırlılık oluşturmuştur. İkinci olarak, tek merkezli yapılmış olması, sonuçların farklı popülasyonlara genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Üçüncü olarak, konfonder faktörlerin (örn. kullanılan ilaçlar, eşlik eden akut metabolik durumlar, travma veya hipoksi gibi tetikleyiciler) tam olarak kontrol edilememiş olması, elektrolit bozukluklarının bağımsız etkisini sınırlayabilir. Ayrıca sadece bilinç kaybı şikâyetiyle başvuran ve belirli ICD kodları (R55, R56, I61, I67) ile tanı konulan hastaların çalışmaya dahil edilmesi, seçilmiş bir popülasyon oluşturmuş ve sonuçların tüm nöbet veya senkop hastalarına genellenmesini kısıtlamış olabilir. Son olarak, çalışmada kullanılan laboratuvar parametreleri tek seferlik ölçümler olup, seri ölçümlerin değerlendirilememiş olması özellikle dinamik biyobelirteçler için önemli bir sınırlılık teşkil etmektedir.

7.SONUÇ

Bu çalışma, bilinç kaybı şikâyetiyle AS ye başvuran geniş bir kohortta elektrolit bozuklukları ve biyokimyasal parametrelerin nöbet tanısıyla ilişkisini sistematik olarak değerlendirmiştir. Bulgular, hipofosfatemi ve diğer elektrolit dengesizliklerinin bazı hastalarda nöbetle ilişkili olabileceğini, ancak çok değişkenli analizlerde bağımsız prediktör olmadıklarını göstermiştir. Buna karşılık laktat düzeyleri hem regresyon analizinde bağımsız prediktör olarak öne çıkmış hem de ROC analizinde en yüksek ayırt edici güce sahip parametre olmuştur. CK'nın tanısız değerinin sınırlı kalması, elektrolit bozukluklarının tek başına belirleyici olmaması ve laktatın güçlü bir biyobelirteç olarak öne çıkması, klinik pratikte bilinç kaybı ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde laktatın önemini ortaya koymaktadır. Gelecekte farklı merkezlerde, prospektif ve seri ölçümler içeren çalışmalar ile bu bulguların doğrulanması, elektrolit bozukluklarının nöbet patofizyolojisindeki rolünü ve laktatın klinik kullanım potansiyelini daha net biçimde ortaya koyacaktır.

8.KAYNAKLAR

1. Pallin DJ, Goldstein JN, Moussally JS, Pelletier AJ, Green AR, Camargo CA, Jr. Seizure visits in US emergency departments: epidemiology and potential disparities in care. *Int J Emerg Med.* 2008;1(2):97-105.
2. Kämppi L, Puolakka T, Ritvanen J, Tuppurainen K, Pääkilä J, Kuisma M, et al. Burden of suspected epileptic seizures on emergency services: A population-based study. *Eur J Neurol.* 2023;30(8):2197-205.
3. Sánchez Fernández I, Amengual-Gual M, Barcia Aguilar C, Gaínza-Lein M. Descriptive epidemiology and health resource utilization for status epilepticus in the emergency department in the United States of America. *Seizure.* 2021;87:7-16.
4. Masoumi B, Mozafari S, Golshani K, Heydari F, Nasr-Esfahani M. Differential Diagnosis of Seizure and Syncope by the Means of Biochemical Markers in Emergency Department Patients. *Int J Prev Med.* 2022;13:58.
5. Cengiz O, Jungilligens J, Michaelis R, Wellmer J, Popkirov S. Dissociative seizures in the emergency room: room for improvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2024;95(4):294-9.
6. Matz O, Zdebik C, Zechbauer S, Bündgens L, Litmathe J, Willmes K, et al. Lactate as a diagnostic marker in transient loss of consciousness. *Seizure.* 2016;40:71-5.
7. Doğan EA, Ünal A, Ünal A, Erdoğan Ç. Clinical utility of serum lactate levels for differential diagnosis of generalized tonic-clonic seizures from psychogenic nonepileptic seizures and syncope. *Epilepsy Behav.* 2017;75:13-7.
8. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005;46(4):470-2.
9. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology.* 2017;88(3):296-303.
10. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 1996;71(6):576-86.
11. Çaltekin İ, Aygün A, Tomakin M, Yazıcı R, Albayrak GS. Analysis Of New Potential Hemogram Biomarkers In Patients Presenting To The Emergency Department

- With Epileptic Seizures Acil Servise Epileptik Nöbet ile Başvuran Hastalarda Yeni Potansiyel Hemogram Biyobelirteçlerinin Analizi. *Bozok Tıp Dergisi*. 2024;14(3):144-51.
12. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
13. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol*. 2004;3(11):663-72.
14. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav*. 2010;17(1):103-8.
15. Asadi-Pooya AA, Nikseresht AR, Yaghoubi E. Old Remedies for Epilepsy: Avicenna's Medicine. *Iran Red Crescent Med J*. 2012;14(3):174-7.
16. Reynolds E. Todd, Hughlings Jackson, and the electrical basis of epilepsy. *Lancet*. 2001;358(9281):575-7.
17. Zifkin BG, Avanzini G. Clinical neurophysiology with special reference to the electroencephalogram. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 3:30-8.
18. Sharma S, Anand A, Garg D, Batra S, Mukherjee SB, Patra B, et al. Use of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1989, 2010, and 2017 Classification of Epilepsy in children in a low-resource setting: A hospital-based cross-sectional study. *Epilepsia Open*. 2020;5(3):397-405.
19. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and Pregnancy. *Continuum*. 2022;28(1):34-54.
20. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. Secular trends and birth cohort effects in unprovoked seizures: Rochester, Minnesota 1935-1984. *Epilepsia*. 1995;36(6):575-9.
21. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(6):1052-7.
22. Melly S, Bergner AL, Sands T, Lippa N, Mulhern M. Barriers to the implementation of epilepsy genetic testing and counseling guidelines. *Epilepsia Open*. 2025.
23. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Côté R, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol*. 2000;57(11):1617-22.
24. Stephen LJ, Kelly K, Mohanraj R, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in older people with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2006;8(2):434-7.

25. Sirven JI. Acute and chronic seizures in patients older than 60 years. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(2):175-83.
26. Messing RO, Closson RG, Simon RP. Drug-induced seizures: a 10-year experience. *Neurology.* 1984;34(12):1582-6.
27. Franson KL, Hay DP, Neppe V, Dahdal WY, Mirza WU, Grossberg GT, et al. Drug-induced seizures in the elderly. Causative agents and optimal management. *Drugs Aging.* 1995;7(1):38-48.
28. Chen DK, So YT, Fisher RS. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2005;65(5):668-75.
29. Löscher W, Klitgaard H, Twyman RE, Schmidt D. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(10):757-76.
30. An S, Kim T, Jang J, Kim T, Joo J, Ju J, et al. Self-Bondable and Strain-Durable Electroceuticals Using Self-Healing and Stretchable Conducting Nanocomposite Trilayer for Effective Vagus Nerve Stimulation. *ACS Nano.* 2025.
31. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512-21.
32. van Karnebeek CDM, Sayson B, Lee JJY, Tseng LA, Blau N, Horvath GA, et al. Metabolic Evaluation of Epilepsy: A Diagnostic Algorithm With Focus on Treatable Conditions. *Front Neurol.* 2018;9:1016.
33. Fateh AA, Smahi A, Hassan M, Cañete-Massé C, Mohammed AAQ, Yue F, et al. Dynamic functional connectivity variability in the thalamocortical circuit: Insights from Self-Limited Epilepsy with Centrottemporal Spikes (SeLECTs). *Epilepsy Res.* 2025;218:107665.
34. Vezzani A, Di Sapia R, Kebede V, Balosso S, Ravizza T. Neuroimmunology of status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2023;140:109095.
35. Engel J, Jr. Classifications of the International League Against Epilepsy: time for reappraisal. *Epilepsia.* 1998;39(9):1014-7.
36. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010;51(4):676-85.

37. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia*. 2011;52(6):1058-62.
38. Sadleir LG, Farrell K, Smith S, Connolly MB, Scheffer IE. Electroclinical features of absence seizures in childhood absence epilepsy. *Neurology*. 2006;67(3):413-8.
39. Yalçinkaya C DA. Jeavons Sendromu: 12 Olgu. *Epilepsi*. 2017;23(2):72-6.
40. Fujiwara K, Miyajima M, Yamakawa T, Abe E, Suzuki Y, Sawada Y, et al. Epileptic Seizure Prediction Based on Multivariate Statistical Process Control of Heart Rate Variability Features. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2016;63(6):1321-32.
41. Fritschy JM. Epilepsy, E/I Balance and GABA(A) Receptor Plasticity. *Front Mol Neurosci*. 2008;1:5.
42. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(6).
43. Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*. 2000;26(1):13-25.
44. Catterall WA. Signaling complexes of voltage-gated sodium and calcium channels. *Neurosci Lett*. 2010;486(2):107-16.
45. Misonou H, Mohapatra DP, Trimmer JS. Kv2.1: a voltage-gated k⁺ channel critical to dynamic control of neuronal excitability. *Neurotoxicology*. 2005;26(5):743-52.
46. Denève S, Machens CK. Efficient codes and balanced networks. *Nat Neurosci*. 2016;19(3):375-82.
47. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun*. 2008;22(6):797-803.
48. Fabene PF, Navarro Mora G, Martinello M, Rossi B, Merigo F, Ottoboni L, et al. A role for leukocyte-endothelial adhesion mechanisms in epilepsy. *Nat Med*. 2008;14(12):1377-83.
49. Iori V, Maroso M, Rizzi M, Iyer AM, Vertemara R, Carli M, et al. Receptor for Advanced Glycation Endproducts is upregulated in temporal lobe epilepsy and contributes to experimental seizures. *Neurobiol Dis*. 2013;58:102-14.
50. Huff JS, Melnick ER, Tomaszewski CA, Thiessen MEW, Jagoda AS, Fesmire FM. Correction: Correction to 'Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department With Seizures' [Annals of Emergency Medicine 63 (2014) 437-447.e15]. *Ann Emerg Med*. 2017;70(5):758.

51. Cutting S, Lauchheimer A, Barr W, Devinsky O. Adult-onset idiopathic generalized epilepsy: clinical and behavioral features. *Epilepsia*. 2001;42(11):1395-8.
52. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, et al. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society. *Neurology*. 2000;55(5):616-23.
53. Oliva M, Pattison C, Carino J, Roten A, Matkovic Z, O'Brien TJ. The diagnostic value of oral lacerations and incontinence during convulsive "seizures". *Epilepsia*. 2008;49(6):962-7.
54. Brigo F, Storti M, Lochner P, Tezzon F, Fiaschi A, Bongiovanni LG, et al. Tongue biting in epileptic seizures and psychogenic events: an evidence-based perspective. *Epilepsy Behav*. 2012;25(2):251-5.
55. Pottkämper JCM, Hofmeijer J, van Waarde JA, van Putten M. The postictal state - What do we know? *Epilepsia*. 2020;61(6):1045-61.
56. Theodore WH. The postictal state: effects of age and underlying brain dysfunction. *Epilepsy Behav*. 2010;19(2):118-20.
57. Fisher RS, Harding G, Erba G, Barkley GL, Wilkins A. Photic- and pattern-induced seizures: a review for the Epilepsy Foundation of America Working Group. *Epilepsia*. 2005;46(9):1426-41.
58. Ottman R, Barker-Cummings C, Leibson CL, Vasoli VM, Hauser WA, Buchhalter JR. Accuracy of family history information on epilepsy and other seizure disorders. *Neurology*. 2011;76(4):390-6.
59. Shah AK, Shein N, Fuerst D, Yangala R, Shah J, Watson C. Peripheral WBC count and serum prolactin level in various seizure types and nonepileptic events. *Epilepsia*. 2001;42(11):1472-5.
60. Harden CL, Huff JS, Schwartz TH, Dubinsky RM, Zimmerman RD, Weinstein S, et al. Reassessment: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2007;69(18):1772-80.
61. Pachori RB, Patidar S. Epileptic seizure classification in EEG signals using second-order difference plot of intrinsic mode functions. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014;113(2):494-502.

62. Zacharaki EI, Mporas I, Garganis K, Megalooikonomou V. Spike pattern recognition by supervised classification in low dimensional embedding space. *Brain Inform.* 2016;3(2):73-83.
63. Tranvinh E, Lanzman B, Provenzale J, Wintermark M. Imaging Evaluation of the Adult Presenting With New-Onset Seizure. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;212(1):15-25.
64. Gastaut H, Gastaut JL. Computerized transverse axial tomography in epilepsy. *Epilepsia.* 1976;17(3):325-36.
65. Devous MD, Sr. Single-photon emission computed tomography in neurotherapeutics. *NeuroRx.* 2005;2(2):237-49.
66. Engel J, Jr., Brown WJ, Kuhl DE, Phelps ME, Mazziotta JC, Crandall PH. Pathological findings underlying focal temporal lobe hypometabolism in partial epilepsy. *Ann Neurol.* 1982;12(6):518-28.
67. Blair RD. Temporal lobe epilepsy semiology. *Epilepsy Res Treat.* 2012;2012:751510.
68. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, Shinnar S, Levisohn P, Ting T, et al. Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology.* 2007;69(21):1996-2007.
69. Smith RV, Havens JR, Walsh SL. Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review. *Addiction.* 2016;111(7):1160-74.
70. Xu MY. Poststroke seizure: optimising its management. *Stroke Vasc Neurol.* 2019;4(1):48-56.
71. Horváth L, Fekete I, Molnár M, Válczy R, Márton S, Fekete K. The Outcome of Status Epilepticus and Long-Term Follow-Up. *Front Neurol.* 2019;10:427.
72. Peng P, Peng J, Yin F, Deng X, Chen C, He F, et al. Ketogenic Diet as a Treatment for Super-Refractory Status Epilepticus in Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome. *Front Neurol.* 2019;10:423.
73. Ramos AB, Cruz RA, Villemarette-Pittman NR, Olejniczak PW, Mader EC, Jr. Dexamethasone as Abortive Treatment for Refractory Seizures or Status Epilepticus in the Inpatient Setting. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2019;7:2324709619848816.
74. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.* 2015;56(10):1515-23.

75. Won SY, Dubinski D, Sautter L, Hattingen E, Seifert V, Rosenow F, et al. Seizure and status epilepticus in chronic subdural hematoma. *Acta Neurol Scand.* 2019;140(3):194-203.
76. Matricardi S, Canafoglia L, Ardisson A, Moroni I, Ragona F, Ghezzi D, et al. Epileptic phenotypes in children with early-onset mitochondrial diseases. *Acta Neurol Scand.* 2019;140(3):184-93.
77. Sutter R, Dittrich T, Semmlack S, Rüegg S, Marsch S, Kaplan PW. Acute Systemic Complications of Convulsive Status Epilepticus-A Systematic Review. *Crit Care Med.* 2018;46(1):138-45.
78. Devinsky O, Bundock E, Hesdorffer D, Donner E, Moseley B, Cihan E, et al. Resolving ambiguities in SUDEP classification. *Epilepsia.* 2018;59(6):1220-33.
79. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2013;12(10):966-77.
80. Vural Ö, Serdaroglu A, Citak Kurt AN, Hirfanoğlu T, Kurt G. Dirençli epilepsili çocuklarda ilaç dışı tedavinin etkinliği. *Güncel Pediatri.* 2019;17(2):243-52.
81. Williams D. A study of thalamic and cortical rhythms in petit mal. *Brain.* 1953;76(1):50-69.
82. Oliveira T, Francisco AN, Demartini ZJ, Stebel SL. The role of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75(9):657-66.
83. Stephen LJ, Brodie MJ. Selection of antiepileptic drugs in adults. *Neurol Clin.* 2009;27(4):967-92.
84. Sills GJ, Rogawski MA. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology.* 2020;168:107966.
85. Mattson RH. Medical management of epilepsy in adults. *Neurology.* 1998;51(5 Suppl 4):S15-20.
86. Poolos NP, Warner LN, Humphreys SZ, Williams S. Comparative efficacy of combination drug therapy in refractory epilepsy. *Neurology.* 2012;78(1):62-8.
87. Hakami T. Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2021;41(3):336-51.
88. Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, Marson AG, Tudur Smith C. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;4(4):Cd011412.

89. Li ZR, Wang CY, Zhu X, Jiao Z. Population Pharmacokinetics of Levetiracetam: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(3):305-18.
90. Hoeltzenbein M, Bartz I, Fietz AK, Lohse L, Onken M, Dathe K, et al. Antiepileptic treatment with levetiracetam during the first trimester and pregnancy outcome: An observational study. *Epilepsia*. 2024;65(1):26-36.
91. Gupta M. Levetiracetam-induced leukocytoclastic vasculitis. *Indian J Pharmacol*. 2017;49(1):124-6.
92. Brigo F, Jones K, Eltze C, Matricardi S. Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4(4):Cd003277.
93. Brigo F, Igwe SC. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):Cd003032.
94. Verrotti A, Striano P, Iapadre G, Zagaroli L, Bonanni P, Coppola G, et al. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure*. 2018;63:17-25.
95. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Perucca E, Sabers A, et al. Risk of Major Congenital Malformations and Exposure to Antiseizure Medication Monotherapy. *JAMA Neurol*. 2024;81(5):481-9.
96. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy Curr*. 2018;18(4):269-78.
97. Di Stefano G, Truini A, Cruccu G. Current and Innovative Pharmacological Options to Treat Typical and Atypical Trigeminal Neuralgia. *Drugs*. 2018;78(14):1433-42.
98. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63.
99. Keränen T, Sivenius J. Side effects of carbamazepine, valproate and clonazepam during long-term treatment of epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1983;97:69-80.
100. Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. *Bmj*. 2005;331(7518):673-7.

101. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):3-23.
102. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012;366(7):591-600.
103. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(12):792-8.
104. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2103-13.
105. Kompanje EJ, Jansen TC, van der Hoven B, Bakker J. The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814-1869) in January 1843. *Intensive Care Med*. 2007;33(11):1967-71.
106. Wagner CA. The basics of phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39(2):190-201.
107. Murray SL, Wolf M. Calcium and Phosphate Disorders: Core Curriculum 2024. *Am J Kidney Dis*. 2024;83(2):241-56.
108. Barras P, Siclari F, Hügli O, Rossetti AO, Lamy O, Novy J. A potential role of hypophosphatemia for diagnosing convulsive seizures: A case-control study. *Epilepsia*. 2019;60(8):1580-5.
109. Barbella G, Barras P, Rossetti AO, Novy J. Hypophosphatemia compared to classical biomarkers of tonic clonic seizures. *Epilepsy Res*. 2020;163:106326.
110. Ninan S, Lloyd D, Saraswat M. Hypophosphataemia as a cause of acute confusional state. *BMJ Case Rep*. 2012;2012.
111. Han SA, Park HY, Kim HW, Choi JI, Kang DY, Kim HL, et al. Severe Hypophosphatemia-Induced Acute Toxic-Metabolic Encephalopathy in Continuous Renal Replacement Therapy. *Electrolyte Blood Press*. 2019;17(2):62-5.
112. Xu Y, Qian Y, Liang P, Liu N, Dong D, Gu Q, et al. Refeeding hypophosphatemia is a common cause of delirium in critically ill patients: A retrospective study. *Am J Med Sci*. 2025;369(1):62-70.

113. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *Bmj*. 2008;336(7659):1495-8.
114. Sahin S, Yazici MU, Ayar G, Karalok ZS, Arhan EP. Seizures in a Pediatric Intensive Care Unit: A Prospective Study. *J Trop Pediatr*. 2016;62(2):94-100.
115. de Oliveira Iglesias SB, Pons Leite H, de Carvalho WB. Hypophosphatemia-induced seizure in a child with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25(12):859-61.
116. Nardone R, Brigo F, Trinka E. Acute Symptomatic Seizures Caused by Electrolyte Disturbances. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):21-33.
117. Han P, Trinidad BJ, Shi J. Hypocalcemia-induced seizure: demystifying the calcium paradox. *ASN Neuro*. 2015;7(2).
118. Nass RD, Zur B, Elger CE, Holdenrieder S, Surges R. Acute metabolic effects of tonic-clonic seizures. *Epilepsia Open*. 2019;4(4):599-608.
119. Coutinho MP, Faustino P, Ladeira F, Leitão L. Hypophosphatemia as a possible biomarker for epileptic seizures at the emergency department. *Seizure*. 2023;111:42-4.
120. Attokaran AG, White KC, Doola R, McIlroy P, Senthuran S, Luke S, et al. Epidemiology of hypophosphatemia in critical illness: A multicentre, retrospective cohort study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2024;43(5):101410.
121. Magnusson C, Herlitz J, Höglind R, Wennberg P, Edelvik Tranberg A, Axelsson C, et al. Prehospital lactate levels in blood as a seizure biomarker: A multi-center observational study. *Epilepsia*. 2021;62(2):408-15.
122. Patel J, Tran QK, Martinez S, Wright H, Pourmand A. Utility of serum lactate on differential diagnosis of seizure-like activity: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2022;102:134-42.
123. Carter BS, McNabb F, Merenstein GB. Prospective validation of a scoring system for predicting neonatal morbidity after acute perinatal asphyxia. *J Pediatr*. 1998;132(4):619-23.
124. Abdelnaby R, Elgenidy A, Heckelmann J, Bedewy MM, Shabib AS, Ebrahim MA, et al. The role of creatine kinase in distinguishing generalized tonic-clonic seizures from psychogenic non-epileptic seizures (PNES) and syncope: a retrospective study and meta-analysis of 1300 patients. *Neurol Res Pract*. 2023;5(1):56.
125. Nass RD, Sassen R, Elger CE, Surges R. The role of postictal laboratory blood analyses in the diagnosis and prognosis of seizures. *Seizure*. 2017;47:51-65.

126. Senguldur E, Selki K. Today's Problem Tomorrow's Crisis: A Retrospective, Single-Centre Observational Study of Nonagenarians in the Emergency Department. *Cureus*. 2024;16(11):e73460.
127. Şengüldür E, Demir MC. Evaluation of the Association of Serum Uric Acid Levels and Stroke in Emergency Department Patients. *Duzce Medical Journal*. 2024;26(2):112-7.
128. Lee SK. Epilepsy in the Elderly: Treatment and Consideration of Comorbid Diseases. *J Epilepsy Res*. 2019;9(1):27-35.
129. Acharya JN, Acharya VJ. Epilepsy in the elderly: Special considerations and challenges. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014;17(Suppl 1):S18-26.
130. Christensen J, Kjeldsen MJ, Andersen H, Friis ML, Sidenius P. Gender differences in epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(6):956-60.
131. Modhi A, Nafiseh Mirzaei D, Khatereh Fazelian D. Sex Differences in Epilepsies: A Narrative Review. *Archives of epilepsy (Online)*. 2024;30(4):100-3.
132. Halawa I, Andersson T, Tomson T. Hyponatremia and risk of seizures: a retrospective cross-sectional study. *Epilepsia*. 2011;52(2):410-3.
133. Yamamoto Y, Ohta A, Usui N, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y. Incidence trends and risk factors for hyponatremia in epilepsy patients: A large-scale real-world data study. *Heliyon*. 2023;9(8):e18721.
134. Gavvala JR, Schuele SU. New-Onset Seizure in Adults and Adolescents: A Review. *JAMA*. 2016;316 24:2657-68.
135. Yuluğ B, Özşimşek A, Özdemir Öktem E. Investigation of the Antiepileptics on Levels of Vitamin D and Calcium. *Acta Medica Alanya*. 2022;6(2):167-72.
136. Kaila K, Price TJ, Payne JA, Puskarjov M, Voipio J. Cation-chloride cotransporters in neuronal development, plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(10):637-54.
137. Ni MM, Sun JY, Li ZQ, Qiu JC, Wu CF. Role of voltage-gated chloride channels in epilepsy: current insights and future directions. *Front Pharmacol*. 2025;16:1560392.
138. Isaev D, Ivanchick G, Khmyz V, Isaeva E, Savrasova A, Krishtal O, et al. Surface charge impact in low-magnesium model of seizure in rat hippocampus. *J Neurophysiol*. 2012;107(1):417-23.
139. Şengüldür E, Demir MC, Selki K. Prevalence and clinical significance of hypouricemia in the emergency department. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(52):e41105.

140. Wang Z, Yang T, Fu H. Prevalence of diabetes and hypertension and their interaction effects on cardio-cerebrovascular diseases: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1224.
141. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743.

