



EPİLEPSİ

Tanı ve Tedavi Rehberi

EDİTÖRLER

- Prof. Dr. İbrahim ÖZTURA • Prof. Dr. Gülnihal KUTLU • Prof. Dr. İrsel TEZER
- Prof. Dr. Kadriye AĞAN • Prof. Dr. Özlem ÇOKAR



EPİLEPSİ

TANI VE TEDAVİ REHBERİ

TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI - 1

Editörler

Prof. Dr. İbrahim ÖZTURA

Prof. Dr. Gülnihal KUTLU

Prof. Dr. İrsel TEZER

Prof. Dr. Kadriye AĞAN

Prof. Dr. Özlem ÇOKAR

KASIM 2021

ISBN: 978-605-74061-6-3

Basım Tarihi: Galenos Yayınevi, İstanbul, Kasım 2021

Kitabı hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirdiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir. Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kitabın amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir. Yazıların içerik ve özgünlük ile ilgili sorumlulukları yazarlara aittir.

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Türk Nöroloji Derneği, editörler, yönetim kurulu ve yayımcı kitaptaki hatalardan veya bilgilerin kullanımından doğacak olan sonuçlardan dolayı sorumluluk kabul etmez.

Tüm hakları saklıdır.

Bu kitabın hiçbir bölümü Türk Nöroloji Derneği'nden yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

Yayına Hazırlık

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Molla Gürani Mh. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 (212) 621 99 25 **Faks:** +90 (212) 621 99 27 **Yayıncı Sertifika No:** 14521

Web: www.galenos.com.tr **e-posta:** info@galenos.com.tr

Baskı

Özgün Basım Tanıtım San. Tic. Ltd. Şti.

Yeşilce Mah. Aytekin Sok. Oto Sanayi Sitesi No: 21 Kat: 2 Seyrantepe Sanayi, Kağıthane, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 (212) 280 00 09 **Sertifika No:** 48150

EPİLEPSİ ÇALIŞMA GRUBU MODERATÖRLERİ

Prof. Dr. İbrahim Öztura

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Gülnihal Kutlu

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

Prof. Dr. İrsel Tezer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Kadriye Ağan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Özlem Çokar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

HAZIRLAYANLAR

Doç. Dr. Abidin Erdal

Ankara Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Doç. Dr. Aylin Bican Demir

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Ayşe Kutlu

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Prof. Dr. Babürhan Güldiken

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Prof. Dr. Barış Baklan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Berrin Aktekin

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Betül Baykan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Betül Tekin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Bülent Oğuz Genç

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Prof. Dr. Canan Aykut Bingöl

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Candan Gürses

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Çiğdem Özkara

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Demet Kınay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Demet İlhan Algın

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Prof. Dr. Dilek Ataklı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

HAZIRLAYANLAR

Prof. Dr. Ebru Apaydın Doğan

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Prof. Dr. Ebru Aykutlu Altındağ

İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Ebru Nur Vanlı

Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Görkem Şirin

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Günay Gül

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Güray Koç

Ankara Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Hacer Bozdemir

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Prof. Dr. İbrahim Bora

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. İbrahim Aydoğdu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. İrem Yıldırım

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Kezban Aslan

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Doç. Dr. Leyla Baysal

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Prof. Dr. Naz Yeni

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Nerses Bebek

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Neşe Dericioğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Osman Oğuz Erdinç

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

HAZIRLAYANLAR

Prof. Dr. Ömer Karadaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Özden Kamışlı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Semai Bek

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

Prof. Dr. Serap Saygı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Sibel Uğur İşeri

İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Sibel Velioğlu

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Prof. Dr. Yasemin Biçer Gömceli

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Zeki Gökçil

GATA, Nöroloji Kliniği Emekli Öğretim Üyesi, Türkiye

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

Nöbet Önleyici İlaçların Kısaltmaları.....	1
--	---

BÖLÜM 2

Tedavide Kanıtı Dayalı Etkinlik Sınıflaması Tablosu (ILEA).....	2
---	---

BÖLÜM 3

Yeni Nöbet Sınıflaması.....	4
Prof. Dr. Semai Bek, Prof. Dr. Bülent Oğuz Genç	

BÖLÜM 4

Akut Semptomatik Nöbetlere Yaklaşım.....	12
Doç. Dr. Aylin Bican Demir, Prof. Dr. İbrahim Bora	

BÖLÜM 5

İlk/Tek Nöbete Yaklaşım.....	17
Prof. Dr. Dilek Ataklı, Prof. Dr. Sibel Velioğlu	

BÖLÜM 6

Epilepside Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	24
Prof. Dr. Ayşe Kutlu, Prof. Dr. Barış Baklan	

BÖLÜM 7

Epilepsiye Genetik Açıdan Bakış.....	35
Prof. Dr. Nerses Bebek, Doç Dr. Görkem Şirin, Prof. Dr. Sibel Uğur İşeri	

BÖLÜM 8

Yeni Tanı Almış Epilepsi Hastasına Yaklaşım.....	45
Doç. Dr. Günay Gül, Prof. Dr. Candan Gürses	

BÖLÜM 9

Anti-Nöbet İlaçlar-Etkinlik, Yan Etki ve İlaç-İlaç Etkileşimleri.....	57
Prof. Dr. Kezban Aslan Kara, Prof. Dr. Hacer Bozdemir	

BÖLÜM 10A

Epilepsi ve Komorbidite.....	70
Doç. Dr. Demet İlhan Algın, Prof. Dr. Oğuz Osman Erdinç	

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 10B

Kadın ve Epilepsi	83
Prof. Dr. Betül Tekin, Prof. Dr. Çiğdem Özkara	

BÖLÜM 10C

Yaşlıda Epilepsi	91
Doç. Dr. Abidin Erdal, Prof. Dr. Yasemin Biçer Gömceli	

BÖLÜM 11

Tedaviyi Sonlandırma	96
Prof. Dr. Ebru Apaydın Doğan, Prof. Dr. Berrin Aktekin	

BÖLÜM 12

Dirençli Epilepside Medikal Tedavi	104
Doç. Dr. Demet Kınay, Prof. Dr. Naz Yeni	

BÖLÜM 13

Otoimmün Epilepsilerde Tanı ve Tedavi	120
Doç. Dr. Ebru Nur Vanlı, Prof. Dr. Betül Baykan	

BÖLÜM 14A

Status Epileptikusun Tedavisi	132
Prof. Dr. Ebru Altındağ, Prof. Dr. Özden Kamışlı	

BÖLÜM 14B

Dirençli Status Epileptikusta Tedavi Algoritması	144
Prof. Dr. Neşe Dericioğlu, Prof. Dr. Canan Aykut Bingöl	

BÖLÜM 15

Epilepsi Cerrahisi Endikasyonları ve Algoritmalar	153
Doç. Dr. İrem Yıldırım, Prof. Dr. Serap Saygı	

BÖLÜM 16

Epilepside Nörostimülasyon	159
Doç. Dr. Güray Koç, Prof. Dr. İbrahim Aydoğdu	

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 17

SUDEP.....168

Doç. Dr. Leyla Baysal, Prof. Dr. Babürhan Güldiken

BÖLÜM 18

Epilepsi-Engellilik-Askerlik.....174

Prof. Dr. Ömer Karadaş, Prof. Dr. Zeki Gökçil

Nöbet Önleyici İlaçların Kısaltmaları

Asetazolamid (**ACZ**)

Benzodiyazepin (**BZD**)

Barbeksaklon (**BXL**)

Diazepam (**DZP**)

*Eslikarbazepin (**ESL**)*

Etosüksimid (**ESM**)

*Ezogabin (**EZG**)*

Felbamat (**FBM**)

Fenitoin (**PHT**)

Fenobarbital (**PB**)

*Fosfenitoin (**fPHT**)*

Gabapentin (**GBP**)

Karbamazepin (**CBZ**)

Klobazam (**CLB**)

*Klonazepam (**CLZ**)*

Lakozamid (**LCM**)

Lamotrijin (**LTG**)

Levetirasetam (**LEV**)

*Lorazepam (**LRZ**)*

Midazolam (**MDZ**)

Okskarbazepin (**OXC**)

*Perampanel (**PER**)*

Piracetam (**PIR**)

Pirimidon (**PRM**)

Pregabalin (**PGB**)

*Retigabin (**RTG**)*

*Rufinamid (**RUF**)*

*Stiripentol (**STP**)*

*Tiagabin (**TGB**)*

Topiramat (**TPM**)

Vigabatrin (**VGB**)

Valproik asit (**VPA**)

Sodyum Valproat (**Na-VPA**)

Zonizamid (**ZNS**)

**Türkiye'de ruhsatlandırılmamış ilaçlar italik yazılmıştır.*

Tedavide Kanıta Dayalı Etkinlik Sınıflaması Tablosu (ILEA)

Tablo. Tedavide kanıta dayalı etkinlik sınıflaması

Kanıt/öneri	Gerektirdiği çalışma düzeyi	Çalışma düzeyinin tanımı
Kademe A etkili, yararlı Düşünülmeli	≥1 sınıf 1 çalışma veya sınıf 1 kriterlerini karşılayan meta analiz YA DA ≥2 sınıf 2 çalışma	Sınıf 1: Aşağıdaki kriterleri karşılayan, uygun popülasyonda yapılmış randomize kontrollü çalışma veya randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi. Primer sonlanım noktaları: Yararlılık, etkinlik Tedavi süresi: ≥48 hf, ≥24 hf nöbetsizlik ("efficacy") ya da ≥48 hf etkinlik ("effectiveness")* Çalışma dizaynı: Çift kör Bir ilacın üstünlüğünün gösterilmesi veya üstün değilse çalışmanın örneklem sayısının etkisinin %20'den daha kötü olmadığını gösterecek şekilde olması. Çalışmadan çıkarılma: Önceden belirlenmiş acil nöbet tedavi sayısının aşılması Uygun istatistiksel analiz
Kademe B olası (probable) etkili önerilmesi düşünülmeli	1 sınıf 2 çalışma ya da Sınıf 2 kriterlerini karşılayan meta-analiz	Sınıf 2: Yukarıdaki kriterlerden d'yi karşılamayan veya etkinliğin %21-30 daha kötü olduğu veya Tedavi süresi: ≥24 hf veya ≤48 hf olduğu Randomize kontrollü çalışma veya meta-analizi
Kademe C mümkün (possible) etkili önerilmesi düşünülebilir	≥2 sınıf 3 çift kör veya açık etiketli çalışma	Sınıf 3: Sınıf 1 ve 2'nin kriterlerini karşılamayan randomize kontrollü çalışma veya meta-analizi (açık etiketli ya da etkinliğin %30'dan daha kötü olduğu karşılaştırma çalışması ya da dışlama kriterine uyan çalışma)
Kademe D Potansiyel etkili ilacın etkinliğini destekleyen zayıf data	1 sınıf 3 çift kör veya açık etiketli çalışma	

Tablo. Devamı

Kanıt/öneri	Gerektirdiği çalışma düzeyi	Çalışma düzeyinin tanımı
Kademe E İlacın etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışma yoktur. İlacın etkinliğini önerecek uygun data yoktur.	≥1 sınıf 4 ya da uzman komite raporu ya da uzman klinisyen görüşü ya da önerinin dayandırıldığı klinik kanıtın olmaması	Sınıf 4: Non-randomize, kontrollü veya kontrollü olmayan çalışmalar, olgu serileri ve uzman görüşlerinden gelen bilgiler
Kademe F İlaç etkisiz veya nöbet agrevasyonu için riskli kullanılmamalıdır.	İlacın etkin olduğunu gösteren sınıf 1-4 çalışma olmaması ya da İlacın kullanımı ile nöbet agrevasyonunu gösteren sınıf 1-4 çalışma olması	
"Efficacy" (yararlılık) ilacın nöbetsizlik sağlayabilme becerisidir. "Tolerability" (tolere edilebilirlik) ilaca bağlı yan etkilerin sıklığı, şiddeti, ve etkisini içerir. "Effectiveness" (verimlilik) ise hem yararlılık hem de tolere edilebilirliği kapsar ve tedavide kalma süresi ile gösterilir. Glauser et al. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. Epilepsia 2006;47:1094-1120'dan uyarlanmıştır.		

Yeni Nöbet Sınıflaması

Prof. Dr. Semai Bek*, Prof. Dr. Bülent Oğuz Genç**

*Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

**Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Sınıflandırma çalışmalarına ilişkin ilk toplantı 1-2 Nisan 1964 tarihinde Marsilya'da Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (*International League Against Epilepsy-ILAE*) çatısı altında başlamıştır. Bu çalışmalardaki temel amaç kullanım kolaylığı oluşturmak, hasta ve hasta yakınlarından başlayıp nöroloji uzmanına kadar devam eden geniş epilepsi ailesi içinde ve birbirlerinin arasında ortak ve anlaşılabilir, sade ama kapsayıcı bir lisan oluşturmaktır.

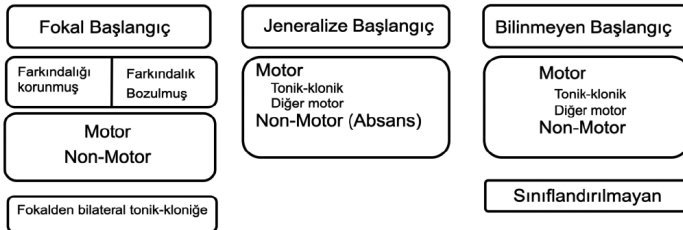
Aralıklı olsa da uzun soluklu olan bu çalışmaların en sonuncusunun ürünü 2017 işlevsel nöbet sınıflamasıdır. Burada bu sınıflamanın genel yapısı ve kullanımından söz edilecektir.

ILAE 2017 işlevsel nöbet sınıflaması kullanım uzmanlığına göre basit ve genişletilmiş sürüm olarak sunulmuştur (Şekil 1, 2). Basit sürümde alt başlıklar ana hatları ile değerlendirilerek kısaltılmıştır.

Basit Sürüm

Birinci basamak nöbetleri başlangıcına göre ayırmaktadır. Başlangıcı izlenemeyen, kaydedilmemiş veya bilinmeyen nöbetler "başlangıcı bilinmeyen" alt başlığında incelenir. Başlangıcı izlenen ve/veya kaydedilen nöbetler ise fokal başlangıçlı veya jeneralize başlangıçlı olarak ayrılmaktadır. Fokal başlangıçlı nöbetler, bir hemisfere sınırlı ağlardan kaynaklanan, net bir şekilde tanımlanan veya yaygın bir dağılım gösteren, subkortikal yapılardan da kaynaklanabilen nöbetleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Jeneralize başlangıçlı nöbetler ise aynı odaktan kaynaklanan ve hızla bilateral ağlara yayılan nöbetler için kullanılmaktadır.

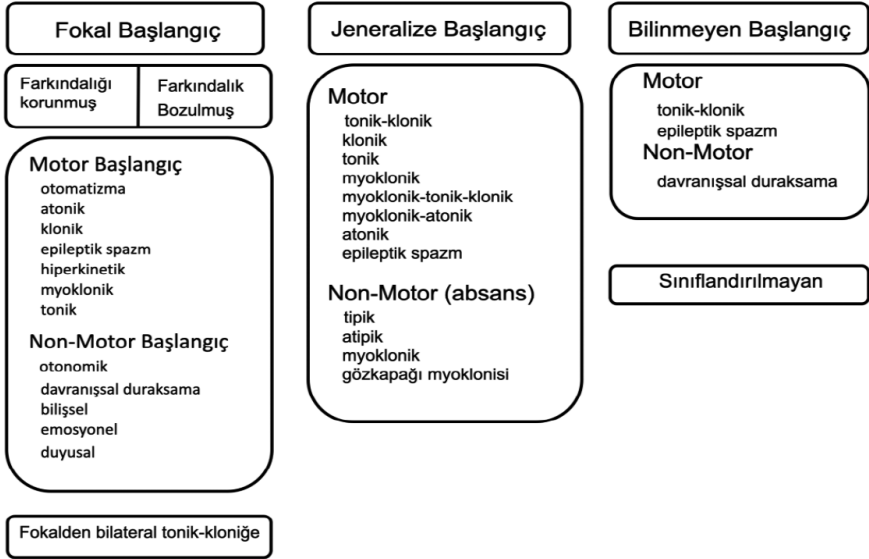
ILAE 2017 Nöbet Sınıflaması Basit Sürüm



Şekil 1. ILAE 2017 işlevsel nöbet sınıflaması basit sürüm

ILAE: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (*International League Against Epilepsy*)

ILAE 2017 Nöbet Sınıflaması Genişletilmiş Sürüm



Şekil 2. ILAE 2017 işlevsel nöbet sınıflaması basit sürüm

ILAE: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (International League Against Epilepsy)

Fokal başlangıçlı nöbetlerin sınıflandırmasında bir sonraki basamak farkındalığın sınıflandırılmasıdır. Pratik uygulamada nöbet bittikten sonra hasta o nöbetin farkında olduğunu ifade ediyorsa farkındalık korunmuştur. Hastanın nöbet sırasındaki muayenesinde sorulan sorulara cevap vermemesi veya verilen komutları uygulamaması farkındalığın korunmadığı anlamına gelmemektedir. Temel özellik hastanın nöbet sırasında yaşadıklarını hatırlaması ile ilişkilidir. Dikkat edilecek diğer özellik ise nöbet süresi içerisinde hasta herhangi bir dönemde ne kadar süre olursa olsun farkındalığı kaybediyorsa, nöbetin mutlaka farkındalığı bozulmuş olarak sınıflandırılmasıdır. Farkındalık konusunda karar verilemiyorsa bu basamak atlanarak sınıflandırmaya devam edilir.

Fokal başlangıçlı nöbetlerde takip eden aşamada nöbetin motor veya non-motor başlangıçlı olduğunu belirtmek yeterlidir. Motor ve non-motor bulguların açıklanması ve bilginin zenginleştirilmesi nöbet sınıflamasının genişletilmiş sürümünde yer almaktadır.

Ayrı bir nöbet tipi olmamasına rağmen sık görülmesi ve öneminden dolayı "fokalden bilateral tonik kloniğe" geçiş ifadesi nöbet aktivitesinin yayılım paternini belirtmek için kullanılır.

Jeneralize başlangıçlı nöbetler ise motor ve non-motor (absans) olarak ikiye ayrılır. Jeneralize başlangıçlı nöbetlerin sınıflandırılmasında farkındalık derecesi kullanılmaz (tüm jeneralize nöbetlerde farkındalık bozulmamış olsa dahi). Jeneralize motor nöbetleri sınıflandırmanın basit sürümünde sadece tonik-klonik veya diğer motor nöbetler şeklinde sınıflandırmak yeterlidir.

Absans nöbetler ile fokal başlangıçlı farkındalığın bozulduğu nöbetlerin ayırımında elektroensefalografi (EEG) bilgisi gerekebilir.

Başlangıç bilinmeyen nöbetlerin sınıflaması jeneralize nöbetlerin sınıflaması gibi yapılmaktadır.

Nöbet hiçbir paterne uymuyorsa veya nöbet hakkında sınıflandırmaya yetecek kadar bilgi yoksa sınıflandırılmayan nöbetler olarak değerlendirilir.

Genişletilmiş Sürüm

Genişletilmiş sürüm ile basit sürümün arasındaki temel fark en erken veya en belirgin olan motor/non-motor bulgunun daha net bir şekilde açıklanmasıdır. Fokal motor başlangıçlı nöbetlerde bulgular atonik (fokal tonus kaybı), tonik (uzun süreli fokal kasılma), klonik (fokal ritmik kasılma/atma), miyoklonik (düzensiz, kısa süreli fokal kasılma/atma) ve epileptik spazm (gövdenin fleksiyonu ile beraber kollarda fokal fleksiyon veya ekstansiyon) şeklinde olabilir.

Semiyolojik olarak klonik kasılma ile miyoklonik kasılma arasındaki ayrım net yapılmalıdır. Klonik kasılmada uzun süreli, düzenli aralıkları olan stereotipik kasılma varken miyoklonik kasılma düzensiz ve kısa diziler halindedir.

Daha az belirgin olan fokal motor bulgular hiperkinetik hareketler ve otomatizmdir. Otomatizmde amaçsız tekrarlayıcı motor aktivite vardır. Nöbet haricinde görüldüğünde ve bir amaca yönelik yapıldığında normal bir hareketmiş gibi değerlendirilebilecek olan bu hareketler nöbet sırasında amaçsızca tekrarlayıcı özellik kazanırlar. Otomatizm, absans nöbetlere de eşlik edebilir.

Davranışsal duraksama hareketlerin durması ve yanıtsızlık şeklindedir. Tüm nöbetlerin başında çok kısa süreli ve tanınması zor davranışsal duraksama olabilir ancak sınıflandırmada fokal davranışsal duraksama nöbeti diyebilmemiz için davranışsal duraksamanın nöbetin başlıca özelliği olması gerekir.

Fokal otonomik nöbet gastrointestinal his, sıcaklama veya üşüme hissi, ateş basması, tüylerin ürpermesi/diken diken olması, çarpıntı, cinsel uyanma, solunumsal değişiklikler veya diğer otonomik bulgular şeklinde olabilir.

Fokal bilişsel nöbetler hastada bulgu olarak saptanan veya kendisinin ifade ettiği lisan, düşünce veya yüksek kortikal fonksiyonlar ile ilişkili olan nöbetlerdir. Deja vu, jamais vu, halüsinasyon, illüzyon ve zorlu düşünce bunlara örnek verilebilir.

Fokal emosyonel nöbetler ise korku, kaygı, ajitasyon, kızgınlık, paranoya, haz, tatmin, keyif alma, gülme (jelastik) veya ağlama (dakristik) şeklinde olabilir.

Fokal duyuşsal nöbetlerde bulgu ve belirtiler somatosensoriyel, olfaktör, görsel, işitsel, gustatuar, sıcak-soğuk hissi veya vestibüler duyumsamalar şeklinde olabilir.

Jeneralize nöbetlerin sınıflaması, birkaç yeni eklenen nöbet tipi haricinde, 1981 sınıflamasına benzerdir. Temelde motor veya non-motor (absans) olarak başlar. Ana semiyolojik özelliklerin tanımlarının iyi bilinmesi ve doğru olarak kullanılması gerekmektedir:

Klonik kasılma: Sıçrama, simetrik veya asimetrik, düzenli tekrarlayan, aynı kas gruplarını içerir.

Tonik kasılma: Birkaç saniyeden dakikalara kadar uzayabilen kas kasılmasındaki sürekli devam eden artış.

Miyoklonik kasılma: Ani, kısa süreli (<100 milisaniye), tek veya çoklu kas kasılması, aksiyal-proksimal-distal kaslarda görülebilir. Klonik kasılmaya göre ardisıra tekrarlayıcılığı daha düzensiz ve daha kısa sürelidir.

Atoni: Öncesinde miyoklonik veya tonik bir kasılma olmaksızın kas tonusunda ani kayıp veya azalma, 1-2 saniye sürelidir. Baş, gövde, çene veya ekstremitelerde kaslarında görülebilir.

Epileptik spazm: Miyoklonik kasılmadan daha uzun süreli ancak klonik kasılmadan kısa süreli kasılmalar (o nedenle spazm olarak adlandırılır). Daha belirgin olarak proksimal ve gövde kaslarında ani fleksiyon-ekstansiyon veya ekstansiyon+fleksiyon karışımı şeklindedir (sırıltma, baş sallama, küçük göz hareketleri şeklinde sınırlı bir bölgede de olabilir).

Bu tanımlamalara sadık kalarak izole veya arka arkaya ortaya çıkan tonik-klonik, miyoklonik-tonik-klonik veya miyoklonik-atonik nöbetler görülebilir.

Jeneralize non-motor nöbetler absans nöbetlerden oluşur. Farklı EEG bulguları, epilepsi sendromlarında görülmeleri, tedavi ve prognozlarının farklı olması nedeniyle atipik absans ve tipik absans ayırımı önemlidir. Tonus değişikliğinin daha ön planda olduğu, ani başlangıç ve bitişi olmayan atipik formun ayırımında EEG gerekebilir.

Ritmik 3 Hz miyokloninin eşlik ettiği miyoklonik absans ve sıklıkla göz kapatma ve ışık ile tetiklenen gözlerin yukarı deviyeye olduğu ve göz kapağında miyoklonik atmaların gözlemlendiği göz kapağı miyoklonisi de diğer öğeleridir.

Başlangıcı bilinmeyen nöbetler ancak görüldüğü zamandan itibaren tanımlanabilen klinik görünümüne göre sınıflandırılır.

Sınıflandırılmayan nöbetler ise yetersiz bilgi veya sınıflamanın diğer bölümlerine uymayan nöbetler için kullanılmalıdır. Bir olayın nöbet olup olmadığından emin değilsek bu kategoriye almamız gerekir.

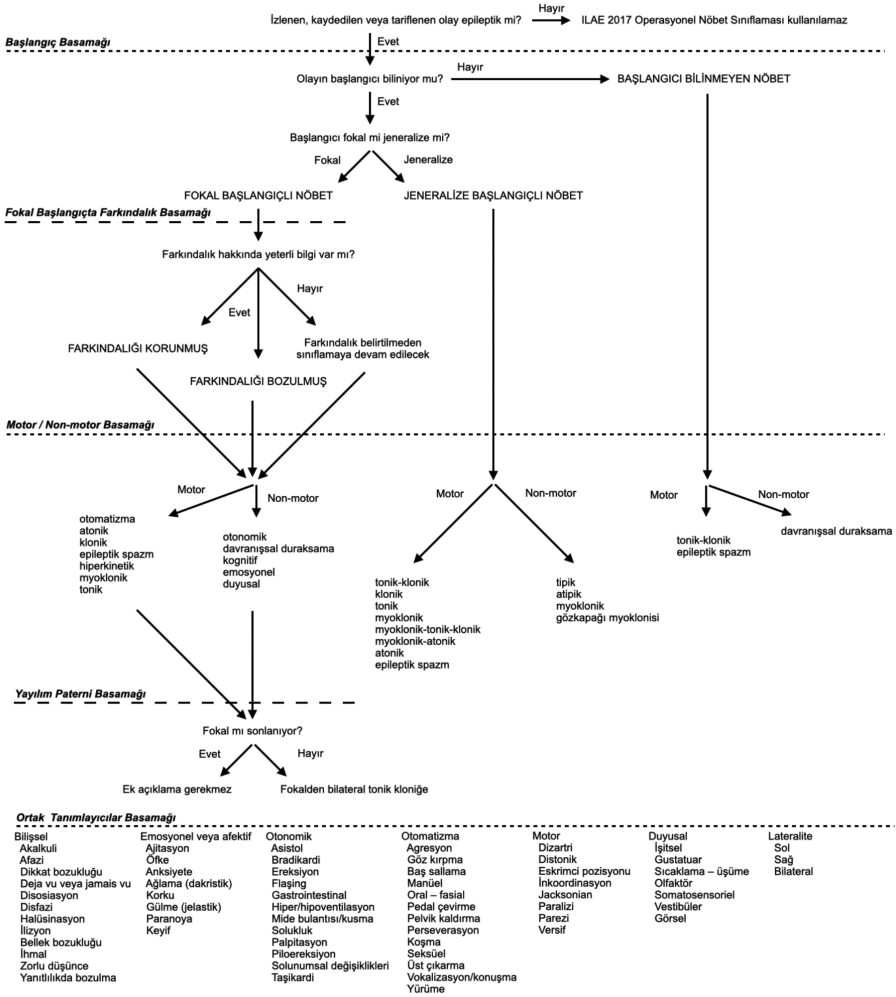
Nöbetin başlangıcının ve en belirgin belirti ve/veya bulgusuna göre yapılan bu sınıflamada daha silik bulguların ifade edilmesi için "ortak tanımlayıcılar" listesi (Tablo 1) kullanılabilir. Sınıflamanın bir parçası olmayıp nöbeti daha iyi tanımlamak için kullanılır. Önce net sınıflaması tamamlanır ve sonrasında tanımlayıcı eklenir.

Tablo 1. ILAE 2017 işlevsel nöbet sınıflamasına eklenen ortak tanımlayıcılar

Ortak Tanımlayıcılar Basamağı						
Bilişsel	Emosyonel veya afektif	Otonomik	Otomatizma	Motor	Duyusal	Lateralite
Akalkuli	Ajitasyon	Asistol	Agresyon	Dizatri	İşitsel	Sol
Afazi	Öfke	Bradikardi	Göz kırpması	Distonik	Gustatuar	Sağ
Dikkat bozukluğu	Anksiyete	Ereksiyon	Baş sallama	Eskrimci pozisyonu	Sıcaklama-üşüme	Bilateral
Deja vu veya jamais vu	Ağlama (dakristik)	Flaşing	Manuel	İnkoordinasyon	Olfaktör	
Disosiasyon	Korku	Gastrointestinal	Oral-fasiyal	Jacksonian	Somatosensoriel	
Disfazi	Gülme (jelastik)	Hiper/hipoventilasyon	Pedal çevirme	Paralizi	Vestibüler	
Halüsinasyon	Paranoya	Mide bulantısı/kusma	Pelvik kaldırma	Parezi	Görsel	
İlizyon	Keyif	Solukluk	Perseverasyon	Versif		
Bellek bozukluğu		Palpitasyon	Koşma			
İhmal		Piloereksiyon	Seksüel			
Zorlu düşünce		Solunumsal değişiklikleri	Üst çıkarma			
Yanıtılıkta bozulma		Taşikardi	Vokalizasyon/konuşma			
			Yürüme			
ILAE: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (International League Against Epilepsy)						

1981 sınıflamasında bulunan basit parsiyel nöbet, kompleks parsiyel nöbet, sekonder jeneralize tonik klonik nöbet gibi tanımlamalar yıllarca kullanılmış olmasına rağmen sınırlılıklarının olması nedeniyle yeni sınıflamada yerlerini daha anlaşılır ve yaygın kullanılabilir ifadelerle bırakmıştır. Özellikle de parsiyel nöbetlerde farkındalık durumunun bilinmediği durumlarda basit ve kompleks ayrımı yapılamadığı için sınıflandırmanın devam edememesi ve bu nöbetlerin sınıflandırılmayanlar başlığı altına alınması yeni sınıflamanın yapılması için en önemli motivasyon kaynaklarından birisi olmuştur. Eski sınıflamada yalnızca jeneralize nöbetler altında sınıflandırılan tonik, atonik, miyoklonik ve epileptik spazmın fokal nöbetlerde de görülebilmesi nedeniyle yeni sınıflamada hem fokal hem jeneralize başlangıçlı nöbetler altında yer almıştır. Miyoklonik-tonik-klonik nöbetler gibi sık görülen ancak eski sınıflamada yer almayan nöbetler yeni sınıflamada kendilerine yer bulmuşlardır. Altta yatan patoloji, yolaklar ve semiyolojik özelliklerinin bir arada değerlendirilebildiği bir bilimsel sınıflamanın çok faydalı olabileceği değerlendirilse de mevcut imkanlar dahilinde, hasta ve hasta yakınlarından başlayarak uzmanlaşmış epilepsi merkezlerinin ortak olarak kullanabileceği bir sınıflandırma için en pratiği son ILAE 2017 işlevsel nöbet sınıflaması gibi durmaktadır.

Kullanıldıkça, olumlu ve olumsuz eleştiriler arttıkça yapılacak değişiklikler ile daha da kullanılabilir hale geleceği düşünülen bu sınıflamanın yaygın kullanımı teşvik edilmektedir. Nörolojide anamnez alırken başlayan ve çok alışık olduğumuz algoritmik yaklaşım nöbet sınıflamasında da kullanılabilir (Şekil 3).



Şekil 3. ILAE 2017 işlevsel nöbet sınıflaması kullanım algoritması

ILAE: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (International League Against Epilepsy)

Okuma Önerileri

1. Brodie MJ, Zuberi SM, Scheffer IE, Fisher RS. The 2017 ILAE classification of seizure types and the epilepsies: what do people with epilepsy and their caregivers need to know? *Epileptic Disord* 2018;20:77-87.
2. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res* 2018;139:73-79.
3. Fisher RS. An overview of the 2017 ILAE operational classification of seizure types. *Epilepsy Behav* 2017;70:271-273.
4. Fisher RS. The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy 2017. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:48.
5. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58:531-542.
6. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:522-530.
7. Liyanagedera S, Williams RP. The new classification of seizures: an overview for the general physician. *J R Coll Physicians Edinb* 2017;47:336-338.
8. Pack AM. Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies. *Continuum (Minneapolis)* 2019;25:306-321.
9. Sarmast ST, Abdullahi AM, Jahan N. Current Classification of Seizures and Epilepsies: Scope, Limitations and Recommendations for Future Action. *Cureus* 2020;20:12(9):e10549.

Akut Semptomatik Nöbetlere Yaklaşım

Doç. Dr. Aylin Bican Demir, Prof. Dr. İbrahim Bora

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Tanım

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (International League Against Epilepsy ILAE) tarafından; kafa travması, serebrovasküler olay, enfeksiyöz veya enflamatuvar sebeplerle gerçekleşmiş santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu, SSS tümörleri, intrakraniyal cerrahi, metabolik, toksik nedenler ile yakından ilişkili olan geçici nöbetler akut semptomatik nöbet olarak tanımlanmaktadır. Akut semptomatik nöbetler; nöbeti başlatan tanımlanabilir bir neden olması ve tekrarlama eğilimi olmamasıyla epilepsiden ayrılırlar. Ancak akut semptomatik nöbetleri tetikleyen olaylar epileptik bir hastada da nöbetleri uyurabilir. Akut semptomatik nöbet, hastalığın başlangıcında yani erken dönemde görülebilen, tekrarlamayan, nöbet baskılayıcı tedavi gerektirmeyen ya da geçici olarak kısa süreli tedavi uygulanan atakları içermektedir. Nöbetler, fokal, bilateral tonik-klonik ve hatta status epileptikus ile seyredebilir.

Akut semptomatik nöbet olarak düşünülebilmesi için hasar-nöbet arasındaki olması gereken süre;

Akut semptomatik nöbet-süre ilişkisine bakıldığında pratikte verilen süreler tamamen subjektiftir. Genel olarak akut hasar sonrası 1 hafta-10 günlük süreyi kapsamaktadır.

- 1) İnme, kafa travması ve anoksik ensefalopatide 1-2 hafta,
- 2) Klinik, laboratuvar ve nörogörüntülemelerle desteklenen SSS enfeksiyonu ya da enflamatuvar hastalığın aktif fazı süresince,
- 3) Ağır metabolik bozuklukların 24 saati içinde,
- 4) Alkol yoksunluk sendromunda, son alkol alımını takiben 7-48 saatlik sürede görülen nöbetlerdir.

Akut semptomatik nöbet sonrası 10 yıllık takiplerde ilk tetiklenmemiş nöbet riski yapısal etiyojilerde %17; ensefalopatilerde %17; status epileptikustan sonra %41'dir. Status epileptikus nedeni yapısal lezyon ise bu oran %45'e, ensefalopati ise %50'ye kadar artmaktadır.

Etiyoloji

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

Tedavi

Tedavi yönetiminin önceliği, altta yatan patolojinin tedavisidir. Nöbet baskılayıcı ilaçların geçici kullanımı, altta yatan etiyoloji hala aktif iken atakları bastırmaya yardımcı olur; ayrıca bunun epilepsi gelişimi riskini azalttığı yönünde az da olsa kanıtlar da mevcuttur. Kafa travmasını takip eden ilk hafta, profilaktik nöbet baskılayıcı ilaç kullanımı erken posttravmatik nöbet riskini azaltmaktadır ancak epilepsi gelişim riskini ya da travmatik beyin hasarının herhangi bir olası sonucunu değiştirmemektedir. Bu bağlamda profilaktik nöbet baskılayıcı ilaç kullanımı tartışmaya açıktır. Bununla birlikte birçok uzman, nöbet ilişkili kafa içi basınç artışı sendromu alevlenmelerini önlemek için şiddetli kafa travması ya da subaraknoid kanamayı takiben 1 hafta süreyle ilaç kullanımını önermektedir. Akut çerçevede, geri döndürülebilir bir problemin parçası olarak kendi kendini sınırlayan basit bir nöbet, genellikle tedavi gerektirmez. Tekrarlayan nöbetler ya da status epileptikus (ki bu non-konvülfiz de olabilir) ise tedavi gerektirir. Akut semptomatik nöbeti takiben nöbet baskılayıcı ilaç seçimi ve devam etme konusundaki kararlar kolay anlaşılır değildir ve net bir rehber bulunmamaktadır. Genelde, uzun süreli nöbet baskılayıcı ilaç tedavisi kraniyal manyetik rezonansta yapısal anomali saptandığı olgular için düşünülebilmektedir. Epilepsi oranları, şiddetli kafa travmalarını ve viral ensefalitlerde yüksek düzeydedir. Bu veriler, nöbet baskılayıcı ilaç kesilirken daha dikkatli olunması gerekliliğini doğrulamaktadır. Nöbet baskılayıcı ilaç başlanması, devam ettirilmesi ve/veya ilacın bırakılması sırasında verilen kararlar siyah ve beyaz kararlar değildir ve her durumun kendine ait spesifik detayları mevcuttur (nöbetlerin sayısı ve süresi, patolojinin yeri gibi). Tüm durumlarda; potansiyel yan etkiler, mesleki durumlar ve tabi ki araba kullanma durumu dahi hesaba katılarak, tedavi ve tedavi süresi bireyselleştirilmelidir. Akut durumdaki nöbet baskılayıcı ilaç seçimi; etkinlik, nöbet kontrolünü ne sürede sağladığı, yan etkiler ve komorbiditelere göre belirlenir.

Nörolojik Durumlar

Subaraknoid hemoraji: Rutin olarak uzun süreli nöbet baskılayıcı ilaç kullanımı önerilmemektedir. Ancak parankimal hematoma, infarkt, orta serebral arter anevrizması ve başlangıçta nöbet varsa, posthemorajik dönemde bazal sisternalarda yüksek kan volümü bulunuyorsa kişiye özgü olarak nöbet baskılayıcı ilaç önerilmektedir.

Subdural hematoma: Travmatik beyin hasarları ile karşılaştırıldığında subdural hematoma'nın akut semptomatik nöbet görülme olasılığı daha yüksek gözlenmektedir. Nöbet baskılayıcı ilaç seçiminde kişiye özel durumlar göz önüne alınarak başlanmalıdır.

İntraserebral hemoraji: İntraserebral hemoraji sonrası 1-2 hafta içinde nöbet geçirilmesi durumunda nöbet baskılayıcı ilaç kullanılması önerilmektedir. Lober hemorajileri olan hastalarda erken nöbet riskine karşı profilaktik nöbet baskılayıcı ilaç da önerilen çalışmalar bulunmaktadır.

İskemik inme: Avrupa inme komitesi inme sonrası nöbet tekrarlamasını önlemek için nöbet baskılayıcı ilaç kullanımını önermektedir. Levetirasetam (LEV), valproik asit (VPA), fenitoin (PHT), fenobarbital (PB) rekombinan doku plazminojen aktivatörleri ile birlikte kullanılabileceği

belirtilmektedir. Asetil salisilik asit kullanan hastalarda VPA ve benzodiazepinlerin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaları nedeniyle bu ilaçların total seviyesinde düşmeye neden olacağından doz ayarlaması gerekmektedir. Lamotrigin (LTG), zonisamid (ZNS), gabapentin (GBP), pregabalin (PGB), okskarbazepin (OXC), topiramat (TPM), lakozamidin antikoagülan ve antiplatelet ilaçlar üzerine olumlu/olumsuz etkisi gösterilememiştir. İskemik inme sonrası yetişkinlerde fokal başlangıçlı nöbetlerde öncelikli olarak GBP ve LTG önerilmektedir. GBP kullanımının uzun sürede nöbetsizlik etkisi gösterilmiştir.

Serebral venöz sinüs trombozu: Özellikle venöz sinus trombozu, hemorajik infarkt, superior sagittal sinüs trombozu ile gelişti ise ve nöbet varsa 6 ay-1 yıl arasında nöbet baskılayıcı ilaç kullanımı önerilmektedir. Burada venöz sinüs trombozu etyolojisiyle birlikte nöbet baskılayıcı ilaç seçimi uygun olarak belirtilmektedir.

Travmatik beyin hasarı (TBH): TBH'de 7 gün süreyle akut nöbet profilaksisi olarak PHT kullanımı öncelikli olarak önerilmektedir. Karbamazepinin (CBZ) ilk nöbette etkili ama epilepsi sürecine etkili olmadığı belirtilmiştir. VPA ve PHT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, VPA'nın erken nöbetlere etkisi PHT'ye göre daha fazla bulunmuş, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır; VPA'nın geç nöbetlere etkili olmadığı gösterilmiştir. Konvansiyonel nöbet baskılayıcı ilaç olan, PHT, PB, CBZ, VPA ve magnezyum TBH sonrası epilepsi gelişimini önlemede etkisiz olarak belirtilmiştir. PHT, PB, CBZ, VPA gibi konvansiyonel nöbet baskılayıcı ilaçlar ve magnezyum TBH sonrası epilepsi gelişimini önlemede etkisiz olarak belirtilmiştir.

İmmün etiyolojiye bağlı nöbetler: ILAE son olarak immün etiyolojiye bağlı nöbetleri, otoimmüniteye bağlı epilepsi ve otoimmün ensefalitlere bağlı akut semptomatik nöbet olarak sınıflamada belirtilmiştir. Burada N-metil-D-aspartat-reseptör ve LGI-1 otoimmün ensefalitlerde özellikle altta yatan nedenin varlığının çözülmesi ve oluşan nöbetlerin akut semptomatik nöbet olarak belirtilmesi önerilmiştir. Tedavi olarak belirli bir nöbet baskılayıcı ilaç olmayıp olgular bazında kullanılan nöbet baskılayıcı ilaç olup immünoterapilerde tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır.

SSS enfeksiyonları: İlk nöbet sonrası akut dönemde nöbet baskılayıcı ilaç kullanımı önerilmektedir. Son zamanlarda koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisiyle gerek enfeksiyonun erken dönemi gerekse seyir sırasında olası akut semptomatik nöbet, konvülfif status epileptikus (SE) ve non-konvülfif SE gelişimi riski açısından dikkatli olunmalıdır. Seyirde yüksek oranda izlenen hipoksi, elektrolit bozuklukları, böbrek yetmezliği, sepsis, septik şok, multi-organ yetmezlik ve bu zeminde kullanılabilecek antibiyotikler, inme ve ensefalit gibi yapısal lezyonların konvülfif ve non-konvülfif nöbetler gelişimi açısından risk faktörleri olabileceği unutulmamalıdır. Şu andaki bilgilerimize göre akut semptomatik nöbet/SE'nin tedavi protokolünde COVID-19 enfeksiyonuna özel bir değişiklik önerisi bulunmamaktadır. Her hasta özelinde protokol gözden geçirilerek uygulanmalıdır.

Alkol: Alkol kullanımına bağlı nöbeti olan hastalara öncelikle benzodiazepinler (Lorezepam) önerilmektedir. CBZ, OXC ve TPM'nin de benzodiazepinler kadar etkili olabileceği belirtilmiştir.

Elektrolit dengesizliği ve metabolik durumlara bağlı akut semptomatik nöbetler: Kılavuzlara göre nöbet baskılayıcı ilaç nöbet baskılayıcı ilaç kullanımının gerekli olmadığı belirtilmiştir.

Anoksik ensefalopati: Kortikal miyoklonusta VPA, Klonazepam, LEV ve Piracetam etkili ilaçlardır. Uzamış serebral hipoksiye bağlı jeneralize periyodik paternler görülebilir ve bunlara karşı benzodiazepinler etkilidir.

Eklampsı: Preeklampsı ve nöbet geçiren hastaların yarısında Mg-sülfat tedavisinin, PHT ve Diyazepam'dan daha etkili ve güvenli olduğu görülmüştür.

Okuma Önerileri

1. Allan K. et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults. *Neurology* 2015;84:1705-1713.
2. Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-1890.
3. Alvarez-Sabin J, Montaner J, Padro L, et al. Gabapentin in late onset poststroke seizures. *Neurology* 2002;59:1991-1993.
4. Bederson JB, Connolly ES, Batjer HH, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association Stroke 2009;40:994-1025.
5. Beghi E. et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010; 51:671-675.
6. Beghi E. Overview of studies to prevent posttraumatic epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(suppl 10):21-26.
7. Beleza P. Acute symptomatic seizures: a clinically oriented review. *Neurologist* 2012;18:109-119.
8. Brathen G, Ben-Menachem E, Brodtkorb E, et al. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2005;12:575-581.
9. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007;38:2001-2023.
10. Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol* 2004;3:598-607.
11. Chang BS, Lowenstein DH. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;60:10-16.
12. Claude Steriade, Jeffrey Britton, Russell C Dale, Avi Gadoth, Sarosh R Irani, Jenny Linnoila, Andrew McKeon, Xiao-Qiu Shao, Viviana Venegas, Christian G Bien. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia* 2020;61:1341-1351.
13. Denis C, Fatseas M, Lavie E, et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005194.
14. De Reuck J, De Groote L, Van Maele G. Single seizure and epilepsy in patients with a cerebral territorial infarct. *J Neurol Sci* 2008;271:127-130.
15. Epilepsi ve COVID 19 kılavuzu. Türk Epilepsi İle Savaş Derneği Yönetim Kurulu Yayınlanma Tarihi: 05.05.2020

16. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
17. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094-1120.
18. Hughes JR. Alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Behav* 2009;15:92-97.
19. Kaplan PW. EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 2007;48(suppl 8):39-41.
20. Kunze K. Metabolic encephalopathies. *J Neurol*. 2002;249:1150-1159.
21. McLauchlan DJ, Powell R. Acute symptomatic seizures. *Pract Neurol* 2012;12(3):154-165.
22. Nisali Gunawardane, Madeline Fields. Acute Symptomatic Seizures and Provoked Seizures: to Treat or Not to Treat?. *Curr Treat Options Neurol* 2018;23:20:41.
23. Temkin NR. Preventing and treating posttraumatic seizures: the human experience. *Epilepsia* 2009;50:10-13.
24. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 1996;47:83-89.

İlk/Tek Nöbete Yaklaşım

Prof. Dr. Dilek Ataklı*, Prof. Dr. Sibel Velioğlu**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

İlk nöbet, hasta ve yakınlarında büyük bir endişe ve korkuya neden olur. Özellikle jeneralize tonik klonik nöbetlerde bu durum çok daha fazladır. Bu aşamada hekim hem tıbbi yaklaşım konusunda karar vermeli, hem de hastayı ve yakınlarını nöbetin ne olduğu konusunda mutlaka bilgilendirmeli, bir nöbet anında yapılması gerekenleri anlatmalı, korku ve endişeleri yatıştırmaya çalışmalıdır.

Çalışmalar, bir kişinin hayatı boyunca tek nöbet geçirme riskinin %8-10 arası, epilepsi riskinin ise %3 olduğunu göstermektedir. Tek nöbet geçirmiş kişilerin 2/3'ü tekrar nöbet geçirmez. Nöbetin tekrarlama riski ilk 6 ayda en yüksek olup, zaman içinde azalır. Bu rakamlar da tedaviye başlamak veya başlamamak konusunda karar vermenin riskinin ne kadar zor olduğunu bize göstermektedir. Bir tarafta, hastanın ikinci bir nöbet geçirme diğer tarafta ise ilaçların potansiyel yan etkilerini düşünerek karar vermek gerekir.

Öncelikle epilepsi ve epilepsi nöbeti tanımları arasındaki farkı bilmek gerekir. Epilepsi nöbeti, beyindeki anormal aşırı veya senkron nöral aktivite sonucu gelişen geçici semptom ve bulgulardır. Epilepsi ise beynin sürekli epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlığı ile karakterize bir bozukluğudur ve bu durum nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal sonuçlara neden olur. Epilepsi tanısı alan hastaların tümünün nöbetleri vardır, ancak her nöbet geçiren hasta epilepsi değildir.

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (International League Against Epilepsy-ILAE) 2014 yılında epilepsiyi,

- Tekrarlayan provoke olmayan nöbetler; 24 saatten daha uzun arayla 2 veya daha fazla provoke olmayan nöbet ya da,
- Tekrarlayan provoke olmayan nöbetlere yüksek eğilim; 10 yıl içinde tekrar nöbet geçirme riskinin, klinik, elektroensefalografi (EEG) ve nörogörüntüleme ile yüksek (>%60) olduğunun gösterildiği tek nöbet ya da,
- Epilepsi sendromu tanısı varlığı olarak tanımlamıştır.

Akut Semptomatik (Tetiklenmiş, Provoke, Uyarılmış, Uyartılmış, Reaktif, Durum ile İlişkili Nöbet) Nöbet

Akut semptomatik nöbet ve uyarılmış nöbet kavramları, sistemik veya nörolojik bir tablonun ilk 7 günü içinde ortaya çıkan nöbetler için kullanılır. Bu iki terim sıklıkla birbirinin yerine kullanılmakla beraber,

uyarılmış nöbetler metabolik, toksik veya ilaç yan etkilerine bağlı izlenen geçici düzensizliklerin sonucu iken, akut semptomatik nöbetler inme, kafa travması ve santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu gibi nedenlere bağlı olarak görülürler. Her iki durumda da beyinde epileptogenez süreci henüz oluşmamıştır. Akut hasara bir reaksiyon olarak beyinde oluşan bir dizi nörokimyasal değişiklikler sonucu, akut dönemde, beyin normal olan epilepsi nöbeti geçirme eşiğinin düşmesi sonucu gelişirler ve epilepsi hastalığı kapsamında değerlendirilmezler. Ancak, nöbet olaydan 1 hafta veya daha uzun bir süre sonra ortaya çıkarsa bu uzak semptomatik nöbet olarak kabul edilir. İlk 7 günde görülen nöbetler biyokimyasal değişikliklere bağlı iken, geç dönemde artık gliosis, skar dokusu gibi yapısal değişiklikler oluşmuştur ve bu yapısal değişiklikler epileptojenik olabilir. Akut semptomatik veya uyarılmış nöbet geçiren bir hastada esas olan altta yatan nedenin tedavisidir. Akut semptomatik/uyarılmış nöbetlerde de nöbetin uyarılmamış nöbete dönme riski altta yatan nedenlere bağlı değişmektedir. Örneğin, metabolik nedenlere bağlı nöbet geçiren hastalarda 10 yıl içinde uyarılmamış nöbet ortaya çıkma riski %10,8 bulunurken, bu oran inme varlığında %33'e çıkmaktadır.

Uyarılmamış nöbet: O sırada nöbet eşiğini düşüren ve nöbete neden olan, geçici veya geri döndürülebilir bir faktörün olmadığı anlamına gelir.

Nöbetin Tekrarlama Olasılığını Artıran Faktörler

İlk nöbet ile gelen erişkin hastalarda yapılan çalışmalar nöbet tekrarlama riskinin şu durumlarda artmış olduğunu bildirmektedirler:

- 1- Uzak semptomatik etiyoloji varlığında; travmatik beyin hasarı, inme, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, perinatal hasar, serebral palsi, kognitif gelişim geriliği gibi nedenler uzak semptomatik etiyoloji içinde yer almaktadır.
- 2- EEG'de epileptiform anomali varlığı,
- 3- Nörogörüntüleme ile potansiyel olarak epileptojenik bir lezyonun gösterilmesi,
- 4- Noktürnal nöbet varlığı.

Fokal nöbetler varsa, nörolojik muayenede patolojik bulgu saptanırsa, nöbetin tekrarlama riski artmaktadır. Çünkü fokal nöbetlerin ve muayenede saptanan patolojik bulguların yapısal lezyonlarla birlikte olma olasılığı daha yüksektir.

Akut semptomatik nöbet tanımına uyan durumlarda hasta status epileptikus ile başvurmuş ise %41 oranında, tek nöbet ile başvurmuş ise %13 oranında epilepsiye dönme riski vardır. Ayrıca, status epileptikus hayatı tehdit edebilen bir durum olduğundan, ilk tek nöbetten farklı olarak daha fazla tedavi yönünde karar verilebilmektedir.

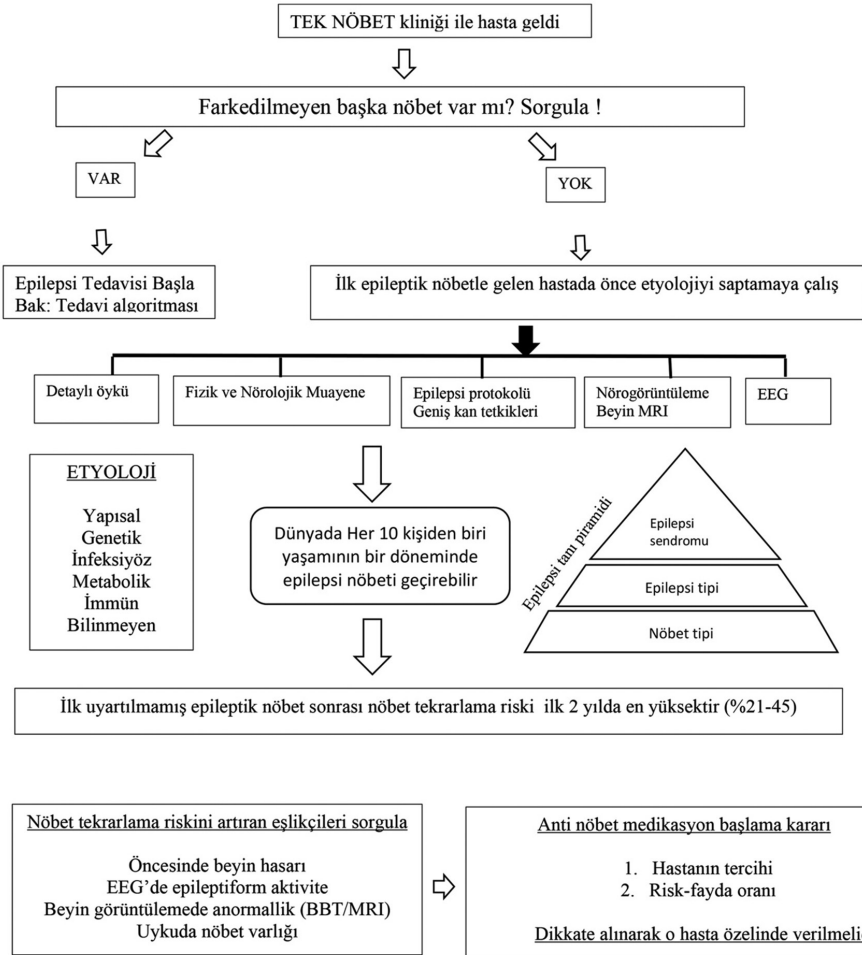
İnme geçiren hastalarda ilk 7 günde ortaya çıkan nöbetin tekrarlama olasılığı %33 iken, 7 günden daha geç ortaya çıkan nöbetin tekrarlama olasılığı %71,5 bulunmuştur. Bu durumda inme sonrasında geç dönemde tek nöbeti olan hastalarda, riskin yüksekliği ve ileri ya bağlı muhtemel osteoporozla sekonder bir kırık sonrası gelişebilecek immobilizasyon riski de göz önünde bulundurulduğunda tedavi başlama kararı alınabilir.

Hastanın yaşı, cinsiyeti, ailede epilepsi öyküsü olması tekrarlama riskine etkisiz görünmektedir.

İlk Nöbet ile Başvuran Hastanın Değerlendirilmesi

Epilepsi nöbeti veya non-epileptik nöbet tanısı ile gelen bir olguya gerekli acil müdahale yapıldıktan sonra mutlaka nöroloji hekimine yönlendirilmelidir.

TEK EPİLEPSİ NÖBETİNE YAKLAŞIM ALGORİTMASI



Şekil 1. Tek nöbete yaklaşım algoritması

İlk verilmesi gereken karar, bu atağın gerçekten bir epilepsi nöbeti olup olmadığıdır. İlk kez nöbet ile gelen hastada her zaman bu kararı vermek kolay değildir. Senkop, uyku bozuklukları, hareket bozuklukları, psikiyatrik tablolar, migren, vasküler ve metabolik-endokrin nedenler epilepsi nöbetinin ayırıcı tanısında akla gelmelidir. Hasta özellikle çocuk ise menenjit, sepsis, fark edilmeyen bir kafa travması ve intoksikasyonlar da düşünülmelidir (bakınız: Tek epilepsi nöbetine yaklaşım algoritması).

Nöbet ile başvuran hastada tanı koymada en büyük yardımcımızın öykü olduğu unutulmamalıdır. Öncelikle kişinin hem kendisinden hem de atağı gören kişi/kişilerden çok iyi bir öykü alınmalıdır. Hasta yakınlarının cep telefonu ile olayı kaydetmesi hekim için çok faydalı olacaktır. Bu mümkün değilse, atağı dikkatlice gözlemleri istenmeli ve bu sırada nelere dikkat edilmesi gerektiği anlatılmalıdır.

Hastaya atak öncesinde herhangi bir şey hissedip hissetmediği mutlaka sorulmalıdır. Nöbetlerin başlangıcında başkaları tarafından fark edilmeyen, ancak hastanın hissettiği bazı özel durumlar olabilir. Epigastrik yükselen his, hoş olmayan bir koku alma, kendini başka yerde hissetme, tanıdık yerleri yabancı gibi algılama, yabancı bir yerde daha önce bulunmuş gibi hissetme, korku veya haz duyma, uyuşmalar, ağrı, sıcak veya soğuk hissi, beden algı değişiklikleri, görememe, elementer veya kompleks görsel halüsinasyonlar ve illüzyonlar gibi görsel auralar görülebilir.

Atağın başlangıcının ani, yavaş veya basamaklı mı olduğu, epileptik çılgınlığın olup olmadığı, atağın ne kadar sürdüğü, bilinç durumu, başın pozisyonu, gözlerin açık veya kapalı olup olmaması, ağız, yüz, kol ve bacakların hareketleri, terleme, solukluk, siyanoz, idrar ve gaita inkontinansı, atak anında etrafı ile farkındalığının korunup korunmadığı ve otomatizmaların olup olmadığı sorgulanmalıdır.

Atak sonrasında, kafasının karışıp karışmadığı, eğer karıştı ise tam olarak ne zaman kendine geldiği, baş ve kas ağrısının olup olmadığı, atak sırasında yaralanma (dil ısırma, yaralanmalar), güçsüzlük sorgulanmalıdır.

Atağın ani başlaması, gözlerin açık ve sağa/sola/yukarı kaymış olması, siyanoz, tonik, klonik hareketler, idrar inkontinansı, dil ısırma, postiktal konfüzyon, atağın ardından yorgunluk ve kas ağrısı olması jeneralize tonik klonik nöbeti destekleyen bulgulardır.

Atak öncesinde, stres durumu, emosyonel travma, uykusuzluk, egzersiz, ses, gürültü, fotik stimülasyon, toksik maddeler gibi uyarıcı faktörlerin olup olmadığı sorulmalıdır.

Özellikle inme, kafa travması gibi akut-kronik hastalık durumu, ilaç kullanımı (antikolinesterazlar, antidepresanlar, antihistaminikler, antipsikotikler, beta-adrenerjik blokerler, kemoterapötikler, hipoglisemik ajanlar, isoniazid, metilksantin, narkotik analjezikler, penisilin, sefalosporinler fensiklidin, sempatomimetikler), aşırı alkol tüketimi veya alkol yoksunluğu sorgulanması unutulmamalıdır.

Hastaların pek çoğu ilk jeneralize tonik klonik nöbet ile hekime başvururlar. Özellikle myokloni, absans, otomatizmalar gibi hastalar tarafından fark edilmeyen ya da önemsenmeyen durumlar

mutlaka sorgulanmalıdır. Sorgulama sırasında tanımlanan hareketlere değişik isimler verilebilmesi nedeniyle, bu hareketleri taklit edilmesi anlaşılmasını kolaylaştıracaktır. Eğer hastayı hekime getiren nöbet öncesinde de myokloni, absans gibi nöbetlerinin olduğu öğrenilirse artık bu durum ilk nöbet olarak değerlendirilemez ve tedavi başlama kararı verilir. İlk nöbet diye başvuran hastaların yaklaşık %40'ında daha öncesine ait nöbet öyküsü alınabilir.

Ardından vital bulgular bakılmalı, fizik muayene, nörolojik muayene ve gerekli görülen tetkikler yapılmalıdır. Ateş varlığı enfeksiyona bağlı akut semptomatik nöbet, hipertansiyon varlığı posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu, bradikardi veya taşikardi varlığı ise kardiyojenik senkop açısından anlamlı olabilir. Ciddi yaralanmalar, özellikle yanıklar epileptik nöbeti desteklemektedir. JTKN'ler nadir de olsa omuz çıkıklarına, kemik kırıklarına neden olabilir. Dilin lateralinin ısırılmış olması epileptik nöbet lehine düşünülür, psikojen nöbetlerde dil ısırması genellikle dilin ucunun ısırılması şeklinde olmaktadır. İnkontinans ayırıcı tanıda yardımcı olmaz. Deride enjeksiyon yerleri ilaç bağımlılığını, derideki kesiler psikiyatrik hastalıkları düşündürülebilir. Deride leke olup olmadığına da nörokutanöz hastalıklar açısından mutlaka bakılmalıdır. Nörolojik muayenede lokalizan bulgular, yapısal lezyonlarla ilişkili nöbetleri düşündürmelidir.

Hemogram, biyokimya (özellikle glukoz, elektrolitler) testleri mutlaka yapılmalı, gerekirse toksikoloji testleri de eklenmelidir. Bilinç kaybı ile başvuran her hastaya elektrokardiyografi çekilmelidir. EEG mümkün olduğunca erken, mümkünse ilk 24 saat içinde çekilmelidir. EEG'nin tanı koydurucu olmadığı, destekleyici bir inceleme olduğu unutulmamalıdır. EEG'nin normal olması olayın nöbet olmadığını göstermez, epilepsi nöbeti geçiren kişilerde ilk çekilen rutin EEG %50 oranında normal bulunmaktadır. Ancak EEG'de ister fokalister jeneralize diken dalga şeklinde olsun, epileptiform aktivitelerin varlığı olayın tekrarlama olasılığının yüksek olduğunu düşündürür. Altta yatan yapısal bir lezyon olup olmadığını anlayabilmek için nörogörüntüleme yapılmalıdır. Acil şartlarda başvuran hastalar için hızlı ve kolay olması nedeniyle öncelikle beyin bilgisayarlı tomografi tercih edilmekle beraber, nöbet geçiren hastalarda beyin manyetik rezonans da çekilmesi gereklidir.

Beyin omurilik sıvısı incelemesi sadece serebral enfeksiyon şüphesi olan hastalara önerilmektedir.

Bazen doğru tanıyı koyabilmek için hastayı birden fazla kez görmek gerekebilir. Tek nöbete yaklaşım algoritması Şekil 1 de özetlenmiştir.

Tedavi

Hastanın geçirdiği atağın bir epilepsi nöbeti ve bu nöbetin ilk veya tek epilepsi nöbeti olduğuna karar verdikten sonra, tedavi açısından ikinci önemli bir karar daha vermek gerekir. Bu epileptik nöbet tekrarlayacak mı? Bu atak bize epilepsi tanısını koyduruyor mu?

Hasta iki veya daha fazla kez uyarılmamış nöbet geçirmiş ise tedaviye başlama kararı daha kolay verilebilir. İlk kez jeneralize tonik-klonik nöbet ile gelen hastada daha öncesine ait absans veya myoklonik nöbet öyküsü alındı ise bunu tek nöbet olarak değerlendiremeyiz ve tedaviye başlama kararı veririz (bakınız: Tek epilepsi nöbetine yaklaşım algoritması).

İlk kez nöbet ile başvuran bir hastaya tedavi başlanmalı mıdır? İlk kez uyarılmamış nöbet ile başvuran her hastaya tedavi açısından ayırım gözetmeden, tek bir formül varmış gibi davranmak doğru değildir. Erken dönemde başlanan tedavinin ilk 1-2 yıl nöbet tekrarını önlediği ancak, uzun süreli prognoz açısından fark yaratmadığı gösterilmiştir. Tedavi kararı verirken nöbetin tekrarlama olasılığı dikkate alınmalıdır.

Akut semptomatik/uyarılmış nöbet: Hasta hipoglisemi veya alkol yoksunluğu/intoksikasyonu gibi bir nedenle nöbet geçirmiş ise, bu durum uyarılmış nöbet kapsamında değerlendirilir ve anti nöbet ilaç (ANI) tedavisi başlanması önerilmez. Ancak burada hastanın aynı uyaran ile karşılaşması durumunda atağın tekrarlayabileceği de unutulmamalıdır.

Eğer geçirilen atak, akut semptomatik nöbet kapsamında değerlendirilmiş ise, bu hastaların pek çoğunda ileride epilepsi gelişmeyeceği için uzun süreli bir tedaviye başlanmasına gerek yoktur. Ancak hastanın bu akut dönemde nöbet tekrarlama riski yüksek ise, geçirebileceği ikinci bir nöbet hastanın iyileşmesini tehlikeye atacak veya geciktirecek ise, kısa süreli ANİ başlanır. Bunun dışında inme, tümör, demans gibi tablolarda ilk nöbet sonrasında da uzun süreli tedavi kararı verilebilir.

Uyarılmamış tek nöbet: Akut semptomatik nöbet dışında değerlendirilen durumlarda, ilaç başlamaya kararını verirken, nöbetin tekrarlama olasılığını ve ilaçların olası yan etkilerini düşünerek yol almamız gerekir. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (*International League Against Epilepsy-ILAE*) 2014 yılında yaptığı tanımlamaya göre eğer önümüzdeki 10 yıl içinde nöbetin tekrar olasılığı %60'ın üzerinde ise epilepsi olarak kabul edilir. Pek çok çalışmada, beyinde nöbete neden olan yapısal bir lezyon varlığı, EEG'de epileptiform aktivitenin olması gibi tekrarlama riskini artıran faktörlerin varlığında 10 yıl içinde nöbetin tekrarlama riskinin %60'ın üzerinde olduğu gösterilmiştir. Bu durumda tedavi kararı verilir. Eğer ilk nöbet ile başvuran hastada beyinde nöbete neden olabilecek yapısal bir lezyon yok ise ve post-iktal dönemde çekilen EEG'de epileptiform bir aktivite izlenmemiş ise nöbet tekrarlama riski %20-30 bulunmuştur. Bu durumda genel eğilim tedaviye başlanmayıp, ikinci bir nöbet olması halinde tedaviye başlanması şeklinde olmakla beraber, her hasta için kendi özelinde karar verilmelidir. %20-30 nöbet tekrarlama riski, hayat boyu epilepsi riskinden yine de 10 kat daha fazladır ve bazı hastalar bu riski de göze almak istemeyip tedaviye başlanmasını tercih edebilirler. Özellikle, ikinci bir nöbetin kişinin hayatını önemli derecede etkileyeceğinin düşünüldüğü durumlarda hasta ile beraber tedaviye başlama kararı verilebilir. Ama bu durumda, nöbeti belki de tekrarlamayacak bir hastaya gereksiz yere ANİ verilmiş olabilir ve hasta bu ilaçların yan etkilerine maruz kalabilir.

Özellikle çocuklar, çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalar ve yaşlı hastalar için tedavi kararı verilirken ilaç yan etkileri mutlaka göz önüne alınmalıdır.

Bunun yanında ileri derecede osteoporozu olan veya kanama olasılığı yüksek kişiler gibi ikinci bir nöbetin olası kötü sonuçlarının olabileceğinin düşünüldüğü durumlarda uyarılmamış ilk nöbet sonrasında da tedaviye başlanması önerilebilir.

Tedaviye başlama kararı verilirken, nöbetlerin bir uyaran ile ortaya çıkıp çıkmadığı önemlidir. Bazen uykusuzluk, aşırı alkol tüketme, aşırı stresli durumlar nöbet tetikleyebilir. Bazen, sadece bu

uyaranlardan uzak durmanın daha düzenli bir hayat yaşamının nöbet tekrarını önlemede yeterli olabileceği söylenmekle beraber, birçok epileptolog, özellikle stres gibi uyaranlardan tümüyle uzak durmanın pek de kolay olmadığını düşünmektedir.

Tedaviye başlamaya karar verilmesi halinde de hastanın nöbet tipine, cinsiyetine, yaşına göre ve birlikte başka hastalığı varsa onu da dikkate alınarak ilaç seçimi yapılmalıdır.

Nöbet ile başvuran bir hastanın yakınlarına ister ilaç başlansın, ister başlanmasın mutlaka bir nöbet durumunda ne yapması gerektiği anlatılmalıdır. Hastanın etrafında zarar verebilecek objeler hızlıca uzaklaştırılması, gözlüğü varsa çıkarılması, hastanın başının altına yastık veya yumuşak bir şey konulması, hiçbirisi yoksa en azından bir kişinin ayağını hastanın başının altına koyması, başını yan tarafa çevirmesi, nöbet sonlandıktan sonra yan yatırılması öğretilmelidir. Nöbeti 5 dakika içinde sonlamazsa veya hemen ardından tekrarlarsa, hastanın bilinci açılmazsa, nöbet sırasında yaralandı ise mutlaka ambulans çağırılması gerektiği anlatılmalıdır.

Okuma Önerileri

1. Bergey GK. Management of a first seizure. Continuum (Minneapolis) 2016;22:38-50.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia 2014;55:475-482.
3. Foster E, Carney P, Liew D, et al. First seizure presentations in adults: beyond assessment and treatment J Neurol Neurosurg Psychiatr 2019;90:1039-1045.
4. Gunawardane N, Fields M. Acute symptomatic seizures and provoked seizures: to treat or not to treat? Curr Treat Options Neurol 2018;20:41.
5. Jiménez-Villegas MJ, Lozano-García L, Carrizosa-Moog J. Update on first unprovoked seizure in children and adults: A narrative review. Seizure 2021;90:28-33.
6. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al. French Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2015;84:1705-1713.
7. Kunze A, Reuber M. The first seizure as an indicator of epilepsy. Curr Opin Neurol 2018;31:156-161.
8. Lawn N, Chan J, Lee J, Dunne J. Is the first seizure epilepsy—and when? Epilepsia 2015;56:1425-1431.
9. Legg KT, Newton M. Counselling adults who experience a first seizure. Seizure 2017;49:64-68.
10. Leone MA, Giussani G, Nevitt SJ, Marson AG, Beghi E. Immediate antiepileptic drug treatment, versus placebo, deferred, or no treatment for first unprovoked seizure (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007144.pub3/epdf/abstract>
11. Olmes DG, Hamer HM. The debate: Treatment after the first seizure-The PRO Seizure 2017;49:90-91.
12. Sathasivam S, Nicolson A. First seizure - to treat or not to treat? Int J Clin Pract 2008;62:1920-1925.
13. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE Classification of the Epilepsies Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017;58:512-521.
14. Steinhoff BJ. The debate: Treatment after the first seizure — The CONTRA seizure: Eur J Epilepsy 2017;49:92-94.

Epilepside Tanı ve Ayırıcı Tanı

Prof. Dr. Ayşe Kutlu*, Prof. Dr. Barış Baklan**

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Epilepsi Tanısı

Epileptik nöbet; anormal artmış nöronal aktivite sonrası ortaya çıkan, geçici belirti ve bulgular olarak tanımlanır. Epilepsi ise beynin tekrarlayan epileptik nöbet oluşturmaya eğilimi olan ve aynı zamanda genetik kökeni de olabilen ve kognitif, nörobiyolojik, psikososyal faktörlerle seyredebilen bir hastalıktır.

Metabolik, toksik, yapısal, enfeksiyöz ve de enflamatuvar nedenlerle gerçekleşen, akut santral sinir sistemi hasarı nedeni ile ortaya çıkan nöbetler ise akut semptomatik nöbetler olarak adlandırılır ve geçicidir.

Epilepsi, çocukluk ve ergenlik çağında en sık, erişkinlerde ise beyin damar hastalıklarından sonra ikinci sıklıkta görülen nörolojik hastalık olarak belirtilmektedir.

Epilepsi tanımı sürekli tartışılan bir konudur.

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (*International League Against Epilepsy-ILAE*) 2014 yılında yeni bir klinik epilepsi tanımı belirlemiştir (Tablo 1).

Epilepsi tanımı için önceden kabul edilmiş olan "provokasyonsuz iki nöbet" tanımının bazı klinik durumlarda yetersiz kaldığı gözlenmiştir. İnme, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu veya travma gibi bir beyin hasarından sonra provoke edilmemiş, tek bir nöbet ortaya çıkabilir. Bu tür beyin hasarı olan olgular herhangi bir tetikleyici faktör olmaksızın tekrar nöbet geçirme açısından yüksek riske sahiptir (en az %60). Bu nedenle ILAE 2014 yılında epilepsi tanımını güncellemiştir (Tablo 1).

Epilepside Tanı Yöntemleri

Anamnez

Epilepside tanı öncelikle klinik olarak konur ve yapılan tetkiklerle desteklenir. Hastanın değerlendirilmesinde ilk adım klinik tablonun epilepsi nöbeti olup olmadığına karar verilmesidir.

Tablo 1. Epilepsinin klinik tanımı

*Tekrarlayan provoke olmayan nöbetler (24 saatten daha uzun arayla 2 veya daha fazla provoke olmayan nöbet)

*Tek nöbeti olmasına rağmen yaklaşık %60 ve üzerinde, 10 yıl içinde ikiden fazla provoke olmadan tekrarlayan nöbet riski olanlar

*Epilepsi sendromu tanısı varlığı

Bu nedenle hastanın yakınmaları ve öyküsü çok dikkatli bir şekilde alınmalıdır. Hem hasta hem de atağı gören kişiler dinlenmelidir.

Atağın öncesi, başlangıcı, seyri, süresi, atağın sonrası ve varsa video kaydı incelenip semiyolojik özellikler not edilmelidir. Atak öncesinde herhangi bir tetikleyici faktör olup olmadığı ve/veya aura varlığı sorgulanmalıdır.

Nöbetin ortaya çıktığı zaman da önemlidir. Uykuda nöbet varlığı epileptik nöbet lehinedir. Uykusuzlukla tetiklenen, sabah erken saatlerde ortaya çıkan bir nöbette ise juvenil miyoklonik epilepsi akla gelmelidir.

Duygudurumu ve uyku düzeninin sorgulanması gereklidir.

Özgeçmiş

Özgeçmişte hastanın annesinin gebelik dönemi, hastanın doğum öyküsü, 0-2 yaş arasındaki motor ve mental gelişimi, ateşli havale varlığı, ciddi bir enfeksiyon veya travma öyküsünün olup olmadığı sorgulanmalıdır.

Eğitim durumu, çalışıp çalışmadığı, araba kullanımı, aile planlaması, alkol ve madde kullanımı sorulmalıdır.

Soygeçmiş

Aile öyküsü; epilepsi, ateşli nöbetler, senkop ve ani beklenmedik ölümü içermelidir. Aile öyküsü olası bir genetik geçiş açısından önemlidir.

Nörolojik muayene

Hastanın nörolojik muayenesi yapılmalıdır. Deri lezyonlarına (nörofibromatoz, tüberoskleroz), dismorfik özelliklere ve serebral üfürüm olup olmadığına bakılmalıdır.

Uzun süre kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ) titreme, saç dökülmesi, kilo alımı (örneğin sodyum valproat, gabapentin), diş eti hipertrofisi, hirsutizm, akne, ataksi veya reflekslerin azalmasına (örneğin fenitoin) neden olabilir. Görme alanı muayenesi gerekebilir (Vigabatrin).

Özellikle yaşlı hastalarda senkop ayırıcı tanısı için kardiyovasküler muayene önemlidir.

Laboratuvar tetkikleri

Enfeksiyöz, metabolik ve endokrin nedenler gibi çeşitli ikincil nedenleri dışlamak için rutin biyokimyasal inceleme yapılmalıdır.

Elektrokardiyogram (EKG)

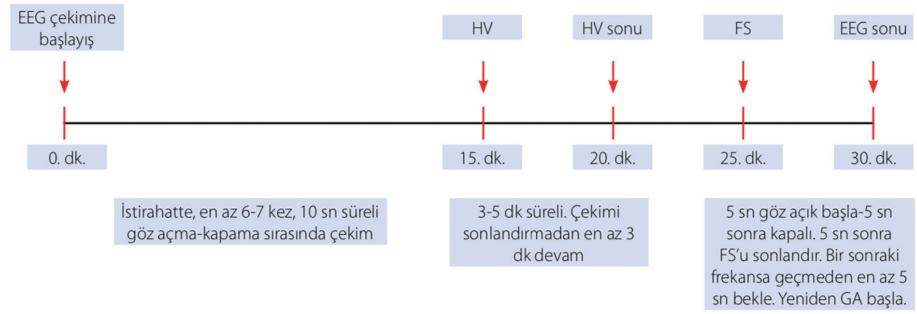
Özellikle şüpheli senkop ve yaşlı hastalarda teşhis edilmemiş tüm bayılmalardan sonra yapılmalıdır. Nadir kardiyak senkop nedenleri (uzun QT sendromu vb.) epilepsiyi taklit eder ve ani ölümüne neden olabilir.

Elektroensefalografi (EEG)

Elektroensefalografi (EEG) beynin spontan elektriksel aktivitesinin elektrotlar ile kaydedildiği non-invaziv bir tanı yöntemidir. Özellikle diğer inceleme yöntemleri ile tespit edilemeyen tabloların tanısında büyük önem taşır. EEG, epilepsi tanısının konulmasında, nöbetlerin sınıflandırılmasında, doğru ilaç tercihinde ve hastalığın seyri hakkında bilgi veren en önemli tetkiktir.

Rutin EEG; interiktal dönemde yapılan yaklaşık 20-30 dk. süren bir incelemedir. Hasta sakin ve gözleri kapalı haldeyken yapılır. Rutin EEG sırasında deşarjların daha kolay ortaya çıkmasını sağlamak amacıyla aktivasyon yöntemleri uygulanır. Bunlar; göz açıp kapama, hiperventilasyon ve fotik stimülasyondur (Tablo 2).

Tablo 2. Rutin EEG çekimi



EEG: Elektroensefalografi, GA: Göz açma

İlk nöbetle gelen hastada rutin EEG en önemli testtir. Tüm ilk nöbetler açıklanmalı ve genellikle araştırılmalıdır. "Herkesin bir nöbet geçirmesine izin verilir" kavramı kabul edilmemelidir. Tek bir nöbetten sonra insanların yaklaşık %60'ında ve epilepsi tanısı ile izlenenlerin de yaklaşık %40'ında normaldir.

Zemin aktivitesinde yavaşlama, hemisfer asimetrisi ve epileptiform deşarjlar tespit edilebilir. Normal bir EEG epilepsi tanısını dışlayamaz; ancak her EEG anomali de epileptik kökenli olmayabilir.

İlk rutin EEG'de tipik epileptiform anomaliyi saptama olasılığı yaklaşık %50'dir. Tekrarlanan EEG'lerde, bu oran %80-90'lara çıkmaktadır. Sağlıklı erişkinlerde rutin EEG çekiminde epileptiform değişiklik görülme oranı %0,5, sağlıklı çocuklarda ise bu oran %2-4 oranındadır.

Video EEG

Tekrarlanan rutin EEG'ler ile patoloji saptanamadıysa, nöbetlerin ayırıcı tanısında ve dirençli epilepsilerde Video EEG planlanmalıdır (Tablo 3). Video EEG çekiminde, hastanın EEG çekimi ile

Tablo 3. Video/EEG (VEEG) monitorizasyonun amacı

1. Nöbetler ve eş zamanlı EEG'leri inceleme
2. Epilepsi nöbetlerini sınıflamak
3. Epileptik olmayan nöbetleri ortaya çıkarmak
4. Cerrahi adayı ise epileptojenik alanı belirlemek
EEG: Elektroensefalografi

senkron video görüntüleme kaydı yapılır. Bu şekilde eğer nöbet kaydı yapıldıysa, nöbete eşlik eden semiyolojik bulgular senkron ve objektif olarak saptanır.

Her yaşta nöbetlerin ayırıcı tanısında kullanılan bir yöntemdir. Non-invaziv ve invaziv olmak üzere iki tip monitorizasyon yöntemi vardır.

Uyku EEG incelemesi spontan ya da EEG'yi minimal etkileyecek şekilde kloral hidrat ya da melatonin ile çekilebilir.

Epilepside Görüntüleme

Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme

Epilepside görüntülemenin amacı yapısal bir patolojiyi belirlemek ve hastanın tedavi protokolüne yardımcı olmaktır. Radyolojik bilgiler hastaların tedavisinde, takibinde ve prognozunu belirlenmesinde önemlidir. Özellikle cerrahi adayı hastaların tespit edilmesinde yardımcıdır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sekansları ile tanısıl oran daha da artmaktadır. Bu sekanslar arasında difüzyon tensor görüntüleme, manyetizasyon transfer görüntüleme, fast FLAIR T2, "double inversion recovery" sayılabilir. Bu nedenle epilepsi hastalarında MRG mutlaka epilepsiye özel bir protokol ile çekilmelidir. Eklenen bu yeni sekanslara rağmen kronik fokal epilepsi olgularının yaklaşık %20'de lezyon saptanamamaktadır.

Dirençli epilepsi hastalarında en önemli nokta epileptojenik odağın lokalizasyonudur. Yüksek çözünürlüklü MRG, hipokampal sklerozu tespit etmek için oldukça hassas, spesifik ve non-invaziv bir yöntemdir. Hipokampal patolojiyi gösteren özelliklerin değerlendirilmesi için koronal kesitler zorunludur ve sagittal scout görüntüsü eşliğinde hipokampusun uzun eksenine dik bir düzlemde alınması gerekir. MRG kesitlerinin ince olması ayrıca önemlidir (≤ 3 mm).

Klinik bulgular, elektrofizyolojik bulgular ve MRG'nin birlikte değerlendirilmesi önemlidir.

Manyetik rezonans spektroskopisi

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) epileptojenik bölgelerdeki metabolik değişiklikleri yüksek duyarlılık ile göstermektedir. Epilepsi hastalarında genellikle azalmış NAA (N-asetil-aspartat) artmış, cho (Kolin), cr (Kreatin) ve miyoinositol (MI) sinyali elde edilir. Nöronal hücre miktarının ya da fonksiyonunun azalmasını, glial hücre sayısının artmasına bağlıdır.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çoğunlukla bilinen nöbet odağının kritik alanlarla ilişkisinin değerlendirilmesinde kullanılır. Ülkemizde hastalar tarafından en uyum gösterilen yöntemler motor testlerdir.

Nükleer tıp yöntemleri; tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET)

Özellikle MRG bulgusu olmayan olgularda nükleer tıp nörogörüntüleme yöntemleri ile epileptojenik odağın tespit edilmesinde başarılı sonuçlar sağlanmaktadır.

Epilepside beyin dokusunda fonksiyonel metabolik bozukluklar ve bölgesel kan akım değişiklikleri (BBKA) olduğu bilinmektedir.

SPECT

SPECT çalışmaları ile beyinde BBKA değerlendirilmektedir. SPECT; iktal, interiktal ve periiktal dönemlerde yapılabilmektedir. İktal SPECT daha duyarlıdır. Özellikle temporal lob epilepsilerinde tipik görüntü paterni temporal lobda unilateral global hiperperfüzyondur.

PET

Beyinde PET lokal glukoz kullanımını, oksijen ve kan akımını, protein sentezini ve nörotransmitter tutulumunu değerlendirmek için kullanılır. Verilen radyoaktif maddenin beyinde tutulumu PET ile kantitatif olarak hesaplanabilmektedir.

Epilepsi hastalarında en çok F-18 işaretli florodeoksiglukoz (FDG) PET kullanılmaktadır. Beyinde epileptik odakta metabolik substratlara ihtiyaç artar. Böylece nöbet esnasında epileptik odakta hipermetabolizma oluşur ve FDG'de artmış tutulum gösterir.

Epilepside nöropsikolojik değerlendirme

Epilepsi cerrahisi düşünülen hastalarda mutlaka detaylı nöropsikolojik değerlendirme yapılmalıdır.

Basit dikkat, öğrenme ve bellek, dil işlevleri, yönetici işlevler ve görsel mekansal işlevler değerlendirilmelidir. Bu testler pre-operatif ve post-operatif tekrarlanmalıdır.

Epilepside Genetik Testler

Epileptik sendromların temelinde kromozomal bozukluklar, tek gen defektleri ve kompleks kalıtım modelleri yer almaktadır. Epilepsilerde tek gen defektleri yalnızca %1'ini oluşturmaktadır. İdiyopatik epilepsilerin çoğunda kompleks kalıtım mevcuttur. SCN1A, Glut1 başlıca gen testleri arasında yer almaktadır.

Genetik pattern düşünülen hastalar için epilepsiye özel genetik paneller hazırlanmıştır.

Biyobelirteçler

Henüz epilepsi tanısında kullanılan bir belirteç yoktur ancak bu alanda çalışmalar yapılmaktadır.

İnsanlarda epilepsi ve epileptogenez biyobelirteçleri tanı için kritik öneme sahiptir ve hastalığın seyrini teşhis etmek, önlemek veya değiştirmek için klinik deneylerde devrim yaratabilir. Doğru ve güvenilir biyobelirteçler, epilepsili hastaları değerlendirmek ve izlemek ve hastalık şiddetini tahmin etmek için de önemli klinik kullanımlara sahip olacaktır.

Epilepside Ayrıcı Tanı

Psikojenik non-epileptik nöbetler

Psikojenik non-epileptik nöbetler (PNEN), paroksizmal olarak ortaya çıkan epilepsi nöbetine benzeyen, ancak EEG'de patolojik bulgunun olmadığı farkındalık ve davranış değişiklikleridir.

Atağın süresi uzun ve dakikalar sürüyorsa, ardarda tekrarlıyorsa, gözler kapalıysa, ağlama sesleri eşlik ediyorsa PNEN düşünülmelidir. Eğer uykuda ve/veya yalnızken hiç atak olmuyor, hep aile bireylerinin yanında geliyorsa PNEN akla gelmelidir (Tablo 4).

PNEN'li hastaların çoğu ne yazık ki yanlışlıkla epilepsi tanısını alır ve hatta ilaca dirençli epilepsilerin %10-30'unu oluşturur.

Hasta yakınlarından atakların video kaydı istenmelidir. Ayrıca, PNEN'li hastalar telkine yatkındırlar. EEG çekimi sırasında hastaya indüksiyon yöntemleri ile atak geçirilebilir. İntravenöz serum fizyolojik enjeksiyonuyla veya sözlü telkinle, (hiperventilasyon veya fotik stimülasyon

Tablo 4. Epileptik nöbet ve non-epileptik psikojen nöbet belirti ve bulguları

Belirti ve bulgular	Epileptik nöbet	Non-epileptik psikojen nöbet
Psikiyatrik komorbidite	Sık	Seyrek
Sekonder kazanç	Sık	Seyrek
Antiepileptik tedaviye yanıt	Genellikle var	Yok
Nöbet başlangıcı	Ani	Kademeli
Yaralanma	Sık	Nadir
İdrar kaçırma	Var	Nadir
Süre	1-2 dakika	10-15 dakika
Göz açmaya direnç	Yok	Var
Nöbet zamanı	Uyku-uyanıklık	Uyanıklılık
Dil ısırma	Olabilir (dilin laterali)	Nadir (dil ucu)
Motor hareketler	Uzamış koordineli	Kısa ve unkoordine
Siyanoz	Olabilir	Yok
Refleks değişiklikler	Var	Yok
Pupil dilatasyonu	Var	Yok
Nöbet tipi	Genellikle aynı	Değişken
Postiktal konfüzyon	Sık	Yok

sırasında EEG'nin bozulduğu ve nöbetin gelmekte olduğu söylenirse) hastada çoğu zaman atak EEG sırasında ortaya çıkacaktır.

Tanıda zorlanılan çok önemli bir nokta, her iki nöbet tipinin de aynı hastada bir arada ortaya çıkmasıdır. Bu grup hastada video-EEG monitorizasyon yapılması çok önemlidir.

Senkop

Senkop, serebral perfüzyonun, ani ve geçici olarak azalması ile ortaya çıkan geçici şuur kaybı olarak tanımlanır. Postüral tonus kaybı gözlenir. Geçici şuur kaybı olduğunda ayırıcı tanıda epilepsi, senkop ve psikojenik bayılmalar düşünülmelidir.

Epilepsi nöbetlerinde sıklıkla tonik, distonik, klonik özellikte motor belirtiler vardır. Senkoplarda da tonik, miyoklonik istemsiz kas aktivitelerinin eşlik edebildiği gösterilmiştir ve bu bulgular ayırıcı tanıyı güçleştirebilir.

Senkop 3 temel mekanizmaya bağlı gelişmektedir (Tablo 5).

Vazovagal senkopta jeneralize tonik klonik kasılmalar, kardiyak kökenli bazı senkoplarda tipik epilepsi nöbeti kliniğindeki bir görünüm ortaya çıkabilmektedir ve gerçek bir epilepsi nöbeti de bu duruma ikincil olarak gelişebilmektedir. Kardiyak senkoplarda;

Tablo 5. Senkop mekanizmaları

Senkop sıklıkla üç temel mekanizmaya bağlı olarak gelişir. Bunlar;

- Kan basıncı değişikliğine bağlı nörokardiyojenik - refleks senkop (%70)
- Ortostatik hipotansiyon (%10)
- Hayatı tehdit eden kardiyak senkoptur (%15)

Karotid sinüs masajı, ortostatik hipotansiyon için değerlendirme, EKG ve EKG monitörizasyonu (Holter vb.), egzersiz stres testi, koroner anjiyografi gibi detaylı tetkikler gerekebilir. Bu nedenle kardiyoloji konsültasyonu uygun olacaktır.

Burada bir başka önemli olan kavram da epilepsi de ani beklenmedik ölüm (SUDEP) sendromudur. Tam olarak kanıtlanmamış olsa da kardiyak aritmisi olan hastalar SUDEP'nin bir bölümünü oluşturmaktadır.

Geçici global amnezi

Geçici global amnezi, orta ve ileri yaşta, epizodik uzun dönem hafızanın etkilendiği, ani başlangıçlı, 24 saat sürebilen, özellikle anterograd bazen de retrograd amnezinin ortaya çıktığı klinik bir sendromudur.

Ayırıcı tanıda, vasküler hastalıklar, epileptik amnezi, deliryum, zehirlenme, kafa travması ve migren baş ağrıları düşünülmelidir.

Geçici epileptik amnezi (GEA); tekrarlayan, geçici akut hafıza kaybı atakları ile seyreden erişkin başlangıçlı mezial temporal lob epilepsisinin bir formudur. Bu amnezi antero-retrograd veya retrograd olabilir. GEA'da semptomlar uyanırken ortaya çıkar, bir saatten kısa sürer, interiktal retrograd amnezi, inkomplet anterograd amnezi (hatırlayamadığını hatırlayabilme), olfaktör/gustatuvar halüsinasyonlar, oral otomatizmler gözlenir. EEG'de gözlenen interiktal deşarjların olması da GEA tanısını destekler (Tablo 6).

Tablo 6. Kardiyak senkop ve epileptik nöbet arasındaki klinik farklılıklar		
Klinik özellikler	Kardiyojenik senkop	Epileptik nöbet
Bilinç kaybı	Senkopa özgü	Sık
Epizod süresi	Saniyeler	Dakikalar
İstemsiz hareket	Sık	Tipik nöbete özel
Amnezi	Evet	Evet
Aritmi	Sık	Nadir
EEG	Yavaş dalga	Epileptik diken aktivite
Antiepileptik yanıtı	Yok	Sık
Kısa dönem mortalite	Yüksek	Düşük

Uyku bozuklukları

Uykuda ortaya çıkan paroksizmal olaylar da epilepsi ile ayırıcı tanıda çok önem taşır. Bu davranışlarda, çoğu zaman kişinin de haberi olmadığı ya da anımsamadığı için tanı oldukça zorlaşır. Başta parasomniler olmak üzere birçok paroksizmal olay altta yatabilir hatta epilepsi ile birlikte de olabilir. Altta sıraladığımız uykuda gelişen olaylar epilepsi ile sık karışan durumlardır.

Kompleks Nokturnal Davranışların Ayırıcı Tanısında

Uyku ile İlişkili Nöbetler

Parasomniler

- NREM parasomnileri

Arousal bozuklukları; Konfüzyonel uyanma

- Uyurgezerlik

- Uyku terörü

- REM parasomnileri

özellikle "rem uykusu davranış" bozukluğu

- Diğer parasomniler;

- Uyku ile ilişkili dissosiyatif bozukluklar
- Uyku ile ilişkili groaning (katatreni)
- Uykuda hareket bozuklukları;
- Periyodik ekstremite hareketleri
- Ritmik hareket bozuklukları (örneğin; Jactatio capitis)
- Psikojenik nöbetler
- Nokturnal panik ataklar
- Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
- Demans ve diğer kognitif bozukluklarda nokturnal gezinmeler

Narkolepsi/Katapleksi sendromu

- Narkolepsideki gündüz engellenemeyen uyku atakları
- Kataplektik ataklardaki düşmeler.

Parasomniler, uykuda veya uyanıklıktan uykuya geçiş sırasında ortaya çıkan anormal, hoş olmayan motor, verbal davranışlar ile karakterize bir grup uyku bozukluğudur.

Parasomniler hem non-REM ve hem de REM uyku dönemlerinde görülür ve çocuklarda erişkin yaş grubuna göre daha yaygın olarak rastlanır.

Parasomnilerin Sınıflaması Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması 3'e göre ("*International Classification of Sleep Disorders-3*")

A. NREM-ilişkili parasomniler

1. Konfüzyonel uyanma
2. Uykuda yürüme
3. Uyku terörü
4. Uyku ile ilişkili yeme bozukluğu

B. REM-related parasomnia

1. REM uyku davranış bozukluğu
2. Rekürren izole uyku paralizi
3. Kabuslar

C. Diğer parasomniler

1. Patlayıcı baş sendromu
2. Uyku ile ilişkili hallüsinasyonlar

3. Uykuda enürezi
4. Medikal bozukluğa bağlı parasomni
5. İlaç veya madde kötüye kullanımına bağlı parasomni
6. Spesifiye edilemeyen parasomni

Parasomni tanısında hasta ve yatak partnerinden alınan ayrıntılı öykü hastalığı değerlendirmede birinci basamaktır. Klinisyenler, parasomnileri tetikleyebilecek altta yatan medikal durum, aile öyküsü, madde kötüye kullanımı, halihazırda kullanılan ilaçlar gibi özel durumları sorgulamalıdır. Önemli bir konu da; nokturnal nöbetler, post-travmatik stres bozukluğu gibi psikiyatrik bozukluklar, panik ataklar ve psikojenik nöbetler gibi parasomniye çok benzeyen durumların araştırılmasıdır. Tüm gece çalışmaları, video polisomnografi ve video EEG ile altta yatan başka uyku bozuklukları, uyku fragmantasyonu ve olası parasomninin yakalanması mümkün olabilir.

Arousal bozuklukları; uyanıklık ve uyku safhaları arasındaki uyku-uyanıklık bağlantısının kötü kontrolü veya parsiyel-kısmi geçişi olarak özetlenebilir. Non-REM parasomnileri sıklıkla yavaş dalga uykusunun egemen olduğu Evre 3'te görülür, fakat Evre 2'de de ortaya çıkabilir.

NREM parasomnileri, genellikle çocukluk çağına özgüdür ve farmakolojik tedavi gerekmez. Bu NREM parasomnileri için uygun, güçlü bir randomize kontrollü etkinliği değerlendirilmiş farmakolojik tedavi çalışması yoktur. En yaygın kullanılan ilaçlar (eğer gerekirse) orta veya uzun etkili benzodiazepinler ve antidepresanlardır. Melatonerjik ajanlar ve hidroksitriptofanların da olgu düzeyinde olumlu etkileri bildirilmiştir.

Rem uykusu davranış bozukluğunun da farmakolojik tedavisinin, semptomatik tedavi olduğunu biliyoruz. En yaygın kullanılan ilaçlar klonazepam ve melatonindir.

Son olarak, "hipersomni" ve "katapleksinin" birlikte olduğu narkolepsinin de epilepsi ile karışabildiği gözlerden kaçmamalıdır. Özellikle katapleksi ataklarının deneyimi olmayan hekimlerce "atonik nöbet" olarak yorumlandığına rastlayabilmekteyiz. Ayrıca uyku apnesi olan hastaların gündüz hipersomni ataklarının epileptik nöbetlerle karışabileceği akılda tutulmalıdır.

Bunlarla birlikte, epilepsi ayırıcı tanısında migren, vertigo, hareket bozuklukları ve akut metabolik durumlar gibi çok sayıda klinik tablo yer almaktadır.

Okuma Önerileri

1. Acar BA, Özdemir AÖ. Geçici global amnezi ve epilepsiyle karışabilen diğer geçici serebral iskemik ataklar. Kutluhan S, Yürekli VA (eds). Epilepside Ayırıcı Tanı. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2021:36-41.
2. Akdağ G, İlhan Algın Dİ, Erdinç OO. Epilepsi. Osmangazi Tıp Dergisi 2016;38 (Suppl 1):35-41.
3. Balat M, Demir T, Bozdemir H. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde epileptik nöbet ve non epileptik psikojen nöbet ayırıcı tanısı TJFM&PC 2016;10:105-108.
4. Bican A, Bilir E, Bora İ. Uzun Süreli Video-EEG monitörizasyon. Epilepsi 2012;18(Suppl 1):15-17.
5. Derek B. Debicki. Electroencephalography after a single unprovoked seizure. Seizure 2017;49:69-73.
6. Fernando C, Theodore WH, Brinkmann BH, et al. Neuroimaging of epilepsy. Handb Clin Neurol 2016;136:985-1014.

7. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-482.
8. Hadjikhoutis S, Smith PEM. Approach to the patient with epilepsy in the outpatient department. *Postgrad Med J* 2005;81:442-447.
9. Hebbar M, Mefford HC. Recent advances in epilepsy genomics and genetic testing. *F1000Res* 2020;9: F1000 Faculty Rev-185.
10. Irfan M, Schenck CH, Howell MJ. Non-rapid eye movement sleep and overlap parasomnias. *Continuum (Minneapolis)* 2017;23:1035-1050.
11. Jozwiak S, Becker A, Cepeda C, et al. WONOEP Appraisal: development of epilepsy biomarkers - What we can learn from our patients? *Epilepsia* 2017;58:951-961.
12. Koç ZP, Kara PPÖ. Epilepside nükleer tıp yöntemleri. *Nucl Med Semin* 2016;3:161-167.
13. Koçer N, Işlak C. Epilepsi ve nörogörüntüleme. Bora İ, Yeni SN, Gürses C (eds). *Epilepsi*, 2008.
14. Mahowald MW, Bornemann MC, Schenck CH: Parasomnias. *Semin Neurol* 2004;24:283-292.
15. Oğuz KK, Ergün EL. Epilepsi ve fonksiyonel metabolik görüntüleme. Bora İ, Yeni SN, Gürses C (eds). *Epilepsi*, 2008.
16. Öktem Ö. Epilepside nörokognisyon. Bora İ, Yeni SN, Gürses C (eds). *Epilepsi*, 2008.
17. Proserpio P, Terzaghi M, Manni R, Nobili L. Drugs used in parasomnia. *Sleep Med Clin* 2020;15:289-300.
18. Saygı S. Nonepileptik psikojen nöbetler. *Türkiye Klinikleri Dergisi. Nöroloji* 2021;(Suppl):1-5.
19. Smith S. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(Suppl 2):ii2-ii7.
20. Spiegel DR, Smith J, Wade RR, et al. Transient global amnesia: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:2691-2703.
21. Şahin E, Bebek N. Epilepsi'de Genetik. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2017;10:11-6.
22. Şengeze N, Giray S. Kardiyak senkoplar; disritmiler, kardiyomiyopatiler, valvüler ve şantlı hastalıklar. *Türkiye Klinikleri Dergisi. 2021;(Suppl):57-60.*
23. Yavuz ENV, Bebek N. Epilepsi tanı ve tedavisinde Elektroensefalografinin yeri. *Klinik Gelişim* 2016;35-38. Available at: http://www.klinikgelisim.org.tr/kg_10_1/5.pdf
24. Yeni SN. Senkop: nörolog bakışı. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 2010;(27 Suppl 1):74-78.

Epilepsiye Genetik Açıdan Bakış

Prof. Dr. Nerses Bebek*, Doç Dr. Görkem Şirin*, Prof. Dr. Sibel Uğur İşeri**

*İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş

Epilepsi, dünya çapında 50 milyondan fazla insanı etkileyen bir grup heterojen beyin hastalığını kapsar. Epilepside yapısal, enfeksiyöz, metabolik ve immün etiyolojiler rol oynayabilir, ancak çoğu kişiye belirgin bir neden belirlenemez. Toplumda görülen birçok sistemik ve nörolojik hastalık gibi epilepsilerde de genetik nedenler önem taşımaktadır. Başlangıçta aile çalışmalarıyla başlayan süreç günümüzde gen dizileme teknolojilerindeki, biyoenformatik alanındaki gelişmeler ve geniş işbirlikleri ile artık çok daha hızlı ilerlemekte ve bilgiler çoğalmaktadır. Genetiğin epilepside daha önce bilinenden çok daha büyük bir rol oynadığı gün geçtikçe netleşmektedir. Bu bölümde bu alandaki ilerlemenin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Epileptogenez

Epileptogenez, tekrarlayıcı spontan nöbetlerin olduğu uzun süreli beyin dönüşüm sürecidir. Normal bir beynin zaman içinde bir dizi hücresel-moleküler, yapısal ve/veya fonksiyonel değişikliklere maruz kalarak epileptik bir beyin haline dönüşmesi, kalıcı bir şekilde ve spontan olarak nöbet oluşturabilme özelliği kazanması sürecini ifade eder. Beynin fokal bir bölgesini (fokal epilepsi) veya tüm beyni (jeneralize epilepsi) içerebilir. Epileptogenez mekanizması günler-aylar veya yıllar içinde gelişen ilerleyici bir süreçtir. Başlangıç hasarını takiben yaş, cins, genetik faktörlerin etkisiyle hücre ölümü, aksonlarda filizlenme, sinaptik reorganizasyon, farklı tipteki lokal reseptörlerin özelliklerinde değişiklikler meydana gelir ve belli bir süre sonra spontan nöbetler ortaya çıkar. Epileptogenez değişik mekanizmalarla oluşabilir. Genel olarak bunlar genetik ve edinsel mekanizmalardır.

Yapısal etiyolojiye bağlı epilepsilerde, beyinde epilepsi nöbetlerine neden olduğu bilinen bir yapısal lezyon tespit edilir. Bu lezyon, edinsel veya genetik kökenli olabilir. Edinsel yapısal lezyonlara iskemik inme veya serebral apse, genetik olanlara ise, genetik anomalilere bağlı kortikal gelişim bozuklukları (örneğin; tüberoskleroz) örnek olarak verilebilir.

Farklı Epilepsi Sendromlarının Genetik Özellikleri

Genetik etiyolojili epilepsiler, kromozom veya gen anomalilere bağlı oluşabilir. Günümüze kadar, epilepsi hastalığına neden olan birçok gen anomalisi tanımlanmış ve "online" veri tabanlarında listelenmiştir (örneğin; OMIM). Bunlardan en önemlileri; Na, Ca, K kanalları, nikotinik, gama-

aminobütirik asit (GABA) ve glutamat reseptörleri ile ilişkili genetik bozukluklardır. Ayrıca; juvenil absans epilepsi veya juvenil miyoklonik epilepsi gibi iyi tanımlanmış epilepsi sendromlarının da, genetik etiyolojili olduğu kabul edilir. Bununla birlikte, epileptik nöbetleri içeren bozukluklara tanısal yaklaşımda, klinik genetikçiler ve epileptologlar arasındaki farklı yaklaşımlar iyi bir işbirliğiyle çözülebilir. Ailesel özellik gösteren çoğu epilepsi türünde kalıtım şeklini tanımlamak kolay olmamaktadır. Bu olgularda birden fazla gen aynı epilepsi sendromuna yol açabilmekte (poligenik), edinsel ve çevresel faktörler birlikte rol oynayabilmektedir (multifaktöryel). Ayrıca aynı epileptik sendroma birden fazla genin neden olması (genetik heterojenite) ve bir genin birbirinden farklı epilepsi fenotiplerine yol açması (fenotipik heterojenite) da genetik temelin aydınlatılmasını güçleştiren özelliklerdir. Genetik jeneralize epilepsiler (GJE), genellikle bu grupta yer almaktadır.

1. Kromozomal, Genomik ve Sendromik Bozukluklar

Epilepsi nöbetleri kromozom anomalilerine eşlik eden diğer fenotipik özelliklerle birlikte sıkça görülür. Epilepsinin eşlik ettiği başlıca kromozom anomalileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

2. Gelişimsel ve Epileptik Ensefalopatiler

Genetik ilerlemelerin epilepsideki etkisi, epileptik ensefalopatiler grubunda en fazla olmuştur. Bu bozukluklar bireysel olarak nadir görülmekle birlikte genel olarak 2.000 canlı doğumda 1 görülür. Klinik bulguların ağırlığı nedeniyle epilepsi hastaları ve aileleri için klinik yükün önemli bir bölümünü oluştururlar. Bebeklerde ve çocuklarda epilepsinin (genellikle; şiddetli ve inatçı) olduğu uzun zamandır bilinmektedir, gelişimsel anormallikler ve zihinsel yetersizlik ile birlikte ortaya çıkar. Belirli bir tanı konamayıp genellikle "epilepsi ve zihinsel engelli" olarak değerlendirilir. Sebep genellikle doğum öncesi veya perinatal faktörlere ve bazen de doğum sonrası aşılama gibi

Tablo 1. Epilepsi hastalığı ile birlikte görülen kromozom anomalileri

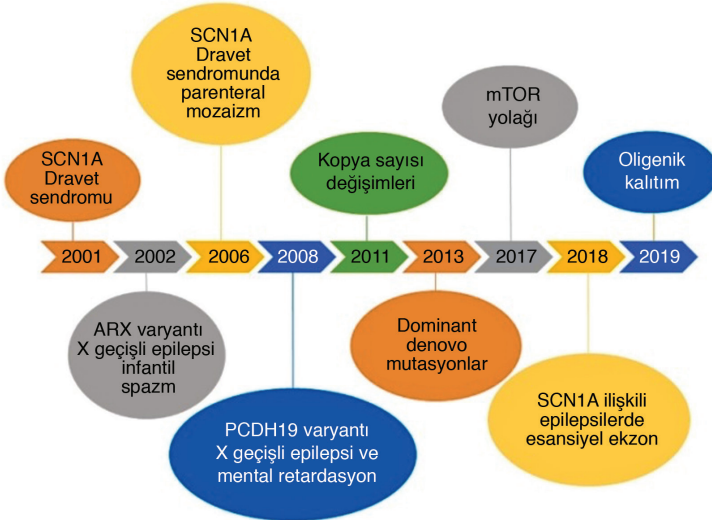
- 15q13.3 mikrodelsiyonu
- 18q-sendromu
- 15. kromozomun proksimal bölgesinin ters duplikasyonu
- 1p36 delesyonu
- Angelman sendromu
- Down sendromu (trizomi 21)
- Klinefelter sendromu (XXY)
- Miller Dieker sendromu (17p delesyonu)
- Pallister Killian sendromu (tetrazomi 12p)
- Ring 14 sendromu
- Ring 20 sendromu
- Trizomi 12p
- Wolf-Hirschhorn sendromu (4p delesyonu)

faktörlere atfedilir. Bu bozuklukların doğası son yıllarda önemli ölçüde değişmiş, genetik olarak artık daha özgün tanımlar konmaya başlanmıştır. Bu durum genetik danışmanlık, nörobiyolojik nedenler ve hedefe yönelik tedavilerin gelişimine olanak sağlama potansiyeli açısından önem taşımaktadır. Epileptik ensefalopatilerde genetik gelişmeler Şekil 1'de sunulmuştur.

3. Genetik/İdiyopatik Jeneralize Epilepsiler

GJE tüm epilepsilerin %15-20'sini oluşturur. Tipik olarak absans, miyoklonik ve jeneralize tonik-klonik nöbetler ile karakterizedirler. Normal gelişim, elektroensefalografide >2,5 Hz'de jeneralize diken dalga deşarjları ve beyin görüntülemeye yapısal bir lezyon bulunmaması başlıca özellikleridir. GJE'ler daha önce idiyopatik jeneralize epilepsiler olarak adlandırılıyordu, ancak idiyopatik terimi, epilepsilerin yeni ILAE sınıflandırmasında genetik olarak değiştirilmiştir. İdiyopatik jeneralize epilepsi tanımı dört spesifik sendroma atıfta bulunulduğunda hala kullanılmaktadır: Çocukluk çağı absans epilepsisi, juvenil absans epilepsisi, juvenil miyoklonik epilepsisi ve uyanırken olan tek başına jeneralize tonik-klonik nöbetlerdir.

Genetik jeneralize epilepsilerin moleküler genetiği: GJE'lerin genetik alt yapısı uzun zamandır çözülememiş bir gizem olmuştur. Klinik gözlemler hasta bireyin kardeşlerinde GJE'nin gelişme riski yaklaşık %8'dir. Bu oran çekinik (%25) veya baskın (%50) kalıtsal bir özellik için beklenen riskten daha düşüktür ve çoğu hastanın belirgin bir aile öyküsü yoktur. Büyük ölçüde poligenik bir kalıtım modeli bulunmaktadır. Ancak, bazı durumlarda Mendel kalıtımı gözlenir. Daha önceki



Şekil 1. Epileptik ensefalopatilerde genetik buluşlar

(Kaynak 14'ten esinlenerek düzenlenmiştir)

çalışmalar çocukluk çağı absans epilepsisi ve ateşli nöbetler ile seyreden büyük bir Avustralyalı ailede *GABRG2*'de GABA_A reseptörü γ^2 alt birimini kodlayan bir yanlış anlamlı varyantın neden olduğunu göstermiştir. Daha sonra, otozomal dominant kalıtım gösteren juvenil miyoklonik epilepsili büyük bir Fransız Kanadalı ailede bir $\alpha 1$ alt birimini kodlayan başka bir GABA_A reseptör geninde, *GABRA1*'de patojenik yanlış anlamlı varyant tanımlanmıştır. Bu iki gendeki patojenik varyantlar daha sonra diğer etkilenen bireylerde tanımlanmış olmasına rağmen bunlar monojenik GJE'lerin nadir bir nedenidir. Bu grupta glikoz taşıyıcı protein 1'i (*GLUT1*) kodlayan *SLC2A1*'deki patojenik varyantlar yer almaktadır. Bu gendeki varyantlar başlangıçta ağır seyirli bir infantil metabolik ensefalopatide tanımlanmıştır.

4. Fokal Epilepsiler

Fokal epilepsiler, tüm epilepsilerin %60'ını oluşturur ve geleneksel olarak genetik olmayan bozukluklar olarak kabul edilmektedir. Bu yanlış algı, epilepsilerin yaygın olarak gözlenmesi, öncelikli olarak bir merkezi sinir sistemi hasarından kaynaklanan; kafa yaralanması, felç, beyin enfeksiyonu veya tümör gibi nedenlere bağlı olması ile ilişkilidir. Bununla birlikte artan kanıtlar, fokal epilepsilerde de genetik etkilerin önemli olduğunu göstermektedir.

Fokal epilepsilerin moleküler genetiği: Dikkat çekici bir şekilde, keşfedilen ilk epilepsi geni 1990'ların ortalarında büyük bir Avustralya soyağacında *CHRNA4*'te nöronal nikotinik asetilkolin reseptörü α^4 alt birimini kodlayan bir yanlış anlamlı varyantın, otozomal dominant uyku ile ilişkili hiperomotor nöbetlere neden olduğu bulunmuştur. Mendelyen kalıtlımlı epilepsilerde ilk gen keşifleri esas olarak iyon kanalı genleri ile ilişkilidir. Voltaj kapılı potasyum genleri *KCNQ2* gibi birkaç fokal epilepsi genini içermektedir. Benign (selim-iyi huylu) ailesel neonatal epilepside *KCNQ3*; benign ailesel neonatal-infantil epilepsi ile ilişkili voltaj kapılı sodyum kanalı α^2 alt birim geni *SCN2A*; ve işitsel özellikli ailesel otozomal dominant temporal lob epilepsisinde *LGI* önemli gelişmeler olarak bilinmektedir.

Yeni nesil dizilemenin hayatımıza girmesi yeni bir epilepsi gen buluşu dalgasına yol açmış, fokal epilepsilerin moleküler genetiğine ilgi yeniden alevlenmiştir. *mTOR* sinyal yolunun negatif modülatörü olan *GATOR1* kompleksinin alt birimlerini kodlayan genler (*DEPDC5*, *NPRL2* ve *NPRL3*) bu epilepsi grubunda önemli bir rolü olduğunu ortaya çıkarmıştır. *DEPDC5*'teki varyantlar, değişken odakları olan ailesel fokal epilepsili 13 soyağacından 10'unda ve lezyonsuz fokal epilepsili 82 daha küçük aileden 10'unda tespit edilmiştir. *DEPDC5*'in daha sonra otozomal dominant kalıtım dahil diğer fokal epilepsilerde rol oynadığı bulunmuştur. *NPRL2* ve *NPRL3*'teki patojenik varyantlar uyku ile ilişkili hiperomotor epilepsi, sentrotemporal dikenli benign epilepsi örnekleri ve kortikal gelişim malformasyonları ile ilişkili fokal epilepsi ailesel ve beyin malformasyonları olan veya olmayan sporadik fokal epilepsilerde tanımlanmıştır.

Febril nöbetlerin genetiği: Çoğu ilerleme, patojenik nadir görülen GEFS+'da kaydedilmiştir. Çeşitli genlerdeki varyantlar geniş ailelerde tanımlanmıştır; bazıları *de novo* olarak gözlenmektedir. Bunlar, GABA reseptör geni olan *GABRG2*, sodyum kanalı alt birim genleri *SCN1A* ve *SCN1B* ve daha yakın zamanda sinaptik gen *STX1B*'yi içerir. Bu genleri taşıyan aileler bir uçta febril

nöbetlerden, febril nöbet+'ya (FS+) kadar değişen heterojen sendromlar sergilerken, Dravet sendromlu *SCN1A* varyantlarını taşıyan aileler diğer uçta yer almaktadır.

Ateşli nöbet geçiren 3.000'dan fazla çocuğu içeren bir Danimarka tüm genom asosiyasyon çalışmaları (GWAS) araştırmasında 5.500'dan fazla kontrolün dahil olduğu dört lokus, bir *TMEM16* familyası geni (*ANO3*) ve sodyum kanalı genleri *SCN1A* ve *SCN2A* febril nöbetlerle ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, bağışıklama ile ilişkili ateşli nöbetlerde, interferon ile uyarılan gen *IFI44L* ve kızamık virüsü reseptör geni *CD46* bu gruba dahil edilmiştir.

Son yıllarda çeşitli lokalizasyonlarda mikrodelsiyonlar ve kopya sayısı değişimleri/*copy number variation* (CNV) saptanmış ve epilepsi ile ilişkisinin üstünde durulmaktadır. *AKT*, *ARX*, *CDKL5*, *DCX* ve Fragil X sendromu ile ilişkili olan *FMR1* geni gibi birçok gende kanalopatiler dışında kalan gen anomalilerine örnek olarak gösterilebilir. Refleks epilepsiler ise mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış bir grup olmakla birlikte idiyopatik/genetik fotosensitif epilepsinin *NEDD4-2* geniyle ilişkili olduğu düşünülmektedir ve son yıllarda genetik araştırmaların yoğunlaştığı noktalardan biri konumuna gelmiştir.

Sorumlu geni saptanmış olan genetik epilepsi sendromlarının tanısı, moleküler genetik testler kullanılarak doğrulanabilmektedir. Bunlara örnek olarak *PME* (*EPM1*, *EPM2*, *MERRF*), selim ailesel yenidoğan konvülsiyonları, otozomal dominant noktürnal frontal lob epilepsisi ve FS+ sendromları örnek olarak verilebilir. Tablo 2'de iyon kanalları ile ilişkili genetik epilepsi sendromları özetlenmiştir. Henüz geni bilinmeyen klinik tablolarda artık günümüzde GWAS, yeni jenerasyon sekanslama (NGS-yeni nesil dizileme) araştırma amaçlı olarak kullanılabilir.

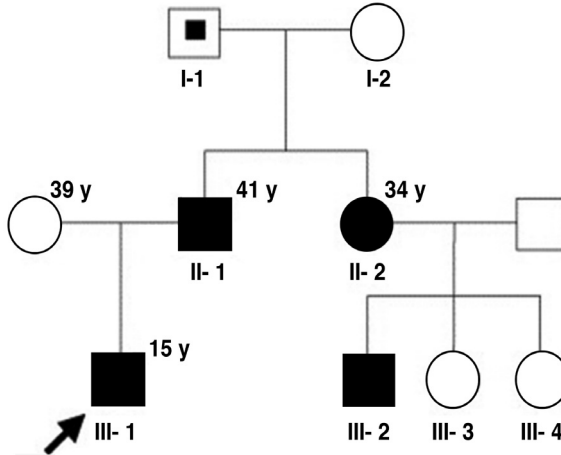
İnsan Epilepsilerinin Genetik Temellerinin Araştırılmasında Basamaklar

1. İlk önce araştırılan klinik sendromun net olarak belirlenmesi ve uygun ailelerden DNA örneklerinin toplanması gerekmektedir. Başarılı sonuç elde edebilmek için çok sayıda etkilenmiş bireyi içeren büyük birkaç aile ya da küçük ama homojen, çok sayıda ailelerin aile ağaçları (pedigri) belirlenmelidir (Şekil 2). Bu klinik çalışmalarla kalıtım tipi belirlenmeye çalışılır.
2. Genetik incelemelerin yapılacağı materyal olarak genellikle kandaki lökositlerden elde edilen DNA kullanılmaktadır. Bu amaçla her bireyden 10 mL EDTA'lı tüpe (genellikle mor kapaklı) alınan kan oda ısısı veya +4 °C'de en kısa sürede DNA izolasyonunun yapılacağı laboratuvara ulaştırılır.
3. Bu materyal üzerinde uygun moleküler genetik inceleme seçilir [bağlantı analizi, tüm GWAS, tüm ekzom sekanslama (WES), tüm genom sekanslama (WGS) gibi yöntemlerle ilgili bölge içindeki hatalı gen saptanır, mutasyonlar belirlenir].
4. Gen haritalaması ve mutasyonlar belirlenir.
5. Gen ürünleri ve hücresel görevleri tanımlanır.
6. Hedefe yönelik tedaviler belirlenir.

Tablo 2. Genetik epilepsilerde iyon kanallarıyla ilişkili genler

Sendrom	Gen	Gen fonksiyonu
Otozomal dominant noktürn frontal lob epilepsisi	<i>CHRNA4 CHRN2</i> <i>CHRNA2</i>	Asetil kolin reseptörü alt ünitesi
Jeneralize epilepsi febril nöbet artı (FS+)	<i>SCN1B</i> <i>SCN1A</i>	Sodyum kanalı alt ünitesi
Selim neonatal/infantil ailesel konvülsiyonlar	<i>SCN2A</i>	Sodyum kanalı subünitesi
Selim ailesel neonatal nöbetler	<i>KCNQ2</i> <i>KCNQ3</i>	Potasyum kanalı alt ünitesi
Dravet sendromu	<i>SCN1A</i>	Sodyum kanalı alt ünitesi
Çocukluk çağı absans epilepsisi ve febril nöbet	<i>GABRG2</i>	GABA _A reseptörü alt ünitesi
Çocukluk çağı absans epilepsisi ve febril nöbet	<i>CLCN2</i>	Klor kanalı alt ünitesi
Febril nöbet ve temporal lob epilepsisi	<i>GABRA1</i>	GABA _A reseptörü ünitesi
Lateral temporal lob epilepsisi	<i>LGI1</i>	Fonksiyonu bilinmiyor
Otozomal dominant juvenil miyoklonik epilepsi	<i>GABRA1</i>	GABA reseptör alt ünitesi
Juvenil miyoklonik epilepsi	<i>EFHC1</i>	R tip kalsiyum akımı
Juvenil miyoklonik epilepsi	<i>Ser 1A</i> reseptörü	-
Erken başlangıçlı absans epilepsisi	<i>GLUT1</i>	Glikoz transport geni

GABA: Gama-aminobütirik asit



Şekil 2. Febril nöbet ailesinde aile ağacı örneği

Moleküler Genetik İncelemeler

Teknolojik gelişmelerin ışığında moleküler genetik alanındaki gelişmeler hız kazanmış ve yeni, farklı yöntemler yaygın olarak kullanıma girmiştir.

Mikroarray, gen ifade profillerinin araştırılması, mutasyon taraması kromozomların haritalanması, polimorfizm, mikrodelesyon ve kromozomal aberasyonların tespiti için kullanılan bir genom araştırma yöntemidir. Mikroarray tekniğinin temelinde birbirinin eşi olan DNA moleküllerinin melezleşmesi işlemi yatmaktadır. Bu yöntemde katı bir yüzeye sıralı bir şekilde oluşturulmuş DNA kümeleri kullanılır. Bir mikroarray çipinde bu kümelerden on binlerce bulunabilir ve her biri, prob denilen ve genellikle 20-100 nükleotid uzunluğunda olan DNA molekülleri içermektedir. Problar bilinen bir gen ya da kromozom dizisine eş olarak üretilmiştir. Mikroarraylerin en önemli avantajları, aynı anda birçok gen ile ilgili bilgi alınması, hızlı sonuç elde edilmesi, az sayıda deney yapılması ve otomasyona dayalı bir sistem olduğu için insan kaynaklı hataların ortaya çıkma ihtimalinin düşük olmasıdır. Gen ifade profili için öncelikle çalışılan konuya göre farklı dokular, koşullar ya da zamanlar baz alınarak hastalıklı dokudan ve kontrol dokusundan örnek alınır. Gen ifade analizi karşılaştırmalı bir testtir, bu nedenle kontrol dokusunun seçimi veri analizi açısından çok önemlidir. Ayrıca, yüksek çözünürlükleri sayesinde mikroarrayler sadece hastalığa neden olan değişiklikleri tespit etmekle kalmaz aynı zamanda toplumda bulunan genetik farklılıkları da ortaya çıkarır.

GWAS: "Yaygın hastalık, yaygın varyant" hipotezine dayanmaktadır. GWAS otomatize tek nükleotid polimorfizmi/*single nucleotide polymorphism* (SNP) genotipleme yapan ve bir mikroarray platformu olan SNP array cihazları ile yapılmaktadır. Genom boyunca belirli aralıklarla yer alan seçili ve toplumda yaygın olarak gözükten SNP'lerin hastalık fenotipi ile ilişkisini incelenir. Belirli bir allelin veya haplotipin frekansı toplumdaki hasta ve sağlıklı bireylerinki ile karşılaştırılır (*case-control study*). İlişki istatistiksel olarak olasılık oranı ile hesaplanır. Epilepsi ile ilgili yapılmış belki de en kapsamlı GWAS analizi 15.212 olgu ile 29.677 kontrol bireyin uluslar ve disiplinler arası ortak bir çalışma ile yapılmıştır. Özellikle fokal ve GJE için yeni aday gen ve bölgeler tanımlanmıştır.

SNP array yöntemi floresan sinyalin yoğunluğuna da bakabildiği için genomdaki kayıp ve kazançları yani CNV'nin değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Aynı şekilde farklı bir mikroarray yöntemi olan array komperatif genetik hibridizasyon (array CGH) ile de genom boyunca yer alan CNV'ler tespit edilebilir. Bu yaklaşımlarla epilepsili olgularda 15q11.2, 15q13.3 ve 16p13.11 delesyonları tespit edilmiştir. 2020 yılında 10.712 epilepsi olgusu (GJE, fokal epilepsi ve epileptik ensefalopati), 6.746 kontrol birey ile yine bir uluslararası işbirliği çalışması ile SNP array temelli CNV'leri açısında karşılaştırılmışlardır. Bu analiz ile 15q13.3 bölgesi delesyonuna sahip bireylerde GJE olma olasılığını 34 kat artırdığı anlaşılmıştır.

Dizileme çalışmaları: Genetik alanında günümüzün gözde ve çarpıcı yaklaşımı olan NGS analizi, daha önce kullanılan Sanger dizi analizi yöntemine oranla çok daha hızlı, düşük maliyetli DNA ve RNA dizi belirlemesi sağlayarak genetik ve moleküler biyoloji alanında yakın zamanda bir

devrim yaratmıştır. NGS sayesinde genetik alanında önemli atılım sağlanmış, özellikle de genetik taramaların daha geniş çaplı ve yaygın olarak gerçekleştirilebilmesinin önü açılmıştır. Bu sayede genomik bilgi ışığında kişisel tıp çağının eşiğine gelinmiştir. NGS yöntemi sonucunda yüksek miktarda genom verisi elde edilmektedir. Artan genetik verilerin kıymetlendirilmesini sağlayacak bilişim ve biyoenformatik yaklaşımlar günümüzün en gözde ve önem arz eden başlıkları arasına girmiştir. Kullanıma girmesinden itibaren yüzlerce yeni gen saptanmasına yol açmıştır. Epilepsi için en önemli etkisi ağır sporadik epileptik ensefalopati alanında olmuştur. WES ve WGS hastalıkla ilişkili patojenik genetik değişimlerin saptanmasında en etkili yöntem olmaktadır. Hatta 2019 yılında WES nörogelişimsel hastalıklar için ilk basamak tarama testi olarak önerilmiştir.

NGS analizi ile nadir varyantların tespit edilebilmesi kompleks epilepsilerde uygulanagelen GWAS yöntemine bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır: "Yaygın hastalık, nadir varyant hipotezi". Nadir varyantların kompleks epilepsili olgularda kontrol bireylere göre bazı genlerde istatistiksel olarak önemli oranda fazla bulunması farklı bir ilişkilendirme yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Epilepsiler özelinde bakıldığında tanı ve araştırma için üretilmiş ticari kitlerin ve gen panellerinin sayıları her geçen gün artmaktadır. Mevcut durumda 100-400 gen içeren NGS panelleri klinisyenler ve genetik uzmanları tarafından kullanılmakta, hastalığa gen düzeyinde tümleşik bir yaklaşım mümkün olabilmektedir. NGS ile birden çok gende aynı anda hasta ya da hasta popülasyonu düzeyinde, mevcut olabilecek gen varyasyonlarının analizi mümkün olabilmektedir. Uzun yıllar alacak araştırma süreçleri NGS yöntemi ile günler ve haftalar içerisinde tamamlanabilmektedir. Tanımlanan gen varyasyonlarının hem hasta fenotipi hem de diğer varyasyonlarla ilişkisinin belirlenmesi, hastalığın gen ölçeğinde incelenmesinde çok önemli kapıları aralamış, epilepsilerde önem arz edecek yeni aday gen ve gen ağlarının belirlenmesini mümkün hale getirmiştir.

Sonuç olarak son on yılda, büyük uluslararası işbirliklerin kurulmasıyla epilepsi genetiği alanında büyük ilerleme kaydedilmiştir. Edinsel olmayan fokal epilepsilerin başlıca nedeni, nadir görülen varyantlardır. Tersine, GJE'lerde ortak değişkenler nadir varyantlardan daha önemli bir role sahip olarak ortaya çıkmaktadır. Gizli genetik mekanizmaları ortaya çıkarabilecek yeni analitik yaklaşımlar geliştirilmektedir. Örneğin; tek hücreli RNA dizileme teknolojileri, gen ekspresyonunu tek hücreli çözünürlük, kişinin farklı hücre popülasyonlarının tanımlanmasına, genler arasındaki düzenleyici ilişkileri ortaya çıkarılmasına ve gelişimdeki farklı hücre soylarının yörüngelerinin takip edilmesine imkan vermektedir.

Epilepsi hastalarından alınan beyin dokusuna tek hücreli RNA dizilemesinin uygulanması, elde edilen epilepsi cerrahi rezeksiyonlarından veya ölümden sonra, patojenik süreçlere ışık tutabilir. Devam eden büyük uluslararası işbirlikleri, epilepsinin genetik yapısına ilişkin anlayışımızı geliştirecektir. Binlerce sıralı veya genotipli epilepsi içeren mevcut veri setleri numuneler ayrıca yeni yaklaşımlar kullanılarak sorgulanabilir ve hatta ENCODE, UK Biobank veya Genotype-Tissue Expression gibi büyük ölçekli harici veri kaynaklarıyla birleştirilebilir. Epilepsi genomik verilerinin diğer hastalıklardan ve özelliklerden elde edilen verilerle karşılaştırılması, paylaşılan

mekanizmaların veya yolların tanımlanmasıyla sonuçlanmaktadır. Benzeri görülmemiş hipotez oluşturma ve test etme fırsatları epilepsi genetiğindeki ilerlemenin zenginliğini ve klinik pratiği şimdiden etkilemektedir.

Genetik Bilginin Klinik ve Tedaviye Aktarılması

Kuşkusuz sorumlu gen saptandıktan sonra bu genin fonksiyonunu anlamak, dolayısıyla genetik danışmanlık, gen terapisi yaklaşımlarını uygulamak, amaçlanan hedeflerdir. Genetik incelemenin bir diğer amacı tanıyı kesinleştirmek ve prognoz ile ilgili bilgi vermektir.

Epileptogenezin nörokimyası ile ilişkili altta yatan mekanizmalara yönelik spesifik tedavilerin geliştirilebilmesi gelecekteki hedefi ve umudu oluşturmaktadır. Genetik anomalilerin bulunması ve mutant iyon kanallarının elektrofizyolojik özelliklerinin belirlenmesi yeni tedavi stratejilerini gündeme getirmektedir. Özellikle defektif protein farmakolojik hedef haline gelebilir. Mevcut nöbet önleyici ilaç tedavilerinin öngörülen etki mekanizmaları arasında iyi bilinen örnekleri voltaj kapılı Na kanallarını bloke eden fenitoin, karbamazepin veya lamotirijin veya GABA_A reseptör sinaptik inhibisyonu artıran benzodiazepin, barbitüratlar, tiagabin veya vigabatrindir. Hayvan modellerinden yola çıkılarak gen tedavisinin insanda uygulanabileceği düşünülmektedir. Nöropeptid-Y ve galamin ile ilgili önemli ipuçları vardır ve bunlar nöbet baskılanması sağlamaktadırlar. Ancak daha birçok teknik aşamanın sağlanması gerekmektedir. Başarılı gen tedavisi için hedef nörona transgenin taşınabilmesi gerekir. Yeni geliştirilen vektörler nörona çekim, toksisitenin olmaması, nöronda persiste etmesi sonucunda transgenin uzun süreli dayanıklılığını sağlayarak birçok basamağın başarıya ulaşmasını sağlamıştır. Ancak bu alanda faz 1 çalışmaların başlamasına epilepside henüz çok zaman vardır.

Bir epilepsi genindeki patojenik varyantın varlığı, hastalara ve yakınlarına hastalık prognozu ve aile planlaması gibi konularda danışmanlık yapmak için önemlidir. Aynı zamanda, ya ilacın yeniden kullanılması yoluyla ya da tasarım yoluyla kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları ve yeni özgün tedaviler geliştirmek için gereklidir.

Okuma Önerileri

1. Avanzini G, Franceschetti S, Mantegazza M. Epileptogenic channelopathies: experimental models of human pathologies. *Epilepsia* 2007;48(Suppl2):51-64.
2. Conboy K, Henshall DC, Brennan GP. Epigenetic principles underlying epileptogenesis and epilepsy syndromes. *Neurobiol Dis* 2021;148:105179.
3. Ellis CA, Petrovski S, Berkovic SF. Epilepsy genetics: clinical impacts and biological insights. *Lancet Neurol* 2020;19:93-100.
4. Epi25 Collaborative. Ultra-rare genetic variation in the epilepsies: A whole-exome sequencing study of 17,606 individuals. *Am J Hum Genet* 2019;105:267-282.
5. Hebbar M, Mefford HC. Recent advances in epilepsy genomics and genetic testing. *F1000Res* 2020;9:F1000.
6. Helbig I, Heinzen EL, Mefford HC; ILAE Genetics commission. Primer part 1-The building blocks of epilepsy genetics. *Epilepsia* 2016;57:861-868.

7. Helbig I, Heinzen EL, Mefford HC; International League Against Epilepsy Genetics Commission. Genetic literacy series: Primer part 2-Paradigm shifts in epilepsy genetics. *Epilepsia* 2018;59:1138-1147.
8. International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genetic determinants of common epilepsies: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol* 2014;13:893-903.
9. İşeri S, Bebek N. Klinik Nörogenetik. İTF Nöroloji Eds. Öge E, Baykan B, Bilgiç B. <http://www.itfnoroloji.org/norogenetik/norogenetik.htm>
10. Niestroj LM, Perez-Palma E, Howrigan DP, et al; Epi25 Collaborative. Epilepsy subtype-specific copy number burden observed in a genome-wide study of 17 458 subjects. *Brain* 2020;143:2106-2118.
11. Mantegazza M, Rusconi R, Scalmani P, Avanzini G, Franceschetti S. Epileptogenic ion channel mutations: from bedside to bench and, hopefully, back again. *Epilepsy Res* 2010;92:1-29.
12. Minardi R, Licchetta L, Baroni MC, et al. Whole-exome sequencing in adult patients with developmental and epileptic encephalopathy: It is never too late. *Clin Genet* 2020;98:477-485.
13. Myers CT, Mefford HC. Advancing epilepsy genetics in the genomic era. *Genome Med* 2015;7:91.
14. Myers CT, Mefford HC. Genetic investigations of the epileptic encephalopathies: Recent advances. *Prog Brain Res* 2016;226:35-60.
15. Ottman R, Hirose S, Jain S, et al. Genetic testing in the epilepsies--report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia* 2010;51:655-570.
16. Perucca P, Bahlo M, Berkovic SF. The Genetics of Epilepsy. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2020;21:205-230.
17. Perucca P, Perucca E. Identifying mutations in epilepsy genes: Impact on treatment selection. *Epilepsy Res* 2019;152:18-30.
18. Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, et al.; NDD Exome Scoping Review Work Group. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med* 2019;21:2413-2421.
19. The International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. *Nat Commun* 2018;9:5269.

Yeni Tanı Almış Epilepsi Hastasına Yaklaşım

Doç. Dr. Günay Gül*, Prof. Dr. Candan Gürses**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Epilepsi tanısı almış hastanın takibinde 3 temel hedef vardır; nöbetleri kontrol altına almak, yan etkilerden kaçınmak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir.

Optimal tedavi planı için hastanın nöbet tipi/tiplerini, nöbetlerin şiddet ve sıklığını belirlemek, tedavi yan etkilerinin farkında olmak ve hastalıkla ilişkili psiko-sosyal problemleri değerlendirmek gereklidir.

Nöbet önleyici ilaçlar (NÖİ), epilepsi tanısından emin olduğunda başlanmalıdır. Nöbet önleyici ilaç başlama kararı, eğer uygunsa hasta birey, ailesi ve uzman doktor arasında tedavinin risk ve yararları tam olarak tartışılarak alınmalıdır. Risk-fayda oranı tam olarak bilgilendirildikten sonra bile bazı hasta ve ailelerin NÖİ almayı kabul etmeyebilecekleri de bilinmelidir. Genel eğilim NÖİ tedavisinin 2. nöbetten sonra başlanması yönündedir. İki tetiklenmemiş (*unprovoked*) nöbetten sonra yeni bir nöbet geçirme riski takip eden 4 yıl içinde %73 olarak bulunmuştur.

NÖİ'lerin ilk nöbetten sonra başlanması aşağıdaki durumlarda:

- Hastada nörolojik defisit varsa,
- Elektroensefalogramde patolojik bulgular varsa,
- Hasta ve/veya ailesi ikinci nöbet riskini göze almak istemiyorsa,
- Magnetik rezonans görüntülemeye yapısal lezyon varsa düşünülmelidir.

Tedavinin hedefi yan etkiler olmaksızın nöbetsizlik halini sağlamaktır, bazen yan etki nöbetin kendisinden daha fazla negatif etki yaratmaktadır. Tedavi kararı verilen kişide en iyi nöbet kontrolünü oluşturacak ve en iyi tolere edilecek ilacı öngörmek sıklıkla zordur. Yeni başlayan epilepside monoterapi için kabul edilmiş olan pek çok NÖİ olması nedeniyle ilk tercih edilecek ilaçta zorlanılabilir. Tedavi planı yapılırken kişiye özgü yaklaşım benimsenmeli ve şu faktörler değerlendirilerek NÖİ seçilmelidir:

- Hastanın yaşı,
- Cinsiyeti,
- Nöbet tipi,

- Epilepsi sendromu,
- Eşlik eden komorbiditeler ve kullanılan diğer ilaçlar,
- Hayat tarzı ve tercihleri,
- Ayrıca; ilaç farmakokinetiği iyi bilinmelidir.

Tedavi planını yaparken ilk basamak hastanın nöbet tipi/tiplerini ve sendromunu belirlemektir, ILAE sınıflaması kullanarak yapılır (Tablo 1). Nöbet tipi ve epilepsi sendromu laboratuvar, nörofizyoloji ve radyoloji sonuçlarının desteğiyle primer olarak klinik özelliklerle belirlenir. Nöbet tipi seçilecek NÖİ'yi belirlemede önemlidir.

Tablo 1. Nöbet sınıflaması	
Jeneralize başlangıçlı nöbetler	
Motor	Non-motor (absans)
Tonik-klonik Klonik Tonik Miyoklonik Miyoklonik-tonik-klonik Miyoklonik-tonik Atonik Epileptik spazm	Tipik Atipik Miyoklonik Göz kapağı miyoklonisi
Fokal başlangıçlı nöbetler	
Motor	Non-motor
Farkındalık korunmuş Farkındalık bozulmuş Farkındalığın bilinmediği Otomatizm Atonik Klonik Epileptik spazm Hiperkinetik Miyoklonik Tonik Fokal başlayan bilateral Tonik-klonik	Farkındalık korunmuş Farkındalık bozulmuş Farkındalığın bilinmediği Otomatizm Duraklama Kognitif Emosyonel Duysal Fokal başlayan bilateral Tonik-klonik
Başlangıcı bilinmeyen	
Motor	Non-motor
Tonik-klonik Epileptik spazm	Duraklama
Sınıflandırılmayan	

Çalışmalar yeni tanı almış epilepsili hastalarda ilk denenen NÖİ ile yaklaşık %40-50 oranında nöbetsizliğin sağlandığını göstermiştir. Bir kez nöbetsizlik sağlandıktan sonra hasta yan etki varlığında bile tedaviyi değiştirmeye gönüllü olmayabilir. Hasta veya doktor ilaç değiştirerek nöbet tekrarı riskini göze almak istemeyebilir ve hasta yıllarca aynı NÖİ ile kalabilir. Bu nedenle başlangıç tedavisi kararı kritiktir.

Epilepsi Sendromu

İlk değerlendirilmesi gereken konudur. Nöbet kontrolü tedavinin öncelikli amacıdır ve pek çok NÖİ belirli tip epilepsileri tedavi ederken diğerlerinde etkisiz kalabilir. Yeni başlayan epilepsili bir hastada NÖİ seçerken fokal ve jeneralize epilepsi sendromunu ayırt etmek önemlidir. Dar spektrumlu NÖİ'lerin çoğu lokalizasyonla ilişkili veya fokal epilepsilerde etkiliyken geniş spektrumlu ajanlar fokal ve jeneralize epilepsi sendromlarının her ikisini de tedavi eder (Tablo 2).

Tablo 2. Nöbet önleyici ilaçların terapötik spektrumu

Geniş spektrumlu NÖİ'ler (fokal ve jeneralize başlangıçlı nöbetlerin her ikisine etkili)	Dar spektrumlu NÖİ'ler (fokal nöbetlere etkili)	Dar spektrumlu NÖİ (sadece absans nöbetlere etkili)
Brivasetam	Karbamazepin*	Etosüksimid*
Klobazam*	Senobamat	
Felbamat	Eslikarbazepin	
Lamotirijin*	Gabapentin*	
Levetirasetam*	Lakozamid*	
Perampanel	Okskarbazepin*	
Rufinamid	Fenobarbital*	
Topiramet*	Fenitoin*	
Valproat*	Pregabalin*	
Zonisamid*	Pirimidon*	
	Stiropentol	
	Tiagabin	
	Vigabatrin*	

*Türkiye'de temin edilebilen ilaçlar, NÖİ: Nöbet önleyici ilaçlar

Fokal epilepsileri tedavi eden dar spektrumlu NÖİ'ler: Karbamazepin (CBZ), okskarbazepin (OXC), gabapentin (GBP), pregabalin (PGB), tiagabin ve eslikarbazepin (ESL), senobamat (CNB).

Bu ilaçların birçoğu miyokloni ve absans gibi bazı jeneralize nöbetleri kötüleştirebilir (Tablo 3). Vigabatrin (VGB) dar spektrumlu olmakla birlikte infantil spazmların tedavisinde çok etkilidir. Genetik geçişli jeneralize epilepsi sendromlarını tedavi eden dar spektrumlu ajanlar rufinamid (özellikle; Lennox-Gastaut sendromundaki atonik nöbetler için) ve etosüksimidir (özellikle; absans nöbetleri için). Bunlar fokal epilepsi durumlarında tipik olarak kullanılmazlar.

Tablo 3. Nöbet önleyici ilaçlarla jeneralize tipteki nöbetlerin potansiyel olarak kötüleşmesi

Nöbet tipi	Nöbetler tetiklenir veya kötüleşir*
Çocuk ve erişkinde jeneralize başlangıçlı tonik-klonik nöbetler	Fenitoin, karbamazepin
Çocuklarda absans nöbetler	Fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin, tiagabin, vigabatrin
Absans ve miyoklonik nöbetler ve juvenil miyoklonik epilepsisi olan bazı olgularda jeneralize başlangıçlı tonik-klonik nöbetler	Fenitoin, gabapentin, karbamazepin, lamotrijin**, okskarbazepin, tiagabin, vigabatrin
*Bazı düşük delil kalitesi olan yazılarda bildirilmiştir, **sadece miyoklonik nöbetlerde, diğer jeneralize epilepsi sendromlarında da bildirilmiştir	

Fokal ve Jeneralize Epilepsilerin Her İkisine de Uygun Olan Geniş Spektrumlu NÖİ'ler

Levetirasetam (LEV), lamotrijin (LTG), topiramet (TPM), felbamat, zonisamid (ZNS), valproik asit (VPA), perampanel (PER).

LEV miyoklonik nöbetlerde daha etkilidir. LTG bazen miyoklonik nöbetleri artırabilir fakat tonik-klonik nöbetlerde etkili olabilir. Absans nöbetlerinin kontrolünde VPA ve etosüksimid LTG'den üstündür. Tüm jeneralize nöbetlerde VPA LTG'den üstündür. Fenobarbital (PB) ve fenitoin (PHT) geniş spektrumlu olarak değerlendirilmekle birlikte absans nöbetlerini tetikleyebilir veya etkisiz kalabilirler. Ayrıca Lennox-Gastaut sendromu ve miyoklonik nöbetlerde kötüleşme görülmüştür. Fokal nöbetlerin kontrolünde CBZ VPA'dan üstündür fakat jeneralize tonik klonik nöbetlere ilerleyen fokal nöbetlerin kontrolünde birbirine eşit. PER daha önce fokal nöbetler üzerine bilinen etkinliğine ek olarak jeneralize tonik klonik nöbetlerin tedavisinde de çok etkili bulunmuştur. Bazı yeni NÖİ'ler [örneğin; lakozamid (LCM), ezogabine (EZG)], CNB sadece fokal epilepsiler için test edilmiştir ve spektrumları henüz bilinmemektedir.

Çalışmalar tanı konulma aşamasında fokal ya da jeneralize sınıflamasının ancak yarısında yapılabildiğini göstermiştir, kesin ayırım yapılamamışsa geniş spektrumlu bir NÖİ seçmek uygundur.

İlaça Başlama/Dozaj

Tedaviye tek ilaçla başlanmalı (monoterapi) ve kademeli olarak maksimum tolere edilebilen ve/veya optimal nöbet kontrolü sağlanan doza kadar artırılmalıdır (düşük dozla başla ve yavaş artır).

İlk seçenek NÖİ optimal dozlarda kullanılırken nöbetler devam ediyorsa epilepsi tanısı ciddi olarak yeniden gözden geçirilmelidir.

Mümkünse monoterapi tercih edilmeli ve eğer ilk ilaç etkili olmazsa ikinci ilaçla monoterapi önerilmektedir. Eğer başlanan NÖİ yan etki yapar ya da nöbetler devam ederse ikinci ilaç başlanmalı (ilk seçeneklerden bir başka ilaç veya ikinci seçeneklerden biri); tolere edilebilen maksimum doza yavaşça çıkıldıktan sonra ilk ilaç yavaşça kesilebilir. Eğer ikinci ilaç da yardımcı

olmazsa, yan etki ve etkiler gözetilerek, bir başka ilaç başlanmadan ya ilk başlanan ya da ikinci başlanan ilaç kesilebilir. Kombine ilaç tedavisi, yalnızca, monoterapi denemesinde nöbetsizlik durumu sağlanamazsa tavsiye edilmektedir. Kombine tedavide ilk NÖİ'den farklı etki mekanizması (Tablo 4) ve farklı yan etki profili olan (Tablo 5) NÖİ tercih edilmelidir.

(Bu konu 9. bölümde ayrıntılı yer almaktadır).

Kombine tedavi de tatmin edici sonuç vermezse, ilaç rejimi, mono veya kombine tedavi biçiminde, etkinlik ve yan etkiler hasta tarafından kabul edilebilir düzeyde olacak şekilde yeniden değiştirilir.

Tablo 4. Nöbet önleyici ilaçların etkilerinin ortak mekanizmaları

İlaç	Na+ kanalı	Ca+ kanalı	K+ kanalı	İnhibitör transmisyon	Eksitator transmisyon	SV2A bağlanması
Benzodiazepin				+++		
Brivarasetam						+++
Eslikarbazepin						
Etosüksimid						
Felbamat						
Fenobarbital		+		+++	+	
Fenitoin	+++	+				
Gabapentin						
Kannabidiol				++		
Karbamazepin	+++	+				
Klobazam				+++		
Lakozamid	+++					
Lamotrijin	+++	+				
Levetirasetam		+	+	+	+	+++
Okskarbazepin	+++	+	+			
Perampanel					+++	
Pregabalin		++		++		
Primidon		+		+++		
Rufinamid	+++					
Senobamat	++			+		
Stiripentol				+++		
Tiagabin				+++		
Topiramet	++	++		++	++	
Valproat	+	+		++	+	
Vigabatrin				+++		
Zonisamid	++	++				

Tablo 5. Nöbet önleyici ilaçların sık görülen yan etkileri

İlaç	Sistemik yan etkileri	Nörolojik yan etkileri
Brivarasetam	Bulantı, kusma, kabızlık, yorgunluk	Baş ağrısı, somnolans, "dizziness", ataksi, koordinasyon bozukluğu, nistagmus
Eslikarbazepin	Bulantı, kusma, diyare, yorgunluk, hiponatremi, döküntü	"Dizziness", baş dönmesi, baş ağrısı, diplopi, vertigo, ataksi, dikkat bozukluğu, bulanık görme, tremor
Etosüksimid	Bulantı, kusma	Uyku bozukluğu, baş dönmesi, hiperaktivite
Felbamat	Bulantı, kusma, anoreksia, kilo kaybı	İnsomnia, "dizziness", baş ağrısı, ataksi
Fenobarbital	Bulantı, döküntü	Uyku siklusu değişikliği, sedasyon, letarji, davranış değişikliği, hiperaktivite, ataksi, tolerans, bağımlılık
Fenitoin	Diş eti hiperplazisi, döküntü	Konfüzyon, konuşmada yavaşlama, diplopi, ataksi
Gabapentin	Nadir	Somnolans, "dizziness", ataksi
Kannabidiol	Anemi, iştah azalması, diyare, enfeksiyon, doza bağlı KCFT yükselme, döküntü, yorgunluk	SSS depresyonu (örneğin; baş dönmesi, letarji, sedasyon) insomnia, uyku bozukluğu
Karbamazepin	Bulantı, kusma, diyare, yorgunluk, hiponatremi, döküntü, kaşıntı	Baş dönmesi, "dizziness", çift ve bulanık görme,
Klobazam	Tükrük artışı, bulantı, kusma, kabızlık	Somnolans, agresyon, irritabilite, ataksi, insomnia
Lakozamid	Bulantı, kusma, yorgunluk	Ataksi, "dizziness", ajitasyon, anksiyete, irritabilite, depresyon
Lamotrijin	Döküntü, bulantı	"Dizziness", tremor, diplopi
Levetirasetam	Yorgunluk, enfeksiyon	Somnolans, "dizziness", ajitasyon, anksiyete, irritabilite, depresyon
Okskarbazepin	Bulantı, kusma, hiponatremi	Sedasyon, baş ağrısı, "dizziness", vertigo, ataksi, diplopi
Perampanel	Kilo alımı, yorgunluk, bulantı	"Dizziness", somnolans, irritabilite, yürüme bozukluğu, düşmeler, agresyon, duyu durum değişikliği
Pregabalin	Kilo alımı, periferik ödem, ağız kuruluğu	"Dizziness", somnolans, ataksi, tremor
Primidon	Bulantı, döküntü	Uyku siklusu değişikliği, sedasyon, letarji, davranış değişikliği, hiperaktivite, ataksi, tolerans, bağımlılık
Rufinamid	Bulantı, kusma, yorgunluk	"Dizziness", somnolans, baş ağrısı
Senobamat	Yorgunluk	Somnolans, "dizziness", baş ağrısı, diplopi
Stiripentol	Bulantı, iştah azalması, kilo kaybı	Somnolans, ajitasyon, ataksi, hipotoni, tremor, disartri, insomnia

Tablo 5. Devamı

İlaç	Sistemik yan etkileri	Nörolojik yan etkileri
Tiagabin	Abdominal ağrı, bulantı, enerji kaybı	"Dizziness", somnolans, sinirlilik, tremor, konsantrasyonda zorluk
Topiramet	Kilo kaybı, parestezi, yorgunluk	Sinirlilik, konsantrasyonda zorluk, konfüzyon, depresyon, anoreksia, konuşma bozukluğu, anksiyete, duygudurum bozukluğu, tremor
Valproat	Kilo alımı, bulantı, kusma, saç dökülmesi, kolay morarma	Tremor, "dizziness"
Vigabatrin	Görme kaybı, yorgunluk	Tremor, "dizziness"
Zonisamid	Bulantı, anoreksia	Somnolans, "dizziness", ataksi, konfüzyon, konsantrasyonda zorluk, depresyon

SSS: Santral sinir sistemi, KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri

Yeni tanı almış hastalar seçilen ilaç terapötik düzeylere ulaşana kadar yeni bir nöbet açısından risk altındadır. Bu hızla titre edilen veya terapötik dozlarda başlanabilen ilaçlar için bir avantaj sağlar. Bazı NÖİ'ler, LTG, TPM ve ZNS gibi, tipik olarak uzun titrasyon gerektirir ve bazı hastalarda kullanımlarını kısıtlayabilir. CBZ tipik olarak 1-2 haftada titre edilebilir. OXC, ESL, LCM, LEV, GBP ve PGB'ye terapötik dozlarda başlanabilir fakat yavaş titre edildiklerinde daha iyi tolere edildikleri gösterilmiştir.

Güvenilirlik ve Tolerabilite

Geniş ve dar spektrumlu kategorisinde olan pek çok NÖİ "birinci basamak" olarak değerlendirilir. Yeni tanı almış epilepsili hastaların nöbetleri kronik hastalara göre tedaviye daha iyi yanıtılır. Pek çok etkili ilaç olduğu için bu hastalar güvenli ve iyi tolere edilen bir ilaçla tedavi edilmelidir.

Daha eski NÖİ'ler genellikle güvenli olmakla birlikte karaciğer yetmezliği, aplastik anemi, ciddi alerjik reaksiyonlar gibi yaşamı tehdit eden yan etki riskleri de vardır. Ayrıca uzun süreli kullanımlarında dış eti hiperplazisi, nöropati, konnektif doku hastalığı ve osteopeni gibi yan etkiler yapabilirler.

Yeni NÖİ'ler içinde VGB'nin kalıcı görme alanı defekti yapabilmesi dışında uzun süreli kullanıma bağlı bildirilmiş majör bir yan etki yoktur. Yeni NÖİ'ler eskilere göre daha iyi tolere edilebilmektedir.

Başka Komorbid/Medikal Durumu Olan Hastalarda NÖİ Seçimi

Hipersensitivite: Daha önce NÖİ'lere veya başka bir ajana karşı döküntü/hipersensitivite öyküsü olan hastalarda böyle bir reaksiyon oluşturmayacak ilaç seçilmelidir. LTG bu hastalar için optimal bir seçenek olmayabilir. PB, CBZ ve PHT arasında çapraz duyarlılık olduğu akılda tutulmalıdır. LEV, GBP, PGB ve VPA düşük hipersensitivite riskine sahiptir ve iyi bir seçenek olabilirler.

Kilo: VPA, GBP, PGB ve CBZ gibi kilo artışı yapan ilaçlar obez hastalarda optimal bir seçenek değildir. TPM ve ZNS gibi kilo kaybettiren ilaçlar bu grup hastalarda tercih edilebilir fakat çok zayıf ve yeme bozukluğu olanlarda kaçınılmalıdır.

Böbrek taşı: TPM ve ZNS taş oluşumu için yatkınlık yaratırlar. Böbrek taşı öyküsü olan hastalarda özel bir neden yoksa kullanımlarından kaçınılmalıdır.

Karaciğer Enzim İndüksiyonu

Birçok eski jenerasyon NÖİ sitokrom P450 sistemi üzerinden karaciğer metabolizmasında değişikliğe neden olmaktadır. PHT, CBZ, PB ve PRM güçlü karaciğer enzim indükleyicisidir. Daha yeni jenerasyon NÖİ'lerin karaciğer enzim indükleyici özelliği ya yoktur ya da sadece minimal indükleyici bir etkisi vardır. İndüklenme yarı-ömürde kısaltmaya neden olduğundan daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bilinen eşzamanlı ilaç kullanımı ve komorbiditeleri olan hastalarda yeni bir NÖİ başlarken bu husus göz önünde tutulmalıdır.

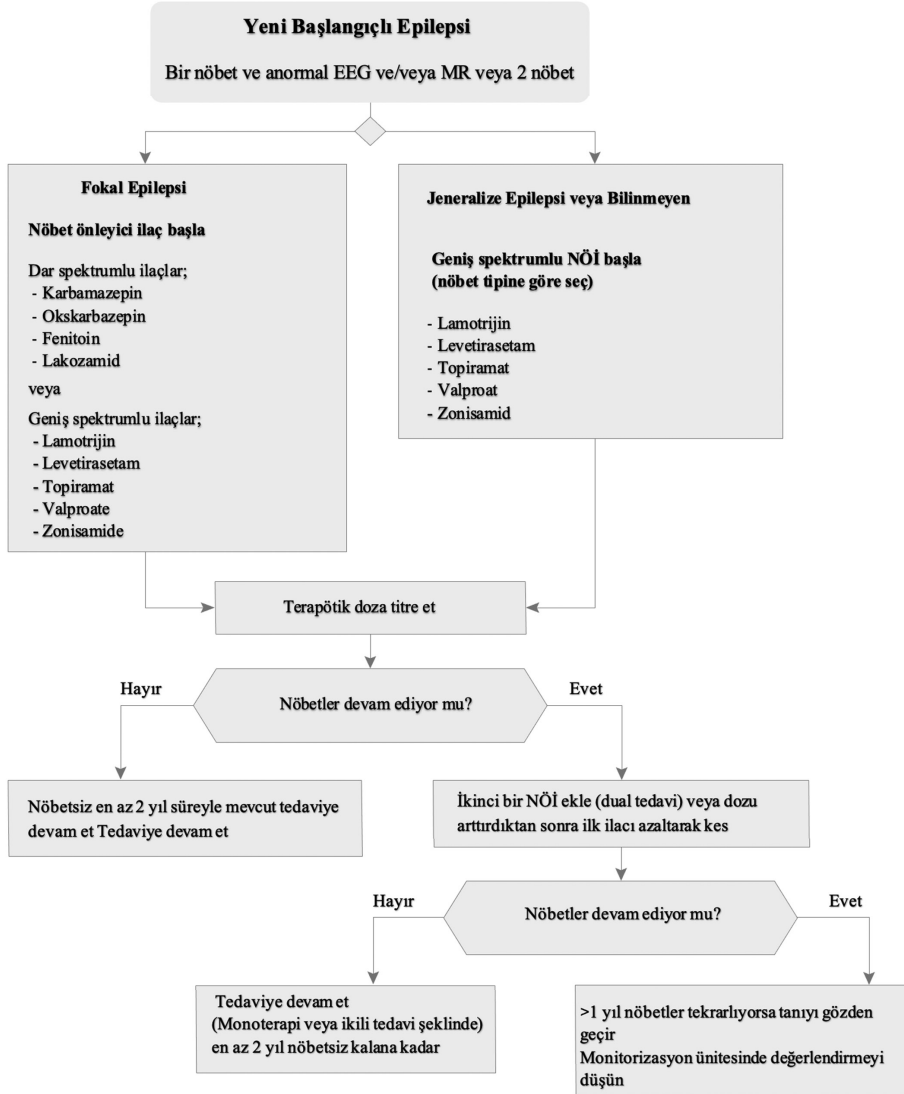
Tedavi başladıktan sonra düzenli takiplerle hasta izlenmelidir. Nöbet sıklığı ve ilaç yan etkileri açısından sorgulanmalıdır. Takiplerde kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları açısından tetkikler planlanmalı ve ihtiyaç durumunda ilaç kan düzeyleri kontrol edilmelidir.

Özet ve Sonuçlar

İki ya da daha fazla sayıda geçirilen nöbet sonrası tedavi başlanmalıdır. Tedavinin amacı antiepileptik ilaçların belirgin yan etkisi olmaksızın nöbetlerin tam olarak kontrol altına alınabilmesidir. Epilepsi hastasında NÖİ seçimi dikkatle yapılmalı, NÖİ'lerin karşıt etkileri ve eğer varsa eşlik eden diğer hastalıklar ya da kullanılan ilaçlar da göz önüne alınarak nöbet ya da sendrom tipine uygun ilaç seçilmelidir (Tablo 6, 7). Yeni başlangıçlı epilepsisi olan bir hastanın tedavisinde hekim birçok faktörü göz önünde bulundurarak en uygun NÖİ'yi seçmelidir. Bundan dolayı hekimin NÖİ'lerin etkinliğini ve yan etkilerini iyi bilmesi gerekmektedir.

Tedavide Genel Prensipler (Algoritma)

1. Tedaviye monoterapi ile başlanmalıdır.
2. Düşük dozla başlayıp, kademeli doz artışı yapılmalıdır.
3. Günlük aktiviteleri engellemeyecek şekilde günlük 2 doz verilebilen uzun etkili formlar tercih edilmelidir.
4. İlaç uyumuna dikkat edilmelidir.
5. Nöbetlerin tekrarladığı olgularda ilaç dozu maksimum farmakolojik doza ya da maksimum tolere edilebilecek doza kadar çıkılmalıdır.
6. Yanıt alınamayan olgularda diğer alternatif ilaca geçilmelidir.
7. İlaç değişimi sonrası ilk ilaca yanıt alınamayan olguların ancak %20'sinde nöbetlerin kontrol altına alınabileceği akılda tutulmalıdır.
8. Tedaviye yanıt alınamayan olgularda; tedaviye uyum, ilaç düzeyleri, ilaç etkileşimleri, araya giren nöbeti tetikleyebilecek diğer faktörler araştırılmalı, gerekirse tanı tekrar gözden geçirilmeli, progresif nörolojik hastalıklar dışlanmalıdır.



Algoritma. Yeni tanı almış epilepsi hastasında önerilen tedavi algoritması

JAMA. 2016;316:2657–2668. doi:10.1001/jama.2016.18625'den revize edilmiştir

EEG: Elektroensefalogram, MR: Manyetik rezonans, NÖİ: Nöbet önleyici ilaçlar

Tablo 6. Nöbet önleyici ilaçların etkili olduğu nöbet tipleri

Nöbet önleyici ilaç	Etkili olduğu nöbet tipi
Benzodiazepinler	Geniş spektrum
Etosüksimid	Absans
Felbamat	Geniş spektrum
Fenitoin	Fokal, jeneralize tonik-klonik
Fenobarbital	Fokal, jeneralize tonik-klonik
Gabapentin	Fokal, jeneralize tonik-klonik
Karbamazepin	Fokal, jeneralize tonik-klonik
Lakozamid	Fokal
Lamotrijin	Fokal, jeneralize tonik-klonik, absans
Levetirasetam	Fokal, jeneralize tonik-klonik, miyoklonik
Okskarbazepin	Fokal, jeneralize tonik-klonik
Senobamat	Fokal
Tiagabin	Fokal
Topiramat	Geniş spektrum
Valproat	Geniş spektrum
Vigabatrin	Fokal, epileptik spazm
Zonizamid	Fokal, jeneralize tonik-klonik, miyoklonik

Tablo 7. Nöbet önleyici ilaçların etkili olduğu epilepsi sendromları

Epilepsi sendromu	İlk sıra NÖİ	İkinci sıra NÖİ	Diğer NÖİ	Kullanılmaması gereken NÖİ
Çocukluk çağıının absans epilepsisi	Etosuksimid Valproat Lamotrijin	Levetirasetam Topiramat		Karbamazepin Okskarbazepin Fenitoin <i>Tiagabin</i> Vigabatrin
Juvenil absans epilepsi	Valproat Lamotrijin	Levetirasetam Topiramat		Karbamazepin Okskarbazepin Fenitoin <i>Tiagabin</i> Vigabatrin
Juvenil miyoklonik epilepsi	Valproat Lamotrijin Levetirasetam* (*monoterapi endikasyonu ülkemizde yoktur)	<i>Klobazam</i> Klonazepam Topiramat Fenobarbital	Asetazolamid Primidon Zonisamid	Karbamazepin Okskarbazepin Fenitoin <i>Tiagabin</i> Vigabatrin Gabapentin
Jeneralize tonik-klonik nöbetler (yalnız)	Valproat Lamotrijin Karbamazepin (nöbetleri artırabileceği de unutulmamalı) Topiramat	Levetirasetam	Asetazolamid	<i>Tiagabin</i> Vigabatrin

Tablo 7. Nöbet önleyici ilaçların etkili olduğu epilepsi sendromları

Epilepsi sendromu	İlk sıra AEİ	İkinci sıra AEİ	Diğer AEİ	Kullanılmaması gereken AEİ
Sentro-temporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi	Karbamazepin Lamotrijin Okskarbazepin Valproat	Levetirasetam Topiramat Fenobarbital	Sultiam	
Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi	Karbamazepin Lamotrijin Okskarbazepin Valproat	Levetirasetam Topiramat Fenobarbital		
Fokal epilepsiler semptomatik, kriptojenik (1981-1989 ILAE sınıflaması)	Karbamazepin Lamotrijin Okskarbazepin Valproat Topiramat Levetirasetam	<i>Klobazam</i> Gabapentin Fenitoin <i>Tiagabin</i> Zonizamid	Asetazolamid, Klonazepam, Fenobarbital Pirimidon	
Infantil spazm (1981-1989 ILAE sınıflaması)	Steroid Vigabatrin Valproat	<i>Klobazam</i> Klonazepam Topiramat Lamotrijin Zonizamid		Karbamazepin Okskarbazepin

Okuma Önerileri

1. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology* 2002;58(Suppl 5):S2-8.
2. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ; Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007;68:402-408.
3. Epilepsi Rehberi (Epilepsi Çalışma Grubu). Türk Nöroloji Derneği; 2015.
4. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58:531-542.
5. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia* 2017;58:522-530.
6. Gavvala JR, Schuele SU. New-onset seizure in adults and adolescents: A review. *JAMA* 2016;316:2657-2668.
7. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al; ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54:551-563.
8. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998;338:429-434.
9. *JAMA*. 2016;316:2657-2668. doi:10.1001/jama.2016.18625.
10. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs* 2006;66:1817-1829.
11. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001;42:1255-1260.
12. Lüders HO, Turnbull J, Kaffashi F. Are the dichotomies generalized versus focal epilepsies and idiopathic versus symptomatic epilepsies still valid in modern epileptology? *Epilepsia* 2009;50:1336-1343.

13. Perucca P, Jacoby A, Marson AG, et al. Adverse antiepileptic drug effects in new-onset seizures: a case-control study. *Neurology* 2011;76:273-279.
14. Schachter SC. Update in the treatment of epilepsy. *Compr Ther* 1995;21:473-479.
15. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia* 2017;58:512-521.

Anti-Nöbet İlaçlar-Etkinlik, Yan Etki ve İlaç-İlaç Etkileşimleri

Prof. Dr. Kezban Aslan Kara*, Prof. Dr. Hacer Bozdemir*

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Giriş

Epilepsi hastalığı tüm dünyada yaklaşık 60 milyon insanı, toplumun %1'ini etkileyen kronik bir hastalıktır, tedavi yöntemi halen semptomatik olup, küratif, önleyici nitelikte değildir. Epilepsi etiyolojik açıdan kompleks bir gruptur, her yaş grubunu etkilemekle birlikte hastalığın kognitif, psikolojik ve sosyal sonuçları bulunmaktadır.

Anti-epileptik ilaçlar (AEİ) epileptik nöbetlerin oluşumunu, yayılmasını ve şiddetini baskılar veya önler. AEİ'ler sadece konvülsyonlar ile ortaya çıkan nöbetleri değil, konvülsif olmayan nöbetlerin de tedavisinde kullanıldığı için eski "AEİ" terminolojisinin, yerini "anti-nöbet ilaçlara (ANI)" bırakması önerilmiştir.

Tarihsel açıdan ANİ 3 gruba ayrılır, 1. grup ya da 1. jenerasyon ilaçlar, 1857-1958 yılları arasında kullanılmaya başlanmış ve bunların arasında; potasyum bromid, fenobarbital (PB) ve barbiturattan türetilmiş ilaçlar ile fenitoin (PHT), primidon, trimetadion ve etasüksimid adlı ilaçlar bulunmaktadır. İkinci jenerasyon ANİ'ler içinde; karbamazepin (KBZ), valproate (VPA) ve benzodiazepinler bulunmaktadır ve 1950-1975 tarihleri arasında marketlerde yerini almıştır. Üçüncü jenerasyon ilaçlar ise 1990 yıllarında kullanıma geçmiştir (Şekil 1) (Tablo 1).

Aşağıda ANİ'lerin jenerasyon sıralamalarına göre en sık kullanılanlar hakkında bilgi verilecektir. İlaçların farmakokinetik bilgileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

A. ANİ

1. PB: 1912 yılından beri kullanılmaktadır. Kimyasal yapısı 5-etil-5-phenylbarbituric asittir (ph:7,3).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından jeneralize tonik-klonik (JTK), fokal başlangıçlı epilepsi hastalarına her yaşta önerilmiştir. İngiltere'de ise absans epilepsi dışında tüm epilepsi tipleri için önerilmiştir.

Etki mekanizması: GABA inhibisyonunu artırarak; a: Postsinaptik GABA_A reseptör ilişkili klor kanallarını açık tutarak b: Konsantrasyon bağımlı kalsiyum bağımlı aksiyon potansiyel azaltarak etki eder.

Farmakokinetiği: Biyoyararlanımı (oral, im, rektal) >%90, Tmax 2-4 sa; <4 sa (im sonrası). Eliminasyon yarı ömrü erişkinlerde; 70-140 sa, çocuklarda; 100-200 sa'dır, 4 ana metaboliti vardır ve bunlar da aktif değillerdir. PB, otoindüksiyona sahip ANİ'dendir.

Tablo 1. Anti-nöbet ilaçların metabolizma özellikleri

	Protein bağlanma (%)	Renal atılım %	Hepatik metabolizma & rol alan enzim	Hepatik enzim indüksiyonu	Aktif metabolit
KBZ	75	<1	CYP3A4 (majör)	İndükler	Var
CLB	85-93	nk	CYP2C19,3A4		Var
LCM	<15	40	Belirlenmemiş	Etkisiz	Yok
LTG	55	<1	UGT1A4	İndükler	Yok
LEV	<10	66	Amidase	Etkisiz	Yok
ETX	0	20	CYP3A4 (majör), 2E1	Etkisiz	Yok
PB	20-60	20	Glukozidaz, vb.	İndükler	Yok
PHT	88-93	2	CYP2C9 (majör)	İndükler	Yok
PRM	20-30	0	CYP5	İndükler	Var
TMP	9-17	30	Belirlenmemiş	İndükler İnhibitor (başka bir enzim üzerinden)	Yok
VPA	5-15	<5	B-glukorinidasyon	Inhibitor	Var
VGB	0	>90	Yok	Etkisiz	Yok
ZNS	40-60	35	NAT2, CYP3A4	Etkisiz	Yok

KBZ: Karbamazepin, CLB: Klobazam, LCM: Lakozamid, LTG: Lamotigin, LEV: Levetirasetam, ETX: Etosüksimid, PB: Fenobarbital, PHT: Fenitoin, PRM: Primidone, TMP: Topiramet, VPA: Valproate, VGB: Vigabatrin, ZNS: Zonisamid

En sık görülen yan etkileri: Hipno sedatif yan etki ön plandadır, depresyon, hiperaktivite, iritabilite (özellikle çocuklarda), dizatri, ataksi, koordinasyon bozukluğu, nistagmus, kognitif bozukluk, kemik mineral dansitesinde bozulma diğer yan etkileridir. Hayati risk yaratan en ciddi yan etkiler içinde ise nadiren Steven-Johnson sendromu (SJS), eritema multiforme, toksik epidermal nekrolizis (TEN), hipersensitive reaksiyonları ve hepatik yetmezlik gözlenebilir.

İlaç dozu: Erişkin için >12 yaş: 1,5-4 mg/kg/gündür.

2. PHT: 5,5-diphenyl-2,4-imidazolidinedione molekülün sodyum tuzu olan asidik moleküldür. FDA ve İngiltere'de monoterapi ve politerapi de her yaşta, tonik-klonik epilepside, fokal epilepside, status epileptikusta kullanılmasına onay verilmiştir. Bunun dışında absans epilepsi, miyoklonik jerkler, progresif miyoklonik epilepsiler ve diğer çocukluk çağı epileptik ensefalopatiler de kontrendikedir.

Etki mekanizması: Voltaj duyarlı Na kanal blokajı, daha nadir kalsiyum kanal inhibisyonu yaparak ve kalmudilin sistemini regüle ederek etki eder.

Farmakokinetiği: Oral biyoyaralanımı >%90, erişkinlerde Tmax 2-4 sa, çocuklarda 4-6 sa'dır. Kararlı serum düzeyi 2-4 günde ulaşılır. Yedi-22 sa'da elimine olur. Monoterapi sırasında %65'i böbrekten değişmeden atılır.

En sık görülen yan etkileri: PB'de görülen yan etkilerin hepsi PRM'de de beklenmelidir.

İlaç dozu: Doz yaşa bağlı olarak ayarlanmalıdır. Erişkin ve çocuk >8 yaş hastalarda 750-1.500 mg/gün (10-20 g/kg/gün).

4. Etosüksimid (ETX): 2-ethyl-2-methylsuccinimide derivativesidir. FDA ve İngiltere'de (UK SPC) absans epilepsi için onay almıştır.

Etki mekanizması: Bilinen tek bir mekanizması yoktur, hipotetik mekanizma ise talamik düşük voltajlı kalsiyum kanal (geçici ya da "ince" kanallar) tutmaktadır. Terapötik düzeyde bu kanalların sayısını ya da iletimlerini bloke ettiği gösterilmiştir. Ayrıca aktif olmayan sodyum akımlarını ve kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını (düşük voltajlı olmayan) inhibe etmektedir.

Farmakokinetiği: Her iki form için oral biyoyaralanımı >%90, Tmax yaklaşık olarak 1-4 sa, kararlı serum düzeyine erişkinlerde 8-12 günde ulaşılır. Yarılanma ömrü erişkinlerde 40-60 sa, çocuklarda 30-40 sa'dır.

En sık görülen yan etkileri: Abdominal kramp, bulantı, kusma, hıçkırık, baş ağrısı, sedasyon, yorgunluk, sersemliktir. Dozla ilişkili olarak hayati tehlike yaratan hematolojik yan etkileri gözlenebilir. Yine otoimmün hastalıklardan sistemik lupus eritematozus, SJS olguları gösterilmiştir.

İlaç dozu: Altı yaş ve üstü çocuk ve erişkinler için doz 500-1.500 mg/gün önerilmektedir.

5. KBZ: Kimyasal yapısı, 5H-dibenz[b,f]azepine-5-karboxamiddir. İngiltere ve FDA tarafından fokal ve jeneralize epilepsilerde kullanımı onaylanmıştır. Ayrıca trigeminal nevralji ile bipolar bozuklukta da Avrupa'da onaylanmıştır. Bununla birlikte JME, juvenil absans epilepsi ve epileptik ensefalopatilerde kontrendikedir.

Etki mekanizması: Voltaja duyarlı Na kanallarını bloke ederek etkili olur. Ayrıca L-tipi Ca kanalları, glutamat salınımını inhibe ederek, kısmen de orta düzeyde antikolinerjik etki göstererek anti-nöbet etki gösterir.

Farmakokinetiği: Oral biyoyaralanımı %75-80 arasındadır. Hızlı salınımlılar için Tmax 2-9 sa, çiğneme tabletleri için 0,5-4 sa'dır. Kararlı serum düzeyi erişkinlerde 2-4 günde gözlenir. Erişkinlerde yarılanma ömrü 18-55 sa, çocuklarda 3-32 sa'dır.

En sık görülen yan etkileri: SSS üzerine olan yan etkileri sıklıkla, voltaj-bağımlı Na kanallarını bloke ettikleri içindir. Sedasyon, konfüzyon, sersemlik, dengesizlik, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, bulanık görme, hiponatremi, döküntü ve hematolojik yan etkiler en çok bilinenlerdir. Hayati risk oluşturan kardiyak; ritim bozuklukları (A-V blok, bradikardi, aritmi), ağır alerjik reaksiyonlar, kemik iliği süpresyonu (nadiren aplastik anemi, vb.), uygunsuz antidiüretik hormon sendromu, vitamin K yetmezliği, nadiren psikiyatrik eksaserbasyonlar ile karşılaşılabılır.

İlaç dozu: Erişkinler ve >12 çocuk hastalarda: 800-1.200 mg/gün, daha küçük yaşlarda 30-40 mg/kg/gün önerilmektedir.

6. VPA: Molekül adı N-dipropylacetic asittir. Birçok molekülü sodyum türevi iken (sodyum valproate, magnezyum valproate, sodyum divalproat), valproik asit bir yağ asididir ve sıklıkla valproate olarak isimlendirilir.

Etki mekanizması: Kesin kabul edilmiş bir etki mekanizması yoktur. Mekanizmalar içinde; SSS'de GABA düzeyini artırır. Muhtemel 3 yol ile bu artış öngörülmektedir; a. GABA transaminaz inhibisyonu, b. suksinik semialdehid dehidrogenaz inhibisyonu, c. glutamik asit dekarboksilaz aktivitesini artırarak. İkinci yöntem voltaj duyarlı Na kanallarını bloke ederek ya da kalsiyum bağımlı potasyum iletimini aktive ederek devamlı repetitif yüksek frekanslı ateşlenmeleri azaltır. Üçüncü yöntem, SSS'de eksitator amino asit olan aspartat azaltarak. Dördüncü yöntem, hipokampal glutamat transporter-1 ekspresyonunu azaltarak.

Farmakokinetiği: Oral biyoyararlanımı >%90'ın altındadır. Sıvı ve hızlı salınımlı formlar için Tmax 1-2 sa, kararlı serum düzeyi 2-4 günde ulaşılmaktadır. İlacın yarılanma ömrü 12-16 sa'dır.

En sık görülen yan etkileri: 4-ene-valproik asid, VPA'nın embriyotoksik ve hepatotoksik yan etkilerinden sorumlu maddedir. En sık yan etkiler içinde; tremor, sersemlik, uykululuk, bilinç bozukluğu, ataksi, asteni, baş ağrısı, bulantı, kusma, anoreksi, konstipasyon, dispepsi, diyare, gastrointestinal distres, saç dökülmesi, hiperamonyokemi, hiperkarnitinemi, kemik dansitesinde azalma görülmektedir. Sıklıkla 2 yaş altı çocuklar olmak üzere, erişkinlerde nadiren gözlenen karaciğer yetmezliğine neden olabilecek hepatotoksite, bazen ağır ve hatta fatal olabiliyor. Nadiren fatal olabilen pankreatit, ensefalopati, ekstrapiramidal bulgular, kemik iliği süpresyonu, yüz ve ekstremitelerde ödem, enurezis noktürna, menstrual düzensizlik, polikistik over sendromu sayılabilir.

İlaç dozu: Erişkin dozu 500-2.500 mg/gün, çocuklarda >20 kg 20-30 mg/kg/gün, <20 kg 20-40 mg/kg/gün önerilmektedir.

7. Klonazepam (Clo): Benzodiazepin türevidir. FDA akinetik, absans, Lennox-Gastaut sendromu, miyoklonik nöbetler için endikasyon vermiştir.

Etki mekanizması: GABA_A ligand kapılı klor kanal komplekslerindeki benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak GABA'nın inhibitör etkisini artırmak ve GABA aracılı klorür kanallarının etkinliğini artırmaktır.

Farmakokinetiği: Oral biyoyararlanımı >%80 erişkinler için Tmax 1-4 sa, çocuklar için 5-7 gündür. Kararlı serum düzeyine 2-10 gün içinde ulaşılır. Erişkinlerde yarılanma ömrü 17-56 sa'dır.

En sık görülen yan etkileri: Sedasyon, yorgunluk, depresyon, sersemlik, ataksi, konuşma bozukluğu, nistagmus, unutkanlık, konfüzyon, hipereksitabilite, sinirlilik, ağız kuruluğu, nadiren impotans, libido kaybı, bulantı, gastrointestinal semptomlar, üriner inkontinanstır.

İlaç dozu: On iki yaş üstünde hastalarda: 4-10 mg/gündür.

8. Klobazam (CLB): FDA, Lennox-Gastaut sendromu için onay vermiştir. Avrupa'da ise katameniyal epilepside monoterapi olarak non-konvülfiz status epileptikus, parsiyel ve jeneralize epilepside ek tedavi olarak önerilmektedir.

Etki mekanizması: GABA_A ligand kapılı klor kanal komplekslerindeki benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak GABA'nın inhibitör etkisini artırarak GABA aracılı klorür kanallarının etkinliğini artırarak etki göstermektedir.

Farmakokinetiği: Oral biyoyararlanımı %95 üstünde, Tmax 1-3 sa, 2-7 günde kararlı serum düzeyine gelir. Erişkinlerde eliminasyon yarı ömrü 10-30 sa'dır, metabolitinde 36-46 sa'dır.

En sık görülen yan etkileri: Benzodiazepin grubu ilaçlarda görülen yan etkilerle aynıdır.

İlaç dozu: >12 yaş hastalarda 20-40 mg/gün, çocuklarda 0,4-1,0 mg/kg/gündür.

9. Vigabatrin (VGB): Kimyasal yapısı (±)-amino-hex-5-enoik asittir. Avrupa sağlık kuruluşu ve FDA tarafından özellikle infatil spazm için onay vermiştir. Ayrıca refrakter epilepsilerde, sekonder jeneralize olsun ya da olmasın parsiyel nöbetlerde onay almıştır. Absans epilepsi için kontraendikedir. İdiyopatik jeneralize epilepsileri agreve edebilir.

Etki mekanizması: GABA analogu olup, SSS'de GABA düzeyinin artmasına neden olmaktadır. Daha önemlisi, GABA transamaniza bağlanarak geri dönüşümsüz olarak enzimi inaktive eder.

Farmakokinetiği: Oral biyoyararlanımı %60-80, Tmax 1-2 sa, 1-2 gün içinde kararlı serum düzeyine ulaşır.

En sık görülen yan etkileri: Görme alanı defekti, nistagmus ve çift görmedir. Sedasyon, baş ağrısı, ataksi, kognitif -mental-davranışsal bozukluklardır. Bunların içinde özellikle çocuklarda ajitasyon, eksitasyon gibi davranışlar olabilir. Parastezi, bulantı, karın ağrısı, yorgunluk, ayrıca radyolojik inceleme sırasında geri dönüşümlü olabilen bazal ganlionlarda göze çarpan anormalliklere neden olabilmektedir. Nadiren statusa neden olabilecek kadar nöbet sıklığında artışa neden olabilmektedir. Anjiyoödem, ürtiker, halüsinasyon, retinal atrofi, optik nörit diğer ciddi yan etkileridir.

İlaç dozu: Çocuk ve erişkinlerde 1.000-3.000 mg/gündür. İnfantlarda 150-200 mg/kg/gündür.

10. Zonisamid (ZNS): Kimyasal yapısı 1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamidedir. İngiltere'de erişkinlerde parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetler için monoterapi olarak endikasyon almıştır. FDA ise ek tedavi endikasyonu vermiştir. Japonya'da ayrıca Parkinson hastalığı tedavisine onay verilmiştir.

Etki mekanizması: Çoklu mekanizma ile etki etmektedir. Bunlar içinde; a. T-tip Ca kanallarını bloke etme, b. aktivite-bağımlı Na kanallarının parsiyel bloke etme, c. K-ilişkili glutamat sekresyonunu inhibe etme, d. ekstrasellüler dopamin ve serotonin düzeylerini artırma, e. eksitatör amino asit taşıyıcı-1 artırma, f. GAT-1 salınımı azaltma, g. karbonik anhidraz inhibisyonu.

Farmakokinetiği: Oral biyoyararlanımı >%90, Tmax 2-5 sa, 10-15 gün içinde kararlı serum düzeyine gelir. Yarılanma ömrü 50-70 sa'dır. Enzim indükleyen ilaçlar ile 25-35 sa'dır.

En sık görülen yan etkileri: Sersemlik, yorgunluk, ataksi, psikomotor yavaşlama, davranışsal (ajitasyon, irritabilite, disfori vb.) ve psikiyatrik bozukluk (halüsinasyon, paranoya, psikoz), anoreksi, kusma, kilo kaybı, karın ağrısı, alerjik döküntü, terleme azlığı. Çok nadiren TEN gibi alerjik reaksiyona neden olabilir. Yine nadiren kan diskrazileri, hipertermi, nefrolitiazis, parastezi vb. yan etkiler gözlenir.

İlaç dozu: Erişkinlerde 100-600 mg/gün, çocuklarda 8 mg/kg/gündür.

11. Lamotrigin (LTG): Kimyasal yapısı 3,5-diamino-6[2,3-dichlorophenyl]-1,2,4-triazindir. FDA, 16 yaş üzerindeki çocuklara ve erişkinlerde parsiyel/fokal nöbetlerde primer ve sekonder JTK nöbet için endikasyon vermiş ancak Lennox-Gastaut sendromu ise ekleme tedavisi için onay vermiştir. LTG, miyoklonik nöbetleri ağırlaştırdığı için bu nöbet özellikleri bulunan sendroma sahip epilepsi hastalarında kullanılması kontraendikedir.

Etki mekanizması: Voltaj duyarlı Na kanal blokajı, voltaj duyarlı Na kanallarının açık formları ve alfa alt üniteleri ile etkileşime girer. Ayrıca glutamatin sentezini inhibe eder.

Farmakokinetiği: Oral biyoyararlanımı %95, Tmax 1-3 sa, kararlı serum düzeyi 3-7 gün içinde erişir. Yarılanma ömrü 15-35 sa'dır.

En sık görülen yan etkileri: Deri döküntüsü (~%10), baş ağrısı, çift görme, ataksi, bulantı, kusma, diyare, tremor, asteni, anksiyete, insomnia ya da uykululuk hali. En ciddi yan etkiler içinde SJS ve TEN görülmektedir. İlaç başlandıktan ilk 8 hafta içinde gözlenir. Nadiren de olsa hematolojik yan etkiler gözlenebilir. Tik, kore, aseptik menenjit, güneş ışığına hassasiyet (%20) diğer ciddi yan etkileridir.

İlaç dozu: Yaşa göre doz ayarlanır. >12 yaş çocuk ve erişkinlerde 100-200 mg/gün, ancak enzim indükleyen ilaç ile birlikte verildiğinde doz ayarlaması yapılması gerekmektedir. İki-12 yaş arası çocuklarda; monoterapi 2-8 mg/kg/gündür.

12. Topiramat (TMP): Fruktozun, d-enantiomerinden türetilmiştir. FDA tarafından primer jeneralize ile parsiyel/fokal ya da jeneralize epilepsi hastalarında, ≥2 yaş hastalarda ekleme tedavisi, ≥10 yaş hastalarda ise monoterapi endikasyonu vermiştir. Lennox-Gastaut sendromu hastalarına ise ekleme tedavi için onaylanmıştır.

Etki mekanizması: GABA aracılı inhibisyonu artırıyor, voltaj-bağımlı Na kanallarını inhibe eder, K kanal inetimini artırır, L-tipi yüksek voltajlı-kapılı Ca kanallarını inhibe eder, glutamat aracılı nörotransmitter eksitasyonunu azaltır, karbonik anhidraz inhibisyonu yapar.

Farmakokinetiği: Oral biyoyararlanımı >%80, Tmax: 2-4 sa, kararlı serum düzeyine 4-5 günde ulaşılır. Genelde enzim indükleyen ilaç almayan hastalarda TMP yoğun şekilde metabolize edilmez ve böbreklerden atılır. Yarılanma ömrü 20-30 sa'dır.

En sık görülen yan etkileri: Psikomotor yavaşlama en sık yan etkidir. Kognisyonda değişiklik, yorgunluk, verbal hafızada, lisanda bozulma, konuşmada bozulma en sık yakınma nedeni olabilir. Bununla birlikte anoreksi, bulantı, tat değişikliği, kilo kaybı, metabolik asidoz, terleme azlığı, sedasyon, asteni, ataksi, sinirlilik, bulanık ya da çift görme görülebilir. Hayati risk yaratan yan

etkileri içinde metabolik asidoz ve oligohidroz, hipertermi bulunmaktadır. Nadiren nefrolitiazis, parestezi, glokom gözlenebilir.

İlaç dozu: Erişkinde 100-400 mg/gündür.

13. Levetirasetam (LEV): FDA, ilacı 4 yaş ve üstü çocuklarda parsiyel/fokal ya da jeneralize, ≥ 6 yaş çocuklarda primer jeneralize epilepsi hastalığında, ≥ 12 yaş üstü JME ek tedavide onay vermiştir.

Etki mekanizması: Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Diğer ANİ'lerin etki gösterdiği Na, Ca ya da GABAerjik inhibisyon gibi etkileri yoktur. N-tipi Ca akımını inhibe ettiği, sinaptik ekositozdan sorumlu, sinaptik vezikül SV2A bağlandığı bilinmektedir.

Farmakokinetiği: Oral biyoyararlanımı $>95\%$, Tmax: 1-2 sa, kararlı serum düzeyi 1-2 günde gelişir. Erişkinlerde yarılanma ömrü 6-8 sa'dır. Verilen dozun $\%66$ 'sı değişmeden böbrekten atılır.

En sık görülen yan etkileri: Asteni, ataksi, dizziness, davranışsal bozukluk (sıklıkta çocuklarda; ajitasyon, anksiyete, agresyon, emosyonel labilite, depresyon). Çok nadiren hayati tehlihe yaratan karaciğer yetmezliği, yine intihar düşünceleri, psiko, kemik iliği süpresyonu sayılabilir.

İlaç dozu: Erişkinlerde 1.000-3.000 mg/gün, çocuklarda 30-40 mg/kg/gündür.

14. Lakozamid: Kimyasal formülü $C_{13}H_{18}N_2O_3$ dir. FDA tarafından 17 yaş üstünde tek yükleme doz uygulamasında, yine >17 parsiyel/fokal ya da jeneralize başlangıçlı epilepsi tanılı hastalarda onay verilmiştir.

Etki mekanizması: Voltaj-kapılı Na kanallarının yavaş inaktivasyonunu artırarak aşırı uyarılmış nöronal membranların stabilizasyonunu sağlar.

Farmakokinetiği: Oral biyoyararlanımı $\%100$ 'dür. Tmax: 1-2 sa'dır. Kararlı serum düzeyine 2-3 günde ulaşır. Sağlıklı erişkinlerde yarılanma ömrü 13 sa'dır. Uygulanan dozun $\%40$ 'ı böbreklerden değişmeden atılır.

En sık görülen yan etkileri: Baş ağrısı, sersemlik, denge ve koordinasyon bozukluğu, hafıza bozukluğu, somnolans, tremor, nistagmus, çift görme, bulanık görme, baş dönmesi, bulantı, kusma, kaşıntı, depresyon. Hayati tehlihe yaratan yan etkiler içinde PR uzaması, ailede 2. ya da 3. derece atriyoventriküler blok var ise hasta riskli grupta olabilir.

İlaç dozu: Erişkinlerde 200-400 mg/gündür.

B. Anti-Nöbet İlaçlar ve İlaç-İlaç Etkileşimleri

ANİ kendi içindeki etkileşimleri (Tablo 2), bununla birlikte ilaçların büyük bir kısmı karaciğer üzerinden metabolize edildiği için karaciğer metabolizması üzerinden etkileşen ilaçlar tablo halinde gösterilmiştir (Tablo 3). Diğer özel durumlar hakkında başlıklar halinde bilgi verilecek, daha ileri bilgi için ilgili kaynak verisine başvurulmasını öneririz.

Tablo 2. Anti-nöbet ilaçların etkileşimleri

	KBZ	CLB	LCM	LTG	LEV	ETX	PB	PHT	PRM	TMP	VPA	VGB	ZNS
KBZ	AI	CLB↓	↔	LTG↓	LEV↓	ESM↓	↔	PHT↑↓	PRM↓	TMP↓	VPA↓	↔	ZNS↓
CLB	KBZ↑	AI	NA	↔	↔	?	↔	PHT↑	PRM↑	PRM↑	VPA↑	NA	NA
LCM	↔	NA	-	↔	↔	NA	NA	↔	NA	↔	↔	NA	↔
LTG	↔	↔	↔	-	LEV↓	↔	↔	↔	↔	↔	VPA↓	NA	↔
LEV	↔	↔	↔	↔	-	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	NA
ETX	↔	NA	NA	↔	↔	-	↔	↔	PRM↑	NA	VPA↓	NA	NA
PB	KBZ↓	CLB↓	↔	LTG↓	LEV↓	ETX↓	AI	PHT↑↓	GBRE	TMP↓	VPA↓	↔	ZNS↓
PHT	KBZ↓	CLB↓	LCM↓	LTG↓	LEV↓	ETX↑	PB↑	AI	PRM↓	TMP↓	VPA↓	↔	ZNS↓
PRM	KBZ↓	?	?	LTG↓	↔	ETX↓	GBRE	↔	-	TMP↓	VPA↓	↔	ZNS↓
TMP	↔	↔	↔	↔	↔	NA	↔	PHT↑	↔	-	VPA↓	NA	NA
VPA	KBZ↑↓	↔	↔	LTG↑	↔	ESM↑↓	PB↑	PHT↓	-	TPM↓	-	↔	↔
VGB	KBZ↑↓	NA	NA	↔	↔	NA	↔	PHT↓	↔	NA	↔	-	NA
ZNS	?	?	NA	↔	NA	?	↔	↔	↔	NA	↔	NA	-

↑: Yükselir, ↓: Düşer, ↔: Aynı kalır, AI: Auto-indüksiyon, GBRE: Genellikle birlikte reçete edilmez, NA: Ön görülmeyen, ? : Bilinmeyen etki, KBZ:

Karbamazepin, CLB: Klobazam, LCM: Lakozam, LTG: Lamotrigin, LEV: Levetirasetam, ETX: Etosüksimid, PB: Fenobarbital, PHT: Fenitoin, PRM: Primidone,

TMP: Topiramet, VPA: Valproate, VGB: Vigabatrin, ZNS: Zonisamid, ESM: Etosüksimid

Tablo 3. Hepatik enzim indükleyici ANİ'lerin klinik olarak önemli etkileşimlere sahip olduğu ilaçlar	
İlaç kategorisi	İlaç adları
Antikoagulan ilaçlar	Dikoumarol, warfarin
Antidepresanlar	Amitriptilin, amoxapin, bupropion, klomipramin, desipramin, doxepin, imipramin, mianserin, nortriptilin, protriptilin, trimipramin
Antiepileptik ilaçlar	Karbamazepin, ethosuximit, felbamat, lamotrigin, fenitoin, tiagabin, topiramat, valproik asid, zonisamid
Antibiyotikler	Albendazol, doksisisiklin, griseofulvin, itakonazol, ketoconazole, mebendazole, metronidazole, voriconazole
Antineoplastikler	9-Aminoamfetetin, busulfan, siklofosamid, etoposid, ifosfamid, irinotesan, metotreksat, nitrozüre, pakliteksal, prokarbazin, tamoxifen, teniposid, thiotepa, topotekan, vinka alkaloidler, vinkristin
Antipsikotik ilaçlar	Klorpromazin, klozapin, haloperidol, risperidon, ketiapin
Antiviraller	Amprenavir, atazanavir, delavirdin, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, zidovudine
Benzodiazepinler	Alprazolam, Klonazepam, diazepam, lorazepam, midazolam
Kalsiyum kanal blokerleri	Amlodipin, bepridil, diltiazem, felodipin, isradipin, nisoldipin, nicardipin, nifedipin, nimodipin, nivaldipin, nitrendipin, verapamil
Kardiyovasküler ilaçlar	Amiodaron, atorvastatin, digoxin, disopiramid, lovastatin, procainamid, propranolol, metoprolol, timolol, kinidin, simvastatin
Kortikosteroidler	Kortison, betamethason, dexamethason, hidrokortizone, metilprednizolon, prednisolon, prednison, triamsinolon
İmmünosüpresanlar	Siklosporin, sirolimus, takrolimus
Oral kontraseptifler	Konjuge östrojenler, etinil estradiol, levonorgestrel, norethindrone
Diğer ilaçlar	Methadone, teofilin

İlaçların farmokinetik, farmodinamik ve metabolik yolları aynı dönemde aldıkları ilaçları da etkilemektedir. ANİ'lerin metabolize oldukları yere, proteine bağlanma oranlarına göre hem kendi içlerinde, hem diğer ilaçlar ile az ya da çok oranda etkileşime girebilmektedirler. Bazı ilaçların besinler ile birlikte alınması dahi biyoyaralanımı değiştirebilmektedir. ANİ'lerin başlıklar halinde anlatıldığı kesim dahil, Tablo 1'de atılım yerleri gösterilmektedir. KBZ, LTG, PG, PHT, PRM, TMP (bir yönü ile) hepatik enzimlerini indüklemektedir (Tablo 1). Bu şekli ile metabolizması karaciğerden olan ilaçların atımlarını, hatta kendi metabolizmalarını dahi artırabilmektedirler.

Oral kontraseptifler (OC) ile etkileşen ANİ bulunmaktadır. KBZ, OKZ, PB, PHT, PRM, OC'lerin metabolizmalarını artırır. Bu şekli ile OC'lerin etkinliği azalarak kontrasepsiyon yetersizliğine neden olmaktadır. Klonazepam, ethosüksimid, gabapentin, lakozamid, LTG, LEV, ZNS, VGB ise OC ile etkileşime girmiyorlar, CLB'nin OC ile etkileşimi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

C. Anti-Nöbet İlaçların Yan Etkileri

Primer fonksiyonları SSS üzerinde olan ilaçlar, onun işleyişinde de değiştirme özelliğine sahiptir. ANİ'lerin doza bağlı ve idiyosenkratik yan etkileri mevcuttur. En sık görülen yan etkileri doz bağımlı olanlardır ve yeterince yüksek dozda herkeste görülebilen, doz azaltıldığında düzelebilen yan etkilerdir. Diğer organları karaciğer, hematolojik sistem, kemik yapısı gibi sistem yan etkileri ve bunların yanında idiyosenkratik yan etki dediğimiz yan etkiler vardır. ANİ'ye maruz kalanların %1'den azında gözlenen idiyosenkratik yan etkiler, tetikleyici dozu aldıktan sonra doz azaltılsa da kontrol etmenin zor olduğu yan etkilerdir.

1. SSS yan etkileri: 1. jenerasyon ANİ'lerde yüksek dozlarda SSS yan etkileri ön plandadır. Sedasyon, kognitif yan etkiler, emosyonel değişiklikler, serebellar bulgular, ekstrapiramidal bulgular gözlenebilir.

2. Hematolojik yan etkiler: Özellikle 1. jenerasyon ANİ'lerin kemik iliği ve hematopoez üzerine yan etkileri görülmektedir. Tromositopeni, agranülositoz ya da aplastik anemi gibi ciddi hayatı tehdit edecek yan etkiler de gözlenebilmektedir (Tablo 4). Bu konuda en yüksek risk taşıyan ilaçlar sırası ile KBZ>PB>PHT>VPA olarak sıralanmaktadır. Ancak yeni jenerasyon ANİ'de de nadirde olsa hematolojik toksik etkilerin gözlenebileceği bilinmelidir.

3. Teratojenite: Başlı başına alınması ve tartışılması gereken bir konudur, burada sadece son verilere göre en fazla teratojen olan ilaçların sıralaması verilecektir. FDA, ilaçların teratojenik düzeylerini D, X ve N (sınıflandırmamış) olarak tanımlamıştır. Bu yönden bakıldığında KBZ, ETX, PHT, PRM, TMP, VPA ve PB ilaçları teratojenite açısından D grubunda iken, ETX, N grubunda sınıflandırılmıştır. LEV, LTG ve OKZ teratojenite açısından en düşük risk oranına sahiptir. Majör malformasyonlar, kognitif ve davranışsal açıdan VPA, TMX ve PB, PHT en yüksek risk oranına sahiptirler. VPA kognitif ve otizm spektrum bozukluğuna neden olması nedeni ile üreme çağındaki kadın epilepsi hastalarında kullanılması önerilmemektedir.

Tablo 4. ANİ ilaç ile görülen hayatı tehdit eden yan etkiler

Reaksiyon	KBZ	VPA	PHT	PB	ETH
Agranülositoz	✓	✓	✓	✓	✓
SJS	✓	✓	✓	✓	✓
Aplastik anemi	✓	✓	✓	-	✓
Hepatik yetmezlik	✓	✓	✓	✓	-
Alerjik dermatit	✓	✓	✓	✓	✓
Serum hastalığı	✓	✓	✓	✓	✓
Pankreatit	✓	✓	-	-	-
Nefrolithiazis	-	-	-	-	-

KBZ: Karbamazepin, VPA: Valproate, PHT: Fenitoin, PB: Fenobarbital, SJS: Steven-Johnson sendromu

4. Deri reaksiyonları: Hayati tehlike yaratan yan etkileri içinde en sık karşı karşıya kaldığımız durumlardan biridir. Bunların içinde ilaç ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar, SJS ile TEN bulunmaktadır. En sık bu yan etkilere neden olan ANİ içinde sırası ile LTG>VPA>KBZ>OKZ>LEV>PHT sıralanır.

5. Kemik ve endokrin bozukluklar: Epilepsi hastalığı her yaş grubunun hastalığı olduğu için kilo alımı, saç dökülmesi ve osteopenia ya da osteoporoz gibi döneme özgü birçok sorun ile karşı karşıya kalmaktadırlar. Kilo aldırıcı ANİ; VPA, KBZ, pregabalin, gabapentin, VGB, perampanel. Kilo kaybettiren ANİ; TMX, ZNS, felbamat, rufinamid. Kilo üzerinde PHT, LTG, LEV (bazen kilo kaybettirebilir), LCZ, OXZ etkisi görülmemektedir.

ANİ kullanmakta olan epilepsi hastaları, genel popülasyona göre osteopeni, kemik fraktürü, osteoporoz gibi kemik metabolizma hastalıkları ile daha yüksek risk altındadırlar. Kemik mineral dansitesinde değişiklikler hastaların %40-75'de görülebilmektedir.

6. Böbrek ve karaciğer üzerindeki yan etkileri: 1. ve 2. jenerasyon ANİ'lerin metabolizmaları büyük bir oranda karaciğer üzerinde olup, toksik etkileri de bu yönde görülebilmektedir. VPA'nın amonyak yüksekliğine neden olarak toksik hepatik ensefalopatiye neden olduğu (Tablo 3) bilinmektedir. Bununla birlikte hipersensitif interstisyel nefrit (PHT), Fankoni sendromu (VPA), renal tübüler asidoz, ürolitiazis, nefrolitiazis ise 3. jenerasyon ANİ'lerden TPM, ZNS'de görülen yan etkiler arasında sayılabilir. Rabdomiyolizis, LTG, LEV, PHT, VPA, gabapentin, propofol, pregabalin kullanan epilepsi hastalarında gözlenebilir.

Okuma Önerileri

1. Asadi-Pooya A, Sperling M. Antiepileptic drugs: A clinician's manual. 2th ed. United States of America: Oxford University Press, 2016.
2. Bhakta J, Bainbridge J, Borgelt L. Teratogenic medications and concurrent contraceptive use in women of childbearing ability with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;52:212-217.
3. Jacobs MP, Fischbach GD, Davis MR, et al. Future directions for epilepsy research. *Neurology* 2001;57:1536-1542.
4. Jiang W, Wang X, Zhou S. Rhabdomyolysis induced by antiepileptic drugs: characteristics, treatment and prognosis. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:357-365.
5. Kim HK, Kim DY, Bae EK, Kim DW. Adverse skin reactions with antiepileptic drugs using Korea Adverse Event Reporting System Database, 2008-2017. *J Korean Med Sci* 2020;35:e17.
6. Hamed SA. The effect of antiepileptic drugs on the kidney function and structure. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:993-1006.
7. Löscher W, Klein P. The pharmacology and clinical efficacy of antiseizure medications: from bromide salts to cenobamate and beyond. *CNS Drugs* 2021;35:935-963.
8. Patsalos PN. Antiepileptic drug interactions a clinical guide. Third ed. London UK: Springer International Publishing, 2016.
9. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12:244-252.
10. Perucca E. An introduction to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005;46 (Suppl 4):31-37.

11. Patsalos PN. The epilepsy prescriber's guide to antiepileptic drugs. Third ed. Patsalos PNP, editor. United Kingdom: Cambridge University Press, 2018.
12. Shorvon S, Perucca E, Engel JJ, editors. The treatment of epilepsy. Third ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009.
13. Shorvon SD. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the second 50 years, 1959-2009. *Epilepsia* 2009;50 (Suppl 3):93-130.
14. Simm PJ, Seah S, Gorelik A, et al. Impaired bone and muscle development in young people treated with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2017;58:1931-1938.
15. Spina E, Perucca E. Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs. *Epilepsia* 2002;43 (Suppl 2):37-44.
16. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018;17:530-538.
17. Verrotti A, Scaparrotta A, Grosso S, Chiarelli F, Coppola G. Anticonvulsant drugs and hematological disease. *Neurol Sci* 2014;35:983-993.
18. Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. 6th ed. Wyllie E, Gidal BE, Goodkin HP, editor. IV. Loddenkemper, Tobias, editor. V. Sirven, Joseph I., editor. VI. , editor. LWW; 2015.
19. Zaccara G, Giovannelli F, Maratea D, Fadda V, Verrotti A. Neurological adverse events of new generation sodium blocker antiepileptic drugs. Meta-analysis of randomized, double-blinded studies with eslicarbazepine acetate, lacosamide and oxcarbazepine. *Seizure* 2013;22:528-536.

Epilepsi ve Komorbidite

Doç. Dr. Demet İlhan Algın, Prof. Dr. Oğuz Osman Erdinç

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Komorbiditeler, bir arada bulunan ve temel hastalığın belirti ve semptomları ile birlikte farklı klinik hastalıkları ve sendromları içeren durumlardır. Epilepsili erişkinlerin yaklaşık %50'sinde bir veya daha fazla komorbidite vardır. Epilepsi komorbiditeleri, artan sağlık hizmeti ihtiyaçları, düşük yaşam kalitesi, tedaviye daha kötü yanıt ve daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilebilir. Epilepsili kişilerde migren ve psikiyatrik bozukluklar gibi bazı hastalıklar genel nüfusa göre daha sık görülmektedir. Komorbiditelerin belirgin ekonomik sonuçları vardır ve bu da hastanede kalış süresinin uzamasına, sık sağlık bakım ziyaretlerine ve nihayetinde sağlıklıla ilgili daha yüksek maliyetlere neden olur. Başarılı terapötik müdahaleler ve önleme stratejileri geliştirmek için, epilepsi komorbiditelerinin patofizyolojisi ve sorunun büyüklüğü hakkında net bir anlayışa sahip olmak önemlidir. Keezer ve arkadaşları, komorbiditelerin altta yatan patofizyolojik mekanizmalara göre beş ana kategoride gruplandırılabilceğine işaret etmiştir (Tablo 1).

1- Nedensel Komorbiditeler

Nedensel komorbiditeler örneğin felç, beyin tümörleri, beyin enfeksiyonları veya yapısal bir hasara yol açan diğer birçok nörolojik problem gibi epilepsinin nedeni olan durumları temsil eder.

- İnme
- Beyin tümörleri
- Travmatik beyin hasarı (TBI)
- Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları
- Multipl skleroz
- Kalp hastalıkları.

İnme

Otuz beş yaş üstü erişkinlerde yapılan popülasyon çalışmalarında inme nöbet ve epilepsinin en yaygın nedenidir. İnme sonrası nöbetler, akut ve uzak semptomatik olarak ikiye ayrılır. Akut semptomatik nöbetler ("erken" nöbetler olarak da adlandırılır) inmeden sonraki yedi gün içinde ortaya çıkar ve inmenin toksik veya metabolik etkileri tarafından tetiklendiği kabul edilir. Uzak semptomatik nöbetler ("geç" nöbetler olarak da adlandırılır), inmeden bir haftadan daha uzun bir süre sonra ortaya çıkan provoke edilmemiş nöbetlerdir. İnme sonrası nöbetlerin insidansı yüzde 5,9'dur. İnme sonrası erken nöbetlerin insidansı %3,2 iken, geç nöbetlerin insidansı %6,7 idi.

Tablo 1. Epilepside komorbidite tipleri

Tip	Örnekler
1- Nedensel komorbiditeler	- Stroke
	- Travmatik beyin hasarı
	- SSS enfeksiyonları
2- Çift yönlü komorbiditeler	- Multipl skleroz
	- Beyin tümörleri
	- Kalp hastalıkları
	- İrritabl barsak sendromu
3- Paylaşılan komorbiditeler	- Duygudurum ve anksiyete hastalıkları
	- Psikoz
	- DEHB
	- Otizm spektrum hastalıkları
4- Sonuçla ilişkili komorbiditeler	- Baştan ağrıları
	- Psikojenik non-epileptik nöbetler
	-Suisid
	- Tuberoskleroz
5- Koinsidental komorbiditeler	- Anti-GAD ilişkili DM1
	- Baş ağrıları
	- Kalp hastalıkları
	- Demans
6- Sonuçla ilişkili komorbiditeler	- Obezite
	- Osteoporoz
	- Seksual disfonksiyon
DM: Diabetes mellitus, DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu	

Akut semptomatik nöbetlerden sonra provoke edilmemiş nöbet geçirme riski yaklaşık %30'dur, bu nedenle bu düşük tekrarlama riski nedeniyle akut semptomatik nöbetler epilepsi olarak kabul edilmez. Buna karşılık, inme sonrası tek bir uzak semptomatik nöbet, >%60 provoke edilmemiş nöbet riski taşır ve bu bağlamda epilepsi tanısı için yeterlidir.

Akut semptomatik nöbet insidansı intrakraniyal kanamada (%10-16) iskemik inmeye göre (%2-4) daha yüksektir. Poststroke epilepsi (PSE) teşhisi ile ilgili olarak antinöbet ilaç (ANI) tedavisi önerileri kılavuzlarda belirtilmiştir. İlaç seçimi ile ilgili olarak, iki adet randomize, açık etiketli çalışma, kontrollü salımlı karbamazepini (CBZ-CR) lamotrijin (LTG) ve LEV ile karşılaştırdı. On iki aylık nöbet serbestlik oranları, CBZ-CR, LTG ve LEV için istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. LTG ve LEV, CBZ-CR'den daha iyi tolere edildi. Bu çalışmaların meta-analizi, nöbetsizlik için LEV ve LTG arasında hiçbir fark göstermedi, ancak LEV'de LTG'den daha fazla yan etki meydana geldiği görüldü. Fokal epilepside, altta yatan etiyoloji genellikle ANİ seçimini belirlemez. En uygun tedavi hastanın yaşı, cinsiyeti, komorbiditeleri ve kontredikasyonlarına göre kişiselleştirilmelidir. PSE'li hastalar da total kolesterol, lipoprotein, C-reaktif protein ve homosistein dahil olmak üzere vasküler hastalığın biyokimyasal belirteçlerini artırabilen CBZ, fenitoin (PHT), fenobarbital (PB)

ve primidon (PRM) gibi ANİ'lerden kaçınılmalıdır. Güçlü enzim indükleyicileri olduğundan, bu ANİ'ler aynı zamanda varfarin gibi inme tedavisi için birlikte uygulanan ilaçların metabolizmasını artırabilir ve böylece serum konsantrasyonlarını azaltabilir.

Beyin tümörleri

Nöbetler, beyin tümörlerinin en sık görülen klinik belirtisidir. Beyin tümörü olan hastaların %25-60'ında nöbet ilk semptom olarak ya da beyin tümörü teşhisinden sonra gelişir. Herhangi bir tümör tipi nöbete neden olabilese de, nöroglial tümörler ve gliomalar en yaygın olanlarıdır. Disembriyoplastik nöroepitelyal tümörler (DNET'ler), gangliogliomlar (GG), düşük dereceli glial tümörler, glioblastomlar, metastazlar, leptomeningeal tümörler ve primer SSS lenfomaları değişen oranlarda nöbetlerle ilişkilidir. Nöbet riski tümörün tipi ve yerleşiminden ve lezyonların sayısı ile ilişkilidir. Yavaş büyüyen tümörler, özellikle DNET'ler ve GG'ler, epileptojeniktir ve en yüksek nöbet riski ile ilişkilidir. Yüksek dereceli tümörler nispeten daha düşük nöbet oranlarına sahiptir. Tümörün yeri de önemlidir, Örneğin; kortikal tümörler, nöbetlere neden olma riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilidir. Ek olarak, frontal, temporal ve parietal tümörler, oksipital tümörler daha sık epilepsi riski ile ilişkilidir. Çoklu lezyonlar, soliter lezyonlara kıyasla daha yüksek risk ile ilişkilidir. İnfratentoryal tümörler nadiren epilepsi ile ilişkilidir.

Antinöbet tedavi, nöbet kontrolünün önemli bir parçasıdır. Nöbet öyküsü olmayan beyin tümürlü hastalarda bir ANİ'nin profilaktik kullanımı önerilmemektedir. Bununla birlikte, bir tümörle ilgili ilk nöbetin ardından ANİ'ler başlanabilir. Uygun ilaca karar verilirken fokal epilepsilerdeki genel tedavi yaklaşımı izlenebilir. Bununla birlikte, kemoterapötiklerle etkileşim riski nedeniyle özellikle glioblastoma hastalarında karbamazepin ve PHT gibi enzim indükleyici ilaçlardan kaçınılmalıdır. ANİ'nin potansiyel antitümör etkileri son yıllarda oldukça dikkat çekmiştir. Valproik asit (VPA) bu bağlamda çok tartışılmaktadır. VPA'nın nöbet kontrolü sağlamanın yanı sıra, çeşitli çalışmalarda glioblastomlu hastaların sağkalımını iyileştirdiği gösterilmiştir ve bu nedenle glioblastomlu hastalarda epilepsi için birinci basamak tedavi olarak iyi bir seçenek olarak kabul edilmektedir. Kemoterapi ile kombinasyon halinde VPA kullanımı sırasında trombositopeni riski göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı çalışmalar, VPA'nın dozlama programının ve hedef serum düzeyinin önemini vurgularken, sağkalım üzerindeki potansiyel ek etkileri nedeniyle tercih edilebilir.

LEV etkili ve iyi tolere edilen bir ANİ'dir. LEV'nin O-6 metilguanin-DNA metiltransferaz aracılığıyla bir antitümör etkisi öne sürülmüştür. Bu nedenle, temozolomid bazlı kemoterapi alan glioblastomlu hastaların sağkalımı üzerinde LEV'nin faydalı bir etkisi olduğu varsayılmıştır. Son zamanlarda, birkaç merkez de lakozamid (LCM) ile iyi deneyimlerini bildirdi. Farklı ilaç seçeneği olmasına rağmen, hastaların yaklaşık %10-35'i dirençli kalır. Preoperatif nöbeti olmayan ve cerrahi uygulanan hastalarda, akut semptomatik nöbetleri önlemek için perioperatif olarak uygulanan ANİ'lere devam edilmesi gerektiğini gösteren hiçbir kanıt yoktur. Ameliyat sonrası ilk haftadan sonra kesilmelidirler. Ancak klinik uygulamalar hekim tercihlerine bağlı olarak farklı merkezler arasında farklılık gösterebilmektedir. Farklı merkezler arasında ANİ'lerin kesilmesinin zamanlaması hakkında bir fikir birliği yoktur.

Travmatik beyin hasarı

Travma sonrası epilepsi (PTE), genel popülasyondaki tüm epilepsilerin %5'ini oluşturur. TBI sonrası erken ve geç ortaya çıkan nöbetlerin prognoz ve tedavi yönetimleri birbirinden farklıdır. Travmadan sonra ilk yedi gün içinde görülen posttravmatik nöbetler erken dönem akut semptomatik nöbet olarak değerlendirir ve rekürrensi azdır. Erken nöbetler intrakraniyal hematoma, depresif kafatası kırığı, ciddi yaralanma ve küçük çocuklarda daha sık görülür. Yüksek risk altında olan ve kafa içi basınç artışı, sistemik yaralanma veya başka bir nedenle nöbet tehdidi oluşturan hastalarda erken nöbetlerin önlenmesi için kısa süreli ANİ'nin kullanılması önerilir. Erken nöbetlerin tedavisi için ideal bir nöbet önleyici ilaç yoktur. Pratikte, PHT veya fosfenitoin, belirgin sedasyona neden olmamaları ve intravenöz uygulanabilmeleri nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır ve LEV de iyi bir alternatif tedavi olarak önerilmektedir. Optimal tedavi süresi net değildir ve kısmen travmanın şiddetine bağlıdır.

Nöbet geçirmemiş ancak erken nöbet riski yüksek gibi görünen hastalarda profilaktik ANİ tedavisi erken nöbet insidansını azaltır ve ikincil komplikasyonları önlemek için kullanılabilir. İki randomize çalışmanın birleştirilmiş analizi, PHT profilaksisinin plaseboya kıyasla erken travma sonrası nöbet riskini azalttığını buldu. Başka bir randomize çalışma, PHT veya LEV ile profilaktik tedavinin benzer şekilde travma sonrası erken nöbet oranlarının etkili olduğunu gösterdi. Travmadan sonra ANİ kullanılması, geç nöbet veya PTE riskini azaltmaz. PTE'si olan bireylerin yaklaşık yüzde 40'ı altı ay içinde, %50'si bir yıl içinde, %80'i kafa travmasından sonraki iki yıl içinde başlar. PTE 15 yıldan fazla bir süre sonra da başlayabilir.

TBI sonrası nöbetlerin tekrarlaması, ilk iki yılda %86 gibi yüksek bir olasılıktır. Yüksek nüks oranı nedeniyle, TBI sonrası geç nöbet geçiren hastalarda ANİ'lerle uzun süreli tedavi önerilir. Fokal epilepside etkin olan bir nöbet önleyici ilaç, yeni başlangıçlı epilepsili diğer bireyler için geçerli olan yaş ve komorbidite hususlarına göre seçilmelidir.

SSS enfeksiyonları

SSS enfeksiyonu sonucu olarak epilepsi gelişme riski %10,8'dir. SSS enfeksiyonu sonrası epilepsi tedavisi diğer semptomatik epilepsilere benzer ve nöbet semiyolojisine göre ANİ'ler seçilir. ANİ ve antimikrobiyal tedaviler arasında etkileşimlerden özellikle makrolid antibiyotiklerin CBZ metabolizması üzerine güçlü inhibisyonu sonucunda CBZ toksisitesi ortaya çıkabilmektedir. Enzim indükleyici ANİ'ler antimikrobiyallerin metabolizmasını artırabilir. Enzim indükleyici ANİ'ler antimikrobiyal tedavi alan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Levetirasetam, pregabalin, gabapentin (GBP), topiramat (TPM) gibi bazı yeni ANİ'ler minimal yan etki olmaları nedeni ile tercih edilmektedir.

Multipl skleroz

Multipl skleroz hastalarında ortalama epilepsi prevalansının, genel yetişkin popülasyondakinden 3-6 kat daha fazla, %2,3 olduğunu saptanmıştır. MS hastalarında artan epilepsi oluşumunun nedeni

net olarak bilinmemekle birlikte kortikal lezyonların epileptojenik rolü olduğu düşünülmektedir. Mevcut çalışmalar göz önüne alındığında, MS başlangıcındaki daha genç yaşın epilepsi geliştirme olasılığının daha yüksek olmasıyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Son olarak, bu meta-analizin sonuçları, epilepsili MS hastalarının, nöbeti olmayan hastalara kıyasla, benzer hastalık süresinden sonra daha fazla sakatlık gösterme eğiliminde olduğunu göstermektedir ve MS'de hastalık hastalık modifiye edici ilaç tedavisinin epilepsiyi önleyip önleyemeyeceği veya azaltıp azaltamayacağı konusuna odaklanmaktadır.

ANI'ler, özellikle enzim indükleyen ANI'ler ve MS'de kullanılan bazı ilaçlar arasında ilaç etkileşimleri bildirilmiştir. CBZ, PB, PRM ve PHT, siklofosamid, siklosporin, deksametazon, metotreksat, metilprednizolon ve prednizolon plazma düzeylerini düşürebilir. Okskarbazepin (OXC) siklosporin plazma düzeylerini düşürebilir. Metotreksat, VPA plazma düzeylerini düşürebilir. MS'de ANI'ler ve hastalığı değiştiren ilaçlar arasında önemli bir etkileşim bildirilmemiştir. MS hastaları ile ilgili yapılan çalışmalar ve tedavi rehberleri ANİ'den özellikle LTG, LEV ve LCM tedavisinin MS'de güvenli bir şekilde kullanılabileceği göstermektedir.

Sonuç olarak, bir ANİ seçimi hastanın profiline (örneğin; yaş, cinsiyet, tıbbi ve psikiyatrik komorbiditeler, vb.), tedavinin olumsuz etkilerine, maliyete ve hasta ve bakıcılarla ortak karar verme sürecine dayanmalıdır. MS hastaları için birçok tedavi seçeneği ile nöbet oluşumunun arttığı bildirilmiş olmasına rağmen, 5,041 MS hastasını içeren geniş bir çalışmada, yazarlar MS tedavileri, özellikle interferon-b ile epileptik nöbet oluşumu arasında bir ilişki bulamamışlardır. Bazı MS tedavileri tarafından nöbet eşiğinin düşürüldüğüne dair bazı raporlara rağmen bu, literatürle tutarlıdır. Baklofen ve aminopiridinler, MS hastalarında önemli ölçüde artan nöbet oranı ile ilişkilendirilmiştir. Natalizumab ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopatili hastalarda sık ve şiddetli nöbetler (örneğin, SE) bildirilmiştir ve bir grup bu hastalarda önleyici ANİ tedavisini önermiştir. Fingolimod'un bir hayvan çalışmasında nöroprotektif ve anti-enflamatuvar etkileri olduğu, muhtemelen nöbetleri azalttığı gösterilmiştir.

2- Çift Yönlü Komorbiditeler

- Duygudurum ve anksiyete bozuklukları
- Psikoz
- Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB)
- Otizm spektrum sendromu
- İrritabl barsak sendromu
- Baş ağrıları
- Psikojen non-epileptik nöbetler
- Diyabet
- Suisid.

Duygudurum ve anksiyete bozuklukları

Duygudurum bozuklukları, özellikle anksiyete ve depresyon, epilepsili hastalarda sık görülür. Epilepsili hastalarda bildirilen depresyon prevalansı %13-35 arasında değişmektedir. Kontrolsüz epilepsisi olan hastalarda oranlar daha da yüksektir.

Epilepsili kişilerde depresyon için risk faktörleri arasında epilepsi ile ilişkili engellilik, işsizlik ve aktivite kısıtlaması, bozulmuş sosyal destek, ileri yaş, kadın cinsiyet, düşük eğitim düzeyi, anksiyete, nöbet önleyici ilaca yarıf uyum ve tanı ile ilişkili algılanan bir damgalanma yer alır. Nöbet başlangıcından önce yüksek oranda psikiyatrik komorbidite (depresyon, bipolar hastalık, psikoz, anksiyete ve intihar dahil), çift yönlü bir ilişki ve belki de psikiyatrik bozukluklar ve epilepsi için ortak bir altta yatan mekanizma olduğunu düşündürmektedir.

ANİ'lerin ve diğer ilaçların yan etkileri, duygudurum bozukluklarına katkıda bulunan bir faktör olarak göz ardı edilmemelidir. Duygudurum üzerinde olumsuz etkileri olabilecek nöbet önleyici ilaçlar arasında PB, TPM, tiagabin, GBP, LEV, klobazam, zonisamid (ZNS) ve perampnel bulunur. Politerapi ve kişisel veya ailede duygudurum bozuklukları veya alkolizm öyküsü de ANİ'ye bağlı depresyon için risk faktörleridir.

Bir çalışmada, epilepsi ve depresyonu olan 100 hasta ile yapılan çalışma da sertralin kullanıldı. Altı hastada nöbetler kötüleşti, ancak ANİ dozları ayarlandıktan sonra düzeldi. Hastalar ayrıca subjektif olarak depresif belirtilerde anlamlı düzelme bildirdiler sitalopram ile yapılan iki küçük çalışmada nöbetleri belirgin şekilde nöbet şiddetlendirmeden kullanılmış ve ayrıca örneğin; önemli bir bölümünde duygudurumda belirgin iyileşme sağlamıştır. Reboksetin ve mirtazapinin de iyi tolere edildiği ve temporal lob epilepsisi ve majör depresyonu olan hastalarda etkili olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, yeni antidepresanların çoğu, terapötik dozlarda kullanıldığında epilepsili kişiler için güvenli görünmektedir.

Psikoz

Genel popülasyonda herhangi bir psikotik bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı %3 civarındadır. Epilepsili kişilerin %2-7'sinde psikoz gelişir. Temporal lob epilepsisi olan hastalar, %10-15 arasında bir prevalansla, diğer epilepsi türlerinden daha fazla psikozla ilişkili görünmektedir.

Kontrol edilmemiş nöbetler, sol temporal epileptojenik odak, hipokampal skleroz, nörogelişimsel bozukluklar, erken başlangıçlı epilepsi, status epileptikus öyküsü ve ailede psikoz veya afektif bozukluk öyküsü olması psikoz için diğer risk faktörleridir. Epilepside psikoz iktal olaylarla zamansal ilişkilerine göre sınıflandırılmaktadır: İktal psikoz, postiktal psikoz ve interiktal psikoz.

Akut ve uzun vadeli tedaviyi etkileyebileceğinden psikozun sınıflandırılması önemlidir. İktal psikozda psikotik semptomlar bazen nöbetin bir parçasını oluşturur. Ani başlangıçlıdır, kısa sürelidirler. İktal psikoz, hastaların bilinç kaybı olsun ya da olmasın, tuhaf davranış ve düşünce tutarsızlığı gösterebildiği, konvülfiz olmayan status epileptikus bağlamında da ortaya çıkabilir. Sanrılar ve halüsinasyonlar, postiktal psikozdan daha az yaygındır; hastalar, temporal lob

epilepsisinin bir parçası olarak motor veya orobukkal otomatizmalar gibi başka nöbet özellikleri gösterebilir. Postiktal psikozda, uykusuzluk ve ajitasyon, psikoza yol açar. Psikotik belirtiler tipik olarak pozitifdir, belirgin perseküsyon sanrıları ve sıklıkla güçlü bir duygusal bileşeni vardır. Hastalar saldırgan olabilirler. Semptomlar genellikle birkaç (ortalama 9-10) gün sürer, ancak bazen daha uzun sürer, haftalar ila aylar sürer ve psikotrop ilaç gerektirir. LEV, ZNS ve vigabatrın ile antinöbet ilaca bağlı psikoz riskinin daha yüksek olduğunu österen çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle klinisyenler, psikiyatrik öyküsü olan hastalarda bu ilaçları reçete ederken dikkatli olmalıdır. Epilepsi psikozunun akut tedavisi, uzman psikiyatrinin erken katılımıyla multidisipliner bir yaklaşımı içerir. Hastaların benzodiazepinler ve antipsikotik ilaçlarla hızlı sakinleştirmeye, nöbet kontrolünün optimizasyonuna ve altta yatan nedenlerin ve diğer tedavilerin daha fazla araştırılmasına ihtiyacı olabilir. Postiktal psikozlu hastaların çoğu, antipsikotik ilaçlarla 3 aya kadar tedavi gerektirir ve çoğu, yavaş bir geri çekilme belirtileri ile remisyona ulaşır. Tekrarlayan postiktal psikoz veya interiktal psikozda olduğu gibi daha uzun süreli semptomları olan hastalarda, psikiyatri gözetimi altında aylar veya yıllar boyunca ilaç tedavisi gerekebilir.

DEHB

DEHB, epilepsili çocuklarda en sık görülen psikiyatrik komorbiditedir ve genel popülasyonda %12'den üçüncü basamak epilepsi kliniğinde tedavi edilen şiddetli epilepsili hastalarda %60'a kadar değişen bir prevalans rapor edilmiştir.

Epilepsili çocuklarda DEHB'nin tanınması önemlidir, çünkü etkili tedavi vardır. Nöbet eşliğini düşürme endişeleri nedeniyle epilepsili hastalarda uyarıcılar iyi çalışmamıştır. Epilepsili çocuklar, DEHB için uyarıcı tedavi ihtiyacı için nörologları, çocuk doktorları veya varsa okul temelli sağlık uzmanları tarafından değerlendirilmelidir ve DEHB tanısı konulduktan sonra davranışsal terapiler birinci basamak müdahaledir. Akademik sorunlar devam ederse, stabil olmayan epilepsili hastalar dışında herkese uyarıcı ilaçlarla tedavi önerilir.

Otizm spektrum bozukluğu (OSB)

OSB, çeşitli beyin anormalliklerini içerebilen nöro gelişimsel bir hastalıktır. Ancak epilepsi ve OSB arasındaki ilişkiyi farklı cinsiyet ve yaşlar açısından inceleyen az sayıda geniş epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır. Bu bulgular, epilepsinin, özellikle erken başlangıçlı epilepsi ve kızlar arasında OSB gelişimi ile yakından bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir.

İrritabl barsak sendromu (IBS)

IBS prevalansı gruplar arasında anlamlı olarak farklıyken (kontrollerde %3 ve epilepsili hastalarda %16) IBS'nin olarak saptanmıştır. IBS epilepsili hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha sıkı. IBS sağlıklı ilgili yaşam kalitesini etkilemiyor gibi görünüyor, ancak daha fazla duygusal semptom ve uykusuzluk yükü ile ilişkilidir.

Baş ağrısı

Baş ağrısı hem epilepsili hastalarda hem de genel popülasyonda önemli ölçüde sık görülen bir semptomdur. Migren prevalansı %9-30 arasında değişmektedir. Migren hastalarının popülasyonundaki epilepsi prevalansı, yapılan çalışmalarda %1-17 arasında değişmektedir ve ortalama %5,9'dur ve genel popülasyondaki epilepsi prevalansından (%0,5-1) önemli ölçüde yüksektir. Ayrıca, epilepsi popülasyonunda migrenin sıklığı %8,4-20 arasında değişmektedir. Migren tedavisi için VPA, TPM ve GBP önerilmektedir. Yapılan bazı çalışmalar ANİ'lerden ZNS ve LEV migreni önlemede de yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Migralepsi, migren atağının bir saat içinde epileptik nöbetin takip ettiği nadir bir durumdur. Ancak bu durumun teşhisi ve epileptik nöbetlerden ayırt edilmesi son derece zordur. Yeni terapiler, migren için kalsitonin geni ile ilişkili peptit bloke edici ilaçları ve migren ve epilepsi için nöromodülatif farmakolojik olmayan yaklaşımları; davranışsal ve öz-yönetim yaklaşımlarının popülaritesi artmaktadır.

Psikojen non-epileptik nöbetler (PNEN)

PNEN, anormal kortikal deşarjların neden olmadığı, ancak epileptik nöbetlere benzeyen davranış, motor aktivite, bilinç ve duyu değişiklikleri içeren konversiyon bozukluklarıdır. Genel popülasyonda, PNEN'nin tahmini prevalansı 100.000 kişide 2-33'tür. Tüm çalışmalarda PNEN'li hastalarda ortalama epilepsi sıklığı %22 epilepsili hastalarda, ortalama PNEN sıklığı %12'dir. PNEN, epilepsinin en önemli ayırıcı tanılarından biridir; PNEN'li hastaların çoğuna başlangıçta epilepsi tanısı yanlış konmuştur. PNEN'in epilepsi olarak yanlış teşhisi, gecikmiş tanı ve tedavi ve PNEN'yi ağırlaştırabilecek, yaşam kalitesini azaltabilecek ve hastalar için ekonomik yükü artıracak toksik yan etkileri olan ANİ'lere gereksiz yere maruz kalmak gibi ciddi sonuçlara yol açabilir. PNEN'nin erken ve doğru tanınması ve epilepsiden ayırt edilmesi bu nedenle büyük klinik öneme sahiptir. PNEN'li hastalara teşhisi açıklanmalı, hasta ve bakıcıları PNEN ve epileptik nöbetler arasındaki farklar konusunda eğitilmeli, yalnızca PNEN'li kişilerde olduğu gibi psikoeğitimsel ve psikoterapötik müdahaleler yapılmalı, komorbiditedeki diğer psikiyatrik bozuklukları belirlemek için her zaman psikiyatriye başvurulmalı, diğer psikiyatrik komorbiditeleri (örneğin; depresyon ve anksiyete) tedavi edilmelidir. Bireyselleştirilmiş multidisipliner yaklaşım her zaman önerilir.

Suisid

Epilepsili hastalarda yaşam boyu intihar prevalansı, genel popülasyonun yaklaşık 2 katı olup, yaklaşık %12 oranında meydana gelmektedir. Epilepsili hastaların %5 ila %30'unda intihar girişimleri, genel toplumdaki bireylerin %1 ila %7'sinde meydana gelebilir. Nöbet geçiren hastaların intiharı tamamlama riski diğerlerine göre daha fazladır ve çocuklarda ve ergenlerde yüksek risk oluşur. Depresyon, psikoz ve anksiyete gibi eşlik eden psikiyatrik tanımlarla birlikte intihar prevalansı artmaktadır. Özel endişe için zaman periyodu, uzun bir dirençli epilepsi öyküsünden sonra iyi nöbet kontrolünün elde edilmesinden sonraki birkaç ay ila birkaç yıl içinde, nöbetlerin teşhisinden sonraki ilk 6 aydır. İntihar, nöbet aktivitesi ile geçici bir ilişki ile de ortaya çıkabilir. İntihar eğilimi ile ANİ kullanımı arasındaki ilişki sorunu özellikle endişe vericidir. İntihar riski, CBZ

ile tedavi edilenlerin %4'üne kıyasla PB ile tedavi edilenlerde %47'dir. İlişki dozla ilgilidir. PB alan hastalar özellikle intihar gelişimi açısından izlenmeli ve depresyon veya bilişsel işlev bozukluğu olan hastalarda ilacın kullanımından kaçınılmalıdır.

3- Paylaşılan Komorbiditeler

- Tuberoskleroz
- Serebral palsy
- Otoimmün ensefalitler
- İntellektüel disabiliteler
- Kalp hastalıkları
- Demans
- Anti-GAD ilişkili DM1.

Demans

Epilepsili kişilerde bilişsel sorunlar yaygındır. Bilişsel bozukluk, özellikle birden fazla alandaki hafif bozuklukları saptayabilen ve zamanla kötüleşebilen kapsamlı bir nöropsikolojik test dizisi ile değerlendirildiğinde, tanı konabilir. Epilepside kognisyonu etkileyen birçok faktör vardır. Bu faktörler yaş, altta yatan epilepsi etiyolojisi ve genetik varyantlardır. Sık veya uzun süreli nöbetlerin etkileri, komorbid psikiyatrik bozukluklar, sık veya uzun süreli nöbetlerin etkileri, ANİ'lerin ve diğer ilaçların yan etkileri, epilepsi cerrahisi gibi diğer tedavilerin komplikasyonları olabilir. ANİ'ler bilişsel fonksiyonu bozabilir. Genel olarak ilacın titrasyon hızı, toplam günlük dozu ve kullanılan ek ANİ'lerin sayısından etkilenebilir. ANİ'ler arasında PB, benzodiazepinler, TPM ve ZNS bilişsel fonksiyonlara etkisi olma olasılığı en yüksek olanlardır. TPM kısa süreli hafıza sorunları, psikomotor yavaşlama ve uyuklamanın yanı sıra ifade edici dilde (kelime bulma, konuşma akıcılığı) belirli sorunlara neden olabilir. LTG, GBP ve LEV genellikle düşük bilişsel yan etki riskine sahip olduğu bilinmektedir. Uluslararası Epilepsi Birliği epilepsili tüm hastalarda ruh sağlığı ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin rutin olarak taranmasını önermektedir. Bilişsel rehabilitasyon, yeterince çalışılmamış olmasına rağmen, bilişsel şikayetleri olan bazı hastalar için yararlı olabilir. Küçük çalışmalar, temporal lob epilepsi cerrahisinden sonra hafızayı geliştirmek için bilişsel rehabilitasyonun rolünü desteklemektedir. Az sayıda hasta ile yapılan çalışmalar metilfenidatın epilepsili erişkinlerde güvenli olduğunu ve premorbid DEHB olmasa bile bellek, dikkat ve yaşam kalitesinde kısa süreli iyileşmelere yol açabileceğini düşündürmektedir.

Kalp hastalıkları

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Anketi'nden elde edilen verilerin bir analizinde, epilepsili yetişkinlerde, epilepsisi olmayan yetişkinlere kıyasla kardiyovasküler, solunum, enflamatuvar ve ağrı bozuklukları prevalansı artmıştır. Bu, kendi bildirdiği kalp hastalığı (%18'e karşı %11),

yüksek tansiyon (%34'e karşı %29), felç (%14'e karşı %2) ve obezite (%34'e karşı %28) oranlarını içeriyordu. Hong Kong'da yapılan büyük bir veri tabanı çalışmasında benzer sonuçlar bulundu ve enzim indükleyici ANİ'lerle, özellikle serebrovasküler hastalık olmak üzere, fiziksel komorbiditeler için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlandı. Diğer çalışmalar, epilepsili kişilerin genel popülasyona kıyasla ani kalp durması riskinin yaklaşık üç kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca epilepsili kişilerde kardiyak arrest epizodlarının çoğunun geçici olarak tipik bir nöbetle ilişkili olmadığına bu da onları nöbet bağlamında meydana geldiği düşünülen epilepside ani beklenmedik ölümden ayırdığına dair kanıtlar vardır. Bu bulgular için bir açıklama, kronik epilepsinin, elektriksel ve mekanik kardiyak disfonksiyona neden olan tekrarlayan katekolamin dalgalanmaları, hipoksemi ve miyokardiyal iskemi epizodlarını tetikleyebilmesidir.

4- Sonuçla İlişkili Komorbiditeler

- Obezite
- Osteoporoz
- Seksual disfonksiyon
- Obstrüktif uyku apnesi (OUA)
- Tip 2 DM.

Osteoporoz/kemik hastalığı

Epilepsisi olan kişiler, düşük kemik mineral yoğunluğu, anormal D vitamini metabolizması ve nöbet önleyici ilaçlarla uzun süreli tedaviye bağlı kırıklar için yüksek risk altındadır. Bu etkiler en yaygın olarak sitokrom P450 (CYP) enzim sistemini (örneğin; PB, PHT, CBZ, OXC) indükleyen nöbet önleyici ilaçlarla ilişkilidir, ancak aynı zamanda VPA, LTG ve politerapi ile ilişkili olarak da tanımlanmıştır. Epilepsili kişilerde kemik hastalığının taranması ve önlenmesi ayrı olarak gözden geçirilir.

OUA

OUA, tıbbi olarak dirençli epilepsisi olan yetişkinlerin yaklaşık %20-40'ında mevcuttur ve komorbid OUA, kötüleşen nöbet sıklığı ile ilişkilendirilmiştir. Polisomnografi, gündüz uyku hali veya OUA'nın diğer semptomlarını (örneğin; yüksek sesle horlama, nefes nefese uyanma veya boğulma, uyku sırasında solunumda tanıklı duraklamalar) bildiren hastalarda gereklidir. Küçük çalışmalar, tarama cihazlarının veya evde taşınabilir oksimetrenin, gündüz uyku hali veya horlama şikayeti olmayan hastalarda OUA'yı daha iyi tanımlamak için yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisi, yetişkinlerde OSA tedavisinin temel dayanağıdır. Epilepsi ve komorbid OUA olan hastalarda yapılan birkaç gözlemsel çalışma, CPAP kullanımının hem nöbetlerde, hem de interiktal epileptiform deşarjlarla azalma ve ayrıca subjektif uykululukta iyileşme ile ilişkili olduğunu ve hastaların %50 ila 60'ının nöbet sıklığının $\geq$ %50 azalma sağladığını bulmuştur.

5- Koincidental Komorbiditeler

Eş zamanlı hastalıkların %42,2'sini temsil eden çoğu komorbidite, bir şans ilişkisi ile sonuçlanmıştır. Bazı komorbiditelerin (şu anda) bilinmeyen bir genetik yatkınlık yoluyla epilepsi ile ilişkili olduğunu göz ardı edilemez. Bununla birlikte, nedensel bir ilişkinin aşırı vurgulanma eğiliminde olduğu yüksek epileptojenik potansiyele sahip hastalıkların aksine, çeşitli klinik durumların (burada, diğerlerinin yanı sıra, solunum, endokrin/metabolik, idrar ve duyu organı hastalıkları) klinisyenler tarafından tamamen tesadüfi olduğu düşünülmektedir. Yine, ilişki (eksikliği) tamamen spekülatiftir ve iyi tasarlanmış kohort veya olgu kontrol çalışmaları ile kanıtlanmadıkça bir neden-sonuç ilişkisi göz ardı edilemez.

Sonuçlar:

Komorbiditeler, tedavi kararlarını, hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesini ve toplumu etkileyebilmektedir. Komorbiditelerin etkisini tam olarak değerlendirmek için güvenilir önlemleri belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Yönetim açısından, komorbiditelerin tanımlanması, tedavisi ve önlenmesinin epilepsi bakımının ayrılmaz bir parçası haline gelmesi gerektiği ve epilepsi merkezlerinin tedavi kılavuzlarının, önleme politikalarının ve yönetimi için yapılandırılmış sevk yollarının geliştirilmesine öncülük etmesi gerektiği açıktır.

Okuma Önerileri

1. Asadi-Pooya AA, Sperling MR. Antiepileptic drugs: a clinician's manual. (2nd ed) New York: Oxford University Press; 2016.
2. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671-675.
3. Brigo F, Lattanzi S, Zelano J, et al. Randomized controlled trials of antiepileptic drugs for the treatment of post-stroke seizures: a systematic review with network meta-analysis. *Seizure* 2018;61:57-62.
4. Camara-Lemarroy CR, Escobedo-Zúñiga N, Ortiz-Zacarias D, et al. Prevalence and impact of irritable bowel syndrome in people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016;63:29-33.
5. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2014;14:75.
6. Çetin ÖE, İşler C, Uzan M, Özkara Ç. Epilepsy-related brain tumors. *Seizure* 2017;44:93-97.
7. Economou NT, Dikeos D, Andrews N, Foldvary-Schaefer N. Use of the sleep apnea scale of the sleep disorders questionnaire (SA-SDQ) in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014;31:123-126.
8. Foster E, Malpas CB, Ye K, et al. Antiepileptic drugs are not independently associated with cognitive dysfunction. *Neurology* 2020;94:e1051-e1061.
9. Frey LC. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 10):11-17.
10. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, Sander JW. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 2004;45:1613-1622.
11. Giussani G, Bianchi E, Beretta S, et al. Comorbidities in patients with epilepsy: Frequency, mechanisms and effects on long-term outcome. *Epilepsia* 2021;62:2395-2404.
12. Hellwig S, Mamalis P, Feige B, Schulze-Bonhage A, van Elst LT. Psychiatric comorbidity in patients with pharmacoresistant focal epilepsy and psychiatric outcome after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2012;23:272-279.

13. Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, et al. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J* 2017;2:103-115.
14. Kalinin VV, Polyanskiy DA. Gender and suicidality prediction in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7:657-663.
15. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2016;15:106-115.
16. Kim YH, Kim T, Joo JD, et al. Survival benefit of levetiracetam in patients treated with concomitant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with temozolomide for glioblastoma multiforme. *Cancer* 2015;121:2926-2932.
17. Kanemoto K, Kawasaki J, Mori E. Violence and epilepsy: a close relation between violence and postictal psychosis. *Epilepsia* 1999;40:107-109.
18. Kanner AM. Most antidepressant drugs are safe for patients with epilepsy at therapeutic doses: a review of the evidence. *Epilepsy Behav* 2016;61:282-286.
19. LaFrance Jr WC, Reuber M, Goldstein LH. Management of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2013;54(Suppl 1):53-67.
20. Licence: CC BY-NC- SA 3.0 IGO. World Health Organization. Epilepsy: a public health imperative. Geneva: WHO; 2019.
21. Maguire M, Singh J, Marson A. Epilepsy and psychosis: a practical approach. *Pract Neurol* 2018;18:106-114.
22. Mainieri G, Cevoli S, Giannini G, et al. Headache in epilepsy: prevalence and clinical features. *J Headache Pain* 2015;16:72.
23. Mansur A.Kutlubaev, Ying Xu, Maree L.Hackett, JonStone. Dual diagnosis of epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures: Systematic review and meta-analysis of frequency, correlates, and outcomes. *Epilepsy & Behavior* 2018; 89:70-78.
24. Ritter AC, Wagner AK, Fabio A, et al. Incidence and risk factors of posttraumatic seizures following traumatic brain injury: A traumatic brain injury model systems study. *Epilepsia* 2016;57:1968-1977.
25. Rudà R, Soffietti R. What is new in the management of epilepsy in gliomas? *Curr Treat Options Neurol* 2015;17:351.
26. Shen C, Chen F, Zhang Y, Guo Y, Ding M. Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Bone* 2014;64:246-253.
27. Sherman EM, Slick DJ, Connolly MB, Eyrl KL. ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric. *Epilepsia* 2007;48:1083-1091.
28. Shmueli S, Lende van der M, Lamberts RJ, Sander JW, Thijs RD. The heart of epilepsy: Current views and future concepts. *Seizure* 2017;44:176-183.
29. Tsai HC, Wei KC, Tsai CN, et al. Effect of valproic acid on the outcome of glioblastoma multiforme. *Br J Neurosurg* 2012;26:347-354.
30. Singhi P. Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:600-609.
31. Uribe-San-Martín R, Ciampi-Díaz E, Suarez-Hernández F, et al. Prevalence of epilepsy in a cohort of patients with multiple sclerosis. *Seizure* 2014;23:81-83.
32. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007;6:421-430.
33. van der Feltz-Cornelis CM, Aldenkamp AP. Effectiveness and safety of methylphenidate in adult attention deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy: an open treatment trial. *Epilepsy Behav* 2006;8:659-662.

34. Vendrame M, Auerbach S, Loddenkemper T, Kothare S, Montouris G. Effect of continuous positive airway pressure treatment on seizure control in patients with obstructive sleep apnea and epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:e168-171.
35. Zhang A, Li J, Zhang Y, Jin X, Ma J. Epilepsy and autism spectrum Disorder: An epidemiological study in Shanghai, China. *Front Psychiatry* 2019;10:658.

Kadın ve Epilepsi

Prof. Dr. Betül Tekin*, Prof. Dr. Çiğdem Özkara**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Epilepsi hastalığının prevalans ve insidansı erkeklerde daha sık olmakla birlikte, kadın hastalarda ergenlik, gebelik ve menopoz dönemlerindeki hormonal değişkenlikten kaynaklanan klinik izlem ve tedavi farklılıkları mevcuttur.

Ergenlik Dönemi

Hormonal değişimin başladığı dönemdir. Klasik olarak östrojenin prokonvulsan etkiye sahip olduğu bilinmekle birlikte son yıllarda yapılan hayvan çalışmaları östrojenin inhibitor hatta nöroprotektif etkisinin de olabileceğini vurgulamaktadır. *In vitro* düşük doz östrojenin, hipokampal nöronlarda anormal epileptiform aktiviteyi suprese ettiği bildirilmiştir. Progesteronun ise metaboliti olan alloprenanol üzerinden gama aminobütirik asit reseptörlerini aktive ederek antikonvulsan etkiyi sağladığı, nöroprotektif etkisinin olmadığı, nöbete bağlı hipokampal hasarı azaltmadığı gösterilmiştir.

Epilepsi hastalarında hipotalamik-pituitar-gonadal aks disfonksiyonuna bağlı menstrüel siklus bozuklukları ve polikistik over sendromu (PKOS) insidansının özellikle valproat (VPA) alanlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Endokrin bozukluğun nedeni nöbet önleyici ilaçların (NÖİ) karaciğer enzimlerini indükleyerek seks hormon bağlayıcı globulin düzeyini artırması sonucu olduğu ileri sürülmüştür. Ancak aksini bildiren görüşler de mevcuttur. Epileptik deşarjların, amigdala hipotalamus bağlantısı yoluyla hipotalamo-hipofizer ovarian aksis üzerine olumsuz etki ettiği ileri sürülmüş ve bu görüş hayvan deneylerinde amigdala kaynaklı nöbetlerin anovulasyon, testosteron seviyesinde artma ve overlerde kist oluşumunu indüklediği gösterilerek desteklenmiştir.

Burada kadın hastalara özgü bir durum olan katamenial epilepsi kavramından da bahsetmek gerekmektedir. En az iki menstrüel siklus döngüsünde nöbet sıklığının en az iki kat artmış olması katamenial epilepsi olarak tanımlanır. Perimenstrüel tip, perioovulator tip ve yetersiz luteal faz tip olmak üzere üçe ayrılır ve en sık perimenstrüel tip görülür. Sıklığı %20-70 arasındadır ve temporal lob epilepsilerinde daha sıktır. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, menstrüel dönemde östrojen/progesteron oranının değişmesi, kalsiyum seviyesindeki dalgalanmalar, pH değişiklikleri, sıvı elektrolit dengesinin değişmesi, testosteron ve LH seviyesinde artış sorumlu tutulmuştur. Tedavide hormon tedavisi (siklik oral progesteron, aylık intramusküler medroksiprogesteron

asetat, transdermal progesteron, vaginal progesteron, klomifen sitrat, GnRH analogları kullanılabilmektedir ancak günlük pratiğimizde bu kullanım nörologlar açısından çok yaygın görülmemektedir. Onların yerine asetozolamid (250-500 mg/gün), klobozam (20-30 mg/gün), gibi ilaçlar menstrüasyondan önce başlanıp 7-10 gün süreyle verilerek daha etkin kullanılabilir.

Fertilite

Epilepsili kadın hastalarda en sık görülen reproduktif bozukluklar, hiperandrojenizm, PKOS, menstrüel disfonksiyon, prematür menopoz, infertilite, hiperproaktinemi ve seksüel disfonksiyondur. Özellikle fenitoin (PHT), karbamazepin (CBZ) ve fenobarbital (PB) ile cinsel işlev bozukluğu, VPA ile hiperandrojenizm, PKOS ve menstrüel bozukluklar, okskarbazepin (OXC) ile infertilite ve PKOS riskinin arttığı buna karşılık levetirasetam (LEV) ve lamotriginin (LTG) cinsel işlev bozukluğu yan etkisinin olmadığı ileri sürülmüştür. Sıklıkla yukarıda bahsedilen nedenlerden ötürü bazen de hastanın çocuk sahibi olmaktan kaçınması nedeniyle epilepsili kadın hastalarda doğurganlık oranı daha düşüktür.

Kontrasepsiyon

Doğurganlık çağındaki kadın hastalarla kontrasepsiyon konusu ayrıntılı olarak görüşülmelidir. Öncelikle non-hormonal korunma yöntemleri (intrauterin aletler, kondom, diyafram vb.) epilepsi hastalığı ve tedavisi açısından bir sorun teşkil etmez. Ancak hormonal korunma yöntemleri için (östrojen ve progesteron içeren veya sadece progesteron içeren doğum kontrol hapları, implantlar, depo enjeksiyonlar, hormon içeren intrauterin aletler ve vajinal halkalar) durum farklıdır. Hormonal korunma yöntemi kullanan hastalarda, ilaç etkileşimi sonucu hem nöbetlerde artış görülebilir hem de istenmeyen gebelikler gelişebilir. Özellikle CBZ, OXC, PHT, rufinamid, eslikarbazepin ve felbamatin doğum kontrol haplarının kan düzeyini düşürebileceği ve kontraseptif etkinliğini azaltabileceği bilinmektedir. Öte yandan hormonal korunma yöntemlerinin kullanılması, VPA ve özellikle LTG'nin kan konsantrasyonunu düşürerek NÖİ etkinliğini azaltabilir ve nöbet sıklığı artabilir.

Gebelik

Epilepsi hastası kadınlarda gebelik süresince amaç hem anne hem de bebeğin sağlığını korumak olmalıdır. Özellikle gebe kalmadan önce hatta henüz evlilik ortada yokken kadın hastalarla ilk karşılaşıldığında gerekli ön bilgilerin verilmesi elzemdir. Ayrıca epilepsili gebe hasta yalnızca nöroloji hekimi tarafından değil, kadın doğum uzmanı tarafından riskli gebelik açısından takip edilmelidir.

Epilepsili kadın hastada gebe kalmadan önce nöbet kontrolünün sağlanması çok önemlidir. Gebelik döneminin hastaların büyük kısmında (%67) nöbetsiz geçtiği, son bir yılda nöbet sıklığı nasılsa gebelik döneminde de benzer şekilde seyrettiği bilinmektedir. Katamenial epilepsisi olan hastaların gebelikte nöbet sıklığında azalma olabileceği de bildirilmiştir. Gebelikteki fizyolojik değişiklikler (gebelikte total volümün artması, renal klirens ve hepatik metabolizma değişiklikleri

nedeniyle, ilaç kan düzeylerinde meydana gelen değişiklikler), gebeliğe bağlı bulantı, kusma, uykusuzluk ve depresyon nöbet sıklığını olumsuz etkileyebilir. En riskli durum ise hastanın bebeğe zarar verir düşüncesiyle kullandığı NÖİ dozunu azaltması hatta ilacı kesmesidir.

Gebelikte geçirilen jeneralize tonik klonik nöbetlerin, direkt (annede uterusu künt travma) ya da indirekt yolla (annede gelişen asfiksi ve laktik asidozla) fetusta asfiksi, intrauterin gelişim geriliği, düşük doğum tartılı preterm doğum ve hatta daha sonraki dönemde kognitif etkilenmeye neden olabileceği bildirilmiştir. Gebelikte geçirilen fokal nöbetlerin fetal kalp atımının etkilediğine dair olgu bildirimleri de mevcuttur. Ayrıca gebelikte sık nöbet geçiren hastalarda, doğum sırasında nöbet veya SUDEP nedeniyle anne ölüm oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle gebelikte nöbetleri önlemek hem anne hem de çocuk sağlığı açısından çok önemlidir.

Gebelik planlayarak başvuran epilepsi hastasında, tedavide teratojenite riski yüksek ilaç varsa ilaç değiştirilmeli, mümkünse ilaç dozu nöbetleri kontrol edebilen optimum en düşük doza düşürülmeli ve politerapiden kaçınılmalıdır. Bu aşamada sık nöbeti olan, yüksek doz politerapi alan bir hastada gebeliğin ertelenmesi düşünülebilir. Hastaya gerekli bilgilendirmeler yapılmalı ve onam formu imzalatılmalıdır.

Günlük pratikte ise gebeliklerin %65'inin planlanmadan gerçekleştiği de bilinmektedir. Gebe kalarak gelen bir hastada ise; gebeliği farkedip başvurduğu zaman, zaten ilk trimesteri yarılmış veya tamamlamış olarak geldiği ve bebeğin organogenez dönemi tamamlandığı için, nöbetleri de kontrol altında ise mevcut tedaviye devam edilmesi önerilir. Ancak nöbetler kontrol altında değilse ilaç değişikliğine gidilmesi düşünülebilir. Bu konuda genel görüş birliği, gebelik başladıktan sonra gelen hastada tedavide majör değişiklikler yapılmasından kaçınmak şeklindedir.

Gebelikte İlaç Seçimi

Konjenital malformasyon sıklığı toplumda %1,6-3,2 iken, epilepsi hastalarının çocuklarında %3,1-9 olarak bildirilmiştir. Genel prensip olarak ilaç seçimi yaparken mümkün olduğu kadar monoterapi tercih edilmeli (ancak son yıllarda VPA ve topiramat (TPM) içermeyen politerapilerin sorun yaratmadığı bildirilmiştir), gebelik süresince gerekmedikçe majör ilaç değişimlerinden kaçınılmalı, ilaç dozu nöbet kontrolü sağlayan en düşük ve etkili doz olarak ayarlanmalı ve ilaçlar gün içinde bölünmüş dozda ve mümkünse yavaş salınımlı tercih edilerek verilmelidir. İlaçların teratojenite etkileri konusunda son yıllarda giderek artan bilgilerimize dayanarak önerilerde bulunmaktadır.

Valproat: Gebelikte VPA kullanımının olumsuz yan etkilerine dair çok fazla bildiri mevcuttur ve konjenital malformasyon oranı %6,7-10,3 olarak bildirilmiştir. En sık nöral tüp defekti ve kardiyak malformasyonlar görüldüğü, uzun dönemde verbal IQ düşüklüğü, otistik spektrum hastalıkları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite sendromu gibi davranış problemlerinin de gelişebileceği bildirilmiştir. Buradan yola çıkarak epilepsi tanısını ilk kez alan genç kadın hastaların tedavisinde VPA olabildiğinde geri planda tutulmalı, diğer ilaçlar denendikten sonra başka çare yoksa tercih edilmelidir. Öte yandan VPA kullanan hastaların gebelikte

nöbet kontrolünün birçok ilaca göre daha iyi olduğu ve VPA alırken gebe kalan hastalarda ilaç değişikliğine gidildiğinde nöbet kontrolünü sağlamakta zorluklar olabileceği hatta status epileptikus gelişebileceği de unutulmamalıdır. Tüm bu bilgiler VPA kullanırken gebe kalan hastalarda dikkatli olunması gerektiğine işaret etmektedir. Başka ilaçla nöbet kontrolü sağlanamıyorsa majör malformasyonlar açısından VPA dozunu olabildiğinde düşük tutmaya çalışılmalı (<750 mg), gelişimsel ve kognitif işlevler açısından riskin devam ettiği bilinmeli ve aileye riskler ayrıntılı olarak anlatılmalı ve onam formu imzalatılmalıdır.

Karbamazepin: Gebelikte CBZ kullanımına bağlı konjenital malformasyon oranı %2,6-5,5 olarak bildirilmiştir. En sık görülen malformasyonlar, nöral tüp defekti ve hipospadiastır ve 700 mg/günden yüksek dozlarda malformasyon riskinin arttığı belirlenmiştir. Gebelikte CBZ kullanan hastaların çocuklarının IQ değerlerinin VPA kullananlara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Lamotrijin: Son çalışmalar gebelikte LTG kullanımının nispeten daha güvenli olduğunu göstermiştir, konjenital malformasyonlar oranı %1,9-2,9 olarak bildirilmiştir ve bu oran normal popülasyona benzerdir. Çocukların IQ değerleri normallerden farksız bulunurken bazı çalışmalar otistik spektrum açısından artış olabileceğini iddia etse de bu sonuçlar metod açısından zayıf bulundukları için eleştirilmiştir. Ancak gebelikte metabolizması çok hızlandığı için kan düzeyi düşer ve nöbet kontrolünde sorun yaşanabilir, bu nedenle kan düzeylerinin sık aralarla izlenip nöbet oluşumuna meydan vermeden doz artışı yapılması gerekmektedir.

Levetirasetam: Konjenital malformasyon oranları %0,7-2,8 olarak bildirmiştir ve bu haliyle normal popülasyondan belirgin bir fark bulunmamaktadır, en sık kardiyak malformasyonlar ve yarı dudak damak görülebilir. Gelişimsel ve kognitif yan etkileri bulunmamaktadır. Ancak bu ilacın da kan düzeyi gebelikte azalmakta ve serum konsantrasyonlarının yakın izlemi gerekmektedir.

Topiramet: Hem düşük doğum ağırlığı hem de küçük baş çevresine yol açtığı bildirilmiştir. Konjenital malformasyon oranı %3,9-4,3 arasında olup yarı dudak ve/veya yarı dudak ve hipospadiastır ve yol açabileceği tespit edilmiştir.

Okskarbazepin: Konjenital malformasyon oranı normallerden farksızdır (%2,2-3). Bazı çalışmalarda OXC alan hastaların çocuklarında otistik özellikler görülebileceği bildirilmiş olsa da bu sonuçlar tartışmalı bulunmuştur. Gebelikte kan düzeyi azalabileceği için yakın izlem gerektirir.

Fenitoin: Konjenital malformasyon oranı %2,9-6,4 arasındadır. Kognitif açıdan ele alındığında IQ puanlarının, VPA'dan yüksek, CBZ veya LTG ile benzer olduğu bildirilmiştir.

Zonisamid: Yeterince güvenilir bilgi olmamakla birlikte kardiyak anomali ve hipospadias en sık bildirilen konjenital malformasyonlardır.

Fenobarbital: Konjenital malformasyon oranı %5,5-6,5 olduğu ve en sık kardiyak malformasyonlara neden olabileceği bildirilmiştir.

Politerapi: Konjenital malformasyon riskini artıran etkenlerden biri de politerapidir. Ancak ilaç sayısından daha çok kombine edilen ilaçların (VPA ve TPM kombinasyonları) malformasyon riskini etkilediği de bildirilmiştir.

Özetle; son yıllarda yapılan çalışmalarla, gebelikte en güvenilir ilaçların LEV, LTG ve OXC olduğunu anlaşılmıştır ancak bu üç ilacın gebelikte kan düzeylerinin çok düştüğü, bu nedenle hastaların nöbet geçirebileceği unutulmamalıdır. Bu ilaçları kullanan hastaların gebelik öncesi en az bir (tercihen iki) kere ilaç kan düzeyi referans olarak kullanılmak üzere bakılmalı ve gebelik süresince ilaç kan düzeyi izlemlerinde bu düzeyin altına düştüğü belirlendiği takdirde ilaç dozu artırılmalıdır. Kan düzeyi izlemi yapılamayan durumlarda aralıklı olarak doz artışı yapılabilir.

Folik asit kullanımı: Gebelikte NÖİ tedavisine ek olarak verilen folik asitin, konjenital malformasyon sıklığını azalttığı, IQ üzerine olumlu etkilerinin olduğu hatta otistik özelliklerin daha az görüldüğü bildirilmiştir. Günlük pratikte en az 0,4 mg/gün dozunda, hamilelikten üç ay önce başlanması ve gebelik boyunca sürdürülmesi önerilmektedir.

Doğum

Epilepsi hastalarında normal doğum tercih edilir. Ancak uyku deprivasyonu, anksiyete ve normal doğum sırasındaki hiperventilasyonun nöbete yol açabileceği de akılda tutulmalıdır. Sık nöbet öyküsü olan ve bu nedenle doğumda yeterli kooperasyonun sağlanamayacağı düşünülen hastalarda sezaryen doğum düşünülebilir. Doğum sonrası dönemde hormonal değişime bağlı olarak ilaç kan düzeylerinde dalgalanma olabileceği unutulmamalı ve gebelikte ilaç doz artırımı yapıldıysa ilaç toksisitesi açısından uyanık olmalıdır. Doğum sonrası dönemde uykusuzluk, yorgunluk ve hatta postpartum depresyon nedeniyle nöbet sıklığı artabilir. Bu nedenle mümkünse gece uykusu ve bebek bakımı açısından aileden destek alınması önerilebilir.

Laktasyon Dönemi

NÖİ kullanmak emzirmeye kontrendike bir durum değildir hatta anne bebeği emzirme konusunda teşvik edilmelidir. Ancak ilaçların değişen miktarlarda süte geçtiği göz önüne alınınca, NÖİ'lerin emzirme işlemi sonrası kullanması tavsiye edilebilir.

Menopoz Dönemi

Epilepsili hastalarda erken (40 yaş öncesi) menopoz oranı normal popülasyondan yüksektir. Menopozda nöbet sıklığında değişiklik olabilir. Özellikle katamenial özellik gösterenlerin bir kısmında nöbetler hafifleyebilir. Menopoz döneminde hormon replasman tedavisinin nöbetlere etkisi konusunda çelişkili bilgiler mevcuttur.

Bu dönemde bir diğer önemli konu osteoporozdur. Tedavide kullanılan bazı NÖİ'ler, serum vitamin D konsantrasyonunu ve kalsiyum emilimini azaltmak suretiyle kemik mineral dansitesini etkiler ve osteoporozu yol açabilir. Osteoporoz açısından en riskli ilaçlar, PHT, PB, CBZ, VPA, LEV ve en güvenli ilaç LTG olarak bildirilmiştir. Ek olarak antidepresan ilaç alan, ooferektomi ve kanseri

olan hastalarda bu etkinin daha fazla olduğu ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalar osteoporozun önlenmesi için D vitamini ve kalsiyum destek tedavisi önermektedir.

Kozmetik Sorunlar

Kadın hastalarda sıkça karşılaşılan bir durumdur. Özellikle VPA ile kilo alma, saç dökülmesi, saçın renk ve dokusunun değişmesi, PHT ile yüz ve kollarda kıllanma, yüzde akne, gingiva hipertrofisi, felbamat, TPM ve ZNM ile aşırı kilo kaybı görülebilir. Bu gibi durumlarda doz azaltma hatta ilaç değişimi gerekebilir.

Sonuç

Sonuç olarak epilepsili kadın hastalarda hastalığın yönetimi ve tedavisi yaşam boyu süreden çeşitli hormonal değişiklikler nedeniyle özellik göstermekte ve her döneme özgü olası sorunlar açısından dikkatli izlem gerektirmektedir.

- Kadınlara özgü ilaç yan etkilerine dikkat edilmeli
- Doğurganlık çağındaki kadınlarda VPA ilk seçenek olmamalı
- Nöbet ve epilepsi tipine göre en etkili tek ilacın VPA olduğu durumlarda ise tedaviye risk ve yarar dengesi hasta ile tartışılarak karar verilmeli
- Gebe kalma ihtimalinin çok düşük olduğu çocuk ve ileri yaş hasta grubunda, başka ilaç seçenekleri ile nöbet kontrolü mümkün değilse, VPA önerilebilir ancak yine de sürekli ve düzenli bir şekilde takip edilmeli
- Gebelik öncesi danışmanlık verilmeli
- Gebelik döneminde mümkün olduğu kadar monoterapi tercih edilmeli (politerapi yapılacaksa VPA ve TPM olabildiğince hariç tutulmalı)
- Gebelik süresince gerekmedikçe majör ilaç değişimlerinden kaçınılmalı
- İlaç dozu nöbet kontrolü sağlayan en düşük ve etkili doz olarak ayarlanmalı ve ilaçlar gün içinde bölünmüş dozda ve mümkünse yavaş salınımlı tercih edilerek verilmeli
- Teratojenite ve nöbet kontrolü dengesi titizlikle kurularak ilaç seçimi yapılmalı
- Folik asitin en az 0,4 mg/gün dozunda, hamilelikten üç ay önce başlanması ve gebelik boyunca sürdürülmesi sağlanmalı
- Nöbet kontrolünde sorun yoksa normal doğum önerilmeli
- Emzirme teşvik edilmeli

VPA: Valproat, TPM: Topiramet

Okuma Önerileri

1. Abbasi F, Krumholz A, Kittner SJ, Langenberg P. Effects of menopause on seizures in women with epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:205-210.
2. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013;54:1621-1627.

3. Bromley R, Weston J, Adab N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;30:CD010236.
4. Cagnetti C, Lattanzi S, Foschi N, Provinciali L, Silvestrini M. Seizure course during pregnancy in catamenial epilepsy. *Neurology* 2014;83:339-344.
5. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309:1696-1703.
6. Gözübatık Çelik RB, Özkara Ç. Catamenial Epilepsy. *Epilepsi* 2018;24:30-40.
7. Ellis SP, Szabó CĂ. Sudden unexpected death in epilepsy: Incidence, risk factors, and proposed mechanisms. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology* 2018;39:98-102.
8. Galanopoulou AS, Alm EM, Velišková J. Estradiol reduces seizure-induced hippocampal injury in ovariectomized female but not in male rats. *Neurosci Lett* 2003;342:201-205.
9. Güler R, Aydın Ş, Özkara Ç. Outcomes of low-dose valproic acid treatment in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2019;70:43-48.
10. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50:1247-1255.
11. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology* 2017;88:728-733.
12. Hoffman GE, Moore N, Fiskum G, Murphy AZ. Ovarian steroid modulation of seizure severity and hippocampal cell death after kainic acid treatment. *Exp Neurol* 2003;182:124-134.
13. Huber-Mollema Y, Oort FJ, Lindhout D, Rodenburg R. Behavioral problems in children of mothers with epilepsy prenatally exposed to valproate, carbamazepine, lamotrigine, or levetiracetam monotherapy. *Epilepsia* 2019;60:1069-1082.
14. Hum KM, Megna S, Burnham WM. The effects of right and left amygdala kindling on the female reproductive system in rats. *Epilepsia* 2009;50:880-886.
15. Knight R, Wittkowski A, Bromley RL. Neurodevelopmental outcomes in children exposed to newer antiseizure medications: A systematic review. *Epilepsia*. 2021;62(8):1765-79.
16. McVearry KM, VanMeter J, Gaillard WD, Meador KJ. A prospective study of cognitive fluency and originality in children exposed in utero to carbamazepine, lamotrigine, or valproate monotherapy. *Epilepsy Behav* 2009;16:609-616.
17. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12:244-252.
18. Meador KJ, Pennell PB, May RC, et al. Loring, Cohen MJ, for the NEAD Investigator Group. Effects of periconceptional folate on cognition in children of women with epilepsy NEAD study. *Neurology* 2020;94:729-740.
19. Miziak B, Chrościńska-Krawczyk M, Czuczwar SJ. An update on the problem of osteoporosis in people with epilepsy taking antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2021;18:679-89.
20. Peebles CT, McAuley JW, Moore JL, Malone HJ, Reeves AL. Hormonereplacement therapy in a postmenopausal woman with epilepsy. *Ann Pharmacother* 2000;34:1028-1031.
21. Reddy DS. Role of neurosteroids in catamenial epilepsy. *Epilepsy Res* 2004;62:99-118.
22. Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure* 2015;28:66-70.
23. Reimers A, Helde G, Andersen NB, et al. Zonisamide serum concentrations during pregnancy. *Epilepsy Res* 2018;44:25-29.

24. Sahoo S, Klein P. Maternal complex partial seizure associated with fetal distress. *Arch Neurol* 2005;62:1304-1305.
25. Scheuerle AE, Holmes LB, Albano JD, et al. Levetiracetam Pregnancy Registry: Final results and a review of the impact of registry methodology and definitions on the prevalence of major congenital malformations. *Birth Defects Res* 2019;111:872-887.
26. Shallcross R, Bromley RL, Cheyne CP, et al. In utero exposure to levetiracetam vs valproate: development and language at 3 years of age. *Neurology* 2014;82:213-221.
27. Velišková J, Desantis KA. Sex and hormonal influences on seizures and epilepsy. *Horm Behav* 2013;63:267-277.
28. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10:609-617.
29. Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol* 2016;15:210-218.
30. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: Observations from EURAP. *Epilepsia* 2016;57:173-177.
31. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018;17:530-538.
32. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Thomas. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord* 2019;21:497-517.
33. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: An observational study. *Neurology* 2019;93:e831-e840.
34. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, et al. Valproate-associated foetal malformations-Rates of occurrence, risks in attempted avoidance. *Acta Neurol Scand* 2019;139:42-48.
35. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med* 2017;15:95.
36. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e017248.
37. Wu M, Hao N, Yan B, et al. Status epilepticus in pregnant women with epilepsy after valproate adjustment: A case series. *Seizure* 2016;39-41.
38. Zhang Y, Huang Y, Liu X, et al. Estrogen suppresses epileptiform activity by enhancing Kv4.2-mediated transient outward potassium currents in primary hippocampal neurons. *Int J Mol Med* 2015;36:865-872.

Yaşlıda Epilepsi

Doç. Dr. Abidin Erdal*, Prof. Dr. Yasemin Biçer Gömceli**

*Ankara Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

**İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Epilepsi, yeti yitimine göre ayarlanmış yaşam yılları (disability-adjusted life years) açısından dünyada en ağır ikinci sırada görülen nörolojik bozukluktur. Yaşam boyu prevalansı 1.000'de 7,6, insidansı 100.000 kişide 61,44/yıldır. Bimodal dağılım göstermekte ve bir yaşından küçük çocuklarda, 50 yaşından büyük erişkinlerde daha sık görülmektedir. İnsidansı 50 yaşın üstünde yaşla birlikte artmakta ve en yüksek değerlere 70 yaşın üstünde gelmektedir. Yeni başlangıçlı nöbetlerin yaklaşık yarısı 65 yaş üstü bireylerde görülmektedir. Hem epilepsi, hem de akut semptomatik nöbetler yaşlı hastalarda sık görülmekte ve yaş, nöbet ve epilepsi gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olmaktadır.

Yaşlılarda Epilepsi

Epilepsi, 65 yaş üstünde inme ve demanstan sonra üçüncü sırada gelen nörolojik hastalıktır. Bu dönemde başlayan nöbetlerin hemen tamamı fokal özellikler (özellikle ekstrapetoral başlangıç) gösterir. Yaşlılarda akut semptomatik nöbetler ve epilepsi nedenleri içinde ilk sırayı serebrovasküler hastalıklar almaktadır. Akut semptomatik nöbetler için diğer etiyolojik nedenler; metabolik ensefalopati, kafa travması, santral sinir sistemi enfeksiyonları, ilaçlar ve alkoldür. Epilepsi için ise tümörler, Alzheimer hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıklar, kafa travması, santral sinir sistemi enfeksiyonları ve bilinmeyen etiyolojilerdir.

Tanı

Yaşlılarda epilepsi tanısı koymak, hastalığın paroksizmal doğası, nöbetlerin klinik olarak belirsizliği ve gelişmiş ülkelerde hastaların tek başlarına yaşamaları ya da gündüz saatlerinde yalnız olmaları nedeniyle görgü tanığının bulunmaması nedeniyle zordur. O yüzden dikkatli bir öykü ile diğer olası tıbbi durumlar detaylıca değerlendirilmelidir.

Nöbeti provake edebilecek metabolik, toksik, enfeksiyöz nedenler araştırılmalıdır.

Hemogram, kan şekeri, böbrek, karaciğer fonksiyonları, sodyum, potasyum, magnezyum gibi elektrolit düzeyleri ve santral sinir sistemi enfeksiyonu şüphesi varsa mutlaka lomber ponksiyon yapılmalıdır.

Rutin elektroensefalografi (EEG): Tanıya katkısı düşük sensitivite ve spesifite nedeni ile sınırlıdır, normal olması durumunda tekrarlanabilir. Geçici veya uzamış konfüzyonel durumda başvuran yaşlı hastalarda non-konvulsif status epileptikus açısından mutlaka EEG değerlendirmesi yapılmalıdır.

Tanı sorunu yaşanan ve sık atak geçiren hastalarda uzun süreli video-EEG monitorizasyon önemli bir değerlendirme aracıdır.

Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme: Etiyolojide yer alabilecek iskemik, tümoral, vasküler, enfeksiyöz/otoimmün ensefalitik lezyonların tanınması için mutlaka yapılmalıdır.

Ayırıcı Tanı

Senkop, geçici iskemik atak (GİA), geçici global amnezi (TGA), uyku bozuklukları, enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar, psikiyatrik bozukluklar ve demans mutlaka detaylı olarak değerlendirilmelidir.

Bilinç kaybı, tekrarlayan düşmeler varsa; ön planda senkop düşünülmelidir. Senkop geçiren hastalarda tipik otonom semptomların yanı sıra miyoklonik jerklerin de eşlik edebileceği unutulmamalıdır.

Kardiyak orijin açısından, elektrokardiyografi (EKG), 24 saatlik holter monitorizasyonu, ekokardiyografi (EKO), kardiyoji konsültasyonu istenmelidir.

Ortostatik hipotansiyon ve vasovagal senkop açısından; ortostatik kan basıncı ölçümleri ve "tilt table" testi yol göstericidir.

Atak sırasında fokal nörolojik defisit veya negatif semptom varsa ön planda GİA düşünülmelidir. GİA'lar genellikle nöbetlerden daha uzun süreli olup, bilinç kaybı daha nadir izlenir.

Nörogörüntüleme, karotis/vertebral Doppler, EKG, EKO ile hastalar değerlendirilmelidir.

Atak sadece geçici bellek kusuru ile prezente ise ön planda TGA düşünülmelidir. Genellikle tek bir atak olarak karşımıza çıkar ve hastada bilinç korunmuştur.

Yaşanılan ataklar sadece geceleri ortaya çıkıyorsa, uyku bozuklukları mutlaka dışlanmalıdır.

Yaşlı hastalarda mutlaka REM davranış bozukluğu ayırıcı tanıda yer almalı ve gerekli hallerde polisomnografi yapılmalıdır.

Tedavi

Yaşlı hastalarda da genç hastalarda olduğu gibi ilaç tedavisine başlamak için öncelikle hastanın epileptik nöbet geçirdiğinden emin olmak gerekir. Bu epileptik nöbet eğer provake bir nöbetse (akut semptomatik nöbet) yaklaşım farklı olacaktır. Provake olmayan 24 saatten uzun aralıklarla en az 2 nöbet geçiren bir hasta epilepsi tanısı alır ve anti-nöbet ilaç (ANİ) tedavisi başlanması gerekmektedir. Provake olmayan tek nöbet geçiren hastalar da ise nöbet tekrarlama riski %60'dan fazla ise (beyin görüntülemeye veya EEG'de elde edilen bulgular ile) ANİ tedavisi söz konusu olur (epilepsi tanı ve tedavi rehberinin ilgili bölümlerinde daha ayrıntılı anlatılmıştır).

Ancak yaşlı hastalarda ANİ kullanımına dair potansiyel bazı sorunlar vardır;

1. Hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı gibi komorbid hastalıklara yönelik kullanılan ilaçlarla etkileşim,

2. İlaç absorbsiyonunda azalma,
3. İlacın dağılımında değişme,
4. Karaciğer metabolizmasında azalma,
5. Renal atılda azalma,
6. Azalmış reseptör sayısı ve hassasiyeti nedeni ile ilaçların kararlı serum konsantrasyonlarının sağlanamaması.

Yaşlılarda ANİ tedavisine yanıtın gençlere göre daha düşük dozlarda sağlandığı ve ilaca dirençli epilepsi gençlere göre daha nadir olduğu bildirilmiştir. Ancak ilaçlara bağlı yan etkiler gençlerden daha sık ve daha düşük dozlarda gelişmektedir.

İlaç yan etkilerini azaltmak ve tolerabiliteyi artırmak için standart ANİ kullanım prensibi olan "düşük doz başla, yavaş titrasyon yap", yaşlı hastalar için "çok düşük doz başla, çok yavaş titrasyon yap" olarak modifiye edilebilir.

Komorbid durumlar başka bir başlık altında anlatılmakta olup, yaşlılarda özellikle dikkat edilmesi gereken genel prensipler şunlardır;

- a. Karaciğerde metabolize olan ilaçlar; olası ilaç etkileşimleri, yaşlılardaki metabolizma değişiklikleri nedeni ile tolerabilite güçlükleri ve osteoporoza yatkınlık oluşturdıkları için çok tercih edilmez.
- b. Kardiyak aritmi varlığında atriyo-ventriküler iletimi etkileyen fenitoin (PHT) ve karbamezepin (CBZ) tercih edilmemelidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda 60 yaş üzeri hastalarda daha önce bilinen bir öykü olmasa da lamotrijin (LTG) tedavisi öncesi aritmi eğilimi nedeni ile mutlaka EKG değerlendirmesi önerilmektedir.
- c. Kognitif disfonksiyon varlığı ilaç seçiminde önemlidir. Benzodiazepinler, topiramet (TPM), zonisamide (ZSM) ve valproik asit (VPA) kognitif yan etkileri olan ANİ'lerdir.
- d. Diüretik ve seçici serotonin geri alım inhibitörü kullanan yaşlılarda okskarbazepin (OXC), CBZ, eslikarbazein hiponatremi yan etkileri nedeni ile dikkatli kullanılmalıdır.
- e. TPM ve ZSM özellikle metforminle birlikte kullanıldığında metabolik asidoza dikkat edilmelidir.
- f. Antikoagülan kullanan hastalarda platelet fonksiyonlarını etkileyen ve enzim inhibisyonu yapan VPA'dan ayrıca enzim indüksiyonu yapan (CBZ, PHT, PB) ANİ'lerden kaçınılması önerilir.
- g. Enzim indükleyici ANİ'ler (CBZ, PHT, PB) ve VPA osteoporoz ve kemik kırık riskini artırdıklarından mutlaka belli aralıklarla kemik sağlığı açısından tetkik edilmeleri önerilmektedir.

Öneriler

Sık kullanılan ANİ'lerden LTG, levetirasetam (LEV), VPA, gabapentin yaşlı hastalar için de benzer etkinlik ve tolare edilebilirliğe sahiptir. Aritmi öyküsü olmasa da LTG için güncel öneriler doğrultusunda bazal EKG değerlendirilmelidir.

Fokal nöbetler: Farkındalığın bozulduğu fokal nöbetler, yaşlılarda en sık görülen nöbetlerdir. LTG ve LEV fokal nöbetler için kullanılabilecek ilk basamak ANİ'lerdir.

Miyoklonik nöbetler: Nörodejeneratif hastalıklarda izlenebilen ve nadiren yaşlılarda görülen nöbetlerdir. LEV ve VPA kullanılabilir.

LEV, agresif davranış ve sinirlilik yan etkisi nedeni ile özellikle demanslı, davranış sorunları olan yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Jeneralize nöbetler: Genellikle fokalden bilateral tonik kloniğe giden nöbetler şeklinde olup fokal nöbetler şeklinde tedavi edilmelidir.

Cerrahi tedavi: Genç hastalarla karşılaştırıldığında temporal lob epilepsisi daha nadir izlenmekte, nöbetler ANİ ile daha kolay kontrol altına alınmakta, kardiyovasküler ve diğer komorbid durumlar nedeniyle cerrahi komplikasyon riski artmaktadır. Ancak yaşlı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda, epilepsi cerrahisi gençlere göre biraz daha yüksek komplikasyon riski taşımakla birlikte, çoğu geçici komplikasyonlar olup, önerilmektedir.

Sonuç

Yaşlılarda nöbetlerin tedavisi koordineli bir çaba gerektirir. Yaşlı hastalarda epilepsi yönetimi; ilaç tolere edilebilirliğini, ilaç etkileşimlerinden kaçınmayı, nöbet eşiğini düşüren ilaçlar dahil nöbet tetikleyicilerini, nöbet ve epilepsi tarafından maskelenebilecek veya kötüleşebilecek komorbiditeleri öngörerek hasta güvenliğini ve yaşam kalitesini sağlamayı amaçlamalıdır.

Okuma Önerileri

1. Acosta I, Vale F, Tatum WO, Benbadis SR. Epilepsy surgery after age 60. *Epilepsy Behav* 2008;12:324-325.
2. Brodie LJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol* 2009;8:1019-1030.
3. Cloyd J, Hauser W, Towne A, et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res* 2006;68:39-48.
4. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88:296-303.
5. French JA, Perucca, E, Sander JW, et al. FDA safety warning on the cardiac effects of lamotrigine: An advisory from the Ad Hoc ILAE/AES Task Force. *Epilepsia Open* 2021;6:45-48.
6. Gidal BE, French JA, Grosman P, Le Teuff G. Assessment of potential drug interactions in patients with epilepsy: impact of age and sex. *Neurology* 2009;72:419-425.
7. Girgis GM, Baldock PA, Downes M. Vitamin D, muscle and bone: Integrating effects in development, aging and injury. *Mol Cell Endocrinol* 2015;410:3-10.
8. Grivas A, Schramm J, Kral T, et al. Surgical treatment for refractory temporal lobe epilepsy in the elderly: seizure outcome and neuropsychological sequels compared with a younger cohort. *Epilepsia* 2006;47:1364-1372.
9. Hauser WA. Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia* 1992;33(Suppl 4):S6-14.
10. Ichikawa N, Fujimoto A, Okanishi T, Sato K, Enoki H. Efficacy and safety of epilepsy surgery for older adult patients with refractory epilepsy. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:195-199.

11. Lezaic N, Roussy J, Masson H, Jetté N, Keezer MR. Epilepsy in the elderly: Unique challenges in an increasingly prevalent population. *Epilepsy Behav* 2020;102:106724.
12. Marini C, King MA, Archer JS, Newton MR, Berkovic SF. Idiopathic generalised epilepsy of adult onset: clinical syndromes and genetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:192-196.
13. McBride AE, Shih TT, Hirsch LJ. Video-EEG monitoring in the elderly: A review of 94 patients. *Epilepsia* 2002;43:165-169.
14. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005;64:1868-1873.
15. Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990;336:1267-1271.
16. Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW. Epilepsy in older people. *Lancet* 2020;395:735-748.
17. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet* 2019;393:689-701.
18. Werhahn KJ, Klimpe S, Balkaya S, Trinka E, Krämer G. The safety and efficacy of add-on levetiracetam in elderly patients with focal epilepsy: a one- year observational study. *Seizure* 2011;20:305-311.

Tedaviyi Sonlandırma

Prof. Dr. Ebru Apaydın Doğan*, Prof. Dr. Berrin Aktekin**

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

**Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Anti-epileptik ilaç Tedavisi Ne Zaman ve Nasıl Bırakılmalıdır?

Anti-nöbet ilaçlar (ANI) epilepsi hastalarının yaklaşık %65-85'inde nöbetleri etkin şekilde kontrol altına alabilmektedir. Ancak uzun dönem ANİ kullanımı nedeniyle hastaların yaklaşık %88'inde farklı yan etkiler oluşabilmektedir. Bu yan etkiler arasında başta tiroid olmak üzere farklı endokrinolojik problemler, kemik sağlığı sorunları, kognitif yan etkiler, araç kullanımındaki engellemeler ve yüksek maliyet sayılabilir. Ancak bazı hastalarda nöbet rekürrensi kaygısı nedeni ile, bilinen tüm bu olası yan etkilere rağmen ilaç tedavisine uzun yıllar boyunca devam edilebilmektedir.

Elimizdeki tıbbi veriler hastaların önemli bir kısmında epileptik nöbetlerin ilk tanı ve tedavi sürecinden belli bir süre sonra kontrol altına alınabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla bu hastalarda tedavinin ikinci önemli kısmı olan "ilaç kesim kararı" gündeme gelmelidir. Bu kararı verirken hasta ile olası riskleri konuşmak, yeterli bilgilendirme yapmak ve ortak karar vererek ilacı kesme sürecini başlatmak önemlidir.

İlaç kesimi ile ilgili güncel bilgilerimiz ilk olarak Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından 1996'da yayınlanan kılavuzla şekillenmeye başladı. Bu kılavuzda 1) 2-5 yıllık nöbetsizlik, 2) Normal nörolojik muayene ve 3) Normal elektroensefalografi (EEG) gibi temel koşullar varlığında ilaç kesimi yapılması önerilmekteydi. Günümüzde ise gerek epilepsi cerrahisi, gerekse hızla gelişen nöro görüntüleme yöntemlerinin yardımıyla bilgilerimiz güncellenerek arttı.

Literatüre baktığımızda ilaç kesimi ile ilgili prospektif çalışmalara ek olarak çok sayıda meta-analizin de olduğunu görmekteyiz. Epileptik hastalarda ilaç kesimi veya devamı ile ilgili karar verirken relaps riski kadar ilaçların uzun süreli kullanımına bağlı olası yan etkiler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Uzun süreli ANİ kullanımının gerek çocuk, gerekse kadın ve yaşlı hasta grubundaki potansiyel olumsuz etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç kesim kararı hasta bazında, bireyselleştirilerek planlanmalıdır.

Hangi hastada ilacın ne zaman ve ne şekilde kesileceği planlanırken konuyu 4 ana başlık altında ele almak uygun olacaktır. Bu ana başlıklar şu şekilde sıralanabilir;

1. Hastanın yaşı (çocuk, adolesan, erişkin)
2. Sonlandırma ne zaman yapılmalı? (kaç yıl nöbetsizlik remisyon olarak kabul edilebilir)

3. ANİ kullanımı nasıl sonlandırılmalı? (kabul edilebilir optimum kesim hızı ve süresi planlanmalı)
4. Epilepsi cerrahisi yapılan hastalarda yaklaşım nasıl olmalı?

Hastanın yaşı ANİ kesilmesi sürecinde dikkate alınması gereken en temel unsurlar arasında ele alınabilir. İlaç kesimi sonrası nöbetsiz kalma oranları çocukluk çağında ilk yılda görece yüksek olup (%66-96) ilaç kesimi sonrası ilk 12 ayda rekürrens oranı artar, ilerleyen yıllarda ise risk tekrar azalır. Dolayısıyla çocukluk çağında başlayan epilepsilerde nöbet rekürrens riskinin erişkin yaş başlangıçlı epilepsilere oranla daha düşük olacağı öngörülebilir. Literatürdeki veriler incelendiğinde verilerin bir kısmında çocuk ve erişkin hastaların birlikte değerlendirilmiş olmasının karmaşaya neden olabildiği görülmektedir. Gerek sendromik tanılardaki çeşitlilik gerekse etiyojideki farklılıklar nedeniyle bu hasta grupları ayrı ayrı ele alınmalıdır.

İlaç kesimi sürecinde ve sonrasında hem hekim hem de hastanın en büyük kaygısı nöbet rekürrensidir. Yapılan ilaç kesim çalışmalarının derlendiği bir meta-analizde ANİ kesimi sonrası kümülatif rekürrens riski yaklaşık %34 olarak bildirilmiştir. Nöbet rekürrensi olan olguların %80'inde ise ilaca tekrar başlanmasıyla nöbetsizlik elde edilebilmekteyken geri kalan hastaların bir kısmında ilaca dirençli nöbetler gelişebilmektedir. Dolayısıyla ilaç kesimi, ilaç başlamak kadar zor bir karar haline gelebilmektedir. Yapılan çalışmalarda hangi risk faktörlerinin prognoza etki edeceği ele alınarak temel risk faktörleri tanımlanmaya çalışılmaktadır. Burada hekim olarak düşünmemiz gereken nöbetsiz bir hastada ANİ yan etkileri ile ilaç kesimi sonrası nöbet geçirme riskinin dengelenmesi olmalıdır.

Günümüzde 25 farklı belirteç farklı çalışmalarda, farklı yöntemlerle ele alınmıştır. Bu belirteçler arasında en güçlü olan ve en önde gelenler epilepsinin aktif süresi, ilaçla nöbetsiz kalma süresi, nöbetlerin başlama yaşı, febril nöbet öyküsü, remisyon öncesi nöbet sayısının yüksek olması (>10 nöbet), hastanın iyi bilinen bazı sendromlar (Rolandik epilepsi, Panayiotopolos sendromu gibi) dışında sendromik tanısı olması, mental gerilik (IQ <70) ve EEG'de epileptiform patoloji olmasıdır. Diğer bağımsız risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, ailede epilepsi öyküsü, çoklu ANİ kullanımı ve fokal epilepsi sayılabilir.

Bu maddeler dışında tartışmaya açık olan ve farklı yorumlar getirilen bir risk faktörü ise önceki ilaç kesimi sonrası nöbet rekürrensi olan hastalara yaklaşımdır. İlk kez Wolf (19) ilk ilaç kesimindeki başarısızlığın ikinci -hatta üçüncü- ilaç kesimi denemesine engel olmaması gerektiği yorumunu yapmışlardır. Bu tartışmaya açık bir konu olup mutlaka hasta ve hasta yakınları ile detaylı konuşularak alınması gereken bir karar olarak değerlendirilmelidir.

Diğer bir gözlemsel yorum ise EEG'de saptanan epileptiform aktivitenin ilaç kesimine engel olmaması gerektiğine dair olan uzman görüşleridir. Bu görüşle ilgili olarak yapılan öneri anormal EEG'si olan bir hastanın (epileptiform aktivite eşlik eden veya etmeyen EEG bozukluğu) olası nöbet rekürrensi riski açısından bilgilendirilmesi olmalıdır. Ancak EEG bozukluğu olan hastaya -mutlaka ilaç devamı gerekir- şeklinde yönlendirilme yapılmamalıdır. 2015'te yayınlanan Çin kaynaklı bir kılavuzda ilaç kesimi sırasında gelişen EEG anormallliği durumunda ilaç kesimine ara

verilmesi önerilse de burada hekime düşen görev hasta ile olası risk hakkında konuşmak ve ek risk faktörlerinin de olduğu durumlarda ilaç kesimine ara vermek olmalıdır.

Kılavuzun bu bölümünde güncel veriler derlenerek ele alınması gereken temel unsurlar tartışılacaktır. Bu konulardan ilki ilaç kesiminin zamanlamasıdır. Yapılan çalışmalarda ilaç kesiminin planlanmasında erişkin hastalarda en az 2 yıl beklenmesi gerektiğine vurgu yapılmaktadır. Daha kısa süreli ilaç kullanımı sonrasında yapılan ilaç kesiminin yüksek relaps riskine neden olduğu gösterilmiştir.

Bir diğer önemli konu ise etiyolojinin ilaç kesimi üzerine olabilecek etkileridir. Mental/motor retardasyon, motor defisit ve/veya anormal nörogörüntüleme varlığında ilaç kesiminin rekürrense neden olabildiği gösterilmiştir. Bu hasta grubunda bireysel yaklaşım daha da önemli hale gelmektedir. Relapsın hasta üzerinde olabilecek olumsuz etkilerinin dikkatle değerlendirilmesi gereklidir. Bu hasta grubunda EEG bozukluğu gibi ek risk faktörleri varlığında ANİ kesim kararının askıya alınması uygun olacaktır.

Epilepside etiyolojinin ilaç kesimi sonrası relaps üzerine olacak etkisi dikkatle ele alınmalıdır. Epilepside rezektif cerrahi gibi medikal tedaviye ek tedavilerin uygulanmasıyla beraber nöbetsizlik oranlarında artış olduğu görülmektedir.

Epilepsi tipinin nöbet rekürrensi üzerine etkileri ile ilgili de çalışmalar yapılmıştır. Bu konuda yapılan araştırmaların derlendiği bir meta-analizde nöbet tipinin diğer risk faktörleri (EEG bozukluğu ve/veya eşlik eden saptanmış etiyoloji varlığı) ile beraber ele alınması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda ek risk faktörü olmayan hastalarda tek başına fokal nöbet varlığının, ilaç kesimine engel risk faktörü olarak değerlendirilmemesi önerilmektedir.

Epilepsi başlangıç yaşının ANİ kesim aşamasında risk faktörü olup olmadığı ise günümüze kadar 41 farklı çalışmada ele alınmıştır. Elde olan veriler ışığında geç çocukluk çağı ve adolesan dönemde başlayan nöbetlerin erken çocuklukta başlayan nöbetlere göre ilaç kesimi sonrası rekürrens olasılığının görece yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak önerilen, başlangıç yaşının -ek risk faktörleri varsa- dikkate alınması, ek risk faktörü yoksa ilaç kesimine uygun şekilde başlanması yönündedir.

Ailede epilepsi varlığı ise çoğunluğu çocuk yaş grubu olmak üzere farklı yaş gruplarında ele alınmıştır. Bu çalışmalardan çok az bir kısmında ailede epilepsi varlığının ilaç kesimi üzerine olumsuz etki yaptığı, aile öyküsünün negatif prognostik faktör olarak değerlendirilmemesi gerektiği vurgusu yapılmıştır.

Febril nöbet varlığı ile ilgili yapılan çalışmalardan sadece birinde febril nöbet öyküsü olan hastalarda rekürrens riskini 2 kat artırdığı görülmüştür. Ancak tek başına febril nöbet varlığı ilaç kesimine engel bir risk faktörü olarak değerlendirilmemelidir.

Bir diğer önemli konu ise epilepside sendromik tanı ve bu özel tanıların ilaç kesimine olan etkileridir. Güncel veriler ışığında rekürrens riskinin yüksek olduğu özel bazı sendromlarda (Lennox-Gastaut sendromu gibi) hastanın nöbet riskine dair bilgilendirme yapılarak ilaç kesimi denemesi önerilmektedir.

İki yıllık nöbetsizlik öncesi sık nöbeti olan hastalara yaklaşım ise yine önemli başlıklardan birisi olarak ele alınmalıdır. Hastalığın aktif fazının uzun olduğu veya aktif faz süresince nöbet sıklığının yüksek olduğu olgulara temkinli yaklaşmak önemli olsa da, ek risk faktörü yoksa ilaç kesimi sürecinin başlatılabileceği bilinmelidir.

İlaç kesim süreci ne kadar sürmeli sorusu da hasta ve hekim açısından önemlidir. Burada yine bireysel farklılıklar dikkate alınarak karar verilmelidir. Hızlı kesim 6 hafta; yavaş kesim süresi ise 9 ay olarak kabul görmektedir. Hızlı kesim yapılan bireylerde rekürrens riskinin daha yüksek olabileceği bildirilmektedir. Dolayısıyla ilaçların yavaş kesilmesi tercih edilmelidir.

Çoklu ilaç kullanmak da ilaç kesim sürecini olumsuz etkileyebilecek faktörlerden biridir. Her ne kadar bu hastalarda rekürrens riski görece yüksek olabilse de ilaç kesimine engel bir faktör olarak değerlendirilmemelidir. Bu hastalarda ilaç kesimi yapılırken önce bir ilaç, ardından diğer ilaç kesilmelidir.

İlaç kesiminde kullanılan ilaçların etkisi de araştırılan konulardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Burada ilaç farklılıklarının prognoza etki etmediğini söylemek yanlış olmakla beraber, benzodiazepin veya barbitürat kullanan hastalarda ilaç kesim süreci daha uzun tutulabilir.

Buraya kadar olası risk faktörlerinin bağımsız olduğu tartışıldı. Ancak bu özel durumlar kombine olduğunda hastaya yaklaşımımızda farklılıklar olması gerekecektir. ANİ ilaç kesim komisyonu (Medical Research Council) verilerine göre, >16 yaş, birden fazla ANİ kullanımı, ilaç başladıktan sonraki dönemlerde nöbetlerin devam etmiş olması, jeneralize nöbetlerin varlığı, miyoklonik nöbetler ve EEG anormalliği (epileptiform veya değil) gibi risk faktörlerinin bir veya birkaçının birlikteliği durumunda prognoz olumsuz olabilmektedir.

İlaç kesim sürecinin başarı ile sonlandırıldığı olguların ne kadar izlenmesi gerektiği de sorgulanmıştır. Genel kanı bu hastaların 2 yıldan kısa olmamak şartıyla takip edilmeleri yönündedir. Bu noktada vurgulanması gereken temel noktalardan biri de sıklıkla rekürrenslerin ilk 2 yılda özellikle de kesim sürecinin tamamlandığı ilk 6 ayda olduğu bilgisidir.

Tüm bu veriler özetlendiğinde;

- 1) İlaç kesimi sürecinde anormal EEG relaps riski ile ilişkilendirilebilir.
- 2) Anormal nörolojik muayene bulguları, mental-motor retardasyon varlığı ve/veya anormal nörogörüntüleme bulguları ve dokümanite edilmiş etiyoloji varlığında relaps riski olabilir.
- 3) İlaç kesimi yapılan hasta 2 yıldan kısa olmamak üzere takip edilmelidir.
- 4) En az 2 yıllık nöbetsizlik sonrası ilaç kesim süreci başlatılmalıdır.
- 5) Fokal nöbetler tek başına majör risk faktörü olarak değerlendirilmemelidir.
- 6) Nöbetlerin başlangıç yaşı tek başına risk faktörü olarak değerlendirilmemeli ancak ek risk faktörleri varlığında önemli olabildiği unutulmamalıdır.

- 7) Kadın cinsiyette nöbet rekürrens oranlarının daha yüksek olduğu bilinmekle beraber ek risk faktörü yoksa ilaç kesim süreci geciktirilmemelidir.
- 8) Ailede epilepsi öyküsü ve febril nöbetlerin varlığı ilaç kesimine kontraendike durumlar olarak değerlendirilmemelidir.
- 9) Sendromik tanılar mutlaka dikkate alınmalıdır. Olası riskler hasta ile paylaşılarak kesim süreci başlatılmalıdır (Lennox-Gastaut sendromunda ilaç kesimi neredeyse hemen hiçbir zaman mümkün olamamakta, buna karşın Rolandik epilepside EEG anormalliklerine rağmen tam remisyon sağlanabilmektedir).
- 10) Aktif hastalığın 2 yıllık nöbetsizlik öncesi uzun olması relaps riskini artırsa da ek olumsuz faktör yoksa ilaç kesim süreci başlatılmalıdır.
- 11) İlaç kesimine karar verirken tüm ilaçlarda benzer relaps riski olduğu bilinmelidir.

Erişkin epilepsi hastalarında yapılan ilaç kesimi çalışmaları çocuk hasta grubunda yapılan çalışmalara oranla görece daha az olsa da, erişkin hasta grubunda yapılan çalışmalar da umut verici olup bu hastaların büyük bir kısmı ortalama dört yıllık nöbetsizlik süreci sonunda en az iki yıl süre ile nöbetsiz kalabilmektedirler. Literatür verilerine göre erişkin hastalarda ilaç kesimi sonrası uzun süreli nöbetsiz kalabilme oranları ise %28-66 arasında değişebilmektedir.

Diğer Risk Faktörleri

Epilepsinin süresi, kullanılan ANİ ve nöbet tipinin nöbet rekürrensi üzerindeki etkileri farklı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Elde edilen verilere göre uzun süreli epilepsi tanısı ve sık nöbet öyküsü varlığı nöbet rekürrensi için risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Her ne kadar etkisi yüksek olmasa da uzun süredir epilepsi tanısı olan bireylerde nöbet rekürrensi görülebilmektedir.

Erişkinlerde çocuklarda olandan farklı olarak çoklu nöbet tiplerinin varlığı ilaç kesimi sonrasında nöbet rekürrensi için risk olarak kabul edilmemektedir.

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (*International League Against Epilepsy-ILAE*) tarafından yapılan güncel sınıflamada idiyopatik jeneralize epilepsiler (IGE) jeneralize epilepsiler alt grubunda incelenir ve dört temel sendromik tanıyı içerir: 1) çocukluk çağı absans epilepsisi 2) juvenil absans epilepsi 3) juvenil miyoklonik epilepsi ve 4) sadece jeneralize tonik klonik nöbetlerin olduğu epilepsi. Bu alt gruplardan çocukluk çağı epilepsisi tipik olarak adolesan döneme geçişle beraber düzelirken hastaların yaklaşık %25'inde nöbetler devam eder. Diğer üç sendrom ise adolesan dönemden erişkin döneme geçişte ve sonrasında da uzun yıllar remisyonuz devam edebilir. Vorderwülbecke ve ark. (18) tarafından 40 yıldan uzun süre ile prospektif olarak izlenen 256 IGE hastasının ilaç kesimi sonrası relaps oranları incelenmiştir. ANİ'lerin median kesim yaşının 33 olduğu bu çalışmada 11 aylık süre sonunda hastaların %46'sında relaps olduğu görülmüştür. Relaps üzerinde etkili olan tek bağımsız faktörün ilaç kesim süresi olduğu, beş yıllık remisyon süresi tamamlanmadan ANİ'lerin kesildiği hastaların 2/3'ünde nöbetlerin tekrar ettiği görülmüştür. Bu hasta grubundaki relaps oranları, Baykan

ve ark. (4) tarafından yapılan çalışmada da benzer olarak bulunmuştur. Sonuç olarak IGE hastalarında ilaç kesim kararı dikkatle ele alınmalı ve hastalar detaylıca bilgilendirilmelidir.

Tedavi Ne Kadar Sürmeli, İlaç Kesimi Ne Kadar Sürede Tamamlanmalı?

i) İlaç Kesimi Kararı Öncesi Nöbetsizlik Süresi Ne Kadar Olmalı?

Çalışmalar nöbetsizlik süresinin 2-4 yıl olduğu hastalarda nöbet rekürrens riskinin benzer olduğunu göstermektedir. İlaç kesiminin 1 yıllık nöbetsizlik süresi sonrasında yapıldığı bir çalışmada rekürrens riskinin 2-4 yıl süre ile nöbetsiz olan hastalara oranla daha yüksek olabildiğini göstermiştir. Elde bulunan epidemiyolojik veriler ilaç kesiminin 2 yıldan önce planlanmamasını önermektedir.

Çocuk hastalarda yapılan çalışmalar da benzer şekilde 1 yıllık nöbetsizlik sonrasında ilaç kesimi yapılan hastalarda rekürrens riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bilgiler ışığında 2-4 yıl süre ile nöbetsiz olan bireylerde diğer risk faktörleri de dikkate alınarak ilaç kesimi planlanması önerilmektedir.

ii) İlaç Kesim Süresi Ne Kadarlık Zaman Diliminde Planlanmalı?

İlaç kesimine karar verildiğinde sürecin ne kadar zaman içinde tamamlanacağı da planlanmalıdır. Klinik işleyişte kimi zaman sürecin çok yavaş olduğu, kimi zaman uzun aylar hatta yıllar içinde tam kesim yapıldığı bu şekilde rekürrens riskinin düşeceği kanısı olduğu görülmektedir. ANİ'lerin ani kesilmesinin nöbet riskini artıracak kanısından yola çıkarak ilaç kesimi çok yavaş yapılabilmektedir. Çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda 6 haftalık ilaç kesimi sonrası rekürrens riski 2 yıla yayılan kesim süresi sonrası rekürrens riski ile kıyaslanmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre uzun sürede kesim yapılan hastalarda rekürrens riskinin daha düşük olmadığı gösterilmiştir. Erişkin hastalarda ortalama 6 aylık sürede ilacın kesilmesi önerilmektedir.

Epilepsi Cerrahisi Sonrası İlaç Kesimi

Epilepsi cerrahisi ile ilaca dirençli hasta grubunda artan sayıda hastada nöbetsizlik sağlanabilmektedir. Cerrahi öncesi sıklıkla çoklu ilaç kullanımı olan bu hastalarda, ilaç kesimi planı cerrahi olmayan hastalarla benzerdir. Temporal ve ekstrapetal lob (ETL) epilepsilerinde cerrahi başarı şansı değişebilmektedir.

Yapılan çalışmalarda cerrahi öncesi epilepsi süresinin 20 yıldan uzun olması ve cerrahiden sonraki ilk 1 yıl içinde EEG'de epileptiform anormallik saptanması rekürrens için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.

Aşağıda tanımlanan riskler başarılı epilepsi cerrahisi sonrası ilaç kesimi ve nöbet rekürrensi ile ilişkilendirilmiştir.

- 1) Erken ilaç kesimi denenmiş olması (<10 ay)
- 2) Uzun süreli epilepsi tanısı (11 yıl)

- 3) Cerrahinin ileri yaşta yapılmış olması (>30 yaş)
- 4) Postoperatif süreçte EEG anormalliği varlığı
- 5) Yetersiz rezeksiyon
- 6) Ekstratemporal cerrahi yapılmış olması
- 7) Multifokal MR lezyonları varlığı

Yapılan çalışmalarda cerrahi sonrası 12-24 ayda ilaç kesilenlerin %10-25'inde relaps olduğu görülmüştür. ANİ başlanan bu hastalardan %70'i ilacın tekrar başlanması ile nöbetsizlik sağlanabildiği, %30'luk kısımda nöbetlerin ilaca rağmen devam ettiği görülmüştür.

Bu hastalarda ilaç kesim süreci nöbetsizliğin sağlandığı durumda bir yıl sonra başlatılabilir. Toplam dozun her üç ayda bir %25 oranında azaltılması uygun olmaktadır. Bu hasta grubunda ilaç kesimi sonrası nöbetsizlik oranları oldukça yüksektir. Ancak ETL epilepsisi nedeniyle cerrahi yapılmış hastalarda ilaçsız nöbetsizlik sağlamanın daha zor olabildiği bilinmektedir (hastaların yaklaşık 1/3'ünde ilaçsız remisyon devam etmektedir). Bu hastalarda cerrahi öncesi dozların çok altına güvenle inilebilmekte, monoterapiye geçilebilmekte buna karşın ilaçların tümüyle kesimi her zaman mümkün olamamaktadır.

Okuma Önerileri

1. AAN. A guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients-Summary 3 statement. *Neurology* 1996;47:600-602.
2. Aktekin B, Apaydın Doğan E, Oguz Y, Senol Y. Withdrawal of antiepileptic drugs in adult patients free of seizures for 4 years: a prospective study. *Epileps Behav* 2006;8:616-619.
3. Çimen Atalar A, Şirin NG, Bebek N, Baykan B. Predictors of successful valproate withdrawal in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2021;119:107980.
4. Baykan B, Martínez-Juárez IE, Altındag EA, Camfield CS, Camfield PR. Lifetime prognosis of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;28 Suppl 1:S18-S24.
5. Beghi E, Giussani G, Grosso S, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:2-12.
6. Berg AT, Vickrey BG, Langfitt JT, et al. Multicenter Study of Epilepsy Surgery. Reduction of AEDs in postsurgical patients who attain remission. *Epilepsia* 2006;47:64-71.
7. Bonnett LJ, Shukralla A, Tudur-Smith C, Williamson PR, Marson AG. Seizure recurrence after antiepileptic drug withdrawal and the implications for driving: further results from the MRC antiepileptic drug withdrawal study and a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1328-1333.
8. Beghi E, Giussani G, Grosso S, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:2-12.
9. Chinese Association Against Epilepsy. Clinical diagnosis and treatment guideline: epilepsy (rev.2015). Beijing: People's Medical Publishing House 2015;1-159.
10. Contento M, Bertaccini B, Biggi M, et al. Prediction of seizure recurrence risk following discontinuation of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2021;62:2159-2170.
11. Kiliç S, Campbell C. The experience of discontinuing antiepileptic drug treatment: an exploratory investigation. *Seizure* 2008;17:505-513.

12. Ladino LD, Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF. Management of antiepileptic drugs following epilepsy surgery: a meta-analysis. *Epilepsy Res* 2014;108:765-774.
13. Lamberink HJ, Otte WM, Geleijns K, Braun KPJ. Antiepileptic drug withdrawal in medically and surgically treated patients: a meta-analysis of seizure recurrence and systematic review of its predictors. *Epileptic Disord* 2015;17:211-228.
14. Perucca P, Carter J, Vahle V, Gilliam FG. Adverse antiepileptic drug effects: toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology* 2009;72:1223-1229.
15. Ramos-Lizana J, Aguirre-Rodríguez J, Aguilera-López P, Cassinello-García E. Recurrence risk after withdrawal of antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:116-124.
16. Rathore C, Panda S, Sarma PS, Radhakrishnan K. How safe is it to withdraw antiepileptic drugs following successful surgery for mesial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia* 2011;52:627-635.
17. Strozzi I, Nolan S, Sperling M, Wingerchuk D, Sirven J. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD001902.
18. Vorderwülbecke BJ, Kirschbaum A, Merkle H, Senf P, Holtkamp M. Discontinuing antiepileptic drugs in long-standing idiopathic generalised epilepsy. *J Neurol* 2019;266:2554-2559.
19. Wolf P. Remission of epilepsy as a function of time. *Epilepsy Behav* 2016;61:46-50.
20. Yang W, Zhang X, Long J, Wu Q, Han Y. Prediction of the recurrence risk in patients with epilepsy after the withdrawal of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2020;110:107156.

Dirençli Epilepside Medikal Tedavi

Doç. Dr. Demet Kınay*, Prof. Dr. Naz Yeni**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş

Son 20 yılda, çok sayıda anti-nöbet ilaçları (ANİ) kullanıma sunulmuş olmasına rağmen, epilepsili hastalarının en az %30'u ilaca dirençli epilepsi geliştirir. Dirençli epilepsi, en etkili ve uygun ANİ rejiminin seçimine rehberlik edecek kanıta dayalı kılavuzların olmaması nedeniyle halen hekimler için zorluk teşkil etmektedir. İlaç tedavisine dirençli epilepsi hastaları kısa süreli remisyon dönemleri yaşayabilir, ancak nöbetler sıklıkla nüks eder, sonuçta ilaca dirençli epilepsi düşük yaşam kalitesi, psikososyal fonksiyonlarda azalma ve ani beklenmedik ölüm ["Sudden Unexpected Death in Epilepsy" (SUDEP)] riskinde artıştan sorumlu olabilir.

Dirençli Epilepsi Tanımı

İlaça dirençli epilepsi kavramı, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (*International League Against Epilepsy-ILAE*) tarafından şu şekilde tanımlanmıştır: İki tane tolere edilebilen, uygun şekilde seçilmiş ve kullanılmış (tek başına veya kombinasyon halinde) ANİ denemesine rağmen, uzun süreli nöbetsizlik durumuna ulaşılamamasıdır. Burada süre, bir yıl veya daha önce bildirilen nöbetler arası en uzun aralığın üç katı olarak belirtilmiştir.

Bu tanıma göre, dikkate alınması gereken tek değişken hastanın nöbetsiz olup olmadığıdır. Nöbet tipi, nöbet sıklığı ve epilepsi ile ilişkili diğer komplikasyonlar bu tanıma dahil edilmemiştir. Bununla birlikte, bu durumların hastanın yaşam kalitesine etkisi olduğundan, dirençli epilepsinin medikal tedavisinde göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu tanımla ilgili vurgulanması gereken birkaç nokta vardır:

1) Hastanın nöbet tipine ve epilepsi sendromuna uygun ANİ seçimi: Epilepsi sendromu ve nöbet tipi, en uygun ANİ seçimine rehberlik etmelidir. Bu amaçla, seçilecek ilacın daha önce kanıta dayalı, randomize kontrollü çalışmalarda, etkili olduğunun gösterilmiş olması gerekir. Örneğin; etosuksimidin etkinliği tipik absans nöbetleri ile sınırlıdır, fokal nöbetler için uygun bir tedavi seçeneği değildir. Bu ilacın fokal epilepsili bir hastada başarısız kalması "ilaç direnci" olarak değerlendirilemez. Benzer şekilde, idiyopatik jeneralize epilepsilerde, karbamazepin, fenitoin, vigabatrin veya gabapentin nöbet sıklığını artırır ve status epileptikus tetikleyebilir. Lamotrijin, idiyopatik jeneralize epilepsilerde belirli nöbet tiplerine etkili olmakla birlikte miyoklonileri kötüleştirebilir. Buna karşın geniş spektrumlu ilaçlar, valproat ve levetirasetam ile nöbet kontrolü sağlanabilir.

2) ANİ'lerin uygun şekilde kullanılması: ANİ'lerin klinik olarak etkili doz aralığında ve yeterli bir süre içinde kullanılması gerekir. Nöbet kontrolüne ulaşmak için gereken ANİ dozları, bireyler arasında geniş değişkenlik gösterdiğinden, spesifik bir AEİ için "etkili doz aralığını" kesin biçimde tanımlamak zordur. Ayrıca "etkili doz aralığı", ANİ'lerin kullanım şekli (monoterapi veya politerapi), hastanın yaşı, ilaç klirensini etkileyebilen hepatik veya böbrek yetersizliği gibi birçok faktör ile değişebilir. Klinik tabloyu dikkate almadan, ANİ kan seviyesinin referans aralığına güvenilmesi yetersiz dozda ilaç kullanılmasına neden olabilir. Çünkü, bazı kişiler, referans aralığının dışındaki konsantrasyonlarda optimal fayda sağlarken, bazıları bu aralık içindeki konsantrasyonlarda toksik etki gösterebilir. Tedavi etkinliğini değerlendirmede "bireysel terapötik konsantrasyonlar" yardımcı olabilir.

3) ANİ tedavisi tolere edilmeli ve yan etkilerden arınmış olmalıdır: ANİ'lerin, klinik olarak etkili doz aralığına ulaşmadan önce, yan etkileri nedeniyle, kısa süreli bir denemeden sonra kesilmesi durumu ilaç direnci olarak değerlendirilmez. Bu durumda ilacın başarısızlığı, nöbet kontrolü üzerine etkinliğinin yetersizliğinden değil yan etkilerinden kaynaklandığı için, diğer ANİ'lerin etkinliği konusunda bir öngörü sağlamaz. ANİ'lerin tolere edilebilirliğini etkileyen faktörler, ilacın titrasyon hızı, ilaç-ilacı etkileşimleri veya belirli (özgün) bir yan etki profiline bağlıdır. Özellikle, tolere edilebilirliği büyük ölçüde yavaş titrasyona bağlı olan ANİ'ler, klinik olarak etkili hedef doz aralığına ulaşmak için kademeli olarak artırılmalıdır.

4) ANİ tedavisine hastanın uyumun değerlendirilmesi: Tedaviye uyumun kötü olması sonucu nöbetlerinin tekrarlaması, ilaç direnci olarak değerlendirilmez. Tedaviye uyumsuzluk, alkol ve madde kullanımı ile birlikte olabilir. Bununla birlikte, uyku deprivasyonu, araya giren ateşli hastalıklar, menstrüasyon gibi dış faktörlerle tetiklenen nöbetler, yetersiz nöbet kontrolü ve tedavi başarısızlığının bir kanıtı olarak düşünülmelidir.

5) Nöbetsizlik kavramı ve tedavi yanıtının belirlenmesi için gereken süre: Epilepsi tedavisinin amacı, yan etkiler olmaksızın uzun süreli nöbetsizlik halinin sağlanmasıdır. Nöbetsizlik kavramı, aura da dahil olmak üzere tüm nöbet tiplerini kapsayan nöbetsizlik durumudur. Tedavinin sonucu değerlendirilemeden hastanın takibi kaybedilirse, ANİ etkinliği ve yan etkilerin değerlendirilmesi belirsiz olarak kalır. ANİ yanıtını değerlendirmek için gerekli minimum takip süresi (sürdürülebilir nöbetsiz dönem) hastalar arasında farklılık gösterir. Takip süresi belirlenirken iki faktör dikkate alınmalıdır. İlki, tedavi başlanmadan önceki nöbet sıklığıdır. Tedavi öncesi nöbet sıklığı yılda bir olan bir kişide, nöbet sıklığı haftada bir olan kişi ile karşılaştırıldığında, ilaç etkinliğine karar vermek için gerekli takip süresi daha uzundur. İkincisi, tedavi öncesi en uzun nöbetsizlik dönemidir. Tedavi öncesi 12 ay içinde nöbetler arasındaki en uzun aralığın en az 3 katı olan nöbetsizlik süresi veya 12 ay süresince nöbetsizlik hali (hangisi daha uzunsa) tedavi yanıtını gösterir.

6) Nöbetleri kontrol etmekte başarısız olan ANİ sayısı: Epilepsinin ilaca dirençli olduğuna karar vermek için seçilen iki ANİ eşliği keyfi görünebilir. Ancak, yeni tanı almış epilepsi hastalarının gözlemsel çalışmalarında bildirilen tedavi yanıtının paternleri ile belirlenmiştir. Şayet, uygun seçilmiş ve kullanılmış iki ANİ denemesi başarısız olmuşsa, müteakip ANİ tedavileri ile hastanın

nöbetsiz kalma olasılığı belirgin ölçüde azalır ve dördüncü ilaç denemesinden sonra %5'ten daha düşüktür. Çocuklarda yapılan prospektif bir çalışmada, ikinci başarısız ANİ denemesini izleyerek daha sonraki ANİ denemeleri ile nöbetsiz dönemler görülebildiği, ancak bu durumun geçici olduğu, kalıcı remisyona ulaşılmasının zor olduğu gösterilmiştir.

Dirençli Epilepsi Tanısının Yeniden Değerlendirilmesi (Ayrıcı Tanısı)

Dirençli epilepsi tedavisi, ilaç direnci tanısının doğrulanması ile başlar. Daha önceki ilaç denemelerini etkinlik, yan etki ve uyum açısından değerlendirmek için dikkatli şekilde öykü alınmalıdır. Nöbetlerin tedavisinin zor olduğu bir hastada "yalancı direncin" dışlanması gerekir. Tedavi başarısızlığının en sık nedeni, tedaviye uyumun kötü olmasıdır. İlaçlarla ilgili yanlış inanışlar, duygudurum ve anksiyete bozuklukları, yakın zamanda kontrol edilemeyen nöbetler, multipl doz planları tedaviye uyumun kötü olmasının nedenleridir. Epileptik olmayan psikojenik nöbetler, %20-25 olasılıkla yalancı dirence neden olur. İktal semiyoloji, net olmadığı durumda uzun süreli video-EEG ile doğrulanmalıdır; özellikle hem epileptik hem de epileptik olmayan psikojenik nöbetlerin birlikte aynı hastada görülmesi durumunda gereklidir. Yalancı dirence neden olan diğer nedenler; nöbet tipi ve epilepsi sendromu için uygun olmayan ilaç seçimi, yetersiz ilaç dozlarının kullanılması ve yaşam tarzı sorunlarıdır. Yalancı direnç nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Yalancı direncin yanı sıra, yanlış tanıya götüren diğer bir olasılık, dirençli epilepsili hastalarda nöbet nöksleri ile dönüşümlü olarak uzun süreli nöbetsiz dönemlerin görülebmesidir. On iki aylık bir remisyon dönemi olan ilaca dirençli, epilepsi cerrahisi için uygun olmayan erişkinlerden oluşan bir çalışmada, nöbet nöksü riski (5 yılda %71) yüksek bulunmuştur. Bu nedenle, istikrarlı bir remisyon olasılığını tartışırken dikkatli olmak makul bir yaklaşımdır.

Dirençli Epilepsi Gelişimi için Öngörülen Risk Faktörleri

Dirençli epilepsi gelişimi için riskli olan hastaların ayırt edilmesi yardımcı olabilir. Çocuklarda belirli epilepsi sendromları, ilaç direncine ilişkin öngörü sağlayabilir; Lennox-Gastaut sendromu, erken süt çocuğunun epileptik ensefalopatisi, Dravet sendromu veya Rasmussen ensefaliti hemen her zaman ilaca dirençlidir.

Tablo 1. Yalancı direnç nedenleri

Neden	Örnekler
Yanlış tanı	Senkop, kardiyak aritmi, epileptik olmayan psikojen nedenler, diğer durumlar
Yanlış ilaç	Nöbet tipine uyumsuz, farmakokinetik veya dinamik etkileşimler
Yanlış doz	Çok düşük doz (terapötik kan düzeylerine aşırı güven) veya yan etkilerin doz artırılmasını engellemesi
Yaşam tarzı sorunları	Tedaviye uyumun kötü olması, alkol, madde bağımlılığı

Çeşitli klinik özellikler ilaç direnci ile ilişkilendirilmiştir; epilepsi başlangıç yaşı (<1 yıl), etiyoloji, anormal nörogörüntüleme bulguları, nöropsikiyatrik bozukluklar ve mental retardasyonun eşlik etmesi, uzun süren febril konvülsiyonlar, status epileptikus ve spesifik EEG anomalileri vb.

Nöbetler yenidoğan dönemde başladığında dirençli epilepsi gelişim riski yüksektir. Semptomatik epilepside (kortikal displaziler, mesiyal temporal skleroz, tuberoskleroz veya vasküler lezyonlar) ve fokal nöbetlerde risk, idiyopatik epilepsi ve jeneralize nöbetlere göre yüksektir. Tedaviye başlamadan önceki bir yıl içinde meydana gelen nöbet sayısı, madde kötüye kullanımı öyküsü, birinci derece akrabalarda epilepsi öyküsü, ilaç direnç ile ilişkili bulunmuştur.

Başlangıç ANİ tedavisine başarısız yanıt, büyük olasılıkla dirençli epilepsi gelişimi ile birliktedir.

Epilepsi hastalarında nöbetsiz kalma için geçen süre, uzun süreli prognozın göstergesi olabilir. Fokal epilepsili hastalarda bir post-hoc analize göre, 6 ayda nöbetsiz olan hastaların 12 ayda nöbetsiz olma şansı %90 iken, 6 ayda nöbetsiz olmayan hastaları 12 ayda nöbetsiz olma şansı sadece %45'tir. Altı aydaki klinik yanıtın, 12 aydaki yanıtın mükemmel bir göstergesi olduğu düşünülmüştür.

İlaça Dirençli Epilepside Farmakolojik Tedavi

Genel Yaklaşım

Klinik uygulamada, yeni tanı almış epilepsili hastalar, ANİ monoterapisi ile tedavi edilir. Yeni epilepsi tanısı almış hastaların %50'si ilk monoterapi ile nöbet kontrolüne ulaşır. İlk ANİ monoterapisi başarısız olduğunda ikinci ANİ, alternatif monoterapi olarak denenmelidir, politerapi ancak en az iki monoterapi başarısızlığından sonra düşünülmelidir. Bununla birlikte bazı yazarlar, politerapiye geçmeden önce 3 monoterapi denemesini önermektedir. Yeterli bir ANİ kombinasyonu için; epilepsi tipi, hasta öyküsü, hastanın tercihi, gebelik, komorbid durumlar, birlikte kullanılan ilaçlar, daha önce kullanılan ANİ'ler ve olası yan etki profili gibi çeşitli faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. En uygun ANİ kombinasyonunu seçmek için onaylanmış bir kriter yoktur, bu nedenle seçim kanıta dayalı tıptan ziyade, klinik deneyim ile yönlendirilir.

İki ilacın birlikte kullanılması sonucu ortaya çıkan etkilerin incelenmesinde kullanılan en iyi metot isoblografi'dir; ANİ'ler arasındaki etkileşimlerin, sinerjik ("supra-additif"), additif veya antagonistik ("infa-additif") olarak farklı özelliklerine göre tanımlanmasını sağlar. İlaç kombinasyonunun etkinliği, her bir ilaç tek başına verildiğinde ortaya çıkması beklenen etkinliklerin toplamına eşit olduğunda "additif"; daha az olduğunda "infra-additif" veya daha fazla olduğunda ise "supra-additif, sinerjik" olarak tanımlanır. Şayet bir kombinasyon supra-additif etkinlikte (sinerjik) ise, her iki ilacın daha düşük oranları etkili olmalıdır. Buna karşılık, iki ilaç birbirlerine antagonist etkinlikte ise, etkili olmaları için her iki ilacın daha yüksek oranları gerekir. İlaç etkileşimleri, aynı zamanda yan etki profili açısından da değerlendirilmelidir. En uygun ilaç kombinasyonları, supra-additif etkinlikli, additif veya infra-additif yan etkili (nörotoksik antagonizm) veya additif etkinlikli ve infra-additif yan etkili olanlardır. Bu yaklaşım deneysel modellerde yaygın şekilde

kullanılmasına rağmen, farmakokinetik özellikler kişiler arası değişken olduğundan insanlara uygulanabilirliği zordur.

Sonuçta, tek başına kullanılan ilk iki ANİ, nöbet kontrolü sağlayamadığında politerapi düşünülmelidir. Özellikle, nöbet sıklığı fazla olduğunda ve altta yatan bir hastalığın varlığında (yapısal beyin lezyonu vb), ilaca dirençli epilepsi gelişme riski yüksektir.

Kombinasyon stratejisi, etkinlik ve tolere edilebilirlik açısından hastaya en uygun olanı bulmak amacı ile değişik politerapi seçeneklerinin denenmesinden oluşur. Üçten fazla ANİ kullanımı, tolere edilebilirliği ve güvenliği belirgin ölçüde azalttığından, yan etkilerin ortaya çıkmasına rağmen nöbet kontrolünde belirgin iyileşme sağlayamadığından, dördüncü bir ilacın eklenmesinden kaçınılmalıdır. Bu aşamadan itibaren halen nöbet kontrolü sağlanamamışsa, cerrahi tedavi önerilmelidir. Rezektif cerrahinin mümkün olmadığı durumlarda, palyatif cerrahi veya tekrarlayıcı nörostimulasyon sistemleri (vagal sinir veya derin beyin stimülasyonu vb) düşünülebilir.

Rasyonel politerapinin amacı, nöbet kontrolündeki etkinliği en üst düzeye çıkaran ve yan etkileri ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri en aza indiren ANİ ilaç kombinasyonlarını belirlemektir. Tedavi, nöbet tipi, epilepsi tipi ve epilepsi sendromuna göre her hasta için özel olarak planlanmalıdır. Belirli ANİ'lerin spesifik nöbet tiplerine etkili olduğu (Örneğin; valproat/etosuksimid absanslarda, fenobarbital/fenitoin tonik klonik nöbetlerde, karbamazepin/valproat/vigabatrin fokal nöbetlerde, lamotrijin/topiramet diğer başka nöbet tiplerinde vb) göz önünde tutulmalıdır. ANİ'ler etki mekanizmalarına göre seçilmelidir (Tablo 2). Fokal nöbetleri olan hastalarda, popülasyona dayalı bir çalışmada farklı mekanizmalara sahip ANİ kombinasyonlarının, benzer etki mekanizmalı olanlarla karşılaştırıldığında, daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir. ANİ tedavi süresi azalmış, hastaneye yatış ve acil servise başvurma riski düşmüştür. Özellikle, sodyum kanal blokerlerinin, GABA-erjik inhibisyonu artıran ANİ'lerden biri ile kombine edilmesi avantajlıdır. Bu yaklaşımın, iki GABA-mimetik ilacın veya iki sodyum kanal blokerinin kombine edilmesine göre daha etkili olduğu düşünülmektedir. Sodyum kanal blokeri olan ANİ'lerin kombinasyonu, nöbet kontrolünde sınırlı ilave bir etkinliğe (additif) rağmen, baş dönmesi, diplopi, ataksi gibi santral sinir sistemi yan etkilerinin (supra-additif nörotoksisite) artmasına neden olur. Mevcut ANİ'ler genel olarak, ya eksitasyonu azaltarak ve/veya inhibisyonu artırarak, anormal nöronal senkroninin başlatılmasını ve/veya yayılmasını inhibe ederler. Buna karşın, nöbet başlamasını tetikleyen veya anormal elektriksel aktiviteyi sonlandıran süreçler hakkındaki bilgilerimiz sınırlıdır. Henüz nöbetlerin nasıl oluştuğunu ve yayıldığını yeterince anlamadığımız için, tek etki mekanizmalı bir ilacın çoklu etki mekanizmalı ilaçla (valproat, levetirasetam, topiramet, zonisamid) birlikte kullanılması etkinliği artırabilir.

İkinci ANİ başlanmadan önce, ilk ANİ en uygun (optimal) dozda kullanılmalı ve ikinci ANİ verildiği sırada da aynı doz rejiminde tutulmalıdır. İkinci ANİ, ekleme sırasında düşük dozda başlanmalı ve başlangıç hedef doza kadar çok yavaş titre edilmelidir. Başlangıç hedef doz, ilacın etkili olduğu minimal dozdur, herhangi bir klinik araştırmadan ziyade klinik deneyime dayanır (Tablo 3). Şayet hasta başlangıç hedef dozu tolere etmiş ancak nöbetler tekrarlamışsa, ilaç nöbetlerin tümüyle

Tablo 2. Anti-nöbet ilaç etki mekanizmaları

Voltaj kapılı iyon kanalları	
Sodyum kanal blokerleri	
Hızlı inaktive edilmiş hali	Fenitoin, karbamazepin, lamotrijin, okskarbazepin, eslikarbazepin
Yavaş inaktive edilmiş hali	Lakozamid
Kalsiyum kanal blokerleri	
Düşük voltaj aktive edilmiş kanal (T-tip)	Etosuksimid
Yüksek voltaj aktive edilmiş kanal ($\alpha 2\delta$ subunit)	Gabapentin, pregabalin
Potasyum kanal açıcılar (KCNQ2-5 kanalları)	Retigabin (ezogabin)
GABA_A reseptörleri	
GABAA reseptörleri	
Klor kanalı açılmasının süresini uzatır	Barbitüratlar
Klor kanalı açılmasının sıklığını artırır	Benzodiazepinler
GABA transaminazı inhibe eder	Vigabatrin
Snaptik GABA geri alınımını bloke eder [§]	Tiagabin
GABA iletiminin artması [¶]	Stiripentol
Presnaptik salınım mekanizmaları	
Snaptik vezikül 2A (SV2A) modülasyonu	Levetirasetam
İyonotropik glutamat reseptörleri	
AMPA reseptör antagonisti	Perampanel
Karbonik anhidraz inhibisyonu	Asetazolamid
Çoklu farmakolojik mekanizmalılar	Valproat, topiramat, zonizamid, rufinamid, felbamat
Hastalığa spesifik tedavi	
mTORC1 sinyal [¶]	Everolimus
Lizozomal enzim yer değiştirme ^{¶¶}	Cerliponaz alfa (rekombinant tripeptidil peptidaz 1)
[§] GAT1: GABA transporter 1, [¶] Pozitif allosterik modülatör (barbitürat benzeri etki, $\alpha 3\beta$ subunit üzerine etki, GABAA reseptörlerinde benzodiazepinlerle bağımsız ve additif olarak etki eder. ^{¶¶} Tuberoz skleroz, ^{¶¶¶} Nöronal seroid lipofusinoz tip 2	

kontrol edildiği veya hastaların yan etki belirtileri göstermeye başladığı noktaya kadar yavaşça artırılır. Yan etki görülmesi durumunda, doz azaltılması ikinci (eklenen) ANİ'den değil, daha önce nöbet kontrolüne ulaşılmasında başarısız kalan ilk ANİ'den başlanılarak yapılmalıdır.

Tablo 3. Erişkinlerde anti-nöbet ilaçların dozları

İlaç	Başlangıç hedef doz (mg/gün)	İdame dozu (mg/gün)	Tanımlanmış günlük doz (mg/gün)
Karbamazepin	400-600	400-1.200	1.000
Klobazam	10	10-40	8
Eslikarbazepin	800	800-1.200	800
Etosuksimid	500	500-1.500	1.250
Gabapentin	900	900-3.600	1.800
Lakosamid	200	200-400	300
Lamotrigin	150 (monoterapi)	200-400	300
Lamotrigin	75 (Valproat ile birlikte)	75-200	
Lamotrigin	300 (Enzim indükleyiciler)	200-500	
Levetirasatam	1.000	1.000-3.000	1.500
Okskarbazepin	600	600-2.400	1.000
Perampanel	4	4-12	8
Fenobarbital	60	60-120	100
Fenitoin	200	200-400	300
Pregabalin	300	300-600	300
Primidon	500	500-1.500	1.250
Rufinamid	1.200	1.200-3.200	1.400
Topiramat	100	100-400	300
Valproik asid	500	500-2.000	1.500
Vigabatrin	1.000	1.000-3.000	2.000
Zonisamid	200	200-600	200
Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenmiştir			

Bireysel terapötik konsantrasyonun değerlendirilmesi, kombinasyon tedavisinin ilk aşamasında yardımcı olur. Son zamanlarda sabit referans aralıklarından ziyade bireysel terapötik konsantrasyonun kullanımının önemi vurgulanmaktadır. Bireysel terapötik konsantrasyonlarının izlenmesi, farmakokinetik ilaç etkileşimlerinin tespit edilmesine ve doz ayarlanmasının yapılmasına olanak sağlar. Politerapi sırasında doz aşımı belirtileri gösteren hastalarda bireysel ilaç konsantrasyonu ölçümü, hangi ilacın toksisiteden sorumlu olduğunu belirlemede kullanılabilir. Bununla birlikte, politerapi varlığında, düşük serum AEİ konsantrasyonlarında da yan etkiler görülebileceği için, ANİ konsantrasyonlarının yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır.

Üçüncü bir ilaç eklenmeden önce, çeşitli ikili ANİ kombinasyonları ardışık olarak denenmelidir. Çok sayıda ANİ kullanılmasından kaçınılmalıdır. Çünkü bu rejimin, yan etkiler olmaksızın nöbet sıklığında azalma sağlaması pek olası değildir.

Hasta ilaca dirençli epilepsi kriterini karşıladıktan sonra, nöbet tip(ler)i ve sendromu göz önünde bulundurularak kognitif bozulmayı ve psikososyal disfonksiyonu mümkün olduğunca sınırlamak için kişiye özel bir tedavi planı oluşturulmalıdır.

Ardışık Monoterapi veya Politerapi Seçeneklerinin Değerlendirilmesi: İlk Monoterapi Başarısız Olduğunda Bir Sonraki Tedavi Planı Nedir?

İlk monoterapi başarısız olmuşsa, sonraki tedavide birkaç faktör göz önünde bulundurulmalıdır. İlk monoterapi idiyosenkratik reaksiyon nedeniyle başarısız olmuşsa başka bir ilaç ile değiştirilir.

Aynı reaksiyon için çapraz reaktivite gösteren ilaçlardan kaçınılmalıdır. Örneğin; karbamazepin ile döküntüleri olan bir hastada, diğer ANİ ile döküntü görülme olasılığı, fenitoin için %58, okskarbazepin için %33, fenobarbital için %27, lamotrijin için %20'dir.

Şayet, ilk monoterapi, etkinliğinin olmaması nedeniyle başarısız olmuşsa, önce ilaca uyumsuzluk dışlanmalı, tanı ve başlangıç tedavisinin uygunluğu tekrar gözden geçirilmelidir. İzleyerek, kademeli bir şekilde alternatif bir ilaç ile monoterapiye geçilmelidir.

Bununla birlikte, ilk ANİ tedavisi kısmen etkili ve iyi tolere edilmişse, özellikle ağır epilepsilerde olduğu gibi monoterapi ile nöbetsizlik olasılığı düşükse, politerapinin erken dönemde başlanması önerilmektedir. Bu durumda, ilk ANİ korunur, sinerjik etkili ikinci ANİ ile kombine edilir.

Politerapiye karşı ardışık monoterapinin tercih edilmesi durumunda, ANİ dönüşümleri sırasında yer alan riskler göz önüne alınmalıdır. Bir ilaç diğerine eklenirken, eklenen ilaç nöbet tiplerini alevlendirmedigi sürece (örneğin; miyoklonuslu bir hastaya okskarbazepin eklenmesi vb), nöbet kötüleşmesine neden olması nadirdir. Bununla birlikte, ardışık monoterapi, bir ilacın kaldırılıp diğeri ile değiştirilmesidir ve nöbet kötüleşmesine neden olabilir. Çünkü, kesilecek ilaç parsiyel etkinliğe sahip olabilir ve yerine geçen ilaç herhangi bir fayda sağlamayabilir. Ayrıca, bazı ilaçlar çekilme etkisine (özellikle fenobarbital, benzodiazepiller, potansiyel olarak karbamazepin) sahip olabilir. Geçmişte ilaç değişimleri sırasında nöbetleri sıklaşan hastalarda ardışık monoterapilere geçişte dikkatli olunmalıdır. Bir dönüşüm planlandığında, ilk ilacın kesilmeye başlanmasından önce ikinci ilacın bir hedef doza veya serum düzeyine kadar getirilmesi güvenlidir. Bu yaklaşım, dozla ilişkili toksisiteyi artırmakla birlikte, nöbet olasılığını azaltır. Tablo 4, ardışık monoterapi ve politerapi karşılaştırması; Tablo 5'te yeni ANİ'lerin kullanım alanları gösterilmiştir.

Tolerabilite ve İlaç-İlaç Etkileşimleri

Politerapi kullanımına dair endişeler, istenmeyen ilaç-ilaç etkileşimleri potansiyeline sahip olmasından kaynaklanır. Farmakokinetik etkileşimler, emilim, metabolizma, protein bağlanması ve atılmadaki değişiklikler dahil olmak üzere ilaçların birbiri üzerindeki etkileridir. Bu etkileşimler, ilacın etkinliğini değiştirebilir ve yan etki riskini artırabilir. Ancak, önceden tahmin edilebilir ve

doz ayarlaması ile kontrol edilebilir. Enzim indükleyen ANİ'ler, birlikte kullanılan ilacın klirensini artırır, daha yüksek dozlar gerekebilir, metabolitlerin konsantrasyonunu artırarak toksik seviyeye yükseltebilir. Bu nedenle, politerapide enzim indükleyici ANİ'lerin veya istenmeyen farmakokinetik etkileşimleri olan ilaçların kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Birinci kuşak ANİ'leri, hepatik sitokrom P450 üzerine etkili olduğundan bu etkileşimlerin birçoğundan sorumludur, diğer ANİ'lerin ve birlikte kullanılan başka ilaçların metabolizmasını değiştirirler. En fazla ilaç etkileşimi riski olan ilaçlar; fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, primidon, ve valproattır. Daha az ölçüde topiramat ve okskarbazepin de bu riski taşır.

Tablo 4. Ardışık monoterapi vs politerapi endikasyonları

Ardışık monoterapi	Politerapi
Yeterli dozdaki ilk monoterapide başarısızlık	İki ardışık monoterapi ile yetersiz kontrol
İlk AEİ dezavantajlı (yüksek maliyet, kadınlarda teratojen etkili) veya gebelik bekleniyorsa	İlk AEİ uygun, kısmi kontrol sağlamış
Beklenen ilaç etkileşimi var	Beklenen ilaç etkileşimi yok
Nöbet tekrarlama riski düşük	Nöbet tekrarlama riski yüksek
Hasta ilk AEİ'yi tolere edememiş	Hasta ilk AEİ'yi tolere etmiş

Tablo 5. Yeni anti-nöbet ilaçların kullanım alanları

	Erişkin fokal add-on	Fokal monoterapi	Jeneralize epilepsi	Semptomatik jeneralize (LGS)	Pediyatrik fokal add-on
Gabapentin	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Evet
Lamotrijin	Evet	Evet	Evet (ÇAE)	Evet	Evet
Topiramat	Evet	Evet	Evet (JTKN)	Evet	Evet
Tiagabin	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Okskarbazepin	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Evet
Zonisamid	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Evet
Levetirasetam	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Evet
Felbamate	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
Lakozamid	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Perampanel	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Pregabalin	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Eslkarbazepin	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
Vigabatrin	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Klobazam	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
Rufinamid	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Hayır

Buna karşın, yeni ANİ'lerin farmakokinetik etkileşimleri azdır ve daha iyi tolere edilebildiğinden kombinasyon tedavisinde en uygun seçeneklerdir.

Tolerabilite dikkate alındığında, benzer yan etki profiline sahip ANİ'lerin birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır. İlaçların birlikte kullanımı sırasında idiyosenkrazik reaksiyonların riski artar. Örneğin, valproat ve lamotrijin kombinasyonu, lamotrijin kaynaklı aşırı duyarlılık reaksiyonu olasılığını artırır. Enzim indükleyici ANİ'ler ve valproat kombinasyonu, pankreatit, hiperamonemi, hepatotoksisite ve ensefalopati riskini artırır; özellikler Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizis yüksek mortaliteye neden olur.

Valproat, güçlü bir metabolik inhibitördür; lamotrijin klirensini azaltarak, serum konsantrasyonunu artırır. Bu nedenle valproat kullanan bir hastaya, küçük başlangıç dozları ile yavaşça titre ederek lamotrijin eklenmelidir. Valproat ve lamotrijin kombinasyonu sırasında postural ve aksiyon tremoru gelişme olasılığı yüksektir. Tremor, tek başına her bir ilaçla veya iki ilacın kombinasyonunun toplam etkisi sonucu gelişebilir. Hangi ilacın azaltılacağına seçimine, bireysel terapötik konsantrasyona göre karar verilir. Genellikle valproat ile kombine edildiğinde, lamotrijinin yarı dozda kullanılması önerilir (çocuklarda: 2,5 mg/kg/gün, maksimum 7,5 mg/kg/gün; erişkinlerde: 100-200 mg/gün, maksimum: 350 mg/gün).

Fenobarbital, fenitoin, ve karbamazepin birinci kuşak ANİ'lerdir, oral anti-koagülanlar, oral kontraseptifler, anti-retroviral ilaçlar, immünoşüpresanlar ve anti-aritmikler gibi yağda çözünen ilaçların metabolizmasını indüklerler. Enzim indüksiyonunun neden olduğu kronik yan etkiler arasında; endokrin fonksiyon bozukluğu, kemik yoğunluğunda azalma, kolesterol konsantrasyonunda değişme ve diğer kardiyovasküler etkiler sayılabilir. Karbamazepin, lamotrijin, etosuksimid, fenitoin ve fenobarbital, kemik iliği baskılanmasına neden olabileceğinden hematolojik bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Valproat, pregabalin, gabapentin ve vigabatrin kilo artışına neden olabilir, bu nedenle obez ve diyabetik hastalarda kullanılmamalıdır.

İkinci kuşak ANİ'ler arasında, levetirasetam, topiramat ve zonisamid en yaygın olarak kullanılanlardır. Levetirasetam çok az farmakolojik etkileşime sahiptir, bu nedenle politerapide anahtar rol oynar.

Topiramat ve zonisamid anoreksi riskini artırır, zayıf hastalarda kullanılmamalıdır. Ayrıca, böbrek taşı riskini artırır.

Topiramat, levetirasetam ve zonisamid, anksiyete, depresyon, duygu durum değişiklikleri ve psikozu kötüleştireceğinden psikiyatri hastalarında kullanılmamalıdır.

Lakozamid, rufinamid ve retigabin, uzun QT sendromu olan veya QT uzamasına neden olan ilaçlar alan hastalarda kullanılmamalıdır.

Buna karşın, bazı ANİ'ler eşlik eden bir hastalığın klinik seyrini iyileştirebilir. Migreni olan bir epilepsi hastası topiramat veya valproat kullanımından; yaygın anksiyete bozukluğu ve nöropatik

ağrının eşlik ettiği fokal nöbetleri olan bir hasta pregabalin tedavisinden fayda görebilir. Karbamazepin ve valproat, duyu durum düzenleyici olarak kullanılabilir. Lamotrijin bipolar depresyonda etkilidir.

Gebelik sırasında, teratojenisite riski nedeniyle politerapi endişe yaratır. Neonatal malformasyon riski, eş zamanlı uygulanan ilaçların dozu, türü ve sayısı ile ilişkilidir.

Yaşlılarda, komorbid durumların sıklıkla görülmesi, diğer ilaçların kronik kullanımı, farmakokinetik değişiklikler ve yan etki geliştirme duyarlılığında artma nedeniyle, ANİ politerapisi dikkatle seçilmelidir.

Politerapi gören hastalar aşırı total ilaç yüküne maruz kalma eğilimindedir. Özellikle, total ilaç yükü (TİY: önerilen günlük dozun/Dünya Sağlık Örgütü tarafından her bir ilaç için belirlenen günlük doza oranı) yüksek (TİY>2) olduğunda yan etkilerin ortaya çıkma olasılığı dikkate alınmalıdır. Ancak politerapi kullanımının, yan etkilerde mutlak bir artış anlamına gelmediği vurgulanmalıdır. Bazı çalışmalara göre, yan etki riski monoterapi ve politerapi gören hastalarda benzerdir. Hatta politerapi altındaki hastalar daha yüksek total ilaç yükünü tolere edebilirler. Politerapide yan etkilerin, sadece ilaç sayısı ile değil, seçilen ANİ'lerin tipi, dozu ve bireysel duyarlılıkla ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Örneğin; lamotrijin 150 mg/gün ve karbamazepin 300 mg/gün alan hastanın ilaç yükü lamotrijin 300 mg/gün monoterapisi alan hasta ile aynı olabilir ve yan etki profillerinde çok az fark olabilir. İlaç yükü kavramı yararlı olmasına rağmen yeterince açıklığa kavuşmamıştır. Basit bir aritmetik işlemle değerlendirilmesinin zor olduğu düşünülmektedir. Çünkü, her bir ilacın aynı yükü taşıyıp taşımadığı, kişiler arasında değişkenlik olup olmadığı bilinmemektedir.

Anti-nöbet İlaç Kombinasyonları ve Sinerjizm

Farmakodinamik etkileşimler, ilaçların etki mekanizmaları ile ilişkilidir ve her bir ilacın terapötik indeksini doğrudan etkiler. Serum konsantrasyonlarında değişiklik olmaksızın, additif etkinlikten daha fazlasına neden olan ilaçlar kombine edildiğinde meydana gelir. Farklı etki mekanizmalı ANİ'lerin kombine edilmesi genellikle sinerjik etkilidir.

ANİ kombinasyonu, ideal olarak sinerjizm göstermelidir, etkinlik maksimum olurken, yan etkiler minimum olmalıdır. Farklı ANİ kombinasyonlarının etkinliklerini karşılaştıran az sayıda çalışma vardır. En önemli çalışma, kontrol altına alınamayan nöbetleri olan, ilk monoterapinin başarısız olmasından sonra tedaviye lamotrijin eklenen 347 hasta üzerinde yapılmıştır. Valproat tedavisine lamotrijin eklenmesi, karbamazepin ve fenitoine lamotrijin eklenmesine kıyasla daha iyi yanıt vermiştir. Valprot tedavisine lamotrijin eklenmesi, lamotrijin klirensinde azalmaya yol açarak plazma konsantrasyonunu yükseltir.

ANİ kombinasyonlarının etkinliğini değerlendiren çalışmalar, ANİ'ler birlikte kullanıldığında, tekli monoteraplilere göre, daha düşük dozlarda ve serum konsantrasyonunda nöbet kontrolünün sağlandığını göstermektedir.

Karbamazepin ve valproat birlikte kullanıldığında, iki ilacın monoterapi olarak uygulanmasından daha etkili olduğu gösterilmiştir. Karbamazepin ve valproat kombinasyonu, muhtemelen farklı etki mekanizmalı ilaçlar olduğundan supra-additif/additif etkinlik ve infra-additif toksisite ile sonuçlanır.

Yeni kuşak ANİ kombinasyonları ile ilgili veriler sınırlıdır, prospektif, plasebo-kontrollü çalışmalar yoktur. Ancak, lamotrijin ve levetirasetam kombinasyonunun, nöbetsizlik oranını artırdığı gösterilmiştir, faydalı bir farmakodinamik etkileşim olduğunu düşündürmektedir. Fokal nöbetlerde, lakosamid ve levetirasetam kombinasyonunun, lakosamidin diğer ANİ'ler (valproat, topiramat, zonisamid, fenobarbital) ile birlikte kullanılmasına göre, nöbet sıklığını azaltmada daha başarılı olduğu bulunmuştur. Bu sinerjik etkileşme, iki ilacın farklı etki mekanizmaları ile açıklanabilir. Lakosamid sodyum kanalı yavaş inaktivasyonunu artırarak etki eder, sodyum kanal blokleri olmayan ilaçlarla kombinasyonu etkilidir ve iyi şekilde tolere edilebilir. Levetirasetam, beyinde sinaptik vezikül protein SV2A'ya bağlanarak, sinaptik iletimi düzenler. Buna karşılık, lakosamid sodyum kanalı blokleri ilaçlarla birlikte verildiğinde etkinliği düştüğü ve yan etkilerin arttığı düşünülmektedir. Dravet sendromunda, klobazam, valproat ve stiripentol kombinasyonunun kullanımı için kanıtlar vardır. Klinik çalışmalarda sinerjik etkileşme gösteren ANİ kombinasyonları Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Klinik çalışmalarda sinerjik etkileşim gösteren ANİ kombinasyonları

ANİ kombinasyonları	Nöbet tipleri ve/veya epileptik sendromlar
Valproat ve lamotrijin	Fokal dirençli nöbetler, dirençli absanslar
Valproat ve etosuksimid	Absanslar
Lamotrijin ve levetirasetam	İdiyopatik jeneralize epilepsiler, post-travmatik fokal epilepsiler
Lakosamid ve levetirasetam	Erişkinlerde fokal nöbetler
Valproat, klobazam ve stiripentol	Dravet sendromu

İlaça Dirençli Epilepsi Tedavisinde Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

Epilepsi tedavisinde son zamanlardaki gelişmelere rağmen, ilaca dirençli epilepsili hastalarda tedavi zorlukları devam etmektedir. Bu grup hastalarda, ANİ politerapisi, etkinlik ve tolere edilebilirlik açısından risk ve fayda oranı dikkate alınarak planlanmalıdır. Tedaviye başlanmadan önce ilk basamak, politerapi için potansiyel adayların seçilmesidir. İlaça dirençli epilepsi tanımına ulaşmak için gerekli kriterlerin gözden geçirilmesi gerekir. Politerapi, nöbetlerin kontrol edilmesi olasılığını artırabilir. En uygun ANİ kombinasyonunu seçimi sırasında; etkinlik, etki mekanizması, sinerjizm, farmakokinetik etkileşimler, yan etki profili gibi farklı değişkenler dikkate alınmalıdır. Ayrıca, hastanın yaşı, tedaviye uyumu, hastanın ihtiyaçları, tercihleri, komorbiditeler ve birlikte kullanılan ilaçlar göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 7).

Yeni ANİ'ler ile birlikte, farklı etki mekanizmasına sahip, ilaç-ilaç etkileşimi daha az olan ve yan etki profili iyileştirilmiş ilaçların sayısı artmıştır. Buna bağlı olarak, ANİ kombinasyonu olasılıkları da artmıştır. Buna karşın, farklı ANİ kombinasyonlarını karşılaştıran klinik randomize çalışmalar çok az sayıda olduğundan politerapiyi yönetmek zordur. İnsanlarda sinerjizm için en iyi kanıta sahip kombinasyon valproat- lamotirijindir. Benzer şekilde, valproat ve etosuksimid kombinasyonunun, absans nöbetlerinde etkinliği kanıtlanmıştır. Buna karşın, diğer ANİ kombinasyonları, az sayıda hastanın anekdotal raporlarına veya küçük örneklem boyutlarına sahip çalışmalara dayanmaktadır.

Tablo 7. Komorbidetelere göre anti-nöbet ilaç seçimi

Komorbidite	Tercih edilen AEİ	Kaçınılan AEİ
Obesite ± diyabet	TPM, ZNS	VPA, PGB, GBP, PER
Migren	TPM, VPA, ZNS, PGB, GBP	
Döküntü	LEV, GBP, PGB, TPM, VPA, PER, LCM	LTG, OXC, CBZ, PB
Nöropatik ağrı	PGB, GBP, CBZ, OXC, PHT	
Depresyon ± psikoz	LTG, CBZ, OXC, VPA, PGB	LEV, PB, PRM, ZNS, PER
Kognitif disfonksiyon	LTG, LEV, OXC	PB, TPM, ZNS
Eşlik eden ilaç	GBP, LEV, PGB, VPA	Eİ- ilaç
Huzursuz bacak sendromu	GBP, PGB, CZP	
Böbrek taşı		TPM, ZNS
Glokom		TPM
Hematolojik hastalıklar		CBZ, VPA
Hiponatremi		OXC, ESL, CBZ
Hepatik hastalıklar	Yeni AEİ'ler (hepatotoksik olmayan, böbrek atılımı)	VPA
Renal hastalık	Eski AEİ'ler (hepatik metabolizma ile atılım)	
Osteoporoz	LTG, LEV	Eİ-ilac, TPM, VPA, ZNS
Yürüyüş bozukluğu		CBZ, PHT, PER
Tremor	TPM, PER	VPA
Parkinson hastalığı	ZNS	
Kardiyak aritmi		CBZ, LTG, LCM, diğer SCB
Kanser	VPA, LEV, PER	Eİ-ilac
Ateroskleroz		Eİ-ilac

TPM: Topiramat, ZNS: Zonisamid, VPA: Valproat, PGB: Pregabalin, GBP: Gabapentin, PER: Perampanel, LEV: Levetirasetam, LCM: Lokasamid, LTG: Lamotigin, OXC: Okskarbazepin, CBZ: Karbamazepin, PHT: Fenitoin, PB: Fenitoin, PRM: Primidon, Eİ-ilac: Enzim indükleyici ilaçlar, CZP: Klonazepam, ESL: Eslikarbazepin, SCB: Sodyum kanal blokerleri

Rasyonel politerapi için pratik yaklaşım şöyle özetlenebilir:

- 1) Tedaviye tek ilaç ile başlanır. Nöbet tipine, epilepsi sendromuna, hasta özelliklerine (yaş, cins, komorbidite, birlikte alınan ilaçlar, fiziksel durumlar) göre doğru ilaç seçilir.
- 2) İlk basamak ilacın doğru dozu bulunur, hastanın ilaca toleransını sağlamak için doz yavaşça kademeli ve istikrarlı şekilde artırılır.
- 3) İlk ANİ'nin küçük dozlarında idiyosenkratik reaksiyon ve/veya yan etkiler görüldüğünde, başka bir ilaç ile değiştirilir.
- 4) Seçilecek ilaç daha önce kullanılmamış olmalıdır. Şayet daha önce kullanılmışsa, ilaç en azından kısmen monoterapi sırasında etkili olmalı ve ciddi yan etkileri olmamalıdır.
- 5) İlaç komorbitelere etkili olmalı (en azından kötüleştirmemelidir), terapötik indeksi (etkili dozun toksik doza oranı) yüksek olmalı, tolere edilebilmelidir.
- 6) Farmakokinetik etkileşim potansiyeli düşük olan ilaçlar tercih edilir. Örneğin, enzim indüksiyonu yapan bir ilaç, farmakokinetik etkileşimi önlemek için karaciğerden metabolize olmayan bir ilaç ile kombine edilmelidir.
- 7) Farklı etki mekanizmalı ilaçlar kombine edilir. Örneğin, bir sodyum kanal blokerine çoklu etki mekanizmalı bir ilaç eklenmelidir.
- 8) Benzer yan etki spektrumuna sahip ANİ'lerin kombine edilmesinden kaçınılır.
- 9) Sinerjik etkileşimli ilaçlar tercih edilmelidir.
- 10) İkinci ANİ başlanmadan önce, ilk ANİ en uygun (optimal) dozda kullanılmalı ve ikinci ANİ verildiği sırada da aynı doz rejiminde tutulmalıdır.
- 11) İkinci ANİ'nin serum dozu izlenmelidir. İkinci ilaç tolere edilebilen, en yüksek doza kadar yavaşça kademeli olarak titre edilir. Yan etkiler görülmüşse, doz azaltılması ikinci (eklenen) ANİ'den değil, daha önce nöbet kontrolüne ulaşılmasında başarısız olan ilk ANİ'den başlanılarak yapılmalıdır.
- 12) Şayet nöbet kontrolü sağlarsa ilk ilacın dozu kademeli şekilde azaltılır. Nöbet kontrolü sağlanamazsa, daha az etkili olan ilaç değiştirilir.
- 13) Tedaviye yanıtın başarısız olması nedeniyle ANİ kombinasyonu değiştirilmeden önce; epilepsi tanısı, nöbet tipi, epilepsi sendromu gözden geçirilir ve doğrulanır. Hastanın tedaviye uyumu değerlendirilir.
- 14) Üçüncü bir ANİ eklenmeden önce, farklı ikili ilaç kombinasyonları denenmelidir.
- 15) Nöbet kontrolü sağlanamazsa, üç ilaç ile kombinasyon tedavisine geçilir.
- 16) Dört veya daha fazla ilaç kombinasyonlarından kaçınılmalıdır. Çünkü iki ilaçtan fazla kombinasyonlar, yan etki riskini ve farmakolojik ilaç etkileşimi olasılığını artırır. Özellikle çok sayıda ilaç kullanmak zorunda olan yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Okuma Önerileri

1. Anzellotti F, Dono F, Evangelista G, et al. Psychogenic non-epileptic seizures and pseudo-refractory epilepsy, a management challenge. *Front Neurol* 2020;11:461.
2. Berg AT, Levy SR, Testa FM, D'Souza R. Remission of epilepsy after 2 drug failures in children: a prospective study. *Ann Neurol* 2009;65:510-519.
3. Błaszczyk B, Miziak B, Czuczwar P, et al. A viewpoint on rational and irrational fixed-drug combinations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11:761-771.
4. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous G, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012;78:1548-1554.
5. Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs--rational polytherapy? *Seizure* 2011;20:369-375.
6. Brodie MJ, Yuen AWC, 105 Study Group. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with valproate? *Epilepsy Res* 1997;26:423-432.
7. Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, et al. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:797-804.
8. Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, et al. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia* 2011;52:619-626.
9. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol* 2018;75:279-286.
10. Chiron C, Marchand MC, Tran A, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000;356:1638-1642.
11. Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, et al. Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials. *CNS Drugs* 2010;24:1041-1054.
12. 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.
13. French JA, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia* 2009;50:501-509.
14. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* 2010;10:119-140.
15. Johannessen CU, Jahnnessen SI. Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev* 2003;9:199-216.
16. Kanner AM, Frey M. Adding valproate to lamotrigine: a study of their pharmacokinetic interaction. *Neurology* 2000;55:588-591.
17. Kinirons P, McCarthy M, Doherty CP, Delanty N. Predicting drug-resistant patients who respond to add-on therapy with levetiracetam. *Seizure* 2006;15:387-392.
18. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 2011;365:919-926.
19. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-1077.
20. Kwan P, Sperling MR. Refractory seizures: try additional antiepileptic drugs (after two have failed) or go directly to early surgery evaluation? *Epilepsia* 2009;50 Suppl 8:57-62.
21. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-319.
22. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000;9:464-468.
23. Lammers MW, Hekster YA, Keyser A, et al. Monotherapy or polytherapy for epilepsy revisited: a quantitative assessment. *Epilepsia* 1995;36:440-446.

24. Lopez Gonzalez FJ, Rodriguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, et al. Drug-resistant epilepsy: definition and treatment alternatives. *Neurologia* 2015;30:439-446.
25. Margolis JM, Chu BC, Wang ZJ, Copher R, Cavazos JE. Effectiveness of antiepileptic drug combination therapy for partial-onset seizures based on mechanisms of action. *JAMA Neurol* 2014;71:985-993.
26. Martinez-Lizana E, Gil-Lopez F, Donaire A, et al. Outcome of treatment changes in patients with drug-resistant chronic epilepsy: a tertiary center experience. *J Epilepsy Res* 2017;136:97-102.
27. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2008;49:1239-1276.
28. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2005;61:246-255.
29. Pisani F, Oteri G, Russo MF, et al. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia* 1999;40:1141-1146.
30. Sake JK, Hebert D, Isojärvi J, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant anti-epileptic drugs. *CNS Drugs* 2010;24:1055-1068.
31. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology* 2008;70:54-65.
32. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ* 2014;348:254.
33. Schmidt D. How reliable is early treatment response in predicting long-term seizure outcome? *Epilepsy Behav* 2007;10:588-594.
34. Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, et al. Epilepsy treatment in adults and adolescents: expert opinion, 2016. *Epilepsy Behav* 2017;69:186-222.
35. Slater J, Chung S, Huynh L, et al. Efficacy of antiepileptic drugs in the adjunctive treatment of refractory partial-onset seizures: meta-analysis of pivotal trials. *Epilepsy Res* 2018;143:120-129.
36. Stephen LJ, Brodie MJ. Seizure-freedom with more than one antiepileptic drug. *Seizure* 2002;11:349-351.
37. Walker JE, Koon P. Carbamazepine versus valproate versus combined therapy for refractory partial complex seizures with secondary generalization. *Epilepsia* 1988;29:693.

Otoimmün Epilepsilerde Tanı ve Tedavi

Doç. Dr. Ebru Nur Vanlı*, Prof. Dr. Betül Baykan**

*Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Epilepsiler yapısal, metabolik, genetik ve enfektif gibi farklı etiyolojik nedenlerden kaynaklanıyor olsa da, büyük bir hasta grubunda etiyoloji henüz bilinmemektedir. Son yıllarda ensefalopati tablosu ve/veya nöbetle ortaya çıkan birçok hastada ayrıntılı incelemelerde otoimmün mekanizmaların varlığının gösterilmesi ve immün baskılayıcı tedavilerle nöbetlerin sıklık ve şiddetinin azalması ile "otoimmün epilepsi" kavramı etiyolojide giderek önem kazanmaktadır. Uluslararası Epilepsiye karşı Lig'in (*International League Against Epilepsy-ILAE*) son sınıflamasında bu nedenle otoimmün epilepsi artık ayrı bir başlık olarak yer almaktadır. Otoimmün epilepsi tanımı, saptanan ilişkili nöronal otoantikorların varlığına ve tipine; bununla ilişkili klinik fenotipe ve klinik spektrumun sadece epilepsi olması, ya da tipik limbik ensefalit (LE) (ensefalopati, davranışsal, bilişsel değişiklikler ve hareket bozuklukları gibi) bulgularının eşlik etmesi şeklindeki tablolarla yıllar içerisinde giderek gelişmektedir. Etkilenen hastalar sıklıkla immünoterapiye olumlu yanıt veren tedaviye dirençli nöbetlere sahip olduklarından otoimmün epilepsinin doğru tanı ve tedavisi klinik sonuçları önemli ölçüde iyileştirebilmektedir. Otoimmünitenin tetikleyicisi genellikle bilinmemekle birlikte, bazı hastalarda paraneoplastik immün yanıtı neden olan altta yatan bir kanser saptanabilmektedir. Ayrıca immün aracılı epileptogenez kavramı ile nöbet oluşumunun temel nedenini hedefleyen başka tedavi denemeleri, hastalara yeni tedavi seçenekleri sunulabilmektedir.

Ensefalit ve Epilepsi ile İlişkili Nöronal Otoantikorlar

Otoimmün ensefalitler subakut başlangıçlı amnezi, konfüzyon ve sıklıkla eşlik eden nöbetlerle seyreden bir sendrom grubudur. Bu hastalıkta genellikle temporal loblar etkilenecek şekilde LE veya izleyen dönemde kronik temporal lob epilepsisi (TLE) ortaya çıkabilir ya da daha yaygın beyin bölgelerinin etkilendiği nöbetler ile kendini gösteren diffüz ensefalopatiler görülebilir. LE ile ilişkili N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antikor ensefalopatisi nöronal yüzey antikor sendromlarının en sık olanıdır, daha eskiden bilinen onkonöronal intrasölüler antikorlara eşlik eden serebellar dejenerasyon ve ensefalomiyelitlerden daha sıktır. Bu onkonöronal antikorlarla daha çok küçük hücreli akciğer kanseri, over ve meme kanseri ilişki gösterirken, NMDA reseptör antikorlarına ise over teratomları, timomalar, meme ve akciğer kanseri eşlik etmektedir. Subakut seyirli olan bu tablolarda immün tedaviye rağmen ilerleyici seyir görülebilir. Öte yandan son yıllarda altta yatan kanser veya klinik olarak LE olmadan sadece epilepsi nöbetleri ile izlenen hastaların serumlarında saptanan farklı otoantikorlar klinik tablonun otoimmün kökenli olabileceğini düşündürmektedir. Başlıca iyon kanalı ya da reseptör proteinleri gibi yüzeyel

nöronal membran proteinlerine karşı ortaya çıkan bu otoantikorlar aynı zamanda patojenik olma potansiyeline de sahiptir.

Nöronal yüzey antikorları epilepsi dışında psikoz, nistagmus ve palatal tremor gibi yakınmaları olan diğer olgularda da bildirilmiştir. Bu otoantikorların etiolojiden sorumlu olduğu tartışmalı olan diğer merkezi sinir sistemi bozuklukları da vardır. Bunlar arasında post-streptokoksik nörolojik ve psikiyatrik sendromlar, bazal ganglia antijenlerini hedefleyen antikorların eşlik ettiği Sydenham koresi, sistemik otoimmünite ile ilişkili ensefalopatiler (antifosfolipid sendromu ve nöropsikiyatrik lupus) ve Hashimoto ensefalopatisi sayılabilir.

Nöronal yüzey antikorları görüldüğü gibi belli bir nörolojik sendroma spesifik değildir; düşük titreler dikkatle ve klinik bulgularla beraber değerlendirilmelidir. Epilepsili hastalarda etiolojide otoimmünite düşünülecek durumlar Tablo 1 'de listelenmiştir.

Tablo 1. Epileptik sendromlar ve ilişkili nöronal otoantikorlar

	Sık olarak ilişkili antikorlar
Tipik sendromlara göre Limbik ensefalit, HS ile sonuçlanan olgular	LGI1, GAD65, diğerleri
Fasiyobrakial distonik nöbetler	LGI1
Nöbetlerle ensefalit birlikteliği, MSS tutulumu, kognitif bozukluk, miyokloni, nöropsikiyatrik bulgular, nörolojik defisit	NMDA, LGI1, diğerleri
Demografik bulgular, öz veya soygeçmiş özelliklerine göre Genç kadınlarda yeni başlayan epilepsi	NMDA
Erken anti epileptik direnci	Birçok
Kişi ya da ailede otoimmünite hikayesi	Birçok
Nöbet tiplerine göre Belirgin neden olmayıp erişkin yaşta başlayan tekrarlayan temporal lob nöbetleri	LGI1, GAD65, diğerleri
Yeni başlayan status epileptikus ya da en başından sık olan nöbetler	Birçok
Multifokal nöbetler	NMDA; diğerleri
Pilomotor nöbetler	VGKC kompleksi (olası LGI1)
Paraklinik bulgulara göre MRG'de ensefalitik lezyonlar	Birçok (NMDA dışında)
EEG paterni "ekstrem delta brush"	NMDA
Histopatoloji (cerrahi sonrası): "kronik ensefalit"	Birçok
HS: Hipokampal skleroz, LGI1: Lösinden zengin glioma inaktive 1, GAD: Glutamik asit dekarboksilaz, MSS: merkezi sinir sistemi, NMDA: N-metil-D-aspartat, VGKC: Voltaj kapılı potasyum kanalı, MRG: Magnetik rezonans görüntüleme, EEG: Elektroensefalografi	

Nöronal Otoantikorların Saptanması ve Özellikleri

Laboratuvar ortamında indirek histokimya ya da immün floresan uygulaması ile intraselüler ya da yüzey antikorları saptanabilir. Bir sonraki basamakta ise bu verilerin spesifik tekniklerle doğrulanması gerekir. Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ve Voltaj-kapılı potasyum kanal kompleks (VGKC) antikorları genellikle radyoimmunassay yöntemi ile saptanır. GAD için ayrıca ELISA ve immüblot testleri de bulunmaktadır. Pozitif örnekler hücre yüzeyinde ya da hücre içerisinde floresan ile işaretlenmiş anti-human IgG yardımıyla görsel olarak izlenebilirler. Hücre bağlayan inceleme (cell binding assay) denilen bu teknik duyarlı ve özgün kabul edilmektedir. Tanı serum ve/veya beyin omurilik sıvısında (BOS) antikorların gösterilmesiyle doğrulanır. NMDA reseptör ensefaliti olan hastaların serum ve BOS örneklerini karşılaştıran çalışmada ilk değerlendirmede hastaların %100'ünde BOS'ye pozitif test sonuçları elde edilmiştir. Serumlarda ise değişik yöntemlerle %13'e varan negatif sonuçlar saptanmıştır. Hastalığın iyileşmesiyle antikor düzeyleri düşse de iyileşme olduktan sonra bile hastaların çoğunda serum ve BOS'ye bu antikorlar bulunabilmektedir.

Sık Görülen Nöronal Otoantikorlar ve Nörolojik Sendromlar

VGKC yapısında lösendin zengin glioma inaktive-1 (LGI1), contactin-ilşkili protein benzeri-2 (CASPR2) ve contactin-2 yer almaktadır. Kompleksin %70'ini LGI1, %20'sini CASPR2, %10'unu ise contactin-2 oluşturur. VGKC antikorları bağlanma sırasında bu LGI1 ve CASPR2 gibi proteinlerine bağlanır. Klinik ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kriterlerine uygun şekilde mezyal TLE ve hipokampal skleroz tanısı koyulmuş geniş bir kohortta yapılmış çalışmamızda VGKC kompleksini oluşturan bu otoantikorlar daha sık olmakla birlikte çeşitli nöronal otoantikorların toplam oranının %22,5 olduğu görülmüştür. Ayrıca klinik bulgulardan status epileptikus, psikoz varlığı ve takiplerinde tam nedeni açıklanamayan ve dalgalanan görece iyi prognoz varlığının, VGKC kompleks alt grubunda ve ek olarak mental retardasyonun da anlamlı derecede antikor pozitif olanlarda sık olduğu görülmüştür.

CASPR2 otoantikorları başlıca edinsel nöromiyotoni, LE ve daha nadir olarak da Morvan sendromu olan hastalarda saptanmıştır. Yüksek titrede LGI1 antikoru taşıyan hastaların bazılarında temporal lob nöbetleri ya da diğer tipik LE belirtilerinden önce yüz ve kolda distonik nöbetler (fasyobrakial distonik nöbetler) ortaya çıkabilir. Gün içinde çok sayıda olan bu nöbetler, eşzamanlı yüzde buruşma ve aynı taraf kolda distoni şeklinde oldukça kısa süreli ataklar halindedir. İzlemlerinde amnezi, tipik mezyal TLE ve bazen jeneralize tonik klonik nöbetlerin eşlik ettiği LE tablosu gelişmektedir. Başka bir çalışmada ise LGI1 otoantikoruyla ilişkili ensefalitin tipik klinik bulgular olmamasına rağmen psikiyatrik ve kognitif bulguların sık olduğu gösterilmiştir.

Anti-NMDA reseptör antikoru ilk kez 2007 yılında over teratomu ile ilişkili ensefaliti olan genç kadın hastalarda tanımlanmıştır. Genellikle grip benzeri prodromal belirtilerden bir-iki hafta sonra ortaya çıkan klinik tablo oldukça stereotiptiktir, özellikle deliryum, delüzyon, agresyon, iritabilite gibi akut psikiyatrik bozukluklar, epileptik nöbetler ve bellek kayıpları ile karakterizedir. Hastaların

%80'inde ilk haftalarda görülen epileptik nöbetler genellikle ekstratemporal kaynaklıdır. AMPAR otoantikorları dirençli epilepsi ve status epileptikus patogeneğinde önemli bir role sahiptir. Klinik olarak 40 yaşın üzerindeki kadınlarda klasik LE bulguları, TLE nöbetleri ve atipik psikoz tablosu görülmesine rağmen, klinik olarak nöbetle başvuru olasılığı daha azdır. Olguların %70'inden fazlasında eşlik eden bir kanser, sıklıkla da akciğer kanseri saptanır.

GABABR antikoru ile ilişkili olarak da LE, serebellar ataksi, status epileptikus, opsoklonus-miyoklonus olguları bildirilmiştir.

Intraselüler bir antijen olan ve düşük titrede normal bireylerde de saptanabilen GAD akut ya da subakut başlangıçlı epileptik nöbetlere eşlik eden kognitif ve psikiyatrik bozukluklarla karakterize LE kliniği olan hastalarda yüksek titrede saptanabilir. GAD antikorlarının eşlik ettiği nörolojik sendromlar genelde paraneoplastik olup, immün tedaviye yanıtıdır. Başka bir çalışmada TLE'ye GAD antikorunun eşlik etmesinin nadir olmadığı bu hastaların genellikle ilaca dirençli grupta oldukları, bellek bozukluklarının, depresyonun ve diğer otoimmün hastalıkların da bulgularla ilişkili olduğu üzerinde durulmuştur.

Son yıllarda tanımlanan glisin reseptörü alfa1 antikorlarının erişkin ve çocuk olgularda medulla spinalis ve beyinsapı hastalıkları, progresif ensefalomiyelit rijidite ve miyoklonus tablosu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çok sık olmamakla birlikte epileptik nöbetler ve epileptik ensefalopati görülebilir. Tablo 2 ve 3'te otoimmün epilepsi ile ilişkili hücre dışı yüzeyi ve hücre içi antijenleri hedef alan nöronal otoantikorlar ve klinik bulguları sırasıyla özetlenmiştir.

Otoimmün Epilepsilerde Elektroensefalogram Bulguları

NMDA reseptör ensefaliti olan olgularda jeneralize ya da frontotemporal düzensiz, delta ve teta frekansında yavaş dalga aktivitesi (%77), zemin aktivitesinde yaygın yavaşlama (%91), ağır düzeyde yaygın yavaşlama (%39), jeneralize ritmik delta aktivitesi (%47), uzamış hastalık süresi ve "extreme delta brush" bulgusu (%30) tanımlanmıştır. Asimetrik interiktal epileptiform anomaliler ve yaygın delta dalgalarının üzerine eklenen beta dalga boşalmılarından oluşan ve "extreme delta brush" olarak adlandırılan elektroensefalogram (EEG) bulgusu olguların yaklaşık 1/3'ünde saptanmış ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu bulgu sadece bu ensefalite özgün olmayıp, video EEG monitorizasyon incelemesi olan 76 MTLE-HS olgusu ve 106 yoğun bakım hastası içinden toplam 4 hastada da delta brush paterni izlenmişti. Tanıların hipoksik iskemik ensefalopati, beyin tümörü, non-konvülfiz status epileptikuslu (NKSE) iskemik inme, mezyal TLE-HS olması bu EEG bulgusunun otoimmünite dışında farklı etiyolojilerde de görülebileceğini desteklemektedir.

İlaca dirençli non-konvülfiz nöbetleri olan ve anti-NMDA reseptör antikorları ve mediastinal teratom saptanan bir hastada EEG'de morfoloji ve frekans değiştiren ritmik delta aktivitesi izlenmiştir. LG11 ile ilişkili FBDN'ler sırasında kayıtlanan iktal EEG'lerde kontralateral frontotemporal bölgede maksimum amplitüd gösteren 2-4 Hz frekanslı diken-dalga aktivitesi dikkati çekmiştir. Ayrıca LG11 ilişkili LE tanılı hastalarda ekstremitte hareketi sırasında tonik nöbetler için tipik bir

Tablo 2. Otoimmün epilepsi ile ilişkili, hücre dışı sinaptik ve hücre zarı proteinlerini hedef alan nöronal otoantikörler

Antikor	Antikörün sıklığı	Tanımlanmış nöbetler	Klinik bulgular	İlişkili tümör	Nüks
AMPAR	++	Var	Limbik ensefalit, kognitif ve psikiyatrik hastalık, konfüzyon	Meme, küçük hücreli akciğer kanseri, timoma	Var (sık)
CASPR2	++	Var	Limbik ensefalit, Morvan sendromu, periferik sinir hipereksitabilitesi, kognitif, psikiyatrik sorunlar ve uyku bozukluğu	Timoma	Var
DPPX	+	Yok	Miyokloni, tremor, disotonomi, kognitif ve psikiyatrik bozukluk, beyinsapı hastalığı, uyku bozukluğu, diyare, kilo kaybı	B hücre neoplazmı	Var
GABAAR	+	Var	Kognitif ve davranışsal bozukluk, hareket bozukluğu, uykuya eğilim, MRG'de multifokal kortiko-subkortikal T2/FLAIR değişiklik	Sıklıkla timoma	Net değil
GABABR	++	Yok	Limbik ensefalit, kognitif ve davranışsal bozukluk, ataksi, opsoklonus miyoklonus	Küçük hücreli akciğer kanseri	Sık değil
Ganglionik AchR	+	Var	Disotonomi, periferik nöropati, kognitif ve psikiyatrik hastalık	Adenokarsinom	Net değil
GFAP	+	Var	Ensefalit, menenjit, miyelit (meningo-ensefalomiyelit), ensefalopati, psikiyatrik hastalık, baş ağrısı, bulanık görme, ataksi	Değişken (over teratomu)	Var

Tablo 2. Devamı

Antikor	Antikoron sıklığı	Tanımlanmış nöbetler	Klinik bulgular	İlişkili tümör	Nüks
Glisin reseptörü	+	Var	Aksiyel ve ekstremitte spazmları, stiff person sendromu, rijidite ve miyoklonusun olduğu progresif ensefalomiyelit, kognitif bozukluk, disotonomi	Meme, lenfoma, lösemi, küçük hücreli akciğer, timoma	Var
LGI1	+++	Var	Limbik ensefalit, FBDN, kognitif bozukluk, demans, davranış değişikliği, insomnia, otonomik bulgu, hiponatremi	Çeşitli; timoma, endokrin tümör (%10)	Var
mGluR5	+	Yok	Ataksi, Ofelya sendromu	Hodgkin lenfoma	Net değil
NMDAR	+++	Var	Kognitif ve psikiyatrik bulgular, hareket bozukluğu (orolingual diskinezi), ataksi, otonomik disfonksiyon, ensefalopati, uykuya eğilim/koma, EEG'de ekstrem delta brush	Kadınlarda sıklıkla over teratomu (%40)	Var
VGKC (P/Q ve N tipi)	+	Var	Ensefalopati, ataksi, Lambert-eaton sendromu	Küçük hücreli akciğer, meme	Net değil

+: Nadir, ++: Sık değil, +++: Sık, AMPAR: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropiyonik asid reseptörü, CASPR2: Contactin-iliskili protein benzeri-2, DPPX: dipeptidil-peptidaz-benzeri protein 6, GABAAR: Gama-aminobütirik asid-A reseptör antikoru, GABABR: Gama-aminobütirik asid-B reseptör antikoru, AchR: Asetil kolin reseptörü, GFAP: Glial fibriler asidik protein, LGI1: Lösinden zengin glioma inaktive 1, mGluR5: metabotropik glutamat reseptör 5, NMDA: N-metil-D-aspartat, VGKC: Voltaj bağımlı potasyum kanalı, FBDN: Fasiyobrakial distonik nöbet

EEG paterni olan elektrodecremental aktivite izlenmiş, bulguların ekstrapiramidal bir hareket bozukluğuna işaret etmediği gözlenmiştir.

Yukarda bildirilen bu EEG bulgularının yanı sıra otoantikör bulunan hastaların EEG bulguları konusunda bilgiler sınırlıdır. Bu konuya direk olarak eğilen tek çalışmada Baysal-Kıraç ve ark. (5) nöronal otoantikör saptanan otoimmün ensefalit ve epilepsi tanılı bir grup hastanın EEG bulgularını antikör saptanmayan benzer klinik özellikleri olan epilepsi ve ensefalopati nedeniyle takip edilen hastalarla karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada EEG bulgularının antikör saptanan gruba spesifik bulgular göstermediği sonucuna varmışlardır. Diğer bir çalışmamızda da hastaların interiktal, iktal EEG paternleri ve semiyolojik özellikleri de gözden geçirilmiş, bulguların MTLE-HS olgularına özgü olmadığı düşünülmüştür.

Otoimmün Epilepsilerle İlişkili BOS, MRG ve Pozitron Emisyon Tomografisi Bulguları

BOS bazen normal olsa da enflamatuvar bulgular saptanabilir. Kraniyal MRG'de karakteristik olarak mezyal temporal loblarda %85 oranında sinyal artışı izlenebilir. MRG'de mezyal temporal bölge, korteks, serebellum, beyinsapı ve bazal gangliada anormal sinyaller görülebilir.

pozitron emisyon tomografisi (PET) incelemesinin nöronal otoantikörlerin saptandığı LE açısından klinik ve prognoz ile ilişkili önemli bulgular verdiği, özellikle hipokampal fonksiyon bozukluğunu gösterdiği bilinmektedir. Çalışmamızda PET incelemesi mevcut olan 61 hastada antikör saptanan

Tablo 3. Otoimmün epilepsi ile ilişkili, hücre içi antijenleri hedef alan nöronal otoantikörler

Antikör	Antikör sıklığı	Tanımlanmış nöbetler	Klinik bulgular	İlişkili tümör
Amfifizin	++	Yok	Limbik ensefalit, miyelopati, stiff person sendromu	Meme, küçük hücreli akciğer
ANNA-1 (Hu)	+++	Var	Limbik/beyinsapı ensefaliti, duyuşsal nöronopati	Mesane, küçük hücreli akciğer
CRMP-5	+++	Var	Ataksi, miyelopati, kore, kognitif bozukluk, ensefalopati, nöropati	Non-Hodgkin lenfoma, küçük hücreli akciğer, timoma, tonsiller kanser
GAD65	+++	Var	Stiff person sendromu, ataksi, limbik ensefalit, beyinsapı sendromu, anksiyete	Meme kanseri, kolon kanseri, lenfoma, böbrek hücreli kanser, timoma
Ma/Ta	+++	Var	Limbik/beyinsapı ensefaliti, ensefalopati, hipotalamik disfonksiyon	Testiküler kanser (Ma2), meme, kolon, testiküler (Ma1)

++: Sık değil, +++: Sık, ANNA-1: Anti-nöronal nükleer antikör tip 1, CRMP-5: Kollapsin cevaplı mediatör protein 5, GAD: glutamik asit dekarboksilaz

grupla saptanmayan grup arasında kıyaslanınca temporal lob ve temporal lob dışı hipometabolik tutulum birlikteliği açısından anlamlı oranda fazlalık mevcuttu. Bu bulgu daha önce benzer şekilde sadece 7 otoimmün LE'li küçük bir hasta serisinde beyinsapı, serebellum, serebral korteks tutulumunun olduğu şeklinde rapor edilmişti ve immünohistokimyasal yöntemle nörofil otoantikoru saptanan 6 hastada fenotipin yüksek oranda psikiyatrik semptom içerdiği ve bunun dışında MR ve PET bulgularının klasik VGKC kompleksi saptanan hastalara göre mezial temporal loba sınırlı kalmadığının altı çizilmişti.

Otoantikörlerin Klinikte Kullanımı ve Malinite Taraması

Farklı nöronal otoantikörlere sahip hastalar arasında önemli klinik örtüşmeler olduğundan, tek bir antikor yerine bir antikor paneli kullanılarak ayrıntılı bir değerlendirme tercih edilir. Antikor testlerinin duyarlılığını optimize etmek için hem serum hem de BOS testleri aynı anda test edilmelidir.

Seropozitif bir sonuç, tek başına otoimmün epilepsi tanısını her zaman doğrulamaz. Pozitif veya negatif sonuçların yorumlanmasında klinik bulgular, antikor tipi ve saptanma yönteminin güvenilirliği dikkate alınmalıdır. NMDAR, LGI1, CASPR2, AMPAR, GABAAR ve GABABR antikörları özellikle ensefalit ve nöbetlerle ilişkilidir.

Öte yandan klinik bulgular otoimmün epilepsiyi kuvvetle düşündürdüğünde, nöronal otoantikör seronegatifliği tanıyı dışlamaz. Zaman içerisinde seronegatif olan ancak klinik olarak otoimmün epilepsi düşünülen hastalarda farklı yeni antikor tanımlanması muhtemeldir. Otoantikörların saptanması büyük ölçüde tahlil duyarlılığına ve tetkikleri yapan gelişmiş nöroimmünoloji merkezlerine ulaşabilme ile ilişkilidir. Seronegatif hastalarda tanı, immünoterapiye olumlu yanıt alınması ile klinik olarak konulabilir. Ayrıca MR, BOS ve EEG de tanı koymada faydalı olmaktadır.

Saptanan antikora bağlı olarak bir tümör araştırması yapılmalıdır. Yüksek kanser ilişkisine sahip antikörlar tespit edildiğinde, kanser değerlendirmesi çok kapsamlı olmalıdır ve bir süre sonra tekrarlanmalıdır. İlk bilgisayarlı tomografi negatifse, vücudun bilgisayarlı tomografi-PET (BT-PET) kanserin tanı oranını ek olarak %18 oranında artıracaktır (Tablo 2,3).

Tedavi

İmmünoterapi denemesi, yüksek riskli bireylerde otoimmün epilepsi tanısına yardımcı olmak için yararlı olabilir. İmmünoterapiye klinik olarak anlamlı bir yanıt, uzun süreli immünosüpresif tedavi verilmesini destekleyebilir. Randomize kontrol çalışmalar olmadığından tedavi önerileri büyük ölçüde gözlemsel raporlara ve büyük nöroimmünoloji merkezlerinin klinik deneyimlerine dayanmaktadır.

Birinci basamak tedavi olarak hastaların varsa komorbiditelerine göre seçilen IV metil prednizolon (IVMP) veya intravenöz immünoglobulin (IVIg) kullanılabilir. Örneğin, kötü kontrollü diyabet, kronik hepatit ve tüberkülozu olan hastalarda IVMP'den kaçınılabilir. Bir tedavinin diğerine üstünlüğünü destekleyen kesin bir çalışma yoktur. Dört ila altı haftalık bir tedavi denemesinden

sonra, tedaviye devam edilip edilmeyeceğine karar vermek için tedavi yanıtı için ayrıntılı bir değerlendirme yapılır. Otoimmün epilepside, klinik sonuçların ayrıntılı bir değerlendirmesi, nöbet günlükleri ve ayrıntılı klinik öykü kullanılarak nesnel olarak ölçülür. EEG, MRI ve bilişsel testler izlenebilen ek parametrelerdir. Yanıt gösteremeyen hastalarda, hala otoimmün epilepsi şüphesi varsa başka bir birinci basamak ajanı deneyebilir; bu hastalar daha sonra 4 ila 6 haftalık tedaviden sonra yeniden değerlendirilir. İkinci basamak tedavi (örneğin, rituksimab veya siklo fosamid), zayıf veya eksik yanıt göstermeye devam eden ancak otoimmün ensefalit ile yüksek oranda ilişkili nöronal otoantikörleri belirgin pozitif olan kişiler için düşünülebilir. Otoimmün epilepsideki nöbetler genellikle immünoterapinin başlamasından sonraki 4 ila 6 hafta içinde düzelir. Kognitif bozukluk ve amnezi ise daha yavaş iyileşir. Yanıt alınan hastalarda, IV tedavi, 4 ila 6 ay boyunca inter-infüzyon aralıkları kademeli olarak artırılarak azaltılmalıdır, çünkü aniden kesilmesi nöke yol açabilir. İdame immünoterapi (örneğin, azatioprin veya mikofenolat mofetil) için kronik immünosupresyon, IV tedavi azaltılırken nöksleri önlemek açısından düşünülebilir ve uygun görülürse başlatılabilir. İki yıllık tedaviden sonra bir immünoterapiyi bırakma denemesinin başlatılabileceği öne sürülmesine rağmen, immünoterapinin idame ettirilmesi için gereken kesin süre bilinmemektedir.

Mayo klinik grubu otoimmün epilepsili bir dizi hastayı derleyip bir immünoterapi denemesine yanıtlarını değerlendirdi. Otoimmün epilepsisi olan hastalar, sırasıyla IVMP, IVIg veya her iki tedaviyi de aldı. Bu hastaların yaklaşık yarısı ilk tedaviyle düzeldi ve geri kalan yanıt vermeyenlerin %40'ı ikinci ajan eklendikten sonra düzeldi. Toplamda, tedavi edilen hastaların üçte ikisi, nöbetsizlik veya nöbet sıklığında %50'den fazla azalma ile gösterildiği üzere, immünoterapiye olumlu yanıt verdi. İyileşenlerin çoğu 4 hafta içinde yanıt verdi. İmmünoterapinin erken başlatılması, olumlu bir sonuçla ilişkilendirildi. Kliniğimizde de glisin reseptör antikoru saptanan uzun dönem takip edilen 13 hastanın 7'si antiepileptik ilaçlara dirençliydi. Sadece 2'sinde immünoterapi seçenekleri kullanıldı ve yarar sağlandı. Heterojen bir grup olan hastalardan epileptik ensefalopati tanısı konan bir hasta spontan remisyon gösterirken, mezyal TLE-HS'si olan 3 hasta epilepsi cerrahisinden de yararlandı. Bu bilgi otoantikör saptanan bazı hastalarda, eğer preoperatif incelemeler uyumlu ise, epilepsi cerrahisini uygulamanın mümkün olduğuna işaret etmektedir.

Nöbetlerle başlayan, daha sonra hızla status epileptikusa dönüşen veya otoimmün ensefalit sendromu bulguları olan hastalar, hızlıca plazma değişimi ve hatta rituksimab veya siklofosamid gibi ikinci basamak tedavileri mutlaka almalıdır. Erken dönemde rituksimab tedavisinin NMDA, LGI1 ve CASPR2 ilişkili otoimmün ensefalitte etkili bir tedavi seçeneği olabileceği öne sürülmektedir.

Tersine, klinik seyri iyi huylu olan otoimmün epilepsi hastaları, tek başına anti-nöbet ilaçlar tatmin edici nöbet kontrolü sağlayabiliyorsa immünoterapi gerektirmeyebilir. Bilindiği gibi kronik epilepsi olguları için nöronal otoantikörlerin eşlikçi mi patojenik mi olduğu tartışması halen devam etmektedir.

Anti-nöbet ilaçların Seçimi

Otoimmün epilepsideki nöbetler karakteristik olarak anti-nöbet tedaviye dirençli olsa da, anti-nöbet ilaçlar semptomatik tedavide çok önemli bir rol oynamaya devam etmektedir. İmmünoterapi görenler de bile bu tedavi devam ettirilmelidir. İyi huylu otoimmün epilepsisi olan bazı hastalarda, nöbetsizliği sağlamak için tek başına anti-nöbet ilaçlar yeterlidir. Sodyum kanalını bloke eden anti-nöbet ilaçların kullanımını (karbamazepin, okskarbazepin, lakozamid ve fenitoin) destekleyen bir olgu serisinden gözlemler olmasına rağmen, "bir anti-nöbet ilaç diğerine kıyasla otoimmün epilepsi için daha etkilidir" görüşünü destekleyen hiçbir randomize çalışma verisi yoktur. Nöbet kontrolü sağlandığında, anti-nöbet ilaçlar kademeli olarak bilinen ilkeler doğrultusunda dikkatle ve yavaşça azaltılabilir. Postensefalitik serebral hasarı olan ve mezial temporal atrofi gelişen hastalarda, nöbet kontrolü için uzun süreli idame anti-nöbet ilaç tedavisi gerekebilir.

Sonuç

Sonuç olarak "otoimmün epilepsi" geçtiğimiz on yıllarda giderek daha önemli bir etiyoloji ve ayrı bir klinik sendromlar bütünü olarak açıklanmakta ve klinisyenlerce kabul edilmektedir. Özellikle limbik özellikleri olan veya olmayan ilaca dirençli epilepsili hastalarda immünoterapi ile kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımı fark yaratmaktadır. Tipik klinik bulgular, BOS ve MRG başta olmak üzere diğer laboratuvar verilerinin desteği ile nöronal otoantikor tespiti ve immünoterapinin denemesi ile otoimmün epilepsi tanısı koyulabilir. Zaman içerisinde yeni nöronal otoantikorların bulunması ve antikor tanı duyarlılığı artışı, yanısıra giderek artan bilgi birikimi otoimmün epilepsili hastaların moleküler düzeyde daha iyi tanınmasına ve tedavi yaklaşımlarının iyileşmesine olanak sağlayacaktır.

Okuma Önerileri

1. Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 2005;128:1764-1777.
2. Andrade DM, Tai P, Dalmau J, Wennberg R. Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis? *Neurology* 2011;12;76:1355-1357.
3. Antonini G, Nemni R, Giubilei F, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in downbeat nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:998-999.
4. Baykan B, Gungor Tuncer O, Vanli-Yavuz EN, et al. Delta brush pattern is not unique to NMDAR encephalitis: Evaluation of two independent long-term EEG cohorts. *Clin EEG Neurosci* 2018;49:278-284.
5. Baysal-Kirac L, Tuzun E, Altindag E, et al. Are there any specific EEG findings in autoimmune epilepsies? *Clin EEG Neurosci* 2016;47:224-234.
6. Bien CG. Value of autoantibodies for prediction of treatment response in patients with autoimmune epilepsy: review of the literature and suggestions for clinical management. *Epilepsia* 2013;54(Suppl 2):48-55.
7. Bien CG, Scheffer IE. Autoantibodies and epilepsy. *Epilepsia* 2011;52(Suppl 3):18-22.
8. Bien CG, Holtkamp M. "Autoimmune Epilepsy": Encephalitis with autoantibodies for epileptologists. *Epilepsy Curr* 2017;17:134-141.

9. Brenner T, Sills GJ, Hart Y, et al. Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:1028-1035.
10. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008;7:327-340.
11. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro Oncol* 2014;16:771-778.
12. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
13. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74.
14. Ekizoglu E, Baykan B, Sezgin M, et al. Follow-up of patients with epilepsy harboring antiglycine receptor antibodies. *Epilepsy Behav* 2019;92:103-107.
15. Falip M, Carreño M, Miró J, et al. Prevalence and immunological spectrum of temporal lobe epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Eur J Neurol* 2012;19:827-833.
16. Damásio J, Leite MI, Coutinho E, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: the first pediatric case with glycine receptor antibodies. *JAMA Neurol* 2013;70:498-501.
17. Feyissa AM, López Chiriboga AS, Britton JW. Antiepileptic drug therapy in patients with autoimmune epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;10;4:e353.
18. Graus F, Boronat A, Xifró X, et al. The expanding clinical profile of anti-AMPA receptor encephalitis. *Neurology* 2010;9;74:857-859.
19. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2014;13:167-177.
20. Grisold W, Kimura A, Ohta K, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2010;9:67-76.
21. Heine J, Prüss H, Bartsch T, et al. Imaging of autoimmune encephalitis--Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience* 2015;19;309:68-83.
22. Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011;69:892-900.
23. Kirkpatrick MP, Clarke CD, Sonmez Turk HH, Abou-Khalil B. Rhythmic delta activity represents a form of nonconvulsive status epilepticus in anti-NMDA receptor antibody encephalitis. *Epilepsy Behav* 2011;20:392-324.
24. Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. GABAB receptor antibodies in paraneoplastic cerebellar ataxia. *J Neuroimmunol* 2013;15;256:94-96.
25. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9:776-785.
26. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012;19;8:380-390.
27. Lang B, Dale RC, Vincent A. New autoantibody mediated disorders of the central nervous system. *Curr Opin Neurol* 2003;16:351-357.
28. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2010;67:470-478.
29. McKeon A, Apiwattanakul M, Lachance DH, et al. Positron emission tomography-computed tomography in paraneoplastic neurologic disorders: systematic analysis and review. *Arch Neurol* 2010;67:322-329.
30. Quek AM, Britton JW, McKeon A, et al. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol* 2012;69:582-593.
31. Quek AML, O'Toole O. Autoimmune Epilepsy: The evolving science of neural autoimmunity and its impact on epilepsy management. *Semin Neurol* 2018;38:290-302.

32. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:512-521.
33. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012;79:1094-1100.
34. Steriade C, Mirsattari SM, Murray BJ, Wennberg R. Subclinical temporal EEG seizure pattern in LGI1-antibody-mediated encephalitis. *Epilepsia* 2016;57:e155-160.
35. Thaler FS, Zimmermann L, Kammermeier S, et al. Rituximab treatment and long-term outcome of patients with autoimmune encephalitis: Real-world evidence from the GENERATE registry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;1;8:e1088.
36. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157-165.
37. Toledano M, Pittock SJ. Autoimmune Epilepsy. *Semin Neurol* 2015;35:245-258. 25.
38. Toledano M, Britton JW, McKeon A, et al. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology* 2014;82:1578-1586.
39. Vanli-Yavuz EN, Erdag E, Tuzun E, et al. Neuronal autoantibodies in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:684-692.
40. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011;10:759-772.
41. Wei YC, Liu CH, Lin JJ, et al. Rapid progression and brain atrophy in anti-AMPA receptor encephalitis. *J Neuroimmunol* 2013;15;261:129-133. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.05.011.
42. Zandi MS, Irani SR, Lang B, et al. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol* 2011;258:686-688.
43. Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:638-645.

Status Epileptikusun Tedavisi

Prof. Dr. Ebru Altındağ*, Prof. Dr. Özden Kamışlı**

*İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Giriş

Birçok epileptik nöbet bir tedavi girişimi gerektirmeden saniyeler veya dakikalar içinde kendiliğinden sonlanır. Bir nöbetin alışılmıştan uzun sürmesi veya bu süre içinde hasta düzelmeden ve eski nörolojik durumuna dönmekten çok sayıda nöbetin arka arkaya tekrarlamasına status epileptikus (SE) adı verilir. Uzayan bir epileptik nöbete SE demek için gerekli süre uzun zamandan beri tartışma konusu olmuş, son yıllarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalar sonucunda bu süre giderek kısalmıştır.

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi'nin (*International League Against Epilepsy-ILAE*) 2015'te yayınlanan SE'nin yeni tanımlama ve sınıflamasında SE için 2 farklı zaman noktası belirlenmesi gerektiği önerilmiş, bu yeni önerilen tanıma göre 1. zaman noktası yani (t1), SE tedavisini başlamayı gerektiren ana kadar geçen süreye, 2. zaman noktası (t2) uzun dönem sonuçlarının belirttiği süreye işaret etmektedir. Buna göre SE, anormal şekilde uzamış nöbetler ile karakterize (t1), nöbetleri sonlandıran mekanizmaların yetersizliği veya bu nöbetleri başlatan mekanizmaların neden olduğu klinik durumdur. Bu durumun uzak dönem etkisi (t2) sonucunda nöbetin süresi ve tipine bağlı olarak nöronal ölüm ve nöronal ağlarda değişiklikler meydana gelmektedir. Jeneralize konvülfif SE (JKSE) için t1 süresi 5 dakika, t2 süresi 30 dakika olarak tanımlanırken yeterli kanıta dayalı bilgi olmamakla birlikte non-konvülfif status epileptikusun (NKSE) fokal formu için t1 süresi 10 dakika, t2 süresi >60 dakika, jeneralize formu için t1 süresi 10-15 dakika olarak bildirilmiş, ancak bu jeneralize form için uzun dönem komplikasyona yol açan t2 süresinin bilinmediği rapor edilmiştir. ILAE'nin yeni sınıflamasında SE'nin semiyoloji, etiyoloji, elektroensefalografi (EEG) ve yaşa göre sınıflandırılması önerilmiştir. Semiyolojik olarak SE konvülfif ve non-konvülfif SE olarak 2 gruba ayırmıştır. NKSE etiyoloji, tedavi ve prognoz açısından farklı özelliklere sahip oldukça heterojen bir gruptur. Komanın eşlik ettiği ve etmediği olarak da iki gruba ayrılmış, NKSE+ koma alt grubu güç farkedilen "subtle" SE olarak adlandırılırken, komalı olmayan NKSE grubunda ise epileptik hastalar yer almıştır. Bu grup da jeneralize ve fokal olarak iki gruba ayrılmıştır. Jeneralize tipte NKSE eski terminolojide absans SE olarak adlandırılırken, fokal NKSE ise kompleks parsiyel SE olarak adlandırılmıştır. Otonomik SE ise yine epileptik hasta grubunda fokal ve jeneralize ayrımı yapılamayan olarak tanımlanmıştır.

Epidemiyoloji çalışmalarında SE insidensinin yüzbinde 60 civarında olduğu, epilepsi nedeniyle tüm hastane başvurularının %1-8'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir. SE biri infantil dönem,

diğeri ise geç erişkinlik dönemi olmak üzere iki farklı yaş döneminde sıklıkla gösterir ama hemen her yaş grubunda görülebilmektedir. SE tablolarının %31-43'ü dirençli SE haline dönüşürken, mortalite oranı ortalama %20'dir. SE'nin süresi ve etiyoloji prognoz ve mortaliteyi belirleyen en önemli faktörlerdir. Eşlik eden komorbid durumlar ve sistemik komplikasyon gelişmiş olması da prognoz üzerinde olumsuz etkiye sahiptir.

Etiyoloji akut semptomatik, uzak semptomatik (uzun zaman önceki semptomatik tabloya sekonder SE gelişimi), progresif semptomatik ve idyopatik/kriptojenik olarak sınıflandırılabilir. SE beyinde akut ve büyük bir hasar geliştiğinde veya öncesinde bulunan beyin hasarına akut patolojik süreçlerin eklendiği durumlarda gelişebilmektedir. SE, öncesinde nöbet öyküsü olmayan hastalarda beyin çeşitli akut metabolik veya yapısal hastalıkları sonucu tetiklenebilir. Anti-nöbet ilaçlara uyumsuzluk veya alkol dahil diğer sedatif-hipnotiklerin ani bırakılması SE'yi tetikleyen nedenler arasında sık görülürler. Akut elektrolit bozuklukları (özellikle hipo-ozmolar durumlar), böbrek yetmezliği, sepsis, sinir sistemi enfeksiyonları, inme, ilaç zehirlenmeleri, hipoksi ve kafa travması da SE'nin sık nedenleridir. Epilepsi öyküsü olan hastalarda ise ilaçlara uyumsuzluk, uygunsuz ilaç kullanımı, araya giren enfeksiyon başta olmak üzere ek tetikleyici faktörlerin varlığı ve kötü seyirli epilepsi sendromlarının doğal seyri sırasında SE görülmesi, en sık karşılaşılan nedenlerdir.

Tüm epileptik nöbet tipleri üst üste tekrarlayabilir veya devamlı nöbet durumuna yani SE'ye dönüşebilir. En sık görülen ve en kolay tanınan tipi olan JKSE mortalite ve morbiditesi en yüksek tablodur. Bu nedenle JKSE'nin tanı ve tedavisi çok önemli bir dahili ve nörolojik acil durum olarak belirlemektedir. Etkin tedavinin zaman kaybetmeden başlanması önemlidir. Son yıllarda klinik çalışmalar hastane öncesi tedavinin önemini ortaya koymuştur. Bu nedenle hastane öncesi dönemi de içine alan, önceden oluşturulmuş algoritmalar böyle bir hasta ile karşılaşıldığında tanı ve tedavi basamaklarının hızla uygulanmasını sağlayacaktır. Bu bölümde JKSE ve NKSE tedavisi üzerinde durulacak, başka bir bölümün konusu olduğu için dirençli SE tedavisinden bahsedilmeyecektir.

Jeneralize Konvülfif Status Epileptikuslu Hastaya Genel Yaklaşım

JKSE yüksek oranda ölümlü sonuçlanması ve kalıcı hasar bırakma potansiyeli nedeniyle hızlı ve etkin tedavi gerektirir. Aslında daha çok inme ile uğraşan nörologların ifade ettiği "zaman beyindir" sözü dakikaların bile yaşam kurtarıcı olduğu JKSE hastasına yaklaşımda daha da önem kazanmaktadır. JKSE tedavisi nöbet aktivitesinin damar içi yolla verilen anti-nöbet ilaç ile sonlandırılması, destekleyici bakım, nöbet nüksünün önlenmesi, tabloyu tetikleyen nedenlerin düzeltilmesi, komplikasyonların önlenmesi ve gelişen komplikasyonların tedavisi gibi basamakları içerir. İlk değerlendirme, destekleyici bakım ve nedene yönelik incelemeler erken ve hızlı nöbet tedavisini asla geciktirmemelidir. Tedavideki gecikme direnç gelişiminin en önemli nedenlerinden biridir.

Tedavi basamaklarını hızlı ve planlı şekilde uygularken bir yandan da hastanın kendisinden veya yakınından bilinen epilepsi hastası olup olmadığı, varsa kullandığı anti-nöbet ilaçlar ve

dozları, tedavisinde aksama ve/veya araya giren başka bir tedavi olup olmadığı öğrenilmelidir. Ardından da metabolik bozukluk, intoksikasyon, enfeksiyon veya yeni bir yapısal lezyon varlığı gibi JKSE'ye yol açabilecek nedenler hızla ve planlı şekilde araştırılmalıdır. Hipoglisemi, elektrolit bozukluğu gibi nedenler hızlıca saptanmalı ve düzeltilmelidir. Anti-nöbet ilaç kullananlarda bakılabiliyorsa ilaç serum seviyesine bakılmalıdır. Konvülsiyon eşliğini düşüren bir ilaç veya toksinden şüpheleniliyorsa ilaç kesilmeli ve vücuttan uygun yöntemlerle uzaklaştırılmalıdır. Ateş yüksekliği varsa etkin bir şekilde düşürülmelidir. Nöbetler hızla durup hasta açılrsa bile gereğinde diğer tedavi basamaklarına geçilip, etiyolojik araştırmalara ve hastayı izlemeye devam edilmelidir. JKSE tedavi edildiği takdirde en az 24 saat daha nüks olabileceği düşünülerek hasta gözlem altında tutulmalıdır.

JKSE tedavisi tüm diğer acil durumlar gibi hava yolu, solunum ve dolaşım gibi yaşamsal fonksiyonların sağlanması ile başlar. Tedavinin yönetilmesinde kardiyol pulmoner destek çok önemlidir. Solunum yetmezliğini engellemenin en iyi yolu nöbetlerin durdurulmasıdır. Acil yaklaşımda JKSE'ye özgü bazı güçlükler vardır ve bazı önlemler alınmalıdır. Jeneralize nöbet aktivitesi mental durumu etkiler ve havayolu açıklığının korunmasını engeller. Havayolunun açık tutulması hipoksi nedeniyle JKSE'nin şiddetlenmesini engellemek açısından da çok önemlidir. Bu nedenle bir yandan başlangıç anti-nöbet ilaç tedavisi uygulanırken bir yandan da hastanın solunumu değerlendirilmelidir. Spontan yeterli solunumu olan hastalarda hava yolunun açık kalmasını sağlamak, bunun için yan yatar pozisyon vermek ve oksijen vermek yeterlidir. Başlangıçta mümkün olduğunca kusmaya neden olabileceği ve hastanın ağzını veya dişini hasarlayabileceği için oral havayolu aletinden kaçınılmalıdır. Ancak damar içi benzodiazepin veya başlangıçta kullanılan anestezi ilaç tedavisi sonrası bir oral veya nazofaringeal alet desteği gerekebilir. Çoğu durumda non-invazif pozitif solunum desteği yeterli olmasına rağmen, genellikle tam güvenli değildir çünkü hem uzayan nöbetlerin etkisi hem de ilaç tedavileri nörolojik fonksiyonları baskılar. Solunum yetmezliği olan hastalarda ise entübasyon sonrası mekanik ventilasyona başlamak gereklidir. Bazen solunum yetmezliği gelişmeden önce solunum baskılanması yapma eğilimi olan ajanlarla tedaviye karar verildiğinde entübasyon gerekmektedir. JKSE tablosundaki hastalar entübasyonu kolaylaştırıcı nöromusküler blok yapan ajanlara sıklıkla gereksinim gösterirler, oysa bunların kullanımları istenen bir durum değildir, kaçınma şansı varsa kaçınılmalıdır.

Hava yolu takılmasının ardından uygun damar yolu açılmalı ve hemen gerekli kan testleri (glikoz, üre, elektrolitler, transaminazlar, kan gazları, anti-nöbet ilaç düzeyleri ve toksite taraması) için örnekler alınmalıdır. İyi bir intravenöz (İV) yol kan örneklerinin alınması, sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması ve ilaçların verilmesi için vazgeçilmezdir. Kardiyolojik açıdan izlem bu hastalarda gelişebilen yaşamı tehdit eden aritmilerin tanınması ve tedavisine olanak sağlar. Eğer hastada hipotansiyon varsa volüm replasmanı başlanmalı ve vazoaaktif ajanların kullanımı düşünülmelidir. Buna karşın eğer hastada hipertansiyon varsa kan basıncı agresif şekilde tedavi edilmemeli ve beklenmelidir. Çünkü JKSE'yi durdurmak için uygulanan ilaçlar genelde hipotansiyon yapma eğilimindedir. Eğer kan glikoz konsantrasyonu düşükse, hastanın diyabetik olduğu biliniyorsa ya

da JKSE nedeni henüz bilinmiyorsa 50 mL %50'lik dekstroz (veya 1 mL/kg) 100 mg tiaminle birlikte damar içi yolla verilmelidir, çünkü hipoglisemi genellikle çok daha ağır sekel bırakabilir ve dirençli nöbetlerle seyredebilir. JKSE'li hastalarda fenitoin kullanılması düşünüldüğünde infüzyon sıvısı olarak serum fizyolojik solüsyonu gerekli olduğundan bir damar yolu daha açılmalıdır ve fenitoinin glikoz içeren solüsyonlarda çökerek etkisini kaybettiği dikkate alınmalıdır. Kan pH'si ölçülmeli ama yaşamı tehdit eden boyutlara ulaşmadıkça tedavi edilmeye çalışılmamalıdır. SE tedavisi sırasında kafa içi basıncının izlenmesi ya da tedavisi etiolojide özel bir durum olmadıkça gerekli değildir.

Status Epileptikusta Acil Yapılması Gereken Tetkikler

Damar yolu açıldıktan sonra kan gazı, glikoz, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kalsiyum, magnezyum, tam kan sayımı ve anti-nöbet ilaç düzeyleri için kan örneği alınmalıdır. Bu tetkiklerle nedenin aydınlatılamadığı durumda örneğin; toksikolojik tetkikleri yapabilmek için 5 mL serum ve 50 mL idrar örneği saklanmalıdır. Miyokard enfarktüsü, ileti blokları, aritmi tanısı için 12 kanallı EKG çekilmeli, troponin değerlerine bakılmalıdır. Olası aspirasyon tanısı için akciğer grafisi çekilmelidir. Klinik tabloya göre gerekirse etkin tedavinin başlamasını geciktirmesine izin vermeden beyin görüntülemeleri ve lomber ponksiyon planlanmalıdır. Konvülsiyonlar kontrol altına alındıktan sonra hastanın öyküsü JKSE'nin nedenini açıklamıyorsa acil uygulanabilmesi, kısa sürmesi ve ulaşılabilirliğinin daha kolay olması nedeni ile öncelikli olarak kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) tercih edilebilir ancak SE'nin etiolojisinin aydınlatılmasında kraniyal manyetik

Tablo 1. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi'nin (*International League Against Epilepsy-ILAE*) son raporuna göre NKSE sınıflaması

Belirgin motor semptomları olmayan SE tipleri (NKSE)
1. Koma ile giden NKSE [(subtle) olarak tanımlanan form dahil]
2. Koma olmaksızın NKSE
2.a. Jeneralize
2.a.a. Tipik absans status
2.a.b. Atipik absans status
2.a.c. Miyoklonik absans status
2.b. Fokal
2.b.a. Bilinç bozukluğu olmaksızın (aura continua, otonomik, duysal, görsel, olfaktor, gustatuvar, emosyonel/psşik/yaşantısal veya işitsel semptomlar)
2.b.b. Afazik status
2.b.c. Bilinç bozukluğu ile giden
2.c. Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen
2.c.a. Otonomik SE (erken çocukluk çağı oksipital lob epilepsisi (Panayiotopoulos sendromu), NKSE: Non-konvülf status epileptikus)

rezonans görüntüleme (MRG) BT'ye göre daha üstündür. Erken dönemde kraniyal MRG'de en fazla hipokampus, neokorteks, korpus kallozum ve posterior talamusta görülen, enflamasyon veya iskemiyi taklit eden, nöbete bağlı bazı sinyal değişiklikleri geri dönüşümsüz beyin hasarı olarak değerlendirilmemelidir. SE'nin etiolojisinde enflamatuvar veya enfeksiyöz merkezi sinir sistemi hastalığından şüpheleniliyorsa lomber ponksiyon yapılmalıdır. Nöronal otoantikorların araştırılması da bu grup hastalarda son yıllarda giderek artan öneme sahiptir.

Status Epileptikus Takibinde Multimodal Monitorizasyon

Düzenli nörolojik muayene kontrollerinin yanı sıra nabız dakika sayısı, kan basıncı ve vücut ısısı monitorizasyonu yapılmalıdır. EKG, biyokimya analizleri, kan gazı, pıhtılaşma faktörleri, kan sayımı ve anti-nöbet ilaç düzeyleri takip edilmelidir. İlk basamak anti-nöbet ilaçlara cevap vermeyen dirençli JKSE hastalarının takip ve tedavisi yoğun bakım ünitesi (YBÜ) uzmanlarınca yürütülmelidir. JKSE tanısı için EEG incelemesi ve/veya EEG monitorizasyonuna öncelikli olarak ihtiyaç yoktur. Hızlı ve etkin tedavi vakit kaybetmeden başlanmalıdır. Ancak JKSE sonrası bilinci açılmayan veya primer nörolojik hasar olsun olmasın herhangi bir nedenle açıklanamayan, devam eden veya dalgalanma gösteren ensefalopati ve koma tablolarında NKSE veya "subtle" SE akla gelmeli, en azından yatakbashi EEG incelemesi yapılmalı, hatta yapılabiliyorsa hastalar YBÜ'ye alınıp, devamlı EEG monitorizasyonu ile izlenmelidir.

Status Epileptikusun Evreleri, Evrelerine Göre İlaç Tedavisi

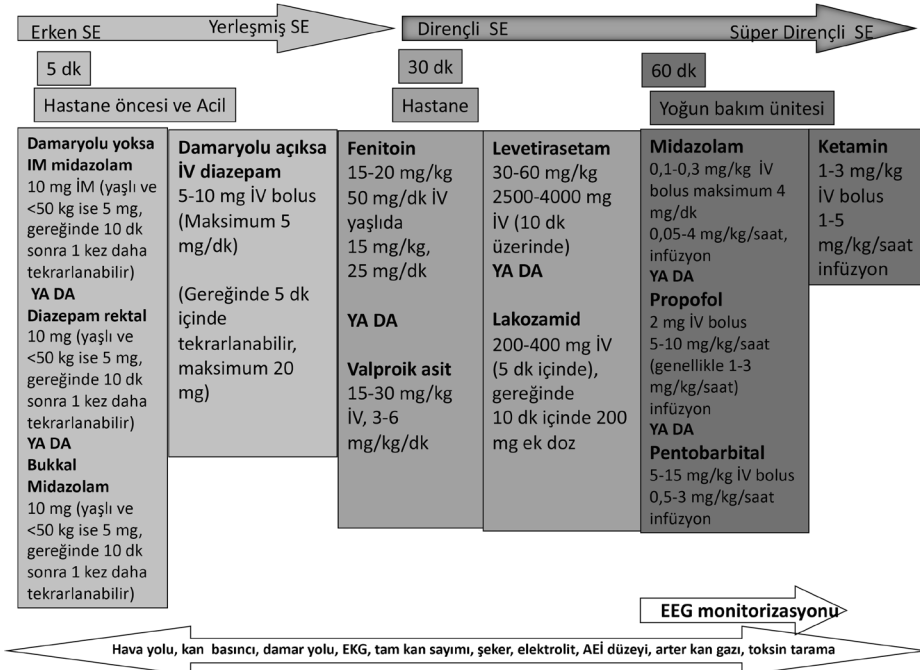
SE süre ve tedaviye cevabına göre evrelendirilmesi önerilmiştir. Buna göre erken evre SE (Evre 1) benzodiazepinler gibi ilk seçenek tedavilere yanıtı SE, ilk seçenek tedavilere cevap vermeyen, 10-30 dakika süren SE de yerleşmiş SE (Evre 2) olarak tanımlanmıştır. Benzodiazepine ve ikinci seçenek anti-nöbet ilaca cevap vermeyen SE dirençli SE (Evre 3) iken anestezi ilaçlara rağmen 24 saatten uzun süren SE ise süper dirençli SE olarak tanımlanmıştır. SE'nin evrelere göre tedavisi, kullanılan ilaçların özellikleri Şekil 1 ve Tablo 2'de sunulmuştur.

Erken evre (Evre 1): Hastane öncesi ve hastaneye ulaşılan ilk dakikalardan oluşur. Bu dönemde etkili ilk seçenek anti-nöbet ilaç benzodiazepinlerdir. Lorazepam, diazepam, midazolam intravenöz, intramusküler, rektal, intranazal veya bukkal kullanılabilir. Ülkemizde lorazepamın İV formu bulunmadığı için en sık İV diazepam kullanılmaktadır. İM midazolamın damar içi uygulanan lorazepam kadar etkinliği olduğu bildirilmesinden sonra Amerikan Epilepsi Derneği'nin yeni yayınlanan kılavuzunda da İM midazolamın damaryolu olmayan erişkin hastada İV lorazepamdan etkili olduğu bildirilmiştir (kanıt düzeyi A).

Yerleşmiş SE'de (Evre 2): Kullanılan ilaçlar İV damar içi uygulama ile hızlı kan düzeyi sağlanan fenitoin, valproat, fenobarbital, levetirasetam ve lakozamidtir. Benzodiazepine dirençli SE'de fosfenitoin, valproat ve levetirasetamı karşılaştıran bir çalışmada bu ilaçların birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Hastanın klinik durumu, SE'nin tipi ve komorbid durumlar bulundurulurken tercih yapılabilir. Örneğin; idiyoPATİK jeneralize epilepsili bir hastada valproat tercih edilirken, fenitoin böyle bir hastada durumu kötüleştirebilir. Beyin tümörlü bir hastada steroid ve

kemoterapi ilaçlarının etkisini azaltacak P450 enzim indükleyici ilaçlar, aritmi, ileti bloğu olan bir hastada fenitoin, lakozamid gibi ilaçlar kullanılmamalıdır.

Bu evrede hala en önemli ilaç olan fenitoin infüzyonu tamamlandıktan 6 dakika sonra ilaç beyindeki en yüksek düzeyine ulaşır. Pratikte sıklıkla uygulanan fenitoinin 1000 mg yükleme dozu yetersiz kalabilmektedir. Mutlaka 18-20 mg/kg gibi doz hesabı ile uygulanmalı, başlangıç dozuna rağmen nöbetlerin devam etmesi halinde 5-10 mg/kg ek doz fenitoin uygulanmalıdır. Bu şekilde kan fenitoin düzeyinin 20-30 µg/mL olması hedeflenmelidir. İnfüzyon hızının düşük olması (50 mg/dk), klinik etkinin infüzyon tamamlanana dek görülmemesi nedeni ile SE'nin en erken döneminde kullanılması önerilmez. Fenitoin sedatif etkili değildir ancak yükleme dozuna bağlı hipotansiyon ve kardiyak aritmi (bradiaritmi ve kalp bloğu) ileri yaştaki hastalarda ve premorbid kalp hastalığı olanlarda daha sık olmak üzere görülebilir. Ayrıca uygulama sırasında kardiyak monitorizasyon ve ileri yaş grubunda daha düşük doz (15 mg/kg) ve daha yavaş infüzyon hızı (25 mg/dk) gerektirir. Uygulama sırasında ekstrasvazasyon sonucu lokal irritasyon, tromboflebit, kompartman sendromu ve mor eldiven sendromu gelişebilir. Özellikle damar yolu iyi değilse bu risk artar ve sonucunda tromboflebit ve yumuşak doku nekrozu gelişebilir.



Şekil 1. Status epileptikuslu erişkin bir hastaya yaklaşımda tanı ve tedavi algoritmasının ülkemizde bulunan ilaçlara göre uyarlanmış hali

Tablo 2. Status epileptikus tedavisinde kullanılan ve ülkemizde bulunan ilaçlar ve özellikleri

İlaç	Doz	Uygulama hızı	Yan etki	Dikkat edilecek noktalar
Birinci seçenek tedaviler				
Diazepam	5-10 mg İV bolus, gereğinde doz tekrarlanarak maksimum 20 mg İV uygulanabilir 10 mg rektal (yaşlı ve <50 kg ise 5 mg), gereğinde 10 dakika içinde tekrarlanabilir	5 mg/dk (1 ampul 5 dakikada bitecek şekilde)	Hipotansiyon, solunum depresyonu	Kısa etki süresi
Midazolam	10 mg İM (yaşlı ve <50 kg ise 5 mg. Gereğinde 10 dk sonra doz tekrarlanabilir) 10 mg bukkal (yaşlı ve <50 kg ise 5 mg, gereğinde 10 dk sonra doz tekrarlanabilir)		Hipotansiyon, solunum depresyonu	Kısa etki süresi, renal atılım
İkinci seçenek tedaviler				
Fenitoin	18 mg/kg, yükleme (15-20 mg/kg)	Maksimum 50 mg/dk	Aritmi, hipotansiyon, ekstrasizyasyon olursa mor eldiven sendromu	Yükleme dozu sırasında kardiyak monitorizasyon
Levetirasetam	30-60 mg/kg	10 dakikanın üzerinde İV bolus		
Lakozamid	200-400 mg İV	200 mg/5 dakika	PR uzaması, hipotansiyon	SE tedavisinde sınırlı deneyim
Valproate	15-30 mg/kg İV	3-6 mg/kg/dk	Hiperamonyemi, pankreatit, trombositopeni, hepatotoksisite	Travmatik beyin hasarında dikkatli kullanılmalıdır
Topiramat	200-400 mg nazogastrik tüp veya oral, 300-1600 mg/gün, günde 2 veya 4 kez		Metabolik asidoz	

Tablo 2. Devamı

İlaç	Doz	Uygulama hızı	Yan etki	Dikkat edilecek noktalar
Üçüncü seçenek tedaviler				
Midazolam	0,1-0,3 mg/kg İV bolus maksimum 4 mg/dk	0,05-4 mg/kg/saat, infüzyon	Solunum depresyonu, hipotansiyon	Mekanik ventilasyon gerektirir, taşiflaksi görülebilir
Pentobarbital	5-15 mg/kg İV bolus	0,5-3 mg/kg/saat infüzyon	Hipotansiyon, solunum depresyonu, kardiyak depresyon, paralitik ileus, nöronal fonksiyonlarda kayıp	Mekanik ventilasyon gerektirir, vücut ısısını düşürür.
Propofol	2 mg/kg İV bolus	5-10 mg/kg/saat (genellikle 1-3 mg/kg/saat) infüzyon	Hipotansiyon, solunum depresyonu, kardiyak yetmezlik, rabdomiyolizis, metabolik asidoz, propofol infüzyon sendromu	Mekanik ventilasyon gerektirir
Ketamin	1-3 mg/kg İV bolus	1-5 mg/kg/saat infüzyon		
İM: İntramüsküler, İV: İntravenöz, SE: Status epileptikus				

Tüm nöbet tiplerinde etkili, risk ve yan etki profili iyi bilinen valproatın, altısı randomize kontrollü olmak üzere çok sayıda çalışmada %70,9 etkin oluşu bildirilmiştir. En sık önerilen etkili doz 15-45 mg/kg bolus (3-6 mg/kg/dk) ve ardından uygulanan 1-3 mg/kg/saat infüzyon tedavisidir. Sedatif etkili değildir. Kardiyovasküler ve solunumsal sorunlara yol açmaması avantaj iken hiperamonyeminin eşlik ettiği ensefalopati ve trombositopeniye neden olabilir. Hastada zaten koagülopati varsa veya operasyon gerekecekse trombositopeniye karşı dikkatli olunmalıdır.

Levetirasetam iyi tolere edilebilen, geniş etki spektrumuna sahip, proteine bağlanma göstermeyen, minimal hepatik metabolizma gösteren bir anti-nöbet ilaçtır. Standart uygulama dozu 1.500-4.000 mg'dir, pratikte en çok 2.500-4.000 mg yükleme dozu ile uygulanır. En sık somnolans ve sedasyon, nadiren trombositopeni ve ajitasyon içerebilen görece olumlu yan etki profili nedeni ile güvenilir bir şekilde kullanılmaktadır.

Voltaj kapılı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu artırarak etki gösteren lakozamidin standart uygulama dozu 200-400 mg İV'dir. Beş ve/veya on dakika içinde hızlı uygulama imkanı önemli bir avantaj sağlar.

Fenobarbital lipofilik bir ajandır, tedavi edici beyin düzeylerine 3 dakika içinde, hatta nöbet aktivitesi sırasında daha da hızla ulaşır. En önemli dezavantajı sedasyon, solunum depresyonu ve hipotansiyondur. Diazepam sonrası solunum depresyonu etkisinin daha fazla olması nedeni ile ilk tercih olmamaktadır. Şu anda ülkemizde de ulaşılamamaktadır.

Benzodiazepin ve ikinci seçenek anti-nöbet ilaca cevap vermeyen dirençli SE'de yeni yaklaşım alternatif 2. seçenek anti-nöbet ilacı tekrar denemek yerine anestetik ilaçlarla tedaviye daha erken 30-60 dakika içinde başlamaktır.

Uzun Süreli Anti-nöbet İlaç Tedavisi

Uzun süreli, idame anti-nöbet ilaç tedavisini acil tedaviye paralel olarak başlanmalıdır. İlaç seçimi önceki anti-nöbet ilaç tedavisi, epilepsinin tipi ve klinik tabloya göre yapılmalıdır. Önce anti-nöbet ilaç tedavisine maksimum dozda devam edilmeli, yeni bir doz azaltımı yapılmışsa eski dozuna dönmelidir. Fenitoin ya da fenobarbital acil tedavide kullanılmışsa oral ya da İV idame dozlarını serum ilaç düzeyi takibi ile belirlenmelidir ama mutlaka fenitoin ya da fenobarbital ile idame tedaviye devam edilmesi gerekmez. Gerekirse diğer idame anti-nöbet ilaç tedavilerine oral yükleme dozlarında başlanmalıdır. Nazogastrik ile beslenmede bazı anti-nöbet ilaçların emilim özelliklerinin değişebileceği unutulmamalıdır. Eğer hasta 24 saattir nöbetsiz ise, idame anti-nöbet ilaç tedavisinin uygun kan düzeyleri sağlanmışsa, anestezi ilaçlar yavaşça azaltılmalıdır.

Non-konvülfiz Status Epileptikusun Tedavisi

Non-konvülfiz SE konvülfiz nöbetlerin görülmediği, davranış ve mental durum değişiklikleri ile karakterize, devamlı veya tekrarlayan elektrofizyolojik nöbet aktivitesinin eşlik ettiği klinik bir durumdur. Klinik bulguları çok değişken olabildiğinden tanısı için öncelikle akla gelmesi ve EEG incelemesinin yapılması gereklidir.

Sıklıkla inme başta olmak üzere çeşitli santral sinir sistemi hastalıkları, epilepsi ve tedavisi ile ilişkili bazı durumlar, toksik ve metabolik sebepler, sistemik ve kritik hastalıklar ve başta psikiyatrik ilaçlar olmak üzere çok sayıda ilaç NKSE tablosunu tetikleyebilir.

Non-konvülfiz SE tablosunun genişleyen ve giderek bulanıklaşan klinik spektrumunun yanı sıra EEG açısından karşılaşılan bazı sorunlar da tanıda güçlükler yol açmaktadır. EEG bulgularının yorumlanması, özellikle yoğun bakım olgularında ve epileptik ensefalopatiler gibi zaten çok aktif

epileptiform EEG bulgusu olan bazı özel durumlarda uzmanlar için bile kolay değildir. Bu nedenle düzenlenen uluslararası toplantılar sonrasında epileptik ensefalopatisi olan ve olmayan olgularda farklı şekilde "Salzburg Konsensus Ölçütleri" geliştirilmiştir (Tablo 3).

Non-konvülfiz SE'de gerek jeneralize gerekse fokal formlarında prensip olarak JKSE tedavisi uygulanır. Şüphelenildiği durumda EEG ile kesin tanı konduktan sonra akut tedavide kısa süreli benzodiazepinlerden diazepam damar içi yolla verilir. EEG'nin yapılmadığı durumlarda tedavi denemesi yapılarak tanıya gidilmesi de önerilir. Jeneralize formunun tanısı kesinse fenitoin zararlı bile olabilir. Jeneralize formda benzodiazepin tedavisine cevap genelde kalıcıdır. Dirençli fokal formunda nöbetin sonlanmasına kadar geçen süre JKSE tablosuna göre daha az kritiktir. Dolayısıyla kanıta dayalı olmamakla birlikte genel anestezi ajanlara geçmeden önce anestezi olmayan anti-nöbet ilaç denenebileceği önerilmektedir. Bu konuda anti-nöbet ilaçları karşılaştıran çalışmalar olmamakla birlikte fenitoin, valproat, levetirasetam, lakozamid, fenobarbital bu amaçla uygulanabilir. Ek doz fenobarbital uygulaması gerektiğinde yüksek dozlarda solunum depresyonu yapabilir. Hastanın bu durumda yoğun bakım koşullarında

Tablo 3. Non-konvülfiz status epileptikus için Salzburg Konsensus kriterleri

A. Epileptik ensefalopatisi olmayan bir hastada 10 saniyeden uzun süren

1. $>2,5$ Hz ED

2. ED $\leq 2,5$ Hz veya ritmik delta/teta aktivite $>0,5$ Hz ise aşağıdakilerden en az 1'i eşlik ediyorsa iktal olarak tanımlanmıştır.

En az biri eşlik etmesi gereken diğer bulgular:

a) Damar içi anti-nöbet ilaç uygulaması ile klinik ve EEG'de düzelme

b) Eşlik eden sinsi klinik bulgu varlığı

c) Tipik spasyotemporal evölüsyon*

Klinik düzelme olmaksızın EEG'de düzelme olması veya evölüsyon olmaksızın dalgalanma** olması durumunda klinik tablo olası NKSE olarak tanımlanır.

B. Bilinen epileptik ensefalopatisi olan bir hastada A'daki kriterlere ek olarak aşağıdaki kriterlerden birinin olması gerekir.

Bu kriterler:

1. Klinik durumdaki belirgin değişikliğe eşlik eden EEG'de ED'de görünüm ve sıklıkta belirgin artış

2. Damar içi anti-nöbet ilaç kullanımı ile klinik ve EEG'de düzelme

*Spasyotemporal evölüsyon, frekans (en az 0,5 Hz), morfoloji (en az 2 morfolojik değişiklik) ve lokalizasyon (en az 2 elektrod) kriterlerinin en az ikisinde ardışık, en az 3 siklus süren, çok belirgin değişikliktir.

**Dalgalanma ise 1 dakikadan uzun sürmeyen, frekans (en az 0,5 Hz), morfoloji (alterne eden en az 2 morfolojik özelliğin en az 3 kez değişiklik göstermesi, lokalizasyonda (en az 1 elektrod veya diğerleri), en az 3 kez izlenen değişikliktir.

ED: Epileptik deşarj

izlenmesi önerilir. Hala nöbeti devam eden olgularda JKSE'de kullanılan dozlarda anesteziik ilaçlar uygulanabilir.

Sonuç

SE morbidite ve mortalitesi süreye, etiyolojiye, yaşa ve komorbiditeye bağılı olarak değıışen ve en sık görülen nörolojik acil tablolardan birisidir. Böyle bir hasta ile karşılaşıldığında tanı ve tedavi basamaklarının hızlı uygulanabilmesi için hastane öncesi dönemi de kapsayacak şekilde tedavi protokollerinin oluşturulması önemlidir. Randomize kontrollü çalışmalar İV lorazepam ya da İM midazolamın erken evre SE'de en etkin tedavi olduğunu göstermiştir. Bukkal midazolam non-invazif olması, uygulama kolaylığı ve daha hızlı uygulanabilmesi nedeni ile avantajlıdır ve ambulanza paramedikler tarafından da kolaylıkla ve güvenle uygulanabilir. Ülkemizde lorazepam ve fosfenitoin bulunmaması nedeniyle ilk seçenek tedavi olarak 5-10 mg IV bolus diazepam ve ardından 18-20 mg/kg fenitoin (50 mg/dakika) yaygın olarak kullanılmaktadır. Diazepam yerine özellikle damar yolu ulaşılamaayan bir hastada İM midazolam tercih edilebilir. Dirençli SE'de yeni yaklaşım genel anestetiklere erken dönemde 30-60 dakika içinde başlanması yönündedir. Süper dirençli SE tablolarında immün etiyolojiler mutlaka akla gelmeli, immün tedaviler denenmelidir.

Okuma Önerileri

1. Altındağ E. Status epileptikusun tedavisi. Bora İH, editör. Epilepside Tedavi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p. 92-99
2. Altındağ E, Özkara Ç. Treatment of status epilepticus. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2016;9:141-147.
3. Baykal B, Altındağ E. Nonkonvülsif status epileptikus. Korteks İletişim Hizmetleri AŞ, İstanbul, 2018.
4. Betjemann JP, Löwenstein DH. Status epilepticus in adults. Lancet Neurol 2015;14:615-624.
5. Dham BS, Hunter K, Rincon F. The epidemiology of status epilepticus in the United States. Neurocrit Care 2014;20:476-483.
6. Bora İH, Yeni SN, Gürses C. Epilepsi: Genişletilmiş İkinci Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul; 2018.
7. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Curr 2016;16:48-61.
8. Hani AJ, Husain AM. Early treatment of convulsive status epilepticus. İçinde: Drislane FW, Kaplan PW, editörler. Status Epilepticus. Current Clinical Neurology. Springer Science+Business Media, Cham, 2018:193-200.
9. Hocker SE. Status epilepticus. Continuum (Minneapolis) 2015;21:1362-1383.
10. Höfler J, Trinka E. Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. Epilepsia 2013;54:393-404.
11. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. N Engl J Med 2019;381:2103-2113
12. Leitingner M, Trinka E, Zimmermann G, et al. Epidemiology of status epilepticus in adults: Apples, pears, and oranges - A critical review. Epilepsy Behav 2020;103:106720.

13. Leitinger M, Beniczky S, Rohrer A, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus: Approach to clinical application. *Epilepsy Behav* 2015;49:158-163.
14. Treiman DM. Status epilepticus. İçinde: Wyllie E, editör. *The Treatment of Epilepsy: Principles & Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001;p.681-697.
15. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus: Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56:1515-1523.
16. Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for status epilepticus. *Drugs* 2015;75:1499-1521.
17. Trinka E, Höfler J, Zerbs A, Brigo F. Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: A systemic review. *CNS drugs* 2014;28:623-629.
18. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: A meta-analysis of published studies. *Seizure* 2014;23:167-174.

Dirençli Status Epileptikusta Tedavi Algoritması

Prof. Dr. Neşe Dericioğlu*, Prof. Dr. Canan Aykut Bingöl**

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Status epileptikus (SE), nispeten sık sayılabilecek oranda (10-41/100.000) görülen nörolojik acil bir durumdur. SE'nin başından beri geçen süre ve medikal tedaviye yanıt göz önüne alınarak 4 ayrı faz tanımlanmıştır: Erken SE, yerleşmiş SE, dirençli SE (DSE) ve süper dirençli SE (SDSE). İlk iki faz bu kılavuzda farklı bir bölümde ayrıntılı olarak sunulmuştur. Bu bölümde ise ağırlıklı olarak DSE ve SDSE konularına yer verilecektir.

Dirençli SE

Birinci basamak (IV benzodiazepinler) ve ikinci basamak (IV antinöbet ajanlar) medikal tedavilere yanıt vermeyen ve bazı yayınlarda 30-60 dakikayı aşan SE olarak tanımlanır. SE hastalarının yaklaşık %23-43'ünde tedaviye direnç görülür ve genellikle altta yatan akut, ağır ve potansiyel olarak fatal bir etiyoloji (örneğin; ensefalit, ağır inme veya malign beyin tümörleri) ile ilişkilidir. DSE'de hastane mortalitesi %23-61 oranında bildirilmektedir. Çocuklarda mortalite genel olarak daha düşük olup semptomatik SE olgularında %20, idiyopatik SE olgularında %4 dolayındadır. DSE'de 3 aylık takipte eski fonksiyonel duruma dönme oranı %39 olarak bildirilmektedir. Taburcu olabilen hastaların çoğunda (%62) ağır fonksiyonel kayıp yaşanmaktadır. SE sonrası, dirençli olmayanlarda (%22), DSE olgularına göre (%88) epilepsi gelişimi çok daha yüksektir. Dirençli SE sonrası kötü prognozla ilişkilendirilen en önemli faktörler etiyoloji, ileri yaş (>50), uzun nöbet süresi ve yüksek APACHE skala skorudur.

Dirençli SE'de Tedavi

DSE tedavisi, SE konusunda uzmanlaşmış ve mümkünse sürekli video-elektroensefalografi (EEG) çekim altyapısı olan bir yoğun bakım ünitesinde yapılmalıdır. Özellikle tedaviye IV anestetik ile devam edilecekse hastanın entübe edilmesi gerekir.

DSE tedavisinde üçüncü aşamada atılacak adım hala netlik kazanmamıştır. Bu aşamada, farklı bir ikinci basamak seçeneği (örneğin; IV difenilhidantoin) uygulanan bir hastada IV levetirasetam ile devam etmek gibi özellikle entübe etmekten kaçınılan bir hastada devreye girebilir. Ancak söz konusu jeneralize konvulzif SE ise fazla vakit kaybetmeden üçüncü basamakta yer alan IV anestetik ajanlarla tedaviye daha agresif bir şekilde devam etmek önerilmektedir. Bu aşamada ülkemizde IV yoldan verilebilecek anestetik ajanlar midazolam, propofol veya tiopentaldir. Yurt

dışında tiopentalin ilk metaboliti olan pentobarbital kullanımı da mümkündür. Bu ajanlar IV olarak yüklendikten sonra idame dozlarla tedaviye devam edilir. Yapılan çalışmalar bugün için DSE izleminde bu üç ajandan birinin diğer(ler)ine daha üstün olduğunu gösterememiştir. Anestetiklerle tedaviye devam edilirken mutlaka mekanik ventilasyon ve kardiyak monitorizasyon gerekli olduğundan hastalar yoğun bakım ünitesinde, mümkünse video-EEG monitorizasyonu (VEM) eşliğinde izlenmelidir. SE kuşkusu varsa sürekli VEM'ye en geç 1 saat içinde başlanmalıdır. Akut beyin hasarı bulunan komadaki hastalarda kayda en az 48 saat, komada olmayan hastalarda en az 24 saat devam edilmesi önerilmektedir. EEG'de nöbetler sonlandıktan sonra yine kayda en az 24 saat devam edilmelidir. EEG'ler yoğun bakım elektrofizyolojisi konusunda uzmanlaşmış, hem ham EEG hem de kantitatif EEG kayıtlarını analiz edebilecek bir kişi tarafından değerlendirilmelidir. SE durumunda EEG'de elde edilmesi planlanan nihai hedef konusunda uzlaşma bulunmamaktadır. Ancak literatürde genel olarak, IV midazolam uygulanan hastalarda nöbet supresyonu, propofol ya da tiopental verilen hastalarda burst-supresyon paterni hedeflenmektedir.

DSE durumunda standart bir tedavi protokolü olmadığı gibi, tedavinin ne derece agresif olacağı ve ne kadar devam edeceği de kesin olarak belirlenmiş değildir. Bu aşamada tedavinin sürekli EEG bulgularına göre yönlendirilmesi önerilmektedir. Elektrografik nöbetin ne süreyle baskılanması gerektiği konusunda da fikir birliği bulunmamaktadır, ancak pek çok merkez bu süreyi 24-48 saat olarak belirlemektedir. Bu sürenin sonunda IV anestetikler tedricen azaltılarak kesilmektedir (kesilme hızı ya da protokolü kesin olarak oluşturulmamakla birlikte bir yaklaşım her 12-24 saatte bir dozun yarıya indirilmesidir). İlaç azaltması sırasında nöbetlerin geri gelmesi halinde ilaç yeniden eski dozuna (bazen daha da yüksek dozlara) çıkarılmalı ve gerekirse ek olarak başka bir antinöbet ilaç (ANİ) eklenmelidir. Haftalar ya da aylar süren DSE tedavisinden sonra hastanın tam fonksiyonel kapasiteyi geri kazanması mümkün olmakla birlikte düşük bir olasılıktır. Bu hastalarda uzun süreli yoğun bakım izlemine sekonder değişik morbiditeler yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

İdame ANİ tedavisine genellikle anestetik infüzyonu sırasında başlanmalı ve bu tedavinin kesilmesinden sonra da bir süre devam edilmelidir. İdame ANİ tedavisinde ilaç(lar) ve doz tayini hastanın klinik durumuna, ko-morbid hastalıklarına ve potansiyel yan etkilere göre yapılır. Bu ilaçlar IV yoldan verilebileceği gibi beslenme tüpüyle P.O. da verilebilir. DSE tablosunda herhangi bir ANİ'nin diğerlerine üstünlüğü gösterilememiştir. En fazla iki ANİ ile politerapi yapılması ve ilaçların mümkün olan en yüksek dozlarda verilmesi, yine ANİ'lerin sık değişiminden kaçınılması önerilmektedir. İlaç-ilaç etkileşimi olmayan, farmako-kinetik özellikleri öngörülebilir, hepatik ya da renal toksisitesi bulunmayan ajanlar tercih edilmelidir. Bu aşamada kullanılabilecek ANİ'ler ve dozları Tablo 1'de özetlenmiştir. İdame tedavinin başarısını etkileyebilecek pek çok faktör bulunmaktadır, örneğin; EEG paterni, SE'nin etiyolojisi, eşlik eden diğer ko-morbid durumlar, ilaç-ilaç etkileşimleri vb. Bahsedilen tedavi yöntemleriyle başarı sağlanamayan hastalarda SDSE tablosu söz konusudur.

Tablo 1. Dirençli/süper dirençli SE tedavisinde kullanılan antiepileptik ajanların yükleme ve idame dozları

Antiepileptik ajan	Yükleme dozu	İdame dozu
Fenobarbital	En çok 20 mg/kg IV, infüzyon hızı en çok 100 mg/dk (en fazla 1000 mg)	1-3 mg/kg/gün (bölünmüş dozlarda)
Fenitoin	En çok 20 mg/kg IV, infüzyon hızı en fazla 50 mg/dk	200-400 mg/gün
Valproat	15-45 mg/kg IV (en çok 3000 mg), infüzyon hızı 6-10 mg/kg/dk	1-3 mg/kg/saat veya 10-60 mg/kg/gün (bölünmüş dozlarda)
Levetirasetam	1000-3000 mg (veya 60 mg/kg)/15 dk IV (en çok 4500 mg)	2000-3000 mg/gün (bölünmüş dozlarda)
Lakozamid	200-400 mg/15 dk IV	400 mg/gün (bölünmüş dozlarda)
Brivarasetam	100-400 mg IV	50-600 mg/gün (bölünmüş dozlarda)
Topiramat	200-400 mg P.O.	300-1600 mg/gün (bölünmüş dozlarda)
Zonisamid	100-300 mg P.O.	400-600 mg/gün (bölünmüş dozlarda)
Klobazam	10-40 mg P.O.	10-60 mg/gün (bölünmüş dozlarda)
Perampanel	2-12 mg P.O.	2-12 mg/gün
SE: Status epileptikus		

Süper-dirençli SE

İntravenöz genel anestezi tedavisine rağmen en az 24 saat süren veya IV anestetikler azaltılırken tekrarlayan SE durumunu ifade eder. DSE olgularının %15-22'sinin SDSE durumuna ilerlediği düşünülmektedir. Farklı yayınlarda SDSE'de mortalitenin %35-65 arasında değiştiği bildirilmektedir. Ayrıca hayatta kalanlarda nöbetler kontrol altına alınsa bile ciddi oranda morbidite gözlenmektedir.

Süper-dirençli SE Tedavisi

SE'de prognozu belirleyen en önemli etkenlerden birinin etiyoloji olduğunu belirtmiştik. Bu nedenle altta yatan nedenin saptanıp ayrıca tedavi edilmesi çok önemlidir. SDSE genellikle ağır beyin hasarı sonucu gelişir. Ancak neden saptanamadığında immünolojik hastalıklar, mitokondriyal bozukluklar, seyrek enfeksiyonlar, ilaç/toksinler ve ender görülen bazı genetik bozukluklar akla gelmelidir.

SDSE, yoğun bakım ünitesinde mümkünse sürekli VEM eşliğinde izlenmelidir. Tedaviye IV yoldan genel anestetikler ile devam edilmelidir (midazolam, propofol veya tiopental/pentobarbital). Etkinlik, yan etki profili ve hastanın klinik bulguları göz önünde bulundurularak hekimler hangi ajan(lar)la devam etmek istediklerine karar vermelidir. Pratikte sıklıkla tedaviye midazolam ya da propofol ile devam edilir ve bunların etkisiz olması durumunda tiopental/pentobarbitale geçilir. Farklı anestetik ajanların kombinasyonu da mümkün olmakla birlikte ne derece etkili olduğu tam olarak bilinmemektedir ve yan etkiler belirgin şekilde artmaktadır. Ancak son zamanlarda bu ajanlardan birinin ketamin ile kombinasyonunun iyi sonuçlar verebileceği üzerinde durulmaktadır. İntravenöz anestetiklerle yoğun bakımda özellikle artmış enfeksiyon riski, kritik hastalık nöromiyopatisi ve diğer riskler bulunduğu akılda tutulmalıdır. Bu aşamada da IV veya P.O. ANİ ile tedaviye devam edilmelidir.

Midazolam genellikle 0,2 mg/kg dozunda yüklendikten sonra 0,1-0,4 mg/kg/st dozunda idameye geçilmesi önerilmektedir. Ancak daha yüksek doz uygulamasının etkin nöbet kontrolü yaptığına dair çalışmalar da bulunmaktadır ve geleneksel 0,1-0,4 mg/kg/saat yerine 2,9 mg/kg/saat dozuna çıkılabileceği bildirilmektedir. EEG'de nöbetlerin baskılanması hedeflenmelidir. Midazolam temelde karaciğerde yıkıldıktan sonra böbrekler yoluyla atılır. Böbrek yetmezliğinde ilaç vücutta birikir. Solunum depresyonu, hipotansiyon ve takifilaksi gibi yan etkileri iyi bilinmektedir.

Propofol ile klinik nöbetlerin %67-89 oranında kontrol edildiği bildirilmektedir. Hem GABA-A reseptör agonist, hem NMDA reseptör antagonist etkisi vardır. Yarılanma ömrü midazolamdan daha kısadır. Bu ajanla nöbet kontrolü nispeten hızlı gerçekleşmektedir. Ancak burst-supresyon için dozun titre edilmesi gerekir. Yükleme dozu 3-5 mg/kg (en çok 10 mg/kg), idame dozu 5-10 mg/kg/saat olarak önerilmektedir. Uzun süreli kullanımda propofol infüzyon sendromu (PRIS) açısından (artmış kreatin kinaz, rabdomyoliz, elektrokardiyografi değişiklikleri, ciddi metabolik asidoz vb.), özellikle 3 günü aşan infüzyonlarda dikkatli olunmalıdır.

Genel olarak barbitüratlar yan etkileri nedeniyle midazolam ve propofolden sonra tercih edilmektedir. Tiopental için yükleme dozunu 1-7 mg/kg, idame dozunu 0,5-5 mg/kg/saat olarak öneren yazılar bulunmaktadır. EEG'de burst-supresyon hedeflenmektedir. Tiopentali propofol ile karşılaştıran bir çalışmada iki ajan arasında başarı farkı gösterilememiştir. Pentobarbital 5-15 mg/kg dozunda yüklendikten sonra, 0,5-5 mg/kg/saat dozunda sürekli infüzyona geçilmektedir. En belirgin yan etkileri hipotansiyon, kardiyak depresyon, solunum depresyonu, paralitik ileus ve metabolik asidozdur. Barbitüratlarla hastaların ventilatörden ayrılması daha uzun sürmektedir.

Ketamin, NMDA antagonist etkisi nedeniyle özellikle son zamanlarda giderek tercih edilmektedir. Literatürde başarı oranı %28-91 arasında değişmektedir. Yükleme dozu 0,5-5 mg/kg arasında değişmekte, yine idame için 1-10 mg/kg/saat infüzyon uygulanabilmektedir. EEG'de nöbetlerin baskılanması hedeflenmektedir. Tedaviye hangi aşamada ekleneceği konusunda fikir birliği olmamakla birlikte son yayınlarda daha erken başlanmasının tedavi başarısını artırdığı bildirilmektedir. Hipotansiyon yapmadığından kullanımı daha güvenilir bulunmaktadır ve gerektiğinde diğer IV anestetiklerle kombine edilebilir. Hatta midazolam veya propofol ile

kombinasyonun sinerjistik etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bazı yazılarda hastaların entübe edilemediği durumlarda tercih edilebileceği vurgulanmaktadır. Hipertansiyon, kardiyak aritmi, metabolik asidoz, hipersalivasyon gibi yan etkileri olabilir. Genel kanının aksine, intrakraniyal hipertansiyona neden olmadığı son yayınlarda bildirilmektedir.

Alternatif Tedavi Yöntemleri

Bunların dışında kullanılabilecek alternatif tedaviler de öne sürülmüştür. Otoimmün kaynaklı SE durumunda (FİRES, NORSE, anti-NMDA ensefaliti vb.) pulse steroid, IVlg veya plazmaferez kullanılması önerilmektedir. Bu hastalar genellikle immün tedavi verilmeden sadece anti-nöbet ilaçlarla kontrol altına alınamaz. Gerektiğinde rituksimab, anakinra, tocilizumab ya da siklofosamid gibi diğer immünolojik tedaviler de verilebilir.

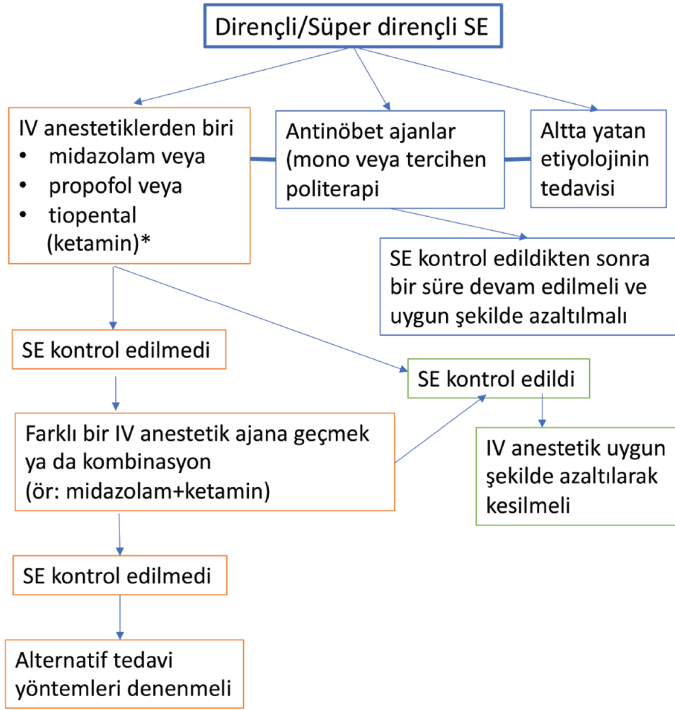
Hipotermi ile ilgili olarak 2016 yılında çok merkezli, randomize kontrollü HYBERNATUS çalışması yayımlanmıştır. Ancak bu çalışmada hipotermi'nin prognoz üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. Yan etkiler hipotermi grubunda daha yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla halen bu tedaviyi destekleyecek ciddi bir kanıt elimizde bulunmamaktadır.

Diğer bir seçenek ketojenik diyet tedavisidir. Olgu raporları ve az sayıda hasta içeren serilerde olumlu yanıt >%70'e varan oranlarda bildirilmektedir. Ketojenik diyet 4:1 oranında önerilmektedir. Hepatik yetmezlik, akut pankreatit ve metabolik asidoz varlığında kullanımı kontrendikedir. Ayrıca PRIS riski nedeniyle propofol ile kombine edilmemelidir. Son yıllarda bu konuda giderek daha fazla önem kazanmaya başlayan alternatif bir tedavi yöntemidir.

Nöroaktif bir steroid olan allopregnanolon (Breksanolon) GABA A'nın pozitif allosterik modülatörüdür. Yapılan bir çalışmada plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.

Daha az oranda nöromodülasyon tedavileri ile ilgili bilgiler de bulunmaktadır. Bunlar derin beyin uyarısı (DBS; talamusun anterior veya sentromedian çekirdeği hedeflenmektedir), vagal sinir uyarısı, elektrokonvulsif tedavi, "responsive" nörostimulasyon, repetitif transkraniyal manyetik uyarı ve transkutanöz direkt akım uyarısı olarak sayılabilir. Ancak bu seçeneklerde bilgi ağırlıklı olarak olgu raporlarına dayanmaktadır ve tedavi oldukça ampiriktir.

Non-anestetik tedavi seçenekleri için daha ayrıntılı bilgi Tablo 2 ve 3'te verilmiştir. Genel olarak dirençli/SDSE tedavi algoritması Şekil 1'de özetlenmiştir.



*ketamin: hangi aşamada başlanması gerektiği henüz net değil

Şekil 1. Dirençli/süper dirençli status epileptikus durumunda tedavi planlaması

SE: Status epileptikus

Tablo 2. Süper-dirençli SE durumunda kullanılabilecek tedaviler

Birinci seçenek:
1. Tiopental/pentobarbital
2. Midazolam
3. Propofol
4. Ketamin
5. Antiepileptik ilaçlar
6. Isofluran, desfluran gibi inhalasyon anestetikleri (kullanım zorluğu ve yan etkiler nedeniyle pek tercih edilmemektedir)
İkinci seçenek:
1. Hipotermi
2. Ketojenik diyet
3. Rezektif cerrahi
4. Steroid/immünoterapi
5. Magnezyum infüzyonu
6. Piridoksin
Üçüncü seçenek (az olguda denendiklerinden etkinlikleri konusunda yorum yapmak güçtür):
1. Repetitif transkranial manyetik uyarı (rTMS)
2. Vagal sinir uyarısı (VNS)
3. Derin beyin uyarısı (DBS)
4. Elektrokonvulzif terapi (EKT)
5. Transkütanöz direkt akım uyarısı (tDCS)
6. "Responsive" nörostimulatör (RNS)
7. BOS drenajı
SE: Status epileptikus, BOS: Beyin omurilik sıvısı

Tablo 3. Non-anestetik alternatif tedavilerde uygulama bilgileri

Tedavi seçeneği	Önerilen doz/fiziksel parametre	Majör yan etki	Kontrendikasyonlar
Magnezyum	Serum düzeyi 3,5 mmol/L'ye çıkıncaya kadar infüzyon	Yüksek dozda hipotansiyon, aritmi, nöromusküler blok riski	Böbrek yetmezliği
Piridoksin	30 mg/kg (çocuk) 100-200 mg/gün (yetişkin)	Bradikardi, hipotermi, apne, duyuşal nöropati	Hipersensitivite
Hipotermi	Endovasküler soğutma ile 32-35 °C (<48 saat)	Koagülasyon bozuklukları, venöz tromboz, hipotansiyon, titreme, asit-baz ve elektrolit dengesizlikleri, enfeksiyon, kardiyak aritmi, ileus, barsak iskemisi	Koagülopati, immünosüpresyon
VNS	<1,25 mA	Bradikardi, asistol, öksürük, ses kısıklığı, Horner sendromu	Geçirilmiş boyun cerrahisi veya servikal vagotomi öyküsü
Ketojenik diyet	4:1 ketojenik oran	Kabızlık, asidoz, hipoglisemi, hiperkolesterolemi	Piruvat karboksilaz ve b-oksidasyon bozuklukları, propofol anestezisi, porfiri
EKT	Günlük olarak, 3-8 gün süreyle	İntrakraniyal basınç artışı, aritmi, hipo/ hipertansiyon	Beyinde yer kaplayan lezyon, yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü, serebrovasküler hastalık
Steroid	Prednizolon 1 g/gün IV, 3 gün; takiben 1 mg/kg/gün P.O. idame	Gastrointestinal sistem ülseri, Cushing sendromu, su-tuz retansiyonu, psikiyatrik yan etki	Enfeksiyon, hipertansiyon, diyabet
İmmünoglobulin	IVlg 0,4 g/kg/gün, 5 gün	Koagülopati, hipertansiyon	Koagülopati, selektif IgA eksikliği

Okuma Önerileri

1. Alolayan YS, McKinley K, Bhatia R, Alkhachroum A. Review and updates on the treatment of refractory and super refractory status epilepticus. *J Clin Med* 2021;10:3028.
2. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol* 2015;14:615-624.
3. Bravo P, Vaddiparti A, Hirsch LJ. Pharmacotherapy for nonconvulsive seizures and nonconvulsive status epilepticus. *Drugs* 2021;81:749-770.
4. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012;17:3-23.
5. Farrokh S, Bon J, Erdman M, Tesoro E. Use of newer anticonvulsants for the treatment of status epilepticus. *Pharmacotherapy* 2019;39:297-316.
6. Fernandez IS, Loddenkemper T. Therapeutic choices in convulsive status epilepticus. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:487-500.
7. Hubert K, Knake S, Bauer S, et al. Treatment of status epilepticus with zonisamide: a multicenter cohort study of 34 patients and review of literature. *Epilepsy Behav* 2020;109:107139.
8. Kirmani BF, Au K, Syari L et al. Super-refractory status epilepticus: prognosis and recent advances in management. *Aging and Disease* 2021;12:1097-1119.
9. Prisco L, Ganau M, Aurangzeb S, et al. A pragmatic approach to intravenous anaesthetics and electroencephalographic endpoints for the treatment of refractory and super-refractory status epilepticus in critical care. *Seizure* 2020;75:153-164.
10. Singh A, Strendy CM, Loddenkemper T. Pharmacotherapy for pediatric convulsive status epilepticus. *CNS Drugs* 2020;34:47-63.
11. Shorvon S, Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012;135:2314-2328.
12. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011;134:2802-2818.

Epilepsi Cerrahisi Endikasyonları ve Algoritmalar

Doç. Dr. İrem Yıldırım*, Prof. Dr. Serap Saygı**

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Epilepsi cerrahisi için, "ilaca dirençli" tanımına uyan hastalar bu konuyla uğraşan ekiplerin olduğu hastanelere sevk edilmeli ve incelenmelidir. Bunun için önce, "ilaca dirençli epilepsi" tanımını yapalım ve "yalancı dirençlilik" kavramlarına açıklık getirelim.

Uygun ilaçlar ve dozlara rağmen hayatı aksatacak sıklık ve şiddette nöbetler devam ediyorsa "dirençli epilepsi" den söz edilebilir. Epilepsiye Karşı Uluslararası Epilepsi Ligi'nin "dirençli epilepsi" tanımı, epilepsi sendromuna uygun iki antikonvülsan ilacın, iyi tolere edilmesine rağmen tekli veya kombine olarak uygun dozlarda ve sürede kullanılması durumunda bile nöbetlerin devam etmesidir. İlaça dirençli tanımına uyan hastalar, bir an önce video elektroensefalografi (EEG) ünitesi olan, nöbet kayıtlamalarının mümkün olduğu ve epilepsi konusunda uzmanların olduğu merkezlerde incelenmelidirler.

Video EEG ünitesi olan yerlerde EEG eşliğinde kayıt yapılması ile "yalancı dirençlilik" sorunu çözüleceği gibi, "cerrahiyle tedavi edilebilir sendromlar" da tanımlanarak hastaların vakit kaybetmesi önlenir ve bir an önce cerrahiye verilmesi sağlanır.

"Yalancı dirençlilik" yaratan durumların en önemlisi ise nöbetleri taklit eden non-epileptik ataklardır. Dirençli epilepsi olarak izlenenlerin yatırılıp nöbet kayıtları yapıldığında; %10-40'ının aslında non-epileptik ataklar geçirdiği ve bunların da büyük çoğunluğunun non-epileptik psikojenik nöbet (PNEN) olduğu görülmektedir. Dirençli epilepsi tanımı yaparken zorlanılan bir diğer grup, PNEN ve epilepsi nöbetlerini birlikte geçiren gruptur. Burada hasta ve ailesiyle her nöbet tipi ayrı ayrı tartışılarak, hangisinin ilaçlarla sebat ettiği ve hayatı aksattığı iyi anlaşılmalıdır. Dirençli gerçek nöbetleri olan hastalarda birlikte PNEN olması cerrahiye engel olmamaktadır ancak yine de her hasta özelinde dikkatlice karar verilmelidir.

"Yalancı dirençlilik" nedenlerinden bir diğeri, hastanın epilepsi sınıflamasının poliklinikte doğru yapılmaması ve uygun antikonvülsanları değil, tam tersi nöbet artırabilecek, o sendroma ters etkide bulunabilecek yanlış ilaçları almasıdır. Ayrıca yatırılıp incelenme, az bir olasılık da olsa otoimmün epilepsilerin saptanıp immünoterapi gibi nedene yönelik tedavi almalarını ve nöbetsizliği sağlayabilir.

"Dirençlilik" tanımı yapılırken nöbetlerin süresi, sıklığı, uykuda olup olmaması, hastanın mesleği ve sosyal şartları gibi özellikler göz önüne alınıp hasta ile tartışılarak hayatı aksatıp aksatmadığı

kararına ulaşılır. Nöbetler, uykuda ve jeneralize nöbet şeklinde ise, epilepside ani ölüm riskinin dirençli epilepsilerde yüksek olması nedeniyle nöbet sıklığından bağımsız olarak bu risk de gözletilmelidir. Çocukluk yaş grubunda giderek kötüleşen kognitif durum, nöbetlerin sıklığı ve şiddetinin yanı sıra göz önüne alınması gereken bir diğer durumdur. O nedenle nöbet sıklığına dayalı bir tanım geçersizdir.

Progresif nörolojik hastalığı olanlar, akut psikozdakiler, idiyopatik jeneralize epilepsiler cerrahiye uygun aday değildirler. Kronik psikoz ise tek başına cerrahiye engel olmamakla birlikte bu konuda hasta ve hasta yakınları iyi bilgilendirilmeli ve "epilepsi cerrahisinin" kendisinin de psikiyatrik sorunlara yol açma olasılığından bahsedilmelidir. Geçmişte zeka geriliği varlığında ve IQ'nun 70'ten düşük olduğu durumlarda rezektif cerrahi önerilmezken artık tek başına IQ düşüklüğü cerrahiye engel değildir. Ancak bu özel gruplarda her hasta özelinde tartışılmalı ve karara varılmalıdır. Yaş sınırı da olmayıp, yine hasta özelinde tartışılmalı ve "cerrahi için çok yaşlı" denilmemelidir.

Epilepsi cerrahisine aday olduğunu düşündüğümüz hastaların bu konudaki bilgileri ve beklentilerinin de iyi bilinmesi karar sürecinde önemlidir. Hastanın gerçekçi beklentileri var mıdır? Operasyon öncesi ve sonrası aile ve sosyal desteği var mıdır? Cerrahinin olası komplikasyonlarının, ilacın hemen kesilemeyebileceğinin hatta hiç kesilemeyebileceğinin, nöbetlerin operasyon sonrası devam edebileceğinin farkında mıdır? Bunlar netleştirilmelidir. İlaça dirençli mezial temporal lobe epilepsi sendromlu hastalar, kortikal lezyonlu veya hemisferik lezyonlu hastalar ise "cerrahiyle tedavi edilebilir sendromlar" olarak sınıflanacak kadar iyi cerrahi sonlanıma sahiptir ve bu hastalarda cerrahi geciktirilmemelidir. Epilepsi cerrahisi etkili, hayat kalitesini çok artıran, maliyet-etkinlik hesaplarında ise üstünlük göstererek 8-9 yılda, bu konudaki masrafları sıfırlayan bir yöntemdir. Seksen milyonluk nüfusu olan Türkiye'de, kabaca %1 görülen epilepsili kişilerin %30'unun nöbetlerinin ilaçla durmadığı ve incelenenbilseler bunların da 1/3'ünün cerrahi yapılabilir hastalar olduğu düşünülürse, ne kadar çok hastanın cerrahiye ihtiyacı olduğu anlaşılabilir.

Cerrahi öncesi değerlendirme sürecinin ilk aşaması; klinik öykü, muayene, yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme, skalp video-EEG monitorizasyonu ve nöropsikolojik – psikiyatrik muayeneleri içeren non-invaziv incelemelerden oluşur. Cerrahi adayları olan hastalara yaklaşım algoritması Şekil 1'de görülmektedir. Epilepsi cerrahi ekibindeki hekimlerin katıldığı multidisipliner toplantıda cerrahi adayları bu tetkikleri ile tartışılır. Klinik (aura, iktal semiyoloji), interiktal ve iktal EEG (video-EEG monitorizasyon), epilepsi protokolüne göre ayrıntılı manyetik rezonans görüntüleme (MRG), nöropsikolojik testler, gerektiğinde psikiyatri bölümünce değerlendirme ve pozitron emisyon tomografisi, gerekirse tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (tercihen iktal), fonksiyonel MRG (fMRG), traktografi gibi diğer yeni yöntemler uygulanarak epileptojenik alan tayini yapılmaya çalışılır. Bulgularda tutarlılık varsa, hasta non-invaziv tetkiklerle cerrahiye verilir.

Dominant hemisfer tayini, operasyon sonrası hafıza defisiti olasılığını öngörmek gibi amaçlarla fonksiyonel MRI ve Wada testi gerekebilir. Wada testi, konvansiyonel anjiyo ile tercihen sodyum amobarbital gibi çok kısa etkili ajanların karotis arterden verilerek bir hemisferin uyutulması ve diğer hemisferin nöropsikolojca test edilmesidir. Çok bilgi vermesine rağmen malesef Avrupa'da

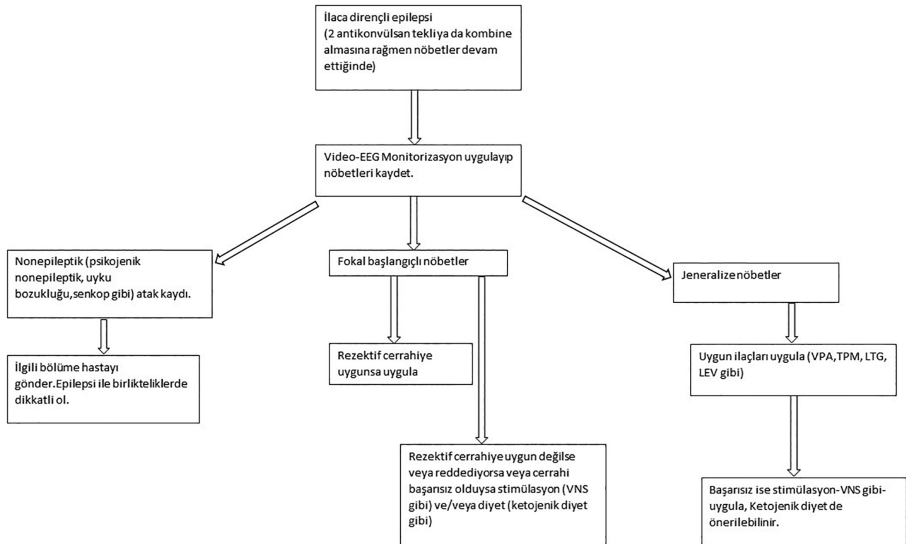
ve ülkemizde sodyum amobarbital (Amytal) temin sorunları ve maliyet nedeniyle terkedilmiş görünmektedir.

Mezial temporal lob epilepsi sendromlarında eğer incelemelerde interiktal-iktal EEG'ler, semiyoloji ve MRG aynı temporal lobu gösteriyor ve nöropsikolojik testler de uyumlu ise ve psikiyatrik yönden aktif psikoz, ağır intihar düşünceleri gibi bir problem yoksa hastada temporal lobektomi kararı alınır. Bilateral tutulum varsa ya da birbiriyle uyumsuz bulgular varsa invazif incelemelere geçilir. Kraniyal MR'da lezyonu olan ve olmayan hastalara yaklaşım algoritması Şekil 2'de özetlenmiştir.

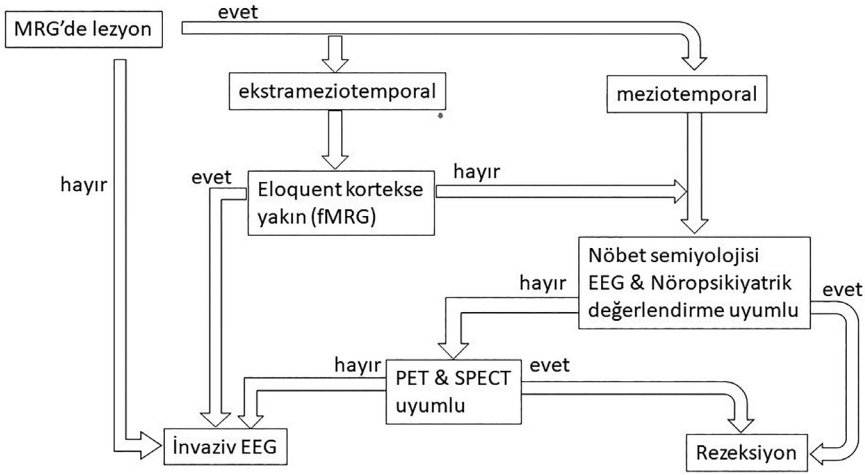
Lezyonlu olgularda eğer lezyon "eloquent" korteks dediğimiz; çıkarıldığı takdirde hayat kalitesinin etkilendiği fonksiyonel bölgelerde değilse, sınırları net seçiliyor ve tüm incelemeler lezyonun bulunduğu lobu ya da hemisferi gösteriyorsa hastaya lezyonektomi uygulanır.

Hemisferotomi için: Hemisferin neredeyse tümü hasarlı ve yine tetkikler o hemisferin içinde multifokal tutulumu gösteriyorsa ve hastanın hemiparetik tarafta ince motor hareketleri yoksa hemisferotomi kararı alınır.

Kallosotomi veya Stimulatörler: Hastada MRG, elektrofizyolojik incelemeler, fonksiyonel görüntülemeler gibi tetkikler yapıldığında bilateral yaygın tutulum gösterilirse ve ilaca dirençli çok sık düşmeler, jeneralize nöbetler varsa kallosotomi yapılabilir. Korpus kallozumun 2/3 ön bölümü kesilir. Başarısız ise kallosotomi tamamlanabilir. Kallosotomi yerine vagal sinir stimülasyonu artık daha çok tercih edilmektedir. Vagal sinir stimülatörü, çıkarılabilecek bir fokus yoksa, veya cerrahi



Şekil 1. Cerrahi adayı ilaca dirençli epilepsi hastasına yaklaşım



Soheyl Noachtar, Ingo Borggraeve: *Epilepsy Surgery: a Critical Review. Epilepsy & Behaviour* 2009

Şekil 2. Kraniyal MR'de lezyonu olan ve olmayan hastaya yaklaşım

uygulanmış ama başarısız olmuşsa veya hasta cerrahi reddediyorsa alternatif bir yöntem olarak uygulanır. Bu yöntemler nöbeti durdurmaktan ziyade sıklık ve şiddetini azaltmaya yöneliktir. Ülkemizde şu an kullanılmamakla birlikte anterior talamusun derin beyin stimülasyonu ve neuroresponsive stimulator denen kafa içinde tutulan elektrotların ucuna bağlanan mikroçip ve pili olan, kafa derisine implante edilen stimülatörler de kullanıma girmiştir. Günlük çok kez nöbetleri olan ve yaygın beyin hasarı bulunanlarda rezeksiyon şansı olmadığında bu yöntemlerle nöbetler azalabilmektedir.

Epilepsi cerrahisine aday olup da non-invaziv metodlarla incelenen bir grup hastada ise beyin MRG'nin lezyon göstermemesi ya da birden çok patoloji göstermesi, MRG'nin gösterdiği lezyon ile EEG bulgularının çelişmesi, MRG'de görülen lezyonun fonksiyonel kortekse (eloquent cortex) yakın olması gibi nedenlerle rezeksiyon sınırlarını belirlemek için daha detaylı incelemelere ihtiyaç vardır. Bu noktada gündeme gelen invaziv EEG'nin primer hedefi, hem tahmin edilen epileptojenik zonun lokalizasyonunda, hem de elektriksel uyarım ve haritalama ile eloquent korteks ile ilişkisini tayin etmede daha kesin bilgiler sağlayarak cerrahiye öncülük eden non-invaziv değerlendirme sürecini tamamlamaktır. Günümüzde invaziv kayıtlamadaki metodlardan biri subdural elektrotlar (strip ve grid elektrotlar); diğeri ise derin elektrotların stereotaktik (sEEG) yerleşimidir. Bu iki prosedürün belli durumlarda birbirlerine üstünlükleri olmakla birlikte kombine uygulama da yapılabilir. İlk araştırmalar bize tahmini epileptojenik bölge olarak nereyi düşündürtüyse oluşturulan hipotez temelinde, bir ameliyat aracılığıyla kafa içi elektrotlar

ameliyathanede cerrah tarafından yerleştirilir. Elektrot yerleştirilmesini takiben hasta tekrar nöbet kayıt ünitesine döner. Video-EEG kayıtlarına devam edilir. İnteriktal epileptiform deşarjların zayıf lokalizasyon gösterdiği non-lezyonel ekstratemporal lob epilepsileri, elektroklinik formu MTLE ile benzeşmeyen neokortikal temporal lob epilepsileri, nöbet başlangıcının lezyonla uyumsuz olduğu eş zamanlı medial temporal yapıların da rezeksiyonunun gerektiği yahut displastik bir lezyonun sınırlarının epileptojenik zonun gerçek uzanımını göstermeyecek biçimde net çizilemediği lezyonel epilepsiler, genellikle nörogörüntülemeye saptanan ve hipokampal skleroza eşlik eden bazen de sadece patolojik inceleme ile saptanabilen mikroskobik değişiklikleri kapsayan dual patolojiler ve muhtemel epileptojenik zonun duysal, motor ve primer lisan korteksiyle ilişkisini değerlendirmek için de kortikal haritalamanın gerektiği durumlar, invaziv EEG için sayılabilecek en önemli endikasyonlardır. Bu inceleme ile nöbetin başladığı elektrotlar -yapılabilirse- tespit edilir. Sonrasında elektrotlar cerrahi ile çıkarılırken, nöbet başlangıcına sebep olduğu tespit edilen beyin bölgeleri de rezeke edilir. İnvaziv EEG ile incelenen hastaların ancak %75-80'i opere olabilmektedir. Düşük oranlarda olmakla beraber intrakraniyal kanama, enfeksiyon ve ölüm gibi komplikasyonlar olabilir. Kafa içi elektrotlarla kayıtlamalar, ameliyathanede operasyon sırasında da cerrahi sınırları belirlemek için yapılabilir (peroperatuvar EEG). Ameliyathanede de stimülatörler kullanılarak fonksiyonel beyin bölgelerini tanımlamak üzere uyanık inceleme yapılabilir. Bu incelemeler temelinde nöbete sebep olduğu düşünülen bölgeler cerrahi ile çıkarılır.

Okuma Önerileri

1. Bilir E, Yıldırım İ. Epilepsi cerrahisi tedavi endikasyonları ve skalp yöntemiyle temporal lob epilepsilerinde cerrahi hasta hazırlık protokolü. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2012;5:113-139.
2. Engel Jr. The current place of epilepsy surgery. Curr Opin Neurol 2018;31:192-197.
3. Eriksson SH, Nordborg C, Rydenhag B, Malmgren K. Parenchymal lesions in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: dual and multiple pathology. Acta Neurol Scand 2005;112:151-156.
4. Jayakar P, Gotman J, Harvey S, et al. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: Indications, modalities, and techniques. Epilepsia 2016;57:1735-1747.
5. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2010;51:1069-1077.
6. Noachtar S, Borggraefe I. Epilepsy surgery: A critical review Epilepsy & Behavior 2009;15:66-72.
7. Özkara Ç. Temporal lob epilepsileri. Bora İH, Yeni SN, Gürses C ed. Epilepsi. 2. Baskı: İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018. p. 467-480.
8. Palmini A, Gambardella A, Andermann F, et al. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. Ann Neurol 1995;37:476-487.
9. Reuber M, Kurthen M, Fernandez G, Schramm J, Elger C. Epilepsy surgery in patients with additional psychogenic seizures. Arch Neurol 2002;59:82-86.
10. Saygi S. Epilepsi cerrahisi öncesi invazif olmayan incelemeler. Epilepsi (Editörler: Bora İ, Yeni N, Gürses C) Nobel Tıp Kitabevi, 2. Baskı, İstanbul; 2018, p. 771-780.
11. Saygi S. İnvaziv Elektroensefalografi ve Kortikal Stimulasyon. Türkiye Klinikleri Nöroloji Elektroensefalografi (EEG) Özel Sayısı 2017;10:172-177.
12. Spencer D, Nguyen DK, Sivaraju A. Invasive EEG in presurgical evaluation of epilepsy. In: Shorvon S, Perucca E, Engel J eds. The Treatment of Epilepsy. 4th ed. John Wiley & Sons Ltd 2016;733-755.

13. Toth M, Papp KS, Gede N, et al. Surgical outcomes related to invasive EEG monitoring with subdural grids or depth electrodes in adults: A systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2019;70:12-19.
14. Usui N, Mihara T, Baba K, et al. Intracranial EEG findings in patients with lesional lateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2008;78:82-91.

Epilepside Nörostimülasyon

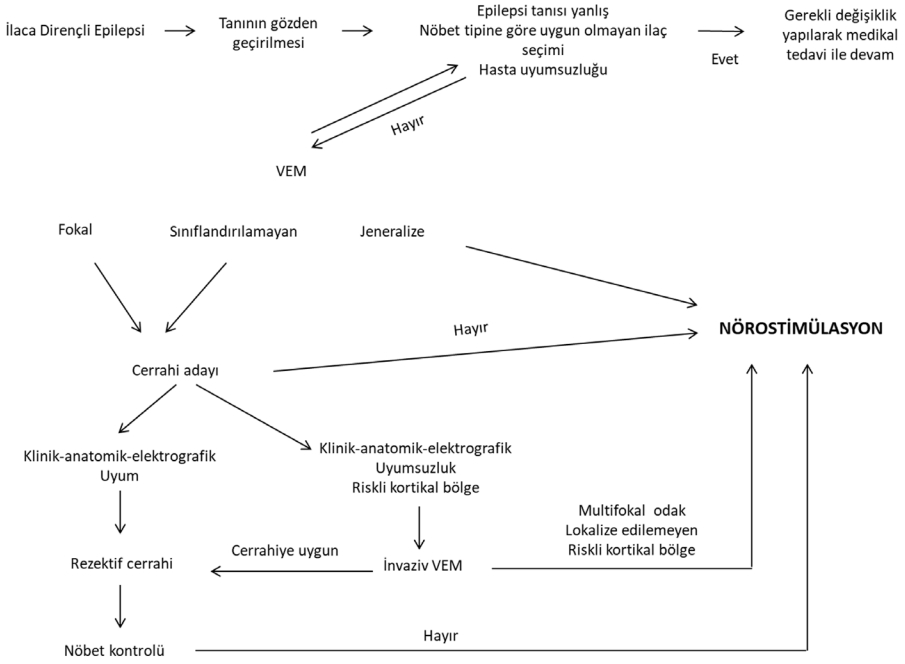
Doç. Dr. Güray Koç*, Prof. Dr. İbrahim Aydoğdu**

*Ankara Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Epilepsi hastalarının yaklaşık %30'u çoklu farmakolojik tedaviye rağmen tedaviye dirençlidir. Dirençli epilepsi tanısı doğrulanmış hastalar rezektif cerrahi aday olarak belirlenir. Rezektif cerrahi aday olan hastalar klinik - anatomik - elektrografik uyumun sağlandığı, fokal görüntüleme bulgularının saptandığı ve epileptik odağın riskli kortikal bölge (elegant korteks) içerisinde olmadığı durumlarda cerrahiye yönlendirilirken bunların dışında kalan adaylarda invaziv elektroensefalografi (EEG) monitorizasyon gerekir. İnvaziv inceleme sonrasında odağı lokalize edilenler, multifokal odağı olmayanlar ve odağın riskli kortikal bölge içerisinde olmayanlar rezektif cerrahiye yönlendirilir. Cerrahi öncesi değerlendirmeye giren hastaların yalnızca %50'si cerrahi için uygun olabilmektedir. Bu yüzden 1970'li yıllardan itibaren nörostimülasyon (NS) konsepti ve uygulama çalışmaları gündeme gelmiştir.

NS, nöbetleri kontrol altına almak amacıyla merkezi sinir sistemini (nöral ağ aktivitesini) modüle etmek için değişik modalitelerde elektriksel uyarımların uygulanmasıdır. NS yöntemleri, cerrahiye uygun olmayan, rezektif cerrahi geçirmek istemeyen veya daha önce başarısız bir rezeksiyon geçirmiş ilaca dirençli hastalar için alternatif seçeneklerdir. Diğer nörolojik hastalıklarda NS uygulamalarının gelişimi ve başarısı yanında teknolojik gelişimler, bu yöntemlerin cerrahi seçeneklerin uygun olmadığı ilaca dirençli epilepside alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmasının yolunu açmıştır. Bununla birlikte değişik NS yöntemlerinin seçimi, ne zaman/nasıl ve hangi hastalarda kullanılacağına dair standardize kılavuzlar henüz yoktur. NS ilaca dirençli epilepsi hastalarında ilk tercih olarak düşünülmemelidir. Multifokal odak veya elegant korteks nedeni ile opere olamayanlar, cerrahi yerine stimülasyonu tercih eden hastalar ve cerrahiye gidip başarılı sonuç alınamayan, fokal, sınıflandırılmayan, jeneralize epilepsi hastaları NS açısından değerlendirilebilir (Algoritma 1). Ancak NS epilepsi için küratif bir tedavi değildir, sık ayarlamalar yapılması gerekmektedir. Pil ömrü vardır ve donanım komplikasyonları olabilir, ayrıca implantlar yüksek maliyet gerektirmektedir. Epilepsi için NS genel olarak beyin ağ seviyesinde veya epileptik odak seviyesinde olabilmektedir. Bazı uygulamalar nöbet başlangıç bölgesini hedeflerken, diğerleri nöbetle ilgili sinir ağlarını etkilediği düşünülen daha genel bölgeleri hedefler. Tarih boyunca değişik hedefler kullanılmıştır. Genel olarak NS'de iki mekanizma kullanılmaktadır: Kapalı devre ve açık devre sistem. Günümüzde kullanılan cihazların bir kısmı anterior talamik nükleus (ATN), derin beyin stimülasyonu (DBS) ve vagal sinir stimülasyonundaki (VNS) nöral uyarım gibi önceden programlanmış stimülasyon (açık döngü sistemi) sağlayarak, bazıları/ diğerleri ise responsif nörostimülasyon (RNS) ve yeni nesil VNS'de olduğu gibi nöbet aktivitesini



Algoritma 1. İlaça dirençli epilepsi olgularında algoritma,

VEM: Video elektroensefalografi monitörizasyon, 2015 Epilepsi Tedavi Rehberi'nden faydalanılmıştır

algılayarak programlanmış parametrelere dayalı uyarı (kapalı döngü sistemi) vererek işlevini yerine getirmektedir. Uygulamalar RNS ve DBS için olduğu gibi kafa içi elektrot yerleşimleri yada VNS için kafa dışı elektrot yerleşimlerini içeren invaziv yöntemler şeklinde ya da transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), transkraniyal direkt akım stimülasyonu (tDCS), transkutanöz VNS (tVNS), trigeminal sinir stimülasyonu (TNS) gibi kafatası üzeri ve yüzeysel sinir uyarımı şeklinde non-invaziv yöntemleri içermektedir (Tablo 1).

Bu bölümde NS teknikleri öncelikle non-invaziv ve invaziv yöntemler olarak ikiye ayrılacak ve sonrasında da invaziv yöntemler açık ve kapalı devre sistem olarak ele alınacaktır.

Non-invaziv Nörostimülasyon

Non-invaziv NS yöntemleri epilepsi tedavisinde onaylanmamıştır. Ancak nöbet baskılanması ve önlenmesinde gerçekçi bir tedavi seçeneği olma potansiyeli vardır. Non-invaziv NS yöntemleri, repetitif TMS (rTMS), tDCS, tVNS ve TNS'dir (Tablo 1).

Tablo 1. Nörostimülasyon yöntemleri

İnvaziv yöntemler		Non-invaziv yöntemler
Kapalı döngü sistem	Açık döngü sistem	Transkraniyal manyetik stimülasyon
Responsif nörostimülasyon	Vagal sinir stimülasyonu	Transkraniyal direk akım stimülasyonu
Yeni nesil vagal sinir stimülasyonu	Anterior talamik nukleus derin beyin stimülasyonu	Trigeminal sinir stimülasyonu
-	-	Trankutanöz vagal sinir stimülasyonu

Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

TMS, non-invaziv, ekstrakraniyal manyetik alan ile intrakraniyal elektriksel alan oluşturan bir yöntemdir. 1985 yılında ilk kullanıldığı dönemden itibaren epilepsi alanında kullanımı da giderek artmaktadır. Güncel olarak TMS, kortikal eksitabilitiyi değerlendirmede, anti-nöbet ilaç etkisini değerlendirmede, elegan korteks değerlendirilmesinde ve tedavi amacı ile kortikal eksitabilitiyi modifiye etmekte kullanılmaktadır. TMS, elektromanyetik prensipleri kullanarak hem NS hem de nöromodülasyon üzerinden nöronal aktiviteyi etkilemektedir. Manyetik stimülatör, yüksek voltaj kapasiteli, yüksek akımlı şarj-deşarj sisteminden ve 1-3 tesla gücünde akım alanı oluşturan koilden oluşmaktadır. En sık kullanılan koiller tekli sirküler coil ve kelebek şeklindeki koildir. Konvansiyonel yöntemde coil skalp üzerine konulur ve elektromanyetik bir alan oluşturulur. Yeterli güçte akım oluşturulduğunda TMS aksiyon potansiyeli oluşturur. Tekli uyarım ile oluşan etki bir saniyeden az sürerken, repetitif uyarımlar verilmesi halinde bir seans sonucunda bir saatten uzun süren kortikal etki oluşturulabilir. Bu seansların devam etmesi halinde aylar süren etki oluşturabilmektedir. Özellikle düşük frekans (≤ 1 Hz) rTMS uygulaması kortikal eksitabilitiyi azaltarak nöbet sıklığını azaltma özelliği göstermektedir. Aynı şekilde inhibitör özelliği olan sürekli teta burst stimülasyonun da epilepsi hastalarında kortikal eksitabilitiyi azalttığı gösterilmiştir. rTMS tedaviye dirençli depresyonda 2008 yılından beri onaylı olarak kullanılmaktadır. Genel olarak güvenli olmakla birlikte epileptik nöbetler nadir ama ciddi görülen bir yan etki olarak karşımıza çıkmaktadır. Epilepsi hastalarında rTMS uygulamasının nöbet geliştirme riski küçüktür, düşük yoğunlukta ve inhibitör özellikte uyarı verildiğinde bu risk daha da azalmaktadır. Diğer yan etkilerin gelişme olasılığı ise sağlıklı bireyler ile aynıdır.

Düşük frekanslı (≤ 1 Hz) rTMS veya sürekli teta-burst stimülasyon protokolünde uygulandığında kortikal eksitabiliteye supresyon olmaktadır. Bu yüzden nöbet odağını direkt olarak hedef alıp uzun süreli depresyonu sağlayarak kortikal eksitabilitiyi azaltıp, epileptik odağın hipereksitabilitesini engelleyerek nöbet sıklığının azaltılması amaçlanmaktadır. Ancak literatürde düşük frekanslı rTMS'nin medikal tedaviye dirençli fokal epilepside kullanımı ile ilgili sonuçlar birbirini ile tutarlı değildir. Bu farklılıklar hasta özelliklerinin çeşitliliğinden ve farklı rTMS uygulama metodolojisinden kaynaklanıyor olabilir. Az sayıdaki randomize, plasebo kontrollü çalışma,

TMS'nin dirençli epilepsili hastalarında önemli yan etkiler olmaksızın terapötik bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan tüm çalışmaları değerlendiren bir meta analizde, düşük frekanslı rTMS ile nöbet frekansında %30 azalma yanında 21 yaş altı genç grupta, temporal fokal aktivite varlığında ve Figure 8 koil kullanımı ile etkinliğinin daha iyi olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, optimum stimülasyon protokollerini tanımlamak, yeterli kanıta dayalı veri sağlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Olgu sunumu şeklinde epilepsia partialis continua ve status epilepticus olgularında kullanıldığı ve faydalı olabileceği belirtilmiştir.

Transkraniyal Direkt Akım Stimülasyonu

tDCS, kortikal eksitabilitenin modülasyonu amacıyla düşük yoğunluklu elektriksel akımın (tipik olarak 1-2 mA) skalp elektrotları üzerinden non-invaziv olarak uygulanmasıdır. tDCS'nin hayvan modellerinde epileptik eşiği yükselttiği gösterilmiştir. İnsanlarda plasebo kontrollü çalışmalarda epileptiform deşarjları baskıladığı, nöbet sıklığında iyileşme olduğu gösterilmiştir. tDCS ile ilgili olarak yapılan 4 çalışmada 79 hasta randomize edilerek, inhibitör özelliği olan katodal tDCS veya plasebo uyarımı en az bir en çok beş seans olacak şekilde verilmiş, nöbet sıklığında %40-80 oranında azalma bulunmuş ve 4 çalışmanın üçünde bu azalma plasebo grubuna göre anlamlı olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte lateral frontal lob epilepsili 10 olguda nöbet sıklığı üzerine bir etki bulunmamıştır. Birlikte değerlendirildiğinde katodal tDCS uygulama çalışmalarının dirençli epilepside umut verici sonuçları vardır ve potansiyel olarak ilaca dirençli epilepside nöbet sıklığını azaltabilir. Ancak optimum stimülasyon protokolü için ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır ve etkinliği henüz kanıtlanmamıştır.

Trigeminal Sinir Stimülasyonu

2013 yılında epilepsi klinik çalışmasında eksternal TNS nöbet frekansında %34,8 oranında azalma yaptığı tespit edilmiştir. Lennox-Gastaut sendromu için 2015 yılında Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kabul almış, Avrupa'da ise 2012 yılından itibaren ilaca dirençli epilepside kullanılmaktadır. Eksternal akım jeneratörü vardır ve atılabilir bipolar transkutanöz elektrotlar kullanılmaktadır. Bu elektrotlar trigeminal sinirin supraorbital dalına uyarı verecek şekilde dizayn edilmiştir.

Transkutanöz Vagal Sinir Stimülasyonu

tVNS implante edilen VNA ile aynı etkiyi yapması amacı ile dizayn edilen bir yaklaşımdır. Vagal sinirin auriküler dalına (kulak içi -cymba conchae bölgesi) stimülasyon verecek şekilde dizayn edilmiş yüzeyel elektrot aracılığıyla uygulanır. Akıllı telefon ile programlanabilecek bir jeneratörü vardır. Bugüne kadar günde sadece 4 saat uyarı verecek şekilde uygulanması yapılmıştır ve uzun süreli etkisi olması planlanmıştır. Çoğu hasta iyi tolere etmekle birlikte lokal deri irritasyonu ve baş ağrısı olabilir. Yöntem bildirilen hafif yan etkiler dışında güvenli ve kullanımı kolay görünmektedir. Uygulanan parametreler ve protokoller açısından farklılıklar söz konusudur. tVNS için optimal terapötik etki sağlayan stimülasyon parametreleri ve etkinliği konusunda yeterli kanıt yoktur. tVNS, hem kendisi başlıca tedavi yöntemi olarak hem de invaziv VNS yapılmadan

önce potansiyel bir ön inceleme olarak kullanılması planlanmaktadır ancak bunun için ileri araştırmalar gerekmektedir.

İnvaziv Nörostimülasyon

Vagal Sinir Stimülasyonu

VNS, epilepside NS'de en çok çalışılan uygulamalardan birisidir. Stimülatör sol vagal sinirin etrafına sarılır ve pil klavikulanın altına konulur. Sol vagus siniri, sağ tarafın sinoatriyal nod innervasyonu nedeniyle özellikle aritmi gibi kardiyak komplikasyonları engellemek için seçilmektedir. VNS kullanımı Avrupa'da 1994 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ise FDA tarafından 1997 yılında onaylanmıştır. İlk olarak medikal tedaviye dirençli parsiyel epilepsi için erişkin ve 12 yaşından büyük çocuklarda kullanımı onaylanıp sonrasında 4 yaş ve üstü çocuklar için de onayı alınmıştır. 2015 yılında ise kapalı devre VNS sistemi kullanılmaya başlanmıştır. Bu yeni cihaz ise kalp hızındaki ani değişiklikleri saptayarak nöbeti engellemek amaçlı ek stimülasyon vermektedir.

VNS'nin antiepileptik etkisini açıklayacak az sayıda hipotez ortaya atılmıştır ve tam mekanizması halen bilinmemektedir. Senkronizasyon teorisinde; kortikal ve talamokortikal nöronlar hipersenkronize haldedir. Nukleus traktus solitariusun, amigdala ve amigdala-hipokampus-entorinal korteks devresi üzerinden limbik sisteme projeksiyonu vardır. Elektrofizyolojik veriler VNS'nin EEG'de desenkronizasyon oluşturduğunu göstermiştir. Nörotransmitter teorisinde ise, VNS uygulamasının GABA ve 5-hidroksi-indolasetik asit seviyesini artırıp, glutamat ve aspartat seviyesini azaltarak etki ettiği ve serebral kan akım teorisinde ise inhibitör beyin yapılarının aktive olduğu gösterilmiştir.

VNS ile ilgili uzun yıllara dayalı tecrübeler elde edilmiştir, 2 tane randomize kontrollü çalışma ve çok sayıda retrospektif ve prospektif çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların değerlendirildiği meta analizde yanıt oranı %50 (nöbet sıklığında %50'den fazla düşme) olarak bulunmuştur. Ayrıca jeneralize epilepsili hastalar ve çocuklarda daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Kümülatif veriler VNS etkisinin zamanla daha belirgin hale geldiğini göstermiştir. Yeni nesil VNS cihazı ile eski nesil karşılaştırıldığında ise eski nesilden yeni nesil VNS cihazına geçiş yapılan hastaların %71'inde nöbet sıklığında %50 daha fazla azalma olduğu bulunmuştur. VNS komplikasyonları minördür ve hastalar tarafından iyi tolere edilir. Yaygın görülen yan etkileri öksürük, boğazda gıcıklık hissi, seste değişiklik, boyun ağrısıdır. Özellikle obstrüktif uyku apne sendromu açısından dikkatli olmakta fayda vardır, var olan sendromu kötüleştirebildiği veya ortaya çıkmasına neden olabildiği bildirilmiştir.

Sonuç olarak VNS hem pediatrik hem erişkin hastalarda fokal başlangıçlı veya jeneralize başlangıçlı epilepsilerde kullanılabilir. Eski jenerasyon VNS açık devre sistem şeklinde çalışırken, yeni nesil VNS modeli kapalı devre sistem olarak çalışmaktadır. Uzun süreli kullanım ile etkinliğinin arttığına dair kanıt vardır. Başlangıç ve idame ayarları Tablo 2'de gösterilmiştir. Hasta veya yakının kullanabileceği magnet ile standart uyarı zamanı dışında da örneğin nöbetin geleceği anlaşıldığında ekstra uyarı verilebilir.

Tablo 2. Vagal sinir stimülasyonu ayarları

	Başlangıç ayarları	İdame ayarları	Yorum
Açık zaman	30 saniye	30 saniye	-
Kapalı zaman	5 dakika	5-3-1,8-1,1 dakika (çoğunlukla 5-3 dakika)	Süre azaldıkça pil ömrü azalır, etkinlik artar
Akım çıktısı	0,25 mA	1,5-3,5 mA (çoğunlukla 1,75-2 mA)	Akım arttıkça etkinlik artar ancak tolerabilite azalır
Frekans	30 Hz	20-30 Hz	Frekansın azalması toleransı artırır
Dalga genişliği	500 mikrosaniye	250-500 mikrosaniye	Dalga genişliği azaltılınca tolerabilite artar
Magnet kullanımında akım çıktısı 0,25 mA daha yüksek ve uyarı süresi 60 saniye olarak uygulanır			

Ülkemizde VNS aşağıda belirtilen sağlık uygulama tebliğindeki şartlara uyulması kaydı ile geri ödemesi yapılmaktadır.

“Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ (Resmi Gazete- 04/05/2013)

VNS, 3. basamak hastanelerde uygulanması halinde; psikiyatri, nöroloji (çocuk/erişkin) ve beyin cerrahisi uzman hekimleri tarafından düzenlenen heyet raporuna istinaden kurumca bedeli karşılanır. VNS'ler aşağıdaki tüm şartları taşıması halinde uygulanır:

- Hastanın yaşam kalitesini bozacak sıklık ve şekilde nöbetlerinin olması.
- Nöbet tipine uygun bütün antiepileptikleri kullanmış olması ve halihazırda en az ikili majör antiepileptik ajanı iki yıldır kullanıyor ve bunlara cevap alınamıyor olması.
- Daha önce epileptik cerrahi uygulanıp yanıt alınamamış ya da epileptik cerrahi uygulanamaz durumda olması.
- Epilepsi nedeninin malign beyin tümörü, nörometabolik ya da nörodejeneratif hastalık olmaması.
- Hastaların zeka düzeyi ağır derecede geri olmamalı.
- Hamile olmaması.
- Sistemik kronik hastalık olmaması (astım, aktif peptik ulkus, kronik akciğer hastalığı, koroner kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, diabetes mellitus ve benzeri hastalıklar).
- Nöroloji ve/veya çocuk nörolojisi, beyin cerrahisi ve psikiyatri uzman hekimleri tarafından oluşan bir komisyon kurulması.

Komisyonca aşağıdaki belgelerle birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir:

- 1) Uzun çekimli video-EEG kayıtları,
- 2) Hastanın daha önce kullandığı antiepileptik tedavi; doz, ilaç-kan seviyesi, nöbet sayısı ve şekli ile ilgili bilgilerin dokümanite edildiği ayrıntılı epikriz (epikriz hasta takibini yapan nörolog ya da çocuk nörolog tarafından hazırlanmış ve imzalanmış olmalıdır),
- 3) Nöroradyolojik görüntüleme tetkiklerinin aslı,
- 4) Psikolog tarafından düzenlenmiş zeka düzeyini gösteren belge.

Anterior Talamik Nukleus Derin Beyin Stimülasyonu

ATN DBS, bilateral ATN'lere cerrahi teknik ile implantasyon yapılması ve infraklavikular subkutanöz pilin yerleştirilmesi ile olur. Açık devre bir sistemdir, önceden ayarlanmış bir şekilde nöbet aktivitesini tespit etme yeteneği olmadan uyarı vermektedir. Kanada ve Avrupa'da 2011 yılından bu yana yetişkinlerde ilaca dirençli parsiyel epilepside kullanılmaktadır, ABD'de FDA tarafından 2018 yılında kullanımına onay verilmiştir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte nöral ağ seviyesinde eksitasyon veya inhibisyon şeklinde etki ile nöbetlerde azalma yaptığı ve bunu nöbet yayılımını engelleyerek veya nöbet eşliğini artırarak yaptığı öne sürülmektedir. Nöronların ağ seviyesinde patolojik hipersenkronizasyonunu engelleyerek nöbetlerin oluşmasını engeller. ATN nöbet oluşmasında gerekli olan iki devrenin de parçasıdır, bu devreler papez halkası ve kortiko-talamo-kortikal devredir. Birçok epilepsi nöbetinde papez halkası rol oynamaktadır. Kortiko-talamo-kortikal ağ ise motor ve absans nöbetleri ile ilişkilidir. ATN'ye yüksek frekanslı stimülasyon uygulanması ile ipsilateral hipokampüste desenkronizasyon ve interiktal deşarjlarda azalma gösterilmiştir. Düşük frekanslı uyarım ise tam tersi sonuç oluşturmaktadır.

Gözlemsel çalışmalarda nöbetlerde azalma oranı %24-100 arasında değişmektedir. Randomize kontrollü çift kör SANTE çalışmasında, bilateral ATN stimülasyonu ile plasebo grubunda %14,5, gerçek uyarı verilen grupta %40,4 nöbet azalma oranı tespit edilmiştir. Uzun süreli kullanımda nöbet sıklığı ortancasının birinci yılda %41, ikinci yılda %56 ve beşinci yılda %69 azaldığı gösterilmiştir. Tam bir nöbetsizlik elde etmek beklenen hedef olmamalıdır. Yan etki olarak depresyon ve bellek problemleri görülebilmektedir. Sonuç olarak ATN-DBS nöbet sıklığı ve şiddetini azaltabilecek açık devre bir sistemdir. Aynı VNS'de olduğu gibi uzun dönemli çalışmalar kümülatif etkisinin olduğu ve uzun süreli stimülasyonun daha etkili olduğunu göstermektedir.

Responsif Nörostimülasyon

RNS fokal dirençli epilepsiye neden olan, ikiden fazla nöbet odağı tespit edilmeyen, kortikal ve subkortikal stimülasyon tekniğidir. Ayrıntılı olarak cerrahi öncesi değerlendirme yapmak ve nöbet odağını tespit etmek gereklidir. Bunun için invaziv monitörizasyon gerekebilir. İki tane derin veya strip elektrot daha önce planlanan odağa implante edilerek cihaza bağlantısı yapılır. Program cihazı metal halkanın üzerinde kraniyuma konulur. Bu cihaz sürekli olarak EEG verilerini analiz ederek nöbetleri tespit eder ve karşı bir elektriksel stimülasyon ile (kapalı devre sistem) müdahale eder.

RNS 2013 yılında FDA tarafından ilaca dirençli bir veya iki odağı olan fokal epilepsili hastalarda onaylanmıştır. Halen ABD dışında kullanımı onaylı değildir. RNS kapalı devre bir sistemdir, nöbet odağına hedefli ve kişiye göre değişen bir tedavi şeklidir. RNS kişinin elektrokortikografik aktivitesini kayıt ve tespit eder. Önceden tanımlanan ve cihaza tanıtılan elektrokortikografik anomalileri tespit ettiği zaman stimülasyon yapacak şekilde ayarlanır. Klinisyen stimülasyonlara yanıtı elektrokortikografi kayıtlarından inceler ve her birey için en iyi klinik yanıtı ulaşmak için programlama yapar. Etki şekli depolarizasyon bloğu, sinaptik inhibisyon ve nöral ağ modülasyonu şeklinde olabilir. Randomize kontrollü çalışmalarda nöbet azalması oranının %41,5 olduğu, kontrol grubunda ise yalancı uyarım ile bu oranın %9,4 olduğu tespit edilmiştir. Uzun süreli değerlendirmede ilk yılda nöbetlerde azalma oranı %44, ikinci yılda %53, üçüncü yılda %60 ve altıncı yılda %66 olarak bulunmuştur. Hiçbir hastada tam nöbetsizlik durumu elde edilememiştir ancak %23 hastada 6 aydan, %12,9 hastada ise 12 aydan uzun süre nöbetsizlik elde edilmiştir. Komplikasyon ve yan etki olarak intrakraniyal hemoraji (%4,7), ameliyat yeri enfeksiyonu (%5,2), baş ağrısı (%10,5), fokal nöbetlerde artış (%5,8), jeneralize tonik klonik nöbetlerde artış (%4,7), bellek bozukluğu (%4,2) ve depresyon (%3,1) görülebilmektedir. Sonuç olarak RNS bir veya iki odağı olan, ancak elegan korteks alan olması nedeni ile rezeke edilemeyen hastalarda iyi bir seçenek oluşturmaktadır. Neokortikal epilepsiden ziyade mesial temporal epilepside daha iyi sonuçlar alınmaktadır.

Üç invaziv girişimi (VNS, RNS ve DBS) birbiri ile karşılaştıran çalışma literatürde yoktur. Ancak her üç teknik de klas 1 kanıt düzeyinde güvenilirlik ve etkinliklerini göstermişlerdir. Her üç teknik de kısa ve uzun süreli etki incelemesinde benzer oranlara sahiptir ve zamanla etkileri artmaktadır. ABD’de VNS, RNS ve son olarak da ATN DBS onay almıştır. RNS sadece ABD’de onay aldığı için ABD dışında seçenek halihazırda sadece VNS veya ATN DBS uygulaması şeklindedir. Ülkemizde ise geri ödeme sadece VNS uygulamasındadır.

Okuma Önerileri

1. Bek S. Nörostimülasyon. Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi 2015. Editörler: Yeni SN, Gürses C. 2015.
2. Boon P, De Cock E, Mertens A, Trinka E. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response. *Curr Opin Neurol* 2018;31:198-210.
3. Cooper YA, Pianka ST, Alotaibi NM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy: a systematic review and individual participant data meta-analysis of real-world evidence. *Epilepsia Open* 2017;3:55-65.
4. Davis P, Gaitanis J. Neuromodulation for the treatment of epilepsy: a review of current approaches and future directions. *Clin Ther* 2020;42:1140-1154.
5. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg* 2011;115:1248-1255.
6. Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:383-393.
7. Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:899-908.

8. Hamilton P, Soryal I, Dhahri P, et al. Clinical outcomes of VNS therapy with AspireSR® (including cardiac-based seizure detection) at a large complex epilepsy and surgery centre. *Seizure* 2018;58:120-126.
9. Heck C.N, King-Stephens D, Massey AD, et al. Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results of the RNS System Pivotal trial. *Epilepsia* 2014;55:432-441.
10. Koc G, Gokcil Z, Bek S, et al. Effects of continuous theta burst transcranial magnetic stimulation on cortical excitability in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017;77:26-29.
11. Meador KJ, Kapur R, Loring DW, et al. Quality of life and mood in patients with medically intractable epilepsy treated with targeted responsive neurostimulation. *Epilepsy Behav* 2015;45:242-247.
12. Jobst BC, Kapur R, Barkley GL, et al. Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas. *Epilepsia* 2017;58:1005-1014.
13. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain Stimul* 2008;1:206-223.
14. Perera T, George MS, Grammer G, et al. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul* 2016;9:336-346.
15. VanHaerents S, Chang BS, Rotenberg A, Pascual-Leone A, Shafi MM. Noninvasive brain stimulation in epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2020;37:118-130.
16. Salanova V, Witt T, Worth R, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 2015;84:1017-1025.
17. Schulze-Bonhage A. Brain stimulation as a neuromodulatory epilepsy therapy. *Seizure* 2017;44:169-175.
18. Sisterson ND, Kokkinos V. Neuromodulation of Epilepsy Networks. *Neurosurg Clin N Am* 2020;31:459-470.
19. Wheless JW, Gienapp AJ, Ryvlin P. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy Behav* 2018;88S:2-10.

SUDEP

Doç. Dr. Leyla Baysal, Prof. Dr. Babürhan Güldiken

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Giriş

Epilepsi genel popülasyonla karşılaştırıldığında 2-3 kat daha fazla mortalitesi olan bir hastalıktır. Epilepsideki artmış ölüm riski kısmen eşlik eden komorbid hastalıklara, kısmen epilepsi etiyojisine, kısmen de nöbetlere bağlıdır. Epilepsiyle ilişkili ölüm nedenleri arasında en sık görüleni "epilepside ani beklenmedik ölümdür [*sudden unexpected death in epilepsy* (SUDEP)].

SUDEP bir epilepsi hastasında ani, beklenmeyen, travmatik olmayan, boğulmanın olmadığı tanıklı ya da tanıksız ölüm olarak tanımlanır. Post-mortem incelemede ölüme ait anatomik ya da toksikolojik başka bir nedenin saptanmaması gerekir (Tablo 1). Çoğu SUDEP olgusu tanıksızdır, hayatını kaybeden kişi yatağında çoğu zaman pron pozisyonunda bulunur ve nöbet geçirdiğini işaret eden bulgular vardır. SUDEP bir dışlama tanısıdır. Jeneralize tonik-klonik nöbetler SUDEP için en önemli risk faktörüdür. SUDEP nadir olarak bilinç bozukluğunun eşlik ettiği fokal nöbetleri olan hastalarda ya da nöbet olmadan da görülebilmektedir.

Popülasyon çalışmalarında SUDEP riski 1.000 kişide 0,35-2,7 kişi/yıl arasında bildirilmiştir. SUDEP insidansı yeni tanı almış epilepside 1/10.000 kişi/yıl, kronik epilepside 1/1.000 kişi yıl olarak bildirilmiştir. Tedaviye dirençli epilepsilerde SUDEP riski 2-10/1.000 kişi/yıl olarak bildirilmiştir. Çocuklarda SUDEP insidansı diğer yaş gruplarından daha düşük olup yaklaşık 0,2/1000 kişi/yıl olarak bildirilmiştir.

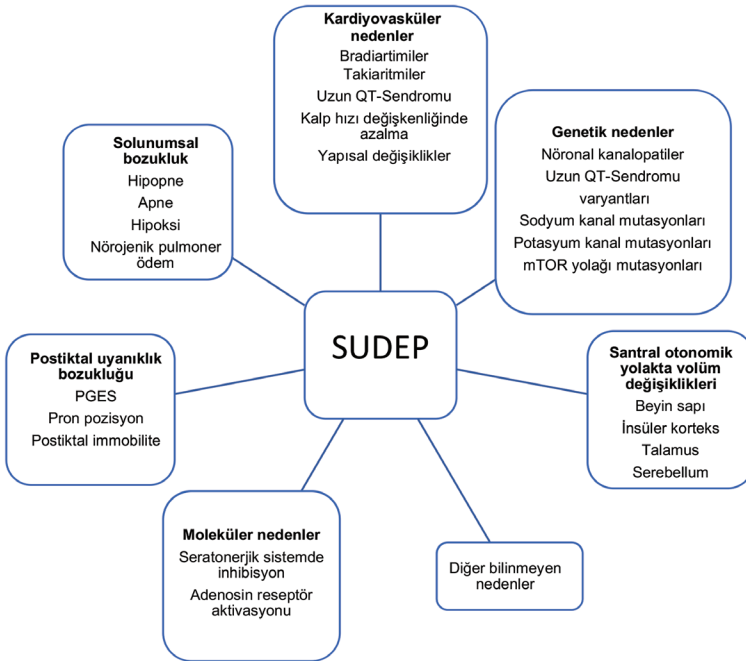
Tablo 1. SUDEP ile ilişkili tanımlar

Kesin SUDEP	Otopsi ile anatomik ve toksikolojik diğer ölüm nedenlerinin dışlandığı olgular
Olası SUDEP	Otopsinin yapılamadığı ancak ölüm nedeninin başka bir şekilde açıklanamadığı olgular
Mümkün SUDEP	Otopsinin yapılamadığı, başka bir ölüm nedeninin de olası olduğu olgular
SUDEP-artı	SUDEP kriterlerini dolduran ancak başka nedenlerin de ölüme katkıda bulunabileceği olgular (miyokard enfarktüs bulgusu olmayan koroner yetmezlik ya da dokümanite edilmiş ventriküler aritmilerin olmadığı uzun QT sendromu gibi)
Yakın SUDEP	Kardiyovasküler arrest olan, resüsitasyon ile 1 saatten uzun yaşayan olgular
SUDEP: Epilepside ani beklenmedik ölüm (<i>sudden unexpected death in epilepsy</i>)	

SUDEP'te Olası Mekanizmalar

SUDEP yapısal, fonksiyonel ve genetik nedenlerin oluşturduğu bir grup risk faktörüyle ilişkilidir (Şekil 1). Jeneralize tonik-klonik nöbetlere yol açan nöronal yolların beyin sapının solunumsal ve otonomik kontrol merkezlerini baskılayarak hipoventilasyon, apne ve kardiyovasküler bozukluğa yol açtığı öne sürülmüştür. Santral otonomik yollardan ortaya çıkan ya da bu yollara yayılan iktal aktivite otonomik bölgeleri inhibe ya da aktive ederek başta solunumsal ve kardiyovasküler disfonksiyon olmak üzere farklı otonomik bozukluklara yol açar ve SUDEP'ye neden olan olası mekanizmaları tetikler. Ayrıca bu hastalarda normal uyanıklık mekanizmalarının da bozulduğu bilinmektedir. Bazı genetik epilepsi sendromlarına yüksek SUDEP riski eşlik etmektedir. Beyin ve kalpte beraber eksprese edilen sodyum ve potasyum kanal mutasyonları ve diğer genlerin bu sendromlara yol açtığı gösterilmiştir.

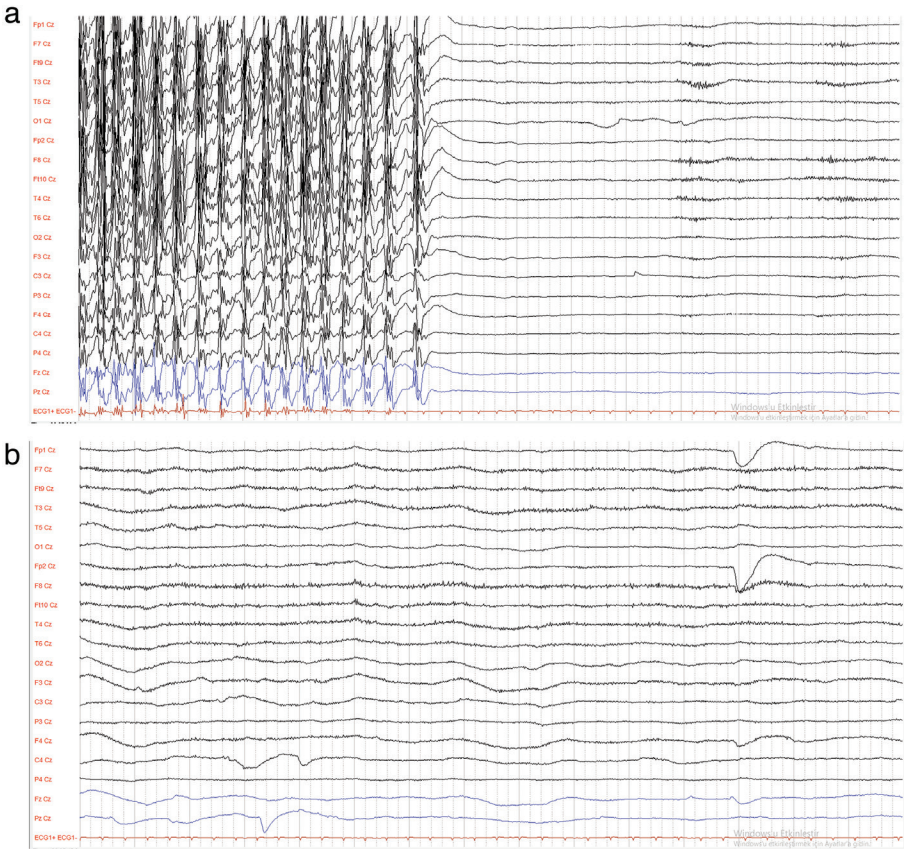
Nöbetlerden sonra ortaya çıkan postiktal immobilité ve postiktal elektroensefalografi (EEG) aktivitesinin ani supresyonunun [postikal jeneralize EEG supresyonu-(PGES)] bazı SUDEP olgularına eşlik ettiği gösterilmiştir. PGES nöbet bitimiyle ani olarak ortaya çıkan (30 sn içerisinde) EEG aktivitesinin jeneralize <10 μ V'nun altında supresyonu olarak tanımlanmıştır. Kas,



Şekil 1. SUDEP ve olası mekanizmalar

SUDEP: Epilepside ani beklenmedik ölüm (sudden unexpected death in epilepsy)

hareket, respiratuvar ve elektrod artefaktları görülebilir (Şekil 2 a, b). PGES'nin daha sıklıkla uyku sırasındaki jeneralize-tonik klonik nöbetlerden sonra ortaya çıktığı ve daha şiddetli desatürasyona eşlik ettiği bildirilmiştir. PGES'nin SUDEP patolojisindeki rolü tam olarak bilinmese de konvulsif nöbetler, postiktal immobilizasyon, peri-iktal kardiyorespiratuvar bozukluk, anti-nöbet ilaçların aniden azaltılması gibi SUDEP risk faktörleriyle korelasyonu dikkat çekicidir. Hayvan modellerinde SUDEP-pron transjenik farelerde beyin sapına yayılan depolarizasyonu elektrokortikogramda supresyonun izlediği gösterilmiştir. Beyin sapına yayılan depolarizasyonun beyin sapındaki medüller solunum merkezine ulaşarak apne ve hipoksiyi tetiklediği dikkati çekmiştir.



Şekil 2 a, b. Jeneralize tonik klonik nöbet sonrası EEG'de PGES ortaya çıkan olgu örneği

EEG: Elektroensefalografi, PGES: Postiktal jeneralize elektroensefalografi supresyonu

SUDEP Risk Faktörleri

SUDEP ile ilişkili en önemli risk faktörü kontrolsüz, sık geçirilen jeneralize tonik-klonik nöbetlerdir. Yılda 1-2 kez jeneralize tonik-klonik nöbet geçirmenin SUDEP riskini 5 kat, 3 ya da daha fazla kez jeneralize tonik klonik nöbet geçirmenin ise SUDEP riskini yaklaşık 15 kat artırdığı öne sürülmüştür. Ayrıca nokturnal nöbetler, erken yaşta epilepsi başlangıcı (16 yaşından önce), erkek cinsiyeti, uzun epilepsi süresi (15 yıldan fazla) de diğer önemli SUDEP risk faktörleri arasında tanımlanmıştır. Pron pozisyon da SUDEP için önemli bir risk faktörü olup, nokturnal nöbetleri olan hastaların pron pozisyonda ölme ihtimallerinin diurnal nöbetlere göre 6 kat daha yüksek olduğu öne sürülmüştür. Alkol, uyku deprivasyonu ve anti-nöbet ilaçları düzenli kullanmamak da nöbetleri tetikleyerek SUDEP riskinin artmasına yol açabilir (Tablo 2). Buna karşılık geceleri jeneralize tonik-klonik nöbet geçiren hastalara gece süpervizyonu sağlanmasının (aynı odada başka birisinin yatması, yatak hareket sensörleri, giyilebilir sensörler, akustik aletler, vb. yardımıyla) SUDEP riskini azaltabileceği öne sürülmüştür. Jeneralize tonik-klonik nöbetlerden sonra solunum bozukluğu ve postiktal immobilizasyonu olan hastaya dokunulması, hastanın stimüle edilmesi, lateral pozisyonda yatırılması ya da kardiyovasküler arrest olan hastaya erken müdahale hayatı kurtarabilir. Başarılı bir rezektif epilepsi cerrahisi ya da vagal sinir stimülasyonu, anterior talamusun derin beyin stimülasyonu gibi yöntemler de nöbet sıklığını azaltarak SUDEP riskini azaltabilir. Depresyon ve madde bağımlılığı gibi psikiyatrik komorbiditelerin tedavisi de tedavi uyumunu artırarak SUDEP'yi önleyebilir. Ayrıca kardiyak artimiye yol açabilecek proaritmik ilaçlardan ve elektrolit dengesizliği gibi durumlardan kaçınılması da olası kardiyak fatal aritmilerinin önlenmesinde yararlı olabilir.

SUDEP Hakkında Epilepsi Hasta ve Hasta Yakınlarıyla İletişim

Epilepsi hastaları ve hasta yakınlarıyla SUDEP hakkında konuşmak için uygun zamanı bulmak gerekmektedir. Hastalığın erken döneminde SUDEP ve nöbet ile ilişkili risk faktörleri hakkında konuşmak önemlidir (Tablo 2). Bu konu hasta ve hasta yakınlarında korku ve endişeye yol açsa da hastaların kendi sağlık durumları hakkında bilgi sahibi olmaları haklarıdır. SUDEP riskinin düşük olduğu hastaların bu konudaki endişeleri giderilmelidir. Riskin yüksek olduğu durumlarda hasta ve

Tablo 2. SUDEP risk faktörleri

Doğrudan ilişkili risk faktörleri	Nöbet sıklığının artmasına yol açan dolaylı ilişkili risk faktörleri
Jeneralize tonik-klonik nöbetler (>2/yıl)	Aşırı alkol ve diğer maddelerin kullanımı
Nokturnal gözetimsiz nöbetler	Anti-epileptik ilaç uyumunun olmaması
Erken yaşta başlayan epilepsi (<16 yaş)	Uyku deprivasyonu ve düzensiz uyku paterni
Tedaviye direnç (5 yılda remisyon olmaması)	Nöbet sıklığının artmasına yol açan ilaç değişiklikleri
Uzun süreli epilepsi (>15 yıl)	-
SUDEP: Epilepside ani beklenmedik ölüm (sudden unexpected death in epilepsy)	

yakınlarına nöbet kontrolünün ve ilaç uyumunun sağlanması ve geceleri hastaların süpervizyonu konusunda danışmanlık verilmelidir, gerekli olduğu durumlarda hastalar özelleştirilmiş epilepsi merkezlerine yönlendirilmelidir. Hastalara jeneralize tonik-klonik nöbetlerden sonra uygulanabilecek basit ilk yardım yöntemleri (hastayı yana çevirme, nabız ve solunumun takibi, nöbet bitiminden sonra yaklaşık 1 saat gözlem, kardiyopulmoner resüsitasyon eğitimi) hakkında bilgi verilmelidir. Hasta ve yakınlarıyla SUDEP hakkında yapılan görüşme not edilmelidir. SUDEP nedeniyle hayatını kaybeden hastaların yakınlarıyla iletişim kurulmalı ve destek sağlanmalıdır (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve hasta yakınlarıyla SUDEP hakkında konuşma nasıl planlanmalıdır?

- Epilepsi hastalığının tehlikeli olup olmadığını sormuştunuz. Nöbetlerden sonra yaralanmalar ya da kazalar ortaya çıkabilir.
- Nöbetlerden hemen sonra hastalar aniden ölebilir ancak bu risk çok düşüktür.
- Tonik-klonik nöbetlerden sonra, yani tüm vücutta kasılma ve titremenin eşlik ettiği nöbetlerden sonra nadir olarak kalp ve solunum durması yaşanabilir. Bu duruma epilepside ani beklenmedik ölüm (SUDEP) denilmektedir.
- SUDEP riski oldukça düşüktür. Yılda her 1.000 epilepsi hastası arasında 1 kişiye ortaya çıkmaktadır. Yani 1.000 hastanın 999'u SUDEP nedeniyle hayatını kaybetmez.
- Bazı epilepsi hastalarında SUDEP riski diğerlerinden daha yüksektir.
- SUDEP için en önemli risk faktörleri gece olan nöbetler ve tonik-klonik nöbetlerin sıklığıdır.
- Nöbetsizliğin sağlanması, tonik-klonik nöbetlerin kontrol altına alınması SUDEP riskini belirgin olarak azaltır.
- Epilepsi ilaçlarının düzenli olarak içilmesi, uykusuzluktan kaçınılması, alkol tüketiminin azaltılması nöbet sıklığının ve SUDEP riskinin azaltılmasında önem taşır. Eğer nöbet sıklığınızda ya da nöbet şiddetinde bir artış yaşarsanız lütfen bize bildiriniz.
- Geceleri gözetim sağlayacak küçük bir alet ile jeneralize tonik-klonik nöbet geçirdiğinizde yakınlarınıza bildirim sağlanması da SUDEP riskini azaltabilir.
- Hasta yakını olarak jeneralize-tonik klonik nöbetlerin 2-3 dakika sonrasında kendiliğinden sona erdiğini bilmeniz gerekmektedir. Nöbet sırasında hastaların yaralanmaması ya da düşmesini sağlamak, ya da nöbet sonrası solunumun yeniden başladığını gözlemlemek önemlidir. Nöbetten sonra yaklaşık 60 dakika kadar solunum ve nabız gözlenmelidir.
- İlk yardım kursu almanızı ve her 2 yılda bir bu kursu tekrarlamanızı tavsiye ediyoruz.
- Toparlayacak olursak, epilepsi hastalığında ani ölüm düşük risklidir. Nöbet kontrolünün sağlanması, ilaçların düzenli kullanımı, nöbeti tetikleyecek faktörlerden kaçınılması bu riski belirgin olarak azaltır. Başka sorunuz varsa cevaplayabiliriz.

SUDEP: Epilepside ani beklenmedik ölüm (sudden unexpected death in epilepsy)

Okuma Önerileri

1. Bruno E, Richardson MP. Postictal generalized EEG suppression and postictal immobility: what do we know? *Epileptic Disord* 2020;22:245-251.
2. DeGiorgio CM, Curtis A, Hertling D, Moseley BD. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors, biomarkers, and prevention. *Acta Neurol Scand* 2019;139:220-230.
3. Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lhatoo S, Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol* 2016;15:1075-1088.
4. Elmalı AD, Bebek N, Baykan B. Let's talk SUDEP. *Noro Psikiyatr Ars* 2019;56:292-301.
5. Goldman AM. Mechanisms of sudden unexplained death in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2015;28:166-174.
6. Jansen NA, Schenke M, Voskuyl RA, et al. Apnea Associated with Brainstem Seizures in *Cacna1a*S218L Mice Is Caused by Medullary Spreading Depolarization. *J Neurosci* 2019;39:9633-9644.
7. Lhatoo SD, Faulkner HJ, Dembny K, et al. An electroclinical case-control study of sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 2010;68:787-796.
8. Manolis TA, Manolis AA, Melita H, Manolis AS. Sudden unexpected death in epilepsy: the neuro-cardio-respiratory connection. *Seizure* 2019;64:65-73.
9. Mazzola L, Rheims S. Ictal and interictal cardiac manifestations in epilepsy. A review of their relation with an altered central control of autonomic functions and with the risk of SUDEP. *Front Neurol* 2021;12:642645.
10. Shankar R, Donner EJ, McLean B, Nashef L, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what every neurologist should know. *Epileptic Disord* 2017;19:1-9.
11. Surges R, Conrad S, Hamer HM, et al. SUDEP kompakt - praxisrelevante Erkenntnisse und Empfehlungen zum plötzlichen, unerwarteten Tod bei Epilepsie [SUDEP in brief - knowledge and practice recommendations on sudden unexpected death in epilepsy]. *Nervenarzt* 2021;92:809-815.
12. Tomson T, Surges R, Delamont R, Haywood S, Hesdorffer DC. Who to target in sudden unexpected death in epilepsy prevention and how? Risk factors, biomarkers, and intervention study designs. *Epilepsia* 2016;57(Suppl 1):4-16.

Epilepsi-Engellilik-Askerlik

Prof. Dr. Ömer Karadaş*, Prof. Dr. Zeki Gökçil**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği,
Ankara, Türkiye

**GATA, Nöroloji Kliniği Emekli Öğretim Üyesi, Ankara, Türkiye

Giriş

Epilepsi her yaş grubunu etkileyen, sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir. Toplumsal farkındalıktaki eksiklik, epilepsili bireylerin normal sosyal yaşam sürdürmesinin önündeki en önemli engeldir. Epilepsili kişiler, hem nöbetlerin hem de kullanılan ilaçların nöropsikolojik etkileri nedeniyle sosyal etkileşim sorunları yaşayabilir. Sosyal bağlar günlük yaşamımızın merkezinde yer alır ve yaşam kalitemizin önemli bir belirleyicisidir. Epilepsili bireyin, düzenli tedavi ve kontrollerle toplumda damgalanmaya maruz kalmadan, büyük ölçüde sağlıklı bir yaşam sürmesi mümkündür. Ancak epilepside psikolojik ve psikiyatrik komplikasyonlar yaygındır ve sosyal bilgilerin işlenmesini engelleyebilir. Ek olarak yavaş işlem hızı, hafıza kaybı veya dikkat sorunları gibi nöropsikolojik eksiklikler, sosyal etkileşimleri zorlu hale getirmektedir. Bu nedenlerden dolayı eğitim ve iş hayatı, evlilik yaşamı ve askerlik hizmeti gibi durumlarda sorunlar ortaya çıkabilmektedir.

Epilepside Toplumsal Farkındalık ve Yaşam Kalitesi

Epilepsili bireylerin tedavisinde nöbet kontrolü yanında diğer önemli bir hedef de bu bireylerin topluma başarılı bir şekilde entegrasyonudur. Epilepsi tanısı konulmasıyla birlikte damgalanma, epilepsiye karşı tutum, birlikte yaşam ve evlilik gibi yaşam alanları da etkilenir. Epilepsili bireylerde evlenme oranları daha düşük ve damgalanma nedeni ile boşanma oranları daha yüksektir.

Avrupa'da eski yıllarda yapılan bazı yasal düzenlemeler epilepsiyi, akli denge kaybı ve akıl sağlığı kavramları ile açıklamaktaydı. Yasa, epilepsi kliniğini zihinsel bir kusur olarak tarif etmekte ve dikkat çekmekteydi. Bu durum, epilepsili insanları damgalayarak ve yaşamlarının her alanında önyargı ve ayrımcılığa maruz kalmalarına yol açarak epilepsiye karşı halkın tutumunu istenmeyen bir yönde şekillendirdi ve önyargıyı da yasa metinlerine aktarmış oldu. On dokuzuncu yüzyılın sonlarında ve yirminci yüzyılın başlarında epilepsinin bilimsel, tıbbi ve sosyal görünümü değişiyordu. Ancak yasalar epilepsiyi delilik ve zihinsel kusurlarla ilişkilendiriyordu.

Aralık 1942'de yayınlanan Beveridge Raporu, yüzyılın geri kalanında sağlık ve sakatlık üzerine hükümetin sosyal ve yasama politikasını şekillendirerek refah devleti yaratan bir dizi mevzuatın ortaya çıkmasını sağladı. Tedavi kurumlarından taburcu olan kişilerin toplum temelli bakıma teşvik edilmesiyle onları uygun koruyucu yasalarla desteklemeye ihtiyaç olduğu kabul edildi. 1948'de yeni kurulan Birleşmiş Milletler, tüm insanların eğitim, sağlık ve ayrımcılıktan uzak yaşama hakkına

odaklanan İnsan Hakları Bildirgesi'ni kabul etti. Bu insan hakları kavramı, benzer uluslararası anlaşmaların akışını hızlandırdı. Bunlar da hükümetlerin, uluslararası yükümlülükleriyle tutarlı olmasını sağlamak için kendi ulusal mevzuatları üzerinde düşünmelerine neden oldu. 1 Ekim 2010'da Birleşik Krallık'ta yeni bir Eşitlik Yasası yürürlüğe girdi. Bu, 116'dan fazla ayrı mevzuatı tek bir kanunda bir araya getirdi. Bu mevzuatlara Engelli Ayrımcılığı Yasası da (1995 ve 2005) dahildir. Bu yasa ile İngiltere hükümeti, yeni kanunun bireylerin haklarını korumak ve herkes için fırsat eşitliğini geliştirmek için daha uyumlu bir yasal çerçeve sağladığını beyan etmişti. Eski Engelli Ayrımcılığı Yasası hükümleri korunmuş ve bazı durumlarda yeni kanun kapsamı genişletilmiştir. Örneğin; engelli kişilerin bakıcıları, bakım sorumlulukları nedeniyle artık istihdamda, mal ve hizmetlere erişimde ve toplu taşımayı kullanırken pozitif doğrudan ayrımcılığa ve tacize karşı korumaya hak kazanmışlardır.

Epilepsideki sosyal zorluklar yetişkinlikle sınırlı değildir. Daha çocukluk çağında epilepsili çocukların, epilepsisi olmayan çocuklara göre daha düşük sosyal yeterlilik sergiledikleri bulunmuştur. Daha önce çocukken epilepsiden muzdarip olanların, yetişkinliğe ulaştıklarında, entelektüel olarak normal sınırlar içinde olsalar bile, genellikle çok yüksek sosyal problem oranlarına sahip oldukları bulunmuştur. Sosyal işlevsellikteki bu tür eksiklikler, ilişkilerin geliştirilmesinde ve işte kalmada ve dolayısıyla bir ailenin, toplumun ve kültürün bir üyesi olarak hayata katılmanın zorluklarına yol açabilmektedir. Bu da yaşam kalitesini kötü etkiler. Bu nedenle yaşam boyu epilepside yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlarken sosyal işlevsellik en üst düzeyde dikkate alınmalıdır. Bugüne kadar, sosyal yeterliliklerdeki zorlukların ne ölçüde psikososyal koşullardan veya epilepsi ile ilişkili beyin lezyonlarının neden olduğu altta yatan eksikliklerden kaynaklandığı açık değildir. Psikolojik bir bakış açısıyla damgalanmanın etkileri, rol ve deneyim kısıtlamaları, ebeveyn aşırı korumacılığının etkileri ve nöbet korkusu sonuç olarak bireyin etkin sosyal katılımını ve sosyal bilgi ve kuralları öğrenme ve uygulama becerisini etkileyebilir.

Epilepsili hastalardaki geçici ve kronik bilişsel bozulmanın kendisi, zayıf sosyal entegrasyon için bir risk faktörüdür. Sosyal biliş, başka bir bireyin duygusal ve zihinsel durumlarının, eğilimlerinin ve niyetlerinin doğru algılanmasına ve yorumlanmasına katkıda bulunan bilgi işleme olarak tanımlanır. Sosyal etkileşimler, sorunsuz iletişim ve sosyal durumların ortak bir şekilde anlaşılmasını sağlamak için sosyal bilgilerin algısal ve ileri düzeyde verimli bir şekilde işlenmesine bağlıdır. Epilepsi tanılı insanlar genellikle kişiden kişiye değişen, öngörülemeyen zamanlarda ve sıklıkta nöbet geçirirler. Bu nedenle hasta kişiye bakım veren herkesin, kişinin epilepsisinin benzersizliğini ve kişinin epilepsi ve nöbetler sırasında nasıl desteklenmek istediğini anlaması çok önemlidir. İyi bir epilepsi yönetim planı, kişinin nöbet tiplerini, destek ihtiyaçlarını ve acil durum eylem algoritmalarını içermelidir.

Epilepside İş Hayatı

Epilepsili insanlar için işsizlik oranının genel nüfusun iki katı olduğu ve %50'sinin işe giriş sırasında epilepsilerini açıklamadığı bilinmektedir. Sosyo-ekonomik düzeyi düşük ve sık nöbet geçiren kişilerde işsizlik oranlarının arttığı gösterilmiştir. Epilepsi hastalarında farklı seviyelerde

nöropsikolojik işlev bozukluğu ve duygusal uyum zorluğu bulunmuştur. Ancak McIntyre yaptığı çalışmada, epilepsili işçilerin %89'unun işlerinde herhangi bir sorun yaşamadan ve zorlanmadan çalışabildiğini göstermiştir. Çalışmalar epilepsili kişilerin epilepsileri ile doğrudan veya dolaylı olarak ilişkili faktörler nedeniyle istihdamda zorluklar yaşayabileceğini gösterse de McIntyre'in çalışması epilepsili kişilerin belirli mesleklerde çok başarılı bir şekilde istihdam edilebileceğini desteklemektedir. Birçok hasta, epilepsili olduğunu işverenlerine açıklamaya teşvik edilmesine rağmen, damgalama ve/veya negatif ayrımcılıkla karşılaşma korkusuyla hastalıklarını gizlemeyi tercih etmektedir. Birçoğunun, hastalığı beyan ettikten sonra bile örneğin; kontroller için işten izin almaktan kaçınmak gibi çekinceleri olmuştur. İngiliz Epilepsi Derneği tarafından gerçekleştirilen, 200 büyük kuruluşta yapılan nicel anket, genel olarak işverenlerin epilepsiyi iyi anladığını ve sadece epilepsili insanları potansiyel olarak tehlikeli işlerde istihdam etmek konusunda tereddütlü olduklarını ortaya koymuştur.

Epilepsili kişilerin istihdam alanında olmayanlara göre daha büyük zorluklar yaşadığı inkâr edilemez. Bunun çeşitli nedenleri olmasına rağmen, işverenlerin duruma karşı tutumlarının epilepsili bir bireyin iş bulma şansı üzerinde büyük bir etkisi olduğu görülmektedir. Bazı işverenler, küçük veya orta ölçekli şirketlerde epilepsinin daha büyük bir etkiye sahip olabileceğini ve bu nedenle bu şirketlerin epilepsili insanları büyük kuruluşlara göre daha az alacağını belirtmişlerdir. Ayrıca, küçük ve orta ölçekli şirketlerin epilepsili personelin daha fazla hastalık iznine sahip olup olmayacağı ve "potansiyel olarak tehlikeli" olup olmayacağı konusunda daha fazla endişe edeceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca, birçok küçük/orta ölçekli şirket fırsat eşitliği politikalarına sahip olmadığı ve genellikle de kendi şirket doktorları olmadığından bunun için "dışarıya" ödeme yapmak zorunda kalacaktır. Bu, epilepsi gibi tıbbi rahatsızlıkları olan kişileri işe almak için daha isteksiz olmalarını sağlayabilir. Bu durumlar nedeniyle epilepsili kişilerin haksız muamele göremeyecekleri güvenli bir şekilde durumlarını açıklayabilmelerinin tek yolunun mevzuat tarafından desteklenmek olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, uygun yasalarının getirilmesi için girişimlerde bulunulması gerekmektedir.

Epilepsi ve Evlilik

Epilepsili hastalarda yaşam kalitesinin sadece nöbet süreleri ve nöbet kontrolünün kapsamı ile değil aynı zamanda sosyal faktörlerle de ilişkili olduğu bildirilmiştir. Epilepsi hakkında yetersiz bilgi, hastalara yönelik olumsuz bir tutum ve inanç bu durumu damgalama eğilimi ile sonuçlanır. Epilepsi, sosyal yaşamın çeşitli yönlerini etkiler. Bu hastaların genel popülasyona göre evlenme oranları daha düşüktür. Bu sosyal sorun, epilepsinin sosyal damgalanmasına bağlanabilir. Damgalama, bir nitelik (hastalık, şekil bozukluğu, renk, milliyet, din vb.) nedeniyle bir kişiyi veya grubu itibarsızlaştıran toplumun aşağılayıcı ve alçaltıcı tutumudur. Etkilenen kişinin ortaya çıkan başa çıkma davranışı içselleştirilmiş damgalanma ile sonuçlanır. İtibarını yitirmiş kişi tarafından algılanan veya içselleştirilmiş bu damgalama, fiili ayrımcılık olsun ya da olmasın eşit derecede yıkıcıdır. Damgalama, bir kişinin onurunu yok eder, etkilenen bireyleri marjinalleştirir, temel insan haklarını ihlal eder, damgalanmış bir kişinin tam potansiyele ulaşma şansını önemli

ölçüde azaltır ve ciddi şekilde engeller. Bu damgalama farklı ülkeler ve kültürler arasında farklılık göstermektedir. Algılanan ve uygulanan damgalama arasında ayırım yapmak gerekir. Algılanan damgalanmaya sahip hastalar epilepsili olmaktan utanırlar ve başka insanlarla karşılaşmaktan korkarlar, oysa yasalaştırılmış damgalama fiili ayrımcılık epizodunu ifade eder. Epilepsili hastalar algılanan damgalanmadan korktukları için genellikle evliliklerinden önce hastalıkları hakkında eşlerini bilgilendirmezler. Normal muamele görmek için epilepsiyi gizlemek, genellikle diğer eşin daha sonra boşanma başvurusunda bulunmasıyla yasal olarak meşru boşanma nedeni sayılmasına neden olmaktadır.

Hindistan'da epilepsili 240 hasta üzerinde yapılan çalışmada, epilepsili hastaların genel nüfusa göre daha düşük evlilik oranlarına sahip olduğu ve epilepsili kadınların boşanma oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Epilepsiye karşı tutum son yıllarda iyileşmiş olsa da halkın epilepsiye karşı olumsuz bakışı devam etmektedir. Bazı insanlar, nöbetleri iyi kontrol edilebilmesine rağmen, çocuklarının epilepsisi olabileceği için epilepsi hastalarının evlenmemesi gerektiğine inanmaktadır. Güney Kore'de 2004 yılında yapılan bir çalışmada, insanların çoğunun, çocuklarının epilepsili kişilerle evlenmesine ve epilepsili kadınların çocuk sahibi olmasına karşı çıktıkları bildirilmiştir. Agarwal ve ark.'nın yaptığı çalışmada epilepsi hastalarında daha yüksek boşanma oranının, çeşitli açılardan haksız ayrımcılığa uğrama korkusu nedeniyle epilepsiyi evlenmeden önce eşinden gizlemenin bir sonucu olabileceği ortaya konulmuştur. Bu çalışmanın sonuçları ayrıca hastalıklarını evlenmeden önce açıklayan epilepsi hastalarının, evlilik yaşamlarında ciddi sosyal ayrımcılığa maruz kalmayabileceklerini de göstermiştir. Epilepsi hastalarının epilepsi damgasından muzdarip olması, diğer hastalara kıyasla önemli ölçüde daha fazla boşanma oranına sebep olmaktadır.

Epilepsi ve Araç Kullanımı

Epilepsi ve sosyal hayatla ilgili çoğu şey belirsizliğini korurken araç kullanma ve epilepsi konusu tartışmalı olsa da genel olarak aşağıdaki konularda mutabık kalınmaktadır. Araç kullanan kontrolsüz epilepsili bir hasta, kendisine ve başkalarına zarar vermenin yanı sıra yaralanma veya ölümle sonuçlanan bir motorlu araç kazası riski altındadır. Pek çok yetişkin için araç kullanma konusundaki kısıtlamalar, okula, istihdama ve sosyal faaliyetlere katılma becerilerine ciddi sınırlamalar getirir ve bu nedenle bağımsızlıklarını ve yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltır. Hastalara epilepsinin yaşam kaliteleri üzerindeki etkisi sorulduğunda, en büyük endişelerinin araç kullanmak olduğunu belirtmişlerdir. Epilepsili hastalar için araç kullanma kısıtlamaları getirilmiştir. Etkili nöbet önleyici ilaçların geliştirilmesi ve epilepsili birçok hastanın iyi kontrol edildiğinin ve dolayısıyla araç kullanırken nöbet riskinin düşük olduğunun kabul edilmesiyle bu toplam kısıtlamayı hafifletmek için yasalar art arda düzenlenmiştir. Bununla birlikte, hangi epilepsili hastanın araç kullanmasının güvenli olduğuna karar vermenin temeli, kanıtlarla desteklenmelidir. Sonuç olarak, düzenlemeler farklı ülkelerde önemli ölçüde farklılık gösterir ve uzmanlar arasında bile fikir birliği yoktur. Klinisyenler, çalıştıkları ülkedeki düzenlemelerin zamanla değişebileceğinin farkında olmalıdır.

Nöbetsizlik aralığı, bir hastanın araç kullanma riskinin en pratik ve yaygın olarak kullanılan ölçüsüdür. Daha uzun nöbetsiz aralıklar (>6 ila 12 ay), nöbetle ilişkili motorlu araç kazası riskinin azalmasıyla ilişkilidir. Bazı ülkeler tarafından nöbetsiz aralık kriterinin üç aya indirilmesi kaza artışı ile ilişkilendirilmemiştir. Ülkeler ruhsat için farklı nöbetsiz aralık şartlarına sahiptir. Yüksek nöbet sıklığı, tıbbi uyumsuzluk, motorlu araç kazaları geçmişi ve diğer faktörler, nöbetle ilişkili kaza riskini artırır. Sadece gece nöbetleri olması, tutarlı ve güvenilir nöbet auraları olması, açık provokasyon veya epilepsi ile ilişkili olmayan veya tekrarlaması muhtemel olmayan bir durumda akut semptomatik nöbetlerden oluşan klinik seyir, daha uzun nöbetsiz aralık ile karşımıza çıkabilir. Klinisyenler, epilepsili hastalarda, bilişsel bozukluğu ve görme alanı kusurları dahil olmak üzere, diğer nörolojik patolojileri de dikkate almalıdır. İlgili hekimler, bulundukları ülkelerdeki yasalar ve raporlama sorumlulukları konusunda bilgili olmalıdır. Hekimler, hastalara araç kullanma riskini anlatmalı ve tıbbi kayıtlara kaydetmelidir. Hastalar, yönetmeliklere uymaya teşvik edilmelidir. Raporlama zorunlu olmasa bile klinisyenlerin, tıbbi tavsiyeye aykırı davranmaya devam eden ve kamu güvenliği açısından önemli risk oluşturan hastaları bildirmeleri gereklidir.

Aşağıda ülkemizde epilepsi hastalığı ve sürücü ehliyeti sahip olma ile ilgili yürürlükteki yönetmeliğin ilgili bölümü listelenmiştir:

SÜRÜCÜ ADAYLARI VE SÜRÜCÜLERDE ARANACAK SAĞLIK ŞARTLARI İLE MUAYENELERİNE DAİR YÖNETMELİK

Ruh ve sinir hastalıkları muayenesine ilişkin esaslar

MADDE 9 - (RG-26/09/2006-26301.....Değişiklik:RG-29/12/2015-29577)

(2) Sinir Hastalıklarından

c) Epilepsi hastalarına aşağıda sayılan hallerde sadece birinci grup sürücü belgesi sınıfları verilebilir. Bu sürücüler ambulans, resmi veya ticari araç kullanamazlar.

1. Şuur kaybının olduğu epilepsi hastalarının altı aylık periyodlarla kontrol muayenesini yaptırdıklarını, beş yıl boyunca nöbet geçirmediklerini ve antiepileptik ilaçları kullanmadıklarını belgelemeleri halinde durumları nöroloji sağlık kurulunda değerlendirilir. Sürücü belgesi alabileceğine dair rapor düzenlenmesi halinde kontrol süresi raporda belirtilir.
2. Direksiyon başında tekrarlanma olasılığı olmayan, fark edilir bir uyarıcı nedeniyle uyarılmış epilepsi nöbeti geçiren kişilere nöroloji uzmanının kanaatine göre sürücü belgesi verilebilir.
3. İlk veya tek uyarılmamış epilepsi nöbeti geçiren kişilerin altı aylık periyodlarla kontrol muayenesini yaptırdıklarını, üç yıl boyunca nöbet geçirmediklerini ve antiepileptik ilaçları kullanmadıklarını belgelemeleri halinde durumları nöroloji sağlık kurulunda değerlendirilebilir.
4. Sadece uykuda geçirilen epilepsi nöbeti olan kişiler altı aylık periyodlarla kontrol muayenesini yaptırdıklarını, beş yıl boyunca nöbet geçirmediklerini ve antiepileptik ilaçları kullanmadıklarını belgelemeleri halinde durumları nöroloji sağlık kurulunda değerlendirilebilir.

5. Bilinci veya hareket etme yetisini etkilemeyen nöbet geçiren kişilerde 6 aylık periyodlarla kontrol muayenesini yaptırdıklarını, beş yıl boyunca nöbet geçirmediklerini ve antiepileptik ilaçları kullanmadıklarını belgelemeleri halinde durumları nöroloji sağlık kurulunda değerlendirilebilir.
6. Tedavi edici epilepsi cerrahisi uygulanan kişiler (1) numaralı alt bende göre değerlendirilir.
7. Bu bent kapsamında nöroloji sağlık kurulunca yapılacak tıbbi değerlendirmede, ayrıntılı nörolojik inceleme, elektroensefalografi ve nörogörüntüleme yapılır.
8. Epilepsi tanısı konulan ve araç kullanmalarında sakınca bulunan ya da araç kullanmaları belirli şartlara bağlanan kişiler hakkında 4 üncü maddenin onbirinci fıkrası kapsamında bildirimde bulunulur.

2021 YILI EPİLEPSİ HASTALARININ EHLİYET YÖNETMELİK DEĞİŞİKLİĞİ

SÜRÜCÜ ADAYLARI VE SÜRÜCÜLERDE ARANACAK SAĞLIK ŞARTLARI İLE MUAYENELERİNE DAİR YÖNETMELİKTE DEĞİŞİKLİK YAPILMASINA DAİR YÖNETMELİK (Sağlık Bakanlığı ve İçişleri Bakanlığından) Ruh ve sinir hastalıkları muayenesine ilişkin esaslar

MADDE 9 - (Değişiklik:RG-30/09/2021-31614)

MADDE 1 - 26/9/2006 tarihli ve 26301 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Sürücü Adayları ve Sürücülerde Aranacak Sağlık Şartları ile Muayenelerine Dair Yönetmeliğin 9. uncu maddesinin ikinci fıkrasının (c) bendinin (1) ve (3) numaralı alt bentleri aşağıdaki şekilde değiştirilmiş ve aynı bendin (2), (4) ve (5) numaralı alt bentleri yürürlükten kaldırılmıştır.

“1) Şuur kaybının olduğu, şuur kaybının olmadığı, uyarılmış veya uyarılmamış epilepsi nöbeti geçiren hastalar, altı aylık periyodlarla nöroloji muayenesi yaptırdıklarını, üç yıl boyunca, ilaçsız veya en fazla iki antiepileptik ilaç kullanır halde iken nöbet geçirmediklerini belgelemeleri hâlinde durumları nöroloji sağlık kurulunda değerlendirilir.”

“3) İlk veya tek uyarılmamış epilepsi nöbeti geçiren kişilerin altı aylık periyodlarla nöroloji muayenesi yaptırdıklarını, iki yıl boyunca nöbet geçirmediklerini ve antiepileptik ilaçları kullanmadıklarını belgelemeleri hâlinde durumları nöroloji sağlık kurulunda değerlendirilebilir.”

MADDE 2 - Bu Yönetmelik yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

MADDE 3 - Bu Yönetmelik hükümlerini Sağlık Bakanı ve İçişleri Bakanı birlikte yürütür.

Tanım ve Kavram Olarak Engellilik

20.02.2019 tarih ve 30692 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan “ERİŞKİNLER İÇİN ENGELLİLİK DEĞERLENDİRMESİ HAKKINDA YÖNETMELİK” ile engelliliğin tanımı ve engellilere sağlık kurulu raporlarının nasıl alınması gerektiği ile ilgili mevzuatı düzenlemiştir.

2019 tarihinden itibaren düzenlenen engelli raporları E-rapor formatında düzenlenmekte, kişinin e-devlet ve e-nabzında görülmektedir. Ayrıca hastanelerden çıktı olarak ıslak imzalı rapor almasına gerek duyulmamaktadır.

Engelli yönetmeliğinde yer alan temel tanımlar;

Engelli birey: Fiziksel, zihinsel, ruhsal ve duyuşsal yetilerinde çeşitli düzeyde kayıplarından dolayı topluma diğer bireyler ile birlikte eşit koşullarda tam ve etkin katılımını kısıtlayan tutum ve çevre koşullarından etkilenen bireyi,

Engellilik durumu: Bireyin doku, organ ve/veya fonksiyon ve psikiyatri tanısı ve buna bağlı muhakeme yeteneği kaybından kaynaklı engelliliğini uluslararası yöntemleri temel alarak belirleyen derecelendirmeler, sınıflandırmalar ve tanımlamaları,

Kısmi bağımlı engelli birey: Doku, organ ve/veya fonksiyon kaybı ve/veya psikiyatri tanısına bağlı olarak muhakeme yeteneği değerlendirilmesi gereken fonksiyonel bağımsızlık ölççeklerine göre günlük yaşam aktivitelerini yardım olarak gerçekleştirebileceğine karar verilen bireyi,

Tam bağımlı engelli birey: Engel durumuna göre engel oranı %50 ve üzeri olduğu tespit edilenlerden doku, organ ve/veya fonksiyon kaybı ve/veya psikiyatri tanısı bağlantılı olarak muhakeme yeteneği değerlendirilmesine göre günlük yaşam aktivitelerini yardım almasına rağmen kendi başına gerçekleştiremediğine karar verilen bireyi,

Balthazard formülü: Bireyin engel oranı belirlenirken birden fazla engeli olanlar için kullanılan hesaplama şeklini,

Engellilik sağlık kurulu: İkinci ve üçüncü basamak sağlık kurum ve kuruluşlarında, erişkinlerin engellilik tespiti ile terör, kaza ve yaralanmaya bağlı durum bildirimine yönelik başvuruları değerlendirerek karar vermeye yetkilendirilmiş ve yönetmeliğin 6'ncı maddesinde belirtilen kurulu,

Erişkinler için sağlık kurulu raporu: Engellilik sağlık kurulu tarafından hazırlanan kişilerin engel ve sağlık durumlarını belirten belgeyi ifade eder.

Engelli Raporu Almak için Başvuru Nereye ve Nasıl Yapılır?

Engelli raporu alınabilmesi için epilepsi hastasının o yıl için Sağlık Bakanlığı tarafından engelli raporu vermeye yetkilendirilmiş bir sağlık kuruluşunun "Engelli Sağlık Kurulu" tarafından değerlendirilmesi gereklidir. Bu değerlendirme için hasta doğrudan kendi isteği ile başvuru yapabileceği gibi resmi bir kurum tarafından sevk yazısı ile de başvuru gerçekleştirebilir.

Engelli Sağlık Kurulu Kimlerden ve Nasıl Oluşur?

1- Birden fazla uzmanlık dalını ilgilendiren engel durumlarının tespitinde kurul, kurul başkanı ve aşağıdaki branşlardaki uzman hekimler olmak üzere en az yedi daimi üyeden oluşur:

- a) İç hastalıkları uzmanı,
- b) Göz hastalıkları uzmanı,

- c) Kulak burun boğaz hastalıkları uzmanı,
- ç) Genel cerrahi uzmanı,
- d) Nöroloji uzmanı,
- e) Ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı.

2- Rapor vermeye yetkili sağlık kurum ve kuruluşlarında, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı bulunması hâlinde, bu uzmanın kurulda yer alması zorunludur. Bulunmaması durumunda varsa ortopedi ve travmatoloji uzmanı kurula katılır.

Engellilik Oranları Nasıl Belirlenir? **Epilepsi (Uygun ve yeterli tedavi altında)**

- 1- Nöbeti olmayan ancak nöbet geçirme riski olanlar 5
- 2- Günlük aktiviteleri engellemeyen ancak gerçekleştirilmesini güçleştiren nöbetler 15
- 3- Bazı günlük aktiviteleri engelleyen nöbetler
 - a) Seyrek 20
 - b) Sık 40
- 4- Günlük aktivitelerin korunma tedbirleri veya başkasının yardımıyla gerçekleştirilmesine izin veren sıklık ve sayıda nöbetler 70
- 5- Günlük aktiviteleri tamamen engelleyen şiddet ve sıklıkta kontrol edilemeyen nöbetler 90

Engellilik dereceleri;

Birinci derece engellilik: Çalışma gücünün %80'inden fazlasını (%80 dahil) kaybetmiş bulunan birey birinci derecede özürlü sayılır.

İkinci derece engellilik: Çalışma gücünün %60'ından fazlasını (%60 dahil %80'e kadar) kaybetmiş bulunan birey ikinci derecede özürlü sayılır.

Üçüncü derece engellilik: Çalışma gücünün %40'ından fazlasını (%40 dahil %60'a kadar) kaybetmiş bulunan birey üçüncü derecede özürlü sayılır.

Erişkinler için Engellilik Sağlık Kurulu Raporunun Düzenleme Usulü

Epilepsi tanısı için hazırlanacak Engelli sağlık kurulu raporu düzenlenmesi için;

- a) Muayene formuna, poliklinik muayene tarihi ve kayıt numarası yazılır.
- b) Epilepsiye ilişkin klinik bulgular, ICD kodları, radyolojik tetkikler, laboratuvar bilgileri, tanı, doku, organ ve/veya fonksiyon kaybı ile engel oranı Ek-2'de yer alan muayene formuna uygun yazılır, imzalanır ve kaşelenir.

c) Raporun başvuru yapılan sağlık kuruluşunca düzenlenmesi esastır. Sağlık kuruluşunda rapor düzenleyecek ilgili branş hekiminin bulunmaması veya gerekli tetkiklerin yapılamaması hâllerinde ilgili hekim tarafından konsültasyon formu ile birlikte en yakın sağlık kuruluşundan konsültasyon ve tetkik hizmetleri alınarak muayene formu tamamlanır. Tamamlanan muayene formları kurula sevk edilir.

d) Raporun ilgili kısmına bireyin engel grubu belirtilir. Birden fazla engel grubu işaretlenebilir, bu kısım boş bırakılmaz.

e) Raporda yer alan bağımlılık değerlendirmesi alanına "evet" ya da "hayır" ifadesi yazılarak bireyin durumu belirtilir ve bu alan hiçbir suretle boş bırakılmaz. Bu yönetmelikte geçen "tam bağımlı engelli birey" ifadesi, ilgili mevzuatın uygulanması açısından ağır engellilik durumunu ifade eder.

f) Rapor, sisteme kaydedilir. Sistemden rapor numarası alınmadan düzenlenen raporlar geçersiz rapor olarak kabul edilir.

g) Bireyin engellilik durumu dikkate alınarak çalıştırılmayacağı işlerin niteliği rapora mutlaka yazılır.

h) Bireylerden engellilik durumu sürekli olarak tekerlekli sandalye veya sedye kullanımını gerektirecek nitelikte olanlar ile sadece engelliliğine uygun hareket ettirici özel tertibatla taşıt kullanabilecek olanların durumu raporun açıklama kısmına yazılır.

Raporların Geçerlilik Süresi

(1) Rapor sürekli veya süreli olarak düzenlenir, raporda geçerlilik süresi mutlaka belirtilir.

(2) Bireyin engel durumunun ilaç tedavisi, cerrahi tedavi ve/veya rehabilitasyon uygulamaları ile zaman içinde azalma ihtimali olduğu ve hastalık bulgularının tam olarak görülemediği hâllerde süreli rapor düzenlenir.

(3) Bireyin engel durumunun sabit kalması veya artması söz konusu olan hastalıklar için sürekli rapor düzenlenir.

(4) Yeni bir engel durumunun ortaya çıkması veya mevcut engellilik durumunda bir değişiklik meydana gelmesi hâlinde, bireyin talebi ve ilgili branş hekiminin sağlık kuruluna sevkı uygun görmesi üzerine süre aranmaksızın engellilik durumu yeniden değerlendirilir ve yeni rapor düzenlenir.

(5) Kurumların ilgili mevzuatları gereğince, gerekçesi belirtilerek yazılı kontrol muayenesi talebinde bulunulması durumunda sağlık kuruluşunca yeniden rapor düzenlenir.

(6) Süreli olarak düzenlenen raporlarda, sürenin bitmesine altı aydan kısa bir süre kalması durumunda, engelli bireye talebi üzerine tekrar rapor verilebilir.

Raporlara İtiraz

(1) Raporlara, engelli birey, vasisi veya raporu talep eden kurum tarafından müdürlüğe itiraz edilir. Bireysel rapor itirazları, ilgisine teslim tarihinden itibaren otuz gün içerisinde yapılır. Süresinde yapılmayan itirazlar değerlendirilmez. Kurum itirazları gerekçe belirtilerek yazılı olarak yapılır. Kurum itirazlarında süre aranmaz.

(2) Rapora itiraz edilmesi hâlinde birey, müdürlük tarafından yetkili en yakın farklı bir sağlık kuruluşuna ya da önceki raporu farklı sağlık kuruluşundan alınmış ise sürekli izleminin yapıldığı sağlık kuruluşuna gönderilir. İtiraz edilen rapor ile itiraz üzerine verilen rapordaki kararlar aynı yönde ise rapor kesinleşir. Rapor sonuçlarının farklı olması ve itirazın devam etmesi hâlinde, müdürlük tarafından en yakın hakem hastaneye yönlendirilir. Hakem hastane tarafından verilen karar kesindir.

(3) İlk veya itiraza istinaden alınan ikinci rapor hakem hastaneden alınmış olsa dahi hakem hastane raporu olarak kabul edilmez.

(4) Süreli/sürekli verilen raporlar ile ilgili olarak kontrol muayeneleri dışında herhangi bir sebeple kurum tarafından yeni bir rapor istenmesi durumunda, ilgili kurumun gerekçeli yazısına istinaden müdürlük tarafından, birinci ve ikinci fıkralara göre işlem yürütülür.

(5) Hakem hastane kararı ile süresinde itiraz edilmeyerek kesinleşen rapor hakkında aynı gereksinim alanı ile ilgili yeni rapor başvurusu en erken altı ay sonra kabul edilir.

(6) Terör, kaza ve yaralanma nedeniyle verilen, ilaç tedavisi, cerrahi tedavi ve/veya rehabilitasyon ile engel oranının değişmeyeceği hakem hastane kararı ile kesinleşen sürekli ibareli raporlar için yeni rapor başvurusu kabul edilmez.

Epilepsi ve Askerlik

Türkiye Cumhuriyeti 1111 sayılı Askerlik Kanunu'na göre; "Türkiye Cumhuriyeti tebaası olan her erkek, işbu kanun mucibince askerlik yapmağa mecburdur" gereği askerlik görevi Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı her erkek birey için kanuni bir zorunluluktur. Askerlik kanununun ilgili maddesi ile bu sorumluluk altında bulunan yaş grubu belirlenmiştir; "Askerlik çağı, her erkeğin esas nüfus kütüğünde yazılı olan yaşına göre ve yirmi yaşına girdiği yıl ocak ayının birinci gününden başlayarak 41 yaşına girdiği yıl ocak ayının birinci gününde bitmek üzere 21 yıl sürer. Askerlik çağı; yoklama devri, muvazzafılık ve yedek olmak üzere üç devreye ayrılır. Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı her erkek bireyin askerlik hizmetini yerine getirmesi hem yükümlülüğü hem de hakkıdır. Bazı durumlarda kişinin somut durumuna göre askerden muaf tutulması söz konusu olabilir. Erkekler için ülkemizde zorunlu olan askerlik hizmeti için epilepsi tanısı alan bireyler hakkında Türk Silahlı Kuvvetleri (TSK) Sağlık Yeteneği Yönetmeliği'ne (SYY) göre karar verilmektedir. Epilepsi tanılı bireyler, TSK SYY'nin 12. maddesi ile değerlendirilir. Epilepsi tanılı bireyin Resmi Sağlık Kurumu'ndan alınacak sağlık kurulu raporu ile askerlikten muaf tutulup tutulmayacağına karar verilir.

TÜRK SİLAHLI KUVVETLERİ, JANDARMA GENEL KOMUTANLIĞI VE SAHİL GÜVENLİK KOMUTANLIĞI SAĞLIK YETENEĞİ YÖNETMELİĞİ

Bakanlar Kurulu Kararının Tarihi : 31/10/2016 No : 2016/9431

Yayımlandığı Resmî Gazetenin Tarihi : 11/11/2016 No : 29885

Yayımlandığı Düsturun Tertibi : 5 Cildi : 58

MADDE 12**A)**

1. Epilepsiler dışında kalan sinir sisteminin hafif derecedeki paroksizmal hastalıkları (Komplikasyon yapmamış baş ağrıları sağlam kabul edilir).
2. Klinik ve laboratuvar bulgular normal olup da elektroensefalogramlar (EEG)'da belirgin bulgular (fokal veya jeneralize diken, keskin dalga, kompleksler, fokal veya jeneralize yavaş aktivite) gösterenler (bayılma öyküsü olmayan ancak non-spesifik EEG anormallliği bulunanlar sağlam kabul edilir).
3. Anamnez ve klinik bulgularla kesin epilepsi tanısı konulamayan, spesifik EEG bulgusu olmayan paroksizmal bayılmalar.
4. Spesifik EEG veya görüntüleme bulgusu olmayan, ancak anamnezinden veya tıbbi belgelerinden nöbetlerinin seyrek olduğu anlaşılan epileptik hastalar.

B)

1. Nöroloji uzmanı tarafından nöbeti gözlenen veya klinikte yattığı dönemde yapılan video kayıtlarına göre nöroloji uzmanınca epileptik olduğu anlaşılan tüm epileptik nöbetler.
2. (Değişik: 22/9/2017 - 2017/10844 K.) Anamnezi epilepsi ile uyumlu olan ve bu tanıyla takip ve tedavi edildiğini belirten, nöroloji uzmanına kesin fikir veren resmi sağlık kuruluşlarından alınan onaylı rapor ile epilepsi tanısı konulmuş, takip ve tedavi edilmekte olan hastalar. AÇIKLAMA: Rapor içeriği ve raporun verildiği sağlık kuruluşu sağlık kurulu raporunda belirtilmelidir.
3. Anamnezi epilepsi ile uyumlu olup EEG'sinde spesifik bulgu (multipl diken dalga, sık ortaya çıkan lateralize veya jeneralize diken, keskin-yavaş dalga kompleksi) olan hastalar.

C) Bu maddenin (A), (B) ve (D) dilimlerinde yer alan hastalıkların tedavi ve nekahet halleri.

D) 1. İlaça dirençli epileptik nöbetleri olan hastalar (Kardiyazol aktivasyonu ile epilepsi nöbeti uyarılanlar epileptik kabul edilmez.).

YOKLAMA ERLERİ, MEVCUT ASKERLİĞİNİ YAPAN ERBAŞ VE ERLER İÇİN;

A MADDESİ VERİLDİĞİNDE "ASKERLİĞE ELVERİŞLİDİR" KARARI VERİLİR.

B MADDESİ VERİLDİĞİNDE "SAVAŞTA ASKERLİĞE ELVERİŞLİ DEĞİLDİR. SEFERDE GÖREV YAPAR" KARARI VERİLİR.

C MADDESİ "İSTİRAHAT VE NEKAHET DÖNEMLERİNDE" VERİLİR. İSTİRAHAT VE TEDAVİ DURUMLARINA GÖRE KESİN KARAR VERİLİNCEYE KADAR GEÇİCİ SÜRE İLE ASKERLİK HİZMETİNİ YAPMAYACAK OLANLARI KAPSAR

D MADDESİ VERİLDİĞİNDE "SAVAŞTA VE BARIŞTA ASKERLİĞE ELVERİŞLİ DEĞİLDİR " KARARI VERİLİR.

HARP OKULUNA GİRECEK ASKERİ ÖĞRENCİ ADAYLARINDA A-B-C-D MADDELERİNDEN HERHANGİ BİRİ VERİLDİĞİNDE ASKERİ ÖĞRENCİ OLAMAZ KARARI VERİLİR.

DIŞ KAYNAKTAN ALINACAK SUBAY, ASTSUBAY, UZMAN ERBAŞ, SÖZLEŞMELİ ERBAŞ ER TSK SYY'NİN EK-D'SİNE GÖRE ALINDIĞINDAN **A/12 F-1** MADDESİ HARİCİNDE VERİLEN BÜTÜN MADDELERDE OLUMSUZ KARAR VERİLİR.

RÜTBELİ PERSONEL İÇİN (SUBAY-ASTSUBAY-UZMAN ERBAŞ) TSK SAĞLIK YETENEĞİ YÖNETMELİĞİNİN KUVVET KOMUTANLIKLARINA GÖRE BELİRLENEN SINIFLANDIRMA VE BRANŞ BELİRLEME ÇİZELGESİNE GÖRE KARAR VERİLİR. EĞER VERİLEN MADDE **A** MADDESİ İSE VE ÇİZELGE DE YOK İSE **GÖREVE DEVAM KARARI VERİLİR.**

A VE B MADDESİ VERİLİP ÇİZELGEDE;

(-) İSE "GÖREV YAPAMAZ" VEYA "SINIFI GÖREVİNİ YAPAMAZ" VERİLİR.

(+) İSE "SINIFI GÖREVİNİ YAPAR" VERİLİR.

(x) İSE "SINIFININ KITA KOMUTANLIĞI OLMAYAN UYGUN KADRO GÖREV YERLERİNDE GÖREV YAPAR" KARARI VERİLİR.

C MADDESİ İSTİRAHATLARDE VE HAVA DEĞİŞİMLERİNDE VERİLİR. İSTİRAHAT VE TEDAVİ DURUMLARINA GÖRE KESİN KARAR VERİLİNCEYE KADAR GEÇİCİ SÜRE İLE ASKERLİK HİZMETİNİ YAPMAYACAK OLANLARI KAPSAR

D MADDESİ VERİLİRSE "TSK'DA/JANDARMA GN.K.LIĞINDA/ SAHİL GÜV.K.LIĞINDA GÖREV YAPAMAZ" KARARI VERİLİR.

Önemli Noktalar

Epilepsiler ve elektroensefalografi (EEG) anormallikleri, SYY'nin hastalık ve arızalar bölümünün 12. maddesinde değerlendirilir. "A" bendinde askerlik görevini yapabilecek olanlar sınıflandırılır. Epilepsi hastası olmak bazı şartlarda askerliğe engel bir durum değildir. Epilepsi hastası olarak "A" bendinde sınıflandırılan ve askerlik hizmetini yapacak olan yükümlüler askerlik hizmetleri süresince hastalıkları ile ilgili ilaçları kontrol altında kullanırlar.

SYY'nin hastalık ve arızalar bölümünün 12. maddesinin "C" bendinde ise bu maddenin "A", "B" ve "D" dilimlerinde yer alan hastalık ve arızaların tedavi ve nekahet halleri yer alıp istirahat ve tedavi durumları ele alınır. Hastalık ile ilgili henüz karar verilemeyen ara dönemi kapsar. Tıbbi durumu kesinleştirmek için askerlik görevinin ertelendiği sevk geciktirmesi, en fazla 3 yıla kadar uygulanabilir. Ancak bu ertesi yıla bırakma kararı her hasta için uygulanmamalıdır. Hastanın tanısı konusunda bir sorun yok ise veya kanuni belgeler ile destekleniyorsa yani kesin karar verilebilecek durumda ise kararın verilmesi gerekmektedir. Böyle bir durumda "C" kararı verilmesi doğru değildir. SYY'ye göre belgeye dayalı yapılacak işlemlerde hastaların takip ve tedavi edildikleri merkezler tarafından düzenlenmiş rapor ve belgeler nöroloji uzmanlarına yardımcı olmaktadır. Ancak bu belgelerin geçerli olabilmesi için belgede hastanın kimlik bilgilerinin olması gerekmektedir. Bunun yanı sıra belgeyi düzenleyen hekimin kimliğinin açık ve net olması, kaşe ve imzasının bulunması, hastanın tanısı başta olmak üzere, takibi sırasındaki nöbet gözlemlerinin, şeklinin, seyrinin ve süresi hakkında bilgi içermesi gerekmektedir. Bu bilgilerden uzak, tanıların net bir şekilde bulunmadığı, hastanın hakkında gerekli bilgileri içermeyen belgeler işlemlerde kullanılmamalıdır. Uygun bir şekilde düzenlenmiş ve gerekli tüm bilgileri içeren raporlar belgeye dayalı işlemlerde kullanılabilir. Kanuni belge olarak kullanılan bu rapor ve belgeler yasal olarak tanzim eden nöroloji uzmanının sorumluluğundadır.

Bazı hastaların sadece epileptik olmayan psikojenik nöbetleri (EOPN) vardır. Bazı hastalarda ise epileptik nöbetlere EOPN eşlik edebilir. Bazı hastalarda ise sadece epileptik nöbetler bulunabilir. Bu şekilde farklı grup hastaların değerlendirilmesinde güçlükler olabilmektedir. Bunların ayrımını yapabilmek için nöbet izleme açısından bu hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Zorunluluk olmamakla birlikte seçili olgularda video EEG ile değerlendirme yapılabilir. Bu hastaların ortalama yatış süreleri 1-3 hafta arasında değişmektedir.

Hakkında karar vermek için nöbet gözlemi amacıyla hastaneye yatırılan yükümlülerin epilepsi tanısı ile uyumlu klinik nöbetleri görüldüğünde, bu klinik gözleme bağlı olarak karar verilebilir (hastanın başka merkez veya merkezlerde takip ve tedavi edildiğini gösteren belgeler ile epileptiform anormallığı ortaya koyan EEG kayıt ve raporlarına gerek yoktur. Ancak bu belgeler mevcut ise klinik nöbet gözlemi olan hastanın raporuna bu destekleyici belgelerin de eklenmesi çok daha uygun olacaktır).

Epilepsi tanısı konulacaksa bu tanıyı destekleyecek testlerin yapılması gerekmektedir. Özellikle aktivasyon yöntemlerinin dahil edildiği (spesifik EEG anormalliklerini ortaya çıkararak tanı gücünü artırmak amaçlı) rutin EEG çekimi yapılır. İhtiyaç duyulması halinde uyku deprivasyonu

sonrası uyanıklık ve uyku EEG incelemesi de tanıyı desteklemede kullanılabilir. Sağlık yeteneği yönetmeliği maddelerinde video EEG monitörizasyon zorunluluğu yoktur.

Mevcut öykü, muayene, laboratuvar desteği, hastanın elindeki tıbbi belgeler kesin kanaat oluşuyorsa ve SYY'ye göre bir karar verilebiliyorsa bu karar verilmelidir. Karar verilebilen yükümlüler için karar vermemek, video EEG yapılan bir üst merkeze göndermek veya karar vermek için başka bir merkeze yönlendirmek doğru olmamakla birlikte idari sorumluluk da doğurmaktadır.

Okuma Önerileri

1. Agarwal P, Mehndiratta MM, Antony AR, Kumar N, Dwivedi RN, Sharma P, Kumar S. Epilepsy in India: nuptiality behaviour and fertility. *Seizure* 2006;15-6:409-415
2. Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı ve Sağlık Bakanlığında; Erişkinler İçin Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete 20 şubat 2019;30692 sayfa:4. Available from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/02/20190220-2.htm>
3. Antwi P, Atac E, Ryu JH, et al. Driving status of patients with generalized spike-wave on EEG but no clinical seizures. *Epilepsy Behav* 2019;92:5-13.
4. Bellon M, Pfeiffer W, Maurici V. Choice and control: how involved are people with epilepsy and their families in the management of their epilepsy? results from an Australian survey in the disability sector. *Epilepsy Behav* 2014;37:227-232.
5. Brown JW, Lawn ND, Lee J, Dunne JW. When is it safe to return to driving following first-ever seizure? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:60-64.
6. Cooper M. Epilepsy and employment--employers' attitudes. *Seizure*;4:193-199.
7. Haag A, Strzelczyk A, Bauer S, et al. Quality of life and employment status are correlated with antiepileptic monotherapy versus polytherapy and not with use of "newer" versus „classic" drugs: results of the "Compliant 2006" survey in 907 patients. *Epilepsy Behav* 2010;19:618-622.
8. İşçileri Bakanlığında; Sürücü Adayları Ve Sürücülerde Aranacak Sağlık Şartları İle Muayenelerine Dair Yönetmelik. Resmi Gazete 29 Aralık 2015;29577 Available from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2006/09/20060926-6.htm>
9. Koç G, Bek S, Gökçil Z. Epilepsi ve askerlik. *Epilepsi* 2017;23:91-96.
10. Lee P. Has disability discrimination legislation changed the legal framework for epilepsy in the United Kingdom? *Seizure* 2010;19:619-622.
11. Ma BB, Bloch J, Krumholz A, et al. Regulating drivers with epilepsy in Maryland: results of the application of a United States consensus guideline. *Epilepsia* 2017;58:1389-1397.
12. Punia V, Farooque P, Chen W, et al. Epileptic auras and their role in driving safety in people with epilepsy. *Epilepsia* 2015;56:e182-185.
13. Riasi H, Rajabpour Sanati A, Ghaemi K. The stigma of epilepsy and its effects on marital status. *Springerplus* 2014;3:762.
14. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia* 2017;58:512-521.
15. Steiger BK, Jokeit H. Why epilepsy challenges social life. *Seizure* 2017;44:194-198.
16. Sundelin HEK, Chang Z, Larsson H, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and serious transport accidents: A nationwide cohort study. *Neurology* 2018;90:e1111-e1118.
17. Türkiye Cumhuriyeti Askerlik Kanunu (Kanun Numarası:1111, Kabul Tarihi:21/6/1927) Resmi Gazete 1927;8(631-635):866. Erişim tarihi: 15 Ağustos 2021. Available from: http://www.sozlesmelerler.net/FileUpload/ds202593/File/1111_sayili_askerlik_kanunu

18. Türk Silahlı Kuvvetleri, Jandarma Genel Komutanlığı ve Sahil Güvenlik Komutanlığı Sağlık Yeteneği Yönetmeliği. Resmi Gazete 2016;29885. Erişim tarihi: 15 Ağustos 2021. Available from: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2016/11/20161111-26.pdf>

EPİLEPSİ

Tanı ve Tedavi Rehberi

ISBN: 978-605-74061-6-3



TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ

Kızılırmak Mah. 1446 Cad. No: 12/7 (Alternatif Plaza) Çukurambar/ANKARA

Tel.: +90 312 435 59 92 - 287 22 40-47 Faks: +90 312 431 60 90

www.noroloji.org.tr