

T. C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Süleyman İLHAN

Anabilim Dalı Başkanı

**EPİLEPTİK ERİŞKİNLERDE ANTİEPİLEPTİK
TEDAVİNİN KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ
ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülce ÜNAL YILDIZ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ebru APAYDIN DOĞAN

KONYA-2010

İÇİNDEKİLER

1. KISALTMALAR	3
2. TABLOLAR	5
3. ÖZET	6
4. ABSTRACT	7
5. GİRİŞ ve AMAÇ	8
3. GENEL BİLGİLER	10
6.1. Tanım ve Tarihçe	10
6.2. Epidemiyoloji	11
6.3. Etiyoloji	12
6.4. Epilepsi İle İlgili Toplumsal Sorunlar	12
6.5. Epilepside Prognoz	13
6.6. Epilepside Mortalite	13
6.7. Epilepsilerin Sınıflandırılması	17
6.8. Kompleks Parsiyel Epilepsiler	21
6.9. Temporal Lob Epilepsileri	24
6.9.1 Meziyal Temporal Lob Epilepsileri	26
6.9.2. Neokortikal Lob Epilepsileri	28
6.10. Frontal Lob Epilepsileri	28
6.11. Juvenil Miyoklonik Epilepsi	30
6.12. Otonom Sinir Sistemi	32
6.13. Santral Otonomik Alan	33
6.14. Otonomik ve Kardiyovasküler Fonksiyonlarda Nöbetlerin Etkileri	34
6.14.1. Nöbet Esnasındaki Sempatik ve Parasempatik Aktivasyon	37
6.14.2. İktal Taşikardi ve Bradikardi	38
6.14.3. Kardiyovasküler Değişiklikleri Destekleyen Mekanizmalar	38

6.14.4. Kortikal Yapılarla İlişki	39
6.14.5. Hipotalamus ve Talamus İlişkisi	39
6.14.6. Kardiyovasküler ve Kardiyorespiratuvar Bağlantılar	39
6.14.7. Lateralizasyon Hipotezi	40
6.15. Otonomik ve Kardiyovasküler Fonksiyonlar Üzerine Antiepileptik	
İlaçların Etkileri	40
6.16. Kardiyovasküler Otonomik fonksiyonların Değerlendirilmesi	41
6.16.1. Kalp Hızı Değişkenliği	42
6.16.2. Kalp Hızı Değişkenliğinin Fizyolojisi	42
6.16.3. Kalp Hızı Değişkenliğinin Ölçülmesi	43
7. GEREÇ VE YÖNTEM	47
8. BULGULAR	50
9. TARTIŞMA	57
10. SONUÇ	62
11. KAYNAKLAR	64
12. TEŞEKKÜR	73
13. EKLER	74

1. KISALTMALAR

AEİ : Antiepileptik İlaç

AET : Antiepileptik Tedavi

EAKÖ : Epilepside Ani Kardiyak Ölüm

EEG : Elektroensefalografi

FLE : Frontal Lob Epilepsi

FLN : Frontal Lob Nöbeti

HF : Yüksek Frekans

HS : Hipokampal Skleroz

ILAE : Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği

İB : İktal Bradikardi

İT : İktal Taşikardi

JME : Juvenil Miyoklonik Epilepsi

JTKN : Jeneralize Tonik Klonik Nöbet

KBM : Karbamazepin

KHD : Kalp Hızı Değişkenliği

KPN : Kompleks Parsiyel Nöbet

LF : Düşük Frekans

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTLE : Meziyal Temporal Lob Epilepsi

NTLE : Neokortikal Temporal Lob Epilepsi

OSS : Otonom Sinir Sistemi

PSS : Parasempatik Sinir Sistemi

RMSSD : 24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının
karekökü

SDANN : 5 dk'lık kayıtlarda ortalama NN intervalinin standart sapması

SDNN : Bütün NN intervallerinin standart sapması

SSS : Sempatik Sinir Sistemi

TLE : Temporal Lob Epilepsi

TP : Total Güç

ULF : Ultra Düşük Frekans

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

VLF : Çok Düşük Frekans

2. TABLOLAR

Tablo 1. ILAE tarafından bildirilen Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması (ILAE 1981)	18
Tablo 2. ILAE tarafından bildirilen Epilepsi ve Epileptik Sendromların Uluslar arası Sınıflaması (ILAE 1989)	19
Tablo 3. TLE'nin Sınıflandırılması	25
Tablo 4. Sık kullanılan kalp hızı değişkenliği zaman ölçütleri	43
Tablo 5. Kalp hızı değişkenliğinin frekans ölçütleri	45
Tablo 6. Kalp hızı değişkenliğinin sık kullanılan indekslerinin normal değerleri	46
Tablo 7. Hastaların (n=37) ve sağlıklı kontrollerin (n=32) demografik özellikleri	50
Tablo 8. Epileptik hastaların (n=37) anti epileptik tedavi rejimleri	50
Tablo 9. Epileptik hastaların (n=37) MRG bulguları	51
Tablo 10. Epileptik hasta ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin ve kalp hızı değişkenliği parametrelerinin karşılaştırılması	51
Tablo 11. Karbamazepin kullanan ve kullanmayan hastaların demografik özelliklerinin ve kalp hızı değişkenliği parametrelerinin karşılaştırılması	52
Tablo 12. Okskarbazepin kullanan ve kullanmayan hastaların demografik özelliklerinin ve kalp hızı değişkenliği parametrelerinin karşılaştırılması	52
Tablo 13. Levetirasetam kullanan ve kullanmayan hastaların demografik özelliklerinin ve kalp hızı değişkenliği parametrelerinin karşılaştırılması	53
Tablo 14. Valproat kullanan ve kullanmayan hastaların demografik özelliklerinin ve kalp hızı değişkenliği parametrelerinin karşılaştırılması	53
Tablo 15. Monoterapi ve politerapi alan hastaların demografik özelliklerinin ve kalp hızı değişkenliği parametrelerinin karşılaştırılması	54
Tablo 16. TLE ve JME'li hastaların demografik özelliklerinin ve kalp hızı değişkenliği parametrelerinin karşılaştırılması	54
Tablo 17. İyi kontrollü ve dirençli epileptik hastaların demografik özelliklerinin ve kalp hızı değişkenliği parametrelerinin karşılaştırılması	55
Tablo 18. On yıldan uzun ve kısa süredir epileptik olan hastaların demografik özelliklerinin ve kalp hızı değişkenliği parametrelerinin karşılaştırılması	55
Tablo 19. SDNN'yi predikte eden bağımsız değişkenlerin "multipl stepwise regresyon" analizi ile incelenmesi	56

3. ÖZET

Amaç: Epileptik hastalardaki mortalite oranı, benzer yaş grubundaki bireylerle kıyaslandığında 2-3 kat daha yüksektir ve ölümler en fazla ‘genç erişkin’ yaş grubunda görülür. Her ne kadar kalp hız değişkenliğindeki (KHD) azalmanın istenmeyen kardiyak olaylarla ilişkisi iyi bilinse de, bu süreçte rol alan mekanizmalara dair bilgiler sınırlıdır. Bu nedenle, 24-saatlik Holter kayıtları yardımıyla antiepileptik ilaçların (AEİ), KHD parametreleri üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık

Metot: Nöroloji bölümü epilepsi polikliniğinde düzenli olarak takip edilmekte olan epilepsi hastaları (n=37) ve bu hastalarla yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından benzer özellikler taşıyan kontrol grubu (n=32) çalışmaya dahil edildi. KHD ‘zaman alan’ ve ‘frekans alan’ parametreleri açısından detaylı olarak incelendi.

Sonuçlar: Hasta grubundaki KHD parametreleri, kontrol grubuna oranla belirgin olarak baskılanmıştı [N-N intervallerinin standart sapması (SDNN): 142±32 ms karşın 179±30 ms, p<0.001]. Alınan AEİ tedavileri (karbamazepin, okskarbazepin, levetirasetam veya valproat), epilepsi süresi, yaş, cinsiyet, VKİ, epilepsi tipi ve etiyolojinin etkilerini değerlendirmek için yapılan alt grup analizlerinde, KHD’yi baskılayan temel faktörlerin politerapi almak ($\beta = -0.394$, p=0.011) ve uzun zamandır epileptik olmak (>10 yıl) ($\beta = -0.317$, p=0.037) olduğu (SDNN: 127±27 ms karşın 157±31 ms, p=0.003), diğer faktörlerin ise hiçbir KHD parametresi üzerinde etkili olmadığı saptandı.

Yorum: Politerapi ve uzun süredir epileptik olmak (>10 yıl), kullanılan AEİ tipi, yaş, cinsiyet, VKİ, epilepsi tipi ve nöbet etiyolojilerinden bağımsız olarak KHD’yi baskılar. Bu hastalarda yapılacak olan detaylı kardiyak incelemeler, istenmeyen kardiyak olayların meydana gelmesinde rol alan mekanizmaların ortaya çıkarılmasına yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, kalp hızı değişkenliği, 24-saatlik Holter, antiepileptik ilaçlar

4. ABSTRACT

Objective: The mortality rate in epileptic patients is 2-3 times higher when compared to age-matched individuals and most of the deaths are encountered amongst the ‘young adult’ patients. Albeit the role of the reduction in heart rate variability (HRV) on adverse cardiac events is well-known, data regarding the mechanisms taking role in this process are limited. Therefore, we aimed to evaluate the effects of antiepileptic drugs (AEDs) with regard to HRV parameters using 24-hour Holter recordings.

Method: Epileptic patients (n=37) those were regularly being followed at the epilepsy outpatient clinic in neurology department and a control group (n=32) matched for age, gender and body mass index (BMI) were included in the study. HRV parameters were evaluated in detail based on 24-hour Holter recordings by means of time and frequency domain analysis.

Results: In patients’ group, HRV was significantly suppressed when compared to the control group [Standard deviation of N-N intervals (SDNN): 142±32 ms to 179±30 ms, $p<0.001$]. Subgroup analyses for evaluating the effects of receiving either AEDs (carbamazepine, oxcarbazepine, levetiracetam or valproate), any polytherapy regimen, duration of epilepsy, age, gender, BMI, epilepsy types and etiologies showed that receiving any polytherapy regimen ($\beta=-0.394$, $p=0.011$) and a long duration of epilepsy (>10 years) ($\beta=-0.317$, $p=0.037$) were the main determinants of HRV suppression (SDNN: 127±27 ms to 157±31 ms, $p=0.003$) and that none of the other factors had an impact on any of the HRV parameters.

Conclusion: Polytherapy and a long duration of epilepsy (>10 years) are associated with suppressed HRV independent from AED types, age, gender, BMI, type of epilepsy and etiology of seizures. Detailed cardiac investigations might help to uncover the mechanisms involved in the generation of adverse cardiac events in this patient population.

Key Words: Epilepsy, Heart Rate Variability, 24-hour Holter, Antiepileptic drugs.

5. GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi nöbeti, değişik etiyolojik nedenlere bağlı olarak beyinde bir grup nöronun anormal, aşırı miktarda aktivasyonuna bağlı gelip geçici, kendini sınırlayan bulgu ve belirtilerle ortaya çıkan bir klinik tablodur (1). Anormal epileptik deşarjlar sonrasında ani bilinç ve algı değişiklikleri, motor ve duysal semptomlar ile otonomik ya da psişik belirtiler ortaya çıkabilir (2).

Parsiyel ve jenerealize nöbetler iktal, postiktal ya da interiktal dönemde otonom sinir sistemini (OSS) etkileyerek otonomik fonksiyonları değiştirebilmekte, sonuçta da kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu, otonomik respiratuvar refleks kaybı ve pulmoner ödem gibi etkilere yol açabilmektedir (3). Epileptik hastalarda otonom fonksiyon bozukluğu ve bu durumun kalp üzerindeki olumsuz etkileri hayatı tehdit edici durumlara ve hatta ani ölümlere yol açabilmektedir. Sempatik ve parasempatik sistem arasındaki denge, etkilenmiş hastalarda dominant olan otonomik sistem yönüne kaymaktadır. Bu otonomik değişikliklere neden olan mekanizmalar tam olarak ortaya konamamıştır.

İktal dönemde taşikardi ya da bradikardi gibi kardiyovasküler bozukluklar sık olup santral otonomik alan, nöbet tipi ve epileptojenik odak ile ilişki içinde iken, interiktal dönemde değişken parasempatik ve sempatik kardiyovasküler yanıtlarla otonomik modülasyonun bozulduğu bilinmektedir (3-8). İnteriktal dönemdeki sempatik sistemin baskınlığı parasempatik baskınlıktan daha çok görülmekte bu da iktal taşikardiye yol açmaktadır. Bu otonomik değişiklikler, epilepsinin erken evrelerinde olmayabilir ancak epileptik hastalarda, zaman içinde beklenmedik kardiyak otonom fonksiyon bozuklukları görülebilir (9). Nöbet ve kardiyovasküler reaksiyonlar arasındaki ilişkinin incelendiği ve en fazla bağlantı kurulduğu anatomik yapı amigdaladır; hayvan modellerinde amigdalanın doğrudan kardiyovasküler değişikliklere yol açarak nöbetleri tetiklediği gösterilmiştir (10). Bununla birlikte amigdala gibi nöbet potansiyeli olan birkaç yapı da direkt olarak medulla oblangatadaki otonomik bölgelerle ilişkilidir ve çalışmalar benzer yapıların aktivasyonunun kardiyovasküler etkilere neden olduğunu göstermişlerdir (11,12). Epilepsi ile birlikte olan yaşam boyu mortalite, genel popülasyonla kıyaslandığında 2-3 kat daha yüksektir (13,14). Ölüm nedenleri epilepsiden bağımsız, altta yatan sebebe ya da tedaviye bağlı olarak gelişebilirken, doğrudan status epileptikus, ani beklenmeyen ölüm (epilepsi hastalarında ani kardiyak ölüm, “EAKÖ”) ya da dolaylı olarak nöbet esnasındaki kazalara veya boğulmaya bağlı olabilir (15). Yeni tanı konmuş epilepsi hastalarında ölümün esas nedeni çoğunlukla epilepsinin etiyolojisidir ancak kronik epileptiklerde bu süreçte gelişen

ve kardiyak fonksiyonları bozan nedenler halen bilinmemektedir. EAKÖ epilepsi hastalarında ani, beklenmedik, şahitli ya da şahitsiz, travma ve suda boğulma ile ilişkili olmayan, nöbetlerle birlikte ya da nöbet olmaksızın ortaya çıkan, ölümün anatomik ya da toksikolojik nedeninin açıklanamadığı durum olarak ifade edilir (15,16). Epilepsiden kaynaklanan ölümlerin %12-17'si EAKÖ nedeni ile olmaktadır ve kronik epileptiklerde nöbetlerle ilişkili mortalitenin en sık görülen nedenidir (16,17,18). EAKÖ, çok sayıda epileptik hastanın hayatını kaybetmesi nedeni ile son zamanlarda dikkat çekmektedir. Ölen hastaların genç yaşta olması tabloyu daha da dramatik hale getirmektedir. EAKÖ'de rol oynadığı varsayılan mekanizmalar; nöbet deşarjları ile uyarılan, OSS yolu ile aktive olan kardiyak aritmi, solunum arresti, nörojenik pulmoner ödem ve asfiksidir (19). Yapılmış olan 48 çalışma doğrultusunda EAKÖ için en yüksek riskin antiepileptik ilaç (AEİ) düzeylerinin düşük olması (%17) bulunmuştur. Ayda birden fazla nöbet geçirmek (%14), 20-45 yaşları arasında olmak (%11), jeneralize tonik klonik nöbet (JTKN) (%10), politerapi (%7), erken başlangıçlı epilepsi (%6), 10 yıldan uzun süredir epileptik olmak (%5), uykuda olmak (%5), alkolizm (%4), konjenital nörolojik defisit (%4), mental retardasyon (%4), erkek cinsiyet (%3), son 1 hafta içerisinde AEİ'nin değiştirilmesi (%3), sağ temporal rezeksiyon (%2), KBM-lamotrijin-fenobarbital kullanımı (%1) EAKÖ için saptanan diğer risk faktörleri olmuştur (16,18,20-22).

Epileptik hastalarda otonomik kardiyovasküler değişiklikleri etkileyen parametrelere bakıldığında birbiriyle çelişen bilgiler olması ve otonomik kardiyovasküler fonksiyon bozukluğunun EAKÖ patogenezinde önemli bir faktör olarak belirtilmesi nedeni ile çalışmamızda, başta epileptik erişkinlerde AET'nin KHD üzerine olan etkisi olmak üzere, KHD'nin yaş, cinsiyet, VKİ, hastalık süreci, dirençli epilepsi ve nöbet tiplerine göre ilişkisini belirlemeyi amaçladık. Çalışmada epileptik hastalarda nöbet tiplerine ve antiepileptiklere göre otonom tutuluşun göstergesi olarak KHD'nin değerlendirilmiş olması EAKÖ'nün patogenezinin anlaşılmasına da katkıda bulunacaktır.

6. GENEL BİLGİLER

6. 1. EPİLEPSİNİN TANIM VE TARİHÇESİ

Epilepsi nöbeti, değişik etiyolojik nedenlere bağlı olarak beyinde bir grup nöronun anormal, aşırı miktarda aktivasyonuna bağlı gelip geçici, kendini sınırlayan bulgu ve belirtilerle ortaya çıkan bir klinik tablodur (1). Epilepsi ise iki veya daha fazla ani, herhangi bir olayla tetiklenmemiş epileptik nöbetlerle karakterize bir tablodur. Nöbetler, anormal epileptik deşarjlar sonrasında ani bilinç ve algı değişiklikleri, motor ve duysal semptomlar ile otonomik ya da psikişik belirtilerle seyredebilir ve bu nöbetler elektroensefalografik (EEG) kayıtlarla da tespit edilebilir (2).

Epilepsi eski çağlardan beri bilinmektedir. Kelime olarak Yunanca “kavramak, yakalamak, ele geçirmek” anlamına gelen “epi” ve “tutmak, tutup sarsmak” anlamına gelen “lipsis” kelimelerinden türemiş, buna karşın nöbet kelimesinin karşılığı olarak kullanılan “seizure” “tutmak, yakalamak, ele geçirmek” anlamındaki İngilizce “to seize” fiilinden gelmiştir (23). Ortaçağda epilepsiyi tanımlamak için kullanılan Latince “morbus caducus” ya da İngilizce “falling sickness” adlandırmalarının karşılığı olan “sar’a” sözcüğü Arapça kökenlidir ve “yere serme” anlamına gelmektedir.

Türklerin tarihinde epilepsiyi tanımlamakta kullandıkları ulaşılabilen yazılı ilk sözcük, Kaşkarlı Mahmud’un onbirinci yüzyılda yazdığı “Divanü Lugat-it Türk” sözlüğünde yer alan “talgan” ya da “talgan ig”tir (24). Epilepsi ile ilgili bilinen en eski kayıtlar Mezopotamya uygarlığına aittir. Hammurabi’nin ünlü yasalarında, satın alınan kölede 1 ay içerisinde epilepsi nöbeti gözlenmesi halinde, kölenin satıcısına geri iade edileceği ifade edilmiştir.

Epilepsiyi mistik görüşlerden uzak, bugüne uyan bir yaklaşımla değerlendiren Hipokrat’ın, epilepsi ile ilgili ilk yapıtı olan “Kutsal 4 Hastalık Hakkında” adlı kitabında, hastalığın ‘beyin kökenli’ olduğu bildirilmiştir (25). Hipokrat bu kitapta epilepsiyi, tümüyle soyaçekime bağlamakta ve semptomların beyinde oluşan soğuk ‘flegmanın’ dolaşımında bir engel olması sonucu ortaya çıktığını belirtmekte ve bu da humoral patoloji olarak bilinmektedir (26).

Epilepsi tedavisinde bulunan ilk etkili ilaç, 1857’de Sir Charles Locock’un katameniyal epilepside kullandığı potasyum bromiddir. Epilepside ilaç tedavisi, 1912’de Alfred Hauptman’ın halen günümüzde de kullanılan fenobarbütali tedavide kullanması ile anlam kazanmıştır. Daha sonraki çalışmalarda, 1921’de Gayel ve Wilder açlıkta nöbetlerin seyrekleştiğini, bu durumun asidoza bağlı olduğunu, yağdan zengin karbonhidrattan fakir

diyentin asidoza yol açarak nöbetleri azalttığını bildirmişlerdir. Merrit ve Putnam 1937'de difenilhidantoini antikonvülzan olarak kullanmıştır. Hans Berger, 1929'da EEG'nin temel felsefesini geliştirerek beyin araştırmalarında bir çığır açılmasını sağlamıştır ve 1930-1940'lı yıllarda EEG'nin daha da gelişmesi ile Wilder Penfield ve Herbert Jasper, Montreal'de 'invaziv' nörofizyolojik çalışmalarla beyin araştırmalarına çok önemli katkılarda bulunmuşlardır (25). Bu ilerlemeler epilepsinin temel mekanizmalarının anlaşılmasını, tanı ve tedavisinin geliştirilmesinde dev adımlar atılmasını sağlamıştır.

6.2. EPİLEPSİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Epilepsi, tüm dünyada yaygın gözlenen bir hastalık olmakla birlikte hiçbir etnik fark, cinsiyet ayrımı ve yaş sınırı tanımaz. Ancak bölgesel popülasyon farklılıkları kadar metodolojik güçlükler, dışlama kriterleri ve vakaların tanımlanması ile ilgili problemler, epilepsi hastalarında insidans ve prevalans çalışmalarının yapılmasını zorlaştırmaktadır. Yaş grupları, sosyo-ekonomik düzey, kırsal ya da kentsel kesimde yaşamak insidans ve prevalansı etkileyebilmektedir (27,28).

Gelişmekte olan ülkelerde epilepsi görülme sıklığı gelişmiş ülkelere göre daha yüksektir (29). Dünya nüfusunun önemli bir kısmının Asya, Afrika ve Güney Amerika'da yaşadığı düşünülecek olursa, epilepsinin ne derece önemli ve yaygın bir sağlık problemi olduğu anlaşılmaktadır.

Epilepsi prevalansı gelişmiş ülkelerde 4-8/1000 iken, gelişmekte olan ülkelerde 18,5/1000 arasındadır (30). Çoğu gelişmiş ülkede insidans oranı 20-70/100.000 olup gelişmekte olan ülkelerde ise oranlar 100-190/100.000'e kadar yükselebilmektedir (23,29). Bazı gelişmiş ülkelerde hayatın ilk yılında epilepsi insidansının yüksek olduğu, yaşla birlikte giderek düşüp, sabitleştiği, 55 yaş üzerinde ise tekrar artma eğilimine girerek en yüksek değerlerine 75 yaş sonrasında ulaştığı tespit edilmiştir (28).

Cinsiyet farkı pek çok çalışmada desteklenmemiş olmakla birlikte, bazı çalışmalar erkeklerde daha fazla rastlandığını savunmaktadır (31,32). Bu da erkeklerde alkol kullanımının daha yaygın olması ve sosyal hayata daha fazla katılmaları sonucu travmaya daha sık maruz kalmaları ile ilişkilendirilmektedir (33,34). Yaşla birlikte insidans değerlerinde ortaya çıkan bu artışın, erkeklerde kadınlara göre 10 yıl daha önce başlaması ise erkeklerde daha yüksek olan inme riski ile ilişkilendirilmektedir. Yetmişbeş yaşından sonra kadınlarda inme riskinin yükselmesi ile birlikte epilepsi insidansında belirgin bir artış dikkati çekmektedir (35). İdiyopatik jeneralize epilepsiler ve kriptojen epilepsiler kadın popülasyonda daha fazla izlenirken, semptomatik lokalizasyonla ilişkili epilepsilere

erkeklerde daha sık rastlanmaktadır (36). Nöbet tiplerine bakıldığında, fokal nöbetler en sık gözlenen nöbet tipi olup, bunu JTKN'ler takip eder (28). Absans, tonik, atonik ya da miyoklonik gibi diğer nöbet tipleri görece daha azdır. Hayatın ilk 5 yılında jeneralize nöbetler fokal nöbetlere göre daha sıktır ve bir yaşından itibaren giderek azalır. Fokal epilepsiler ise ileri yaşlara kadar oldukça sabit bir insidansa sahipken, 65 yaşından sonra dramatik bir artış gösterir (28). Kırk yaş altındaki epilepsili yeni olguların ortalama %50'si parsiyel, %50'si ise jeneralize epilepsidir. Kırk yaş sonrasında parsiyel epilepsilerin dağılımı %75'lere ulaşır. Beş yaş öncesi tüm çocukların %2-5'i febril nöbet deneyimine sahiptir. Hauser ve ark.nın Rochester, Minnesota'da gerçekleştirdikleri insidans çalışmasındaki nöbetlerin, %40'ının jeneralize grupta yer aldığı ve yaşın nöbet dağılımında önemli bir değişken olduğu görülmektedir (28).

Gelişmekte olan ülkelerde fokal epilepsilerin daha yüksek oranda görülmesi, bu bölgelerde perinatal problemler ile santral sinir sistemi enfeksiyonlarının daha yüksek sıklıkta görülmesi nedeni ile şaşırtıcı değildir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda da fokal epilepsiler daha yüksek oranda bulunmuştur (37,38).

6.3. EPİLEPSİNİN ETİYOLOJİSİ

Epileptik nöbetlerin çoğu organik bir zemine dayanır. Tümör gibi beyinde yer kaplayan bir lezyon olabileceği gibi, dokusal tutulumun gösterilemeyeceği küçük bir lezyon da infantil çağda serebral biyoelektriksel aktiviteyi bozabilir. Böyle bir lezyon görüntüleme yöntemleri ile gösterilemese bile progresif bir süreç ile devam eden bir klinik sorun olarak nöbetlerin nedeni olarak ortaya çıkabilir (2). Gelişmiş ülkelerdeki çalışmaların çoğunda, hastaların % 60-70'inde spesifik bir etiyoloji tanımlanırken, gelişmekte olan ülkelerde risk faktörleri daha fazla olmasına karşın semptomatik epilepsi oranları %40 ve altında bulunmuştur. Ayrıntılı tetkiklerinin kullanılması ile birlikte, bu değerler daha da artması beklenir. Perinatal bozukluklar, mental retardasyon, serebral palsi, kafa travması, santral sinir sistemi enfeksiyonları, serebrovasküler hastalıklar, neoplastik hastalıklar, Alzheimer hastalığı, alkol ve eroin kullanımı da epilepside artmış riskle ilişkilidir (23). Gelişmiş ülkelerde serebrovasküler hastalıklar ve kafa travması en sık etiyolojik nedenler iken, gelişmekte olan ülkelerde santral sinir sistemi enfeksiyonları ilk sırayı alır (27).

6.4. EPİLEPSİ İLE İLGİLİ TOPLUMSAL SORUNLAR

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalar sonrasında aktif epilepsili hastaların %55-76'sının AEİ almadıklarının tespit edilmesi, dikkati çeken ve çok anlamlı bir bulgudur (39).

Epilepside tedavi açığı %60-98 arasında değişmektedir (40). AEİ kullanımının bu denli düşük oluşunun altında yatan nedenler aşikar olmamakla birlikte ekonomik sebepler ile yanlış inanışların rolünün olduğu düşünülmektedir. Hekimlerin epileptik nöbeti tanıyamamaları, sağlık hizmetlerinin yeterince iyi ve organize olmaması, hastaların tedaviye uymamaları ve etkin tedavi edici ilaçların olmayışı tedavi açığının genel nedenleri olarak görünmektedir. Epilepsi, aslında tedavi edilebilir bir hastalıktır ve tedavi maliyeti birçok hastalığa oranla düşüktür. Buna rağmen dünyada ortalama 100 milyon epileptik hastanın yaklaşık olarak 35 milyonu tedavi almamaktadır.

6.5. EPİLEPSİDE PROGNOZ

Epileptik nöbetler, farklı etioloji ve klinik tablolarla ortaya çıktığı için prognoz her nöbet tipine göre değişmektedir (41). İlk nöbet sonrası nöbetin tekrarlama riski %27-81 arasında değişmektedir. Hastaların %60'ı ilk nöbet sonrası 6 ay içerisinde ikinci nöbetlerini geçirirler (42). İlk nöbet sonrası tekrarlama riski ilk haftalarda-aylarda ve yılda yüksek olup, zaman içerisinde giderek azalır. Risk, önceden nörolojik defisiti olan ve mental retarde kişilerde daha yüksektir. İleri yaş, fokal epilepsi, beyinde yapısal hasar olması ve EEG'de spesifik anormallik, riski arttıran nedenlerdendir. Bunların aksine nöbetlerin genç yaşta başlaması ve jeneralize olması, normal nörolojik muayene, idiyopatik ya da kriptojenik epilepsi olması iyi prognozu gösterir (43). Nöbetlerin kontrol altına alınmasından önceki aktif epilepsi süresi de remisyonun önemli bir göstergesidir (43). Tedavi edilmemiş epilepsilerin doğal seyri net bilinmemekle birlikte gelişmemiş ülkelerin kırsal kesimlerinde yapılmış bir çalışmada, tedavisiz epilepsi hastalarında uzun süreli remisyon %45 bulunmuştur (44). Epilepsi tanısı sonrası 4 yıl boyunca nöbetler kontrol altına alınamamışsa bundan sonra remisyona girme şansı sadece %10'dur. AEİ kesimi sonrasında nöbet tekrarlama riski %11-41 arasında değişkenlik göstermektedir; yani hastaların 1/3'ünde nüks görülmektedir (45).

6.6. EPİLEPSİDE MORTALİTE

Epileptiklerde ölüm riski genel topluma göre daha yüksektir; ancak mortalite ile ilgili yapılmış olan toplum temelli çok az çalışma vardır (46). Bu çalışmaların hemen hepsi gelişmiş ülkelerde yapılmıştır ve epilepsi ile birlikte olan yaşam boyu mortalitenin genel popülasyondan 2-3 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir (13). Gelişmekte olan ülkelerde ise insidans çalışmalarının, ölümün belgelenememesi ve otopsi çalışmalarının az olması nedeni ile yeterince yapılamamasından dolayı bu konuda çok az bilgi vardır.

Hastalarda ölüm nedenleri epilepsiden bağımsız, altta yatan sebebe ya da tedaviye bağlı olabileceği gibi, doğrudan status epileptikus, EAKÖ ya da dolaylı olarak nöbet esnasındaki kazalara ya da boğulmaya bağlı olabilir (15). Epileptik kişilerde psikiyatrik komorbiditenin sık olması, artmış intihar riski ve mortalite ile ilişkilidir. Mortalite araştırmalarında, çoğunlukla idiyopatik ve kriptojen epilepsilerdeki ölüm olaylarına göre sınıflandırmaya gidilir. İdiyopatik epilepsi olguları kriptojen epilepsili olgularla karşılaştırıldığında mortalite oranları daha düşüktür (47). Nörolojik sekeli olan ve olmayan epilepsili çocuklarda yapılan bir çalışmada, 12 yıllık takip sonrasında, sekeli olmayan çocuklarda %2.5, sekeli olan çocuklarda ise %11 oranında daha yüksek mortalite gözlenmiştir (47). Nöbet esnasında kaza ya da hasar riski semptomatik epilepsilerde idiyopatik ve kriptojenik epilepsiye göre daha yüksektir. Çalışmaların çoğunda epilepsili erkeklerde kadınlara göre mortalite daha yüksek olarak bildirilmektedir (48). Ancak cinsiyete bağlı farklılığı belirleyebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Mortalite oranlarına karar vermede hastanın takip süresi önemlidir. Rochester çalışmasında teşhis sonrası ilk 10 yılda mortalite oranı en yüksektir ve zamanla azalır. İngiltere’de “National General Practice Study of Epilepsy” çalışmasında ise, teşhis sonrası ilk 4 yılda ve özellikle de ilk yılda yüksek bulunmuştur (49). Akut semptomatik nöbetleri takiben ortaya çıkan mortalite hakkında çok az bilgi vardır. Bordeaux’da yapılan bir çalışmada, akut semptomatik nöbetleri takiben ilk yılda mortalitenin arttığı saptanmıştır (50). İlk 30 gün içerisindeki ölümlerde serebrovasküler olaylar ve anoksik ensefalopati esas nedenler olarak göze çarpmaktayken, metabolik nedenler diğer önemli bir risk faktörüdür.

Rochester çalışmasında idiyopatik JTKN’de mortalite oranlarında anlamlı yükseklik saptanmasına rağmen tüm çalışmalar bunu desteklememektedir (51). Bu çalışmada, lokalizasyon ile ilişkili semptomatik epilepsili bireyler arasında ani ölümlerin daha sık görüldüğü rapor edilmiştir, ancak bunu destekleyen ve desteklemeyen görüşler de bildirilmektedir (51).

Nöbetlerle ilişkili ölümler; status epileptikus sırasında, nöbet nedeni ile ortaya çıkan kazalarda, ya da nöbet nedeni suda boğulmalarda ve EAKÖ şeklinde görülür. Status epileptikustaki ölümlerin çoğu altta yatan etiyolojik neden ile ilişkilidir. Hem genç, hem de yaşlılarda mortalite ve morbidite oranları %7-46 oranında artar (52). Bazen tek bir nöbet bile ciddi aspirasyona ve buna bağlı ölümlere yol açabilir. Nöbetlerle ilişkili ölümlerin %24-67’sinden EAKÖ sorumlu görülmektedir ve kronik epilepsili hastalarda nöbetlerle ilişkili mortalitenin en sık görülen nedenidir (17).

EAKÖ tanısını koymadan önce kardiyak iskemi, pulmoner emboli ya da serebral hemoraji gibi ölümün diğer nedenleri dışlanmalıdır. Tanı, genellikle postmortem incelemeyi gerektirir. Kardiyak olayların EAKÖ'nün nedeni olarak hipotez olarak ortaya atıldığı ilk yayınlar 1950'li yıllarda anjina ve sinüs arresti üzerine yapılmıştır (53,54). 1970'lerde ise epilepsi ile tetiklenen kardiyak bozuklukların bildiriminde artış olmuştur.

Günümüzde çalışmaların çoğunda EAKÖ kesin, olası ve muhtemel EAKÖ olarak sınıflandırılmaktadır.

***Kesin EAKÖ;** hastada epilepsinin varlığı, ölümün ani ve beklenilmeyen bir şekilde olması, status epileptikusa bağlı olmaması (yaşamı tehdit eden bir durumdan dolayı değil), ve otopsi de dahil olmak üzere tüm araştırmalara rağmen ölümün nedeninin açıklanamaması şeklinde tanımlanır.

***Olası EAKÖ;** epilepsinin varlığı, ölümün ani ve beklenilmeyen bir şekilde olması, status epileptikusa bağlı olmaması, fakat otopsi yapılamaması nedeni ile bilgilerin yetersiz olması ve ölümün alternatif bir açıklamasının olmamasıdır.

***Muhtemel EAKÖ;** epilepsinin varlığı, ani beklenmedik bir şekilde olması; ancak ölümün alternatif bir açıklamasının bulunduğu tablodur. Epilepsili bir şahısta eğer ölümün nedeni anlaşılammışsa EAKÖ akla gelmelidir.

Epilepsili kişilerdeki ani, beklenmedik ölümler epilepsideki ölümlerin %2-17'sini oluşturmakta olup yıllık insidansının 1/1000 ile 0,35/1000 arasında olduğuna inanılmaktadır (18,19). Ancak dirençli nöbetleri olan epilepsi cerrahisi adaylarının, vagal sinir stimülasyonu yapılanların, yeni ilaç çalışmalarına alınan hastaların dahil edildiği özel gruplarda bu oran daha yüksek olup yılda 2-6/1000 olarak bildirilmektedir (21). Başarılı bir epilepsi cerrahisi sonrasında nöbetleri kontrol altına alınan hastaların mortalite oranlarının da azalacağı düşünülmektedir. Hennesy ve ark. sağ meziyal temporal skleroz nedeni ile opere edilen hastalarda sola göre daha kötü mortalite oranları olduğunu bildirmişlerdir (55).

EAKÖ, herhangi bir yaşta görülebilirse de çalışmaların çoğunda 25-40 yaşları arasında gözlemlendiği bildirilmiştir (19). 15-45 yaşları arasındaki epilepsililerde, epilepsiden dolayı ölümlerin %8,6'sını oluşturmaktadır (19). En yüksek insidans ciddi kronik epilepsili hastalarda görülmektedir. Çocuklarda EAKÖ riski 1/10000/yıl olarak ifade edilmektedir. Mental retarde ve serebral palsili çocuklarda mortalite daha yüksek olmakla birlikte bu daha çok nörolojik sekellere bağlı komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır (56).

EAKÖ'te ölümlerin çoğunun, nöbet sırasında ya da nöbetten çok kısa bir süre sonra geliştiği konusunda geniş bir görüş birliği vardır. Risk, nöbeti olanlarda remisyonadaki

hastalara göre 23 kat daha fazladır. Her ne kadar EAKÖ epilepsinin herhangi bir tipine spesifik olmasa da, hastaların %90'ından fazlasında primer ya da sekonder JTKN öyküsü vardır (21,57-59). Kompleks parsiyel ya da parsiyel nöbetleri takiben geliştiği şeklinde bilgiler de bulunmaktadır. Miyoklonik nöbetlerde de mortalite riski yüksek olmakla birlikte absans nöbetli hastalara benzer şekilde EAKÖ gözlenmemiştir.

Yapılan kontrollü çalışmalarda, AEİ kullanımı da EAKÖ için önemli risk faktörü olarak gösterilmektedir (21). Tenis ve ark. epileptik hastaları kontrol grupları ile karşılaştırdıklarında, her bir AEİ'nin eklenmesi ile riskin 1.7 kat arttığını bildirmişlerdir (60). Buna karşın, politerapi ve EAKÖ arasında ilişkinin kurulamadığı çalışmalar da vardır (21,58,61). Lip ve Brodie, AEİ tedavisi azaltılan ya da kesilen hastalarda da EAKÖ riskinin arttığını bildirmişlerdir (20,58,61). İlginç olarak hiç AEİ kullanmamış hastalarda da ani ölüm riski anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (57). Bu durum, AEİ tedavisi ile epilepsideki ani ölümler arasındaki ilişkinin karmaşıklığını göstermekte ve daha önce neden çelişkili sonuçlara varıldığı konusuna da açıklık getirmektedir.

Bunun yanında tedaviye uyumsuzluk da artmış riskle birlikte EAKÖ'lü olguların %25'inde AEİ tedavisine uyumsuzluk tespit edilmiştir (20). Postmortem değerlendirmede EAKÖ'lü olguların çoğunda antikonvülzan ilaç düzeyinin 'subterapötik' sınırlarda olduğu saptanmıştır. KBM kan düzeyinin özellikle plazmada 40 mmol/l üzerine çıkmasıyla olası aritmi oluşturucu yan etkisinin mortalite ile ilişkisi üzerinde durulmuş olsa da bu konuda da farklı görüşler ileri sürülmektedir (21,62).

EAKÖ'de rol oynadığı varsayılan mekanizmalar, nöbet deşarjları ile uyarılan, OSS yolu ile aktive olan kardiyak aritmi, solunum arresti, nörojenik pulmoner ödem ve asfiksidir (18). Presentral operkulumun elektriksel uyarılması epileptik hastalarda apne oluştururken, insular kortekse zarar veren etkenler de serebral ani ölüme yol açıyor gibi görünmektedir (63). İnsular korteksin, insan ve hayvanlarda kardiyovasküler işlevleri etkilediğine dair belirgin deliller olmasına karşın, iktal aritmiler ve epilepsideki ani ölümler üzerine olan etkileri daha az bilinmektedir (64). Bunun nedeni, çok az hastada girişimsel EEG monitorizasyonu sırasında insulanın incelenebilmiş olması olabilir. Bu bağlamda, insula kaynaklı 'nokturnal hiperomotor nöbetleri' olan üç hastadan birinde EAKÖ görülmüş olması ilginçtir. Hayvanlarda EAKÖ'nün etiyopatogeneze yönelik çalışmalara bakacak olursak, ratlarda fetal kardiyak aritminin ortaya çıkmasına neden olan muhtemel etiyolojik nedenin endojen antikonvülzan olan melatoninin süpresyonu olduğu savunulmaktadır (66). Yine ratlarla yapılan başka bir çalışmada KHD'deki bir değişikliğin aritmiye neden olarak ölümcül kardiyak komplikasyonlara yol açtığı bildirilmiştir (67). Bu farklılıklar kalbin

santral sinir sistemi modülasyonunun EAKÖ'yü açıklayabileceği görüşünü desteklemektedir (68). Koyunlarda yapılan bir çalışmada indüklenmiş status epileptikus geliştirilmesi ile bazı hayvanların aniden öldüğü, hiçbirisinde aritmi tespit edilmediği; ancak ölen grupta hipoventilasyonun olduğu bildirilmiştir. Bu modelde de santral hipoventilasyonun EAKÖ etiolojisinde rol oynadığı belirtilmiştir (69). 2003 yılında kardiyak aritmi, nörojenik pulmoner ödem ve santral apneye neden olan beyin sapı solunumsal merkezlerinin 'postiktal supresyonunun' EAKÖ'nün etiopatogenezinde rol aldığı belirtilmiştir (70). Normal şartlarda uykuda havayolunun bloke olması ile hipoksi ya da hiperkapni ortaya çıkar, beyinsapı otonom refleksleri tetiklenir ve havayolunu genişler, solunum derinleşir, frekansı artar. Bu reflekslerin postiktal depresyonu artmış hipoksiye yol açar. Deprese olmuş nörolojik ve respiratuvar fonksiyon kaskadı ölümcüldür. Havayolunun kısmen sekresyonlarla ya da baş pozisyonu ile tıkanması halinde buna eşlik eden motor fonksiyonların ve respiratuvar reflekslerin baskılanması ölümcül olabilir. Bu doğrultuda pozisyon ve respiratuvar stimülasyonun, bazı hastalarda ölümü engellediği savunulmaktadır. Çalışmalar santral apnenin EAKÖ'nün nedeni olabileceği üzerinde yoğunlaşmaktadır. Pulmoner ödem, artmış sempatik aktivasyon ve pulmoner vasküler basınç sonucu ortaya çıkar, pulmoner vazokonstriksiyon ve sol atriyal basınçta artışa neden olur. Status epileptikus ise tekrarlayan nöbetler, pulmoner fonksiyonu 72 saate dek değiştirerek pulmoner ödeme neden olabilir. EAKÖ gözlenen hastalarda, uyku sırasındaki nöbetler daha sık olup, iktal kalp hızlarındaki bu fark, uykuda oluşan nöbetlerde daha da belirgindir (71). Nöbetler esnasında hayatı tehdit eden kardiyak aritmiler de saptanmaktadır ve çoğunlukla bradiaritmi şeklindedir. Mortal seyreden vakalarda yapılan çalışmalar ise solunum yollarında alveolar hemoraji olduğunu göstermiştir.

2008'in sonlarına doğru ise, santral-periferik otonomik sinir sistemi ile kardiyopulmoner sistem arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (72). Ancak hala ölümün gerçek nedeninin anlaşılammış olması ve hangi hastanın epilepsisinin EAKÖ için risk oluşturduğunun net olmaması nedeni ile EAKÖ'de risk faktörlerinin belirlenmesi ve ona uygun bir yol izlenmesi gereklidir. Kardiyak olayların bazen nöbetten önce ortaya çıkması ise daha da ilgi çekicidir.

6.7. EPİLEPSİLERİN SINIFLANDIRILMASI

Onsekizinci yüzyılda araştırmacılar epileptik bir hastanın farklı tiplerde nöbetlerinin olabileceğini gözlemlemişlerdir. 1930'da Hans Berger'in öncülüğünde EEG'nin epileptik sendromların tanısında güvenilir bir tanı aracı olarak kullanılmaya başlanmasının ardından,

görüntüleme teknikleri, moleküler biyoloji ve genetik alanlarındaki yeni gelişmeler sayesinde, ilk kez 1964 yılında epileptik sendromların sınıflandırılma çalışmaları başlamıştır.

Bugün için uluslararası olarak kabul edilen iki sınıflandırma vardır. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE, International League Against Epilepsy) 1969 yılında bir sınıflandırma yapmış ve 1981 yılında bu sınıflandırmayı yeniden düzenleyerek yayınlamıştır. Bu sınıflandırmaya göre nöbetler; parsiyel, jeneralize ve sınıflandırılmayan nöbetler şeklinde klasifiye edilmiştir (73) (Tablo 1).

* **Jeneralize nöbet;** başlangıçtan itibaren simetrik ve senkron olarak tüm korteksi tutan nöbetlere denir.

* **Parsiyel nöbet;** korteksin sınırlı bir alanından kaynaklanan nöbetlerdir. Basit ve kompleks parsiyel nöbet arasındaki fark, kompleks parsiyel nöbette bilincin kapalı olmasıdır.

Tablo I. ILAE tarafından bildirilen Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması (ILAE 1981)

1-Parsiyel nöbetler (fokal başlangıçlı nöbetler)

A- Basit parsiyel nöbetler (bilinçte bozulma yok)

- a) Motor belirtilerle
- b) Somatosensoriyal ya da özel belirtilerle
- c) Otonomik belirti ve bulgularla
- d) Psşik bulgularla

B- Kompleks parsiyel nöbetler (bilinçte bozulma ile birlikte)

- a) Basit parsiyel olarak başlayanlar
 - otomatizma olmaksızın
 - otomatizma ile
- b) Başlangıçtan itibaren bilincin bozulması ile
 - otomatizma olmaksızın sadece bilinçte bozulma ile
 - otomatizma ile

C- Parsiyel başlayıp sekonder jeneralize olan nöbetler

2- Jeneralize nöbetler

- a) Absans nöbetler
- b) Miyoklonik nöbetler
- c) Klonik nöbetler
- d) Tonik nöbetler

e) Tonik klonik nöbetler

f) Atonik (astatik) nöbetler

3- Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

Lateralizasyon ve lokalizasyonun belirlenmesinde kıymetli olan iktal bulgular hakkında ipucu olmaması, anatomik olarak altta yatan nedenler ve patofizyolojik mekanizmalardan çok, bilinç durumunun gereğinden fazla ön planda tutulması 1981 sınıflamasının sınırlayıcı yanlarından biridir. Bunun üzerine ILAE 1989'da epilepsi ve epilepsi sendromlarının uluslararası sınıflandırılmasını önermiştir. Bu sınıflama epilepsinin temel belirtisi olan nöbetlerden başka birçok unsuru da içermektedir. Bu unsurlar; nöbetlerin tipi, etyolojisi, anatomisi, ortaya çıkarıcı etmenler, başlangıç yaşı, şiddeti, süreğenliği, günlük ritmi ve bazen prognozudur (74) (tablo 2).

***Jeneralize epilepsi;** başlangıçtaki klinik ve EEG değişikliklerinin her iki beyin hemisferini birden tuttuğu jeneralize nöbetlerle seyreden epilepsilerdir.

***Lokalizasyonla ilişkili epilepsi;** nöbet semiyolojisinin veya inceleme bulgularının lokalize bir kaynağı gösterdiği parsiyel nöbetlerle seyreden epilepsilerdir.

*Hastanın bir arada veya ardı ardına hem fokal, hem de jeneralize nöbetleriyle birlikte EEG bulgularının olduğu duruma **fokal ya da jeneralize olduğu belirsiz epilepsiler** denir.

***İdiyopatik epilepsi;** kalıtsal yatkınlık dışında var olan inceleme yöntemleri ile gösterilebilen altta yatan patolojinin olmadığı epilepsi olarak kabul edilir.

***Semptomatik epilepsi;** tekrarlayan epileptik nöbetlere neden olan yapısal veya biyokimyasal patolojilerin bulunduğu epilepsilere denir.

***Kriptojenik epilepsi;** semptomatik olduğu düşünüldüğü halde sebebi bulunamayan epilepsilerdir.

Tablo 2. ILAE tarafından bildirilen Epilepsi ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması (ILAE 1989)

1. Lokalizasyon ile ilişkili (fokal, lokal, parsiyel)

1.1. İdiyopatik (primer olarak)

- Sentrotemporal dikenli iyi huylu çocukluk çağı epilepsisi
- Oksipital paroksizimli çocukluk çağı epilepsisi
- Primer okuma epilepsisi

1.2. Semptomatik (sekonder olarak)

- Temporal lob epilepsisi (TLE)

- Frontal lob epilepsisi (FLE)
- Parietal lob epilepsisi
- Oksipital lob epilepsisi
- Çocukluk çağı 'kronik progresif epilepsi parsiyalis contiunue' (Kojewnikow sendromu)
- Spesifik provakasyon yöntemleri ile oluşan nöbetler ile karakterize sendromlar

1.3. Kriptojenik

2. Jeneralize Epilepsiler ve Sendromlar

2.1. İdiyopatik (primer olarak)

- Benign neonatal familyal konvülziyonlar
- Benign neonatal konvülziyonlar
- İnfantların benign miyoklonik epilepsisi
- Çocukluk çağının absans epilepsisi (piknolepsi)
- Juvenil absans epilepsi
- Juvenil miyoklonik epilepsi
- Uyanıklıkta grand mal nöbetlerle birlikte olan epilepsi
- Diğer idiyopatik jeneralize epilepsiler
- Spesifik aktivasyon yöntemlerinin provoke ettiği epilepsiler

2.2. Kriptojenik ya da semptomatik

- West sendromu (infantil spazm)
- Lennox-Gastaut sendromu
- Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi
- Miyoklonik absanslı epilepsi

2.3. Semptomatik (sekonder olarak)

2.3.1. Spesifik olmayan nedenler

- Erken miyoklonik ensefalopati
- 'Süpresyon burst' ile birlikte erken infantil epileptik ensefalopati
- Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

2.3.2. Spesifik sendromlar

3. Fokal veya Jeneralize Oldukları Belirlenemeyen Epilepsiler

3.1. Jeneralize ve fokal konvülziyonlu epilepsiler

- Yenidoğan konvülziyonları
- Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi
- Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken dalgalı epilepsi

- Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner Sendromu)
- Diğer belirlenemeyen epilepsiler

3.2. Jeneralize veya fokal konvülsiyon özelliği belirlenemeyen epilepsiler

- Jeneralize tonik klonik nöbetleri olan; ancak klinik ve EEG bulguları jeneralize ya da fokal epilepsi ayrımında kesin bilgi vermeyen tüm olgular (uykuda jeneralize tonik klonik nöbet gibi) bu gruba girer.

4. Özel Sendromlar

4.1. Duruma bağlı nöbetler (Gelegenheitsanfaelle)

- Febril konvülsiyonlar
- İzole nöbet veya izole status epileptikus
- Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler

Nöbet fenomeninin anatomik temellerinin anlaşılması, video EEG'nin yaygın kullanımı ve radyolojik yöntemlerin ilerlemesi ile 1981'de yapılan sınıflandırma yetersiz hale gelmiştir. 1998'de Lüders ve ark. tarafından önerilen semiyolojik nöbet sınıflaması bu boşluğu doldurmaya yöneliktir; ancak yaygın kullanımı için kesin bir uzlaşa sağlanamamıştır (75). 2001 yılında Dr. Engel tarafından hem epileptik nöbetleri, hem de epilepsileri içeren son sınıflama önerisi ILAE'nin internet sayfası aracılığıyla eleştiriye açılmıştır ve gelen eleştiriler doğrultusunda ILAE'nin 1989 sınıflamasının kullanılmasına devam edilmesine karar verildiği bildirilmiştir (76).

6.8. KOMPLEKS PARSİYEL EPİLEPSİLER

Kompleks parsiyel nöbet (KPN) deyimi ilk kez ILAE tarafından 1981'de kabul edilen "epileptik nöbetlerin klinik ve elektrografik sınıflaması"nda tanımlanmıştır ve jeneralize tonik klonik aktivite olmaksızın bilinç bozukluğu ile birlikte olan fokal başlangıçlı nöbetleri tanımlar (73). Temel özellikleri farkındalığın kısmen ya da tamamen kaybı ve geçirilen olaya ilişkin amnezi olmasıdır. Etkilenmiş farkındalık, motor veya sözel çıktıdaki geçici duraklamadan ya da korunmuş bilince rağmen sözel iletişimdeki bozukluktan ayırt edilebilmelidir.

KPN'lerin çoğu temporal lobdan kaynaklanmaktadır. Epilepsi monitörizasyon ünitelerindeki çalışmalar, KPN'lerin %10-30'unun ekstraparal lob kaynaklı olduğunu, geri kalanların ise temporal lob orjinli olduğunu göstermektedir (77). Ekstraparal nöbetler ise en sık frontal lobdan kaynaklanır, fakat parietal ve oksipital lobdan da başlayabilmektedir.

KPN'ler, nöbet sırasında baskın olan özelliklerine göre 4 alt grupta incelenebilirler. Bunlar;

1. Dialeptik Nöbet: Anlamsız boş bakma, donakalma, dalma anlamlarına gelen Yunan alfabesindeki “dialepin” kelimesinden türetilmiştir. Boş bakma, dalma ve iletişimsizliğin temel olduğu nöbet tipidir.

2. Hipomotor nöbet: Nöbet esnasındaki aktivitenin az olduğu; ancak bilinç kaybının değerlendirilemediği nöbetleri tanımlamak için kullanılır.

3. Otomotor nöbet: Bilinç kaybının eşlik ettiği, ağız çevresinde ve distal ekstremitelerde kaslarında otomatizmalarla karakterize nöbetleri tanımlamak için kullanılır. Oroalimenter otomatizmalar gibi el otomatizmaları da meziyal temporal nöbet başlangıcını gösterirler. Ancak bu nöbetlere, nadiren de olsa bilinç kaybının eşlik etmeyeceği unutulmamalıdır.

4. Hipermotor nöbet: Proksimal ekstremitelerde kaslarında gözlenen daha geniş amplitüdü, amaçsız, kontrolsüz, hırçın görünümlü ‘stereotipik otomatizmalarla’ nitelenen nöbetleri tanımlamak için kullanılır.

Otomatizmaların eşlik ettiği KPN'ler Hipokrat, Galen ve Aretus döneminden beri bilinmekle birlikte ilk kez Hughlings Jackson bu nöbetlerin temporal lobdan kaynaklandığını öne sürerek nöbetleri “unsinat nöbet” olarak adlandırmıştır (78). KPN'lerin aura, bilinç bozukluğu ve otomatizmalar olmak üzere üç ‘komponenti’ vardır.

Aura; temporal lobdan kaynaklanan nöbetlerde %20-93, frontal lobdan kaynaklanan nöbetlerde %50-67 oranında görülmektedir. Otonomik ve psişik auraların sağ temporal lobdan, kompleks entellektüel auraların sol temporal lobdan, yaşantısal deneyimsel ve görsel duysal auraların temporal lobdan, somatosensoryel auraların parietal ve frontal loblardan, görsel auraların oksipital lobdan kaynaklandığı bilinmektedir .

Bilinç kaybı; nöbet sırasındaki, öncesindeki ve sonrasındaki olaylara karşı değişen sürelerde amnezinin eşlik ettiği cevapsızlık durumu olarak tanımlanabilir. Hastanın nöbet sırasında görsel ve işitsel uyarılara yanıtı, lisan fonksiyonları ve praksi testi edilir. Otomatizmalar sırasında cevaplılığın korunduğu nöbetler dominant olmayan hemisferden kaynaklanmaktadır. Hastalar nöbet geçirdiklerinin farkında değildirler ve nöbet sırasında ya da hemen öncesindeki olayları hatırlayamazlar. Postiktal amnezi olasılıkla bilateral hipokampal fonksiyon bozukluğuna bağlıdır. Ayrıca temporal lob nöbetlerinde iktal deşarj, amigdala ve anterior hipoakampusa sınırlı kalır, karşı hemisfer temporal ya da frontal loba yayılım göstermezse bilinç kaybı olmaz.

Otomatizma; nöbet sırasındaki stereotipik hareketleri tanımlamak için kullanılır. İktal deşarj sırasında spesifik beyin bölgelerinin aktivasyonu ile ortaya çıktığı kabul

edilmektedir. Genellikle bilinç kaybı ve amnezi ile birlikte görülmekle beraber, sağ TLE’li hastaların %10’unda bilincin korunduğu otomatizmalı nöbetlerin görüldüğü; buna karşın sol TLE’li hiçbir hastada bu tip nöbetlerin gözlenmediği bildirilmiştir. Otomatizmalar sadece temporal lobdan kaynaklanan KPN’de değil, frontal lobdan kaynaklanan, parietal ve oksipital loblardan kaynaklanıp temporal loba yayılan, nöbetin uzun sürdüğü durumlarda tipik ve atipik absans nöbetlerde de görülebilir.

‘Oroalimenter otomatizmalar’ ağız, dil, dudaklar ve çenede görülen, tekrarlayıcı emme, çiğneme, yutkunma, yalanma gibi ‘stereotipik’ hareketlerdir. Amigdalanın elektriksel uyarımı ile de elde edilebilirler. El otomatizmaları ise, tek tek ya da her iki elde hızlı, tekrarlayıcı tarzda parmaklarda para sayma, ovuşturma ya da etraftaki eşyaları bilinçsizce çekiştirme, arama, yoklama gibi stereotipik hareketlerle karakterizedir. Tek taraflı el otomatizmaları karşı elde de distonik postürle birlikteyse çok değerli lateralizasyon bilgisi verir. İktal deşarj daima otomatizmanın olduğu elin aynı, distonik postür gelişen elin karşı tarafındadır. Oroalimenter otomatizmalar gibi el otomatizmaları da meziyal temporal nöbet başlangıcını gösterirler.

Spesifik otomatizmalardan bahsedecek olursak; tek taraflı göz kırpma ‘ipsilateral’ odağı gösterirken, nöbet başlangıcındaki hızlı ve zorlu göz kırpma hareketinin oksipital başlangıcı gösterdiği düşünülmektedir. Bacaklardaki pedal çevirme tarzındaki stereotipik hareketler temporal lobdan çok meziyal frontal ya da orbitofrontal lobdan kaynaklanan KPN’lerde görülür. Yüz otomatizmalarından iktal gülme sıklıkla hipotalamik hamartomlarda görülürken, iktal ağlama da nondominant temporal lob nöbetlerinde gözlenmektedir. Pelvik hareketler ya da gövde döndürme, mastürbasyon, genital bölge ile oynama gibi seksüel otomatizmalar frontal ve temporal lobdan kaynaklanan nöbetlerde görülür. İktal konuşma, nöbetin nondominant hemisferden kaynaklandığını gösteren lateralizan bir bulgu iken, disfazi dominant hemisferden kaynaklanan nöbeti işaret eder. KPN’de gözlenen otonom fenomenlerin başında iktal kusma gelir. Operküler bölgeyi tutan fokal nöbetlerde ve iyi huylu oksipital epilepsilerde de görülür. Sıklıkla sağ hemisferden ve temporal lobdan kaynaklanan nöbetlerde de gözlenir. Diğer otonom belirtiler kan basıncı yükselmesi, taşikardi, özefageal peristaltizm, gastrik motilite inhibisyonu, solunum arresti, solukluk, pilomotor ereksiyon ve midriyazistir. Bunlar sıklıkla orbitofrontal, operküler-insüler başlangıçlı nöbetlerde gözlenirler.

Asimetrik tonik ekstremite postürü (4 işareti); JTKN’nin tonik fazında bir kolun dirsekten ektansiyonda, parmaklar yumruk şeklinde sıkılmış ve el bileği fleksiyon durumunda iken, karşı kolun dirsekten fleksiyonda olduğu kolların 4 şeklini aldığı bir

postürü tanımlar. Nöbet başlangıç tarafının %70-94 kontralateralindedir (79). Burun silme ya da karıştırma, postiktal dönemde ipsilateral nöbet odağını gösterir. İktal tükürme ve gülümseme, nondominant temporal lob nöbetlerinde görülür.

Versiyon; başın ve gözlerin istem dışı olarak bir tarafa doğru tonik ya da klonik ‘zorlu dönmesine’ denir. Temporal ve frontal lob nöbetlerinde %100 oranında nöbet fokusunun kontralateralini gösteren değerli bir lateralizasyon bulgusudur. Frontal göz alanı (Brodmann’ın 6. ve 8. alanları) ve oksipital göz alanı (Brodmann’ın 19. alanı)’nın uyarılması ile elde edilir (79).

Otomatizmalı KPN’leri olan hastaların EEG’lerinde %25-33 oranında birbirinden bağımsız ya da senkron bitemporal keskin dalga aktivitesi kayıtlanır. Tek bir rutin EEG kayıtlaması interiktal dönemde %30-40 oranında normal olabilir ve aktivasyon yöntemleri ile bu oran %10 daha azalabilir. Özellikle hiperventilasyon, fokal temporal yavaşlama ya da diken dalga deşarjları ile klinik nöbeti aktive edebilir. İktal EEG’de ise izole auralar dışında %95 olguda değişiklik görülür. Meziyal frontal ya da orbitofrontal korteksten kaynaklanan frontal lob nöbetlerde (FLN) iktal aktivite saçlı deriye yansımayaabilir ya da sıklıkla kas ve hareket artefaktları nedeniyle değerlendirilemez. TLE’li hastaların %50-70’inde sfenoid elektrotta 5-7 hz frekanslı ritmik teta aktivitesi gözlenir. Bu patern gözlenen ilk iktal EEG değişikliği olabileceği gibi, delta frekansında diffüz ya da lateralize yavaşlamayı takiben de klinik nöbet başlangıcının ilk 30 saniyesinde görülebilir. Tek taraflı interiktal deşarjları olan hastalarda, iktal EEG’nin lateralizan değeri çok yüksektir.

6.9. TEMPORAL LOB EPİLEPSİLERİ

Temporal lob fizyolojik olarak iki büyük kısımdan oluşur:

- 1- limbik sistemle ilişkili meziyal temporal lob (MTL)
- 2- lateral, superior ve inferior yüzeyleri içeren neokortikal temporal lob (NKTL)

MTL’un başlıca yapıları, limbik sistemi oluşturan parahipokampal girus, unkuş, amigdala ve hipokampusdur. Parahipokampal girus, hipokampal formasyon ile fuziform girus arasındaki alandır. Ön kısmının yukarı ve aşağıya kıvrım yapmasıyla unkuşu oluşturur. Hipokampusun ön-üst kısmında ise, temporal lobun ön kısmındaki beyaz cevherin içinde, büyük nukleus gruplarını barındıran badem şeklindeki amigdala yer alır. Amigdalanın hipokampus, talamus, hipotalamus ve kokuyla ilgili yapılarla yaygın bağlantıları vardır.

Hipokampus ise temporal lobun iç kısmında yer alır ve ön tarafta unkuştan arkada forniks ve indusium griseum doğru uzanır. Baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç kısımda

incelenir. Birbirine paralel kilitlenmiş silindir şeklinde Kornu Ammonis (Ammon'un boynuzu) ve dentat girus adı verilen iki kortikal laminadan oluşur (80).

TLE en sık görülen semptomatik fokal epilepsi sendromudur (3). Basit parsiyel, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize olan tonik klonik nöbetlerin, ya da bu nöbet tiplerinin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan epilepsilerdir. 1989'daki sınıflama göz önüne alındığında, klinik ve laboratuvar bulgularına göre TLE, "lokalizasyonla ilişkili (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar" başlığı altında ve 2 alt gruba ayrılarak değerlendirilmiştir (74):

1. Mezial temporal lob epilepsisi (MTLE); mezial temporal lob yapılarından kaynaklanan epilepsi (mediobazal limbik veya rinensefalik MTLE),

2. Neokortikal temporal lob epilepsisi (NTLE) veya lateral temporal lob epilepsisi; mezial temporal lob dışında kalan yapılardan kaynaklanan epilepsidir.

Son dönemlerde, epilepsi cerrahisi ile ilgilenen merkezlerde yapılan klinik ve elektrofizyolojik çalışmaların ışığında, alt grupların da tanımlanması mümkün olmuştur. Ellibeş hasta üzerinde 'stereo elektroensefalografi' ile 187 nöbetin kaydedildiği bir çalışmada, hastalar elektrofizyolojik olarak nöbet başlangıç yerlerine göre mezial, lateral ve mezial-lateral olmak üzere 3 grupta incelenmiştir (80) (Tablo 3).

Tablo 3. TLE'nin Sınıflandırılması

*** Mezial Grubun Klinik Özellikleri:**

- Daha erken yaşta başlangıç (ortalama 9 yaş),
- Çocuklukta geçirilmiş febril konvülsiyon öyküsü,
- Hipokampal skleroz varlığı,
- Epigastrik yükselme hissi, torasik duyum, kollarda yükselen sıcaklık hissi gibi 'viseral' duysal belirtilerle ya da korku, rüya hali ile başlama,
- 1 dakikadan daha uzun süren nöbet,
- İletişim kaybının geç olması,
- 'Oroalimenter' ve üst ekstremitelerde otomatizmalarının daha geç ortaya çıkmasıdır.

*** Lateral Grubun Klinik Özellikleri:**

- Neokortikal temporal lob nöbetidir ve daha geç yaşta başlar (ortalama 14 yaş).
- Başlangıçta duysal illüzyon, halüsinasyon (daha çok işitsel), 'deja vu', depersonalizasyon,
- Başlangıçta iletişim kaybı,

- Nöbetlerin daha kısa süreli olması,
- Daha sık sekonder jeneralizasyon görülmesidir.

*** Meziyal- Lateral Grubun Klinik Özellikleri:**

- Nöbetin ‘viseral’ duysal belirtilerle başlaması (mezial gruptan daha az oranda),
- Nöbetlerin daha uzun sürmesi,
- İletişimin erken kaybı,
- Oroalimenter, verbal ve vokal otomatizmaların erken görülmesidir.

Bu çalışmada benzer klinik bulgular olması nedeni ile, hipokampal sklerozdan (HS) bağımsız MTL lezyonlarının ‘meziyo-lateral’ nöbetlerle kendini gösterebileceği, epileptojenik odağın da lezyondan daha geniş bir alana yayılıp, limbik ve neokortikal alanları tutabileceği anlaşılmıştır. ‘Meziyo-lateral’ nöbetlerin varlığında sınırlı bir eksizyon yerine geniş bir temporal rezeksiyon yapılması daha anlamlıdır.

Etiyolojik faktörler göz önüne alındığında ise temporal lob kaynaklı 3 tip epilepsiden söz edilebilir:

- 1) Temporal lob dışında ya da MTL’un çok uzağında yerleşmiş olan, epileptik aktivitenin hızla yayılması ile mezial bölgeye ait klinik özellikler gösteren nöbetlerle seyreden epilepsiler,
- 2) MTL’un içinde ya da yakınında yerleşmiş yapısal lezyonlarla ilişkili epilepsiler (hamartom, glial tümör, arteriyovenöz malformasyon, kortikal displazi gibi),
- 3) HS ile ilişkili MTLE’lerdir.

Bunlar içerisinde etiyojide en önemli yeri HS alır. Elde edilen veriler doğrultusunda, HS ile ilişkili TLE farklı bir sendrom olarak değerlendirilmektedir (81). İlaça dirençli epilepsi nedeni ile opere olan hastaların %70’inde HS varlığının tespit edilmesi, AET’ye dirençli TLE’lerin çoğunun MTLE olduğunu düşündürmektedir.

6.9.1. MEZİYAL TEMPORAL LOB EPİLEPSİSİ

MTLE’de nöbetler genellikle 10 yaşından sonra başlar. İlk yıllarda AET’ye iyi yanıt verseler de geç çocukluk veya adölesan dönemde AET’ye yanıt bozulur ve medikal tedaviye dirençli hale gelirler. Bu hastaların büyük bir kısmında öyküde, komplike febril nöbet ya da başka tetikleyici faktörler bulunur.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri normal olan TLE’li hastalarda nöbet başlama yaşı biraz daha geç, enfeksiyon, travma, perinatal hasar, febril nöbet gibi risk faktörleri daha seyrek bulunmuş, patolojik incelemelerde de hipokampusta daha çok nöron kaybı olduğu gözlenmiştir. MTLE’nin klinik özellikleri subjektif ve objektif olarak

ikiye ayrılır. Subjektif belirtiler auralar olup hastaların %90'ından fazlasında görülürler. Bulantı, midede boşluk veya sıkışma şeklindeki epigastrik yükselme hissinin eşlik ettiği 'visseral auralar' en sık rastlanan auralardır. Auralar, basit parsiyel nöbet şeklinde ortaya çıkabilirken, KPN'in ilk bulgusu olarak da görülebilir. Amigdalanın etkilenmesi halinde korku ve anksiyete gibi emosyonel auralar gözlenebilir. Bazen de hastaların genelde tanımlamakta zorlandıkları, daha çok orta hatta belirgin olup tüm vücuda yayılabilen karıncalanma, 'deja vu', 'jamais vu', 'depersonalizasyon' ve otonom bulguların eşlik ettiği auralar gözlenebilir (74).

MTLE'nin objektif bulguları genellikle bilincin bozulmasıyla ortaya çıkar. Hareketlerde durgunlaşma, boş bakma, dalma, donakalma ile nöbetler başlayıp bu aşamada kalabilir ya da devam edip otomatizmalar eşlik edebilir. En fazla 'oroalimenter otomatizmalar' görülür ve bunlar dudak şapırdatma, çiğneme, yalanma, yutkunma, diş gıcırdatma şeklindedir (23). Elleriyle bir yerleri düzeltme, bir şeyler toplama da MTLLE'de sık görülen otomatizmalardandır. Postiktal burun silme ve öksürme MTLLE'yi düşündürmektedir. TLE'de 'Todd paralizisi', iktal ve postiktal afazi, iktal anomi, kontralateral üst ekstremitenin distonik postürü en çok lateralizan değeri olan bulgulardır (81).

MTLE'li hastaların rutin EEG'leri normal olabileceği gibi spesifik özellikler de taşıyabilir. İnteriktal EEG'de en yüksek amplitüdü ön temporal elektrotlarda olan künt dikenler, keskinler, keskin ve yavaş dalga kompleksleri tipik bulgularıdır. Bunlar genellikle tek taraflı, izole veya 1-2 saniyelik paroksizmal gruplar halinde ortaya çıkabilirken, bilateral temporal bölgelerde birbirinden bağımlı ya da bağımsız epileptiform aktivite olarak da gözlenebilirler. Uykuya dalma ve NREM evre 1-2, bu dalgaların ortaya çıkmasını kolaylaştırırken, dalgalar REM uykusunda baskılanırlar. Williamson ve ark.'nın interiktal EEG kayıtlarını inceledikleri bir çalışmada, TLE'li hastaların %90'ının EEG'lerinde paroksizmal aktivite tespit etmişlerdir (23).

İktal EEG %60 oranında normal olabilirken, başlangıçta gözlenen interiktal dikenlerin kaybolmasıyla yaygın bir düzleşme görülür. Bazen bu düzleşme postiktal dönemde gözlenen yavaşlama gibi lokalize ve lateralize de olabilir. Birçok nöbetin ilk 30 saniyesinde bazal elektrotlarda unilateral 5-7 Hz ritmik teta dalgaları gözlenirken; nöbet ilerledikçe temporal bölgede gittikçe frekansı azalan, amplitüdü artan ritmik kresendo tarzında teta aktivitesi tipik bir bulgu olarak karşımıza çıkar. Özgün iktal özellikler, MTLLE'nin diğer TLE'lerden ayırt edilmesine yardımcı olur.

HS'li MTLLE'li hastalarda tıbbi tedaviye göre cerrahi tedavinin daha üstün olduğu tartışmalıdır. Anterior temporal lobektomi ve selektif amigdalohipokampektomi cerrahi

için kullanılan başlıca yöntemlerdir. Her iki yöntemin de nöbetsiz kalma oranlarında birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir. Meziyal rezeksiyonun genişliği sıklıkla nöbetsiz kalma ile paralellik göstermiş, hipokampal formasyon yanında ön parahipokampal girusun rezeksiyonunun gerektiği de kabul edilmiştir (81).

6.9.2. LATERAL (NEOKORTİKAL) TEMPORAL LOB EPİLEPSİSİ

Klinik ve nörofizyolojik bulguları MTLE ile benzeşmeyen tüm lokalizasyonla ilişkili epilepsiler, lateral (neokortikal) lob epilepsisi kategorisinde incelenmektedir. Nöbetler hayatın üçüncü dekadı ya da sonrasında başlamakla birlikte genellikle başlangıç yaşı değişkendir. MTLE'ye göre bebeklik ve erken çocuklukta etiyolojide febril nöbetler daha az rol alsada santral sinir sistemi enfeksiyonları, kafa travması, kortikal displaziler, düşük gradeli tümörler ve doğum travmaları daha yüksek oranlardadır.

Lateral temporal neokorteks ve meziyal yapılar arasında yoğun bağlantılar olması nedeni ile, her iki bölgeden de kaynaklanan nöbetlerin klinikleri birbirine benzerdir ve ayırımı zordur. Görsel işitsel halüsinasyonlar, vertigo ve lisan ile ilgili bozukluklar lateral temporal lob tutulumu düşündürürken; otomatizmalar, kontralateral distoni, baş hareketleri, hiperventilasyon, postiktal öksürme gibi bulgular da MTLE'yi düşündürür.

Elektrofizyolojik olarak bulgular yine benzer olsa da NTLE'de bilateral iktal paternler MTLE'ye göre daha sıktır ve daha erken dönemde ortaya çıkar, ritmik aktivite de temporal yayılımdan çok hemisferik olmaktadır. Neokortikal kaynaklı nöbetleri olan bir hastada hipokampal atrofi nadirdir, eğer varsa da mutlaka 'dual patolojiden' şüphelenilmelidir. Cerrahi olarak her iki bölgenin de çıkarılması nöbetsizlik açısından önemli olacaktır.

6.10. FRONTAL LOB EPİLEPSİLERİ

Frontal lob beynin en büyük lobudur ve fokal epilepsi nöbetlerinin temporal lobdan sonra en sık kaynaklandığı bölgedir. Tedaviye dirençli fokal epilepsilerin %20-30'u bu bölgeden kaynaklanmaktadır. Hızla komşu alanlara yayılması nedeni ile birbirinden oldukça farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen FLE'lerin lokalizasyonları zor olmakta; nonepileptik nöbetler, paroksizmal hareket bozuklukları, absans nöbetleri ve parasomnilerle de karışabilmektedir.

Her ne kadar klinik özellikleri değişken olsa da FLN için genel bazı özellikler bulunmaktadır:

- * Nöbetler genellikle noktürnaldir ve kısa sürelidir.
- * Aura belirsizdir ya da yoktur.

* Postiktal konfüzyon eşlik etmez ya da kısa sürer.

* Nöbetler sık sık, kümeler halinde tekrarlar ve hızla jeneralize olurlar.

Motor korteksin bir bölgesinden başlayan epileptik aktivite, hızla komşu bölgelere yayılarak vücut bölgelerinin sırasıyla kasılmasına neden olur. Hughlings Jackson'un anısına "jacksonian nöbetler" olarak adlandırılırlar (78). Sekonder jeneralizasyon, 'dorsale' doğru motor ve premotor alanlara yayılımla daha fazla olmaktadır.

FLN'de auralar somatosensoriyal, otonom, emosyonel ve bilişsel tarzda olabilir. Başta hissedilen boşluk-elektriklenme hissi ve baş ağrısı, lateralizan değeri olmayan auralardır (82). Aydınlığın ve kontrastlanmanın artması ya da azalması şeklinde görsel semptomlar da gözlenebilir. MTLE'de sıkça tarif edilen epigastrik yükselme hissi, korku, çarpıntı ile idrar yapma isteği, seksüel hisler de görülebilir. Bazen de belirli bir hareketi yapmaya yönelik obsesif düşünceler hissedilebilir. Obsesyon tarzında auralar anterior frontal bölgeleri, koku ile ilişkili auralar posterior orbitofrontali, gustatuvar olanlar ise operkulo-insular bölgeyi düşündürür. Korku ve terör şeklinde aura olduğunda akla singulat girus gelmelidir. Salivasyon, yutma, solunum ve kalp hızında değişiklikler, renkte solma-kızarma, midriyazis şeklinde otonom belirtiler de gözlenebilir.

Kol veya bacaklarda ortaya çıkan aşırı hareketlilik, amaçsız atma, hoplama, pedal çevirme, kalça döndürme gibi hipermotor hareketlerle karakterize nöbetler FLE'yi düşündürür (82). FLN'de bilinç etkilenmesi değişkendir. Bilinç korunurken iletişim kaybolabilir, ya da bilincin bozulmuş olmasına rağmen iletişim devam edebilir (82).

FLN'ler anatomik olarak presantral, premotor ve prefrontal bölgeden kaynaklanmalarına göre 3 grupta incelenebilir. Presantral alan primer motor alan, superior, orta ve inferior frontal girusun arka kısımlarından oluşur. Bu bölgenin nöbetlerinde, ipsilateral ayakta tonik hareketler ve kontralateral bacak tutulumu görülür. Premotor alan suplemer motor alanın bulunduğu 6. alandır. Bu bölgede dominant hemisferde konuşma merkezi ve baş deviasyonundan sorumlu frontal göz alanı (8. alan) da bulunur. Suplemer motor korteks nöbetleri, başın bir tarafa dönmesine ve aynı kolda ekstansiyona neden olur (eskrimci postürü). Prerolandik alan nöbetleri, konuşma bozukluğu ve kontralateral yüzde tonik-klonik kasılmalarla birlikte tekrarlayıcı yutma hareketleri ile karşımıza çıkar. Prefrontal alan ise premotor alanın önündedir ve orbitofrontal, meziyal frontal, dorsal prefrontal korteks burada yer alır. Limbik sistemin elemanlarından biri olan singulat korteks de buradadır. Dorsolateral prefrontal korteks göz ve başın karşı tarafa zorlu versiyonuna neden olmaktadır.

FLE'de EEG, %40-60 oranında normaldir (83). Lateral FLE'de interiktal epileptiform deşarjlar, meziyal olanlara göre daha sık izlenir ancak her ikisi de her zaman epileptojenik alanla uyumlu olmayabilir (83). FLE'de vertekste izlenen fokal geçici dalgalar verteks keskinlerinden ayırt edilmelidir. İktal EEG ise hastanın hareketinden dolayı çok fazla bilgi vermemekte ve hatta %20 olguda hiç değerlendirilememektedir. Jeneralize başlangıç siktir ve özellikle meziyal FLN'de izlenir. Bu bölgenin nöbetleri santral, frontosantral yerleşimli, sıklıkla iki taraflı, yüksek amplitüdü keskin dalgaları takip eden düşük amplitüdü hızlı ritimler gösterir. Lokalize paternlere ise olguların %30-40'ında rastlanır.

Etiyolojiye bakacak olursak FLE'ler semptomatik, kriptojenik ya da idiyopatik olabilir. Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi, asetil kolinin nöronal nikotinik asit reseptörlerindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar ve nokturnal hipermotor nöbetlerle kendini gösterir.

Semptomatik FLE'de ise cerrahi bulgular doğrultusunda etiyolojide gelişimsel kortikal anomaliler, tümörler, daha az bir kısmında da vasküler malformasyonlar, Sturge Weber hastalığının anjiyomatozu, ensefalomalazik alanlar ya da iyi tanımlanmamış gliotik odaklar bulunabilir. TLE'ye göre MRG'de patoloji gösterilebilme oranı FLE'de daha düşüktür ve ince kesit MRG'de %20 oranında gösterilememektedir.

6.11. JUVENİL MİYOKLONİK EPİLEPSİ

Miyoklonus santral sinir sisteminden kaynaklanan ani, kısa süreli, istemsiz, elektrik çarpmasına benzer, fokal ya da jeneralize sızramalara neden olan baş, gövde ya da ekstremitelerde görülen kas kontraksiyonudur. Epileptik ya da nonepileptik olabilir. En iyi ayırt edici özellik, epileptik miyoklonusta sızramaya iktal EEG deşarjının eşlik etmesidir.

İdiyopatik jeneralize epilepsiler, tüm epilepsilerin %20-40'ını oluştururken, juvenil miyoklonik epilepsi (JME), idiyopatik jeneralize epilepsilerin %20-27'sini, tüm epilepsilerin ise %4-10'unu oluşturur; ancak semptomlar atlandığı ve tanı çoğunlukla geciktiği için prevalansı daha düşük bulunmaktadır (84).

JME, genetik geçişli bir epileptik sendrom olup, hastaların %50-60'ında aile öyküsü vardır. Otozomal resesif, otozomal dominant mendelyan geçiş gösteren, iki lokuslu ve multifaktöriyel geçişin tanımlandığı aileler bildirilmiştir, kalıtımı karmaşıktır (85). Genetiği ile ilgili olarak ilk ve en çok çalışılan 6. kromozomun kısa koludur. Hastaların %49'unda ailede JME, JTKN hikayesi vardır ve maternal geçiş babadan geçişe göre 5 kat daha fazladır (86). Nöbetlerin başlangıç yaşı 12-18 arasındadır; ancak 8 yaşından önce ya da 30 yaşından sonra da başlayabilir. Genellikle benign seyirlidir, ancak miyoklonik status

şeklinde uzamış nöbetler halinde ortaya çıkıyor ve bilinç kaybı eşlik ediyorsa, progresif miyoklonik sendromlar yönünden değerlendirilmelidir (74).

Miyoklonik nöbetler, bilinç değişikliğinin olmadığı tek bir atım halinde olabileceği gibi aritmik nöbetler halinde, asimetrik ya da tek taraflı da olabilir. Nadiren miyoklonik status şeklinde ortaya çıkar. Başın ya da gövdenin dönmesi biçiminde fokal özellikler de gösterebilir. Miyoklonik atımlar, sadece hastanın titreşim hissedeceği şekilde olabilirken beceriksizlik yaratacak kadar şiddetli de olabilir. Hastaların %3-5'inde miyoklonik atımlar tek başına görülebileceği gibi, %80-95'inde JTKN ile birlikte görülebilir. JME'de yılda ortalama 1-4 JTKN görülür. Uyku-uyanıklık süreçlerinden bağımsız olarak 1/3 hastada absans nöbetler JME'ye eşlik edebilir.

Klasik JME, ergenlik döneminde başlayan JTKN'ler, sabah miyoklonileri ve gün içinde nadir tekrar eden absanslar ile tanımlıdır. Hastaların %68'inde miyoklonik, %30'unda JTKN'ler ile başlangıç olur.

JME hastalarının %92'sinde nöbetleri arttıran ya da ortaya çıkaran bir faktör bulunmaktadır (85). Bunlar %83 stres, %77 uykusuzluk, %23 konsantre olmak, %20 el becerisi isteyen aktivitelerde bulunmak, %15 yanıp sönen ışıklar ya da bilgisayar oyunları, %11 toplum içinde yüksek sesle konuşmak, %11 alkol kullanımı, %7 okuma, %5 hesap yapma ve yazma, %4 müzik aleti çalma, %3 resim çizme, %1 belirli bir müzik tarzı dinleme olarak sıralanabilir (87). Nöbetleri tetikleyen nedenlerden biri olarak menstruasyon da sık karşımıza çıkmaktadır. Hastaların %77'si nöbete neden olduklarını bildikleri halde bu risk faktörlerinden uzaklaşamadıklarını bildirmişlerdir (87).

JME'de frontosantral bölgelerde diken dalga deşarjlarının daha yüksek amplitütte görülmesi ve nöbetlerin yoğun düşünce ile tetiklenmesi, frontal alanların daha fazla etkilendiğini düşündürmektedir. Manyetik rezonans spektroskopisi incelemelerinde de JME'li hastalarda, diğer hastalarla karşılaştırıldığında, özellikle prefrontal ve frontal alanlarda N-Asetilaspirtat düzeylerinde azalma gözlenmiştir (88). Bu da JME'li hastalarda nöropsikolojik testlerde frontal lob bulgularındaki bozulmayı açıklamaktadır.

JME'nin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Jeneralize sendromlar içerisinde kabul edilmiş olsa da bazı klinik ve EEG özellikleri, korteksin lokal hipereksitabilitesini desteklemektedir. Korteksteki inhibitör nöronlar arası bağların bozulması sonucu artmış motor sistem eksitabilitesi, JME'den sorumlu tutulmaktadır. Hastaların bir kısmında frontal, temporal ya da oksipital yerleşimli fokal EEG özellikleri görülebilir. Tüm epilepsiler içinde en fazla JME'de saptanan ince motor hareketler ve praksis ile nöbetlerin tetiklenmesi, rolandik alanların aktivasyonunu desteklemektedir.

JME'de zemin aktivitesi, çoğu hastada iyi gelişmiş yüksek ve değişkenlik gösteren amplitütte, özellikle frontalde belirgin alfa ritminden oluşur. Tedavi altındaki hastalarda alfa ritmi düzgün iken, nöbetleri kontrol altında olmayan hastalarda düzensiz yavaş dalgaların zemin aktivitesine karıştığı gözlenir. Sıklıkla jeneralize alfa ritmi sonrasında diken dalga deşarjları ortaya çıkar. Tedavi altında olmayan hastalarda interiktal EEG'de öncelikli bulgu jeneralize, düzensiz diken ve dalgalardır. Fotosensitivite görülebilir. Dikenlerin sayısı ile miyoklonik atımın şiddeti paralellik gösterir. Dikenlerin ortaya çıkması ile miyoklonik atımın görülmesi arası 20-50 msn sürer ve bu da kortikal miyoklonusun özelliğidir (84). Boşalmalar genel olarak 2-5 sn içinde sonlanır. Hastalarda asimetrik iktal boşalmalar ya da fokal yavaşlamalar şeklinde fokal bulgulara %15-55 oranında rastlanır.

JME'de nöbetler ömür boyu devam ederken 4. dekattan sonra azalabilir. Nöbetler hastaların %90'ında ilaç tedavisi ile kontrol altına alınırken, %15 hastada AEİ tedavisine direnç görülebilir.

Epilepsi tedavisinde genel kurallar içerisinde sayılabilen ilk JTKN sonrası tedaviye başlanmaması ve nöbet kontrolü sağlandıktan 2-3 yıl sonra ilaçların kesilmesi JME için geçerli değildir. İlk JTKN ile gelen, öyküde miyoklonilerinin olduğu öğrenilen hastaya JME tanısı konup hemen tedavi başlanmalıdır. Nöbetler kontrol altına alınmış olsa bile tedavi ömür boyu devam etmelidir.

6.12. OTONOM SİNİR SİSTEMİ

OSS kalp kası, düz kaslar ve salgı bezleri dahil, neredeyse vücuttaki her organın işlevini yöneten bir sistemdir (2). Efferent kısmı fizyolojik karakteristiklerinden çok anatomik kaynaklarına göre tanımlanan iki sistem olan sempatik (torakolomber) ve parasempatik (kraniosakral) sinir sisteminden oluşur (2). Her iki sistem de birbirlerini tamamlayacak şekilde bir denge içinde çalışarak organizmanın iç ve dış ortamdaki değişikliklere adapte olmasını sağlayarak 'visseral fonksiyonları' yerine getirirler.

Fonksiyonel açıdan sempatik ve parasempatik sistemlerin organlar üzerindeki etkileri sıklıkla birbirlerine terstir. Parasempatik sinir sistemi (PSS), vücutta enerji üretilmesi ve bu enerjinin depolanmasını sağlayan anabolik aktivitelerin harekete geçmesini sağlarken, sempatik sinir sistemi (SSS) savunma ve hücum gibi yoğun kas hareketlerine ihtiyaç duyulan durumlarda, sindirim sistemi dışındaki organların yüksek aktivitede çalışmalarını sağlar.

PSS'de hem presinaptik nöron ile postsinaptik nöron arasındaki sinapsta, hem de postsinaptik nöronla hedef organ arasındaki sinapsta açığa çıkan nörotransmitter madde asetilkolindir. SSS'de de presinaptik nöron ile postsinaptik nöron arasındaki sinapsta açığa çıkan nörotransmitter madde asetilkolindir, ancak postsinaptik nöron ile hedef organ arasında açığa çıkan nörotransmitter madde noradrenalindir. OSS'de primer nörotransmitterler asetilkolin ve noradrenalin olmakla birlikte başka nörotransmitterlerin de sinaptik iletimde rol oynadığı bilinmektedir.

PSS liflerinin presinaptik nöronları 3, 7, 9 ve 10. kranyal sinirlerde ve 2, 3, 4. sakral segmentlerdeki 'nuklei parasymphatici sacralesde' bulunurlar. Kranyal sinirlerden çıkan lifler, gözde iris ve silier kaslara, gözyaşı ve tükürük bezlerine, farinks, özafagus, gastrointestinal traktusun düz kas ve bezlerine, kalbe, karaciğere ve safra kesesine giderler. Sakral lifler ise kolonun distal kısmı ile rektumu, mesaneyi ve cinsel organları innerve ederler. Asetil kolin aracılığıyla pupillerde konstriksiyon, salgı bezlerinden salgılama, kalp hızında yavaşlama, barsak hareketlerinde artma ve sfinkter gevşemesini sağlarlar (2).

SSS'nin presinaptik nöronları ise, medulla spinalisin birinci torakal ve ikinci lomber segmentleri arasındaki 'nukleus intermediolateraliste' bulunur. Buradan çıkan lifler göze, salgı bezlerine, damar ve barsak düz kaslarına, ekstremitelere, kalbe, bronşlara ve mesaneye giderler. Eksitatör katekolaminerjik alfa adrenerjik etki, pupillerde dilatasyon, yüzeysel kan damarlarında vazokonstriksiyon, barsak hareketlerinde yavaşlama, mesane ve barsak sfinkterlerinde kasılma ile piloerektör kas kontraksiyonuna neden olur. Ter bezlerine giden lifler ise asetilkolini kullanarak kolinerjik etki ile salgıları arttırırlar. Beta adrenerjik etki ise bronşiyal düz kaslarda gevşeme ile kalp hızında artışa yol açar. Sonuç olarak PSS gastrointestinal sistemin çalışmasını hızlandırır, kalp atım hızını ve solunum sayısını yavaşlatır, periferik damarlarda vazodilatasyona yol açarken, SSS bunun tersine gastrointestinal sistemin çalışmasını yavaşlatır, kalp atım hızını ve solunum sayısını hızlandırır, periferik damarlarda vazokonstriksiyona sebep olur (2) .

6.13. SANTRAL OTONOMİK ALAN

Merkezi otonom bileşenler amigdala, anterior insula, anterior singulat korteksi içeren kortikal limbik alanlar ve posterior orbitofrontal kortekstir (89). Bu bölgeler hipotalamus, periakuaduktal gri cevher, ponsdaki parabrakial alan, nukleus traktus solitarius, ventrolateral medulla gibi santral otonomik ağların subkortikal bölgeleri ile direkt ilişkilidir (3). Otonomik fonksiyonun sirkadyen ritmi, suprakiazmatik nukleustan kaynağını alır ve hipotalamus ile beyinsapına iletilir. Retinal ganglion hücrelerinin dendritlerine

düşen ışık retinohipotalamik trakt yolu ile taşınır ve bu da sirkadyen ritmi sağlar. Otonomik akışa diğer girdiler insular korteks ve amigdaladan olmaktadır. Frontal korteks, mesane ve barsak fonksiyonlarının istemli kontrolünde rol oynarken, limbik sistem duygusal ve dürtüsel davranışlardan, hipotalamus ise vücut ısısı, beslenme, salgı fonksiyonları ve duygusal davranışlardan sorumludur (2).

Kardiyovasküler sisteme otonomik akışın kontrolü ise medulladan yapılmaktadır. Toraks ve servikaldeki damarlarda yer alan gerilmeye duyarlı mekanoreseptörler kan basıncı ve hacmi ile ilgili bilgileri glossofarengal ve vagus sinirleri aracılığıyla posterior medulladaki nukleus traktus solitariye iletirler. Buradaki eksitator nöronlar, parasempatik akışı düzenleyen vagal dorsal motor nukleusu innerve ederlerken, inhibitör nöronlar da, sempatik akışın düzenlendiği ventrolateral medullar alanlara projekte olurlar ki en önemlisi rostral ventrolateral medulladır (3).

Santral otonomik alanı oluşturan yapılar:

- * amigdalanın santral nukleusu,
- * stria terminalisin bed nukleusu,
- * anterior insula,
- * medial prefrontal korteks,
- * posterior orbitofrontal korteks,
- * anterior singulat korteksi içeren limbik alanlar,
- * hipotalamus,
- * orta beyindeki periaquoduktal gri cevher,
- * ponstaki parabrakial alan,
- * nukleus traktus solitarii,
- * ventrolateral medulla,
- * vagal dorsal nukleus,

Santral otonomik alanlar kardiyovasküler, respiratuvar, otonom, hemostaz, nöroendokrin, emosyonel ve davranışsal cevaplar ile stres yanıtının oluşmasında rol oynarlar.

6.14. OTONOMİK VE KARDİOVASKÜLER FONKSİYONLARDA NÖBETLERİN ETKİLERİ

Parsiyel ve jeneralize epilepsiler, otonomik fonksiyonları iktal, postiktal ya da interiktal dönemde parasempatik, sempatik ve adrenal medullar sistemleri etkileyerek değiştirebilir (3). Parsiyel nöbetlerde parasempatik aktivasyon ya da sempatik inhibisyon daha ağır basar ancak nöbetler SSS'yi aktive edip, kalp hızı ve kan basıncını arttırabilir. Nöbetlerin

OSS'yi etkilemesi sonucu kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu, pulmoner ödem, otonomik respiratuvar reflekslerin postiktal depresyonu EAKÖ gelişmesinde rol oynayabilir. Santral otonomik ağdan yayılan nöbetler otonomik afferentleri stimüle edebileceği gibi otonomik ekspresyonu da taklit edebilirler. Kortikal limbik bölgelerden kaynaklanan elektriksel stimulasyon ve spontan nöbetler, otonomik fonksiyonları değiştirip emosyonel ve visseral duygular uyandırabilir (90). Santral otonomik ağın iktal aktivasyonu, çoğu kez bedensel ya da visseral halüsinasyona, daha az sıklıkta da illüzyona öncülük eder. Bu duygular genellikle ağrılıdır; ama hasta tarafından lokalize edilemezler ve tanımlanamazlar. Parsiyel nöbetlerin tek bulgusunun otonomik fenomen olması halinde tanı çoğu kez gecikir ya da atlanır. Çarpıntı, taşikardi, tremor ve piloereksiyon gibi gerçek ya da halüsinatuvar otonomik fenomenler, korku tepkisinin periferik eşlikçilerini üretir ve parsiyel nöbetlerde bildirilen korku deneyiminin ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir.

Çoğu nöbette sempatik yanıtlar baskındır ve taşikardi, takipne, artmış kan basıncı, pupiller dilatasyon, diaferez ve 'flushing' görülebilir (3). Çocukluktan erişkinliğe dek, temporal ve ekstratemporal orjinli JTKN ve KPN'ler sıklıkla sempatik aktivasyona neden olur. Ancak iktal dönemde parasempatik aktivasyon ya da sempatik inhibisyon daha baskın olup, kendini artmış salivasyon, gastrik asit sekresyonu, peristaltizm, miyozis, düşük kan basıncı, azalmış kalp atım ve solunum sayısı ile gösterebilir. Sempatik ve parasempatik aktivasyonun kombinasyonu ve inhibisyonu, eş zamanlı ya da birbirini takip ederek ortaya çıkabilir. Birkaç çalışma, otonomik kardiyovasküler kontrolün hemisferik lateralizasyonunun olduğunu, sağ hemisferin sempatik tonüsü, sol hemisferin de parasempatik tonüsü öncelikle modüle ettiğini savunmaktadır (89). Epileptik hastalarda intrakarotid amobarbital çalışmalarında bu lateralizasyonun, insulanın stimulasyonu sonucu ortaya çıktığı desteklenmiştir (4). Amigdalanın aktivasyonu korkuyu tetiklemekte ve sempatik çıkışı arttırmaktadır. Ancak nöbetlerle birlikte olan korku ve sempatik aktivasyon diğer kortikal limbik alanları da kapsar. Sadece tek başına otonomik fenomen ile nöbet foküsünü lokalize ve lateralize etmek zordur. Erişkinlerde nondominant TLE, kusma, öğürme ve tükürme otomatizmasının, iktal üriner sıkışmanın en fazla nedenidir. İktal taşikardi ve EKG anormalliklerinin sağ ya da sol predominansisi çelişkilidir (5). Soğuk titreme ve piloereksiyon ise parsiyel nöbetlerin nadir semptomlarından ve en fazla sol temporal foküs ile ilişkilidir (92). Anterior singulat korteks tutulumu ile ilişkili olan piloereksiyon, nöbet foküsüyle ipsilateral olarak ortaya çıkabilir (92). Midriazis ise en sık görülen pupiller değişiklik iken miyozis ve pitoz da gözlenir.

Nöbetlerin etkileri sonucunda oluşan kardiyak otonomik değişiklikler:

* **İktal taşikardi (İT) :** KPN'lerin ve JTKN'lerin %85'inden fazlasında ortaya çıkabilir (5). İT, ritm ve repolarizasyon anormallikleri çoğunlukla jeneralize nöbetler esnasında ya da hemen sonrasında görülebilir (5).

* **İktal bradikardi (İB) :** Nöbetlerin %2'den azında ortaya çıkar, genellikle temporal ya da frontal lob orjinlidir ve erkek hastalarda 5 kat daha sık gözlenir (5). Eski kardiyak hasar risk faktörüdür ve senkopla sonuçlanabilir. Nöbete bağlı asistoli ise oldukça nadirdir (64).

İktal EKG anormallikleri jeneralize nöbetlerin %35'inde gözlenebilirken ST segment çökmesi, T dalga inversiyonu gibi ciddi değişikliklere ise nöbetlerin % 6-13'ünde rastlanır. Ciddi ritm ya da repolarizasyon anormallikleri olan hastaların nöbetleri anlamlı olarak daha uzundur. Refraktör epilepsili hastaların da yaklaşık %40'ında nöbet esnasında ya da hemen sonrasında bir ya da daha fazla ritm anormalliği gözlenmiştir. Total atriyoventriküler blok olan aritmiler, atrial fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, ventriküler prematür kompleksler ve dal blokları da nöbetler esnasında doküman edilebilir (71).

* **Respiratuar değişiklikler:** Apne, takipne, hipopne, stridor, respiratuar sekresyonlarda değişiklik ve sonuçta nörojenik pulmoner ödem oluşabilir. Kısa apnelerin çoğu KPN esnasında ortaya çıkabilirken, izole apne neonatal nöbetin nadir görülen bir tipidir. Hiperventilasyon ve postiktal öksürük MTLE'de NTLE'ye göre daha sıktır.

* **Gastrointestinal değişiklikler:** Abdominal bölgeye lokalize visseral auralar parsiyel epilepsinin en sık semptomları arasındadır. Erişkinlerde nadiren görülen iktal kusma sıklıkla erken başlangıçlı benign oksipital epilepsi ile ilişkilidir.

Ayrıca sıcaklık, soğukluk ya da huzursuzluk hissi ile birlikte olan flashing, solukluk, terleme ve piloereksiyon gibi kütanöz belirtiler de görülebilir. Çoğunlukla simetrik ve bilateral olan nöbet foküsü ile ipsilateral ya da kontralateral olan pupil değişiklikleri de gözlenebilir. Kadınlarda daha sık rastlanan seksüel hisler, orgazm hissi, daha çok sağ fokus ile ilişkilidir. Üriner inkontinans ile birlikte OSS'nin aktivasyonun da değişebildiği bilinmektedir. JTKN'nin klonik fazının sonunda mesane dolu iken, sfinkter kaslarının gevşemesi ile görülür. Bazen absans ya da parsiyel nöbetlerde de artmış intraveziküler basınç ve miksiyon refleksinin kortikal inhibisyonu sonucu da gözlenebilmektedir. Postiktal otonomik değişiklikler nöbetlerin en tehlikeli sonuçlarından olmalarına rağmen bilgiler sınırlıdır. Nöbetler sonrasında nörolojik fonksiyonlar baskılanır; bu olay nöbetin kaynaklandığı bölgeye bağlı olabileceği gibi kortikal, subkortikal ya da beyin sapı bölgelerinin aktivasyonu sonucu da ortaya çıkabilir. Nöbetlerin inhibitör motor, emosyonel ya da otonomik fonksiyon alanlarından kaynaklanması halinde ise bu sistemlerin postiktal

hiperaktivitesi ortaya çıkabilir (3). İnteriktal dönemde ise değişken parasempatik ve sempatik kardiyovasküler yanıtla otonomik modülasyonun bozulduğu görülür (6-8). Dirençli TLE'li hastalarda, iyi kontrollü TLE'ye göre EAKÖ için artmış riskle paralel olarak, daha belirgin kardiyovasküler risk tespit edilmiştir (93). Temporal lobektomi sonrasında sempatik kardiyovasküler modülasyonun ve baroreseptör sensitivitesinin azalması, bu olayın muhtemelen kardiyovasküler fonksiyonları modüle eden kortikal bölgelerin azalmış interiktal epileptojenik değarjlarının sonucu olduğunu göstermektedir. Buna yönelik olarak başarılı bir temporal lob operasyonu, epilepsi hastalarında sempatik kaynaklı taşiaritmileri ve derin bradikardiyi önlemek suretiyle kardiyovasküler kontrolün stabilizasyonuna yardımcı olmaktadır.

6.14.1. NÖBET ESNASINDAKİ SELEKTİF SEMPATİK VE PARASEMPATİK AKTİVASYON

Bazı yazarlar nöbet esnasında sempatik ya da parasempatik merkezlerin 'selektif' aktivasyonunun neden bazı nöbetlerde İT, bazılarında iktal İB şeklinde ortaya çıktığını açıklayabileceklerini savunmaktadırlar (91). Deneysel olarak spesifik kortikal ya da subkortikal bölgelerin fokal aktivasyonunun, 'presör' ya da 'depresör' etkiyle sonuçlandığını bildirmişlerdir. Hayvan modellerinde İT ve İB'nin artmış sempatik ve parasempatik aktivite ile ilişkili olduğu deneysel olarak gösterilmiş olup, insanlarda da İT ve İB'nin benzer otonomik aktivasyonlara eşlik ettiği bildirilmiştir (95,96). Bu bulgular doğrultusunda otonomik değişikliklerin, sadece epileptik fokus lokalizasyonu ile değil de nöbet değarjlarının ya da iktal taşikardi/bradikardi ile sonlanan sempatik/parasempatik aktivasyon ile ilişkili olduğunu farzetmek daha mantıklı olacaktır.

Deneysel veriler doğrultusunda desteklenmesine rağmen, nöbetler esnasındaki selektif otonomik aktivasyon hipotezi, nonselektif nöbet değarjlarının selektif olarak nasıl sempatik/parasempatik merkezleri aktive ettiğini açıklayamamaktadır. Bu nedenle ileri araştırmalara gerek olduğu belirtilmiştir (97). Bununla birlikte periferik mekanizmaların göz ardı edilmesi halinde, sempatik/parasempatik merkezlerin selektif aktivasyonunun neden nöbetlerde İT/İB ile birlikte ortaya çıktığını açıklayamamaktadır. İnteriktal sempatik dominansı, parasempatik dominansiden daha çok görülmektedir ve bu da yüksek İT prevalansı ile paralellik gösterir (97).

6.14.2. İKTAL TAŞİKARDİ VE BRADİKARDİ

Nöbetlerle ilişkili en fazla görülen ortak bulgu ardışık baroreflaks değişikliklerinden sonra görülen İT ve İB'dir (3). Bazen EKG değişiklikleri de eşlik edebilmekte, bazen İB asistoliye kadar ilerleyebilmektedir (3). Bazı çalışmaların öngördüğü şekilde İT ve İB öncelikle ve aslında sinüs taşikardi ve bradikardisidir (100 üzeri ve 50 altı) (64,97). Bu kalp hızı değişiklikleri bazen prematür atriyal ya da ventriküler atımlarla ilgili olabilir ya da değişmiş atriyoventriküler ileti göstergesi olabilir (97).

İT'de kalp hızı 120-150'ye kadar yükselebilmekte, ve hatta bazen 200'ü bile bulabilmektedir (97). İT konusunda iki temporal patern tanımlanmıştır. Bir tanesi kalp hızının kararlı bir şekilde yükselmesi, diğeri de aniden küçük RR intervalleri ile yükselip ardından kararlı hale gelmesidir (98). Leutmezer'e göre kalp hızı yükselmesi TLE'de yavaş, NTLE'de hızlı olmaktadır; ancak her iki durumda da kalp hızı nöbetten 20-25 sn sonra yavaşça normale dönmektedir (98). Nöbetten daha uzun sürüp, nöbet bittikten 1 dk sonra bile devam edebilen taşikardilerin varlığı da bildirilmiştir. İT ile birlikte görülen atriyal fibrilasyon ise oldukça nadirdir.

İB'de kalp hızı 20-40'a düşer; nöbet öncesi ya da eş zamanlı normale döner. İT gibi İB'de de hızlı ve kararlı bir kalp hızı düşmesi vardır ve sıklıkla asistoli ile sonuçlanır (10-30 atım/dk). Şimdiye dek bildirilmiş en uzun iktal asistoli, JTKN'leri olan bir hastadadır ve 60 sn olarak bildirilmiştir (64). İktal asistoli esnasındaki beyin hipoperfüzyonu nedeni ile kortikal elektriksel aktivite baskılanmakta, EEG'deki iktal deşarjlar sonlanmakta, sonrasında da asistolik epizot ile son bulmaktadır (97).

6.14.3. EPİLEPSİDE KARDİYOVASKÜLER DEĞİŞİKLİKLERİ DESTEKLEYEN MEKANİZMALAR

SSS ile PSS arasındaki denge, etkilenmiş hastalarda, dominant olan otonomik sistem yönüne kaymaktadır. Bu otonomik değişikliklere neden olan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır; ancak tekrarlayan nöbet deşarjları ile birlikte etkilenmiş otonomik merkezdeki progresif değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (9,97). Status epileptikusun da değişik beyin bölgelerinde yapısal ve fonksiyonel nöral değişikliklere neden olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte epileptik fokus ile otonomik bölgeler arasında, nöbet esnasında bağlantılar olduğunu gösteren kanıtlar da vardır (97). Bununla birlikte birkaç çalışmada JTKN ve status epileptikusa ilerleyen nöbetlerde kardiyomiyopati de bildirilmiştir. Bu yazarlara göre burada görülen kardiyomiyopati, nöbetler esnasında görülen sempatik dalgalanmadan kaynaklanmaktadır (97). Novak'a göre kombine

parasempatik ve sempatik aktivasyon TLE’de baskın olmakta, Smaje’ye göre ise İB ve iktal asistoli de kolinerjik aktivitenin artması ile ortaya çıkmaktadır (95,96).

6.14.4. KORTİKAL YAPILARLA İLİŞKİ

Nöbet potansiyeli olan birkaç yapı direkt olarak medulla oblongatadaki otonomik bölgelerle ilişkilidir ve çalışmalar benzer yapıların aktivasyonunun kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna neden olduğunu göstermişlerdir. Örneğin insular korteksin sol yanının stimülasyonu, insanlarda kalp hızında azalma, sağ insular korteksin stimülasyonu da kalp hızında artma ile sonuçlanmaktadır. Benzer şekilde bazolateral amigdala nükleusunun stimülasyonu da kan basıncında artış, kalp hızında azalma ile sonuçlanmakta ve rostral amigdalanın stimülasyonu da depresör etkiye yol açıp değişken kalp hızı değerlerine yol açmaktadır (10). İnsanlarda singulat girusun ve ratlarda prefrontal korteksin farklı bölgelerinin stimülasyonu kalp hızı ve kan basıncında azalma ile sonuçlanmıştır (61). Şimdiye kadar nöbet gelişimi ile kardiyovasküler reaksiyonlar arasında araştırılmış olan muhtemel sorumlu yapı amigdaladır ve hayvan modellerinde amigdalanın kendiliğinden kardiyovasküler değişikliklere yol açarak nöbetleri tetiklediğini göstermişlerdir (10).

6.14.5. HİPOTALAMUS VE TALAMUS İLİŞKİSİ

İktal kardiyovasküler değişikliklerle ilişkili subkortikal yapı ise talamustur. Nöbet deşarjları progresif olarak talamokortikal ağa katılmakta, nöbet esnasındaki kortikal aktivasyon da talamik yapılardaki artmış aktivite ile eş zamanlı olmaktadır (11). Nöbetin jeneralize olmasında da talamusun etkisi vardır (11). Mameli’in önerdiği gibi, talamik stimülasyonla indüklenen kardiyovasküler etkilerin en azından bir kısmı hipotalamus aracılığı ile olmaktadır ve çalışmalar nöbetler esnasında hipotalamik aktivasyon olduğunu doküman etmişlerdir (12). Sevoz tarafından preoptik hipotalamik bölgedeki elektriksel ve kimyasal stimülasyona yanıt olarak da kalp hızı ve kan basıncında azalma olduğu belirtilmiştir (61).

6.14.6. KARDİOVASKÜLER VE KARDİYOESPİRATUVAR BAĞLANTILAR

Nöbet öncesi ya da nöbet sırasında değişik sempatik ve parasempatik yanıtların ortaya çıktığı daha önce bildirilmiştir. Korku hissi, artmış kas aktivitesi, çiğneme, gastrointestinal ve ürogenital semptomlar nöbete eşlik edebilir (3,96). Novak, preiktal dönemde

sempatoparosempatetik aktivasyonu, nöbete 30 sn kala da parasempatik geri çekilmeyi gözlemiş, nöbet esnasında da sempatik aktivitenin zirve yaptığını tespit etmiştir (95).

Nöbetlerle tetiklenen otonomik değişikliklerle birlikte periferik etkilerin varlığı bazı iktal EKG değişikliklerini açıklayabilmektedir. İktal ST elevasyonu-depresyonu ve T dalga inversiyonu, İT’de artmış miyokardiyal oksijen talebine karşılık yanıt olarak ortaya çıkan kardiyak iskemiye yansıtılmaktadır. Bu durum İT’nin hipoksi ile ilişkili olması durumunda daha da belirgin hale gelebilmektedir (97).

6.14.7. LATERALİZASYON HİPOTEZİ

Lateralizasyon hipotezine göre, sağ epileptik fokus olan nöbetlerde taşikardi, sol epileptik fokus olan nöbetlerde ise bradikardi gözlenmektedir. Bu hipotez için kanıt, sol insular korteks stimülasyonunun daha sık kalp hızında azalma ile sonuçlanması ve sağ insular korteks stimülasyonunun da kalp hızında artmaya eşlik ettiğinin gösterilmesidir (97,100). Ancak henüz nöbet esnasında insular korteks kayıtlarının yapılmış olduğu bir çalışma yoktur ve spesifik olarak İT ve İB’de lokalizasyon ve lateralizasyonu araştıran çalışmalar lateralizan teoriyi destekleyememişlerdir. Bunun yanında nöbetler, epileptik fokusun yerinden bağımsız olarak taşikardi ya da bradikardi de oluşturabilir (94). Ek olarak lateralizan teori tek başına neden nöbetlerin İT/İB oluşturduğunu ya da kalp hızı paternleri ile ilişkili olduğunu açıklayamaz.

6.15. OTONOMİK ve KARDİYOVASKÜLER FONKSİYONLAR ÜZERİNE

ANTI-EPILEPTİK İLAÇLARIN ETKİLERİ

Epileptik hastalarda tedavinin temelini ilaç tedavisi, sonrasında da cerrahi tedavi oluşturur. Oldukça çok sayıda ve farklı AEİ kullanılır. En çok kullanılan AEİ’lerden biri olan KBM, etkisini voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek, depolarize nöronlarda aksiyon potansiyellerinin yüksek frekanslı ateşlenmesini engelleyerek gösterir. Basit ve kompleks parsiyel epilepsi nöbetleri ile jeneralize konvülsiyonların tedavisinde kullanılır, hipotansiyon ve senkop ataklarına da sebep olabilir (23). Epilepsili hastaların çoğunda nöbetler AEİ tedavisi ile kontrol altına alınırken %30-40 hastada dirençli epilepsi gelişebilir. Dirençli epilepsi, uygun seçilmiş en az 2 AEİ tedavisinin maksimum dozlarda kullanılmasına rağmen, son 6 ay içerisinde nöbet geçirilmesi ve nöbetlerin kontrol altına alınamaması olarak tanımlanır. Dirençli epilepsi gelişmesi sonrasında ikinci tedavi seçeneği olan epilepsi cerrahisi akla gelmelidir (23). Otonomik fonksiyonları AEİ’nin değiştirebildiği bilinmektedir (3). Ancak bunun, epilepsinin kendi etkisi mi; yoksa ilaçların

mı etkisi olduğunu ayırt etmek güçtür (7). Daha önceki çalışmalar doğrultusunda KBM'nin kalpteki dromotropik ve kronotropik etkileri deprese ettiği bilinmektedir. Bu nedenle öncesinde kardiyak elektrofizyolojik anormallikleri olan hastalarda bu durum anlamlıdır (97,101).

KBM tedavisi ile ilgili 2 tip kardiyak değişiklik tanımlanmıştır.

1. KBM'nin yüksek dozlarında olan taşikardi
2. Terapotik dozlarda yaşlı kadınlarda olan bradikardi

Hastalarda terapotik dozlarda sinüs taşikardisinden önce bradikardi gözlenebilir (97). Isojarvi, epilepsili hastalarda KBM'nin interiktal fonksiyonları değiştirdiğini bildirmiştir (6). KBM'nin artmış kalp hızı değişkenliğine neden olup otonomik değişiklikleri arttırabileceğini düşünen yazarlar tarafından da bu görüş desteklenmiştir (22,102). KBM ile tedavi edilen hastaların en azından bir kısmında nöbetler esnasında aritmiler gözlenebilmektedir. KBM'ye benzer şekilde fenitoin de kardiyak aktiviteyi baskılıyor gibi görünmektedir ve yüksek dozları ölümcül kardiyak aritmilere neden olabilir (3). Tomson ve Kennebach fenitoinin bradikardi ile ilişkili olduğunu, Tinuper de İT'li hastalarda bu ilacın kullanımının faydalı olabileceğini ancak kardiyoinhibitör etkisinden dolayı İB'si olan hastalarda sakınılması gerektiğini savunmuşlardır (94,101,103). KBM'nin ani kesilmesinin de uyku esnasında sempatik aktiviteyi arttırabildiği bilinmektedir (3). KBM ve fenitoine ek olarak diğer AEİ'de otonomik aktiviteyi değiştirebilmekte, ya da 'proaritmik' etkiye neden olmaktadır (3,101,103). Topiramet ve zonisamid vücut ısısını tehlikeli seviyelere yükselterek, hipohidroze sebep olabilir (3,104). Son yayınlar, polifarmasi alanlarda monoterapiye göre daha yüksek EAKÖ riski olduğunu belirtmektedirler (105,106). Bu olayın AEİ'lerin yan etkisi mi, yoksa dirençli epilepsinin basit bir göstergesi mi olduğu bilinemediği için AEİ'lerin otonomik ve kardiyak yan etkilerinin belirlenmesi gereklidir (97).

6.16. KARDİYOVASKÜLER OTONOMİK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Otonomik kardiyovasküler fonksiyonların değerlendirilmesi için birtakım testler kullanılmaktadır. Bu testler kalp hızı değişkenliğini, baroreseptör fonksiyonları, postural değişiklikleri, soğuk basıncını ve egzersize karşı kardiyovasküler yanıtları değerlendirirler.

6.16.1. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

Ani ölüme yol açabilecek ventriküler aritmiler; aritmiye neden olan sol ventrikül fonksiyonları, ileti bozuklukları, ventriküler ektopik aktivite gibi aritmojenik faktörler ile otonomik tonustaki dalgalanmaların kombinasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Ekokardiyografi, koroner anjiyografi gibi tetkikler aritmojenik faktörleri saptamakta kullanılırken, Holter monitorizasyonu da tetikleyici faktörleri belirlemek için kullanılmaktadır. Otonomik tonustaki değişikliklere kardiyovasküler yanıtları saptamak ise oldukça zordur. Burada kullanılan en güvenilir method KHD ölçümüdür (107,108). KHD, zaman içerisindeki sinüs ritmindeki değişiklikler ya da ortalama kalp hızı etrafındaki, kalp hızındaki dalgalanmalardır. Başka bir deyişle kalpte ardı sıra gelen atımlar arasındaki (R-R) 'intervallerde' ve ardı sıra gelen anlık kalp hızında gözlenen osilasyonları tanımlar. Vagal sinir fonksiyonları insanlarda doğrudan ölçülemediği için KHD'nin değerlendirilmesi kardiyak vagal fonksiyonları belirlemede en yaygın kullanılan indirekt ölçüm yöntemidir (109). KHD, sempatik ve parasempatik denge arasındaki ilişkiyi gösterirken, kardiyak otonomik tonusun bir ölçüsü ve kardiyorespiratuvar sistemin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (107,108). Geleneksel yöntemlerle kıyaslandığında, KHD analizi pratik, tekrar yapılabilen ve noninvaziv bir method olarak, erken otonomik hasarı ve kardiyovasküler fonksiyonların sempatovagal modülasyonunun daha iyi nitelik ve niceliklerini belirlemeye yarar (110,111).

6.16.2. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN FİZYOLOJİSİ

Sağlıklı insanlarda, normal günlük aktiviteler sırasında kalp atımları arasındaki aralıkların (R-R interval değişikliği) sürekli değişmesi fizyolojik bir olaydır. Kalp hızındaki bu değişiklikler solunum, termoregülasyon ve bazı barorefleks mekanizmalar ile kardiyak pacemaker dokunun kontrolü altında olduğu kadar, sempatik aktivasyonun hızlandırıcı etkisi ile parasempatik aktivasyonun yavaşlatıcı etkisi arasındaki dengeye de bağlıdır (107,108). Kalpte nervus vagus aracılığıyla asetil kolin salgısını kullanarak ortaya çıkan parasempatik etki hücre zarındaki potasyum iletimini artırır. Epinefrin ve norepinefrin aracılığı ile etkisini gösteren sempatik etki ise beta reseptör uyarımı ile membran fosforilasyonuna neden olup yavaş depolarizasyonu sağlar. Vagal afferent stimülasyon, sempatik efferent stimülasyonun inhibisyonuna yol açarken, tam tersi refleks sempatik afferent stimülasyonla da bu olay mümkündür. Efferent vagal aktivite ise aynı zamanda kardiyak afferent sempatik sistemin tonik dizginleyici etkisi altındadır. Kalp hızı değişkenliğinin parasempatik indeksleri gece, sempatik indeksleri ise gündüzleri

yükselmektedir. Bunun nedeni her iki sistemin de farklı sirkadyen ritminin olmasıdır. İnsanlar yatar pozisyonunda iken sadece minimal sempatik aktivite ile birlikte parasempatik aktivite baskındır. Sağlıklı bir bireyde bile kalp atımları düzenli olmayabilir; stres, egzersiz, solunum ve metabolik nedenlerle otonomik tonustaki değişiklikler sonrasında kalp ritmi bozulabilir. Artmış kalp hızındaki yüksek değişkenlik, sağlıklı bir bireyde iyi adaptasyonun, iyi kontrol edilen otonomik kontrol mekanizmasının göstergesidir. Tersine düşük KHD, sıklıkla OSS'nin anormal ve yetersiz adaptasyonunu gösterir ve yaygın hastalığı olanlarda otonomik yan etki riskinin güçlü bir indikatörü olarak ortaya çıkmaktadır (112).

6.16.3. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN ÖLÇÜLMESİ

KHD analizinde ilk değerlendirilecek olan R dalgalarıdır. Sinoatriyal nodal çıkışı asıl yansıtan p dalgaları olmasına rağmen EKG'de R dalgalarını saptamak daha kolay olduğu için R dalgaları kullanılmaktadır. Bu dalgalar değerlendirilirken ölçülen tüm atımların en az %85 ve yukarısının normal olması, değerlendirmenin kabul edilebilir olduğunu gösterirken, anormal vurular da kayıttan temizlenmelidir (113). Tek bir ölçüm KHD'yi belirlemede yeterli değildir ve holter monitorizasyon sırasında elde edilen veriler kullanılarak yapılır. Holterde bulunan normal-normal (NN) R-R intervalleri KHD ölçümünde temeldir. Kayıtların anlamlı olabilmesi için kalp hızını etkileyen faktörlerin kayıt süresi boyunca sabit olması, değişmemesi gerekir (107,113).

KHD, zaman ve frekans tabanlı (time ve frekans domain) 2 yöntemle yapılır (114):

A)Zaman tabanlı yöntem: 24 saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki intervallerin analizi esasına dayanır. Sürekli EKG kaydı ile her bir QRS kompleksi bulunur ve sinoatriyal noddan çıkan, birbirini takip eden iki normal atış arasındaki intervaller (NN intervali) değerlendirilir. Bu amaçla birçok parametre kullanılmaktadır ve bunlar tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Sık kullanılan kalp hızı değişkenliği zaman ölçütleri

Değişken	Birim	Tanım
Ortalama NN	Ms	İki normal vuru arasındaki çevrim uzunluğu
Gece/gündüz farkı	Ms	Gece ve gündüz elde edilen ortalama NN intervallerinin farkı
SDNN	Ms	Tüm N-N (normal R-R) aralıklarının standart sapması
SDNN indeksi	Ms	5 dk'lık kayıtlarda bütün NN intervallerinin standart sapmasının ortalaması
SDANN	Ms	5 dk'lık kayıtlara ait NN aralıklarının ortalama standart sapması
NN50 sayısı		Tüm kayıt boyunca aralarında 50 msn'den fazla fark olan komşu NN intervali sayısı
pNN50	ms	NN 50 sayısının toplam NN sayısına bölümü
RMSSD	ms	24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü

NN intervalinden hesaplanabilenler SDNN, SDANN, SDNN indeksidir. Bu parametrelerde diurnal etkilenim sözkonusudur; ancak kalp hızında solunuma ait kısa süreli değişikliklerin katkısı azdır. NN intervalleri arasındaki farklardan hesaplanan RMSSD ve pNN50 indeksleri ise kısa süreli analizler olup, kalp hızındaki yüksek frekanslı değişiklikleri yansıtırlar. SDNN, OSS'deki dengeyi ölçmek için genel bir ölçü birimi iken pNN50 öncelikle parasempatik etkiyi yansıtır (111). Bu parametreler, kalp hızındaki diurnal ya da başka nedenlerden kaynaklanan etkilerden tamamen bağımsızdır ve vagal yoldan düzenlenen otonom tonustaki değişiklikleri gösterirler.

B) Frekans tabanlı yöntem: Kalpten gelen sinyalleri frekans ve yoğunluklarına göre ayırarak farklı frekanslardaki periyodik kalp hızı osilasyonlarından faydalanıp, kalp hızındaki total değişme miktarları hakkında bilgi edinmeye yarar. Total güç (TP) analiz yöntemi kullanılarak frekans bazında yapılan ölçümler 0-0.5 Hz arasında değişen 5 frekans bandından oluşur. Güç spektral analizi parametrik ve nonparametrik olmak üzere iki şekilde hesaplanır.

Spektral komponentler:

1- Kısa süreli kayıtlar: 2-5 dakikalık kayıtlardan elde edilen spektrumda 3 ana komponent vardır. Bunlar, VLF (very low frequency), LF (low frequency) ve HF (high frequency) komponentleridir.

2- Uzun süreli kayıtlar: Spektral analiz 24 saatlik periyoddaki NN interval sekansının analizinde kullanılır. Sonuçlar VLF, LF ve HF'ye ilave olarak ULF (ultra low frequency) içerir.

Bu frekans bantları tablo 5'de anlatılmıştır.

Bunlardan LF, MF ve HF bantları total gücün ancak %5'ini oluştururlar. TP'nin çoğunluğunu oluşturan ise ULF ve VLF olmakla birlikte fizyolojik fonksiyonları çok bilinmediğinden kullanımları kısıtlıdır (107). Spektral komponentlerden HF respiratuar sinüs aritmisini yansıtır ve başlıca parasempatik aktivite ile ilişkilidir. LF'nin yorumu biraz daha tartışmalıdır. Sempatik modülasyonun belirleyicisi olduğu düşünülmüştür. Bazı yazarlar da başlıca sempatik aktivite olmak üzere hem sempatik; hem de parasempatik etkilere ait bir parametre olduğunu iddia etmiştir. Çalışmalarda çoğunlukla sempatovagal dengenin indikatörü olan LF/HF oranları kullanılmaktadır. LF/HF'nin yüksek değerleri sempatik aktivitenin dominant olduğunu gösterir (110,113).

Normal insanlarda 24 saatlik holter kayıtlarda sirkadyen bir patern izleyerek gündüzleri LF, geceleri de HF yükselir. Sağlıklı bireylerde LF 90 derece tilt, ayakta durma, stres, orta

derecede egzersiz, koroner arter ya da karotis oklüzyonu ile artarken; HF solunumla, yüze soğuk uygulanması ve rotasyonel stimulus ile artar.

Tablo 5. KHDnin frekans ölçütleri

Parametre		Frekans (hz)	Özellikleri	Kayıt süresi
HF	Yüksek FB	0,20-0,35	Parasempatik aktivasyonla ilgili Solunumdan etkilenir.	Kısa (1-5dk) ve uzun
LF	Düşük FB	0,02-0,05	Sempatetik ve parasempatetik tonusu yansıtır. Termoregülasyon ve periferik vazomotor aktivite ili ilgilidir.	Kısa (1-5dk) ve uzun
MF	Orta FB	0,05-0,20	Sempatetik ve parasempatetik tonusu yansıtır. Baroreseptör aktivite ili ilgili	Kısa (1-5dk)
VLF	Çok düşük FB	0,0333-0,04	Bilinmiyor	Kısa (15dk) ve uzun
ULF	Ultra düşük FB	<0,0033	Bilinmiyor	Uzun (>24 saat)

FB: Frekans Bandı

1996 yılında yayınlanan KHD kılavuzunda önerilen standardizasyonuna göre, stabil koşullarda zaman ölçümleri ise 24 saatlik uzun kayıtlarla yapılmalıdır. Frekans ölçümleri ise kısa (5 dakikalık) veya uzun (24 saat) kayıtların analizi ile hesaplanabilir. Ölçüm süresi LF bandının dalga boyunun en az 10 katı olmalıdır ve bunu standardize etmek için de kısa dönem kayıtlar için 5 dakika kuralı getirilmiştir. Beraberinde zaman tabanlı parametrelerden 4 tanesinin de rutin kullanımı önerilmiştir; bunlar genel KHD'yi yansıtan SDNN ve Triangular indeks, uzun dönem komponentleri yansıtan SDANN ve kısa dönem komponentleri belirten RMSSD'dir. Bunların normal değerleri tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6. KHDnin sık kullanılan indekslerinin normal değerleri

İndeks	Normal (ort±SD)
24 saatlik kayıtlarda zamansal ölçümler	
SDNN (msn)	141±39
SDANN (msn)	127±35
RMSSD (msn)	27±12
KHD Triangular İndeks	37±15
5 dakikalık kayıtlarda spektral ölçümler	
Toplam güç (msn ²)	3466±1018
LF (msn ²)	1170±16
HF (msn ²)	975±2034
LF/HF oranı	1,5-2,0

Zaman ve frekans alan analizlerinde değişkenler birbirleriyle güçlü bağlantı içerisindedir. SDNN TP ile, RMSSD'de HF ile koreledir (111).

Anormal otonomik fonksiyonlar, klinik ve deneysel ortamda aritmojeniteye predispozan olarak bilinirler (111). Sempatovagal dengesizlik ve KHD'deki kayıp postinfarkt mortalitede güçlü ve bağımsız bir prediktör olarak görünmektedir. Halen miyokard infarktüsü sonrası riskin değerlendirilmesi ve diyabetik nöropatinin erken tanısında kullanılmakla birlikte prognostik değeri de vardır (115-116). Beraberinde sempatovagal etyolojinin öne sürüldüğü uzun QT sendromu, otonomik fonksiyonda bozuklukla seyreden Parkinson hastalığı, Multiple Skleroz, Guillian Barre sendromu ve sekonder otonomik fonksiyon bozukluğuna yol açan diyabet, alkolizm, spinal kord yaralanmalarının erken tanısında, progresyon ve tedavisinin değerlendirilmesinde KHD'den faydalanılabileceği düşünülmektedir (113).

7. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'nde takip edilen, 1981 ILAE sınıflamasına göre kompleks parsiyel ve miyoklonik nöbetleri olan, 1989 ILAE sınıflamasına göre semptomatik lokalizasyonla ilişkili epilepsi grubunda yer alan 25 parsiyel olgusu ve jeneralize epilepsi grubunda yer alan 12 JME olgusu dahil edildi. Çalışma Selçuk Üniversitesi Etik Komitesi tarafından onaylandı ve katılan hastalarla yakınlarından aydınlatılmış onam formu alındı.

*Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Onbeş ile kırk yaş arasında olmak,
- 'Parsiyel' ya da 'jeneralize' epilepsi tanısı olmak,
- Çalışmaya katılmayı kabul etme.

*Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- OSS'yi etkilediği bilinen, AEİ metabolizmasına olumsuz etkileri olabilecek epilepsi dışında başka bir hastalığın semptom ve belirtilerinin olması, (diabetes mellitus, renal yetmezlik, hepatik yetmezlik, Guillain Barre Sendromu, Parkinson Hastalığı gibi),
- AEİ dışında ilaç metabolizmasına olumsuz etki oluşturabilecek antidepresan, statin gibi başka ilaç alımının olması,
- Bilinen koroner arter hastalığı, konjenital kalp hastalığı, kapak hastalığı ve aritmi öyküsü olması,
- Biyokimyasal parametrelerde bozukluk olması (renal ve hepatik parametreler),
- Sigara kullanım öyküsünün olması,
- Alkol kullanım öyküsünün olması,
- Kadın olguların, gebelik ve laktasyon döneminde olmasıydı.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların ayrıntılı anamnezleri alındıktan sonra, fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı, VKİ'leri ölçüldü, 10-20 sistemine uygun rutin interiktal EEG'leri (her hastanın en az 2 EEG'si mevcuttu) ve beyin MRG'leri çekildi. Anamnez, klinik, EEG ve MRG bulguları doğrultusunda olguların nöbet tipleri belirlendi. Nöbet tipine uygun olarak kullanılan en az iki AEİ'nin yeterli dozda ve düzenli kullanımına rağmen, ayda en az iki kez nöbeti tekrarlayan olgular dirençli epilepsi grubunda kabul edilirken, son bir yıldır nöbetsiz olanlar iyi kontrollü epilepsi olarak kabul edildi. Tüm olguların tam kan sayımları, rutin biyokimyasal testleri normal sınırlardaydı. Hiçbir hasta kayıt esnasında nöbet geçirmedi.

Kontrol grubu olarak herhangi bir nörolojik veya dahili hastalığı olmayan, yaş, cinsiyet ve VKİ'si benzer olan 32 sağlıklı birey seçildi.

Çalışmaya katılan tüm hastalara ve sağlıklı kontrollere 3 kanallı ve 12 lead'li 24-saatlik EKG Holter kayıt cihazı (LX Pro, Northeast Monitoring Inc., Maynard, MA, USA) bağlandı ve hastaların EKG traseleri 24 saat boyunca kaydedildi. Hastalara kayıt sırasında günlük aktivitelerine devam etmeleri ve herhangi şikayetleri olursa not etmeleri söylendi. Tüm R-R aralıklarının dijital kayıtları otomatik olarak düzeltildi, ardından klinik verilere kör olan bir kardiyolog tarafından elle düzeltme amacıyla dikkatli görsel inceleme yapıldı. Sadece normal özellik gösteren atımların bulunduğu sikluslar analize dahil edildi. Bir önceki atıma ait zaman aralığından %20 veya üzeri oranda erken gelen atımlar prematür olarak kabul edildi. Supraventriküler ve ventriküler prematür vuruların yanında artefaktlar da analizin dışında tutuldu.

Uzun dönem “zaman” ve “frekans alan” analizlerinin yapılabilmesi amacıyla 24-saatlik kayıtların analizi 128 Hz örnekleme hızı kullanılarak yapıldı. “Zaman alan” ölçütleri olarak ortalama kalp hızı, tüm normal R-R (N-N) aralıklarının standart sapması (SDNN), 5-dakikalık kayıtlara ait NN aralıklarının ortalamalarının standart sapması (SDANN), 24 saatlik kayıttaki ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü (RMSSD) ve HRV triangüler indeks kullanıldı.

KHD'nin “total güç” spektrum yoğunluklarının hesaplanması için kayıtların her bir 5 dakikalık segmentine Fast-Fourier transformasyon yöntemi uygulandı. Spektral kaçağı en aza indirme amacıyla Hanning penceresi kullanıldı. Toplam “frekans alan” ölçümlerini hesaplamak için tüm 24 saat boyunca kaydedilen 5 dakikalık segmentlerin ortalaması alındı. 0.003 ile 0.4 Hz arasındaki kalp hızı spektrumu toplam “total güç” olarak tanımlandı ve üç farklı frekans bandına bölündü. Çok düşük frekans, (VLF, 0.003–0.04 Hz), düşük frekans (LF, 0.04–0.15 Hz) ve yüksek frekans (HF, 0.16–0.4 Hz). “Frekans alan” analizi değerlendirilmesinde yalnızca düşük ve yüksek frekans bantları dikkate alındı. HF'nin yalnızca parasempatik aktivitenin bir ölçüsü olduğu, LF'nin ise temel olarak sempatik aktiviteyi temsil ettiği, bununla beraber PSS'den de etkilendiği kabul edildi. LF'ye parasempatik aktivitenin etkisinin belirlenmesinde aynı zamanda sempatovagal dengenin göstergesi olan LF/HF oranı temel alındı. Bu oranın yükselmesinin sempatik aktivite hakimiyetini gösterdiği kabul edildi. Ayrıca LF ve HF bileşenleri “normalleştirilmiş üniteler” (nu) olarak hesaplanarak kaydedildi. Bu amaçla aşağıda belirtilen hesaplamalar yapıldı.

$$LF_{nu} = [LF/(LF+HF)] \times 100$$

$$HF_{nu} = [HF/(LF+HF)] \times 100$$

Sempatik aktivasyonla birlikte ortaya çıkan taşikardinin toplam spektral gücün azalmasına sebep olduğu (TP), vagal uyarı ile ise bunun tersinin olduğu bilinmektedir. Spektral bileşenler yalnızca kati değerleri (ms^2) ile birlikte incelendiğinde toplam güçteki değişiklikler LF ve HF'yi aynı yönde etkileyecek ve spektral analizin doğru olarak yapılabilmesine engel olacaktır. Bu nedenle Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Derneği spektral ölçümlerin kati değerlerinin (ms^2) yanında mutlaka “normalleştirilmiş ünite” ile ifade edilen göreceli değerleri ile birlikte ifade edilmeleri gerektiğini önemle vurgulamıştır (113). Bu nedenle çalışmamızda ölçümlerin değerlendirilmesinde LFnu, HFnu değerleri ve LF/HF oranları temel kriter olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel analiz:

Çalışmada elde edilen tüm veriler “SPSS 15.0 for Windows” sistemine kaydedilerek analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart deviasyon, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılması student-t testi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki olası farklılıkların incelenmesi ise Ki-kare testi ile yapıldı. SDNN'yi predikte eden sürekli ve kategorik bağımsız değişkenlerin tespiti için “multipl stepwise regresyon” analizi uygulandı (Kategorik değişkenler dikotom dağılım göstermekteydi). 0,05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

8. BULGULAR

Çalışmaya 37 genç erişkin epileptik hasta ve 32 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastalar ile kontrol grupları arasında sırasıyla yaş (26 ± 7 karşı 28 ± 4 , $p=0,267$), cinsiyet (14erkek/23kadın karşı 17erkek/15kadın, $p=0,203$) ve VKİ (24 ± 5 karşı 26 ± 4 kg/m^2 , $p=0,173$) bakımından farklılık yoktu (tablo 7).

Tablo 7. Hastaların (n=37) ve sağlıklı kontrollerin (n=32) demografik özellikleri

	Epileptik hastalar	Kontrol	P
Yaş	26±7	28±4	0,267
Cinsiyet (E/K)	14/23	17/15	0,203
VKİ (kg/m ²)	24±5	26±4	0,173
Epilepsi Tipi (JME/TLE)	12/25	-	
Süre (10 yıldan kısa/uzun)	16/21	-	
İyi kontrollü/Dirençli	20/17	-	
İlaç kullanımı (Mono-/Politerapi)	18/19	-	

Epileptik hastaların 25'inde parsiyel ve 12'sinde jeneralize epilepsi mevcuttu. Tüm hastaların 20'si iyi kontrollü iken, 17'si dirençli epilepsi olarak kabul edildi. Sürelere göre sınıflandırma yapıldığında hastaların 21'inin 10 yıldan uzun süredir, 16'sının ise 10 yıldan kısa süredir epileptik olduğu tespit edildi. Hastalar ilaç kullanımlarına göre değerlendirildi. 18 hasta monoterapi almakta iken 19 hasta politerapi rejimi ile takip edilmekteydi. Hastaların bireysel tedavi rejimleri tablo 8'de belirtilmiştir. MRG bulguları incelendiğinde 19 hastanın MRG bulgularının normal, 18'inin patolojik olduğu tespit edildi. Patolojik MRG bulguları tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo 8. Epileptik hastaların (n=37) AET rejimleri

Antiepileptik Tedavi	N
Valproik asit	7
Okskarbazepin	3
Levetirasetam	5
Karbamazepin	1
Lamotrijin	2
Valp+Zon	1
Valp+Karb	2
Valp+Lev	2
Valp+Oks	3
Oks+Zon+Pregab	1
Oks+Lam	1
Oks+Lev	2
Karb+Lev	2
Lam+Tpm	1
Valp+Karb+Pregab	1
Lev+Lam+Zon	1
Karb+Oks+Zon	1
Valp+Lev+Lam	1

Tablo 9. Epileptik hastaların (n=37) MRG bulguları

MRG Bulguları	N
Normal	19
Patolojik	18
Sağ meziyal temporal skleroz	5
Sol meziyal temporal skleroz	5
Bilateral meziyal temporal skleroz	2
Sağ frontotemporal atrofi	2
Sol frontotemporal atrofi	1
Sağ oligodendrogliom	1
Sağ temporal venöz anjiyom	1
Sol temporal gliosis	1

24 saatlik Holter monitorizasyon verilerinin ayıklanmasından sonra net analiz süreleri (22s 34dk±1s 42dk karşı 22s 5dk±1s 49dk, p=0,269) ve ortalama kalp hızları (79±8 karşı 78±8 atım/dk, p=0,706) bakımından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (tablo 10). KHDnin zaman alan analiz parametreleri olan SDNN, SDANN, RMSSD ve HRV Trianguler indeks değerleri bakımından epileptik hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldı. Tüm zaman alan analizi parametrelerinin epileptik hastalarda anlamlı olarak baskılandığı tespit edildi (tablo 10). Frekans alan analizleri bakımından değerlendirme yapıldığında sempatik regülasyonun göstergeleri olan LF_{nu} değerinin (56,0±3,4 karşı 53,1±2,1, p<0,001) ve LF/HF oranının (1,29±0,19 karşı 1,14±0,09, p<0,001) epileptik hastalarda anlamlı düzeyde arttığı, parasempatik regülasyonu gösteren HF_{nu} değerinin (44,0±3,4 karşı 46,9±2,1, p<0,001) ise baskılandığı izlendi (tablo 10).

Tablo 10. Epileptik hasta ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin ve KHD parametrelerinin karşılaştırılması

	Epileptik hastalar (n=37)	Kontrol (n=32)	P
Yaş	26±7	28±4	0,267
Cinsiyet (E/K)	14/23	17/15	0,203
VKİ (kg/m ²)	24±5	26±4	0,173
Analiz süresi	22s 34dk±1s 42dk	22s 5dk±1s 49dk	0,269
Ortalama KH (atım/dk)	79±8	78±8	0,706
SDNN (msn)	142±32	179±30	<0,001
SDANN (msn)	122±31	159±30	<0,001
RMSSD (msn)	40±15	61±19	<0,001
HRV Tri İndeks	39±11	50±10	<0,001
LF (msn ²)	1582±380	1329±171	0,001
HF (msn ²)	1221±168	1161±166	0,141
LFnu	56,0±3,4	53,1±2,1	<0,001
HFnu	44,0±3,4	46,9±2,1	<0,001
LF/HF	1,29±0,19	1,14±0,09	<0,001

Hastalar AEİ kullanım durumlarına göre alt gruplara ayrıldığında, monoterapi veya politerapi rejimi içerisinde bulunan ilgili ajanı kullanan ve kullanmayan hastalar ayrı ayrı karşılaştırıldı. KBM, okskarbazepin, levetirasetam ve valproat kullanmakta olan hastalar ile kullanmayanlar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, zaman alan ve frekans alan analizi parametreleri bakımından herhangi bir istatistiksel farklılık bulunmadı (tablo 11-14).

Tablo 11. KBM kullanan ve kullanmayan hastaların demografik özelliklerinin ve KHD parametrelerinin karşılaştırılması

	Karbamazepin (n=7)	Karbamazepin dışı (n=30)	P
Yaş	27±6	26±7	0,816
Cinsiyet	3/4	11/19	0,761
VKİ (kg/m ²)	24±4	24±5	0,713
Analiz süresi	22s 41dk±1s 41dk	22s 32 dk±1s 44dk	0,713
Ortalama KH (atım/dk)	74±6	80±9	0,221
SDNN (msn)	133±28	144±33	0,394
SDANN (msn)	114±32	124±31	0,510
RMSSD (msn)	44±6	39±17	0,081
HRV Tri İndeks	36±8	39±12	0,727
LF (msn ²)	1501±225	1601±408	0,816
HF (msn ²)	1199±145	1226±175	1
LFnu	55,5±3,8	56,2±3,3	0,816
HFnu	44,5±3,8	43,8±3,3	0,816
LF/HF	1,26±0,19	1,30±0,19	0,816

Tablo 12. Okskarbazepin kullanan ve kullanmayan hastaların demografik özelliklerinin ve KHD parametrelerinin karşılaştırılması

	Okskarbazepin (n=11)	Okskarbazepin dışı (n=26)	P
Yaş	28±7	26±6	0,453
Cinsiyet	4/7	10/16	0,904
VKİ (kg/m ²)	24±7	24±4	0,829
Analiz süresi	22s 34 dk±1s 20dk	22s 34dk±1s 51dk	0,327
Ortalama KH (atım/dk)	78±10	79±8	0,653
SDNN (msn)	142±37	142±31	0,868
SDANN (msn)	124±33	121±31	0,894
RMSSD (msn)	37±16	41±16	0,319
HRV Tri İndeks	38±15	39±10	0,528
LF (msn ²)	1595±318	1577±409	0,572
HF (msn ²)	1198±137	1230±181	0,618
LFnu	56,8±2,9	55,7±3,6	0,303
HFnu	43,2±2,9	44,3±3,6	0,303
LF/HF	1,33±0,16	1,27±0,20	0,303

Tablo 13. Levetirasetam kullanan ve kullanmayan hastaların demografik özelliklerinin ve KHD parametrelerinin karşılaştırılması

	Levetirasetam (n=14)	Levetirasetam dışı (n=23)	P
Yaş	27±7	26±7	0,572
Cinsiyet (E/K)	6/8	8/15	0,623
VKİ (kg/m ²)	23±4	24±6	0,627
Analiz süresi	22s 13dk±2s 14dk	22s 46dk±1s 17dk	0,802
Ortalama KH (atım/dk)	79±9	79±8	0,987
SDNN (msn)	134±34	146±31	0,247
SDANN (msn)	113±30	128±31	0,301
RMSSD (msn)	39±12	40±17	0,802
HRV Tri İndeks	38±12	39±11	0,491
LF (msn ²)	1655±445	1538±337	0,332
HF (msn ²)	1261±163	1196±170	0,188
LFnu	56,2±4,1	55,9±3,0	0,925
HFnu	43,8±4,1	44,1±3,0	0,925
LF/HF	1,30±0,23	1,28±0,16	0,925

Tablo 14. Valproat kullanan ve kullanmayan hastaların demografik özelliklerinin ve KHD parametrelerinin karşılaştırılması

	Valproat (n=17)	Valproat dışı (n=20)	P
Yaş	25±7	28±6	0,147
Cinsiyet	8/9	6/14	0,286
VKİ (kg/m ²)	24±5	24±5	0,988
Analiz süresi	22s 34dk±1s 27dk	22s 33dk±1s 55dk	0,670
Ortalama KH (atım/dk)	81±9	78±8	0,375
SDNN (msn)	138±29	145±35	0,503
SDANN (msn)	120±32	124±32	0,483
RMSSD (msn)	36±12	43±18	0,152
HRV Tri İndeks	37±8	41±13	0,446
LF (msn ²)	1622±370	1548±394	0,563
HF (msn ²)	1231±184	1212±157	0,626
LFnu	56,5±3,3	55,6±3,5	0,329
HFnu	43,5±3,3	44,4±3,5	0,329
LF/HF	1,31±0,18	1,27±0,20	0,329

Ardından, politerapi rejimi almakta olan hastalar ile monoterapi rejimi almakta olan hastalar KHD parametreleri yönünden karşılaştırıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, holter analiz süreleri, ortalama kalp hızları bakımından herhangi bir farklılık saptanmadı. Zaman alan analiz parametreleri olan SDNN, SDANN, RMSSD ve HRV Trianguler indeks değerlerinin politerapi almakta olan epileptik hastalarda anlamlı olarak baskılandığı tespit edildi (tablo 15). Frekans alan analizleri bakımından değerlendirme yapıldığında sempatik regülasyonun göstergeleri olan LF_{nu} değerinin (57,2±3,7 karşı 54,8±2,5, p=0,031) ve LF/HF oranının (1,35±0,22 karşı 1,22±0,13, p=0,030) politerapi almakta olan hastalarda anlamlı düzeyde arttığı, parasempatik regülasyonu gösteren HF_{nu} değerinin (42,8±3,7 karşı 45,2±2,5, p=0,031) ise baskılandığı bulundu (tablo 15).

Tablo 15. Monoterapi ve politerapi alan hastaların demografik özelliklerinin ve KHD parametrelerinin karşılaştırılması

	Monoterapi (n=18)	Politerapi(n=19)	P
Yaş	26±6	27±7	0,685
Cinsiyet (E/K)	7/11	7/12	0,898
VKİ (kg/m ²)	24±5	24±5	0,761
Analiz süresi	22s 33 dk±1s 59dk	22s 34dk±1s 25dk	0,960
Ortalama KH (atım/dk)	79±7	79±10	0,986
SDNN (msn)	157±31	127±27	0,003
SDANN (msn)	138±30	108±25	0,002
RMSSD (msn)	46±18	34±9	0,009
HRV Tri İndeks	43±12	35±9	0,019
LF (msn ²)	1481±323	1679±412	0,114
HF (msn ²)	1209±192	1232±146	0,675
LFnu	54,8±2,5	57,2±3,7	0,031
HFnu	45,2±2,5	42,8±3,7	0,031
LF/HF	1,22±0,13	1,35±0,22	0,030

Epilepsi tipinin KHD üzerine etkisinin araştırılması amacıyla hastalar parsiyel ve jeneralize epilepsi alt gruplarına ayrıldı. Cinsiyet, VKİ, zaman alan ve frekans alan analizi parametreleri bakımından parsiyel ve jeneralize epilepsili hastalarda herhangi bir istatistiksel farklılık saptanmadı. Ancak jeneralize epilepsili hastalar parsiyel epilepsili grubuna göre daha genç idi (23±4 karşı 28±7, p=0,029) (tablo 16).

Tablo 16. TLE ve JME'li hastaların demografik özelliklerinin ve KHD parametrelerinin karşılaştırılması

	TLE (n=25)	JME (n=12)	P
Yaş	28±7	23±4	0,029
Cinsiyet (E/K)	9/16	5/7	0,739
VKİ (kg/m ²)	24±5	24±4	0,638
Analiz süresi	22s 23dk±1s 50dk	22s 55dk±1s 21dk	0,140
Ortalama KH (atım/dk)	78±9	81±7	0,362
SDNN (msn)	139±34	147±29	0,496
SDANN (msn)	120±31	128±31	0,721
RMSSD (msn)	37±13	45±19	0,270
HRV Tri İndeks	38±13	40±8	0,626
LF (msn ²)	1599±390	1547±372	0,581
HF (msn ²)	1206±148	1251±207	0,559
LFnu	56,6±3,4	55,0±3,1	0,183
HFnu	43,4±3,4	45,0±3,1	0,183
LF/HF	1,32±0,20	1,23±0,16	0,183

İyi kontrollü ve dirençli epilepsili hastalar karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, holter analiz süreleri, ortalama kalp hızları bakımından herhangi bir farklılık saptanmadı. Zaman alan analiz parametreleri olan SDNN, SDANN ve RMSSD değerlerinin dirençli epilepsisi olan hastalarda iyi kontrollülere göre anlamlı düzeyde baskılandığı tespit edildi (tablo 17). Frekans alan analizleri bakımından değerlendirme

yapıldığında sempatik regülasyonun göstergeleri olan LF_{nu} değerinin (57,5±3,8 karşı 54,8±2,5; p=0,016) ve LF/HF oranının (1,37±0,22 karşı 1,22±0,13; p=0,015) dirençli epilepsisi olan hastalarda anlamlı düzeyde arttığı, parasempatik regülasyonu gösteren HF_{nu} değerinin (42,5±3,8 karşı 45,2±2,5; p=0,016) ise baskılandığı bulundu (tablo 17).

Tablo 17. İyi kontrollü ve dirençli epileptik hastaların demografik özelliklerinin ve KHD parametrelerinin karşılaştırılması

	İyi kontrollü (n=20)	Dirençli (n=17)	P
Yaş	26±6	27±7	0,553
Cinsiyet (E/K)	8/12	6/11	0,769
VKİ (kg/m ²)	24±5	24±5	0,904
Analiz süresi	22s 22dk±2s 3dk	22s 47dk±1s 10dk	0,463
Ortalama KH (atım/dk)	78±7	80±10	0,604
SDNN (msn)	153±33	129±28	0,021
SDANN (msn)	133±33	109±24	0,016
RMSSD (msn)	45±17	33±10	0,013
HRV Tri İndeks	41±13	36±9	0,113
LF (msn ²)	1470±310	1715±419	0,049
HF (msn ²)	1200±183	1245±149	0,423
LFnu	54,8±2,5	57,5±3,8	0,016
HFnu	45,2±2,5	42,5±3,8	0,016
LF/HF	1,22±0,13	1,37±0,22	0,015

Hastalar epilepsi sürelerine göre 10 yıldan kısa ve uzun süredir epileptik olanlar olmak üzere iki alt gruba bölünerek incelendiğinde gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, analiz süreleri ve ortalama kalp hızları bakımından anlamlı farklılık bulunmadığı tespit edildi. 10 yıldan uzun süredir epileptik olan hastalarda “zaman alan” analizi parametrelerinden SDNN, SDANN ve RMSSD’nin baskılanmış olduğu, frekans alan analizi parametrelerinden LF, LFnu değerlerinin ve LF/HF oranının anlamlı derecede arttığı ve HF nu değerinin baskılandığı tespit edildi (Tablo 18).

Tablo 18. On yıldan uzun ve kısa süredir epileptik olan hastaların demografik özelliklerinin ve KHD parametrelerinin karşılaştırılması

	10 yıldan uzun (n=21)	10 yıldan kısa (n=16)	P
Yaş	27±7	25±6	0,387
Cinsiyet (E/K)	9/12	5/11	0,471
VKİ (kg/m ²)	25±5	23±4	0,282
Analiz süresi	22s 18dk±2s 1dk	22s 54dk±1s 6dk	0,288
Ortalama KH (atım/dk)	81±9	76±7	0,069
SDNN (msn)	130±25	157±35	0,011
SDANN (msn)	112±23	136±35	0,016
RMSSD (msn)	35±11	46±18	0,027
HRV Tri İndeks	36±8	43±13	0,054
LF (msn ²)	1718±428	1404±207	0,011
HF (msn ²)	1264±176	1163±141	0,069
LFnu	57,2±3,1	54,6±3,3	0,020
HFnu	42,9±3,1	45,4±3,3	0,020
LF/HF	1,35±0,19	1,21±0,17	0,032

Epileptik hastalarda yaş, cinsiyet, VKİ, epilepsi tipi, 10 yıldan kısa/uzun süredir epileptik olmak, iyi kontrollü/dirençli olmak ve mono-/politerapi alıyor olmak gibi bağımsız değişkenlerin KHDni temsil eden SDNN üzerine olan etkilerinin incelenmesi amacıyla “multipl stepwise” regresyon analizi yapıldı. Sonuç olarak politerapinin ($\beta=-0,394$; $p=0,011$) ve 10 yıldan uzun süredir epileptik olmanın ($\beta=-0,317$; $p=0,037$) SDNN'nin baskılanmasında bağımsız belirleyiciler olduğu saptandı (Tablo 19).

Tablo 19. SDNN'yi predikte eden bağımsız değişkenlerin “multipl stepwise regresyon” analizi ile incelenmesi

	β	P
Yaş	0,172	0,322
Cinsiyet (E/K)	0,237	0,170
VKİ (kg/m ²)	-0,108	0,538
Epilepsi Tipi (JME/TLE)	0,235	0,174
Süre (10 yıldan kısa/uzun)	-0,317	0,037
Kontrollü/Dirençli	0,154	0,378
İlaç kullanımı (Mono-/Politerapi)	-0,394	0,011

B: standart regresyon katsayısı

9. TARTIŞMA

Parsiyel ve jeneralize nöbetler; otonomik fonksiyonları iktal, postiktal ya da interiktal dönemde, OSS'yi etkileyerek değiştirebilmekte sonuçta da otonomik kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu, otonomik respiratuvar refleks kaybı ve pulmoner ödem gibi etkilere yol açabilmektedir (3). Epileptik hastalarda görülen otonom fonksiyon bozukluğu ve bu durumun kalp üzerindeki olumsuz etkileri hayatı tehdit edici durumlara ve hatta ani ölümlere yol açabilmektedir. Nöbetlerde görülen kardiyovasküler değişiklikler muhtemelen amigdala aracılığıyla gelişmektedir. Bu durum, hayvan modellerinde de gösterilmiştir (10). Bununla birlikte amigdala gibi nöbet potansiyeli olan birkaç yapı da direkt olarak medulla oblongatadaki otonomik bölgelerle ilişkilidir ve çalışmalar benzer yapıların aktivasyonunun kardiyovasküler etkilere neden olduğunu göstermiştir (11,12). Nöbet aktivitesi başladığında, epileptik deşarjlar hem kortekse, hem de talamusa yayılır (11). Talamik stimulyasyonla indüklenen kardiyovasküler etkilerin en azından bir kısmının hipotalamus aracılığı ile olduğu söylenmiş ve yapılan çalışmalar nöbetler esnasında hipotalamik aktivasyon olduğunu desteklenmiştir (12). Gelleman tarafından lateral hipotalamik stimulyasyonun hiperventilyasyona yol açarak, Sevoz tarafından ise presinaptik hipotalamik bölgedeki elektriksel ve kimyasal stimulyasyona yanıt olarak kalp hızında azalma olduğu belirtilmiştir (61,99). Epileptik hastalarda mortalite, genel populyasyona oranla 2-3 kat daha yüksektir (13,14). Hastalarda ölüm nedenleri epilepsiden bağımsız, altta yatan sebebe ya da tedaviye bağılı olabileceği gibi, doğrudan status epileptikus, EAKÖ ya da dolaylı olarak nöbet esnasındaki kazalara ya da boğulmaya bağılı olabilir (15). Epilepsiden kaynaklanan ölümlerin %12-17'si EAKÖ nedeni ile olmaktadır (16,17,18). EAKÖ, çok sayıda epileptik hastanın hayatını kaybetmesi nedeni ile son zamanlarda dikkat çekmektedir. Ölen hastaların genç yaşta olması tabloyu daha da dramatik hale getirmektedir. Hayvanlarda EAKÖ'nün etiyopatogenezine yönelik çalışmalarda, ratlarda fetal kardiyak aritminin ortaya çıkmasına neden olan muhtemel etiyolojik nedenin endojen bir antikonvülzan olan melatonin sekresyonundaki azalma olduğu savunulmaktadır (66,126). Yine ratlarla yapılan başka bir çalışmada KHD'deki değişikliğin aritmiye neden olarak ölümcül kardiyak komplikasyonlara yol açtığı bildirilmiştir (67). Bu farklılıklar kalbin santral sinir sisteminde oluşan modülasyonun EAKÖ'yü açıklayabileceği görüşünü desteklemektedir (68). Hayvanlarda yapılan başka bir çalışmada 'indüklenmiş status epileptikus' sonucu bazı hayvanların aniden öldüğü, hiçbirinde aritmi tespit edilmediği ancak ölen grupta belirgin hipoventilyasyon olduğu saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda, santral hipoventilyasyonun EAKÖ etiyolojisinde rol oynadığı sonucuna varılmıştır (69).

Başka bir çalışmada ise beyinsapındaki solunum merkezlerinin postiktal dönemde baskılandığı ve bunun sonucunda kardiyak aritmi, nörojenik pulmoner ödem ve santral apne geliştiği, bu durumun ise EAKÖ'nün etiopatogenezinde rol alabileceği iddia edilmiştir (70). 2008'in sonlarına doğru ise, santral-periferik otonomik sinir sistemi ile kardiyopulmoner sistem arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (72). Ancak halen ani kardiyak ölümlerin nedenleri net olarak ortaya konabilmiş değildir. EAKÖ'nün yıllık insidansı ortalama 2,17/1000'tir (21,55,56,58,117-119). Bu konuda yapılmış olan yaklaşık 48 çalışma vardır. EAKÖ için en yüksek riskin AEİ düzeylerinin düşüklüğü olduğu ileri sürülmektedir. Ayda birden fazla nöbet geçirmek (%14), 20-45 yaşları arasında olmak (%11), JTKN (%10), politerapi (%7), erken başlangıçlı epilepsi (%6), 10 yıldan uzun süredir epileptik olmak, alkolizm (%4), konjenital nörolojik defisit (%4), mental retardasyon (%4), erkek cinsiyet (%3), son 1 hafta içerisinde AET'nin değiştirilmiş olması (%3), sağ temporal rezeksiyon (%2), KBM-lamotrijin-fenobarbital kullanımı (%1) EAKÖ için ileri sürülen diğer risk faktörleridir (16,18,20-22,65).

Epileptik hastalarda otonomik kardiyovasküler değişiklikleri tetikleyen birçok parametre olması nedeni ile çalışmamızda başta epileptik erişkinlerde AET'nin KHD üzerine olan etkisi olmak üzere KHD'nin yaş, cinsiyet, VKİ, hastalık süreci, epilepsinin şiddeti ve nöbet tiplerine göre ilişkisini belirlemeyi amaçladık. Çalışmamızda interiktal dönemde, otonomik tonustaki değişikliklere yanıt olarak gelişen kardiyovasküler değişiklikleri saptamak için en güvenilir metot olan KHD ölçümü yapıldı (107,108). Gün içi değişiklikleri de gösteriyor olması nedeniyle tüm çalışma grubunda hem zaman hem de frekans alan analizleri için 24 saatlik Holter kayıtları kullanıldı.

Çalışmamızda 4 temel sonuca ulaştık:

- 1) Yaş, cinsiyet, VKİ ve nöbet tipi bakımında benzer özellikler gösteren epileptik hastalarla sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında, epileptiklerde KHD belirgin olarak baskılanmıştır;
- 2) Politerapi alıyor olmak ve 10 yıldan uzun süredir epileptik olmak, diğer faktörlerden bağımsız olarak KHD baskılanmasına yol açar;
- 3) Dirençli ve iyi kontrollü epilepsisi olan hastalar KHD açısından kıyaslandıklarında, dirençli epilepsisi olanlarda KHD daha belirgin olarak baskılanmıştır.
- 4) Hastalar AEİ kullanım durumlarına göre alt gruplara ayrıldığında KBM, okskarbazepin, levetirasetam ve valproat kullanmakta olan hastalar ile kullanmayanlar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, zaman alan ve frekans alan analizi

parametreleri bakımından herhangi bir istatistiksel farklılık bulunmadı. Bu sonuçlara göre, KBM, okskarbazepin, levetirasetam veya valproat, KHD üzerine – doğrudan bir etki- göstermemektedir.

Zaman alan analizlerini en iyi temsil ettiği düşünülen dört parametre olan SDNN, SDANN, RMSSD ve HRV ‘Triangular indeks’ değerlerinin epileptik hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak baskılanmış olduğu görülmüştür (113). Frekans alan analiz yöntemlerinden olan ve başlıca parasempatik aktiviteyi yansıtan HF_{nu} değerinin ise yine epileptik hastalarda baskılandığı, sempatik aktiviteyi yansıtan LF_{nu} değeri ve LF/HF oranının da anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızın temel sonuçlarından olan politerapi ve KHD’deki baskılanma arasındaki ilişki bu konuda yapılmış olan birçok çalışma ile uyumludur (119-122). Politerapi -alınan ilaç tipinden bağımsız olarak- azalmış KHD, dolayısıyla da artmış ani kardiyak ölüm riski ile ilişkilidir. İlaçlar ve kardiyak otonom fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkinin mekanizmaları halen bilinmemektedir. İlaçlarla ilgili bilgilerin çoğunluğu KBM ve fenitoin üzerine yoğunlaşmış ve çoğu çalışmada ilaç dozları ve tedavi süreleri gözardı edilerek yorumlar yapılmıştır. Ancak son 5 yılda yapılan iyi düzenlenmiş ve kapsamlı çalışmalar bu iki ilaç ile ilgili olumsuz kanıları neredeyse tamamen değiştirmiştir (123). Gerçekten de sadece ilaç etkisinin değerlendirilebilmesi için yaş-cinsiyet-VKİ-epilepsi tipi ve süresi-epilepsinin dirençliliği gibi faktörler homojenize edilerek ‘yeni tanı almış epilepsi hastalarının’ ele alınması ve bu grubun hiç ilaç verilmeyerek takip edilmesi gerekir. Ancak böylesine bir çalışma, epileptik hastaların tedavisiz bırakılmalarının mümkün olamayacağı sebebiyle etik olmayacaktır. Dolayısıyla literatür incelendiğinde daha ziyade yukarıda tanımlanan özelliklerin karşılanmadığı, heterojen hasta gruplarında ilaç etkileri değerlendirilmiş ve tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Oysa biz çalışmamızda gerek yaş gerekse diğer özellikleri homojenize ederek sonuçlarımızı değerlendirdik. Son yapılan çalışmalar incelendiğinde de, artık tek bir ilacın üstlendiği rolden ziyade politerapinin getirdiği riskler gözönünde bulundurulmakta ve bu riskleri azaltabilmek için mümkün olan en düşük dozda ve az sayıda ilaç kullanımının önemi vurgulanmaktadır.

Çalışmamızda bulduğumuz bir diğer sonuç da epilepsinin süresi ile EAKÖ arasındaki olası ilişkiyi destekler biçimde, 10 yıldan uzun süredir epileptik olan hastalarda tüm diğer faktörlerden bağımsız olarak KHD’de görülen ciddi baskılanmadır. Bu bilgi yakın geçmişte yapılan birçok çalışma ile de uyumludur (71,118,119,122,123). Bu risk faktörü, hastaların tedavisi esnasında hekimin dikkatli olmasını gerektiren bir unsura da dikkat çekmektedir. İnteriktal dönemdeki ‘subklinik nöbet aktivitesi’ olarak tanımlanan bu unsur,

hastaların klinik olarak nöbetlerinin olmadığı anlarda dahi, beyindeki ‘subklinik’ deşarjlar sonucu beklenmedik kardiyak uyarımların ve bunun sonucunda da miyokardiyal doku hasarı olabileceği hipotezine destek vermektedir. ‘Subklinik nöbet aktivitesi’ ve bununla ilişkili bilgiler yakın geçmişte yapılmış olan çalışmalarla da destek bulmuştur ve bu durumun klinik etkilerini ortadan kaldırmaya yönelik geniş çaplı hayvan ve insan deneyleri yürütölmektedir.

Çalışmamızın bir diğer sonucu ise, yapılan çalışmalarla da uyumlu olarak dirençli epileptiklerde KHD parametrelerinin, iyi kontrollü epileptiklerle kıyaslandığında daha düşük olması idi (58,62,119,124). Ancak ‘dirençlilik’ bağımsız bir etki göstermemekteydi. Bu sonuç 2 farklı nedene bağlanabilir. Birincisi, hasta sayımızın –görece- az olması diğer neden ise aslında politerapi ile dirençlilik arasında gözardı edilemeyecek olan yakın ilişkidir. EAKÖ’de rol oynadığı ileri sürölen bir diğer faktör ise yaştır. Her ne kadar bazı çalışmalarda yaşın önemli olmadığı ileri sürölse de, genç olmanın (<40 yaş) ciddi risk getirdiği gösterilmiştir (58,125,126). Bu yöndeki çalışmalar incelendiğinde ani kardiyak nedenli ölümlerin daha ziyade genç erişkin yaş olarak adlandırılan 20-40 yaş arasında olduğu göze çarpmaktadır. Ancak bu konuda yapılmış olan çalışmaların bir kısmında dikkati çeken önemli bir hata, yaş dağılımının gözardı edilmiş olması, çok genç erişkinler -hatta- çocuklarla yaşlı hasta grubunun aynı şekilde, benzer parametrelerle değerlendirilmiş olmalarıdır. Oysa biz çalışmamıza sadece genç erişkin hastaları alarak, yaş ve KHD değişkenliği arasındaki ilişkinin sonuçlar üzerindeki etkisini ortadan kaldırdık ve epilepsinin -doğrudan etkisini- değerlendirdik. Bu incelemeye göre, 20-40 yaş arası bireylerde görölen KHD’deki baskılanmanın temelinde yatan nedenin epilepsinin doğrudan etkisi olduğunu ve bu yaş grubunun ciddi kardiyak risk taşıdığını düşünebiliriz.

Cinsiyet, KHD üzerine etkisi olduğu ileri sürölen bir diğer faktördür. Kimi çalışmada erkek, kimi çalışmada kadın cinsiyetin olumsuz etkileri olabileceği ifade edilmektedir (118,127,128). Biz çalışmamızda cinsiyet ve KHD parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Nöbet tipi bir diğer önemli etken olarak sunulmaktadır. Yapılan çalışmalarda, JTKN’nin EAKÖ ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaların sadece bir tanesinde kantitatif değerler elde edilmiş ve EAKÖ’den ölen hastaların %75’inin son dönemde JTKN geçirdiği belirtilmiştir (129). Çoğu çalışmada bu görüş desteklenirken, sadece 2 çalışmada JTKN’nin etkisiz olduğu bulunmuştur (119,120,121,123,127,130). Çalışmamızda epilepsi tipinin KHD üzerine etkisinin araştırılması amacı ile hastalar parsiyel ve primer jeneralize epilepsi olmak üzere 2 alt gruba ayrılmıştır. Bu değerlendirmeye göre, epilepsi tipinin KHD parametreleri üzerinde doğrudan bir etkisi

bulunmamaktadır. Yapılan çalışmaların çoğunda AEİ'lerin düşük kan düzeyleri ve EAKÖ arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (58,118,129). Bizim çalışmamızda tüm hastaların kan düzeyleri normal sınırlarda olduğundan bu olası etken hakkında yorum yapamıyoruz.

Sonuç olarak politerapi KHD'yi kullanılan ilaç tipinden bağımsız olarak baskılar. Anormal otonomik fonksiyonlar, klinik ve deneysel ortamda aritmiye yol açabilir (111). Sempatovagal dengesizlik ve KHD'deki azalma mortalitenin güçlü ve bağımsız bir göstergesidir (115,116). Otonomik fonksiyon bozukluğunun varlığı birçok santral nedenli nörodejeneratif hastalıkta da fark edilmeye başlanmıştır. Beraberinde sempatovagal etiyojinin öne sürüldüğü uzun QT sendromu gibi hastalıklarda, sekonder otonomik fonksiyon bozukluğuna yol açan diyabet, alkolizm, spinal kord yaralanmalarının erken tanı, progresyon ve tedavisinin değerlendirilmesinde de KHD'den faydalanılabileceği düşünülmektedir (113). Çalışmamızın bir diğer sonucu da, epilepsi süresinin KHD üzerinde nöbet tipi ve kullanılan ilaçtan bağımsız bir etki gösterdiği ve 10 yıldan uzun süredir epileptik olmanın ciddi kardiyak riskleri de beraberinde getirebileceğidir. Epilepsi süresi ve EAKÖ arasında olası ilişki birçok çalışmada gösterilmiş olsa da, aksini savunan çalışmalar da bulunmaktadır (71,118,119,122,123,131). Ancak bu bilgi doğrultusunda epileptik hastaların takibinde 10 yılı aşkın süredir hastalığı olanların KHD değerlendirmelerinin yapılması, anlamlı kardiyak patoloji tespit edilenlerin de izlenmesi EAKÖ'nün önlenmesi bakımından oldukça faydalı olacaktır.

EAKÖ etiyojisinde dirençli epilepsi birçok çalışmada risk faktörü olarak sunulmuştur (58,62,119,124). Çalışmamızda dirençli epilepsisi olan hastaların KHD'nin bozulduğunun tespit edilmiş olması -her ne kadar SDNN'nin baskılanmasında bağımsız bir belirleyici olmasa da- epileptik hastalarda nöbet kontrolünün ve düzenli AEİ kullanılmasının ne denli önemli olduğunu vurgulamaktadır.

10. SONUÇLAR

1. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, epileptik hastalarda KHD'nin zaman alan analiz parametreleri olan SDNN, SDANN, RMSSD ve HRV Trianguler indeksinin anlamlı olarak baskılandığı tespit edildi. Frekans alan analizleri bakımından değerlendirme yapıldığında ise sempatik regülasyonun göstergeleri olan LF_{nu} değerinin ($56,0\pm 3,4$ karşı $53,1\pm 2,1$, $p<0,001$) ve LF/HF oranının ($1,29\pm 0,19$ karşı $1,14\pm 0,09$, $p<0,001$) epileptik hastalarda anlamlı düzeyde arttığı, parasempatik regülasyonu gösteren HF_{nu} değerinin ($44,0\pm 3,4$ karşı $46,9\pm 2,1$, $p<0,001$) ise baskılandığı izlendi. Her iki grup arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olup epileptik hastalarda kardiyak otonomik regülasyonun bozulduğunu göstermektedir.

2. Hastalar AEİ kullanım durumlarına göre alt gruplara ayrıldığında, monoterapi veya politerapi rejimi içerisinde bulunan ilgili ajanı kullanan ve kullanmayan hastalar ayrı ayrı karşılaştırıldı. KBM, okskarbazepin, levetirasetam ve valproat kullanmakta olan hastalar ile kullanmayanlar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, zaman alan ve frekans alan analizi parametreleri bakımından herhangi bir istatistiksel farklılık bulunmadı. Bu sonuçlara göre, KBM, okskarbazepin, levetirasetam veya valproat, KHD üzerine -doğrudan bir etki göstermemektedirler.

3. Politerapi rejimi almakta olan hastalar ile monoterapi rejimi almakta olan hastalar KHD parametreleri yönünden karşılaştırıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, holter analiz süreleri, ortalama kalp hızları bakımından herhangi bir farklılık saptanmadı. Zaman alan analiz parametreleri olan SDNN, SDANN, RMSSD ve HRV Trianguler indeks değerlerinin epileptik hastalarda anlamlı olarak baskılandığı tespit edildi. Frekans alan analizleri bakımından değerlendirme yapıldığında sempatik regülasyonun göstergeleri olan LF_{nu} değerinin ($57,2\pm 3,7$ karşı $54,8\pm 2,5$, $p=0,031$) ve LF/HF oranının ($1,35\pm 0,22$ karşı $1,22\pm 0,13$, $p=0,030$) politerapi almakta olan hastalarda anlamlı düzeyde arttığı, parasempatik regülasyonu gösteren HF_{nu} değerinin ($42,8\pm 3,7$ karşı $45,2\pm 2,5$, $p=0,031$) ise baskılandığı gözlemlendi. İstatistiksel açıdan anlamlı olan bu farklılık politerapi alan hastalarda otonomik kardiyovasküler fonksiyon bozukluğunu göstermektedir.

4. Parsiyel ve idiyopatik jeneralize epilepsili hastaların KHD parametreleri karşılaştırıldı. Cinsiyet, VKİ, zaman alan ve frekans alan analizi parametreleri bakımından her iki grup arasında herhangi bir istatistiksel farklılık saptanmadı. Ancak idiyopatik jeneralize epilepsili hastalar parsiyel epilepsili hasta grubuna göre daha genç idi (23 ± 4 karşı 28 ± 7 , $p=0,029$). Arada anlamlı bir farklılığın tespit edilememiş olması epilepsi tipinin KHD'yi etkilemediğini göstermekteydi.

5. İyi kontrollü ve dirençli epilepsili hastalar karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, holter analiz süreleri, ortalama kalp hızları bakımından herhangi bir farklılık saptanmadı. Zaman alan analiz parametreleri olan SDNN, SDANN, RMSSD ve HRV Triangular indeks değerlerinin dirençli epilepsisi olan hastalarda iyi kontrollülere göre anlamlı düzeyde baskılandığı tespit edildi. Frekans alan analizleri bakımından değerlendirme yapıldığında sempatik regülasyonun göstergeleri olan LF_{nu} değerinin ($57,5 \pm 3,8$ karşı $54,8 \pm 2,5$; $p=0,016$) ve LF/HF oranının ($1,37 \pm 0,22$ karşı $1,22 \pm 0,13$; $p=0,015$) dirençli epilepsisi olan hastalarda anlamlı düzeyde arttığı, parasempatik regülasyonu gösteren HF_{nu} değerinin ($42,5 \pm 3,8$ karşı $45,2 \pm 2,5$; $p=0,016$) ise baskılandığı bulundu. İstatistiksel açıdan anlamlı olan bu farklılık, kontrolsüz epilepside KHD'nin bozulduğunu ifade etmekteydi.

6. Epileptik hastalarda yaş, cinsiyet, VKİ, epilepsi tipi, 10 yıldan kısa/uzun süredir epileptik olmak, iyi kontrollü/dirençli olmak ve mono-/politerapi alıyor olmak gibi bağımsız değişkenlerin KHD'ni temsil eden SDNN üzerine olan etkilerinin incelenmesi amacıyla "multipl stepwise" regresyon analizi yapıldı. Sonuç olarak politerapinin ($\beta=-0,394$; $p=0,011$) ve 10 yıldan uzun süredir epileptik olmanın ($\beta=-0,317$; $p=0,037$) SDNN'nin baskılanmasında bağımsız belirleyiciler olduğu saptandı. Bu istatistiksel bulgular doğrultusunda politerapi alan ve 10 yıldan uzun süredir epileptik olan hastalarda detaylı kardiyak değerlendirme yapılmasının faydalı olacağı kanaatine varılmıştır.

7. Miyokard infarktüsü sonrası riskin değerlendirilmesinde ve diyabetik nöropatinin erken tanısında kullanılan ve prognostik önemi olan KHD'nin, otonomik fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği epileptik hastalarda progresyon ve tedavi değerlendirilmesinde faydalı olabileceği düşünülmektedir.

11. KAYNAKLAR

1. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde BW, Engel Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:1212-8.
2. Ropper AH, Brown RH. *Adam's and Victor's Principles Of Neurology* (8th ed). McGraw- Hill, New York 2005, pp 271-99.
3. Orrin Devinsky. Effects of seizures on autonomic and cardiovascular function. *Epilepsy Currents*, 2004;4:43-6.
4. Hilz MJ, Dütsch M, Perrine K, Nelson PK, Rauhut U and Devinsky O. Hemispheric influence on autonomic modulation and baroreflex sensitivity. *Ann Neurol*, 2001;49:575-84.
5. Leutmezer F, Scherthaner C, Lurger S, Potzelberger K, Baumgartner C. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia*, 2003;44:348-354.
6. Isojarvi JI, Ansakorpi H, Suominen K, Tolonen U, Repo M, Myllyla V. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 1998;39:420–426.
7. Ansakorpi H, Korpelainen JT, Suominen K, Tolonen U, Myllyla VV, Isojarvi JI. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:42–47.
8. Devinsky O, Perrine K, Theodore WH. Interictal autonomic nervous system function in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 1994;35:199–204
9. Persson H, Ericson M, Tomson T. (2007a) Heart rate variability in patients with untreated epilepsy. *Seizure*, 16:504–508.
10. Goodman JH, Homan RW, Crawford IL. (1990) Kindled seizures elevate blood pressure and induce cardiac arrhythmias. *Epilepsia*, 31:489–495.
11. Steriade M, Amzica F. (2003) Sleep oscillations developing into seizures in corticothalamic systems. *Epilepsia*, 44 (Suppl 12):9–20.
12. Mameli O, Caria MA, Pintus A, Padua G, Mameli S. (2006) Sudden death in epilepsy: an experimental animal model. *Seizure*, 15:275–287.
13. Hauser WA, Hesdorffer DC. Mortality. Hauser WA, Hesdorffer DC, ed. *Epilepsy: frequency, causes and consequences*. Maryland: Epilepsy Foundation of America, 1990;297-326.

14. Annegers, J.F., Coan, S.P., Hauser, W.A., et al., 1998. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia*, 39, 206–212.
15. Nashef L, Shorvon SD. Mortality in epilepsy. *Epilepsia*, 1997;38:1059-61.
16. Lathers CM, Schraeder PL, Boggs JG. Sudden unexplained death and autonomic dysfunction. In: Engel J, Pedly TA (eds), *Epilepsy*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, pp 1943-55.
17. Tomson T, Beghi E, Sundqvist A, ve ark. Medical risks in epilepsy: A review with focus on physical injuries, mortality, traffic accidents and their prevention. *Epilepsia Research*, 2004;60:1-16.
18. Ficker DM, So EL, Shen WK, ve ark. Population based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology*, 1998;51:1270-1274.
19. Opeskin K, Berkovic SF. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a controlled prospective study based on coroners cases. *Seizure*, 2003;12:456-64.
20. Lip GY, Brodie MJ. Sudden death in epilepsy: an avoidable outcome. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1992;85:609-611.
21. Walczak TS, Leppik IE, D'amelio M, ve ark. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology*, 2001;56:519-525.
22. Ronkainen E, Ansakorpi H, Huikuri HV, Myllylä VV, Isojärvi JIT and Korpelainen JT. Suppressed circadian heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology Neurosurg Psychiatry*, 2005;76:752-86.
23. Williams H, Lesser RP, Lesser T. The Epilepsies. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds), *Neurology in clinical practice* (3rd ed). Butterworth-Heinemann, Woburn 2000, pp 1745-77.
24. “Divanü Lugat-it Türk” adlı çeviri kitap (Kaşgarlı Mahmud. Divanü Lugat-it Türk). Cild 1. Çeviren: B Atalay. 4. baskı. Ankara: Türk Dil Kurumu Yayınları;1998;438.
25. Goldenson ES. Historical perspective. In: Engel J, Pedly TA (eds), *Epilepsy*. Lippincott Raven, Philadelphia 1997, pp 15-36.
26. Temkin O. *The falling Sickness*. 2. ed. Baltimore and London: The Johns Hopkins University Pres, 1971;467.
27. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*, 1991;32:429-45.
28. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*, 1993;34:453-68.

29. ILAE Commission Report. The epidemiology of the epilepsies: Future directions. *Epilepsia*, 1997;38(5):614-618.
30. de Bittencourt PR, Adamolekun B, Bharucha N, ve ark. Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia*, 1996;37:1121-1127.
31. Olafsson E, Hauser WA, Ludvigsson P, ve ark. Incidence and prevalence of epilepsy in rural Iceland. *Epilepsia*, 1996;37:951-955.
32. Forsgren L. Prospective incidence study and clinical characterization of seizures in newly referred adults. *Epilepsia*, 1990;31:292-301.
33. Bharucha NE, Bharuca EP, Bharuca AE, ve ark. Prevalence of epilepsy in the Parsi community of Bombay. *Epilepsia*, 1998;29:111-115.
34. Jallon P, Smadja D, Cabre G, EPİMART group. EPİMART: Prospective incidence study of epileptic seizures in newly referred patients in a French Caribbean island (Martinique). *Epilepsia*, 1999;40:1103-1109.
35. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: A prospective population-based study. *Epilepsia*, 1996;37:224-9.
36. Christensen J, Kjeldsen MJ, Andersen H, Frills ML, Sidenius P. Gender differences in epilepsy. *Epilepsia*, 2005;46:956-60.
37. Özkara C, Atakli D, Baybas S, et al. Evaluation of patients with epilepsy: an outpatient clinic based study. *Seizure*, 1996;5:109-13.
38. Karaagaç N, Yeni SN, Senocak M, et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia*, 1999;40:637-42.
39. Topalkara K, Akyüz A, Sümer H, et al. Sivas il merkezinde tabakalı örneklem yöntemi ile gerçekleştirilen epilepsi prevalans çalışması. *Epilepsi*, 1999;5:24-9.
40. Reynolds EH. Introduction: Epilepsy in the world. *Epilepsia*, 2002;43:1-3.
41. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Shorvon SD. Prognosis of epilepsy: A review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia*, 1997;38:31-46.
42. Annegers JF, Shirts SB, Hauser WA, Kurland LT. Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure. *Epilepsia*, 1986;27:43-50.
43. Reynolds EH. The prevention of chronic epilepsy. *Epilepsia*, 1988;29:25-8.
44. Placencia M, Shorvon SD, Paredes V, et al. Epileptic seizures in an Andean region of Ecuador: incidence and prevalence and regional variation. *Brain*, 1992;115:771-82.

45. Berg A, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: meta analysis. *Neurology*, 1994;44:601-8.
46. Hauser WA. Mortality in people with seizures and epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:1-2
47. Brorson LO, Wranne L. Long term prognosis in childhood epilepsy: survival and seizures prognosis. *Epilepsia*, 1987;28:324-330.
48. Hauser WA, Annegers J, Elveback L. Mortality in patient with epilepsy. *Epilepsia*, 1980;21:399-412.
49. Cockerell O, Johnson A, Sander JW ve ark. Mortality from epilepsy: results from a prospective population based study. *Lancet*, 1994;344:918-921.
50. Loiseau P, Loiseau J, Picot M-C. One year mortality in Bordeaux cohort: The value of syndrome classification. *Epilepsia*, 2005;46(S11):11-13
51. Olafsson E, Hauser WA, Gudmundsson G. Long term survival of people with unprovoked seizures: a population based study. *Epilepsia*, 1988;39:89-92.
52. Pellock JM. Overview: definitions and classifications of seizure emergencies. *J Child Neurol*, 2007;22(S5):9-13.
53. Janjigian ER. (1953) Cardiac epilepsy simulating the anginal syndrome. *Am J Psychiatry*, 110:34-40.
54. Phizackerley PJ, Poole EW, Whitty CW. (1954) Sino-auricular heart block as an epileptic manifestation; a case report. *Epilepsia*, 3:89-91.
55. Hennesy MJ, Langan Y, Elwes R, ve ark. A study of mortality after temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 1999;53:1276-1283.
56. Camfield P, Camfield C. Sudden unexpected death in people with epilepsy: A pediatric perspective. *Seminars in Pediatr Neurol*, 2005;12:10-14.
57. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Case–control study of SUDEP. *Neurology*, 2005; 64:14-118.
58. Opekin K, Harvey AS, Cordner SM, Berkovic SF. Sudden unexpected death in epilepsy in Victoria. *J Clin Neurosci*, 2000;7:34-37.
59. Strauss DJ, Day SM, Shavelle RM, Wu YW. Remote symptomatic epilepsy: does seizure severity increase mortality? *Neurology*, 2003;60:395-399.
60. Tennis P, Cole TB, Annegers JF, ve ark. Cohort study of incidence of sudden unexplained death in persons with seizure disorders treated with antiepileptic drugs in Saskatchewan, Canada. *Epilepsia*, 1995;36:29-36.
61. Sevoz-Couche C, Comet MA, Bernard JF, Hamon M, Laguzzi R. (2006) Cardiac baroreflex facilitation evoked by hypothalamus and prefrontal cortex stimulation: role of

the nucleus tractus solitarius 5-HT_{2A} receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 291:R1007-R1015.

62. Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG, et al. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case–control study. *Lancet*, 1999;353:888-893.

63. Penfield W, Jasper H. Summary of clinical analysis and seizure patterns. In: *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston: Little Brown, 1954. pp. 818-844.

64. Rocamora R, Kurthen M, Lickfett L, et al. Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. *Epilepsia*, 2003;44:179-185.

65. Hughes JR. A review of sudden unexpected death in epilepsy: Prediction of patients at risk. *Epilepsy&Behaviour*, 2009;14:280-287.

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

67. Darbin O, Casebeer DJ, Naritoku DK. Cardiac dysrhythmia associated with the immediate postictal state after maximal electroshock in freely moving rat. *Epilepsia*, 2002;43:336-41.

68. Colugnati DB, Gomes PA, Arida RM, et al. Analysis of cardiac parameters in animals with epilepsy: possible cause of sudden death? *Arq Neuropsiquiatr*, 2005;63:1035-41.

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

70. Walczak T. Do antiepileptic drugs play a role in sudden unexpected death in epilepsy? *Drug Saf*, 2003;26:673–83.

71. Nei M, Ho RT, Sperling MR. EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2000;41:542–8.

72. Lathers CM, Schraeder PL, Bungo MW. The mystery of sudden death: mechanisms for risks. *Epilepsy Behav*, 2008;12:3–24.

73. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 1981;22:489-501.

74. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 1989;30:389-398.

75. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*, 1998;39(9):1006-1013.

76. Engel J Jr. International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2001;42(6):796-803.
77. Delgado-Escueta AV, Bascal FE, Treiman DM. Complex partial seizures on closed-circuit television and EEG: a study of 691 attacks in 79 patients. *Ann Neurol*, 1982;11:292-300.
78. Jackson JH. On a particular variety of epilepsy "intellectüel aura" one case with symptoms of organic brain disease. *Brain*, 1888;11:179-202.
79. Loddenkemper T, Kotagal P. Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2005;7(1):1-17.
80. Ayşe Kutlu, Çiğdem Özkara, Lokalizasyonla İlişkili Semptomatik epilepsiler. İçinde: Çiğdem Özkara, Dilek Ataklı, *Epilepsi*. 5US yayınları, İstanbul 2005, ss 359-65.
81. Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 2004;45:695-714.
82. Bartholemei F, Chauvel P. Seizure symptoms and serebral localization: frontal lobe and rolandic seizures. *Intractable focal epilepsy*. Oxbury J, Polkey J, Duchowny M, ed. London: WB Saunders, 2000:55-62.
83. Bautista RE, Spencer DD, Spencer SS. EEG findings in frontal lobe epilepsies. *Neurology*, 1998;50:1765-1771.
84. Janz D, Durner M, Juvenile Myoclonic Epilepsy. Engel J Jr, Pedley TA, ed. *Epilepsy: a comprehensive textbook*, ed. Philadelphia: Lippincot- Raven Pres, 1998: 2389-2400.
85. Gardiner M. Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, 2005;46:15-20.
86. Pal DK, Durner M, Klotz I, ve ark. Complex inheritance and parent-of-origin effect in juvenile myoclonic epilepsy. *Brain Dev*, 2006;28:92-98.
87. da Silva Sousa P, Lin K, Garzon E, ve ark. Self-perception of factors that precipitate or inhibit seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*, 2005;14(5):340-346
88. Koepp MJ, Duncan JS. Epilepsy. *Current Opin Neurol*, 2004;17:467-474.
89. Devinsky O, D'Esposito M. *Neurology of cognitive and behavioral disorders*: Oxford University Press;2004:336–351.
90. Baumgartner C, Lurger S, Leutmezer F. Autonomic symptoms during epileptic seizures. *Epileptic Disord*, 2001;3:103–116.
91. Wittling W, Block A, Genzel S, Schweiger E. Hemisphere asymmetry in parasympathetic control of the heart. *Neuropsychologia*, 1998;36:461–468.

92. Seo DW, Lee HS, Hong SB, Hong SC, Lee EK. Pilomotor seizures in frontal lobe epilepsy: case report. *Seizure*, 2003;12:241-244.
93. Ansakorpi H, Korpelainen JT, Huikuri HV, Tolonen U, Myllyla VV, Isojarvi JI. (2002) Heart rate dynamics in refractory and well controlled temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72:26-30.
94. Tinuper P, Bisulli F, Cerullo A, Carcangiu R, Marini C, Pierangeli G, Cortelli P. (2001) Ictal bradycardia in partial epileptic seizures: Autonomic investigation in three cases and literature review. *Brain*, 124:2361-2371.
95. Novak V, Reeves AL, Novak P, Low PA, Sharbrough FW. (1999) Time frequency mapping of R-R interval during complex partial seizures of temporal lobe origin. *J Auton Nerv Syst*, 77:195-202.
96. Smaje JC, Davidson C, Teasdale GM. (1987) Sino-atrial arrest due to temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 50:112-113.
97. Sevcenku C, Struijk Johannes J. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. *Epilepsia*, 2010 (*):1-13.
98. Leutmezer F, Scherthner C, Lurger S, Potzelberger K, Baumgartner C. (2003) Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia*, 44:348–354.
99. Gellman MD, Schneiderman N, Wallach JH, LeBlanc W. (1981) Cardiovascular responses elicited by hypothalamic stimulation in rabbits reveal a mediolateral organization. *J Auton Nerv Syst*, 4:301–317.
100. Oppenheimer SM, Gelb A, Giryin JP and Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*, 1992;42:1727-32.
101. Kenneback G, Ericson M, Tomson T, et al. Changes in arrhythmia profile and heart rate variability during abrupt withdrawal of antiepileptic drugs: implications for sudden death. *Seizure*, 1997;6:369–75.
102. Persson H, Ericson M, Tomson T. Carbamazepine affects autonomic cardiac control in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Research*, 2003;57:69-75.
103. Tomson T, Ericson M, Ihrman C and Lindblad LE. Heart rate variability in with epilepsy. *Epilepsy Research*, 1998;30:77-83.
104. De Carolis P, Magnifico F, Pierangeli G, et al. Transient hypohidrosis induced by topiramate. *Epilepsia*, 2003;44:974-976.
105. Ryvlin P, Montavont A, Kahane P. (2006) Sudden unexpected death in epilepsy: from mechanisms to prevention. *Curr Opin Neurol*, 19:194-199.

106. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. (2008) Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol*, 7:1021-1031.
107. Pieper SJ, Hammill SC: Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc*, 1995;70:955-64.
108. Corr PB, Yamada KA, Witkowski FX: Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis. In: Fozzard HA, Haber F, Jennings RB, Katz AN, Morgan HE, ed. *The Heart and Cardiovascular System*. New York: Raven Press, 1986:253-403.
109. Freeman R. Noninvasive evaluation of heart rate variability In: Low PA (ed), *Clinical autonomic disorders* (2nd ed). Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, pp 297-307.
110. Stein, P.K., Bosner, M.S., Kleiger, R.F., et al., 1994. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am. Heart J.* 127, 420-424.
111. Evrengül H, Tanrıverdi H, Dursunoğlu D, et al. Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Research*, 2005;63:4-39.
112. Malliani, A., Lombardi, F., Pagani, F., et al., 1994. Power spectral analysis of cardiovascular variability in patients at risk for sudden cardiac death. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 5, 274-286.
113. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and Electrophysiology: Heart rate variability-standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 1996:1043-65.
114. Açıkgöz S, Diker E: Kalp Hızı Değişkenliği. *MN Kardiyoloji* 1996;3:275-8.
115. Nolan, J., Batin, P.D., Andrews, R., Lindsay, S.J., et al., 1998. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-HEART). *Circulation* 98(15), 1510-1516.
116. O'Brien, I.A., Mcfadden, J.P., Corral, R.J.M., 1991. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q. J. Med.* 79, 495-502.
117. Stollberger C, Finsterer J. Cardiorespiratory findings in sudden unexplained/unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsy Res*, 2004;59:51-60.
118. Lear-Kaul KC, Coughlin L, Dobersen MJ. Sudden unexpected death in epilepsy: a retrospective study. *Am J Forens Med Pathol*, 2005;26:11-7.
119. Tomson T, Walczak T, Sillanpaa M, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia*, 2005;46(Suppl.11):46-51.

120. Lossius R, Nakken KO. Epilepsy and death. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2002;122:1114-7.
121. Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology*, 2001;56:519-25.
122. Tellez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Wiebe S. Sudden unexpected death in epilepsy: evidence-based analysis of incidence and risk factors. *Epilepsy Res*, 2005;65:101-15.
123. Hitiris N, Suratman S, Kelly K, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: a search for risk factors. *Epilepsy Behav*, 2007;19:138-41.
124. Johnston A, Smith P. Sudden unexpected death in epilepsy. *Expert Rev, Neurother* 2007;7:1751-61.
125. Colugnati DB, Arida RM, Cravo SL, et al. Hibernating mammals in sudden cardiac death in epilepsy: what do they tell us? *Med Hypoth*, 2008;70:929-32.
126. Scorza FA, Colugnati DB, Arida RM, et al. Cardiovascular protective effect of melatonin in sudden unexpected death in epilepsy: a hypothesis. *Med Hypoth* 2008;70:605-9.
127. Monte CP, Arenda JB, Tan IY, et al. Sudden unexpected death in epilepsy patients: risk factors. A systematic review. *Seizure* 2007;16:1-7.
128. P-Codrea Tigaran S, Dalager-Pedersen S, Baandrup U, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: is death by seizures a cardiac disease? *Am J Forens Med Pathol* 2005;26:99-105.
129. Morentin B, Alcaraz R. Sudden unexpected death in epilepsy in children and adolescents. *Rev Neurol*, 2002;34:462-5.
130. Vlooswijk MC, Majoie HJ, De Krom MC, et al. SUDEP in the Netherlands: a retrospective study in a tertiary referral center. *Seizure*, 2007;16:153-9.
131. Opherk C, Coromilas J, Hirsch LJ. Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. *Epilepsy Res* 2002;52:117-27.

12. TEŞEKKÜR

Uzmanlık süresi boyunca eğitimime katkıda bulunan Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Süleyman İLHAN başta olmak üzere tüm hocalarıma, tez çalışması boyunca her zaman yanımda olan danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Ebru APAYDIN DOĞAN'a, ve her türlü yardımını esirgemeyen Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Umuttan DOĞAN'a, tüm çalışma arkadaşlarıma ve uzmanlık eğitimi süresince hep yanımda olan eşime ve aileme teşekkürü bir borç bilir, saygı ve şükranlarımı sunarım.

13. EKLER.

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU

Hastanemiz nöroloji bölümünde epilepsi hastalığınız nedeni ile takip edilmektesiniz. Gerek mevcut hastalığınız, gerekse almakta olduğunuz ilaçlar nedeni ile sağlıklı kişilere oranla kalp ve damar hastalıkları açısından riskin arttığı bilinmektedir. Bu amaçla kalp ritm bozukluklarının ortaya konması için ‘Holter’ adı verilen bir cihazla 24 saat boyunca EKG kaydınızın yapılması planlanmıştır. İlgili cihaz ‘walkman’ büyüklüğündedir ve tıpkı ‘walkman’ gibi askı ile vücudunuza takılıp tarafınızca 24 saat boyunca taşınırken, sadece kalp ritminizi kaydedecektir. Bu cihaz kardiyoloji polikliniğinde ritm bozukluğu ötanısı olan hastalarda uzun yıllardır rutin olarak kullanılmaktadır. Sağlığınıza herhangi bir olumsuz etkisi yoktur.

İlgili kayıtlar epilepsi hastalığına veya ilaca bağlı oluşmuş ritm problemlerini ortaya çıkaracaktır. Bu kayıtlar ayrıca bilimsel bir araştırmada kullanılacak olup üniversitemiz etik kurulu tarafından onaylanmıştır ve Helsinki Bildirgesi’ne uygundur. Size ait kimlik bilgileri gizli tutulacak ve yayında belirtilmeyecektir.

Tıbbi tedavinize herhangi bir müdahale, ek tahlil istemi söz konusu değildir. Bu nedenle size veya sosyal güvenlik kurumunuza ek bir mali yük getirmeyecektir.

Laboratuvar ve muayene bulgularınız kaydedilecektir. Çalışmadan herhangi bir neden bildirmeden istediğiniz an ayrılabilirsiniz.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu Klinik Araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Tarih
26/01/2009

Gönüllünün Adı soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon/faks no.)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin.
Adı soyadı, imzası (varsa telefon/faks no.)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı soyadı, İmzası:

Herhangi bir nedenle başvurulacak doktorun Adı soyadı, İmzası (varsa telefon/faks no.)

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kişinin.
Adı soyadı, İmzası, Görevi

