



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

YENİ TANI ALMIŞ ERİŞKİN YAŞ EPİLEPSİ HASTALARINDA İKİ YILLIK PROGNOZUN PROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru APAYDIN DOĞAN

Antalya, 2005



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

EPİLEPTİK NÖBET İLE BAŞVURAN VE YENİ TANI ALMIŞ ERİŞKİN YAŞ EPİLEPSİ HASTALARINDA İKİ YILLIK PROGNOZUN PROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru APAYDIN DOĞAN

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Berrin AKTEKİN

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 2005

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile yol gösteren, desteğini esirgemeyen tüm değerli Nöroloji Anabilim Dalı öğretim görevlilerine teşekkür ederim.

Ayrıca uzmanlık tezimin gerçekleşmesi ve değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Berrin Aktekin'e ve verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Tıp Eğitimi Anabilim Dalı öğretim görevlisi Yrd. Doç. Dr. Yeşim Şenol'a teşekkür ederim.

Antalya, 2005

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
SİMGE VE KISALTMALAR	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1-3
2. GENEL BİLGİLER	3-35
2.1. Patofizyoloji	
2.2. Etyoloji	
2.3. Ayırıcı tanı ve nöbet tipinin belirlenmesi	
2.4. EEG'nin yeri	
2.5. Sendromik sınıflama	
3. MATERYAL VE METOD	36-37
3.1. Hastalar	
3.2. Sorgulanan demografik özellikler	
3.3. İstatistiksel analiz	
4. BULGULAR	38-44
4.1. Demografik özellikler	
4.1.1. İndeks nöbet sayısı ile yaş arasındaki ilişki	
4.1.2. Önceki nöbet sayısı ile indeks nöbet arasındaki ilişki	
4.1.3. Etyoloji ve indeks nöbet sayısı arası ilişki	
4.1.4. Sistemik hastalıklar ile indeks nöbet sayısı ilişkisi	
4.1.5. Epileptiform EEG ve indeks nöbet sayısı	
4.1.6. İndeks nöbet ve rekürren nöbetler arasındaki ilişki	

5. TARTIŞMA	45-48
6. SONUÇ	48-49
7. ÖZET	49
8. KAYNAKLAR	49-53

SİMGE VE KISALTMALAR

ADP	Adenozindifosfat
AMP	Adenozinmonofosfat
ATP	Adenozintrifosfat
ATPaz	Adenozintrifosfataz
AEİ	Antiepileptik ilaç
BBT	Bilgisayarlı beyin tomografisi
ÇAE	Çocukluk çağı absans epilepsine
FK	Febril konvülziyon
EEG	Elektroensefalografi
GABA	gama-amino bütirik asitin
ILAE	International League Against Epilepsy
LP	Lomber ponksyon
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NMDA	N-metil-D-aspartat
PME	Progresif miyoklonik epilepsiler
SLE	Sistemik lupus eritematoz
SSRI	Selektif serotonin reuptake inhibitörü
SSS	Santral sinir sistemi
EEG	Elektroensefalografi

ÇİZELGELER DİZİNİ

		<u>Sayfa No:</u>
Çizelge 2.1	Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması (ILAE 1981)	12
Çizelge 2.2	Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (ILAE, 1989)	17
Çizelge 2.3	Epileptik nöbet tipleri (ILAE 2001) sınıflaması	19
Çizelge 2.4	Frontal lobdan kaynaklanan parsiyel epilepsi nöbetler	23
Çizelge 2.5	Frontal ve temporal kompleks parsiyel nöbetlerin ayrımı	24
Çizelge 4.1	İndeks nöbet sayısı ile yaş arasındaki ilişki	38
Çizelge 4.2	İndeks öncesi nöbet sayısı ile indeks nöbet arasındaki ilişki	39
Çizelge 4.3	Hastaların etyolojik sınıflaması	40
Çizelge 4.4	Sistemik hastalıklar ile indeks nöbet sayısı ilişkisi	42
Çizelge 4.5	Epileptiform EEG – indeks nöbet sayısı	42
Çizelge 4.6	İndeks nöbet ve rekürren nöbetler arasındaki ilişki	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi; nöronların artmış uyarılabilirliğinden (nöronal hiperekstabilite) kaynaklanan bir klinik durumdur (1,2,3). Epileptik nöbetler gri maddedeki artmış, hızlı ve lokal elektriksel boşalmalardan köken alır ve klinikte belli bir süreye sınırlı olarak, bilinç, davranış, duygu, hareket veya algılama fonksiyonlarına ilişkin stereotipik bir bozukluk gözlenir(1,3). Nöbetler zaman içinde her hasta için belli bir paternde, genellikle spontan olarak veya bazı tetikleyen faktörler zemininde tekrarlar(1). Nöbetler arasında hasta genellikle normal yaşantısını sürdürür. Nöbet aralıkları ve tipleri son derece değişken olmakla birlikte aynı hastada genellikle aynı bir veya belli birkaç nöbet tipi tekrarlama eğilimi gösterir(1,3).

Anormal epileptik deşarjın ortaya çıktığı nöronlar, yayıldığı anatomik yollar veya bölgeler nöbetin klinik görünümünü belirlerler. Klinik görünüm bazen bir fonksiyonun kaybı (dialeptik nöbetler veya akinetik nöbetlerde olduğu gibi) veya bir fonksiyonun istemsiz olarak ortaya çıkması (fokal motor epilepside olduğu gibi) şeklinde olabilir(5,6).

Epilepsinin insidansı toplumdan topluma değişmekle birlikte genellikle yılda yüzbinde 20-50 olarak bildirilmektedir(1,2,3). Aktif epilepsi prevalansı ise binde 4-10 olarak verilmektedir(1,2). Yaşam boyu kümülatif insidans ise yaklaşık %3 olarak saptanır ki bu farklılık epilepsinin bazı hastalarda remisyon ile sonlanabilir olmasından kaynaklanmaktadır.(2,3) Epilepsi nöroloji pratiğinde çocukluk ve ergenlik çağında en sık, erişkinlerde ise serebrovasküler hastalıklardan sonra ikinci en sık rastlanan hastalıktır(1,2,3,4,5).

Epileptik deşarj korteksteki veya subkortikal yapılardaki belli bir bölgede kalırsa buna fokal deşarj, bu deşarj sonucu ortaya çıkan klinik tabloya da fokal (parsiyel) epilepsi denir(6,7).

Epilepsi tedavisinde ilk basamak tanının doğru konması ve ilaçla tedaviye gerek olup olmadığının belirlenmesidir. İlaç tedavisine cevapsız olduğu

söylenerek epilepsi cerrahisi uygulanan merkezlere gönderilen olguların arasında %15-30 kadarının video-monitorizasyon incelemeleri sonunda psikojen nöbet tanısı aldığını anımsamak önemlidir(1,2,3,4).

İlk epileptik nöbet ile başvuran bir hastada tedaviye başlama konusu bugün için halen tartışmalı bir konudur. Bazı olgular ömürleri boyunca tek bir nöbet veya birkaç yıl arayla seyrek olarak nöbet geçirmektedirler. Bir epileptik nöbetin tekrarlama riski ilk 3 ay içinde en yüksektir(6,7,8). İlk yıl içinde tekrarlamadığında bir nöbetin tekrarlama riski düşmektedir(6,7,8). Bu nedenle bazı durumlarda uzun sürecek, yan etkileri olabilecek ve belki de gereksiz olan bir tedaviye başlamadan önce epilepsinin doğal seyrini izlemek akılcı olabilir. Ancak bu durumda da hasta ayrıntılı olarak etyolojik açıdan araştırılmalı ve mutlaka izlemeye alınmalıdır. Önemli bir diğer nokta da hastaya durumun anlatılması ve verilecek karara katılımının sağlanmasıdır. (11,12)

Bazı çok iyi seyirli ve nöbetleri sadece uyku sırasında olan sendromlarda (örneğin çocukluk çağıının selim sentrotemporal dikenli epilepsisi) hastanın ve ailesinin görüşü de alınarak tedavi yapılmayabilir.(1)

Antiepileptik ilaçların epileptogenezi yani epilepsiyi oluşturan temel mekanizmaları engelleyemediği sadece kullanıldıkları süre için nöbetleri azaltabildiği veya ortadan kaldırılabildiğini bilmek tedaviyi belirlemek açısından önemlidir. Burada önemli noktalardan biri de düzenli, yıllar süren bir tedaviye uyum sağlamak açısından hastanın işbirliğinin mutlaka sağlanmasıdır.(1,2,7,8,11,13)

Yakın geçmişte yapılan çalışmalar, antiepileptik ilaç (AEİ) kullanan erişkinlerde ilaç kesimi sonrasında nöbetsiz kalma süreleri araştırılmıştır. Antiepileptik ilaç kesiminin kararı hastanın AEİ ile nöbetsiz kalma süresi, epilepsi etyolojisi, eşlik eden komorbid hastalıklar, kullanmakta olduğu ek ilaçlar gibi nedenler göz önüne alınarak verilmelidir.(1,2,3,4,5)

Bu çalışmada amaç ilk nöbet ile başvuran ve nöbet sayısı belli olan hastaların 24 aylık düzenli takiplerinde nöbet rekürrensini ve remisyonu etkileyen faktörlerin prospektif olarak değerlendirilmesiydi. Bu amaçla elde edilen sonuçların hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri yanı sıra almakta oldukları AEİ, nöbet sayısı, eşlik eden hastalıkları ve nöbet etyolojisi ile olan ilişkisi incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

"Epilepsi sözcüğünün Grekçe'deki "epilepsia"dan türediği ve nöbet anlamına geldiği bilinmektedir. İnsanlık tarihi kadar eski olan ve Hippokrat zamanından beri bilinen bu hastalığın sınıflanması antik çağlardan beri uğraşılan konulardan biridir. İ.Ö.175'de Galen beyinden kaynaklanan idiyopatik nöbetlerden ve vücudun herhangi bir bölgesinden kaynaklanan semptomatik nöbetlerden söz etmiştir.

Epileptik deşarjlar bir bölgede sınırlı kalabileceği gibi, başlıca üç yolla beynin değişik bölgelerine yayılabilirler;(11,12,13)

a) Transkortikal b) Transkallosal c) Talamo retiküler

a) Transkortikal yayılma : Parsiyel (fokal) bir deşarjın ortaya çıktığı anatomik bölge ile ilgili ilk belirtiler deşarjın başladığı alanı, nöbet sırasında gelişen sonraki belirtiler deşarjın yayıldığı komşu alanları gösterir. Jacksonien epileptik nöbet, transkortikal yayılmanın tipik bir örneğidir.

b) Transkallosal yayılma : Bir hemisferdeki deşarjların, karpus kallosum vasıtasıyla karşı hemisfere yayılmasıdır. Bu mekanizma ile bir hemisferdeki epileptojenik odaktan karşı hemisferin homolog bölgelerine yayılan deşarjlar o bölgede ikincil bir epileptojenik fokus gelişmesine neden olabilirler (ayna odağı).

c) Talamo retiküler yayılma : Bir hemisferdeki deşarjların karpus kallosum kesilse bile karşı hemisfere yayıldığı gösterilmiştir. Fokal kortikal deşarjların, talamusun non-spesifik nükleuslarına, retiküler sisteme

ulaşarak buradan diffüz projeksiyon sistemi ile kortekse bilateral ve senkron olarak yayıldığı kabul edilmektedir ki buna sekonder bilateral senkroni denilmektedir. Bu tür deşarjlarla oluşan epilepsiye de sekonder jeneralize epilepsi denmektedir.(1,2,3,4,5)

Jeneralize epilepsilerde ise, deřarjların beyin sapındaki bir "pace maker"dan kaynaklandıđı ve kortekse bilateral ve senkron olarak yayıldıđı dūřünülmektedir. Bu nedenle bu tür deřarjlara primer jeneralize deřarj, bu deřarjlarla oluřan klinik tabloya ise primer jeneralize epilepsi denmektedir.(11,12,13) (Eski terminolojide "sentransefalik deřarj" ve "sentrensefalik epilepsi" terimleri kullanılmaktaydı.) Ancak primer jeneralize epilepsilerdeki bilateral senkron olarak gōrūlen deřarjların gerçekte senkron olmayıp, aralarında milisaniyelerle ölçūlen faz farklarının olması nedeniyle bu tür deřarjların da korteksten bařlayarak yayıldıđı dūřünülmektedir (kortiko retikūler epilepsi).(1,14)

2.1. Patofizyoloji :

Epileptik nōbetlerin patofizyolojisi her zaman tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca tūm epilepsi nōbetlerinde aynı patofizyoloji geçerli deđildir. Epilepsi dođuran nōronlar için epileptik nōron veya epileptojenik fokus terimi kullanılmaktadır.(11,12,12) Ultrasūtrūktūrel çalıřmalarda epileptik nōronların dendritik çıkıntılarında azalma olduđu (dendritik deafferentasyon), epileptojenik fokusta yeni sinapslar oluřtuđu, astrositlerin artmasıyla gliosis oluřtuđu gōsterilmiřtir. Epileptojenik odakdaki gliosisli hūcreler, hūcre dıřı K^+ iyonlarını tamponlama kabiliyetleri bozulduđundan, hūcre dıřında K^+ iyon artıřına yol açarak, nōronların uyarılabilme eřiđinin dūřmesine ve epilepsi nōbetlerinin oluřmasına yol açar. Ayrıca epileptojenik bōlgelerde $Na^+ K^+ /ATP'$ az aktivitesinin azalması nedeniyle hūcre dıřı K^+ iyon konsantrasyonu artar. Bu řekilde nōronlar uyarılarak deřarjların oluřması ve yayılması kolaylařır.(2,3,4)

Kısaca özetlemek gerekirse fizyopatolojide üç mekanizma önemlidir.

- a) Glia (özellikle astrositlerin) fonksiyonunun bozulması,
- b) Glutamat gibi eksitator amino asitlerde artma,
- c) Başka GABA olmak üzere inhibitör amino asitlerde azalma.

Bu mekanizmalar sonucunda nöronların membran potansiyelleri bozulmakta, bu nöronlar normalden daha kolay depolarize olmakta, bir başka deyişle nöronda deşarj ve eksitasyon eşiği düşmektedir. İnhibitör bir nörotransmitter olan GABA'nın azalması da, epileptik nöronlar üzerindeki sinaptik inhibisyonun kalkmasına ve daha kolay eksite olmalarına yol açmaktadır (11,12,13).

Epileptik bir nöbet sırasında beyindeki nöronların hipersenkron ve repetitif aktivasyonu söz konusudur.

Kortikal nöronların hücresel elektrofizyolojik özelliklerine ilişkin 5 noktanın epilepsiye eğilim yarattığı düşünülmektedir.

- Sinaptik eksitasyon ve yavaş inaktive edici Ca^{++} iletkenliği ile ortaya çıktığı düşünülen uzamış depolarizasyona yanıt olarak kortikal nöronların yüksek frekanslarda ateşlenme yetileri.
- Nöbet aktivitesinin oluşumu ve yayılımının altında yatan pozitif (feed back) mekanizmalarına olanak sağlayan rekürren eksitator bağlantıların varlığı.
- Hippokampus gibi nöbet aktivitesinden en kolay etkilenen belli korteks bölgelerindeki piramidal hücrelerin yoğun bir şekilde ve üniform orientasyonu.
- Kortekste sinaptik yolların karakteristiği olan NMDA cevaplarının rekrütmanı dahil olmak üzere güçlü frekans potensiyasyon mekanizmaları.
- Yüksek frekanslı aktivasyon tarafından oluşturulan rekürren inhibitör sinapsların (GABAerjik) belirgin zıt etkileri.

Jeneralize epilepsilerde beyin sapı retiküler formasyonundan, orta hat talamus nukleusları üzerinden taşınan diffüz bir inputun hiperekstabil durumdaki kortekse etkisi üzerinde durulmakta ve bazı asendan biyojenik aminlerin rolleri vurgulanmaktadır. Bazı araştırmacılar ise tetikleyici bölgenin büyük olasılıkla kortikal olduğunu ve anterograd veya retrograd yolla senkron aktivitenin talamusa yayıldığını savunmaktadırlar. (16,17,18) Nöbete eşlik eden anormal deşarjların fizyolojisi konusunda bilginiz olmasına karşın epileptogenezden sorumlu hücrel mekanizmalar bilinmemektedir. Hayvan deneylerinde kortikal nöronların membran potansiyellerinde ve ateşlenme şekillerinde bazı karakteristik bozukluklar saptanmıştır. Paroksizmal depolarizasyon kayması olarak bilinen bu durumda membranı depolarize eden postsinaptik potansiyelin anormal şekilde uzaması ve büyümesi söz konusudur ve bunun sonucu olarak nöronlar gruplar halinde ateşlenebilir ve etraflarındaki nöronları benzer şekilde ateşleyebilecek bir kapasiteye ulaşırlar(14,15,16) Paroksizmal depolarizasyon kaymasının eksitator nörotransmitterler olan glutamat ve aspartat ile inhibitör nörotransmitter GABA sistemleri arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Bunun dışında membranlardaki iyon kanallarındaki bozuklukların da paroksizmal depolarizasyon kaymasının ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir.(18,19)

İstirahat membran potansiyelinin instabilitesine neden olan primer bir nöronal membran defekti üzerinde durulmaktadır. Buna neden olduğu düşünülen mekanizmalar;(17,19)

- a) potasyum iletiminde bozukluk,
- b) voltaja duyarlı kalsiyum kanallarında defekt
- c) ATPaza bağlı iyon transportunda bozukluk olarak özetlenmektedir. GABAerjik inhibitör sistemlerin primer defekti olasılığı veya eksitator nörotransmisyonunda rol alan reseptörlerin duyarlılığı ve düzenlenmesindeki olası defektler üzerinde de durulmaktadır.

Eksitator nörotransmisyonla yakından ilişkili olan (mossy fibre) sistemindeki morfolojik değişiklikler gösterilmiştir.

Epileptik nöbetlerde paroksizmal deşarjlarla ilgili olarak bölgesel beyin kan akımının arttığı uzun zamandan beri bilinmektedir. Nöbet sırasında ATP azalırken AMP, ADP, laktik asit gibi maddeler çoğalmaktadır. Yine hücre içi kalsiyumun artmasıyla aktive olan fosfolipazlar serbest yağ asitlerinin artmasına yol açmakta ve prostaglandinler de artış göstermektedir. ADP ve prostaglandinlerin vazodilatasyondaki rolleri göz önüne alınırsa, iktal dönemdeki bölgesel beyin kan akımının artışını açıklamak kolaylaşmaktadır (19,20)

2.2. Etyoloji :

Epilepsilerin önemli bir bölümünde mevcut tanı yöntemleriyle etyolojiyi bulamıyoruz. Etyolojik yönden epilepsiler üç grupta incelenebilir : (7,8)

a) **İdiyopatik epilepsiler** : (Primer jeneralize epilepsiler) Kalıtsal yatkınlık dışında bir neden gösterilemeyen başka bir nörolojik hastalıkla korrelasyonu olmayan epilepsilerdir. Çocukluk veya genç erişkinlik döneminde başlarlar. Bu türdeki hastaların nörolojik ve mental muayeneleri normaldir. Normal gelişim gösterirler. Bu gruptaki hastaların karakteristik EEG görünümleri vardır.

b) **Kriptojenik epilepsiler** : Semptomatik oldukları kabul edilen, fakat etyolojik nedeni ortaya konamayan epilepsilerdir. Bu gruptaki hastalar, idiyopatik epilepsi kriterlerine uymazlar.

c) **Semptomatik epilepsiler** : Belli bir serabral bozukluğa bağlı olan veya en azından onunla ilişkilendirilen epilepsi grubudur. Bu grubun etyolojisinde pek çok neden sıralanabilir :

1. Kortikal gelişim anormallikleri : Girus anomalileri (makrogiri, mikrogiri, polimikrogiri), korpus kallosum agenezisi, heterotopi (kortikal disgenezis) başta olmak üzere değişik konjenital malformasyonlar bunlar arasındadır.
2. Kafa travmaları : Doğum travmasından başlayarak, her yaşta geçirilen kafa travmaları, epilepsi etyolojisi yönünden önemlidir. Özellikle ağır kafa travmaları ve bunlara bağlı fraktürler, hematomlar, kommosyo ve kontüzyo serebri gibi durumlar,
3. Enfeksiyonlar : İntrauterin enfeksiyonlar, her yaşta geçirilen menenjit ve ensefalitler, kronik ve ağır otitis media, mastoidit vb.
4. Kitle lezyonları : Beynin primer ve metastatik tümörleri, abse ve kistler; bulundukları yere, türüne ve büyüklüğüne bağlı olarak epilepsiye neden olabilirler
5. Metabolik bozukluklar : Hipoglisemi, hiperglisemi, hipokalsemi, hiponatremi veya diğer elektrolit bozuklukları. Kronik böbrek yetersizliği, hepatik ensefalopati.
6. Toksik durumlar : CO, Pb, alkol, talyum ve çeşitli ilaç entoksikasyonları
7. Vasküler lezyonlar : A-V malformasyonlar, anevrizmalar. Geç yaştaki epilepsilerde serebrovasküler hastalıklar (enfarkt veya kanamalar)
8. Dejeneratif ve demiyelinize hastalıklar : Özellikle çocukluk yaşındaki epilepsilerde önemlidir. İleri yaş grubunda demans ve demansla giden nörodejeneratif hastalıklar

9. Sistemik hastalıklar : Malign hipertansiyon, kollajen doku hastalıkları (özellikle SLE)

10. SSS'de inhibisyon yapan maddelerin ani kesilmesi (alkol, morfin, hipnotik ilaçlar vs.)

11. Yüksek doz fenotiazinler, nöroleptikler, trisiklik antidepresanlar ve SSRI'ler

2.3. Ayırıcı Tanı ve Nöbet Tipinin Belirlenmesi.

Epilepside ayırıcı tanı yapmanın ve epilepsi nöbetlerinin tipini belirlemenin en iyi yolu, mümkün olursa hastanın nöbetini gözlemek ve incelemektir. (7,8) Ancak hekim bu şansı çoğu zaman bulamaz. Genellikle ayırıcı tanıya ilişkin en önemli bilgiler, hastadan ve hastanın nöbetini gören, güvenilir bir gözlemciden alınan anamnezdır. Bilinç değişikliği olmayan nöbetlerde hastadan anamnez alınması çoğu zaman yeterli olabilir (Nöbet duysal veya psikişik semptomlar içeriyorsa zaten zorunlu olarak anamnez hastadan alınacaktır). (16,17,18) Ancak bilinç değişikliği ile giden nöbetlerde, hastadan alınan anamneze ek olarak nöbeti gören kişilerin de sorgulanması gereklidir. Hekim hastanın nöbetlerinin, preiktal, iktal ve postiktal dönemlerine ait bütün detayları öğrenmelidir.

Epilepsi nöbetlerinin özellikle, sık karışan senkop ve psikojenik nöbetlerden ayrılması önemlidir. (1,2,3)

Genellikle yeni başlayan epileptik nöbetlerin araştırılmasında aşağıdaki laboratuvar testleri yapılır.

Hemogram, biyokimya tetkikleri, rutin EEG, uyku deprivasyonundan sonraki EEG, endikasyon olan hastalarda uyku EEG'si, BT, MRG, gerekirse LP ve serebral anjiyografi. (1,2,3,4)

Epileptik olmayan bir hastaya, epilepsi tanısı konması, hastanın, değişik yan etkileri olan ilaçları gereksiz şekilde uzun süre kullanmasına, gereksiz

laboratuvar tetkikleri yapılmasına, işi ve sosyal hayatı ile ilgili ciddi sıkıntılarla karşılaşmasına neden olur. Ayırıcı tanı kesin olarak yapılmalı, epilepsi ile karışabilen organik veya psikiyatrik hastalıklar ekarte edilmelidir. Klinik ve laboratuvar yöntemleri ile ayırıcı tanı tam olarak yapılamıyorsa, ilaç başlanmadan önce beklenmeli, hasta izlenerek ayırıcı tanıya gidilmelidir.(1,2,3,4,5)

2.4.Elektroensefalografi (EEG)'nin yeri :

Elektroensefalogram (EEG) epilepsi araştırmasında önemli bir tanı metodudur. EEG'de anormal elektrik aktivitenin görülmesi, klinik olarak düşünülen epilepsi tanısını destekler(20,21,22) Ayrıca nöbetin tipi hakkında bilgi verir ve epileptik fokusun yerini belirler. Ancak hasta epileptik olduğu halde, nöbet tipine ve tekniğe bağlı olmak üzere belli bir oranda EEG normal bulunabilir. Bu nedenle EEG'nin normal olması epilepsi tanısını ekarte ettirmez. EEG bu tanıyı doğrulamakta kullanılan yardımcı bir laboratuvar yöntemidir.(2,23) Rutin EEG'nin normal olduğu durumlarda, hasta bir gece uykusuz bırakıldıktan sonra (uyku deprivasyonu) EEG tekrarlanabilir, ayrıca özel bağlantılarla (nazofaringial kayıt gibi) ve endikasyon olan vakalarda uyku sırasında EEG kaydı, rutin trasede yakalanmayan epileptik aktivitenin görülmesini sağlayabilir. Özellikle temporal lob'un derinliklerinden kaynaklanan deşarjları yakalama yönünden nazofaringial elektrotlarla çekilen trase değerlidir(22,23,24) Bunun yanında EEG'de anormal aktivitenin görülmesi, hastaya epilepsi tanısı koymaya yeterli değildir. Epilepsi dışında da EEG'de paroksizmal aktiviteler, hatta epileptiform aktivite ortaya çıkabilir. Daha öncede belirtildiği gibi epilepsi tanısı esas olarak EEG ile değil, klinik olarak konulan bir tanıdır. Bu nedenle hikayede epilepsi tanısı kesin ise, uyanıklık, uyku ve diğer aktivasyon metotlarıyla çekilen traseler normal olsa bile, hasta tedaviye alınmalıdır. Rutin EEG ve aktivasyon yöntemlerine rağmen hastanın epilepsisi olup olmadığı kesin değilse veya nöbetin tipi anlaşılamamışsa, teknik imkanlar varsa uzun süreli EEG monitorizasyonu çok faydalı olacaktır.(23,24,26)

Modern sınıflama çalışmaları ortak bir terminoloji oluşturarak iletişimi sağlamak, eldeki tüm verileri ortak havuzlarda toplayarak karşılaştırmak ve tedavi seçiminde bu verileri en doğru şekliyle kullanabilme isteğinden doğmuştur.

İlk olarak 1960'larda uluslararası epilepsi uzmanlarının bir araya gelmeleriyle epileptik nöbetlerin sınıflanmasının temelleri atılmıştır. International League Against Epilepsy (ILAE)'nin uzun yıllar süren çalışmaları sonucunda 1981 yılında epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması yapılmıştır(1,2,3,4,5) 1985'deki ilk sınıflamayı 1989'da yapılan yeni sınıflama izlemiştir. 1998 de semiyolojik nöbet sınıflaması ve 2001'de hem epileptik nöbetler hem de sendromlar için 5 eksenli yeni bir sınıflama nerisi yayınlanmıştır.(35)

2.5. Sendromik Sınıflama

Epizodun sınıflandırılmasına ek olarak sendromik sınıflamanın yapılabilmesi için; hastaların semptomlarının ve klinik zelliklerinin, EEG, nörogörüntüleme, nörolojik muayene bulgularının tümünün göz önüne alınması gerektiği düşünülmektedir.

Bu amaçla önerilen epileptik nöbetin tanımlanmasında:

- epileptik sendrom
- epileptojenik odak
- etyoloji
- nöbetlerin semiyolojik sınıflaması,
- tetikleyici faktör,
- ilişkili tıbbi durumunun göz önüne alınması önerilmektedir (31).

Çizelge 2.1 Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması, (ILAE 1981)

I-Parsiyel (Lokal, Fokal) Nöbetler

A. Basit parsiyel nöbetler (Bilinç bozukluğu yoktur)

1-Motor semptomlu nöbetler a)Fokal motor b)Yayılan fokal motor (Jacksonyen) c)Verzif d)Postural e)Fonatuvar (vokalizasyon veya konuşmanın durması)	2-Somatosensoryel veya özelduysal semptomlu nöbetler a)Somatosensoryel b)Vizüel c)Odituvar d)Olfaktor e)Gustatuvar f)Vertigo hissi
3-Otonomik semptomlu nöbetler	4-Psişik semptomlu nöbetler a)Disfazik b)Dismnezik (ör:déja-vu) c)Kognitif (hayal durumu, zaman hissinin bozulması) d)Affektif (korku, öfke v.b.) e)İllüzyonlar (ör:makropsi) f) Halüsinasyonlar (ör:müzik parçaları)

B. Kompleks parsiyel nöbetler (Bilinç bozukluğu vardır)

1- Basit parsiyel başlangıcı bilinç bulanıklığının izlediği nöbetler

- a) Basit parsiyel özelliklerin ardından bilinç bozukluğu
- b) Otomatizmlerle giden

2- Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması

- a) Sadece bilinç bozukluğu ile giden
- b) Otomatizmlerle giden

C. Sekonder jeneralize nöbete dönüşen

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

II-Jeneralize nöbetler (konvülzif veya non-konvülzif)

A.1-Absans nöbetleri

- a)Sadece bilinç bozukluğu ile giden
- b)Hafif klonik komponentli
- c)Atonik komponentli
- d)Tonik komponentli
- e)Otomatizimli
- f)Otonomik komponentli

2-Atipik absans

- a)Tonus değışikliğı A. 1 den daha belirgin olan
- b)Başlangıç ve/veya sonlanmanın ani olmaması

B.Miyoklonik nöbetler (tek veya çok)

C.Klonik nöbetler

D.Tonik nöbetler

E.Tonik-klonik nöbetler

F.Atonik nöbetler (astatik)

D. Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler (yetersiz bilgi)

SEMİYOLOJİK SINIFLAMA (35)

Aura

Somatosensoriyal

Vizüel

Odituar

Olfaktor

Gustator

Psişik

Otonomik

Abdominal

Otonomik nöbetler

Bilinç değişikliği ile giden nöbetler

Diyaleptik

Tipik diyaleptik

Motor nöbetler

Basit motor nöbetler

Tonik epileptik spazm

Versif

Myoklonik

Klonik

Tonik klonik

Kompleks nöbetler

Otomotor

Hipermotor

Jelastik

Özel nöbetler

Atonik

Astatik

Hipomotor

Akinetik

Negatif myoklonik

**Çizelge 2.2 Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası
sınıflaması
(ILAE, 1989)**

- **Lokalizasyona bağlı (fokal,lokal,parsiyel) epilepsiler ve sendromlar**
- **İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç)**
 - *Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi
 - *Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi
 - *Primer okuma epilepsisi
- **Semptomatik**
 - *Temporal lob epilepsisi
 - *Frontal lob epilepsisi
 - *Parietal lob epilepsisi
 - *Oksipital lob epilepsisi
 - *Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası
 - *Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar
- **Kriptojenik**
- **Jeneralize epilepsiler ve sendromlar**
- **İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç-yaş sırasına göre sıralanmıştır)**
 - *Selim ailesel yenidoğan konvülsüyonları
 - *Selim yenidoğan konvülsüyonları
 - *Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi
 - *Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
 - *Jüvenil absans epilepsisi
 - *Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal)
 - *Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi
 - *Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler
 - *Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler
- **Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre)**
 - *West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Kraempfe)
 - *Lennox-Gastaut sendromu

- *Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi
- *Miyoklonik absanslı epilepsi
- **Semptomatik**
- **Nonspesifik etyoloji**
 - *Erken miyoklonik ensefalopati
 - *(Supression-burst)' lu erken infantil epileptik ensefalopati
 - *Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler
- **Spesifik sendromlar**
- **Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler**
- **Jeneralize ve fokal konvülsiyonlu epilepsiler**
 - *Yenidoğan konvülsiyonları
 - *Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi
 - *Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgali epilepsi
 - *Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
 - *Diğer belirlenemeyen epilepsiler
- **Net jeneralize veya fokal konvülziyon özelliği olmayanlar**
- **Özel sendromlar**
- **Duruma bağlı nöbetler (Gelegenheitsanfaelle)**
 - *Febril konvülsiyonlar
 - *İzole nöbet veya izole status epileptikus
 - *Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler

Çizelge 2.3 Epileptik nöbet tipleri (ILAE 2001) sınıflaması

Kendini sınırlayan nöbet tipleri

Jeneralize nöbetler

- ✓ Tonik-klonik nöbetler (klonik veya myoklonik faz ile başlayanlar)
- ✓ Klonik nöbetler (tonik özellik gösteren ve göstermeyenler)
- ✓ Tipik absans nöbetleri
- ✓ Atipik absans nöbetleri
- ✓ Myoklonik absans nöbetleri
- ✓ Tonik nöbetler
- ✓ Spazmlar
- ✓ Myoklonik nöbetler
- ✓ Gözkapağı myoklonileri (absansın olduğu ve olmadığı)
- ✓ Myoklonik atonik nöbetler
- ✓ Negatif myoklonus
- ✓ Atonik nöbetler
- ✓ Refleks nöbetler

Fokal nöbetler

✓ **Fokal sensoriyal nöbetler**

Elementer özelliklerin eşlik ettiği (oksipital ve parietal lob nöbetleri)

Yaşantısal duyuşal semptomlar (temporoparietooksipital kavşak nöbetleri)

✓ **Fokal motor nöbetler**

Elementer klonik motor bulguların eşlik ettiği

Otomatizmalı

Hiperkinetik otomatizmalı

Fokal negatif miyoklonusun eşlik ettiği

Inhibitör motor nöbetlerin eşlik ettiği

- ✓ Jelastik nöbetler
- ✓ Hemiklonik nöbetler
- ✓ Sekonder jeneralize nöbetler
- ✓ Fokal epilepsi sendromları içinde refleks nöbetler

Sürekli nöbet tipleri

- ✓ Jeneralize status epileptikis
- ✓ Klonik status epileptikus
- ✓ Absans status epileptikus
- ✓ Tonik status epileptikus
- ✓ Myoklonik status epileptikus
- ✓ Fokal status epileptikus
- ✓ Epilepsia parsiyalis continua
- ✓ Aura continua
- ✓ Limbik status epileptikus (psikomotor status epilepticus)
- ✓ Hemiparezinin eşlik ettiği hemikonvulziv status

Refleks nöbetleri tetikleyen uyaranlar

- ✓ Görsel uyaranlar

Yanıp sönen ışıklar

Şekiller

Diğer görsel uyaranlar

- ✓ Düşünme

- ✓ Müzik
- ✓ Yeme
- ✓ Praksi
- ✓ Somatosensoriyal
- ✓ Proprioseptif
- ✓ Okuma
- ✓ Sıcak su
- ✓ Irkilme

Burada ana bölünme nöbetin parsiyel olarak ya da jeneralize başlamasına göredir.

- Jeneralize nöbetlerin çok sayıda tipi vardır.
- Parsiyel nöbetler ise bilincin korunmasına göre basit parsiyel veya bilinç kaybı olması halinde kompleks parsiyel olarak adlandırılır.
- Parsiyel başlayan nöbetler jeneralize olabilir.
- Bugün kullanılan bu sınıflamanın semiyoloji bakımından yararlı olduğu kuşkusuzdur. Ancak giderek artan bazı eleştiriler de almaktadır.

Epilepsi sendrom sınıflamasında temel alınan özellikler şunlardır:

- nöbet tipleri
- başlangıç yaşı
- EEG bozukluğunun tipi
- eşlik eden nörolojik bulgular

Bu sendromların belirlenmesinin getirdiği yararlar başlıca şunlardır:

- prognozun belirlenmesi
- etkin tedavi seçimi
- etyolojik kökenin belirlenmesi

Epilepsinin sınıflaması yapılırken beynin anatomik olarak loblara bölünmesi yeterli olmamaktadır. Nöral yolların birbiri ile karmaşık entegrasyonu anatomik sınırlar ile örtüşmez. Bu nedenle aynı kortikal odaklara bağlı farklı nöbet tipleri ortaya çıkabilirken, farklı kortikal bölgelerden orijin alan benzer özellikli nöbetlere rastlanmaktadır. Yine de karmaşık nöral entegrasyon ve yayılma paternleri ile ilgili bilgilerimiz kısıtlı olduğu için anatomik odaklar ile ilişkili olan bulgular değerini korumaktadır.

Epilepsi nöbetlerinin lokalizasyonu ve lateralizasyonu tartışıldığında deşarjların hızla yayılabildiği ve semptomların primer odağı değil yayılım bölgesini gösterebileceği göz önünde tutulmalıdır.

1- Frontal lobdan kaynaklanan epilepsi nöbetleri:

Genelde uyku sırasında ortaya çıkarlar. Tonik ya da postural motor belirtiler sık görülür. Bilinç açık iken görülen baş dönmesi frontal lob için tipik olarak kabul edilir. Konuşma durması ve vokalizasyonlar görülebilir. Ya da koşma, tekme atma gibi otomatizmler görülebilir. Deşarj bilateral olduğu için hasta nöbet sırasında düşebilir. Post-iktal Todd paralizi sık rastalanan bir bulgudur. EEG iktal dönemde bile normal olabilir. Orbitofrontal bölgeden kaynaklanan nöbetlerin temporal loba yayılması dolayısıyla frontal nöbetler temporal nöbetler ile karıştırılabilir. Ayrıca kaloozal veya subkortikal yollar ile karşı hemisfere yayılım sonucu idiyopatikjeneralize epilepsile ile karıştırılabilir.

Çizelge 2.4 -Frontal lobdan kaynaklanan parsiyel epilepsi nöbetler

Rolandik bölge	• kontralateral fokal klonik aktivite, somatotopik (primer motor alan) yayılım gösterebilir.
Dorsolateral	• zorlu düşünce, bilinçli adversiyon, "dialeptik" veya kompleks parsiyel nöbet, hızlı jeneralizasyon
SMA (ek motor alan)	• nonspesifik duysal aura, bilinçli adversiyon ve ("supplementary motor area") tonik/distonik postür, bilateral asimetric tonik, konuşma durması ,vokalizasyonlar
Frontopolar	• erken bilinç kaybı, "dialeptik", hızlı jeneralizasyon
Cingulate	• korku, psödoabsans, erken el hareketlerine ilişkin otomatizmlerle giden kompleks parsiyel nöbetler, jeneralize tonik klonik nöbet
Orbitofrontal	• Nokturnal kümeler halinde, ani başlangıç, güçlü affekt (korku), tuhaf motor otomatizmler (bimanuel,bipedal) hipermotor nöbetler ,vokalizasyonlar(küfür,çığlık)

2- Temporal lobdan kaynaklanan epilepsi nöbetleri:

Parsiyel nöbetlerin 50%'den fazlasını oluştururlar. Febril konvülziyon ve pozitif aile öyküsü sıktır. Nöbetler kümeler halinde belli aralıklarla gelir. Otonom ve/veya psişik semptomlar ve bazı özel duysal fenomenler örneğin olfaktor ve odituvar illüzyonlarla giden basit parsiyel nöbetler sık görülür. En sık olarak (20%) görsel illüzyon ve halüsinasyonlara rastlanır. Oksipital bölgeden kaynaklananlarla kıyaslanınca daha kompleks yapıda oldukları saptanmıştır. Sıklıkla motor "arrest"le başlayıp tipik oroalimenter otomatizmlerle devam eden ve sıklıkla diğer otomatizmlerin eklendiği

kompleks parsiyel nöbetler görülür. Kompleks auralar ve viseral duyumsama şeklinde uyarıcı semptomlar görülmesi önemlidir. Dismneziler ("déja vu", "jamais vu" vb.), çeşitli kognitif ve affektif semptomlar gibi çok değişken formlar görülebilmekle birlikte her hasta için stabil olan bir nöbet paterni genellikle vardır. Konuşmanın durması, dizatri ve afazi gibi konuşma bozuklukları görülebilir.

Çizelge 2.5 Frontal ve temporal lob fokal nöbetlerin ayrımı :

	TEMPORAL	FRONTAL
Aura	sık, değişken, başlangıç bölgesi hakkında ipucu verebilir	nonspesifik, müphem sefalik duyumsamalar, zorlu düşünce
Süre	1-2 dakika	10-60 saniye
Sıklık	haftada/ayda bir çok kez	günde bir çok kez, çoğunlukla demetler halinde
Başlangıç	donarak durma, veya erken orolimentar otomatizmler	vokalizasyon, korkulu yüz görünümü
Otomatizmler	basit, orolimentar, giysilerini çekiştirme	tuhaf, yarı-amaçlı, kompleks, bimanuel, bipedal, seksüel
Vokalizasyon	basit, konuşma olabilir	tuhaf (çığlık, küfür)
Jenerallizasyon	nadir	Sık
Postiktal	konfüzyon, letarji, afazi, 30 dakika kadar sürebilir	minimal veya yok

3- Pariyetal lobdan kaynaklanan epilepsi nöbetleri:

Genelde kontralateral hemisferde bulunan bir odaktan kaynaklanan somatosensoryel nöbetlerden oluşurlar. Ancak nadir de olsa bilateral ve bilateral nöbetler görülebilmektedir. Elementer paresteziler (karıncalanma, elektriklenme keçeleşme ve iğnelenme..) en sık görülen somatosensoryel nöbet semptomlarıdır. Negatif fenomenler örneğin hissizlik de görülebilir. Ağrı iktal bir semptom olarak görülebilir.(9) Parasentral tutulumda bazı seksüel nöbetler görülebilir. Bunlar temporal kökenli nöbetlerin tersine genellikle hoş olmayan, korkutucu veya ağrılı şekildedir ve genellikle kadınlarda görülürler. Tat duyusunun uyarılması da temporal lob kökenli nöbetlerin yanı sıra parietal operküler bölgeden de kaynaklanabilir. Vücudun belli bir bölümünü hareket ettirememeye hissi şeklindeki nöbetlerin suprasilviyan bölgedeki ikinci duysal alan kökenli oldukları düşünülmektedir.

4- Oksipital lobdan kaynaklanan parsiyel epilepsi nöbetleri:

Genellikle görsel; negatif (iktal körlük, skotom, hemianopsi) veya pozitif (ışıklar, renkler v.b.) elementer belirtilerle giden nöbetlerdir. Bu fenomenler tek yanlı olduğunda odağın genellikle kontralateralinde rastlanırlar. İktal körlük sık olarak görülür ve migrenle ilişkisi konusu tartışılmaktadır. Vizüel illüzyonları da basit ve kompleks formlara ayırmak mümkündür. Çok farklı şekillerde olabilirler. Epileptik nistagmusun pariyeto-okcipital korteksten kaynaklandığı gösterilmiştir. Gözlerin karşı tarafa dönmesi, göz kırpması ve gözlerde hareket hissi oksipital lob nöbet semptomları olarak görülebilmektedir. Diğer loblara yayılım özellikle inferior longitudinal fasikül yoluyla temporal loba yayılım ve sekonder jeneralizasyon sıktır.

Epilepsi türleri **prognoz, etyoloji, tedaviye yanıt** bakımından birbirinden belirgin farklar ile ayrılırlar. Bunlardan bazıları diğerlerinden kesin hatlar ile ayırt edilebilirler:

A. İDİOPATİK PARSIYEL EPİLEPSİ SENDROMLARI:

Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi (Rolandik epilepsi) :

Çocukluk çağının en sık görülen parsiyel epilepsisidir. Remisyonla sonlanması dolayısıyla tanınması çok önemlidir. Genellikle 4-10 yaşlarında başlar; erkeklerde biraz daha sıktır. Yüzün bir yarısında özellikle dil, boğaz ve dudaklarda uyuşma ve/veya taraflarda tek yanlı motor bulgularla seyreder. Farinks, larinks ve dil kaslarının tutulması nedeniyle konuşma durur veya dizartrikülasyon olur. Tükrük artışı eşlik edebilir. Nöbet sırasında bilinç açıktır. Genellikle uyku sırasında gelen nöbetler bazen jeneralize tonik klonik nöbete dönüşebilir. Tipik interiktal EEG bulgusu tek yanlı, bazen iki yanlı ama birbirinden bağımsız ve yer değiştirebilen yüksek amplitüdlü sentrotemporal lokalizasyon veren diken/diken-yavaş dalga aktivitesi şeklindedir. Nöbetleri genelde seyrek olduğu ve adolesan dönemde remisyonla sonlandığı için bazı olgularda tedavi verilmeyebilir

Oksipital paroksizmlili selim çocukluk çağı epilepsisi:

Tipik nöbetler körlük, illüzyon veya halüsünasyon şeklindedir. Migrenle karıştırılabilir. Hemiklonik kasılmalar, baş ağrısı, bulantı ve konfüzyon izlenebilir. Gözler kapatıldığında ortaya çıkan, oksipital bölgede izlenen, yüksek amplitüdlü keskin dalgalar tipik EEG bulgusudur. Ailede epilepsi ve migren öyküsü çok sıktır.

Epilepsia partialis continua:

Genellikle hayatın ilk on yılında başlayan ancak hemen her yaşta görülebilen çok nadir ve ciddi bir parsiyel epilepsi şeklidir. Hastada

neredeyse devamlı bir şekilde süren basit parsiyel nöbetler görülür. Bu nöbetlere kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetler eşlik edebilir. Bazı olgularda bu nöbetin başlaması Rasmussen ensefaliti adını taşıyan, sadece bir hemisferi tutan kronik bir ensefalitin bulgusu olarak görülür. Rasmussen ensefaliti ilaç tedavisine dirençli epilepsi gelişimi, progresif seyirli hemiparezi ve entellektüel gerileme ile seyreder. Etyolojide bu kronik ensefalitten başka kortikal displazi, tümörler, vasküler lezyonlar sorumlu olabilir.

B. İDIYOPATİK JENERALİZE EPİLEPSİ SENDROMLARI:

Selim ailesel yenidoğan konvülsüyonları:

Çok nadir görülmekle birlikte tamamen selim olması ve genetik açıdan yerinin belirlenmiş olması açısından önem taşımaktadır. Hayatın 2. veya 3. gününde genellikle jeneralize tipte günde 20'ye dek varan sıklıkta nöbetler görülür, 1-6 ay içinde kaybolur. Nörolojik açıdan normal gelişen bu hastaların 1/7'sinde sonradan epilepsi gelişebilir. Otozomal dominant ve yüksek penetranslı olan bu hastalığın geninin 20. kromozomda olduğu saptanmıştır. Ardından 8. kromozomda da bir defekt başka bir grupça gösterilmiştir. Sorumlu genlerin her iki kromozomda yer alan farklı potasyum kanal genleri olduğu 1998'de kanıtlanmıştır.

Selim yenidoğan konvülsüyonları (5.gün nöbetleri)

Nadirdir, sık klonik ve sinsi örneğin apneik nöbetler görülür. Bebeklerin gelişimi tamamen normaldir ve ardından epilepsi gelişimi görülmez.

Piridoksin bağımlılığı:

Çok nadir görülmekle birlikte spesifik tedavisi olduğundan önem taşıyan bu tabloda nöbetler hayatın ilk 24 saatinde başlar. İn utero veya birkaç ay içinde başlangıç bildirilmiştir. Genellikle jeneralize tipte olan nöbetler tüm antiepileptik tedavilere dirençlidir. IV 100mg piridoksine çok hızla yanıt alınır ve EEG'de normale döner. Bazı olgularda erken tedaviye rağmen

mental gerilik kalabilir. Şüphelenildiği durumlarda tedavi denemesi yapılmalıdır. Piridoksin yani B6 vitamini inhibitör nörotransmitter GABA'nın sentezinde rol alan glutamik asitdekarboksilaz enziminin kofaktörüdür ve otozomal resesif eksikliğinin bu tabloya rol açtığı düşünülmektedir.

Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi:

Hayatın ilk 2 yılı içinde jeneralize miyoklonus atakları ile karakterizedir. Aile öyküsü genellikle vardır ve nöbetler kolayca kontrol altına alınır. Genellikle başka nöbet tipleri eşlik etmez ama ergenlik döneminde jeneralize nöbetler görülebilir.

Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi):

Tipik absans nöbetleri ile giden bu tablo çocukluk çağı nöbetlerinin yaklaşık %4'ünü oluşturur. Başlangıç yaşı 3-9 arasındır, kızlarda biraz daha sıktır. Nöbetler her çeşit mental aktivitenin aniden durması ve saniyeler sonra kaldığı yerden devam etmesi şeklinde olur. Bu sırada hastanın cevapsız ve hareketsiz olduğu, boş bir şekilde baktığı gözlenir. Sadece bilinç kaybı ile seyreden nöbetlere basit absans; bilinç kaybı ile birlikte hafif klonik, atonik, tonik, ve otonom komponentlerin ve otomatizmlerin olduğu nöbetlere kompleks absans nöbetleri denir. Tipik absans nöbetlerinin EEG bulgusu bilateral, genellikle düzenli ve simetrik 3 Hz diken-dalga kompleksleri; bazen multipl diken-yavaş dalgalar şeklindedir; temel aktivite normaldir.

Genellikle normal zeka düzeyinde olan bu hastalar sık nöbetleri nedeniyle okul başarısında düşme gösterebilirler. Tedaviye iyi cevap (%80 olguda tam kontrol) alınan bu tabloda uygun ilaçlar sadece absans nöbeti olanlarda etosüksimid veya valproik asid, diğer nöbet tipleri eşlik ettiğinde

İse valproik asiddir. Ender görülen dirençli absans nöbetlerinde lamotrijin, topiramet veya levatirasetam kullanılabilir.

Jüvenil absans epilepsi

Çocukluk çağı absans epilepsine (ÇAE) oldukça benzer. Absans nöbetleri ÇAE'den uzun ve görece daha hafiftir. 8-16 yaş arası normal çocuk ve ergenlerde görülen bu tabloda nöbetler yıllar içinde hafifler ama remisyon ÇAE'deki gibi beklenmez , jeneralize nöbet ve seyrek miyokloni olabilir ama geri plandadır. EEG ÇAE'ye benzer ama multipl diken olabilir.

Jüvenil miyoklonik epilepsi

Genellikle 8-26 yaş arasında en sık olarak 12-16 yaşlarında bir hastada tipik olarak sabah uyandıktan sonra gelen, şuuru yerindeyken olan yaygın tekrarlayıcı genellikle kollarda belirgin olan miyoklonilerle başlar. Aniden uyandırılma ve uykusuzluk ile tetiklenen bu nöbetler bazen hastanın elindekileri düşürmesine yol açar. Miyoklonik nöbetleri sinirlilik, yorgunluk yüzünden elde titreme gibi açıklamalarla çoğu hasta önemsemez ve bir doktora başvurmaz. Bu nedenle bu nöbetlerin anlaşılabilmesi için ayrıntılı bir şekilde sorgulanması gerekmektedir. Miyokloniler bazı hastalarda tek nöbet tipi olarak kalabildiği gibi çoğu hastada 1 yıl içinde yine benzer tetikleyici etkenlere bağlı olarak ortaya çıkan jeneralize tonik-klonik nöbetler tabloya eklenir. Bu sendromda görülebilen 3. nöbet tipi olguların yaklaşık 1/3'ünde görülen ve genellikle daha erken yaşlarda ortaya çıkan absans nöbetleridir. Bazı hastalarda nöbet sırasında hafif fokal bulgular saptanabilir. Işık uyarana duyarlılık bu sendromda özellikle kadın olgularda sık olarak görülmektedir. Bu İdiyopatik jeneralize epilepsi sendromu tüm epilepsilerin %4-10 kadarını oluşturmaktadır, buna karşın sık olarak tanı konmasında gecikme ve güçlükler ortaya çıkar. İlk tanı sorunu daha öncede belirtildiği gibi hastanın miyoklonileri önemsemeyip genellikle ilk büyük nöbeti geçirince doktora başvurması ve miyokloniler doktor

tarafından sorulmazsa bahsetmemesi nedeniyledir. Bu arada hasta çeşitli yanlış tanıları alabilir örneğin parsiyel bir epilepsi sanılabilir. Karbamazepin ve fenitoin tedavileri bu sendromda olumsuz etki yaratarak absans ve miyoklonileri arttırmaktadır. Doğru tanı konduktan sonra yapılması gereken ilk önce hastanın nöbeti arttıran faktörler açısından uyarılmasıdır. Bu faktörler arasında uykusuzluk, ani uyanma dışında yorgunluk, alkol alımı, parlak ışık uyarı, televizyon veya bilgisayar oyunları ve nadir bazı olgularda bazı mental fonksiyonlar (okuma, oyun oynama vb...) yer alır. Her hasta bu faktörlerin bir veya birkaçından etkilenebilir. Kadın hastalar menstruasyon sırasında nöbet artışından yakınabilirler. Bu sendromda doğru ilaç tedavisi valproik asid ile olur. Yaklaşık %80 olgu bu ilaç ile tam olarak kontrol altına alınır. Ancak ömür boyu sürdüğü bilinen bu hastalıkta ilaç kesme ve tetikleyici faktörlere bağlı olarak nüksler görülmektedir. EEG'de tipik bulgu 3-6 Hz jeneralize çok diken-dalga deşarjları görülmektedir. Ancak 1/3 olguda ilk EEG normal bulunur. Kesin tanı için EEG'nin tekrarlanması ve bazen uykusuz kalmayı izleyerek EEG çekilmesi (uyku deprivasyonlu EEG) yararlıdır. Bazen uyku deprivasyonunun hastada bir jeneralize konvülsyona yol açma riski olduğundan tipik olgularda bu yol izlenmemelidir. Bazı olgularda EEG'de asimmetrik ve fokal anomalilere rastlanabilir ve deneyimsiz bir göz tarafından yanlış sonuçlara varılabilir. Genetik olarak lokusu ilk çalışmalarda 6. kromozomun kısa kolunda bulunmuştur ancak çalışmalar kesin bir sonuca henüz ulaşmış değildir.

Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi:

Genellikle 10-20 yaş arası başlayan ve diğer İdiyopatik jeneralize epilepsilerle ortak özellikler taşıyan bu sendromda nöbetlerin %90'ı uyanma dönemleri ve uykusuz kalma ile ilişkilidir. Akşam üstü dinlenme saatlerinde de nöbet görülebilir. Aile öyküsü genellikle bulunur, iyi seyirlidir.

Tipik absans nöbetleri birbirinden farklı klinik tabloları, prognozları ve tedaviye cevapları olan çeşitli epileptik sendromlarda görülür.

ILAE tarafından tipik absans nöbetleriyle giden 4 sendrom tanımlanmıştır:

- Çocukluk çağı absans epilepsisi
- Jüvenil absans epilepsisi
- Jüvenil miyoklonik epilepsi
- Miyoklonik absans epilepsisi

Absans nöbetli epilepsilerin prognozu:

Hasta ve ailelerini absans nöbetinin remisyona gireceği ya da devam edeceği açısından aydınlatılabilmek çok önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalar uzun takipli hasta gruplarında normal IQ, normal nörolojik muayene, erken başlangıç, jeneralize nöbet olmaması (sadece absans nöbeti ile %64 remisyona; jeneralize nöbet varlığında ise %34 remisyona görülür), absans statusu olmaması, ışığa duyarlılık olmaması, aile öyküsü olmaması gibi faktörlerin prognostik açıdan olumlu olduğunu göstermiştir.

C. KRİPTOJENİK VEYA SEMPTOMATİK JENERALİZE EPILEPSİ SENDROMLARI:

West sendromu:

Bu görece sık rastlanan tablonun tipik 3 ana belirtisi şunlardır:

- infantil spazmlar
- mental gerilik
- EEG'de hipsaritmi denen multifokal odaklar ve yaygın ve fokal yavaş aktivite ile giden kaotik tablo.

İnfantil spazmlar fleksör, ekstansör, klonik veya miyoklonik tiplerde olabilir, bazen hafif bir baş hareketi şeklinde olup başlangıçta ailenin ve doktorun dikkatinden kaçabilir. İnsidensi yaklaşık olarak 5000'de1 olarak bildirilen bu tablonun başlangıç yaşı 3-12 aydır; en sık 3-7 aylar arasında ve erkek çocuklarda nispeten sık rastlanır. Olguların yaklaşık 3/4ünde etyolojik bir neden gösterilebilir. Bu semptomatik olarak adlandırılan West olgularında sık olarak saptanan faktörler hipoksik-iskemik ensefalopati (perinatal asfiksi), serebral malformasyonlar (özellikle tuberoz skleroz), merkezi sinir sistemi infeksiyonları ve çeşitli metabolik -toksik nedenlerdir. Kriptojenik olarak adlandırılan grupta ise yapılan tüm araştırmalara rağmen etyolojik bir faktör bulunmaz. Bu grubun %5 kadarında ailede infantil spazm öyküsü bulunmaktadır. Prognoz semptomatik grupta ve tedavi gecikmesinde özellikle daha belirgin olmak üzere genellikle kötüdür. İnfantil spazmlar antiepileptik ilaçlara genellikle direnç gösterirler. Steroid tedavi mekanizması bilinmemekle birlikte (ACTH veya prednison) daha iyi sonuçlar verir. Ancak son yıllarda özellikle vigabatrin tedavisi ile olumlu sonuçlar bildirilmektedir.

Lennox-Gastaut sendromu

West sendromunun bir uzantısı gibi düşünmek mümkündür. Bu tabloda atipik absans, miyoklonik, tonik nöbetler, atonik ve tonik-klonik nöbet tiplerinin birden fazlası bir arada görülür. EEG'de yavaş (1-2.5Hz) diken-dalga görünümü tipiktir. Olguların büyük kısmında belirgin motor-mental gerilik söz konusudur. West sendromunun etyolojisinde söz edilen nedenlerin çoğu aynı zamanda Lennox-Gastaut sendromuna yol açabilir. Bazı olgular West sendromundan geçerek bu tabloya girerler. Nöbetler genellikle ilaç tedavisine dirençlidir. Düşme nöbetleri özellikle kötü prognoza işaret eder ve bu tip bazı olgularda anterior kallozotomi girişimi ile olumlu sonuçlar elde edilebilmektedir.

Miyoklonik-astatik nöbetli epilepsi

Nadir olan bu sendromda normal bir çocukta aniden düşme nöbetleri başlar. Nöbetler miyoklonik, astatik, miyoklonik-astatik ve tonik klonik olabilir. Status epileptikus ve ailede benzer öykü sıktır. EEG'de düzensiz hızlı diken-dalga veya çok diken dalga görülür. Seyir ve prognoz çok değişkendir. Bazı olgular remisyona girerken bazıları Lennox-Gastaut sendromu ile kesişme gösterir.

Miyoklonik absans epilepsisi

Nadir rastlanan bu tabloda başlangıç genellikle 5-8 yaş arasındadır, erkeklerde biraz daha fazladır. Tipik absanslara ciddi bilateral klonik atmalar eşlik eder. EEG özellikleri ÇAE'den farklı değildir. Tedaviye cevap çoğunlukla kötüdür ve bazı diğer epilepsi tiplerine özellikle Lennox-Gastaut sendromuna ilerleme görülebilir.

Tipik absans nöbetleriyle atipik absans nöbetleri klinik planda; atipik absans nöbetlerinin başlangıç ve sonlanmasının çok kesin olmaması, tonus değişikliklerinin çok daha belirgin olması ile ayrılır. Ayrıca atipik absanslar genellikle mental retarde ve diğer nöbet tipleri olan hastalarda görülür. Atipik absans nöbetlerinde iktal EEG çok daha heterojendir; düzensiz, yavaş diken-dalga kompleksleri, hızlı aktivite vb görülür, bilateral olmakla birlikte asimetrik ve düzensizdir, zemin genellikle anormaldir.

Spesifik sendromlar:

Progresif miyoklonik epilepsiler: (PME)

Başlangıç yaşı erken çocukluktan erişkinliğe dek olabilen bu tablodan altta yatan çeşitli nörodejeneratif süreçler sorumludur. Çok sayıda etyolojik nedenlerin tümü seyrek olmakla birlikte tedaviye dirençli ve giderek şiddeti artan ve mental açıdan da yıkıma yol açan tablolardır. Demans dışında çeşitli nörolojik, oftalmolojik ve sistemik bulgular görülebilir. En sık görülen nedenler :

Unverricht-Lundborg hastalığı

Lafora cisimli hastalık

Mitokondrial ensefalopati ve çatlak kırmızı lifler "ragged red fibers"

Sialidoz

Seroid Lipofuksinoz olarak sayılabilir.

D. FOKAL VEYA JENERALİZE OLDUĞU BELİRLENEMEYEN BAZI EPILEPSİ SENDROMLARI:

Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi:

Genellikle ilk aylarda veya ilk yıl içinde normal bir bebekte jeneralize veya fokal miyoklonik nöbetler gelişir. Febril bir status epileptikus olarak başlayabilir. Psikomotor gelişim ikinci yıl içinde geriler. Tablo ilaçlara dirençlidir. EEG'de jeneralize diken-dalga, fokal bulgular ve fotosensitivite görülür. Ailesel olgular sıktır. Bu tablonun Ohtahara sendromu (EEG'de burst-supresyonlarla giden erken infantil epileptik ensefalopati) ve erken miyoklonik ensefalopati ile kesişen yönleri olduğu düşünülmektedir.

Landau-Kleffner sendromu

Çok nadir olan bu tablo konuşmayı normal olarak öğrenmiş olan 3-10 yaş arası bir çocukta konuşmanın kaybolması (edinsel epileptik afazi) ve bunu genellikle izleyen parsiyel motor ve JTK epileptik nöbetlerle ortaya çıkar. EEG bulguları tanı koydurur. Patofizyolojisi aydınlatılamamış olan bu tabloda ilerleyen yaşla birlikte genellikle remisyon görülür. Ancak hastalarda bazı davranış problemleri ve iletişim güçlüğü kalıcı olabilmektedir. Tedavisinde klinik deneyimlerimize göre en etkili ilaç clonazepamdır.

Duruma bağılı nöbetler:

Febril konvülsüyon (ateşli havale):

Merkezi sinir sistemi infeksiyonu veya kronik bir beyin hastalığı olmaksızın, 3 ay-5 yaş arası normal çocuklarda ateşli dönemlerde ortaya çıkan nöbetlerdir ve görülme sıklığı toplumlara göre değişmekle birlikte % 3-5 arasındadır. Febril konvülsüyon (FK) geçiren bir olguda nörolojik durum ve gelişim, koinsidental olabilecek bazı bulgular dışında tümüyle normal olmalıdır. FK'ların yaklaşık $\frac{3}{4}$ 'ü basit FK olarak gruplanabilir. Bu grupta konvülsüyon 15 dakikadan kısa sürer, kasılmalar jeneralizedir ve nörolojik bulgu yoktur. Komplike FK olarak sınıflanan grubun ise nöbeti uzundur (ya da status epileptikus şeklindedir), fokal kasılma görülür ve Todd perezisi gibi bazı nörolojik bulgular eşlik edebilir. Olguların %30 unda FK tekrarlar ve bunlarında yine 1/3'ünde 3. bir nöbet daha görülür. FK geçiren olgularda epilepsi gelişme riski %2-5 olarak bildirilmiştir ki bu oran normal popülasyonun riskinden çok da yüksek değildir. Ancak komplike FK öyküsü ile dirençli bir mezyal temporal lob epilepsisi geliştirme açısından anlamlı bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkide neden-sonuç bağlantısı şu anda tam olarak aydınlatılamamıştır. FK'da profilatik tedavi verilmesi tartışmalıdır. Profilaksinin nöbet tekrarını ve epilepsi gelişimini engellediğini gösteren somut bir kanıt gösterilememiştir. Tekrarlayan ve uzun FK'ları olan olgularda nöbeti durdurmak için rektal diazepam uygulaması kolay ve etkili bir yöntem olarak kabul edilmektedir" (1,2,34).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hastalar :

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniği'ne, Acil Servise veya Nöroloji Servisi'ne epileptik nöbet ile başvuran erişkin yaş grubu hastalar dahil edildi. İlk başvuruya neden olan nöbet "indeks nöbet" olarak kabul edildi. İlk nöbetle başvuran hastalar ve -daha önce nöbet geçirmiş ise- geçirdiği nöbet sayısı bilinen hastalar çalışmaya dahil edildi. Daha önce epileptik nöbet geçirmiş olan, ancak nöbet sayısı belirsiz olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastalardan ayrıntılı nöbet anamnezi alındıktan sonra "epilepsi ilk başvuru formu" dolduruldu. Bu formdaki sorularla hastaların demografik özellikleri ve nöbet nitelikleri ayrıntılı olarak tanımlandı.

3.2 Sorgulanan demografik özellikler:

- ✓ **Hasta yaşı,**
- ✓ **İndeks nöbet öncesi sayı,**
- ✓ **İndeks nöbet sayısı,**
- ✓ **İndeks nöbet sonrası sayı,**
- ✓ **Etyoloji :** kriptojen, idiyopatik, semptomatik (iskemik strok, arteriyovenöz malformasyon, anevrizma, intraserebral hemoraji, intrakraniyal kitle, enfeksiyon (ensefalit veya menenjit), kortikal displazi, venöz tromboz, posttravmatik ya da postoperatif sekele bağlı metabolik nedenler, hipoksi sekeli, multipl skleroz, nörobeçet)
- ✓ **Eşlik eden sistemik hastalık,**
- ✓ **Kullandığı diğer ilaçlar,**
- ✓ **Ailede epilepsi öyküsü,**
- ✓ **Ailede febril konvülsiyon öyküsü,**
- ✓ **Önceki antiepileptik ilaç,**

- ✓ İlaç değişikliği, yapılmışsa nedeni
- ✓ Febril konvülsiyon öyküsü,
- ✓ Status öyküsü,
- ✓ Status sayısı,
- ✓ Elektroensefalografi (EEG) raporu,
- ✓ Takip EEG
- ✓ Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) raporu ve/veya Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) raporu
- ✓ Sendromik tanı
- ✓ İndeks nöbet sonrası nöbet
- ✓ Eksitus olup olmadığı

Hastalar en az 2, en fazla 6 ay aralıklarla poliklinik kontrollerine çağırıldı. Her 6 ayda rutin biyokimya analizleri ve gerekirse EEG istendi. Hastalarda nöbet rekürrensi olduğunda klinik gereklilik doğrultusunda antiepileptik tedavi yeniden düzenlendi. Bu bilgiler epilepsi ilk başvuru formuna kaydedildi. Hastalar 24 ay boyunca **“prospektif”** olarak takip edildi.

3.3 İstatistiksel analiz

İstatiksel analizler **“SPSS 11.0 for MS Windows”** programı ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için **“ki-kare”** testi, bağımsız gruplarda sürekli değişkenleri karşılaştırılmasında **“student t”** test kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1 DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER:

Yaşları 27 ile 79 arasında değişen (ortalama $46.25 \pm 19,6$) toplam 106 hasta çalışmaya dahil edildi.

4.1.1 İndeks nöbet sayısı ile yaş arasındaki ilişki:

İndeks nöbet sayısı 1 olan 79 hastanın yaş ortalaması $46,70 \pm 19,34$ idi. İndeks nöbet sayısı 1'den fazla olan 27 hastanın yaş ortalaması $44,93 \pm 20,29$ idi.

Çizelge 4.1 İndeks nöbet sayısı ile yaş arasındaki ilişki

<u>İndeks nöbet sayısı (İNS)</u>	Ortalama	St. Dev.
İNS = 1 (n=79)	46,70	19,34
İNS > 1 (n=27)	44,93	20,29

İndeks nöbet sayısı ile yaş arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmadı

$p > 0,05$

3.4.1.2 Önceki nöbet sayısı ile indeks nöbet arasındaki ilişki:

İndeks nöbet sayısı 1 olan 79 hastadan 55'inin (%69.6) daha önceki nöbet sayısının 1'den fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu hastaların sadece 24'ünde (%30.4) daha öncesine ait nöbet öyküsü olmadığı tespit edilmiştir. İndeks nöbet sayısı 1'den fazla olan 27 hastadan 20'sinde (%74.1) daha öncesine ait nöbet öyküsünün olmadığı gözlenmiştir. [sadece 7'sinde (%25.9) nöbet öyküsünün mevcut olduğu gözlenmiştir].

Sonuçlar retrospektif olarak değerlendirildiğinde daha öncesine ait nöbet öyküsü olmayan hastaların indeks nöbet sayısının genelde 1'den fazla olduğu; nöbet öyküsü olduğu belirlenen hastalarda ise 1 indeks nöbet sayısının daha az olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.2 İndeks öncesi nöbet sayısı ile indeks nöbet arasındaki ilişki

<u>İndeks öncesi nöbet sayısı (İÖNS)</u>	İndeks nöbet sayısı =1	İndeks nöbet sayısı >1
İÖNS = 0 (n=44)	24	20
İÖNS ≥ 1 (n=62)	55	7

Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olup indeks nöbet sayısı birden fazla olan hastaların %74.1'inin anamnezinde nöbet öyküsü yokken indeks nöbet sayısı 1 olanların %25,9'unda geçirilmiş nöbet anamnezi olup istatistiksel olarak bu değer anlamlıdır $p = 0,001$

3.4.1.3 ETYOLOJİ VE İNDEKS NÖBET SAYISI ARASI İLİŞKİ

Çizelge 4.3 HASTALARIN ETYOLOJİK SINIFLAMASI

<u>Etyoloji</u>	İndeks nöbet sayısı =1	İndeks nöbet sayısı >1	Toplam
Kriptojen	39	9	48
İdiyopatik	4	0	4
İskemik Strok	7	10	17
AVM+ Anevrizma	5	0	5
İntraserebral hemoraji	1	0	1
İntrakraniyal kitle	6	2	8

İntrakraniyal enfeksiyon	2	0	2
Kortikal displazi	0	1	1
Venöz tromboz	0	1	1
Posttravmatik veya postoperatif	10	1	11
Metabolik nedenler	3	3	6
Multipl skleroz ve nörobehçet	1	0	1
TOPLAM	79	27	106

Etyoloji ile indeks nöbet sayısı arasındaki sayısal ilişkilere bakıldığında kriptojen, intrakraniyal kitle, posttravmatik veya postoperatif gibi nedenlerin genelde tek indeks nöbete neden olma eğiliminin olduğu, fakat bunun herhangi istatistiksel anlam taşımadığı anlaşılmaktadır.

İstatistiksel olarak bu değer anlamlı değildir .

$p < 0,01$

3.4.1.4

Çizelge 4.4 SİSTEMİK HASTALIKLAR İLE İNDEKS NÖBET SAYISI İLİŞKİSİ

SİSTEMİK HASTALIK	İNS=1	İNS>1	TOPLAM
Yok	38	7	45
Var	36	15	51
Psikiyatrik hastalık	5	5	10

Psikiyatrik hastalığın epilepsi birlikteliğinde nöbet rekürrensi daha fazladır . $P<0,05$

4.5 EPİLEPTİFORM EEG ve İNDEKS NÖBET SAYISI

ÇİZELGE 4.5:

EPİLEPTİFORM EEG	İNS=1	İNS>1	TOPLAM
Normal	22	12	34

Nonspesifik	21	10	31
-------------	----	----	----

Epileptiform	21	1	22
--------------	----	---	----

**İndeks nöbet sayısı ile epileptiform EEG arasında anlamlı ilişki
saptanmadı (bu istatistiksel sonuç hasta sayısının az olması ve EEG
traselerinin ilk 24 saatte elde edilememesi ile açıklandı)
P=0,026**

3.4.1.6 İNDEKS NÖBET VE REKÜRREN NÖBETLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

İndeks nöbet sayısı 1 olan 79 hastadan 57'sinde (%72.2) rekürren nöbet izlenmez iken, sadece 22'sinde (%27.8) en az 1 rekürren nöbet izlendi. İndeks nöbet sayısı 1'den fazla olan 27 hastadan 15'inde (%55.6) rekürren nöbet izlenmez iken, 12'sinde (%44.4) en az 1 rekürren nöbet izlendi. Yani indeks nöbet sayısı 1'den fazla olan hasta grubunda rekürren nöbet görülme yüzdesinin %50 oranında arttığı görülmektedir.

4.1.7 İNDEKS NÖBET VE REKÜRREN NÖBETLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çizelge 4.6 İndeks Nöbet Ve Rekürren Nöbetler Arasındaki İlişki

<u>İndeks nöbet sayısı (İNS)</u>	İNS = 1 (n=79)	İNS > 1 (n=27)	TOPLAM
Rekürren Nöbet Sayısı =0	57	15	72
Sonraki Nöbet Sayısı ≥1	22	12	34
TOPLAM	79	27	106

$p > 0,05$

Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla beraber yüzde oranları değerlendirildiğinde anlamlı idi ; bunun nedeni olarak birden fazla indeks nöbete sahip hasta popülasyonunun indeks nöbet sayısı 1 olan gruba göre daha az sayıda olması olarak değerlendirildi.

3.5 TARTIŞMA

Epilepsi tanısı alan hastaların yaklaşık %30'u antiepileptik tedaviye rağmen nöbet geçirmeye devam eder. Herhangi bir yapısal lezyona bağlı olan nöbetlerin kontrolü idiyopatik jeneralize nöbetlere göre çok daha zordur(25,26,27)Günümüz çalışmalarında hastaların yaklaşık %60-70'inde monoterapi ile uzun dönem remisyon sağlanabilirken, kimi hastaların nöbetleri ise tüm tedavilere rağmen devam etmektedir (1,2,3,4).

ILEA'nın yeni tanımlamalarına göre antiepileptik tedavisi altında nöbet geçirmeyen hastalar kontrol altında olarak tanımlanmaktadır. Nöbetin başlangıç yaşı, ailede epilepsi öyküsünün varlığı, hastanın febril konvülsiyon geçirmiş olması gibi etkenlerin nöbetsiz kalım süresi ile ilişkili olmadığı ileri sürülmektedir.(11,12,13)

Semptomatik (altta yatan sebeplerin tanımlanabildiği) nöbetlerde kontrolün sağlanması idiyopatik epilepsi olanlara göre çok daha zordur. Bu bilgiye ek olarak yapılan çalışmalar göstermiştir ki kriptojen epilepsi ve semptomatik epilepsi arasında da nöbet kontrolü açısından belirgin fark yoktur. (23,24,25)

Hastaların yaklaşık %60'ı ilk veya ikinci antiepileptik ile kontrol altına alınabilirler. Uzun dönem prognozun saptanmasında ilk antiepileptiğe verilen yanıt en güçlü prediktif faktördür. Buna karşın semptomatik veya kriptojenik epilepsisi olan vakalarda ilk antiepileptik ile nöbet kontrolü daha zor görülmektedir(13,14,15,16)).

Uzun dönem sonuçların verildiği çalışmalar epilepsi hastalarını iki ayrı popülasyona bölmektedir. Birincisi kontrolün kolay olduğu, ikinci grup ise altta yatan serebral patoloji ve tedavi öncesi nöbet sayısının fazlalığı. Genel olarak %60 oranında iyi prognoz bildirilmektedir. Geçirilmiş nöbet sayısının fazlalığının altta yatan sebepten çok daha uzun dönemde dirençli epilepsi gelişmesine yol açacak patofizyoloji değişikliklerin oluştuğunu düşündürmektedir (5,35).

Son 20 yıldır ilaca dirençli epilepsi vakalarında cerrahisinin popülarite kazanması ile iktal semiyoloji kavramı gündeme gelmiştir.(35) Bu yeni tanımlama şekli doğrultusunda daha spesifik klasifikasyonların gerekliliği gündeme gelmiştir. Daha esnek ve dinamik klasifikasyonlar periyodik olarak gözden geçirme ile tanımlanmalı ve nöbet tipi hakkında daha bilgilendirici olmalıdır. Bu anlamda yeni içerik ve terminolojiler gündeme gelmiştir. Bu tablo henüz kesin olarak kabul edilmemiş olmakla beraber yaygın olarak kullanılmaktadır (11,12,13,35)).

Çalışmamızda farklı etyolojik nedenlere bağlı olarak, epileptik nöbet geçiren ve epilepsi hastalığı nedeniyle kliniğimize, acil servise veya polikliniğimize başvuran hastaları inceledik. Bu heterojen gruptaki hastaları, eşlik eden komorbid hastalıkları ve diğer demografik özelliklerini dikkate alarak iki yıl boyunca prospektif olarak takip ettik.

Hastaların başvuru anındaki nöbeti, indeks nöbet olarak nitelendi. İndeks nöbet kriter olarak alınarak, hastaların bu dönemden sonraki tedavi planlarının ve nöbet rekürrensini takibi esas alındı.

Etyolojik faktörler içinde **-erişkin yaş grubu olması sebebiyle-** kriptojen epilepsisi olan ve iskemik stroke sonrası nöbetleri başlayan hastalar çoğunluğu oluşturuyordu.

Bu açıdan bakıldığında çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar öngördüğümüz şekilde etyolojide kriptojen veya iskemik stroke varsa prognoz daha kötü olduğu yani nöbet rekürrensini daha yüksek olduğu ve antiepileptik tedaviye yanıtın daha düşük olduğu saptandı.

Kriptojen epilepsi; günümüzdeki tanı yöntemleri ile lezyonun saptanamadığı ancak muhtemel epileptik odağın mevcut olduğu epilepsi türü olarak nitelendirilmektedir. Yaş grubu sebebiyle dağılım kriptojen epilepsi ve iskemik stroke sonrası epileptik nöbet geçiren hastalar lehine olduğundan sonuçlar bu iki popülasyonda epileptik nöbetlerin daha sık görüldüğü lehine yorumlandı.

Bu sonuç yakın zamanda sonlanan geniş hasta popülasyonlarında izlenen olan ve sonlanan çalışmalarla uyum göstermekteydi. (11,12,13,14)

Değerlendirmeye aldığımız diğer bir unsur hastaların bize başvurusundan ve medikal tedaviye başlanmadan önceki nöbet sayısı oldu. İndeks nöbet sayısı 1'den fazla olan hastaların indeks nöbet öncesi nöbet sayılarına retrospektif olarak bakıldığında: İndeks nöbeti 1'den fazla sayıda olan hastaların beklediğimizin aksine geçmişte daha az nöbet sayısı tarif ettiği görüldü.

İndeks nöbet sayısı 1 olan hastaların ise %69,6sının daha önce en az bir nöbet geçirdiği gözlenmiştir. ($p<0,001$).

Bu bulgu çalışma popülasyonunda kriptojen epilepsi hastalarının sayılarının fazlalığına bağlı olabilir. Zira istatistiksel değerlendirme kriptojen epilepsili hastalar örneklemden çıkarıldıktan sonra tekrarlandığında istatistiksel anlamlılık ortadan kalkmaktadır.

Çalışmamızda epilepsiye eşlik eden psikiyatrik bir hastalık varlığında nöbet rekürrensının daha fazla olduğu dikkati çekmiştir ($p=0,05$).

Bu sonucun nedenleri eşlik eden psikiyatrik hastalık sebebiyle hastaların ilaç uyumsuzluğu yahut almakta oldukları ek ilaçlara bağlı ilaç etkileşimleri olabilir. Ancak örneklem grubu yeterli olmadığından bunun net olarak değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır.

Monoterapiye yanıtın düşük olması nedeniyle uygulanan politerapinin nöbet rekürrensının önlenmesi açısından monoterapiye istatistiksel üstünlüğünün **olmadığı** görüldü. (4,5,6)

Bu sonuç birinci antiepileptiğe verilen yanıtın uzun dönem prognozda en önemli prediktif faktör olduğunu ifade eden çalışmalar ile uyumlu idi. (4,5,6)

Elde ettiğimiz diğ er anlamlı sonuç ise: İndeks nöbet sayısı 1 olan hasta grubunda EEG ler epileptiform iken, indeks nöbet sayısı birden fazla olan hastalarda sadece 1 epileptiform EEG  rneği olmasıydı. Bu sonuç indeks nöbet sayısı ile epileptiform EEG paternlerinin anlamlı ilişkisi olmadığını gösterdi. Ancak yine örneklem grubu bu tartışmanın yapılmasına olanak tanımamaktadır       eğer hasta kliniğe başvurduğunda belli bir süre geçmiş ise EEG deki tipik epileptiform patern saptanamayabilmektedir. Bu nedenle ilk 24 saatteki EEG nin klinik önemi görülmektedir. 24 saat sonrasında elde edilebilen EEG bilgileri nonspesifik bilgiler verebileceğinden tanımlar uyumsuz görünebilmektedir.

SONUÇ:

Epileptik hastaların demografik özellikleri ve başvuru anındaki sergiledikleri klinik paternleri ile nöbet rekürrensi arasında anlamlı istatistiksel anlamlı korelasyon kurabilen prospektif randomize çalışma yoktur.(8,11) Bu nedenle bu çalışma orijinal bir çalışmadır.

Biz,  alışmamızda yeni tanı alan epilepsi hastaları ve epileptik nöbet nedeniyle başvuran hastalarda demografik özellikler ve klinik nitelikleri değerlendirmeye alarak nöbet rekürrens oranları arasındaki bağlantıyı araştırdık. Bu amaçla indeks nöbet değerini ana kriter olarak değerlendirmeye alarak hastaların tüm diğ er özelliklerini değerlendirdik. Değerlendirmelerimiz sonucunda hastaların yaş dağılımının, daha önce geçirilmiş olan nöbetlerin olmasının, tedavide mono veya politerapi uygulanmış olmasının, ailede epilepsi öyküsü varlığının olmasının, ilk nöbet prezantasyonun status olmasının veya sendromik tanının varlığının nöbet rekürrensi üzerinde etkin olmadığını saptadık. Bu sonuçlarda hastaların erişkin yaş grubunda ve genel olarak belli hastalık grubunda kümelenmiş olmalarının etkin olduğunu gördük.

İndeks nöbet sayısı birden fazla sayıda olan hastalarda indeks nöbet sayısı 1 olanlara göre rekürrens oranlarında yaklaşık %50 oranında artış izlendi. Ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu kanıtlanamadı. Bunun nedeni birden fazla indeks nöbet sayısına sahip hasta popülasyonunun indeks nöbet sayısı 1 olan gruba göre daha az sayıda olması olarak değerlendirildi.

Nöbet rekürrensi üzerine etkili olan ve anlamlı farklılık yaratan bir unsur hastaların eşlik eden psikiyatrik hastalıklarının varlığıydı. Epilepsiye eşlik eden psikiyatrik bir hastalık varlığında nöbet rekürrensini daha fazla olduğu dikkati çekmiştir ($p=0,05$) .

Bu sonucun nedenleri eşlik eden psikiyatrik hastalık sebebiyle hastaların ilaç uyumsuzluğu yahut almakta oldukları ek ilaçlara bağlı ilaç etkileşimleri olabilir. Ancak örneklem grubu yeterli olmadığından bunun net olarak değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır.

EEG de epileptiform anormalliğin varlığının diğer bir anlamlı sonuç olması beklenirken ; bu sonucu elde edememizin nedeninin ise EEG lerin tamamının ilk 24 saatte çekilememiş olmasından kaynaklandığını düşündük.

Çalışmamız halen devam etmektedir ve hasta sayısının artırılması ile daha anlamlı sonuçlar elde edebileceğimiz kanısındayız.

ÖZET

Erişkin yaş epilepsi hastalarının dahil edildiği bu çalışmada semptomatik ve kriptojen epilepsi tanısı ile izlenen, eşlik eden psikiyatrik hastalığın olduğu ve tek antiepileptiğe yanıtın düşük olduğu vakalarda nöbet rekürrensini anlamlı oranda yüksek olduğunu saptadık.

Kaynaklar

1. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in Clinical Practice 2000th ed. The Epilepsias. 1745-1781.
2. Aminoff MJ. Neurology and General Medicine 2001 ed.. Seizures and General Medical Disorders. 967-983.
3. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JWAS, Hart YM, Shorvon SD. Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. Lancet 1995;346:140-144.
4. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, and the Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Studies No 118 and No 264 Group. Prognosis for total control of complex partial and secondary generalised tonic-clonic seizures. Neurology 1996;47:68-76.
5. Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. N Engl J Med 1998;338:1715-1722.
6. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 2000; 342:314-319.
7. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30: 389-399.
8. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. Epilepsia 2001; 42: 1255-1260.
9. Balkan S. Acta Neurologica Scandinavica. 1995; 91 414-6, Painful unilateral epileptic seizure

10. Brodie MJ, French JA. Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet* 2000; 356: 323–329.
11. Brodie MJ, Kwan P. The star systems: overview and use in determining antiepileptic drug choice. *CNS Drugs* 2001; 15: 1–12.
12. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000; 9: 464–468.
13. Engel J Jr. Surgery for seizures. *N Engl J Med* 1996; 334: 647–652.
14. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Elasziv M, for the Effectiveness and Efficacy of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311–318.
15. Brodie MJ. Management strategies for refractory localization-related seizures. *Epilepsia* 2001;42(suppl 3):27–30.
16. Perucca E. Pharmacoresistance in epilepsy: how should it be defined? *CNS Drugs* 1998; 10: 171–179.
17. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 168–175.
18. Vermeulen J, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: a review of 25 years of research. *Epilepsy Res* 1995; 22: 65–95.
19. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001; 357: 216–222.
20. Devinsky O. Patients with refractory seizures. *N Engl J Med* 1999; 340: 1565–1570.

21. Meldrum BS. Why and when are seizures bad for the brain? *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 445–446.
22. Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? *Seizure*
23. Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG, Thiblin I, Tomson T. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case control study. *Lancet* 1999; 353: 888–893.
24. Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000; 41: 1364–1374.
25. Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther* 2001; 90: 21–34.
26. Rowan AJ, Meijer JWA, de Beer-Pawlikowski N, et al. Valproate ethosuximide combination therapy for refractory absence seizures. *Arch Neurol* 1983; 40: 797–802.
27. Brodie MJ, Yuen AW, and the 105 Study Group. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? *Epilepsy Res* 1997; 26: 423–432.
28. Pisani F, Otero G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia* 1999; 40: 1141–1146.
29. Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Lamotrigine and topiramate may be a useful combination. *Lancet* 1998; 351: 958–959.

30. Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2001; 42: 357–362.
31. Stephen LJ, Brodie MJ. Seizure-freedom with more than one antiepileptic drug. *Seizure* [in press]. [Context Link]
32. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondary tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313:145–151.
33. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, Meinardi H, Renier WO. Reappraisal of polytherapy in epilepsy: a critical review of drug load and adverse effects. *Epilepsia* 1997; 38: 570–575.
34. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology* 2002;58 (suppl 5):2-8.
35. Engel JJ. ILAE Commision Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy:report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology