

Epilepsiye Giriş



© Copyright 2025

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kâğıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

Orijinal ISBN	ISBN
978-0-521-69158-1	978-625-8430-73-8
Orijinal Adı	Kitap Adı
Introduction to Epilepsy	Epilepsiye Giriş
Editörler	Çeviri Editörleri
Gonzalo ALARCÓN Antonio VALENTÍN	Semai BEK ORCID iD: 0000-0003-4913-976X Filiz KOÇ ORCID iD: 0000-0001-8594-7540
Yayın Koordinatörü	Bisac Code
Mislina DAĞABAKAN	MED056000
Yayıncı Sertifika No	DOI
47518	10.37609/akya.1316
Sayfa ve Kapak Tasarımı	
Akademisyen Dizgi Ünitesi	
Baskı ve Cilt	
Vadi Matbaacılık	

Kütüphane Kimlik Kartı
Epilepsiye Giriş / çev. edt. ; Semai Bek, Filiz Koç.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2025.
625 s. : şekil, tablo. ; 195x275 mm.
Özgün eser adı : Introduction to Epilepsy.
Kaynakça ve İndeks var.
ISBN 9786258430738

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve ihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

Epilepsiye Giriş

Editörler

Gonzalo ALARCÓN

Antonio VALENTÍN

Çeviri Editörleri

Prof. Dr. Semai BEK

Prof. Dr. Filiz KOÇ

Londra' da Denmark Hill Kampüsünde 20 yıldan uzun süre
Epileptoloji geliřtiren ve öğreten, ilham veren
Profesör Colin D. Binnie ve Charles E. Polkey' e ithafen

İÇİNDEKİLER

Yazarlar	xii
Çeviren yazarlar	xv
Önsöz by Dr Edward H. Reynolds	
- Çev. Prof. Dr. Filiz KOÇ	xvii
Önsöz	xviii
Editör Önsözü	xix
Teşekkür	xx

Kısım 1 : Temel prensibler

1. Epilepsinin Tarihçesi	1
Edward H. Reynolds	
Prof. Dr. Gençer GENÇ	
Prof. Dr. Gülnihal KUTLU	
2. Epilepsi Nedir?	6
Gonzalo Alarcon	
Prof. Dr. Gençer GENÇ	
Prof. Dr. Gülnihal KUTLU	
3. Santral Sinir Sisteminin Fonksiyonel Anatomisi	8
Gonzalo Alarcon	
Prof. Dr. Gençer GENÇ	
Uzm. Dr. İnan ÖZDEMİR	
4. Nörokimya'ya Giriş ve Reseptör Farmakolojisi	17
Gonzalo Alarcon	
Prof. Dr. Gençer GENÇ	
Uzm. Dr. İnan ÖZDEMİR	
5. Hücresel elektrofizyoloji: membran, sinaptik ve aksiyon potansiyelleri	22
Gonzalo Alarcon	
Prof. Dr. Gençer GENÇ	
Uzm. Dr. İnan ÖZDEMİR	
6. Laboratuvar da epilepsi çalışmalarında kullanılan teknikler: temel nörofizyolojide deneysel yöntemler	31
Antonio Valentin	
Prof. Dr. Gençer GENÇ	
Dr. Muhammed Burak BEREKETOĞLU	
7. Laboratuvar da epilepsi çalışmasında kullanılan teknikler: nöropatolojik yöntemler	35
Nuria T. Villagra	
Istvan Bodi	
Prof. Dr. Gençer GENÇ	
8. Hipokampusun fonksiyonel anatomisi ve fizyolojisi	37
Gonzalo Alarcon	
Prof. Dr. Gençer GENÇ	
9. Epilepside nörotransmisyon ve nörotransmitterlerin biyokimyası	40
Brian Meldrum	
Prof. Dr. Gençer GENÇ	

10. Epilepsinin deneysel modelleri	46
John G.R. Jefferys	
Prof. Dr. Gençer GENÇ	
11. In vitro epileptogenez	52
Antonio Valentin	
Prof. Dr. Gençer GENÇ	
12. In vivo epileptogenez	58
Gonzalo Alarcon	
Prof. Dr. Gençer GENÇ	
13. Epilepsinin nöropatolojisi	64
Istvan Bodi ve	
Mrinalini Honavar	
Prof. Dr. Gençer GENÇ	
14. Elektroensefalograma (EEG) giriş	76
Gonzalo Alarcon	
Prof. Dr. Gençer GENÇ	
15. Normal EEG fenomenolojisi: yaşın etkileri ve farkındalık durumu	81
Franz Brunnhuber	
Prof. Dr. Gençer GENÇ	
16. Patolojik EEG fenomenleri ve önemleri	96
Lee Drummond	
Prof. Dr. Gençer GENÇ	

Kısım 2 : Epilepsi Tanı ve Sınıflandırması

17. Nöbet ve sendromların elektroklinik sınıflandırması	107
Gonzalo Alarcon	
Prof. Dr. Semai BEK	
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Bilal ÇAMAN	
18. Epilepside EEG'nin klinik kullanımı	119
Gonzalo Alarcon	
Prof. Dr. Semai BEK	
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Bilal ÇAMAN	
19. Çocukluk çağı ve ergenlikteki epileptik sendromlara genel bakış	131
Archana Desurkar	
Prof. Dr. Semai BEK	
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Bilal ÇAMAN	

20.	Yenidoğan nöbetleri Ronit Pressler Prof. Dr. Semai BEK Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Bilal ÇAMAN	142	35.	Nörogörüntüleme ve ilişkili anatomik belirteçlere giriş Gonzalo Alarcon Jozef M. Jarosz Doç. Dr. Abidin ERDAL	224
21.	Yaşamın ilk yılındaki epileptik ensefalopatiler William Whitehouse Prof. Dr. Semai BEK	150	36.	Epilepsi değerlendirmesinde yapısal görüntülemenin rolü Gonzalo Alarcon, Antonio Valentin, Richard P. Selway and Jozef M. Jarosz Doç. Dr. Abidin ERDAL	226
22.	Erken çocukluk çağında epileptik ensefalopatiler William Whitehouse Prof. Dr. Semai BEK Dr. Öğr. Üyesi Turgay DÖLEK	153	37.	Epilepside nöroradyolojik tetkik endikasyonları Mark P. Richardson Doç. Dr. Abidin ERDAL	237
23.	Febril konvülsiyonlar/nöbetler ve ilişkili epileptik sendromlar William Whitehouse Prof. Dr. Semai BEK Uzm. Dr. Tuğçe AKÇADAĞ ÇAMAN	156	38.	Volumetrik MRG ve MR spektroskopisi Andrew Simmons Doç. Dr. Mehmet Tayfun KAŞIKCI Uzm. Dr. Melik GÜRİSOY	240
24.	İdiyopatik fokal epilepsiler Colin D. Ferrie Prof. Dr. Semai BEK Uzm. Dr. Tuğçe AKÇADAĞ ÇAMAN	158	39.	Epilepside fonksiyonel MRG Mark P. Richardson Doç. Dr. Mehmet Tayfun KAŞIKCI Uzm. Dr. Melik GÜRİSOY	244
25.	İdiyopatik jeneralize epilepsiler Colin D. Ferrie Prof. Dr. Semai BEK Uzm. Dr. Tuğçe AKÇADAĞ ÇAMAN	163	40.	Epilepside SPECT T.J. von Oertzen Doç. Dr. Mehmet Tayfun KAŞIKCI Uzm. Dr. Melik GÜRİSOY	248
26.	Temporal lob epilepsisi Robert D. C. Elwes Prof. Dr. Semai BEK Uzm. Dr. Tuğçe AKÇADAĞ ÇAMAN	168	41.	Epilepside PET Mathias Koepp Doç. Dr. Mehmet Tayfun KAŞIKCI Uzm. Dr. Melik GÜRİSOY	252
27.	Frontal lob epilepsisi Gonzalo Alarcón Prof. Dr. Semai BEK Yrd. Doç. Dr. Özlem ÖNDER	174	42.	İleri MRG sekansları – difüzyon tensör görüntüleme Mathias Koepp Doç. Dr. Mehmet Tayfun KAŞIKCI Dr. Öğr. Üyesi Turgay DÖLEK	259
28.	Pariyetal ve oksipital fokal semptomatik epilepsiler Gonzalo Alarcón Prof. Dr. Semai BEK Yrd. Doç. Dr. Özlem ÖNDER	177	43.	Epilepside EEG ilişkili fMRG Louis Lemieux Doç. Dr. Mehmet Tayfun KAŞIKCI Dr. Öğr. Üyesi Turgay DÖLEK	266
29.	Epilepsi ve miyoklonus Gonzalo Alarcón Prof. Dr. Semai BEK Yrd. Doç. Dr. Özlem ÖNDER	181	44.	Kaynak lokalizasyon yöntemleri Stefano Seri ve Antonella Cerquiglini Doç. Dr. Mehmet Tayfun KAŞIKCI Dr. Öğr. Üyesi Turgay DÖLEK	269
30.	Progresif miyoklonik epilepsi J. Helen Cross Doç. Dr. Abidin ERDAL	185	45.	Epilepside manyetoensefalografi Stefano Seri, Jade N. Thai ve Paul L. Furlong Doç. Dr. Mehmet Tayfun KAŞIKCI Yrd. Doç. Dr. Özlem ÖNDER	273
31.	Akut semptomatik nöbetler Gonzalo Alarcón Doç. Dr. Abidin ERDAL	189	46.	Epilepside öykü alınması ve fizik muayene Gonzalo Alarcon Doç. Dr. Güray KOÇ	276
32.	Yenidoğan ve çocuklarda EEG Sushma Goyal Doç. Dr. Abidin ERDAL	191	47.	Epilepside video-EEG monitorizasyonun rolü Gonzalo Alarcon Doç. Dr. Güray KOÇ	281
33.	EEG'nin epilepsi haricinde kullanımı Bidi Evans Doç. Dr. Abidin ERDAL	213	48.	Epilepsiyi taklit eden kardiyovasküler sendromlar R. Shane Delamont Doç. Dr. Güray KOÇ	285
34.	Epilepside uyarılmış potansiyeller Graham E. Holder Doç. Dr. Abidin ERDAL	217			

49.	Epilepsiyi taklit eden uyku bozuklukları	287	64.	Moleküler Genetiğin Metodları	347
	Bidi Evans Doç. Dr. Güray KOÇ			Robert Robinson Prof. Dr. Vahide Deniz YERDELEN	
50.	Epilepsi ile karışabilecek psikiyatrik bozukluklar	290	65.	Epilepsi genetiğinde gelişmeler	350
	John D. C. Mellers Doç. Dr. Güray KOÇ			Robert Robinson Prof. Dr. Vahide Deniz YERDELEN	
51.	Epilepsi ayırıcı tanısı: migren ve hareket bozuklukları	293	Kısım 5 : Epilepsi yönetimi		
	Yvonne Hart Doç. Dr. Güray KOÇ		66.	Antiepileptik ilaç etkisinin nörokimyası	353
52.	Çocuklarda epilepsi ayırıcı tanısı	296		Brian Meldrum Prof. Dr. Deniz TUNCEL Uzm. Dr. Onur BULUT	
	Elaine Hughes Doç. Dr. Güray KOÇ		67.	Antiepileptik ilaç farmakokinetiği ve terapötik ilaç izleme	358
53.	Erişkinlerde yeni tanı almış ve kronik epilepsinin araştırılması	299		Philip N. Patsalos Prof. Dr. Deniz TUNCEL Uzm. Dr. Onur BULUT	
	Robert D. C. Elwes Doç. Dr. Güray KOÇ		68.	Antiepileptik ilaç çalışmaları ve metodolojisi	367
54.	Çocuklukluk çağı epilepsi yönetiminde tetkiklerin rolü	304		Graeme J. Silis Prof. Dr. Deniz TUNCEL Uzm. Dr. Onur BULUT	
	J. Helen Cross Prof. Dr. Semai BEK Dr. Öğr. Üyesi Hülya KAYILIOĞLU		69.	Geleneksel antiepileptik ilaçlarla tedavi	374
55.	Pediyatrik epilepside olgu örnekleri	308		Robert D. C. Elwes Rabia GÜLEÇ Prof. Dr. Filiz KOÇ	
	David Mc Cormick Prof. Dr. Semai BEK Dr. Öğr. Üyesi Hülya KAYILIOĞLU		70.	'Yeni' antiepileptik ilaçlarla tedavi	380
56.	Psikojenik non-epileptik nöbetler: tanısız yaklaşım	313		Lina Nashef Rabia GÜLEÇ Prof. Dr. Filiz KOÇ	
	Franz Brunnhuber Prof. Dr. Semai BEK Dr. Öğr. Üyesi Hülya KAYILIOĞLU		71.	Farmakolojik etkileşimler	385
57.	Seminer: pediyatrik EEG raporlama	318		Philip N. Patsalos Prof. Dr. Deniz TUNCEL	
	Ronit Pressler Prof. Dr. Semai BEK Dr. Öğr. Üyesi Hülya KAYILIOĞLU		72.	Monoterapi mi, yoksa politerapi mi?	392
				Edward H. Reynolds Prof. Dr. Deniz TUNCEL	
Kısım 3 : Epidemiyoloji			73.	Günümüzde geliştirme sürecinde olan antiepileptik ilaçlar	396
58.	Epilepsinin Epidemiyolojisi	329		Philip N. Patsalos Prof. Dr. Deniz TUNCEL	
	Gonzalo Alarcón Doç. Dr. Semih AYTA		74.	Antiepileptiklerin kesilmesi	401
59.	Yeni Tanılı ve Kronik Epilepside Prognoz	332		R. Shane Delamont Prof. Dr. Deniz TUNCEL	
	Gonzalo Alarcón Doç. Dr. Semih AYTA		75.	Antiepileptik ilaçların davranışsal etkileri	403
60.	Tek Nöbet	335		Frank M. C. Besag Prof. Dr. Deniz TUNCEL	
	Robert D. C. Elwes Doç. Dr. Semih AYTA		76.	Epilepside acil tedavi	406
61.	Çocukluk Çağı Epilepsilerin Epidemiyolojisi	337		Frank M. C. Besag Gonzalo Alarcón Prof. Dr. Deniz TUNCEL	
	Euan M. Ross Doç. Dr. Semih AYTA		77.	Klinik nöropsikolojik değerlendirme	410
62.	Epilepside Mortalite	340		Robin G. Morris Prof. Dr. Deniz TUNCEL	
	Lina Nahef Doç. Dr. Semih AYTA		78.	Antiepileptik ilaçların nöropsikolojik etkileri	413
Kısım 4 : Epilepsinin Genetiği				Laura H. Goldstein Prof. Dr. Deniz TUNCEL	
63.	Modern moleküler genetiğe giriş: genetiğin tarihçesi	345	79.	Wada Testi (intra-arteriyel amobarbital prosedürü)	415
	Robert Robinson Prof. Dr. Vahide Deniz YERDELEN			Robin G. Morris Prof. Dr. Deniz TUNCEL	

80.	Cerrahi tedavinin genel prensipleri Richard R Selway Uzm. Dr. Dilek İŞCAN	417	95.	Status epileptikus: sınıflama ve patofizyoloji Matthew Walker Prof. Dr. Nida TAŞÇILAR Uzm. Dr. Esra DALOĞLU	468
81.	Preoperatif Değerlendirme Gonzalo Alarcon Uzm. Dr. Dilek İŞCAN	419	96.	Status epileptikus: tanı ve tedavi Matthew Walker Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR Uzm. Dr. Esra DALOĞLU GÜRSOY	471
82.	Cerrahi teknikler Richard P. Selway Uzm. Dr. Aygül TANTİK	431	97.	Kadınlarda epilepsi yönetimi Gonzalo Alarcon Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR Uzm. Dr. Esra DALOĞLU GÜRSOY	474
83.	Cerrahi sonuçları Charles E. Polkey Uzm. Dr. İlker ÖZTÜRK	434	98.	Katamenial nöbetler Nandini Mullatti Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR Uzm. Dr. Esra DALOĞLU GÜRSOY	476
84.	Çocuklarda Epilepsi Cerrahisi Charles E. Polkey Uzm. Dr. Onur BULUT	438	99.	Çocuklarda epilepsi yönetimi David Mc Cormick Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR Uzm. Dr. Esra DALOĞLU GÜRSOY	478
85.	Vagus sinir stimülasyonu Richard P. Selway Uzm. Dr. Onur BULUT	441	100.	Epilepside öğrenme güçlüğü ve eğitsel sorunlar Corina O'Neill Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR Uzm. Dr. Esra DALOĞLU GÜRSOY	483
86.	Epilepsi tedavisi için beyin stimülasyonu Richard P. Selway Dr. Yusuf DÖĞÜŞ Prof. Dr. Filiz KOÇ	442	101.	Yaşlılıkta epilepsi Gonzalo Alarcon Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR Uzm. Dr. Esra DALOĞLU GÜRSOY	486
87.	Hipotalamik hamartomların tanı ve tedavisi Nandini Mullatti Dr. Yusuf DÖĞÜŞ Prof. Dr. Filiz KOÇ	444	102.	Epilepsi ve öğrenme Frank M. C. Besag Prof. Dr. Nida TAŞÇILAR	489
88.	İntraoperatif (akut) elektrokortikografi (ECoG) Gonzalo Alarcon Uzm. Dr. Onur BULUT	447	103.	Kromozomal ve ilgili bozukluklarda epilepsi Elaine Hughes Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR	492
89.	Tek vuru elektriksel stimülasyon Antonio Valentin Uzm. Dr. Onur BULUT	452	104.	Epilepsi ve serebral travma Charles E. Polkey Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR	494
90.	Çocukluk çağı epilepsisi tedavisinde ketojenik diyet J. Helen Cross Uzm. Dr. Onur BULUT	456	105.	Serebral tümörler, hamartomlar ve nöroşirurji sonrası epilepsi Charles E. Polkey Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR	497
Kısım 6 : Özel Durumlarda Epilepsi			106.	Epilepsi ve serebrovasküler hastalık R Shane Delamont Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR	501
91.	Bölüm Refleks Epilepsiler Michalis Koutroumanidis Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR Uzm. Dr. Esra DALOĞLU GÜRSOY	459	107.	Nöronal migrasyon anomalileri R. Arunachalam Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR	504
92.	Fotosensitif ve dil ile uyarılan nöbetler ve epilepsiler Simeran Sharma, Mark Stevenson ve Michalis Koutroumanidis Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR Uzm. Dr. Esra DALOĞLU GÜRSOY	461	108.	Kortikal gelişim malformasyonları Charles E. Polkey Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR	506
93.	Odyojenik Epilepsiler Nicholas Moran Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR Uzm. Dr. Esra DALOĞLU GÜRSOY	464	109.	Rasmussen Hastalığı ve Epilepsia Partialis Continua Charles E. Polkey Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR	510
94.	Okuma Epilepsisi Michalis Koutroumanidis Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR Uzm. Dr. Esra DALOĞLU GÜRSOY	466	110.	Epilepsinin Davranışsal Tedavisi Peter Fenwick Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR	513

Kısım 7 : Psikiyatrik, Sosyal ve Yasal Yönler

111.	Duygudurum Bozuklukları ve Epilepsi	515	126.	Sınırlı kodeks ile tedavi	555
	Nozomi Akanuma			Dominic C. Heaney	
	Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER			Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER	
112.	Anksiyete Bozuklukları ve epilepsi	518	127.	Epilepsi yönetiminde	557
	John Moriarty			birinci basamağın rolü	
	Prof. Dr. Hakan KALEAĞASI			Greg Rogers	
	Dr. Öğr. Üyesi Meltem Derya ŞAHİN			Uzm. Dr. Ayşe Begüm BÜYÜKSURAL	
113.	Kişilik ve Epilepsi	520		Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER	
	Peter Fenwick		128.	Epilepsi için evde bakım ve özel merkezler	561
	Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER			Frank M.C. Besag	
	Dr. Öğr. Üyesi Meltem Derya ŞAHİN			Uzm. Dr. Ayşe Begüm BÜYÜKSURAL	
114.	Epilepsi Psikoza	522		Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER	
	Brain Toone		129.	Birleşik Krallık'ta epilepsiyi	564
	Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER			destekleyen temel hayır kurumları	
	Dr. Öğr. Üyesi Meltem Derya ŞAHİN			Shiri Spector	
115.	Epilepsi ve saldırganlık	524		Uzm. Dr. Pelin YENİLMEZ YEŞİLDAŞ	
	Peter Fenwick			Prof. Dr. Ş. Hakan KALEAĞASI	
	Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER		130.	Toplum eğitimi ve Kaynakça	566
116.	Çocukluk çağında epilepsi:	526		Stephen Brown	
	davranış ve mental			Uzm. Dr. Ece KÖSE	
	sağlık üzerine etkileri			Prof. Dr. Ş. Hakan KALEAĞASI	
	Sarah H. Bernard		131.	Epilepsili insanlar için organizasyon	569
	Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER			ve destek servisleri	
117.	Psikojen non-epileptik (dissosiyatif)	529		Stephan Brown	
	nöbetler: psikiyatrik bakış açısı			Uzm. Dr. Ece KÖSE	
	John D.C. Mellers			Prof. Dr. Ş. Hakan KALEAĞASI	
	Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER		132.	Birleştirilmiş bir birinci-ikinci	572
118.	Epilepside cerrahi tedavinin	532		basamak bakım yaklaşımı, epilepsili	
	psikiyatrik etkileri			insanlara yardımcı olabilir mi?	
	Richard R Selway			Leone Ridsdale	
	Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER			Uzm. Dr. Bilge YARDIMCI KARA	
119.	Epilepsisi olanlarda	533		Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER	
	psikotrop kullanımı		133.	Destek grupları ve	576
	Nozomi Akanuma			toplumdaki bakımda rolü	
	Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER			Jane Juler	
120.	Epilepsi hastaları için zaman -	536		Uzm. Mümine BOZDAĞ KIRAZ	
	sınırlı psikodinamik danışmanlık			Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER	
	Shiri Spector		134.	The International League	578
	Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER			Against Epilepsy (ILAE)	
121.	Epilepside yaşam	538		ve The International	
	kalitesinin değerlendirilmesi			Bureau for Epilepsy (IBE)	
	Jennifer Nightingale			Edward H. Reynolds	
	Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER			Dr. Öğr. Üyesi Hamit GENÇ	
122.	Epilepsinin kültürel yönleri:	543		Prof. Dr. Ş. Hakan KALEAĞASI	
	damgalanma, önyargı ve benlik bilinci		135.	Sağlık Ekonomisi ve Epilepsi	581
	Jennifer Nightingale			Dominic C. Heaney	
	Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER			Dr. Öğr. Üyesi Hamit GENÇ	
123.	Epilepsi, evlilik ve aile	545		Prof. Dr. Ş. Hakan KALEAĞASI	
	Jennifer Nightingale		136.	Epilepsi, suç ve yasal sorumluluk	585
	Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER			Peter Fenwick	
124.	Epilepsi ve İstihdam	548		Uzm. Dr. Hilal ÖZGÜNER	
	Rona Eade,			Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER	
	Sally Gomersall		137.	Epilepsili Bireylerde Yasa ve Sonuçları	587
	Stella Pearson			Peter Fenwick	
	Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER			Prof. Dr. Ş. Hakan KALEAĞASI	
125.	Sürücü ehliyeti ve pilot lisansları	553	138.	Epilepsi ve Yaşam Tarzı Konuları	589
	Peter Fenwick;			Frank M. C. Besag	
	Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER			Prof. Dr. Ş. Hakan KALEAĞASI	
			139.	Kayıp, SUDEP ve Epilepsy Bereaved	592
				Maureen Lahiff ve Jane Hanna	
				Prof. Dr. Ş. Hakan KALEAĞASI	

YAZARLAR

Nozomi Akanuma

Danışman Psikiyatrist, Güney Londra & Maudsley NHS Vakfı Güveni; Klinik Nörobilimde Misafir Öğretim Üyesi, Psikiyatrist Enstitüsü, King's College Londra, Londra, İNGİLTERE

Gonzalo Alarcón

Klinik Nörofizyolojide, Psikiyatri ve Epileptoloji Enstitüsü'nde, King's College Londra'da ve King's College Hastanesi'nde, Okuyucu ve Fahri Danışman, Londra, İNGİLTERE

R. Arunachalam

Danışman, Klinik Nörofizyoloji, Southampton Üniversitesi Hastanesi NHS Güveni, Southampton, İNGİLTERE

Sarah H. Bernard

Danışman Psikiyatrist, Çocuk ve Ergen Öğrenim Güçlüğü, The Michael Rutter Merkezi, Londra, İNGİLTERE

Frank M. C. Besag

Danışman Nöropsikiyatrist, CAMHS-LD, Mid Beds Klinik, SEPT: South Essex Partnership Üniversitesi NHS Vakıfı Güveni, Bedfordshire, İNGİLTERE

Istvan Bodi

Danışman Nöropatolog, Misafir Öğretim Üyesi, Psikiyatri Enstitüsü, King's College Londra, Londra, İNGİLTERE

Stephen Brown

Danışman Nöropsikiyatrist, Gelişimsel Nöropsikiyatri Fahri Profesörü, Peninsula Tıp Fakültesi, Exeter, İNGİLTERE

Franz Brunnhuber

Danışman, Klinik Nörofizyoloji Bölümü, King's College Hastanesi, Londra, İNGİLTERE

Antonella Cerquiglini

Çocuk Nöroloji ve Psikiyatri Bölümü, La Sapienza Üniversitesi, Roma, İtalya

J. Helen Cross

Nörobilim Ünitesi Başkanı, Çocuk Sağlığı UCL Enstitüsü, Londra, İNGİLTERE

R. Shane Delamont

Danışman Nörolog, King's College Hastanesi, Londra, İNGİLTERE

Archana Desurkar

Pediyatrik Nöroloji Bölümü, Evelina Çocuk ve St Thomas' Hastaneleri, Londra, İNGİLTERE

Lee Drummond

Kademeli Kıdemli Teknisyen, Klinik Nörofizyolojist Bölümü, King's College Hastanesi, Londra, İNGİLTERE

Rona Eade

Epilepsi Bilgi Yöneticisi, Epilepsi Derneği, Buckinghamshire, İNGİLTERE

Robert D. C. Elwes

Danışman Nörolog ve Klinik Nörofizyolojist, King's College Hastanesi ve Epileptoloji Enstitüsü, Londra, İNGİLTERE

Bidi Evans

Klinik Nörofizyoloji Bölümü, King's College Hastanesi, Londra, İNGİLTERE

Peter Fenwick

Danışman Nöropsikiyatrist emeritus, Epilepsi Ünitesi, Maudsley Hastanesi

Colin D. Ferrie

Danışman Pediyatrik Nörolog, Leeds Genel Hastalıkları, Leeds, İNGİLTERE

Paul L. Furlong

MEGMEG Araştırmaları için Weolcome Laboratuvarı, Aston Üniversitesi, Yaşam ve Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Birmingham, İNGİLTERE

Laura H. Goldstein

Klinik Nöropsikoloji Psikiyatri Enstitüsü Profesörü,
King's College Londra, Londra, İngiltere,

Sally Gomersall

Epilepsi Derneği, Buckinghamshire, İngiltere
Sushma Goyal Bölümü, King's College Hastanesi,
Klinik Nörofizyoloji Bölümü, Londra, İngiltere

Jane Hanna

Direktör, Epilepsy Bereaved, Oxon, UK Yvonne
Hart Danıman Nörolog, Royal Victoria Infirmary,
Newcastle upon Tyne, İNGİLTERE

Dominic C. Heaney

Danıman Nörolog, Ulusal Nöroloji ve Nöroşirürji
Hastanesi, College Londra Üniversitesi, Londra,
İNGİLTERE

Graham E. Holder

Klinik Nörofizyolog, King's College Hastanesi,
Londra, İNGİLTERE

Mrinalini Honavar

Klinik Nöropatoloji Bölümü, King's College
Hastanesi, Londra, İNGİLTERE

Elaine Hughes

Danışman Pediatrik Bölümü, King's College
Hastanesi, Londra, İNGİLTERE

Jozef M. Jarosz

Danışman, Nörogörüntüleme Birimi, King's College
Hastanesi, Londra, İNGİLTERE

John G. R. Jefferys

Nörobilim Profesörü, Nöron Ağları Grubu, Klinik
ve Deneysel Tıp Fakültesi, Birmingham Üniversitesi,
Birmingham, İNGİLTERE

Jane Juler

Sinirbilim Bölümü, Guy's, King's ve St Thomas' Tıp
Fakültesi, Londra, İNGİLTERE

Mathias Koepp

Profesör, Nöroloji Enstitüsü, College Üniversitesi
Londra, Londra, İNGİLTERE

Michalis Koutroumanidis

Danışman Klinik Nörofizyolog ve Nörolog, Fahl
Kıdemli Öğretim Görevlisi, GKT Tıp Fakültesi,
King's College, Londra, İNGİLTERE

Maureen Lahiff

Akademik Koordinatör ve Öğretim Görevlisi, Halk
Sağlığı Okulu, California Üniversitesi, Berkeley,
Berkeley, CA, ABD

Louis Lemieux

Tıpta Uygulanan Fizik Profesörü, Nöroloji
Enstitüsü, Uy College Üniversitesi Londra, Londra,
İNGİLTERE

David McCormick

Klinik Director – Çocuk Sağlığı, King's College
Hastanesi, Londra, İNGİLTERE

Brian Meldrum

Deneysel Nörolojide Profesör, Nörobilim Merkezi,
King's College Londra, Londra, İNGİLTERE

John D. C. Mellers

Danışman Nöropsikiyatrist, Maudsley Hastanesi,
Londra, İNGİLTERE

Nicholas Moran

Danışman, Nöroloji Bölümü, King's College
Hastanesi, Londra, İNGİLTERE

John Moriarty

Danışman Nöropsikiyatrist, Güney Londra and
Maudsley NHS Vakıf Güveni, Londra, İNGİLTERE

Robin G. Morris

Nöropsikoloji Profesörü ve Nöropsikoloji Bölümü
Başkanı, King's College Hastanesi, Londra,
İNGİLTERE

Nandini Mullatti

Klinik Nörofizyolojide ve Epilepside Danışman,
King's College Hastanesi, Londra, İNGİLTERE

Lina Nashef

Nörolog ve Onursal Kıdemli Öğretim Görevlisi,
King's College Hastanesi, Londra, İNGİLTERE

Jennifer Nightingale

Epilepsi Hemşire Uzmanı, Barts ve Londra NHS
Vakfı Güveni, Londra, İNGİLTERE

T. J. von Oertzen

Danışman Nörolog / Epileptolog ve Onursal Kıdemli
Öğretim Görevlisi Atkinson Morley Nörobilim
Merkezi, St. George Hastanesi, Londra, İNGİLTERE

Corina O'Neill

Uzman Çocuk Servisi, Wood Street Sağlık Merkezi
CDC, Londra, İNGİLTERE

Philip N. Patsalos

Klinik Farmakoloji Profesörü, Klinik ve Deneysel
Epilepsi Bölümü, Nöroloji Enstitüsü, College Londra
Üniversitesi, Londra, İNGİLTERE

Stella Pearson

Epilepsi bilgi hizmetleri, Epilepsi Derneği,
Buckinghamshire, İNGİLTERE

Charles E. Polkey

Nöroşirürji Danışmanı, Nörobilim Bölümü,
Psikiyatri ve Epileptoloji Enstitüleri, King's College
Londra, Londra, İNGİLTERE

Ronit Pressler

Klinik Nörofizyoloji Bölümü, King's College
Hastanesi, Londra, İNGİLTERE

Edward H. Reynolds

Epileptoloji Enstitüsü, King's College Londra,
Londra, İNGİLTERE

Mark P. Richardson

Paul Getty III Epilepsi Profesörü, Direktör,
Epileptoloji Enstitüsü, King's College Londra,
Londra, İNGİLTERE

Leone Ridsdale

Nöroloji ve Genel Pratik Profesörü, Department of
Clinical Neuroscience, King's College Hastanesi,
Londra, İNGİLTERE

Robert Robinson

Pediyatrik Nörolog Danışman, Great Ormond Street
Hastanesi, Londra, İNGİLTERE

Greg Rogers

Epilepside GPwSI, Doğu Kent Sağlık Otoritesi,
Kent, İNGİLTERE

Euan M. Ross

Emeritus Profesörü, King's College Londra,
Londra, İNGİLTERE

Richard P. Selway

Nöroşirürji Danışmanı, King's College Hastanesi,
Londra, İNGİLTERE

Stefano Seri

MEG Araştırmaları için Welcome Laboratuvarı,
Yaşam ve Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Aston
Üniversitesi; Kapsamlı Pediyatrik Epilepsi Programı,
Birmingham Çocuk Hastanesi NHS Vakıf Güveni,
Birmingham, İNGİLTERE

Simeran Sharma

Klinik Fizyolog, Nörofizyoloji ve Epilepsiler, Guy's
ve St. Thomas NHS Londra Vakıf Güveni, London,
İNGİLTERE

Graeme J. Silis

Farmakoloji Öğretim Üyesi, Liverpool Üniversitesi,
Liverpool, İNGİLTERE

Andrew Simmons

Nörogörüntüleme Okuyucusu / Danışman Klinik
Bilimci, Psikiyatri Enstitüsü, King's College Londra,
İNGİLTERE

Shiri Spector

Psikoterapi Ünitesi, King's College Hastanesi,
Londra, İNGİLTERE

Mark Stevenson

Klinik Fizyolog / Müdür, Nörofizyoloji ve Epilepsiler,
Guy's ve St. Thomas' NHS Vakfı Güveni, Londra,
İNGİLTERE

Jade N. Thai

MEG Araştırmaları için Welcome Laboratuvarı,
Yaşam ve Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Aston
Üniversitesi; Birmingham, İNGİLTERE

Brian Toone

Psikolojik Tıp Bölümü, King's College Hastanesi,
Londra, İNGİLTERE

Antonio Valentin

Epilepsi Öğretim Üyesi, Psikiyatri Enstitüsü ve
Epileptoloji Enstitüsü, King's College Londra,
Londra, İNGİLTERE

Nuria T. Villagra

Nöropatolojide SpR Misafiri, Klinik Nöropatoloji
Bölümü, King's College Hastanesi, Londra,
İNGİLTERE

Matthew Walker

Nöroloji Profesörü, Nöroloji Enstitüsü, Ulusal
Nöroloji ve Nöroşirürji Hastanesi, Londra, İngiltere

William Whitehouse

Klinik Kıdemli Öğretim Görevlisi, Tıp ve Sağlık
Bilimleri Fakültesi, Nottingham Üniversitesi,
Nottingham, İNGİLTERE

ÇEVİREN YAZARLAR

Prof. Dr. Gülnihal KUTLU

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dahili Bilimler Bölümü, Nöroloji AD.
ORCID iD: 0000-0002-9325-4151

Uzm. Dr. İnan ÖZDEMİR

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dahili Bilimler Bölümü, Nöroloji AD.
ORCID iD: 0000-0002-7510-4360

Dr. Muhammed Burak BEREKETOĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD.
ORCID iD: 0000-0002-6027-8464

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Bilal ÇAMAN

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dahili Bilimler Bölümü, Nöroloji AD.
ORCID iD: 0000-0001-7956-5677

Uzm. Dr. Tuğçe AKÇADAĞ ÇAMAN

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dahili Bilimler Bölümü, Nöroloji AD.
ORCID iD: 0000-0002-0608-4212

Yrd. Doç. Dr. Özlem ÖNDER

Yakın Doğu Üniversitesi, Nöroloji AD.
ORCID iD: 0000-0002-7133-9808

Dr. Öğr. Üyesi Hülya KAYILIOĞLU

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dahili Bilimler Bölümü Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD Çocuk Nörolojisi BD.
ORCID iD: 0000-0001-7335-1985

Uzm. Dr. Aygül TANTİK

Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Nöroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-7414-3800

Doç. Dr. İlker Öztürk

Adana Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-7302-2337

Uzm. Dr. Yusuf DÖĞÜŞ

Çukurova Tıp Fakültesi Biyokimya AD.
ORCID iD: 0000-0002-0918-0621

Dr. Öğr. Üyesi Meltem Derya ŞAHİN

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dahili Bilimler Bölümü Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
AD.
ORCID iD: 0000-0002-6602-2283

Uzm. Dr. Melik GÜRSOY

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dahili Bilimler Bölümü, Nöroloji AD.
ORCID iD: 0000-0002-8189-6501

Dr. Öğr. Üyesi Turgay DÖLEK

Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Nöroloji AD.
ORCID iD: 0000-0003-2124-2968

Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLEN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD,
ORCID iD: 0000-0003-4825-7457

Uzm. Dr. Ayşe Begüm BÜYÜKSURAL

Seyhan Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-7164-7360

Uzm. Dr. Pelin YENİLMEZ YEŞİLDAŞ

Gaziantep Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği
ORCID iD: 0009-0001-7454-9309

Uzm. Dr. Ece KÖSE

Bucak Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği
ORCID iD: 0009-0000-9273-8253

Uzm. Dr. Bilge YARDIMCI KARA

Mersin Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-0759-3200

Uzm. Mümine BOZDAĞ KIRAZ

Tarsus Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-5432-3380

Dr. Öğr. Üyesi Hamit GENÇ

Gaziantep Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-6198-2883

Uzm. Dr. Hilal ÖZGÜNER

Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-7117-9090

Prof. Dr. Gençer GENÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Şişli Hamidiye
Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dahili
Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji AD.
ORCID iD: 0000-0002-8094-3062

Prof. Dr. Semai BEK

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji AD.
ORCID iD: 0000-0003-4913-976X

Doç. Dr. Abidin ERDAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı Ankara Şehir (Bilkent)
SUAM Nöroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-3698-8201

Doç. Dr. Mehmet Tayfun KAŞIKÇI

Keşan Özel Hastanesi
ORCID iD: 0000-0001-7256-6191

Doç. Dr. Güray KOÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir
Hastanesi Nöroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-2477-5244

Doç. Dr. Semih AYTA

Spastik Çocuklar Vakfı
ORCID iD: 0000-0003-3355-9436

Prof. Dr. Vahide Deniz YERDELEN

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Nöroloji AD.
ORCID iD: 0000-0001-6799-5100

Prof. Dr. Deniz TUNCEL

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji AD.
ORCID iD: 0000-0003-2347-472X

Uzm. Dr. Onur BULUT

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp
Bilimleri Bölümü, Nöroloji AD.
ORCID iD: 0000-0002-8094-3062

Rabia GÜLEÇ

Çukurova Üniversitesi, Biyoteknoloji AD.
ORCID iD: 0000-0002-2149-8288

Prof. Dr. Filiz KOÇ

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp
Bilimleri Bölümü, Nöroloji AD.
ORCID iD: 0000-0001-8594-7540

Uzm. Dr. Dilek İŞCAN

Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji AD.
ORCID iD: 0000-0002-0773-7780

Prof. Dr. Nida Fatma TAŞCILAR

Serbest Çalışıyor
ORCID iD: 0000-0003-0780-0783

Uzm. Dr. Esra DALOĞLU GÜRSOY

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji AD.
ORCID iD: 0000-0002-4225-9366

Prof. Dr. Ş. Hakan KALEAĞASI

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp
Bilimleri Bölümü, Nöroloji AD.
ORCID iD: 0000-0003-2709-3051

ÖNSÖZ

by Dr Edward H. Reynolds - Çev. Prof. Dr. Filiz KOÇ

Fon, Merkez ve Enstitü

1991 yazında, Güney Londra'da değişik tıp merkezlerinde epilepsi konusunda çalışan 10 profesyonel meslektaşın oluşan bir grup büyük bir girişimde bulunmayı kabul etti.

Aralık 1992 yılında bir hayır kuruluşu Epilepsi fonuna bağışta bulundu. Temmuz 1994'de, Maudsley Hastanesi'nde epileptik çocuk ve yetişkinler için güncel tedaviler uygulayan ve bakım veren bir merkez açıldı. Merkez Nörobilimsel çerçevede organize edilerek King's College Hastanesi'ne transfer edildi. Böylece Kasım 1994'te dünyanın ilk üniversite merkezli akademik Epileptoloji Enstitüsü, Londra'daki King's College'da açıldı.

Merkez, Güney Londra ve İngiltere'nin Güney Doğu'sundaki 4 milyonluk bir nüfusa epilepsi konusunda hizmet vermektedir.

Epileptoloji Enstitüsü'nün değişik disiplinleri 1995 yılından bu yana, King College Londra çatısı altında birleşmiştir.

Epilepsi Merkezi de dahil olmak üzere klinik nörolojik bilimler King's College Hastanesi'nde bulunmasına rağmen, Guy, King's ve St. Thomas bir tıp fakültesi oldu. Ayrıca lisansüstü Psikiyatri Enstitüsü ve Maudsley Hastanesi de King's College Londra'da bir okul oldu.

Epileptoloji Enstitüsü'nde, King's College'ın farklı disiplinlerinde epilepsi alanında araştırmalar yapan 60'ın üzerinde personel çalışmaktadır.

Yakın zamanda yapılan bir bağış, King's College'ın Pediatrik Epilepsi bölümü başkanı Paul Getty III'ün kürsüsünün kurmasını sağladı.

Epilepsi Fonu, yakın zamanda Epilepsi Araştırma Fonu ERF ile tek bir ulusal araştırma kurumu olan ERUK'ı birleştirdi. Epileptoloji Enstitüsü araştırma merkezlerinin önümüzdeki bir kaç yıl

içinde King's College'ın Danimarka Tepesi Kampüsü'ndeki Nörobilim bölümü ile birleştirilmesi planlanıyor.

Epilepside Yüksek Lisans Kursu

Kuruluşundan bu yana Epileptoloji Enstitüsü'nün temel amaçlarından biri araştırmalar yapmak yanı sıra öğretmektir. Kurs, farklı eğitim geçmişleri olan nöroloji, beyin cerrahisi, psikiyatri, pediatri, klinik nörofizyoloji uzmanları yanı sıra farmakolog, eczacı, psikolog, hemşire, endüstri sektörü ve sosyal bilimlerden gelen kişilere açıktır. Kurs, bir yıl tam zamanlı veya iki yıl yarı zamanlı olacak şekilde planlanmıştır. Bu program, son 12 yılda ihtiyaç duyulan yeni nesil epileptologlar yetiştirip birçok ülkeden gelen 150'den fazla öğrenciyi mezun eden King's College Yüksek Lisans kurslarının en başarılılarından biri olmuştur.

Bu kitap, King's College'de bulunan Epileptoloji Yüksek Lisans Enstitüsü'nün verdiği eğitim kursu bilgileri temel alınarak hazırlanmıştır. Ayrıca İngiltere'deki diğer kurumlarda görev yapan alanda yetkin uzmanlar da bu Yüksek Lisans derslerine katkı sunmayı kabul etmiş olup hazırladıkları bölümler bu kitapta yer almaktadır.

Kaynakça

Reynolds EH (ed.). Scientific meeting for the launch of the Institute of Epileptology, King's College University of London. *Epilepsia* 1995; Supplement 1.

Önsöz

'İnsanlar öğretirken bile öğrenir.

Seneca 'The Younger', c 4 Bc-Ad 65. Epistulae Morales

Herhangi bir disiplinin öğrenilmesi ve öğretilmesi zorunlu olarak karmaşıktır. İlgili kavramların ve tanımlamaların sağlam bir şekilde yerleşmesi için uygun sırada ve oranda iç içe geçirilmesi gerekir. Yine de zaman bilgileri çabuk yok eder. Epilepsi en sık görülen nörolojik tablolardan biri olmasına karşın epileptoloji üzerine yazılmış şaşırtıcı derecede az sayıda resmi akademik ve yeterlilikte ders kitapları vardır. Bu kitap, King's College Londra'da bulunan merkezimizin 16 yıldır dünyanın her yerinden gelen epileptologlara epilepsi alanında master derecesinde verdiği kursa (epilepsi yüksek lisansı) ait deneyimimizi içermektedir. Kursu planlama aşamasında tam bir yıl epileptolojinin yüksek lisans eğitimi verecek kadar geniş bir disiplin olamayabileceği şüphesi yaşadık. Bununla birlikte, epilepsi alanında uzmanlaşmak isteyen hekimler, öğrenciler ve profesyoneller ders kitapları çok temel, çok ansiklopedik ya da çok spesifik olduğu için uygun öğrenme düzeyinde bir ders kitabı bulmakta zorlanmaktadırlar. Bu kitapta temel kavramlardan başlayarak epileptolojinin tüm yönleri yanı sıra sosyoekonomik yönünü de içeren bir yaklaşım seçtik. Her bölüm konu özelinde yazılmıştır.

Deneyimlerimize göre öğrenciler nörobilim, temel epileptoloji, nöbet ve sendromların sınıflandırılmasını anlamak için gerekli temel ancak kavramsal olarak karmaşık tanımlamaları çok zor bulmaktadır. Pratik yaklaşım içeren konularla ilgili bölümler, birden fazla resim ve tablo yardımıyla açık ve net tavsiyeler içerecek şekilde gerçekçi bir yaklaşımla hazırlanmıştır. Son olarak, her bir konu alanında uzman kişiler tarafından eleştirel bir yaklaşımla gözden geçirilmiştir. Kitap, epilepsi hakkında ayrıntılı olduğu kadar pratik bilgiler öğrenmek isteyen nöroloji uzmanları, pratisyen hekimler, hemşireler, teknisyenler, öğrenciler, araştırmacılar, danışmanlar yanı sıra epilepsi hastalarının faydalanacağı bir kaynaktır.

Her bölüm, 'Öğrenim Hedeflerine' ek olarak sınırlı sayıda okunmasını önerdiğimiz kaynakçalar içermektedir. Kitabın, Epileptoloji'de yeni bir yaklaşım ortaya koyacağı ve bu konuda uzmanlaşmak için gerekli anahtar kavramları, becerileri ve bilgileri belirleyerek okuyucunun öğrenmeye odaklanmasına yardımcı olacağına inanıyoruz.

Son olarak, bu ders kitabının iyileştirilmesine katkı sunacak her bir yapıcı eleştiriyi çok önemsiyoruz. Lütfen yorumlarınızı gonzalo.alarcon@kcl.ac.uk adresine gönderiniz.

Editör Önsözü

Epilepsi, insan beyninin olağanüstü karmaşıklığını ve nörofizyolojik dengesini yansıtan, nörolojik bilimlerin merkezinde yer alan önemli bir hastalıktır. Yönetimi, klinik belirtilerden genetik yatkınlığa, ileri görüntüleme tekniklerinden bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına, nöromodülasyon yöntemlerinden yapay zekâ destekli izlem sistemlerine kadar uzanan geniş bir alanı kapsar. Sosyal, psikolojik ve yasal boyutları da göz önüne alındığında kapsamlı bir değerlendirmenin gereği yadsınamaz.

“Epilepsi: Giriş” adlı bu temel kaynak eser, epilepsiye dair temel prensiplerden klinik sınıflandırma ve tedavi yaklaşımlarına kadar geniş bir içeriğe sahip olup epilepsiyi hem klinik hem de bilimsel yönleriyle ele alan kapsamlı bir başvuru kitabı niteliğindedir. Kitabın çevirisi süresince metne sadık kalınmakla birlikte, terminolojik bütünlük ve kavramsal açıklık ön planda tutulmuştur. Konuya ve disipline özgü kavramların doğru aktarılması adına çeviri alanda uzman akademisyenlerin katkılarıyla titizlikle yürütülmüştür.

Bu kitabın, nöroloji, pediatri, psikiyatri ve nörofizyoloji gibi disiplinlerde çalışan klinisyenler için yol gösterici olacağına, ayrıca tıp öğrencileri, asistanlar ve akademisyenler için de iyi bir öğrenme ve referans kaynağı sunacağına inanıyoruz. Epilepsinin yalnızca tedavi edilecek bir hastalık değil, aynı zamanda anlaşılması gereken bir biyolojik olgu, hatta bireysel ve toplumsal yönleriyle bütüncül bir sağlık sorunu olduğu gerçeği bu çalışmanın temel motivasyonunu oluşturmuştur.

Bu eserin Türkçe literatüre kazandırılmasında katkı sunan tüm yazarlara, akademik yayıncılığa değerli katkılarıyla bilinen Akademisyen Kitabevi’ne, bilimsel bilginin paylaşımına verdikleri destek ve titiz yayıncılık anlayışları için özellikle teşekkür ederiz.

Kitabın, epilepsiye dair bilgi üretimi ve klinik uygulamalara katkı sunması dileklerimizle...

Prof. Dr. Semai BEK
Prof. Dr. Filiz KOÇ

Teşekkür

- Farkında olmadan bize bu kitabın nasıl yazılacağını öğreten tüm Epilepsi Yüksek Lisans öğrencilerine,
- Birçoğunun bu kitaba doğrudan katkı sunduğu Epilepsi Yüksek Lisans Enstitüsü'ne,
- Tüm yazarlara ve Cambrige Üniversitesi Yayınevine teşekkürlerimizi sunarız.

Epilepsinin Tarihçesi

Edward H. Reynolds

Prof. Dr. Gençer GENÇ, Prof. Dr. Gülnihal KUTLU

Giriş

Kayıtlardaki en az 3-4 bin yıllık tarihi süresince epilepsi, en göze çarpan ve dramatik semptomuyla genellikle aynı veya değişik gizemli kısa süreli periyodik ataklar şeklinde tanımlanmıştır. Bu nedenle eski Sümer terimi olan "antasubba" ve daha sonraları Babil ve Asur'lularca kullanılan 'miqtu' (düşme) hastalığı tanımlamak için kullanılmış her iki kelimedede Romalılar ve Yunan'lılar tarafından benimsenerek ve tır. Epilepsi kelimesi Yunanca epilambanein kelimesinden türetilmiş olup "ele geçirmek" anlamına gelmektedir. Temkin (1971) tarafından da epilepsinin klasik tarihini, 'Yunanlılar'dan modern norolojinin başlangıcına, yani ondokuzuncu yüzyılın sonları', anlatan kitabında başlık olarak kullandığı bir terim olan (Kinnier Wilson and Reynolds 1990). Ondokuzuncu yüzyıldan beri paroksizmler için 'fits (krizler)', 'convulsions (konvülziyonlar)', 'seizures (nöbetler)' ya da 'epileptic attacks (epileptik ataklar)' gibi farklı kelimeler kullanılagelmiştir. Günümüzde bu tip paroksizmal atakların sınıflandırılmasında Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy) (ILAE) tarafından 'seizure (nöbet)' kelimesi kabul edilmektedir. Fakat hangi kelime seçilirse seçilsin, ayırıcı tanıda hekimin aklını karıştıran, epilepsiye benzeyen ya da sınırda epileptik olmayan (non-epileptik) ataklar her zaman vardır.

'Epilepsy (epilepsi)' kelimesi Yunan kaynaklı bir kelimedir, ve 'to seize, to take hold of, to attack (ele geçirmek, yakalamak, saldırmak)' anlamlarına gelmektedir. 'Seizure (nöbet)' kelimesi ise Latin kökenli olup 'iddia etmek, sahip çıkmak' gibi anlamlara gelen Latince 'sacire' kelimesinden gelmektedir. Bu kelimeler, nöbet geçiren kişinin doğaüstü bir güç,

bir ruh ya da bir tanrı tarafından ele geçirildiğine ve sahip çıkıldığına dair eski inançları yansıtır.

Eski tanımlamalar ve kavramlar

Epilepsinin ayrıntılı olarak en eski tanımlanması British Museum'da bulunan M.Ö. 2000'lere ait bir Babil tabletinde yer almaktadır (Kinnier Wilson and Reynolds, 1990). Tablet, Babillilerin tıp kitabını oluşturan 40 tableten bir tanesidir ve numara 26'daki çivi yazısı şeklindeki metin, tamamen epilepsi ile ilgilidir. Babilliler, insan hastalıklarının ve davranışlarının fevkalade gözlemleyicisiydiler. Bugün bizim bildiğimiz tonik klonik, absans, kompleks parsiyel, Jacksonian ve hatta jelaistik nöbet gibi nöbet tiplerinin birçoğunu tam olarak tariflediler. Ayrıca status epileptikus, provokatif ve prognostik faktörleri ve epileptik psikoz da dahil olmak üzere interiktal olayları da belgelediler. Ancak patolojisini ya da beyin fonksiyonunu anlayamamışlar ve her nöbet tipinin özel bir kötü ruh ya da şeytanın vücudu ele geçirmesi sonucu oluştuğunu düşünmüşlerdir.

Bu metnin ilk satırında şöyle yazmaktadır:

Şayet epilepsi kişinin başına bir defa ya da defalarca gelirse, bu durum şeytan ya da ayrılmış bir ruh tarafından sahip olunmanın sonucudur.

Babillilerin tek bir nöbetin epilepsi olup olmadığı hakkında açıkça hiç bir şüpheleri yoktu. Her atak, ister tek, ister çoklu olsun, sahip olunmanın sonucuydu. İşte dikkat çekici bir açıklama: örneğin, bilinç kaybına ilerleyen sol taraflı fokal motor bir atak, şeytanı çıkarmayı daha zor hale getirmektedir:

Şayet sahip olduğunda, otururken sol gözü yana kayar, bir dudak büzülür, ağızdan salya akar, ve sol eli, sol bacağı ve gövdesinin sol tarafında sıçramalar olursa işte bu miqtu'dur. Şayet sahip olduğu zaman bilinci açık ve herşeyin farkındaysa, şeytan çıkartılabilir, bilinci yeterince açık değilse şeytan çıkartılamaz.

Kaynakça

- Berger H. Über das Electroenkephalogramm de Menschen. Arch Psychiatr Nervenkr 1929;87:527-70.
- Ferrier D. The Function of the *Brain*. London; Smith Elder, 1876.
- Gowers WR. Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases. London: Churchill, 1881.
- Jackson JH. A study of convulsions. Trans St Andrews Med GradAssoc 1870;3:162-204.
- Jackson JH. On convulsive seizures. *Lancet* 1890;1:685-788.
- Kinnier Wilson JV, Reynolds EH. Texts and documents. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy. Med Hist 1990;34(2): 185-98.
- Reynolds EH. Milestones in epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:338-42.

- Reynolds EH, Rodin E. The clinical concept of epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(suppl 3):2-7.
- Reynolds EH, Trimble MR (eds). Epilepsy and Psychiatry. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1981.
- Reynolds EH, Trimble MR. Epilepsy, psychiatry, and *neurology*. *Epilepsia* 2009; 50(suppl 3):50-5.
- Slater E, Beard AW, Glithero E. The schizophrenia- like psychoses of epilepsy. Br J Psychiatry 1963; 109:95-150.
- Temkin O. The Falling Sickness. 2nd edn. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press; 1971.
- Todd RB. On the pathology and treatment of convulsive diseases. London Medical Gazette 1849;8:661-846.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Epileptolojinin tarihi gelişimindeki ana özelliklerin farkında olmak.

Epilepsi Nedir?

Gonzalo Alarcon

Prof. Dr. Gençer GENÇ, Prof. Dr. Gülnihal KUTLU

Epilepsi, en yaygın nörolojik hastalıklardan biridir. Epilepsi, genellikle tekrarlayıcı epileptik nöbetler geçirmeye eğilim olarak tanımlanır. Epileptik nöbetler Bölüm 17’de tanımlanan çeşitli klinik ve elektroensefalografik özellikler gösterirler: ‘Nöbetlerin ve sendromların elektroklinik sınıflaması’. Daha pragmatik bir şekilde, epilepsi iki yıllık bir zaman kesiti içerisinde oluşan, iki ya da daha fazla provoke edilmemiş epileptik nöbet geçirme olarak tanımlanabilir. Bu tanımlama epilepsinin temel olarak kronik bir durum olduğunu belirtir. ‘Provoke edilmemiş’ terimi, o durum olmadığında aslında nöbet geçirmeyecek kişilerde nöbetleri indükleyebilecek altta yatan akut durumların (hipoglisemi, alkol çekilmesi, hiperkalsemi, ensefalit, elektrokonvülf terapi vb.; Bölüm 31’e bakınız: ‘Akut semptomatik nöbetler’) olmadığı anlamına gelmektedir.

Epilepsi hastalarının küçük bir bölümünde, genel popülasyonda nöbetleri tetiklemeyen spesifik bir uyarana (yanıp sönen ışıklar, görsel paternler, okuma, müzik, entellektüel aktivite, vb.) nöbetler tetiklenebilir. Bu tip epilepsiye refleks epilepsi denir (Bakınız- Bölüm 91-94).

Epilepsinin resmi tanımlamasından başka, bu durumun nasıl tanınacağı (tanı konacağı) ile ilgili daha pratik bir sorun mevcuttur. Epilepsiye sıklıkla yanlış tanı konulmaktadır (Leach et al, 2005). Epilepsinin bir çok anahtar semptomunun ve belirtilerinin geçici ve kısa süreli olması (örn, epileptik nöbetler, interiktal epileptiform EEG deşarjları), epilepsi tanısını daha karmaşık hale getirir. Bu şu demektir: Klinik muayene ve EEG incelemeleri, her ne kadar daha önce ya da daha sonra yapıldıklarında anormallik gösterme ihtimalleri olsa da, o sırada normal olabilir. Bu da, ayrıntılı anamnezin tanıda başlıca öneme sahip olduğu anlamına gel-

mektedir. (bakınız Bölüm 46: ‘Epilepside anamnez alma ve fizik muayene’). Durumları daha da karmaşık hale getiren, epileptik nöbetlerin çok çeşitli klinik tablolarla karşımıza gelebilmesidir (bakınız Bölüm 17: “Nöbetlerin ve sendromların elektroklinik sınıflaması”). Epileptik nöbetlerin sadece klinik özelliklerine dayanarak güvenilir bir tanısını yapmak mümkün değildir.

Pratikte epileptik nöbet; anormal EEG değişiklikleri ile ilişkili bir his, duygu, otonomik değişiklik, anormal veya otomatik hareket veya bilinç değişikliği olarak tanımlanabilir. EEG değişiklikleri, nöbetler çok lokalize ya da derin beyin bölgelerine (hipokampus, hemisferlerin medial yüzü) sınırlı olmadıkça saçlı deri üzerinden saptanabilir. Bu tarz durumlarda ise, EEG değişiklikleri sadece intrakraniyal elektrodlar ile ortaya çıkarılabilir.

Epilepsinin tanısının sadece klinik bulgulara dayandığı (yani yalnızca anamnez ve klinik muayene) ile ilgili yaygın bir kavram yanılgısı vardır. Bu durum olmazsa olmaz değildir. Aslında, epilepsi tanısının genellikle elektro-klinik olduğunu söylemek daha gerçekçi olabilir. Her tıbbi durumda olduğu gibi ayırıcı tanının (ayırıcı tanı, belirtileri açıklayabilen durumların bir listesidir) bir parçası olarak iyi bir anamnez almak, epilepsi şüphesini artıracaktır. Birçok hastada güvenilir bir şahitin verdiği ayrıntılı anamnez, epilepsi tanısı koymakta yeterince ikna edici olacaktır; fakat diğer durumlarda, şüphelenilen epilepsi sendromu ile uyumlu EEG anormalliklerinin saptanarak epilepsinin doğrulanması gereklidir. EEG, epilepsi sınıflamasında da yararlıdır ve daha spesifik bir tanı konmasına yardımcı olur. Aslında bazı epilepsi sendromlarının tanısı, spesifik EEG anormallikleri olmadan konulamaz (örneğin, West Sendromu, Yavaş Uykuda Sürekli Diken Dalga ile Giden Epi-

lepsi Sendromu, Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi, Lennox- Gastaut Sendromu). Epilepsi tanısının sadece elektriksel olmadığı da açıkça görülmektedir. Yani epilepsi ile uyumlu anamnez olmadan EEG anormalliklerini bulmak, epilepsi tanısı koymaya neden olmamalıdır.

Tabiki bazı hastalarda epilepsi tanısını doğrulamak için yeterli klinik ve EEG bilgisi elde edilemeyebilir. Ya nöbetleri gören güvenilir bir şahit yoktur ya da tekrar tekrar EEG çekilmesine rağmen EEG anormalliği bulunmaz ya da her iki durum birlikte olabilir. Bu gibi durumlarda epilepsi tanısının doğrulanması mümkün olmayabilir.

Daha başka bir zorluk da ortaya çıkar. Bazı sendromlarda, özellikle erişkinlerde, EEG anormallikleri aralıklı olarak ortaya çıktığından, normal bir interiktal EEG epilepsi tanısını dışlamaz.

Yine de tekrar tekrar yapılan EEG'lerin normal olması epilepsi tanısında bir şüpheye neden değildir. Bu gibi durumlarda, iktal EEG kayıtları ya da nöbet videoları gerekli olabilir (bakınız Bölüm 47: 'Epilepside video-EEG monitorizasyonun rolü').

Kaynakça

Leach JP, Lauder R, Nicolson A, Smith DF. Epilepsy in the UK: misdiagnosis, mistreatment, and undertreatment? The Wrexham area epilepsy project. *Seizure* 2005;14:514-20.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Epilepsi tanımında karşılaşılan zorlukların ve temel konuların farkında olmak
- (2) Epilepsinin mevcut tanım(lar)ını bilmek
- (3) Epilepsi tanısında yer alan prensipleri ve zorlukları bilmek

Santral Sinir Sisteminin Fonksiyonel Anatomisi

Gonzalo Alarcon

Prof. Dr. Gençer GENÇ, Uzm. Dr. İnan ÖZDEMİR

Serebral hemisferler

Supratentoriyal bölümde beyin, serebral hemisferler (ya da kısaca hemisferler) olarak adlandırılan iki adet simetrik yuvarlak yapıdan oluşur. Hemisferlere kesitsel olarak baktığımızda gri alanlar (gri cevher) ve beyaz alanlar (beyaz cevher) görürüz. Gri cevher, ara nöronlar, efferent ve afferent nöronların hücre gövdeleri ve dendritlerden oluşurken, beyaz cevher büyük oranda nöronların miyelinli aksonlarından oluşur. Her hemisferi çevreleyen, dış yüzeyinin hemen altında, serebral korteks (çoğul olarak, korteksler) adı verilen bir gri cevher şeridi vardır. Her hemisfer ayrıca talamus, bazal gangliyonlar ve hipotalamus gibi birden fazla gri madde adaları (tekil olarak nükleus, çoğul olarak nükleuslar) içerir. Serebral korteks, her iki serebral hemisferi çevreler ve beynin yüzeyindeki girintili (sulci, ya da tekil olarak sulkus) ve çıkıntılı alanları (gyri, ya da tekil olarak girus) oluşturarak karmaşık bir yapıya büründürür (Şekil 3.1). Ayrıca, fissür olarak adlandırılan iki derin girinti vardır: frontal ve parietal loblar arasındaki Rolandik ya da santal fissür ile frontal ve temporal loblar arasındaki Sylvian fissür.

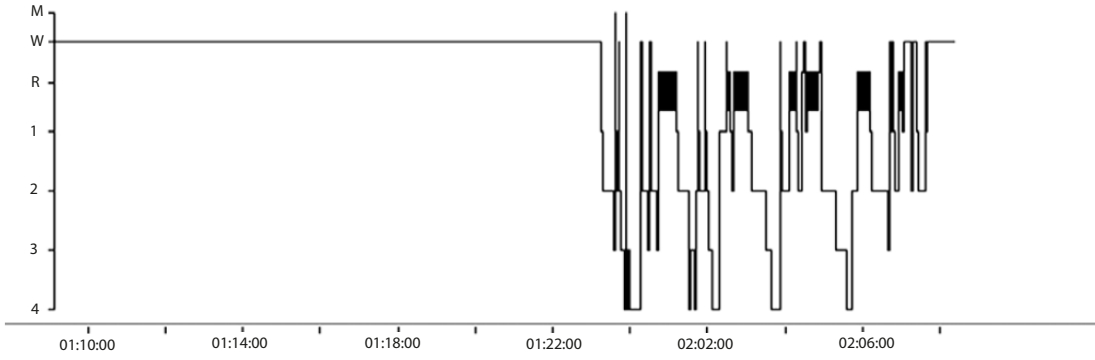
Diğer beyin korteksi, serebellar korteksi, doğrudan epileptik nöbet oluşumunda yer almadığından; bundan sonra serebral korteks yerine korteks terimini kullanacağız. Sylvian fissür özellikle derindir ve insula adı verilen korteksle çevrili bir aralıkta sonlanır. Sylvian fissürün çevresindeki insulayı kaplayan kortikal bölgeler operculum olarak adlandırılır. Her iki hemisfer birbirleriyle farklı yapılar aracılığıyla iletişim halindedir: temel olarak korpus kallozum, fakat ayrıca anterior ve posterior kommissürler ve fornix (trigon). Fornixin başlangıcı fimbria olarak adlandırılır, temporal boy-

nuzun tabanında medialden hipokampusa doğru ilerler ve hipokampustan ana çıkıntıları içerir.

Her iki hemisfer arasında hayali bir düzlem ile tanımlanan hat, orta hat (midline) olarak adlandırılır. Orta hatta yakın yapılar medial (ya da mezial), uzak yapılar lateral olarak adlandırılır. Hemisferler ventrikül adı verilen serebrospinal sıvı ile dolu kaviteler içerir. Her hemisferin içinde birer tane olmak üzere iki lateral ventrikül, ve üçüncü ventrikül adı verilen bir medial ventrikül (her iki hemisferin arasında) vardır. Her lateral ventrikülün frontal, temporal ve oksipital loblar içerisinde sıklıkla boynuz (horn) olarak adlandırılan uzanım gösteren bölümleri vardır (frontal ya da ön boynuz (anterior horn), temporal ya da alt boynuz (inferior horn) ve oksipital ya da arka boynuz (posterior horn)). Her bir lateral ventrikül, üçüncü ventrikül ile bağlantısını interventriküler foramen ya da foramen Monro (foramen delik için kullanılan medikal bir terimdir, çoğulu foramina) ile sağlar. Eğer beyin dokusunda kayıp ya da normal serebrospinal sıvının dolaşımında bir engel varsa ventriküller genişleyecektir. Her iki lateral ventrikül arasında interventriküler foramenin dışında ince bir duvar vardır. Bu duvar septum pellucidum olarak adlandırılır. Septum pellucidumun anterior ve superior bölgesi septum nuclei adı verilen gri cevher adaları içerir.

Serebral korteks

Nöbetlerin ortaya çıkışı, serebral korteks disfonksiyonundan ve onun subkortikal yapılarla olan bağlantılarından kaynaklanır. Korteks, kompleks beyin fonksiyonlarından (diğer bir deyişle yüksek beyin fonksiyonları) sorumlu olan yapıdır: algı, istemli hareket, bellek, motivasyon, üretme ve dilin anlaşılması. Nöbetler süresince, korteks anormal olarak işlev görür. Bunun iki sonucu vardır:



Şekil 3.7. Bir hastanın bir günlük uykusu evrelemesi (hipnogram). Grafik, 1. gün sabah saat 10:00'dan 2. gün sabah saat 10:00'a kadar 24-saatlik süre boyunca uykusu evrelerini temsil etmektedir (uyanıklık, 1, 2, 3,4 ve REM'e karşılık gündüz zamanı). Hasta 1. gün gece saat 11:00'e kadar uyanık kalmaktadır. Daha sonra 2. gün sabah saat 8:00'e kadar uyumaktadır. Gece boyunca derin ve daha hafif/REM uykusu arasındaki değişken sıklusa dikkat ediniz. REM uykusu periyodları kalın horizontal çubuklar şeklinde gösterilmiştir. Hasta huzursuz bacak sendromuna sahiptir ve gece sık sık uyandı. Derin uykusu, uykunun sonuna doğru daha az oluşmaktadır.

Subkortikal yapılar

Her iki talamus ve beyin sapı, korteks ile bağlantı halindedir ve global kortikal eksitabilite ile uykusu sikluslarını kontrol ediyor gibi gözükmektedir. Her iki talamus, hemisferlerin merkezinde yerleşmiş gri cevher nükleuslarındaki yumurta şeklindeki oluşumlardır. Talamik nükleuslar iki tipe ayrılır:

- spesifik afferent periferik bilginin (somatosensoriyal, görsel, işitsel) işlenmesinde ve bu bilginin ilgili kortikal alanlara geçirilmesinde rol alan spesifik nükleuslar;
- kortekste geniş alanlara ve diğer subkortikal alanlara projekte olan nonspesifik ve assosiasyon nükleuslar. Bunlar, global kortikal eksitabilitenin düzenlenmesinde rol alırlar ve idiopatik jeneralize epilepsilerde nöbet oluşumunda rol alan anahtar yapılardır.

Talamus ve korteks arasındaki karmakarışık ilişkilerden dolayı her iki yapı bazen talamo-kortikal sistem olarak adlandırılır. Talamik elektiriksel stimülasyon, kortikal yanıtları indüklemektedir (Morison and Dempsey, Am / Physiol 1942;135:281-92): yüksek-frekans stimülasyon, içcik (spindle)-benzeri yanıtları indüklerken; düşük frekans, katılan (recruiting) yanıtları indükler (yaygın ancak daha çok parietal ve frontal).

Uyku

Birçok epileptik sendromda interiktal epileptiform deşarjların ve nöbetlerin insidansı uykusu sırasında

artar. Uykunun fizyolojisi karmaşıktır ve çok az anlaşılabilmiştir. Uykusu siklusunun düzenlenmesinde farklı nöronal yapılar rol alıyor gibi gözükmektedir: beyin sapı, hipotalamus (preoptik alan ve suprakiazmatik nükleus) ve talamokortikal sistem.

Bir gece uykusu süresince, bireyi uyandırmanın zorluğu uykunun derinliğine göre değişir. İnsanlardaki uykusu derinliği, 1'den (uykusu sersemliği, ya da en yüzeysel) 4'e kadar (en derin) evreler ile REM uykusuna (REM, 'rapid eye movements'; hızlı göz hareketleri anlamına gelmektedir) ayrılmıştır. Evre 1-4 bazen non-REM olarak isimlendirilir. Elektroensefalogram ve elektromiyogram, her bir uykusu evresini saptamak için kullanılır. REM uykusu 'paradoksal uykusu' olarak da isimlendirilir, çünkü EEG uyanıklık evresi ile benzerlik göstermektedir, ancak birey derin uykudadır.

Normal bir gece boyunca, bir birey genellikle gecenin ilk yarısı yüksek oranda evre IV ve gecenin ikinci yarısı daha çok REM uykusu olacak şekilde her evreye birkaç kez girecek ve çıkacaktır (bakınız Şekil 3.7).

Okunması Tavsiye Edilenler

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neural Science. 4th edn. New York: McGraw-Hill; 2000.
Patton HD, Fuchs AF, Hille B, Seher AM, Steiner R. Textbook of Physiology, pp. 663-736. Vol 1. 21st edn. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1989.

Kaynakça

Lacruz ME, Garda Seoane JJ, Valentm A, Selway R, Alarcon G. Frontal and temporal functional connections of the living human brain. Eur J Neurosci 2007; 26:1357-70.

Öğrenim Hedefleri

(1) Temel anatomik kavramları ve aşağıdaki yapıların anatomik terminolojisini bilmek:

- serebral hemisferler
- limbik sistem
- serebral korteks
- subkortikal yapılar

(2) Bu yapıların fonksiyonel rollerinin ve aşağıdakilerle ilişkisinin farkına varmak:

- kortikal motor fonksiyon
- kortikal sensoriyal fonksiyon
- kortikal konuşma fonksiyonu
- hemisferlerin özelleşmesi
- duyguların fizyolojisi
- subkortikal yapılar tarafından kortikal eksitabilitenin kontrolü
- uyku fizyolojisi.

M, hareket; W, uyanıklık; R, REM; 1, uyku evresi 1; 2, uyku evresi 2; 3, uyku evresi 3; 4, uyku evresi 4; D1, 1. Gün ; D2, 2. gün.

Nörokimya'ya Giriş ve Reseptör Farmakolojisi

Gonzalo Alarcon

Prof. Dr. Genç GENÇ, Uzm. Dr. İnan ÖZDEMİR

Nöronlar ve glia

Kortekste iki ana tip hücre bulunur: temel olarak kimyasal ve elektriksel sinyaller olarak kodlanmış bilgiyi işleyen nöronlar; ve fonksiyonları çok tartışılan, immün savunmayı da içerecek şekilde uygun bir hücresel ortam sağlamakla ilişkili olduğu görünen glia.

Nöronların oldukça karmaşık ve değişken şekilli çeşitli tipleri vardır (Şekil 4.1). Her nöronun diğer birçok nörondan bilgi alıp gönderen çok sayıda bağlantıları (sinaps) vardır. Tipik insan beyninin yaklaşık olarak yüz milyar nöron ve her bir nöronun da ortalama 7000 sinaps içerdiği tahmin edilmektedir.

Nöronların hücre membranı

Hücre membranı, hücrenin içi ile dışını ayırır. Membranın her iki tarafı temel olarak sıvı içermektedir: farklı bileşimlerde intrasellüler ve ekstrasellüler (intersisyal) sıvılar. Hücre membranı, seyrek dağılmış proteinleri içeren bir çift fosfolipid (yağ) tabakası tarafından oluşmuştur. Proteinler, reseptör veya iyon kanalı veya her ikisi gibi

davranabilir (aşağıya ve aynı zamanda Bölüm 5'e bakınız: 'Hücresel elektrofizyoloji: membran, sinaptik ve aksiyon potansiyelleri').

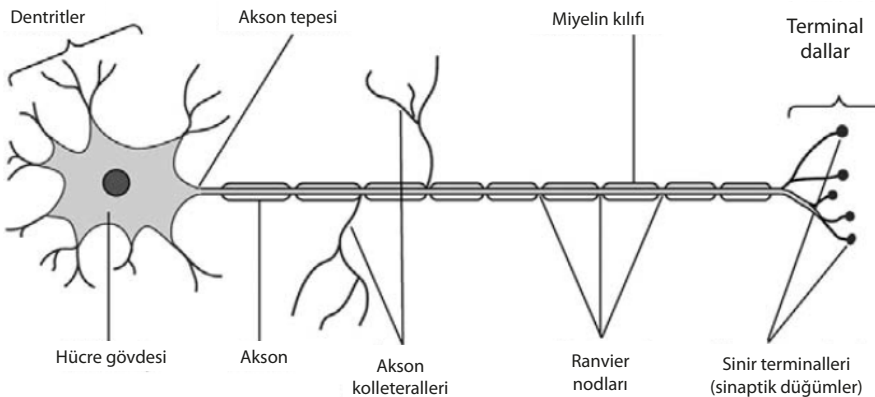
Nöronun temel anatomisi

Nöronların çoğu aşağıdaki parçalardan oluşur (Şekil 4.1):

(A) Nöron gövdesi (yada hücre gövdesi ya da soma, çoğulu somata): hücre çekirdeğini ve organellerini içeren yuvarlak ya da üçgen biçimindeki yapı.

(B) Dendritler: karmaşık şekiller gösteren, sıklıkla ağaç dallarına benzeyen nöron gövdesinden uzanan dallanmalar. Dendritler genellikle diğer nöronlardan gelen kimyasal sinyalleri almak ve onları dendrit boyunca ilerleyen elektrik sinyallerine dönüştürmek konusunda özelleşmiştir. Dendritler ve gövde, diğer nöronlardan gelen bilgilerin işlenmesinden sorumlu nöronal elementlerdir.

(C) Akson: genellikle dendritlerden daha uzun olan, tek bir uzantıdır, akson tepeciği olarak adlandırılan başlangıcında daha geniş bir bölümü vardır. Normal şartlar altında, akson tepeciği, ak-



Şekil 4.1. Nöron anatomisi. Bir santral sinir sistemi nöronunun şekilsel temsili (izin alınarak reproduksiyon, Pocock G and Richards CD, Human Physiology, 3rd edition, 2006, Oxford University Press, Oxford).

mitter olan GABA'yı salınır. Bu durum, eksitator alan çevresinde, çevresel ya da lateral inhibisyon olarak adlandırılan küçük bir inhibisyon bölgesi oluşturur. Bu inhibisyon, aktif korteksin alanını genellikle korteks kolonuna benzer oldukça küçük bir alana sınırlar. Bu tarz küçük kolonlar korteksin fonksiyonel birimleri olarak kabul edilir.

Nöromodülatörler

Nörotransmitterler sinaptik aralığa salınır ve daha sonra presinaptik membran ve glia tarafından yıkılır veya tekrar absorbe edilir, böylelikle etkileri sınırlandırılmış olur. Nöromodülatörler daha yaygın

aktivite gösteren bileşiklerdir; çünkü bu kadar kolayca yıkılmazlar veya yeniden absorbe edilmezler.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Glialar ve nöronların fonksiyonlarını tanımak
- (2) Nöronların ve sinapsların temel anatomisini tanımak
- (3) Nörotransmitter, membran reseptörleri, agonistler, antagonistler ve nöromodulator kavramlarını anlamak.
- (4) Korteksin temel histolojisini ve çevreleme inhibisyonu kavramını anlamak

Hücresel elektrofizyoloji: membran, sinaptik ve aksiyon potansiyelleri

Gonzalo Alarcon

Prof. Dr. Genç GENÇ, Uzm. Dr. İnan ÖZDEMİR

Hücre zarının fizyolojisi ile ilgili bazı temel kavramlar

- Hücre zarı, intrasellüler ve ekstrasellüler (interstisyel) sıvıları ayırır.
- Hücre zarı, seyrek dağılmış proteinler içeren çift katmanlı bir lipid (esas olarak yağ) tabakasından oluşur.
- Lipidler, su veya iyonlara geçirgen değildir.
- Bazı proteinlerin açılıp kapanabilen ve spesifik yüklü iyonların intrasellüler ve ekstrasellüler sıvılar arasında geçişine izin veren porları vardır. Bu protein porları, iyon kanalları olarak adlandırılır (Şekil 8.2 ve 8.4).
- Her bir iyon kanal tipi, bir tip iyon ya da sınırlı sayıda iyon tiplerine karşı geçirgendir.
- Her iyon için, zardaki açık iyon özgü kanalların yoğunluğu, zarın o iyon geçirgenliğini belirler.
- İyon kanalları membranın spesifik iyonlara geçirgenliğini belirlediklerinden, spesifik iyon akımlarından sorumludurlar. Bu nedenle, her ne kadar konsept olarak farklı olsalar da, iyon kanalları ve akımlar bazen aynı isim altında kullanılır. (örneğin, bazı kanallar birden fazla iyon tipine karşı geçirgen olabilir; ve bir kanal aktif ancak bloklanmış olabilir ve hiç bir akım oluşmaz).
- Bazı iyon kanalları, membrandaki voltaj belirli bir değere ulaştığında açılır veya kapanır. Bu tip kanallar, voltaj-bağımlı ya da voltaj-kapılı olarak adlandırılır.

İstirahatte hücre membranının davranışı

- Genel anlamda, her hücrede intrasellüler ve ekstrasellüler sıvılar arasında (yani membran boyunca) bir voltaj farklılığı vardır (potansiyel

Kutu 5.1. Eşanlamlılar

Aşağıdaki terimler aynı kavramlar için kullanılmaktadır;
Potansiyel farklılığı
Voltaj farklılığı
Elektriksel alan
Elektriksel kuvvet
Potansiyel gradient
Voltaj gradient
Elektriksel gradient

farklılığı; bakınız Kutu 5.1). Bu, membran potansiyeli olarak adlandırılır.

- İstirahatte nöronun içi ve dışı arasındaki voltaj farklılığı, istirahat potansiyeli olarak adlandırılır (Şekil 5.1).
- İstirahatteki nöronlarda, intrasellüler sıvı ekstrasellüler sıvıdan 60-70 mV daha negatiftir. Bu kavram bazen aşağıdaki cümlelerle ifade edilir:
- 'İstirahatte, membran -60 mV'da polarizedir' ya da
- 'İstirahatte, membran potansiyeli -60 mV'dır' ya da
- 'İstirahat membran potansiyeli -60 mV'dır'.
- İstirahat potansiyeli, genellikle hücre dışına yerleşmiş Kaynakça elektrot (0 voltaja sahip olduğu kabul edilir) ile ölçüldüğünden, yaygın bir şekilde -60 ila -70 mV'lık bir değere sahip olarak tanımlanmıştır. İstirahat potansiyeli genel olarak 0'dan farklı olduğu için, istirahat membran polarize olduğu söylenir.
- Voltaj farklılıklarına ek olarak, hücre içi ve hücre dışı arasındaki iyon konsantrasyonlarında da farklılıklar vardır.
- Hücre dışında, Na^+ , Ca^{2+} ve Cl^- hücre içinden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Hücre içinde ise K^+ ve geçirgen olmayan anyonların (özellikle proteinlerin) konsantrasyonu hücre dışından daha yüksektir (Şekil 5.1).
- Hücre içi ve dışı arasında varolan iyon konsantrasyonundaki ve elektriksel potansiyeldeki farklılıklar, gradient olarak isimlendirilir. So-

Laboratuvarda epilepsi çalışmalarında kullanılan teknikler: temel nörofizyolojide deneysel teknikler

Antonio Valentin
Prof. Dr. Genç GENÇ
Dr. Muhammed Burak BEREKETOĞLU

- Bu bölümün amacı, santral sinir sisteminde (SSS) membran fonksiyonundan nöral döngü- lere kadar nöronların çalışma süreçlerini an- lama adına hayvan çalışmalarında kullanılan deneysel metodları tanımlamaktır.

In vitro deneysel modeller

Yapay membran-kanal preparatları

Hücresele seviyede, nöronların elektriksel akti- vitesi, iyonların nöronal zarlar boyunca hareket etmesinden oluşur. Yapay çift-katlı lipid memb- ranlarını kullanan modeller, iyon kanallarının fonksiyonlarını saptamak için tasarlanmıştır. Bazı modeller, çok farklı hücre tiplerinden doğal iyon kanallarının yerleştirilmesini ve farklı konsan- rasyonlarda olan iyonlar veya ilaçların varlığında nörofizyolojik kayıtların yapılmasını içerir. Diğer modeller ise yapay olarak yerleştirilmiş doğal re- septör-kanal kompleksleri olan doğal membran- ları kullanırlar.

Akut olarak izole edilmiş nöron

İzole edilmiş ve nispeten intakt nöronlar, nöron- ları ayırmak için beyin dokusu ajitasyonu ve en- zimlerin kullanılmasıyla hazırlanır. Bu model, nöronların nispeten normal fonksiyonu korur an- cak nöronal morfoloji değişir.

Kronik olarak kültüre edilen nöronlar

Bu model, nöronlar arasındaki sinaptik bağlan- tıların elektrofizyolojisini çalışmak için kulla- nılmıştır. Model, doğrudan mikroskopik görsel- leştirme ve hücrelerin manipülasyon avantajına sahiptir.

Kesit kültürü

Kesit kültürleri, beyin kesitlerinin uzun süreli inkübasyonu ile hazırlanırlar. Kesitler aynı yerel bağlantıları koruyan tek tabakalı nöronlara dö- nüştürülür.

Beyin kesitleri

Bu teknik, taze bir beyinden beyin kesitlerinin (genellikle 100-500 mm) kesilerek ve hızlı bir şe- kilde soğutulularak hazırlanmasını içerir. Kesitler, karbon gazı ile doymuş uygun bir serebrospinal sıvı banyosunda (yapay serebrospinal sıvı veya kı- saltması ACSF, 95% O₂, 5% CO₂) saatler boyunca canlı kalabilir. Nörofizyolojik kayıtlamalar, cerra- hi sonrası iyileşmeye izin vermek için genellikle 1-2 saatlik inkübasyondan sonra yapılır. Kayıt- lama süresince kesitlerin üstü ACSF ile perfüze edilir (sıvanır) ve belli konsantrasyondaki ilaçlar bu perfüzyon banyosuna eklenmelidir. Bu sistem ile elektrofizyolojik kayıtlar birkaç saat sabit ka- labilir. Hipokampal kesitler en yaygın kullanılan beyin kesitlerindendir.

Kesit tekniklerinin avantajları:

- basit hazırlık
- deneysel koşulların kontrolü
- nabız veya solunum kaynaklı hareketlerin ber- teraf edilmesi
- dokuların iyi görülmesi
- ekstrasellüler ortamı değiştirmenin kolay olma- sı (ilaç eklemek veya iyonik konsantrasyonları değiştirmek)
- kesitte intrinsik hipokampal bağlantılar kuru- nur (tri-sinaptik devre).

Kesit tekniklerinin dezavantajları:

- normal ekstrinsik afferentlerin yokluğu
- normal ekstrinsik efferentlerin yokluğu
- bir miktar doku hasarı önlenemez
- nöronlar zamanla elektrofizyolojik özelliklerini kaybedilebilirler
- kesit manipülasyonu ile ilişkili olan anoksi ek- sitabiliteyi değiştirebilir.

İzole beyin

Bu teknik tüm beynin çıkarılarak bir inkübasyon sisteminde canlı olarak tutulmasından oluşur. Bu yöntem, kayıtlama stabilitesi ve intrasellüler ka- yıtlama kapasitesi açısından beyin kesitlerinin bir

Laboratuvarda epilepsi çalışmasında kullanılan teknikler: nöropatolojik yöntemler

Nuria T. Villagra and Istvan Bodi
Prof. Dr. Genç GENÇ

Bir çok hastada epilepsi santral sinir sistemindeki yapısal bozukluklara bağlıdır (septomatik epilepsi). Epilepsiden sorumlu yapısal bozukluklar; biyopsiden, epilepsi tedavisi için yapılan cerrahi rezeksiyonlardan ve post-mortem incelemelerden elde edilen doku örneklerine uygulanan nöropatolojik tekniklerle gösterilebilir. Histolojik boyalar, immünohistokimya, konfokal mikroskopi, elektron mikroskobu ve post-transkripsiyonel ve moleküler genetik çalışmalar, rutin nöropatolojik araştırmalar sırasında ve deneysel epileptolojide kullanılabilir. Nöropatoloji, epilepsi nedenlerinin tanısında ve epilepsi sınıflamasında önemli bir rol oynar.

Epilepsi cerrahi örneklerinin kullanımı

Epilepsi cerrahi örnekleri, nöropatoloji laboratuvarında genellikle %10 nötral tamponlu formalin içine konur. Doku, rutin olarak en az 24-48 saat boyunca fikse edilir. Örnek yönlendirilmeli, ölçülmeli ve tartılmalıdır. Daha büyük örnekler koronal düzlemde metal ızgaralar kullanılarak 5 mm kalınlıkta kesitler halinde kesilir, mürekkeple numaralandırılır ve ayrı bloklara gömülür. Tüm numunenin yüzey ve girus anormalliklerini, gri ve beyaz cevher ayrımını, heterotopik gri cevherin ve fokal lezyonların varlığını içerecek şekilde ayrıntılı tanımlanması şarttır. Anormalliklerinin boyutu tek tek kesitlere göre belirtilmelidir. Cerrahi kanamalar ve elektrotların izleri ile karşılaştırılabilir. Hipokampus ve amigdala gibi tanınan anatomik yapıların varlığı kayıt edilmelidir. İntakt dokunun ve her kesitin posterior yüzeyinin fotoğrafı çekilir. Herhangi bir spesifik bulgunun yakın plan fotoğrafları çekilmelidir.

Histokimya

Rutin histolojik inceleme için parafine gömülü, hematoksilin ve eozin (H&E; Şekil 13.2, 13.3, 13.5) boyalı 7-µm doku kesitleri kullanılır. Nöronlardaki Nissl maddesinin özellikleri klasik Nissl boyası ile görülebilir. Myelinizasyon ve gri-beyaz cevher ayrımı, en iyi şekilde luxol fast blue/Nissl (LFB/N; Şekil 13.7) gibi miyelin boyası ile değerlendirilir. Bu boya, kortikal yapının ve nöronların dağılımının, nöron sayılarında herhangi bir azalmanın (örn: mezial temporal skleroz), normal kortikal laminasyon bozukluğunun, kortikal displazide görülen dismorfik ya da ektopik nöronların, heterotopik nöronal nodüllerin ve belli tümörlerin nodüleritesinin değerlendirilmesine de yardımcı olur. Bielschowsky veya Glees gümüş boyaları, kortikal displazideki dismorfik nöronların dendritik dallanmasını parlak bir şekilde ortaya çıkarırlar (Şekil 13.7F ve 13.8D).

PAS ve Lugol'daki iyot, nöronlarda, astrositlerde ve ayrıca apokrin ter bezlerinde poliglukozan cisimciklerin sitoplazmik kalıntılarını boyar, bu inklüzyonların varlığı Lafora hastalığının tanısına katkıda bulunur (Şekil 13.13). Elastik Van Gieson (EVG) gibi kollajen komponentleri boyamak için kullanılan spesifik teknikler vasküler malformasyon çalışmaları için faydalıdır.

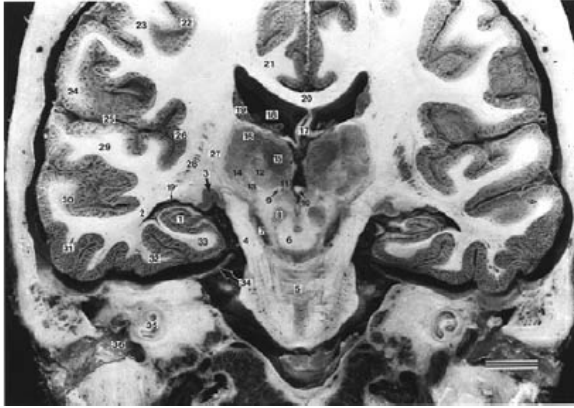
İmmünohistokimya

Spesifik nöron proteinlerine karşı immünohistokimya çok kullanışlıdır. Nöron çekirdeğinde ve sitoplazmada ifade edilen NeuN, en spesifik nükleer nöron belirteçidir ve nöron yoğunluğu ve dağılımını tahmin etmek için kullanılır. Sinaptofisin, nörofil ve nöronların etrafındaki sinaptik bağlantıları ortaya çıkartır ve çoğu nöronu eti-

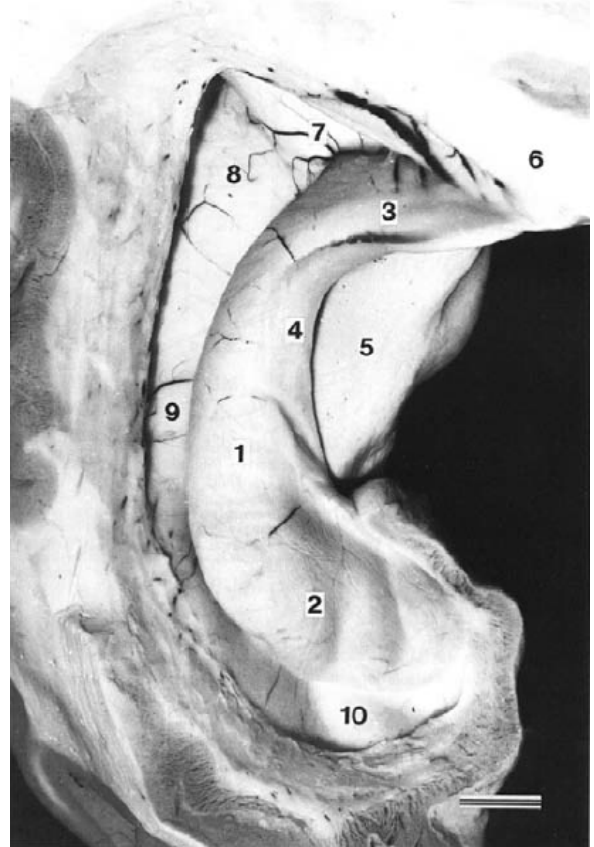
Hipokampusun fonksiyonel anatomisi ve fizyolojisi

Gonzalo Alarcon
Prof. Dr. Genç GENÇ

Hipokampus, her bir temporal lobun medial kısmı boyunca anteriordan posteriora uzanan uzun bir yapıdır (Şekil 8.1). Hipokampusun ana fonksiyonları duyguların, kısa süreli hafızanın ve mekansal bilginin işlenmesidir. Bu fonksiyonlar, hipokampal nöronların hayvanın kendi ortamındaki konumuna bağlı olarak ateşlendiğini gösteren hayvan deneylerinde ve belirli resimlere ve yüzlere karşı ateşlenen hipokampal nöronların gösterildiği insan deneylerinde tanımlanmıştır.



Şekil 8.1. İnsan beyninin koronal kesiti. (1) Hipokampal gövde; (2) temporal kök; (3) lateral genikulat gövdesi; (4) crus cerebri; (5) pons, ventral kısmı; (6) brachium conjunctivum; (7) substantia nigra; (8) red nükleus; (9) habenulopeduncular yol; (10) posterior komissür; (11) parahipokampal nükleus; (12) sentromedian talamik nükleus; (13) ventral posteromedial talamik nükleus; (14) ventral posterolateral talamik nükleus; (15) dorsomedial talamik nükleus; (16) lateral talamik nükleus; (17) forniks; (18) lateral ventrikülün gövdesi; (19) kaudat nükleusun gövdesi; (20) kaudat nükleusun kuyruğu; (21) korpus kallozum; (22) singulat girus; (23) sentral sulkus; (24) postsentral girus; (25) inferior pariyetal girus; (26) lateral (sylvian) sulkus; (27) insula; (28) internal kapsülün posterior bacağı; (29) kaudat nükleus ve putamane katılan hücresel köprüler (pontes grisei caudatolenticulares); (30) superior temporal girus; (31) orta temporal girus; (32) inferior temporal girus; (33) girus fusiformis; (34) parahipokampal girus; (35) tentoryum serebelli; (36) iç kulak; (37) orta kulak. (izinle reproduksiyon, Şekil 1.42, sayfa 66, The Human Hippocampus. An Atlas of Applied Anatomy. By Henri M. Duvernoy. J.F. Bergmann Verlag, Munchen, 1988).



Şekil 8.2. Hipokampusun intraventriküler görünümü. Temporal boynuz açılmış ve koroid pleksuslar uzaklaştırılmıştır. Çubuk: 6.5 mm. (1) Hipokampal gövde; (2) baş ve dijitalasyon hippocampi veya internal dijitalasyon; (3) hipokampal kuyruk; (4) fimbria; (5) subiculum (parahipokampal girus); (6) korpus kallozum spleniumu; (7) calcar avis; (8) kollateral trigon; (9) kollateral eminens; (10) temporal boynuzun unkal aralığı (izinle reproduksiyon, Şekil 1.2, sayfa 15, The Human Hippocampus. An Atlas of Applied Anatomy. By Henri M. Duvernoy. J.F. Bergmann Verlag, Munchen, 1988). CA1 ve CA3'ün ratlarda ve insanlarda durumu
Küçük oklar hipokampal sulkusu göstermektedir.
cal Regio superior
ca3 Regio inferior
Th Talamus
Geniş ok, bu iki türdeki hipokampustaki düzenlemelerin inversiyonunu göstermektedir.

lir. Cornu ammonis geleneksel olarak dört bölgeye veya alana bölünmüştür: CA1 (insanda en lateral, Sommer sector olarak da adlandırılır), CA2, CA3 (insanda en medial) ve CA4 (veya hillum, dentat girus ile CA3 arasında). Temporal lobun medial yüzünde hipokampusun hemen aşağısında ve paralelinde yer alan kortikal girusa, parahipokampal girus denir. Hipokampusun uzandığı parahipokampal girusun üst yüzeyi, subiculum olarak adlandırılır. Bu bölgenin temel devreler şeması, hipokampal formasyonun transvers kesitinde Şekil 8.3'de gösterilmiştir. Ana girdi, yaygın ilişkideki kortikal alanlar ve subkortikal yapılardan (talamus ve amigdala) bilgiyi alan entorhinal korteksten gelmektedir. Ana çıktı, fimbria ve forniks (trigon) üzerinden hipotalamusa gider.

Entorhinal korteksten (A) gelen girdilerin çoğu eksitatördür (glutaminerjik) ve hipokampal yapılara ulaşmak için subiculumu delen perforant yol aracılığı ile hipokampal formasyona ulaşır. Girdilerin çoğu, CA4 boyunca ilerleyen, mossy (yosunlu) lifler denilen aksonlar ile CA3'teki piramidal nöronların dendritlerine projekte olan dentat girusdaki granüler nöronlara ulaşır. CA3'ten gelen aksonlar, bir dal fornikse katılacak; diğer dal (Schaffer collateral) CA1'e doğru cornu ammonis boyunca gidecek şekilde bölünür.

CA1'deki nöronlardan gelen aksonlar subiculumu ve fimbria yoluyla hipotalamusa pro-

jekte olurlar. Entorinal liflerin küçük bir kısmı ana daldan ayrılır ve doğrudan CA1 nöronların dendritleri ile sinaps yaparlar. Hipokampusun çıktılarının büyük çoğunluğu, fimbria ve fornikse katılmak için alveus boyunca uzanan CA1'daki nöronlardan gelen aksonlardan oluşmaktadır. Bu aksonlar subiculumu projekte olan kollateralleri de üretirler.

Okunması Tavsiye Edilenler

- Duvernoy HM. The Human Hippocampus. An Atlas of Applied Anatomy. Munich: JF Bergmann; 1988.
- Lacruz ME, Valentin A, Garcia Seoane JJ, *et al.* Single pulse electrical stimulation of the hippocampus is sufficient to impair human episodic memory. *Neuroscience* 2010;170:623-32.
- Quiroga RQ, Reddy L, Kreiman G, Koch C, Fried I. Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature* 2005;435:1102-7.
- Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20:11-21.
- Shepherd GM. The Synaptic Organization of the Brain. 5th edn. Oxford: Oxford University Press; 2004.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Hipokampus ve ilgili yapıların makroskopik ve mikroskopik anatomisini ve terminolojisini tanımak.
- (2) Hipokampal formasyonun temel girdi, çıktı ve internal nöronal devre şemalarını anlamak.
- (3) Hipokampal formasyonun fonksiyonel ilişkisinin farkında olmak ve hipokampal çalışmaların uygunluğunu ve yararını anlamak.

Epilepside nörotransmisyon ve nörotransmitterlerin biyokimyası

Brian Meldrum
Prof. Dr. Genç GENÇ

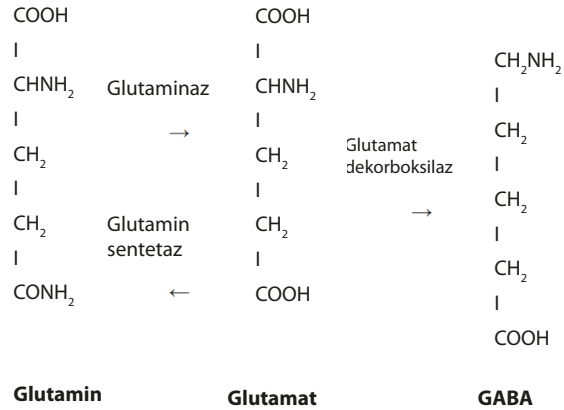
Glutamat ve eksitatuvar nörotransmisyon

Glutamat ve aspartat, canlı organizmaların evrensel bileşenleri olan dikarboksilik aminoasitlerdir. Hayvansal proteinlerde en çok bulunan amino asitler arasında yer alır. Nöronlarda yüksek konsantrasyonda serbest olarak bulunurlar (glutamat 10 mM, aspartat 4mM). Glutamat, memeli beynindeki başlıca eksitator nörotransmitterdir. Glutamat, katyon seçici iyon kanallarının açılarak Na^+ 'un ve bazen Ca^{2+} 'un içeriye, K^+ 'nın da dışarıya doğru hareketine izin vermek için, sinir hücresi membranındaki iyonotropik reseptör moleküllerine bağlanmaktadır. $[\text{Na}^+]$ ve $[\text{Ca}^{2+}]$ için çok şiddetli içeri doğru bir gradient olduğu göz önünde tutulursa; net etki, istirahat membran potansiyelinin depolarizasyonudur. Glutamat aynı zamanda nöronlar ve astrositler üzerinde pre ve post-sinaptik olarak yerleşmiş metabotropik reseptörlere de bağlanır.

- Glutamat, beyinde kendine özgü dağılımları olan ve glutamat için son derece selektif üç taşıyıcı (VGLUT-1-3) tarafından sinaptik veziküller içine taşınır (plazma membran glutamat taşıyıcılarından farklı olarak, D- ve L-aspartatı bağlamazlar). Glutamat sinaptik veziküller içinde 100 mM'de mevcuttur.
- Glutamat, sinaptik aralıktan astrositlerdeki (GLAST ve GLT-1) ve nöronlardaki (EAAC1) plazma membran taşıyıcıları ile taşınır.
- Glutamat ve glutamin, astrositlerde ve nöronlarda (glutamin sentetaz ve glutaminaz ile) birbirlerine çevrilirler. Glutamat, glutamat dekarboksilaz tarafından GABA oluşturmak için dekarboksile edilebilir. Çeşitli transaminaz reaksiyonlarına da katılabilir (Şekil 9.1).

Table 9.1. İyonotropik ve metabotropik glutamat reseptörleri ve subünitleri

Ionotropic (tetrameric)			Metabotropic (dimeric)		
AMPA	Kainate	NMDA	Group I	Group II	Group III
GluR1(A)	GluR5	NMDAR1	mGluR1	mGluR2	mGluR4
GluR2(B)	GluR6	NR2A	mGluR5	mGluR3	mGluR7
GluR3(C)	GluR7	NR2B			mGluR8
GluR4(D)	KA1	NR2C			
	KA2	NR2D			
		NR3A			
		NR3B			



Şekil 9.1. Glutamat metabolizması

AMPA ve NMDA reseptörleri

AMPA ve NMDA reseptörleri tetrameriktir, yani dört subünitten oluşurlar (Şekil 9.2). Bir AMPA reseptöründeki dört ünitenden biri bir GluR2 olduğunda, açık kanal Na^+ 'ya geçirgen, ancak Ca^{2+} 'ya geçirimsizdir.

GABA-erjik internöronların morfolojik olarak belirli birçok formu vardır (hipokampusta 16'dan fazla tanımlanmıştır). En uyumlu patern, internöronların ya temel nöronun somasında ya da aksonun başlangıç segmentinin çevresinde birçok sinapslar sağlamasıdır. Kortekste, hipokampus ve talamus GABA-erjik internöronları, herhangi bir eksitatuvar çıktının yoğunluğunu ve süresini sınırlama etkisine sahip olan asıl nöronlara tekrarlayıcı inhibitör feedback sağlar. İnternöronların çıktılarının lateral yayılımı, internöronlara eksitatuvar girdilerin boyutundan genellikle daha büyüktür. Bu durum, eksitasyonun kortekste ve diğer yapılarında lateral yayılımını önleyen inhibitör çevre fenomenine neden olur.

Kaynakça

- Conn PJ. Physiological roles and therapeutic potential of metabotropic glutamate reseptörs. *Ann NY Acad Sci* 2003;1003:12-21.
- Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate reseptör ion channels. *Pharmacol Rev* 1999; 51:7-61.
- Farrant M, Nusser Z. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABAa. *Nat Rev Neurosci*

2005;6:215-29.

- Macdonald RL, Gallagher MJ, Feng HJ, Kong J. GABAa reseptör epilepsy mutations. *Biochem Pharmacol* 2004; 68:1497-506.
- Mayer ML, Armstrong N. Structure and function of glutamate reseptör channels. *Annu Rev Physiol* 2004; 66:161-81.
- Meldrum BS, Rogawski MA. Molecular targets for antiepileptic drug development. *Neurotherapeutics* 2007; 4:18-61.
- Moldrich RX, Chapman AG, De Sarro G, Meldrum BS. Glutamate metabotropic reseptörs as targets for drug therapy in epilepsy. *Eur J Pharmacol* 2003;476:3-16.
- Rudolph U, Möhler H. GABA-based therapeutic approaches: GABAa reseptör subtype functions. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:18-23.
- Somogyi P, Klausberger T. Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *J Physiol* 2005;562:9-26.
- Watkins IC, Evans DE. The glutamate story. *Br J Pharmacol* 2006;147:S100-8.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Glutamat ve GABA metabolizmasının temellerini anlamak.
- (2) Glutamat ve GABA reseptörlerinin farklı tiplerini ve özelliklerini;
 - yapılarını
 - aktive edilmeleri ile indüklenen membran akımlarını ve postsinaptik etkilerini
 - agonistlerini ve antagonistlerini bilmek

Epilepsinin deneysel modelleri

John G.R. Jefferys
Prof. Dr. Genç GENÇ

Epilepsinin deneysel modellerini kullanmak için iki ana sebep vardır. Birincisi yeni tedavilerin geliştirilmesi ve özellikle de bileşiklerin potansiyel antiepileptik ilaç (AEİ) olarak taranmasıdır. İkinci ise epileptik nöbetlerden sorumlu olan kompleks patofizyolojik mekanizmaların keşfedilmesidir. Bu iki kullanım için gereksinimler oldukça farklıdır, bu yüzden bunları sırayla ele alacağım, ancak ilk olarak epilepsinin deneysel modelleri içerisinde başka bir temel bölümü tanıtacağım: Akut ve kronik.

Epilepsinin akut deneysel modelleri, normal beyin dokusunda epileptik aktiviteyi tetiklemek için bazı tedaviler kullanılır. Tetikleyici, genellikle bir konvülzan ilaç ya da kimyasaldır, fakat elektriksel stimülasyon da olabilir. Aslında bunlar epilepsiden ziyade semptomatik nöbet modelleridir. Epilepsinin kronik deneysel modelleri, nöbet eşiğini kalıcı olarak ya da en azından uzun süreli olarak azaltan ve genellikle spontan epileptik nöbetlere sebep olan bazı müdahaleler kullanılır.

İlaç taranması

Bileşiklerin antiepileptik ilaçlar olarak potansiyel kullanımı açısından taranması için gereken gereksinimler şunlardır: (1) Epileptik kişilerde antiepileptik tahmin etmek (2) Maksimum verimliliğin belirlenmesi için yapılması gereken testlerin hızlı ve ucuz olması gerekir. Bu için büyük bir kısmı ilaç şirketlerinde gerçekleştirilir, fakat az sayıda ulusal ajanslar tarafından finanse edilen merkezler ya da akademik kuruluşlar da AEİ taranmasında rol alırlar.

Muhtemelen en yüksek verimliliği olan taramalar, spesifik bir moleküler hedefi varsayan taramalardır (AEİ'lar için genellikle voltaj-kapılı sodyum kanalı veya GABA-kapılı klorid kanalı gibi). Bu taramalar 'in silico', yani gerçek veya prospektif

kimyasal bileşikler ile moleküler hedef üzerindeki spesifik bağlanma bölgeleri arasındaki moleküler etkileşimlerin bilgisayar modellemesi olabilir.

Genellikle bu yaklaşımla yakından ilgili olan, in vitro yüksek verimli patch clamp olup, burada ilgili moleküler hedefi ifade eden hücreler, bunları otomatik olarak elektrofizyolojik kayıtlar sağlayan sıvı dolgulı mikroskopik delikleri olan makineye tanıtılır. Bu şekildeki yüksek derecede hedefe yönelik yaklaşımlar iyi çalışabilirler, ancak bu yaklaşımlar yeni mekanizmalı AEİ'ların saptanması fırsatını kaçırmaktadırlar ve epilepsi patofizyolojisinin dikkate değer karmaşıklığını görmezden gelirler.

Yıllar boyunca ilaç taramalarının başlıca dayanak noktası, normal fare ve ratlara in vivo uygulanan konvülzan tedavilerdi. Elektroşok ya da kimyasal bir konvülzan olarak en sık kullanılan versiyonlar genellikle intravenöz ya da subkutan kullanılan Metrazol (pentilenetetrazol veya PTZ)'dür. Bu yöntemler mevcut AED'lere olan duyarlılıklarıyla onaylanmıştır. Elektroşok en iyi tonik-klonik epilepside, PTZ ise absans epilepside işe yarayan ilaçlara sensitiftir. Bu testler, genellikle validasyon için orijinal olarak kullanılan ilaçlara büyük ölçüde benzer mekanizmalara sahip yeni bileşikler tanımlamıştır.

Bu geleneksel taramalar normal, epileptik olmayan beyinleri kullanmıştır, başka bir deyişle deneysel modeller kronik olmaktan ziyade akuturlar. Ayrıca epilepsinin iki önemli sınıfını da ihmal etmişlerdir: Temporal lob epilepsisi dahil parsiyel epilepsiler ve ilaca dirençli epilepsi sınıfını. Bu eksikliği ele almaya yardımcı olmak için, kindling (kronik bir model, aşağıda tartışılmıştır) ve 6 Hz korneal stimülasyon (akut bir model) modelleri tanıtılmıştır. Her iki model de, kindling duru-

Sekonder jeneralize nöbetler

Beyin kesitleri nöbet-benzeri aktiviteyi sürdürümlerler, bir anlamda onlarca saniye deşarj olabilirler. Nöbet-benzeri olay örnekleri, hipokampal kesitlerdeki düşük-Ca²⁺, yüksek-K⁺, düşük-Mg²⁺ ve 4-AP modellerinde bulunur. Bu uzamış deşarjlar sıklıkla kısa interiktal deşarjlardan sorumlu olan farklı şebekeler tarafından oluşturulur. Uzamış deşarjlar tipik olarak ekstrasellüler potansiyelde negatif DC şift ile sonuçlanan ekstrasellüler potasyum iyon seviyelerindeki artışla ilişkilidir. İlginç bir şekilde, insan epileptik korteksinden alınan DC kayıtları da nöbetler sırasındaki negatif şifti ortaya koymuştur (çoğu klinik kayıtlamalar AC'dir ve otomatik olarak bu negatif şiftleri filtrelerler).

Hem akut hem kronik in vivo modeller, sekonder jeneralize nöbetlerde birçok beyin bölgesinden katılım olduğunu gösterir ve bu bölgeler arasındaki etkileşimin nöbet oluşumunda çok önemli olabileceğini ileri sürerler. Bir dizi bağlantılı yapılar etrafındaki eksitasyon döngüsündeki ve ikili veya karşılıklı birbirine bağlı ossilatörlerdeki tartışmaya karşın; çoğu vakada farklı bölgeler arasında tutarlı bir gecikme yoktur.

Kronik modeller - idiyopatik jeneralize epilepsiler

Fotosensitif babunlarda, Mongolian gerbillerde ve bazı rat ve farelerde myoklonik ve/veya tonik-klonik nöbetler duyuşal stimölasyon ile indüklenabilir. Sonuncu grup, işitsel stimölasyona tonik-klonik nöbetlerle cevap veren ve en azından bazı uygun AEİ lara yanıt veren Genetik Olarak Epilepsiye Yatkın Rat (Genetically Epilepsy Prone Rat; GEPR)'ları içermektedir. Ancak bu modelim hücreşel mekanizması tam anlaşılamamıştır.

Çeşitli türdeki kemirgenler spontan olarak absans epilepsisi geliştirebilir ve bu özelliği optimize etmek için üretilmişlerdir. Fareler arasında ise en belirgin örnekler, sendeleyeyen, letarjik ve dalgın farelerdir, hepsi jeneralize diken-ve-dalga epilepsiye sahiptir ve yoğun moleküler araştırmaların konusu olmuşlardır.

Rat modelleri arasında WAG/Rij ve GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rat of Strasbourg) mo-

delleri, diken-ve-dalga deşarjlarının dinamiklerini anlamamızda önemli gelişmeler sağlamıştır. Her iki model de, absans nöbetlerin fokal bir kortikal patofizyolojiye bağlı olduğunu tanımamızdaki ve fokal/parsiyel ile idiyopatik jeneralize epilepsiler arasındaki ayrımın bulanıklığındaki belirsizlikte rol oynamıştır (elektronik bir korteksle bağlantılı talamik kesitler üzerine olan yukarıda ana hatlarıyla belirlenmiş deneylere de bakınız).

Sonuçlar

Epilepsinin fizyolojik dinamikleri ve moleküler patolojisi üzerine deneysel modeller çok fazla bilgi sağlamıştır. Muhtemelen en dikkate değer olanlar, fokal epilepsilerdeki eksitasyonun zincir reaksiyonu ve absans epilepsilerdeki inhibisyon ve eksitasyonun karşılıklı ritmik etkileşimidir.

Etkili olacağı varsayılan bileşikler taramak için yapılan ilaç keşifleri, deneysel modellere dayanmıştır ve çeşitli yararlı bileşikler bu süreçler sonucunda ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, gerçekten yeni antiepileptik ilaçların, kindling ve diğer kronik modeller gibi daha gerçekçi, ancak genellikle daha emek yoğun modeller kullanması gerekebilir.

Ookunması Tavsiye Edilenler

- Huguenard J. Thalamocortical circuits and excitability. *Epilepsy Currents* 2001;1:13. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=320682>.
 Jefferys JGR. Epilepsy in vitro: electrophysiology and Computer modeling. In Engel J, *et al.*, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007.
 Pitkänen A, Schwartzkroin PA, Moshe SL (eds). *Models of Seizures and Epilepsy*. Amsterdam: Elsevier; 2006.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Hayvan epilepsi modelleri çalışmanın kullanılabilirliği ve uygunluğunu anlamak
- (2) Hayvan epilepsi modellerinin güçlü ve zayıf yanlarını anlamak.
- (3) Mevcut epilepsi hayvan modellerini bilmek ve her model için:
 - kullanılan hayvan türleri
 - arkasındaki ilkeler
 - süresi
 - modellenen epilepsi türü
 - potansiyel yeni antikonvülzanların test edilmesindeki rolünü bilmek.

In vitro epileptogenez

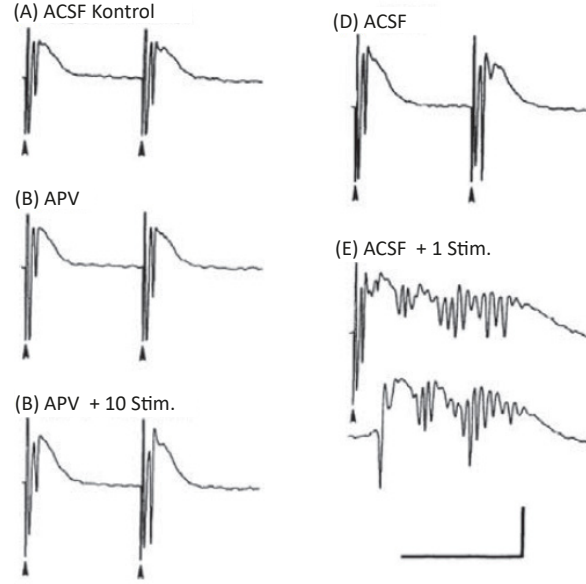
Antonio Valentin
Prof. Dr. Gençer GENÇ

Giriş

Ondokuzuncu yüzyıldan beri, nöbetlerin patofizyolojisi nöronal aktivitedeki değişiklikler olarak açıklanagelmıştır. Farklı seviyelerdeki kanıtlar epileptik nöbetler sırasında nöronal aktivitenin hipersenkronize, aşırı, otonom ve bozuk olduğunu ortaya koymuştur. Spontan epileptik nöbetleri oluşturmak için uzun-süren bir eğilimi elde eden beynin normal bir alanın neden olduğu bu süreç epileptogenez olarak isimlendirilir. In vitro çalışmalar, in vivo oluşabilen (yaşayan komplet hayvanda) epileptogenez mekanizmalarını tanımlamak için kullanılmıştır. Epileptik nöbetler, in vitro olmayan bir özellik olarak komplet hayvanlarda davranışsal değişiklikler açısından tanımlanmıştır. Davranışsal değişiklikler in vitro olmadığından, in vivo epileptik nöbetlerden sorumlu olan nöronal aktivite ekivalandaki değişiklikleri tanımlamak zordur. In vitro olarak sıklıkla iki tip elektriksel nöronal aktivite çalışılmıştır (Şekil 11.1):

- Paroksizmal depolarizan şift (PDS), intrasellüler kayıtlamalarda 0.05 saniyeden 0.2 saniyeye kadar süren, devamlı depolarizasyonun üzerine binmiş bir aksiyon potansiyel burst'u olarak gözüktür. Bu fenomen, genellikle in vivo interiktal epileptiform deşarj modeli olarak yorumlanır.
- Elektrografik nöbetler: düzenli aralıklarla oluşan ve 3-200 saniye süren tekrarlayıcı aksiyon potansiyeli burst'larından oluşur. Sıklıkla düzenli olarak meydana gelen birkaç PDS serisine benzerler. Genellikle in vivo epileptik nöbetlerin bir modeli olarak yorumlanırlar.

Çalışılan beyin miktarı zorunlu olarak sınırlı olduğundan, kesit modelleri genellikle fokal nöbet modelleridir. Yine de korteksi ve talamusu içeren bazı kesit preperatları, absans nöbet modelleri olarak kullanılmıştır.



Şekil 11.1. DL-2-amino-5-phosphonovaleric acid (APV)'nin elektriksel stimulus dizileri ile burst indüksiyonunu bloke etmesi. (A) Yapay serebrospinal sıvı (ACSF) kontrolünde tetiklenmiş ikiz eksitatuvar potansiyeller (EPSPs). (B) 200 microM APV'de 10 dak. (C) 10 stimulus dizisinden sonra bursting'in kaybolması (2 s, 60/s, her 5 dak. da bir). (D) ACSF yıkamasında 25 dak.. (E) ACSF'de bir stimulus dizisinden sonra tetiklenmiş ve spontan (altta) bursting. Kalibrasyonlar vertikal 2mV; horizontal, 50 ms (izinle reproduksiyon, William W. Anderson, H. Scott Swartzwelder and Wilkie A. Wilson. The NMDA receptor antagonist 2-amino & phosphonovalerate blocks stimulus train-induced epileptogenesis but not epileptiform bursting in the rat hippocampal slice. J Neurophysiol 1987;57(1)).

Epileptogenez tipleri

Epileptogenez tanımlamak için, beynin epileptik olması için gerekli olan mekanizmaları, evreleri, deneysel modelleri ve nöbet tiplerini anlamak gereklidir.

Epileptogenez mekanizmaları

Epileptogenez mekanizmaları genetik ya da kazanılmış olarak sınıflandırılabilir:

- Genetik: Bazı jeneralize ve fokal epilepsy tiplerinden genetik mekanizmalar sorumludur.

- Eksitasyon ve inhibisyon arasındaki dengede değişiklikler: eksitasyonda artış ve/veya inhibisyonda azalma; her iki olasılık da epileptogenezin olası mekanizmaları olarak düşünülmüştür.
- Eksitasyonda rölatif bir artış, hipereksitabl bir korteksi yaratacaktır.
- İnhibisyonda rölatif bir artış, nöronal hiper-senkronideki aşırılığa katkıda bulunacaktır.

Sonuç

Bu bölümün ana amacı, epilepsi araştırması çalışmalarının akut epileptogenezde rol alan mekanizmalar hakkındaki bilgimizi nasıl arttırabileceğini göstermekti. Epileptogenez anlamak, gelecekte yeni tanısal ve tedavi seçeneklerini oluşturabilir ve sonuç olarak epilepsiye predispozan hastalarda nöbetleri önlemeye yardımcı olabilir.

Okunması Tavsiye Edilenler

Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. 3rd edn. Advances in *Neurology*, vol. 79. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and WilMns; 1999.

Jefferys JGR, Traub RD. Pathophysiology of experimental epilepsies. In Scaravilli F, ed. *Neuropathology of Epilepsy*, pp. 45-76. Singapore: World Scientific; 1998.

Schwartzkroin PA. *Epilepsy: Models, Mechanisms and Concepts*. Cambridge: Cambridge University Press; 1993.

Wyllie E. *The Treatment of Epilepsy. Principles and Practice*. 2nd edn. Part 1 (Basic Mechanisms of Epileptogenesis), pp. 9-150. Baltimore, MD: Wiliams & Wilkins; 1997.

Öğrenim Hedefi

(1) in vitro epileptogenez çalışmak için kullanılan preperatları anlamak:

- metodoloji
- süreç (örn. akut/kronik)
- epileptogeneze özgü belirtilerinin kendini nasıl gösterdiği
- epileptogenezin nasıl ortaya çıktığının yorumu
- kullanılabilirlik.

In vivo epileptogenez

Gonzalo Alarcon
Prof. Dr. Genç GENÇ

In vivo hayvan epilepsi modelleri

İn vivo epileptogenezin mekanizmaları, nöbetlerin başlamasını ve yayılmasını da içerecek şekilde hayvan modellerinde kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Kindling ve konvülzan ajanların lokal kortikal uygulanması fokal epilepsi modelleri, konvülzan ilaçların intravenöz uygulanması ise idiyopatik jeneralize epilepsi modelleri olarak kullanılmıştır. İdiyopatik epilepsi modellemesi yapmak için epilepsi hayvan modeli üretimi yapılarak genetik modeller geliştirilmiştir. Hayvan modellerinin metodolojisi ve sonuçları Bölüm 9'da tartışılmıştır. Birçok kanıt, hayvanlarda epileptik nöbet oluşturmak için eksitasyon ve inhibisyon arasındaki dengesizliğin en önemli durum olduğunu ileri sürmektedir. Bu çeşit bir dengesizlik, hızlı ve hipersenkronize nöronal aktivite ile sonuçlanır. İn vivo bir takım spesifik mekanizmalar tanımlanmıştır:

- Eksitatuvar nöronların veya aksonların proliferasyonu (tomurcuklanma): kindling, pilokarpin modeli, kainate lezyonları, tetanus toksini modeli.
- İnhibitor internöronların kaybı: pilokarpin modelinde selektif GAD-pozitif nöron kaybı vardır.
- İnhibitor internöronlara eksitatuvar girdinin bağlantısının kesilmesi ('dormant (uyuyan) hücreler'; aşağıya bakınız): dentat girusun devamlı elektriksel stimülasyonu.
- Eksitasyonda artış: düşük magnezyum modeli, kindling, kainate lezyonlar.
- Presinaptik GABA salınımında azalma: tetanus toksini modeli, kainate lezyonlar.
- Post-sinaptik reseptörlerde ya da iyonik akımların özelliklerinde değişiklikler.

Temporal lob epilepsilerini açıklamak için dor-

mant hücre hipotezi; epilepsiye dentat granül hücreler, hilar yosunsu (mossy) hücreler ve inhibitör internöronlardan oluşan inhibitör devrenin kesilmesi ile sonuçlanan hilar hücre kaybının neden olduğunu varsaymaktadır.

Hilar yosunsu (mossy) hücrelerin kaybı; daha sonra 'dormant' olacak ve artık granül hücreleri inhibe etmeyecek olan inhibitör internöronlara eksitatuvar girdiyi azaltır. Sonraki yosunsu (mossy) hücre tomurcuklanması, yosunsu (mossy) hücreler ile granül hücreler arasındaki eksitatuvar direkt sinapslar ile sonuçlanır.

Wyler'in fokal epileptogenez hipotezinde, epileptik fokusun merkezindeki nöronlar ('Tip I'), de-afferent edilmişlerdir. Dolayısıyla, girdi tarafından kontrolün olmaması; fokusun merkezinde bozuk ve otonom, özellikle de ossilatuvar, nöronal aktiviteye izin verir. Fonksiyonu bozulmuş Tip I nöronlar, çevredeki normal Tip II nöronları hipersenkronize ateşlemeye katar, bu durum deşarjların anormal bölgelerden normal bölgelere yayılımını indükler (Wyler and Ward, 1986).

Status epileptikustakine benzer şekilde devamlı elektriksel aktivite, nöronları öldürebilir, bu durum muhtemelen aşırı hücrel kalsiyum girişine bağlı NMDA glutamat reseptörlerinin anormal derecede yüksek aktivasyonuna bağlıdır (Meldrum, 1993).

İnsanlarda fokal nöbet mekanizmaları

İnsan beyninin ve diğer memeli beyinlerinin temel histolojisi esasen benzer olduğundan, insan korteksi yukarıda belirtilen aynı konvülzan konvansiyonlara ve ajanlara karşı savunmasızdır. Bununla birlikte, insandaki spontan fokal nöbetlerin patofizyolojisi karmaşıktır ve büyük ölçüde ame-

intramusküler penisilin ile indüklenen jeneralize epilepsi kedi modelinden elde edilen bulgularla desteklenmiştir (Prince ve Farrell, 1969). Kortikoretikular model, içciklerden (spindle) ziyade diken-ve-dalga oluşturarak afferent talamo-kortikal yayılım ateşlenmesine yanıt veren korteks ile sonuçlanan, kortikal eksitabilitede diffüz bir artış olduğunu farzetmektedir.

Kortikoretikular model içerisinde, fokal bir kortikal pacemakerdan kaynaklanan başlangıçta lokalize bir deşarj, yaygın kortikal hipereksitabilitenin olduğu durumlarda jeneralize deşarjlara görünüşte neden olmak için çabucak yayılabilir ('sekonder bilateral senkroni'; Gloor 1968). Bu durum, Landau-Kleffner sendromunda yavaş-dalga uykusu sırasında (Martin Miguel ve ark., 2011) ve kedilerde penisilin fokal uygulanmasından sonra görülür. Belki de, tüm korteksin simültane aktivasyonunun makul olmadığı ve parsiyel ile jeneralize nöbetler arasındaki ayrımın (her iki epileptik nöbetlerin ve sendromların uluslararası sınıflamasına esastır) sadece başlangıçtaki fokal fizyolojik bir bozukluğun yayılımının oranı ve kapsamı ile ilgili bir mesele olduğu tartışılabilir.

Kutu 12.1. Talamik hipoteze yeni bir bakış

Son zamanlarda nöro-görüntüleme ve genetik modellerden gelen kanıtlardan sonra sentrensefalik hipotezdeki ilgi tekrar ortaya çıkmıştır.

- Rattaki jeneralize epilepsilerin genetik modelleri (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg ya da GAERS; Wistar Albino Glaxo/Rijswijk ya da WAG/Rij ratlar; Fischer 344) diken-dalga aktivitesi için lateral talamik bir orjin ileri sürmektedirler:
- Talamik saat teorisi: talamik nöronlar diken-dalga deşarjları ile kilitli fazı ateşlerler; ve NMDA blokerlerinin (ketamine veya AP5) talamik mikroenjeksiyonu, deşarjları yavaşlatır veya ortadan kaldırır (Buzsáki, 1991).
- Retikular talamik nükleusa yönelik lezyonlar, diken-dalga aktivitesini ortadan kaldırır, ve talamik nöronların diken-ve-dalga deşarjları ile zamansal olarak ilişkili ateşlenmesi, kortikal nöronal ateşlenmeden önce gelir (yeniden gözden geçirme için, bakınız Meeren ve ark., 2005).
- Normal kortikal (sensori-motor) eksitabilite (Tolmacheva ve ark., 2004).
- Yine de, perioral sensoriyal korteks jeneralize diken-ve-dalga deşarjları için başlatıcı alan gibi gözükme (yeniden gözden geçirme için, bakınız van Luijtelaar ve Sitnikova, 2006).
- Nörogörüntüleme, idiyopatik jeneralize epilepside talamik değişiklikleri göstermiştir:
- PET (Prevett ve ark., 1995).
- fMRG (Salek-Haddadi ve ark., 2003).

Jeneralize diken-dalğanın hücresel ve sinaptik mekanizmaları

- GABA_A - ve GABA_B-aracılı intra-kortikal inhibisyon, penisilin modelinde korunmuş gibi gözünmektedir (Giaretta ve ark., 1985).
- Talamik hücrelerin özellikleri: bir önceki bölümde anlatıldığı gibi, absans nöbetler sırasında görülen tekrarlayıcı diken-dalga EEG deşarjlarını açıklayabilen talamik nöronların ardısıra ateşlenmesine eğilimin bir açıklaması olarak, potasyum IH akımları ve kalsiyum IT akımları arasındaki etkileşim ileri sürülmüştür. Etosüksimidin, T-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek potent bir anti-absans ilaç gibi hareket ettiği düşünülmür.

Okunması Tavsiye Edilenler

- DeFelipe J. Cortical interneurons: from Cajal to 2001. *Prog Brain Res* 2002;136:215-38.
- Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. 3rd edn. *Advances in Neurology*, vol. 79. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
- Meeren H, van Luijtelaar G, Lopes da Silva F, Coenen A. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures. the cortical focus theory. *Arch Neurol* 2005;62:371-6.
- Schwartzkroin PA. *Epilepsy: Models, Mechanisms and Concepts*. Cambridge: Cambridge University Press; 1993.

Kaynakça

- Alarcon G, Binnie CD, Elwes RDC, Polkey CE. Power spectrum and intracranial EEG patterns at seizure onset in partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;94:326-37.
- Alarcon G, Garcia Seoane JJ, Binnie CD, et al. Origin and propagation of discharges in the acute electrocorticogram: implications for physiopathology and surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Brain* 1997;120:2259-82.
- Alarcon G, Guy CN, Binnie CD, et al. Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy: implications for source localisation. / *Neurol Neurosurg Ps* 1994;57:435-49.
- Alarcon G, Valentin A, Lacruz E, et al. Single celi electrical activity during human spontaneous interictal epileptiform discharges and responses to single pulse electrical stimulation (SPES). *Eur J Neurol* 2008;15(suppl 3):304.
- Avoli M, Kostopoulos G. Participation of corticothalamic cells in penicillin-induced generalized spike and wave discharges. *Brain Res* 1982;247(1): 159-63.
- Babb TL, Wilson CL, Isokawa-Akesson M. Firing patterns of human limbic neurons during stereoencephalography (SEEG) and clinical temporal lobe seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;66:467-82.
- Bancaud J, Talairach J, Morel P, et al. 'Generalized' epileptic

- seizures elicited by electrical stimulation of the frontal lobe in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1974; 37:275-82.
- Bennett FE. Intracarotid and intravertebral metrazol in petit mal epilepsy. *Neurology* 1953;3:668-73.
- Browning RA. Anatomy of generalized convulsive seizures. In Malafosse A *et al.*, eds. *Idiopathic Generalized Epilepsies: Clinical, Experimental and Genetic Aspects*, pp. 399-413. London: John Libbey; 1994.
- Burnham WM. Electrical stimulation studies: generalized convulsions triggered from the *brain-stem*. In Fromm GH, *et al.*, eds. *Epilepsy and the Reticular Formation: the Role of the Reticular Core in Convulsive Seizures*, pp. 25-38. New York: Alan Liss; 1987.
- Buzsáki G. The thalamic clock: emergent network properties. *Neuroscience* 1991;41:351-64.
- Dempsey EW, Morison RS. The production of rhythmically recurrent cortical potentials after localized thalamic stimulation. *Am J Physiol* 1942;135:293-300.
- Engel J Jr, Bragin A, Staba R, Mody I. High-frequency oscillations: what is normal and what is not? *Epilepsia* 2009;50:598-604.
- Gale K. Mechanisms of seizure control mediated by gamma-aminobutyric acid: role of the substantia nigra. *Fed Proc* 1985;44:2414-24.
- Garrant DS, Gale K. Substantia nigra-mediated anticonvulsant actions: role of nigral output pathways. *Exp Neurol* 1987;97:143-59.
- Geiger LR, Harner RN. EEG patterns at the time of focal seizure onset. *Arch Neurol* 1978;35:276-86.
- Giaretta D, Kostopoulos G, Gloor P, Avoli M. Intracortical inhibitory mechanisms are preserved in feline generalized penicillin epilepsy. *Neurosci Lett* 1985;59:203-8.
- Gloor P. Generalized cortico-reticular epilepsies. Some considerations on the pathophysiology of generalized bilaterally synchronous spike and wave discharge. *Epilepsia* 1968;9:249-63.
- Gloor P, Fariello RG. Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends Neurosci* 1988;11:63-8.
- Gloor P, Pellegrini A, Kostopoulos GK. Effects of changes in cortical excitability upon the epileptic bursts in generalized penicillin epilepsy of the cat. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1979;46:274-89.
- Huck FR, Radvány J, Avila JO. Anterior callosotomy in epileptics with multiform seizures and bilateral synchronous spike and wave EEG pattern. *Acta Neurochirurg (Wien)* 1980;30(Suppl):127-35.
- Jasper HH, Droogleever-Fortuyn J. Experimental studies on the functional anatomy of petit mal epilepsy. *Res Publ Assoc Res N* 1947;26:272-98.
- Marcus EM, Watson CW. Bilateral synchronous spike wave electrographic patterns in the cat. Interaction of bilateral cortical foci in the intact, the bilateral cortical-callosal, and adiencephalic preparation. *Arch Neurol* 1966;14:601.
- Marcus EM, Watson CW, Simon S A. An experimental model of some varieties of petit mal epilepsy: Electrical-behavioral correlations of acute bilateral epileptogenic foci in cerebral cortex. *Epilepsia* 1968;9:233-48.
- Martin Miguel MC, Garda Seoane JJ, Valentin A, *et al.* EEG latency analysis for hemispheric lateralisation in Landau-Kleffner syndrome. *Clin Neurophysiol* 2011;122:244-52.
- Meldrum BS. Excitotoxicity and selective neuronal loss in epilepsy. *Brain Pathol* 1993;3:405-12.
- Meeren H, van Luijckelaar G, Lopes da Silva F, Coenen A. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch Neurol* 2005; 62:371-6.
- Morison RS, Dempsey EW. A study of thalamo-cortical relations. *Am J Physiol* 1942;135:281-92.
- Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*, pp. 27-9. Boston, MA: Little, Brown & Co; 1954.
- Prevett MC, Duncan JS, Jones T, Fish DR, Brooks DJ. Demonstration of thalamic activation during typical absence seizures using H2(15)O and PET. *Neurology* 1995;45:1396-402.
- Prince DA, Farrell D. 'Centrencephalic' spike and wave discharges following parenteral penicillin injection in the cat. *Neurology* 1969;19:309-10.
- Pruvot P, Bancaud J, Delandsheer JM, Bordas-Ferrer M, Talairach J. Generalized epileptic crises and focal cortical lesion. (A propos of a post-traumatic frontal epilepsy). *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1972;2(2):165-70.
- Salek-Haddadi A, Lemieux L, Merschhemke M, *et al.* Functional magnetic resonance imaging of human absence seizures. *Ann Neurol* 2003;53:663-7.
- Shouse MN, Ryan W. Thalamic kindling: electrical stimulation of the lateral geniculate nucleus produces photosensitive grand mal seizures. *Exp Neurol* 1984;86:18-32.
- Tolmacheva EA, van Luijckelaar G, Chepurinov S A, Kaminskij Y, Mares P. Cortical and limbic excitability in rats with absence epilepsy. *Epilepsy Res* 2004;62:189-98.
- van Luijckelaar G, Sitnikova E. Global and focal aspects of absence epilepsy: the contribution of genetic models. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:983-1003.
- Williams D. A study of thalamic and cortical rhythms in petit mal. *Brain* 1953;76:50-69.
- Wyller AR, Ward AA Jr. Neuronal firing patterns from epileptogenic foci of monkey and human. *Adv Neurol* 1986;44:967-89.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Epilepsinin in vivo hayvan modellerinin arkasındaki prensipleri ve her bir modelde ortaya çıkan epilepsi mekanizmalarını anlamak.
- (2) İntrakraniyal elektrodlar ile kaydedilen insandaki fokal nöbetlerin EEG özellikleri ve öneminin farkında olmak.
- (3) İnsanda fokal nöbetler ile fokal interiktal epileptiform deşarjlar arasındaki ilişkiyi bilmek ve bu ilişkinin öneminin farkında olmak.
- (4) İnsanda jeneralize nöbetleri açıklamak için ortaya atılan farklı teorileri ve bu teorilerin nasıl oluşturulduğunu anlamak.

Epilepsinin nöropatolojisi

Istvan Bodi ve Mrinalini Honavar
Prof. Dr. Genç GENÇ

Giriş

Epilepsi tek bir hastalık değildir. Beyni etkileyen çok geniş bir yelpazedeki durumların sonucunda olabilir ve bundan dolayı nöropatolojisi aşırı derecede çeşitlilik gösterir. Kronik nöbetler, tıbbi ve cerrahi tedaviler gibi beyinde de hasara neden olabilir. Epilepsili bireylerde beyinde saptanan anormallikler, her zaman hastalıktan sorumlu değildir ve bu nedenle nöbete sebep olanlar ve epilepsiden kaynaklananlar olarak ayrılabilir. Olguların büyük bir kısmında morfolojik değişiklikler gözlenmemektedir.

Epilepsiye sekonder değişiklikler

Epilepsinin etyolojisine bakılmaksızın, aşağıdaki sekonder nöropatolojik değişiklikler oluşabilir:

- status epileptikustan dolayı akut nöronal hasar
- kronik nöbetler nöronal kayıp ve kronik gliozis ile sonuçlanır
- düşmelerden dolayı travmatik beyin hasarı
- cerrahi ya da ilaçlarla ilişkili iyatrojenik hasar olasılığı.

Status epileptikus

Status epileptikus, 5 dakika boyunca devam eden nöbet aktivitesinin olması veya bilincin tam olarak düzelmediği iki veya daha fazla nöbet olarak tanımlanır (erişkinler için 60 dakika, çocuklar için 30 dakika). Prognoz, tedaviyle bile yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle kötüdür. Epilepsili bireylerde nöbetler her zaman beyinde mevcut patolojiden kaynaklanmaz, nöbetlerde serebral patolojiye yol açabilirler. Bu nedenle serebral olaylar nöbetlere neden olanlara ve epilepsiden kaynaklananlar olmak üzere ikiye ayrılabilirler. Her iki durum da birden yani daha önce hiç nöbet geçirmemiş kişilerde veya bilinen epilepsisi olan

hastalarda görülebilir. Sonraki grupta, en yaygın sebep antiepileptik tedaviye uyumsuzluktur.

Status epileptikustan ölen hastalarda yapılan post-mortem incelemeler, yaygın fakat selektif nöronal hasarı ortaya koymuştur; bu hasar başlıca aşağıdakileri etkilemektedir:

- hipokampustaki piramidal nöronlar
- serebellar korteksteki purkinje hücreleri
- neokorteksteki lamina II ve III'deki piramidal nöronlar.

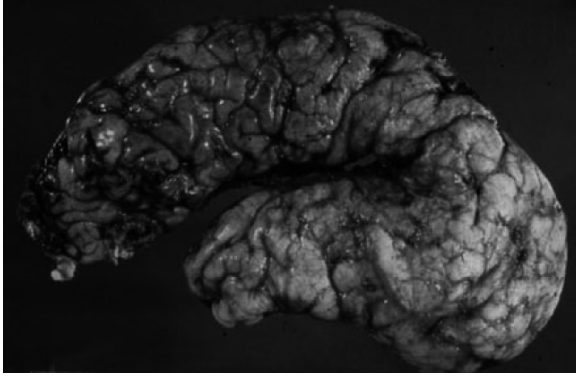
Akut sinir hücresi kaybı veya iskemik nöronlara benzer değişiklikler bildirilmiştir, bazen akut astrositik bir reaksiyonla birliktedirler ve diffüz hipoksik hasarda görülenlere benzerler. Akut nöronal hücre hasarının mekanizması eksitotoksikite ile bağlantılıdır. Nöbetler sırasındaki eksitatuvar NMDA (glutamat) reseptörlerinin devamlı aktivasyonu, nöronlara sodyum ve özellikle de kalsiyumun girişine ve sırasıyla sitotoksik enzimlerin aktivasyonuna sebep olur. En hassas alanlar, muhtemelen en çok NMDA reseptörlerini içermektedir. Uzamış survide, etkilenen alanlarda yaygın nöronal kayıp ve gliozis saptanır. Sık görülen bir bulgu, neokorteksteki, özellikle de watershed alanlardaki laminar nekrozistir.

Epilepsi öyküsü olmayan hastalarda, status epileptikus aşağıdakilerle ilişkili olabilir:

- serebrovasküler hastalık
- aşırı doz ilaç alımı
- tümör
- travma
- kardiyak arrest
- alkol çekilmesi
- hiperpireksi

Kronik epileptik beyin hasarı

Kronik epileptiklerin beyinde en sık bulunan nöropatolojik değişiklikler, nöronal kayıp ve bunu müteakip status epileptikusta görülene benzer bir



Şekil 13.14. Posterior lobları etkileyen polimikrogirisi olan hemisferektomi numunesi.

Epilepsi genetiği

Epilepsinin genetik zemininin anlaşılmasında büyük gelişmeler olmuştur. Epilepsinin idiyopatik jeneralize formlarının, gösterilebilir Mendelian geçiş, kromozomal delesyonlar gibi genetik bir temeli vardır ve polijenik olduğu varsayılır. Nöronal hipereksitabiliteye meyilli iyon reseptörleri, nörotransmitter reseptörleri, nöromodulatorlar ve protein kinazlar için mutasyonlar tanımlanmıştır.

Birtakım mutasyonlar, epilepsiye yol açan serebral malformasyonlar ve migrasyon bozuklukları ile ilişkilidir; örn. Angelman sendromu, Aicardi sendromu, tüberoskleroz, lizensefali tip I ve II. Son zamanlarda Lafora hastalığı ve Unverricht-Lundborg hastalığı gibi myoklonik epilepsilerde mutasyonlar tanımlanmıştır. Nöbetlerle or-

taya çıkan mitokondriyal hastalıklardaki genetik anormallikler iki gruba ayrılır. Nükleer DNA'da kodlanmış mitokondriyal fonksiyonun düzenleyici proteinlerindeki mutasyonlar Mendelyan kalıtımı izlerler. Mitokondriyal genom delesyonları ve duplikasyonlar sporadik olabilir (örn. Kearns-Sayres sendromu) ve mitokondriyal DNA'nın nokta mutasyonları maternal kalıtımı izlerler (MELAS, MERRF ve MILS).

Okunması Tavsiye Edilenler

- Blumcke *et al.* The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 2011;52:158-174.
- Bodi *et al.* Diffuse form of dysembryoplastic neuroepithelial tumour: the histological and immunohistochemical features of a distinct entity showing transition to dysembryoplastic neuroepithelial tumour and ganglioglioma. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011. doi: 10.1111/l/j. 1365-2990.2011.01225.x
- Honavar M, Meldrum BS. Epilepsy. In Greenfield's *Neuropathology*, pp. 931-71. 6th edn. London: Arnold; 1997.
- Scaravilli F. *Neuropathology of Epilepsy*. Singapore: World Scientific; 1998.
- Thom M. Recent advances in the neuropathology of focal lesions in epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2004;4(6):973-84.

Öğrenim Hedefi

- (1) Farklı epilepsi sendromlarında nöbetlere sebep olan lezyonların histopatolojik özelliklerini ve eğer mümkünse onların epilepsinin patofizyolojisine dair önemlerini bilmek

Elektroensefalograma (EEG) giriş

Gonzalo Alarcon
Prof Dr Gençer GENÇ

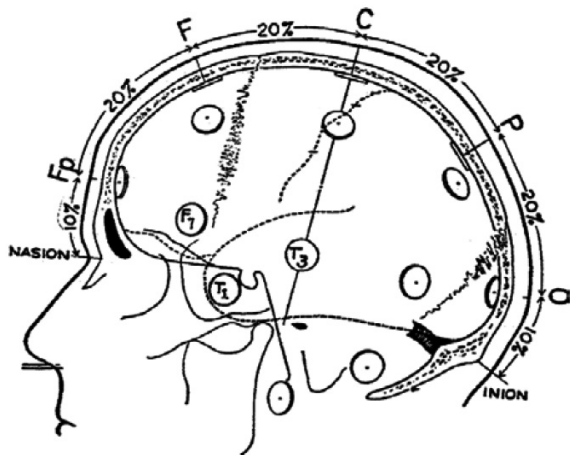
Elektroensefalogram (EEG)

- EEG, kafa üzerinde değişik bölgelerden kaydedilen elektriksel aktivitedeki değişkenlerin bir kayıdır.
- EEG, temel olarak serebral korteksteki postsinaptik potansiyellerden köken alan, nöronal fonksiyon tarafından oluşturulan birleşik elektriksel alanı temsil eder.
- İnsanlarda en sık kullanılan EEG kayıtları, skalp üzerindeki elektrotlar ile elde edilir (skalp EEG). Daha nadiren de, epilepsi cerrahisi öncesi değerlendirme için intrakraniyal elektrotlar kullanılabilir (bakınız Bölüm 81: 'Preoperatif değerlendirme').
- Elektriksel alanlar mesafe ile çabucak azaldığından, derin beyin yapılarındaki (bazal ganglionlar, hipokampus, amigdala) elektriksel aktivite skalp üzerinden neredeyse hiç saptanamaz.
- Skalp EEG, en çok radyal elektriksel akımlara (skalp yüzeyine dikey) duyarlıdır ve teğetsel (tanjantsal) akımlara (skalp yüzeyine paralel) çok duyarlıdır.
- İki sebepten dolayı skalp EEG'nin temel olarak kortikal giruslardaki aktiviteyi kaydettiği yaygın olarak varsayılmaktadır:
- Giruslardaki korteks, sulkuslardaki korteksten skalpa daha yakındır;
- Kortikal fonksiyon sırasında oluşan akımların büyük bir kısmı kortikal yüzeye dikey olduğundan, giruslardaki akımlar radyal olacaktır, oysa ki sulkustakiler teğetseldir (tanjantsal).

EEG nasıl kaydedilir?

- EEG, yaygın bir şekilde skalp üzerinden gümüş elektrotlar ile kaydedilir.
- EEG, elektriksel aktivitenin zamana karşı eşzamanlı grafikleri olarak gösterilir (bakınız Şekil 14.1 ve 14.2).
- Günümüzde çoğu EEG kaydı dijitaldir ve eski kağıt kayıtlamaların aksine yeniden biçimlendirmeye izin verir.

- Her bir grafik (kanal), zaman içerisinde bir bölge(ler)deki elektriksel aktivite değişikliklerini temsil eder.
- Epilepsi çalışmasında kullanılan Standart EEG'ler bir seferde 10 s lik kayıtlamayı gösterirler (sayfa ya da ekran başına 10 s). Elektriksel aktivite, iki elektrot arasındaki voltaj farkı olarak ölçülür.
- Negatif kutup yukarıyı gösterir (fizik ve matematikteki Standard konvansiyonun tersi). Eğer bir uyku periyodu içermesi planlanmıyorsa, tipik bir EEG, hastanın beyni tarafından oluşturulan elektriksel aktiviteyi yaklaşık 30 dak kayıtlayacaktır (uyanıklık veya rutin EEG olarak da adlandırılır).
- Eğer bir uyku periyodu içermesi planlandığıysa, 60-90 dak veya daha fazla sürecektir (uyku EEG'si). Bahsedilen ikinci EEG, uyku deprivasyonundan sonra ya da EEG'yi anlamlı derecede etkilemeyecek bir ajan (örneğin, kinalbarbiton) kullanılarak ilacın-indüklediği uyku ile elde edilebilir.
- Çoğu EEG, bir hızlı, derin nefes alma (hiperventilasyon) periyodu ile yanıp sönen ışıklar ile bir miktar stimülasyon (fotik stimülasyon) içerir.



Şekil 14.1. Skalp elektrotları için 10-20 elektrot yerleştirme sistemi.

Kaynakça

- Fernández Torre JL, Alarcon G, Binnie CD, Polkey CE. Comparison of sphenoidal, foramen ovale and anterior temporal placements for detecting interictal epileptiform discharges in presurgical assessment for temporal lobe surgery. Clin Neurophysiol 1999;110:895-904.
- Jasper HH. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1958;10:370-5.
- Kissani N, Alarcon G, Dad M, Binnie CD, Polkey CE. Sensitivity of recordings at sphenoidal electrode site for detecting seizure onset: evidence from scalp, superficial and deep foramen ovale recordings. Clinical Neurophysiol 2001;112:232-40.
- Margerison JH, Binnie CD, McCaul IR. Electroencephalographic signs employed in the

- location of ruptured intracranial arterial aneurysms. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1970;28:296-306.
- Pampiglione G. Some anatomical considerations upon electrode placement in routine EEG. Proc Electrophysiol Technol Assoc 1956;7:20-30.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Elektroensefalogram (EEG) kavramını ve neleri kaydettiğini anlamak.
- (2) EEG'lerin nasıl kaydedildiğini anlamak.
- (3) EEG'lerin nasıl gözden geçirildiğini anlamak.
- (4) Normal bir EEG'de görülen dalga formlarını tanımak.
- (5) EEG yorumunun temel prensiplerini anlamak.
- (6) Yaygın kullanılan EEG terminolojisini bilmek.

Normal EEG fenomenolojisi: yaşın etkileri ve farkındalık durumu

Franz Brunnhuber
Prof. Dr. Genç GENÇ

Giriş

Bu bölüm çizimler ve örneklerle, görsel, fenomenolojik, nicel olmayan normal EEG paternleri ve geçici dalgaların tanınması için pragmatik bir yaklaşım içinde olmaya çalışacaktır. Burada tanımlanan fenomenler, infant döneminden erişkin döneme kadarki yaş gruplarını kapsamaktadır. Preterm bebeklerdeki, yenidoğanlardaki ve ilk 12 aylık dönemdeki EEG'ler Bölüm 32'de anlatılmaktadır. Fotik stimülasyona normal yanıtların çeşitliliğini içermemektedir.

Bu bölüm, patolojinin, bilhassa da epilepsinin yanlış tanısına yol açabilecek EEG'nin hatalı yorumlanmasından sakınmak için; normalin ve onun çeşitliliğinin ve benign varyantların tanınmasının önemini vurgulamaktadır. Normali anlamak için anormal fenomenleri veya patolojiyi ayırt ederek çalışmak sıklıkla yardımcıdır. Bu durum sadece EEG'nin değerlendirilmesi için değil aynı zamanda genel bir bütün olarak tıpta geçerli bir durumdur. Bu nedenle, anormal EEG, epileptiform aktivite ve epilepside EEG ile ilişkili kitabın bölümleri, bu metni tamamlayıcı özelliktedir. EEG'nin yanlış pozitif olabilmesi, yani bir diğer deyişle epilepsili bazı hastaların 'normal' EEG'ye sahip olabilmeleri ya da yanlış pozitif şekilde normal bireylerin anormal EEG'ye sahip olabilmeleri; bu test için sensitivite ve spesifisite prensiplerinin uygulanmasıyla anlaşılabilir (Tablo 15.1 ve Bölüm 18: 'Epilepside EEG'nin klinik kullanımı').

Normal Zemin aktivitesi

Fenomenolojik bir bakış açısıyla, zemin ya da süregiden EEG aktivitesi, kısa-süreli EEG değişikliklerinde ayrılabilir. Normal bireyler ve epilepsili olgular arasındaki ayırt edici özellikler Şekil 15.1 ve 15.2'de özetlenmiştir.

Tablo 15.1. Epilepside interiktal EEG'nin duyarlılığı ve özgüllüğü (çeşitli Kaynakça)

Epileptiform aktivite	Epilepsili olgular	Normal birey
İlk interiktal uyanıklık EEG'si		
Mevcut	40% (gerçek pozitif)	0.5-4% (yanlış pozitif)
Yok	60% (yanlış negatif)	>96% (gerçek negatif)
İkinci interiktal uyku EEG'si		
Mevcut	80-90% (gerçek pozitif)	0.5-4%a (yanlış pozitif)
Yok	10-20% (yanlış negatif)	<96%b (gerçek negatif)

^a erişkin popülasyonda % .5-1, pediatrik popülasyonda %3.6.

^b interiktal epileptiform deşarjlar normal bireylerde ve çeşitli durumlarda görülebilir

Uyanıklık EEG'si dikkate alındığında, aşağıdaki normal zemin aktiviteleri görülür. Yaş ve bilinç durumunun etkileri aşağıda özetlenmiştir.

- Alfa: (>%86'sında dominant ritmdir, Şekil 15.3) 8-13 Hz, uyanıklık sırasında, beyin posterior bölgesi üzerinden, maksimum amplitüdler oksipital alan üzerinden: amplitüdlar 50 μ V'ın altında. En iyi şekilde, gözler kapalı halde ve fiziksel olarak rahatlatma ve göreceli olarak da mental inaktivite sırasında gözlenir. Göz açma ile bloke olur.
- Beta: (>%7'sinde dominant ritmdir) fronto-sentral bölge üzerinden 13-35 Hz, uyanıklık amplitüdü 30 μ V'ın altında, normal bir fenomen, ya da hızlı alfa varyantı (ilaçlara bakınız).
- Teta: (>%5'inde dominant ritmdir) 4-7 Hz, düzensiz teta uyanıklık durumundaki normal erişkin EEG'sinin olağan bir özelliğidir ve en yüksek amplitüdü posterior temporal bölgededir.
- Delta: 0.5-4 Hz. Yaşamın ilk yılında normal. Uyku sırasında erişkinlerde de ortaya çıkabilir, fakat ritmik delta erişkinlerde genellikle anormaldır.

Okunması Tavsiye Edilenler

- Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System of Sleep Stages in Human Subjects. Los Angeles: *Brain Information Service/ Brain Research Institute*, University of California; 1968.
- Hughes JR (ed). EEG in Clinical Practice. 2nd edn. Boston, MA: Butterworth-Heinemann; 1994.
- Binnie CD, van Emde Boas, Prior PF, Shaw JC. EEG phenomenology. In Binnie C, *et al.*, eds. *Clinical Neurophysiology*, vol. 2. Amsterdam: Elsevier; 2003.
- Binnie CD. Activation procedures. In Binnie C, *et al.*, eds. *Clinical Neurophysiology*, vol. 2. Amsterdam: Elsevier; 2003.

Kaynakça

- Binnie CD, Cooper R, Manguiere F, *et al.* *Clinical Neurophysiology*, vol. 2. Amsterdam: Elsevier; 2003.
- Chiofalo N, Fuentes A, Gálvez S. Serial EEG findings in 27 cases of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1980;37(3):143-5.
- Connolly JH, Ailen IV, Hurwitz LJ, Millar JH. Measles-virus antibody and antigen in subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet* 1967;1(7489):542-4.
- Dawson JR. Cellular inclusions in cerebral lesions of lethargic encephalitis. *Am J Pathol* 1933;9(1):7-16.3.
- Drury I *et al.* Pitfalls of EEG interpretation in epilepsy. *Neurol Clin* 1993;11:4.

- Gibbs FA, Gibbs EL. Age factor in epilepsy: a summary and synthesis. *N Engl J Med* 1963;269:1230-6.
- Hughes JR. EEG in Clinical Practice. 2nd edn. Boston, MA: Butterworth-Heinemann; 1994.
- Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System of Sleep Stages in Human Subjects. Los Angeles: *Brain Information Service/Brain Research Institute*, University of California; 1968.
- Reiher J, Klass DW. Two common EEG patterns of doubtful clinical significance. *Med Clin North Am* 1968;52:933-40.

Öğrenim Hedefleri

(1) Aşağıdakilere aşina olmak:

- hastanın yaşı ve bilinç durumuna göre normal EEG dalga formlarına,
- sık görülen artefaktlara,
- normal varyantlara

(2) Epileptiform aktiviteye benzeyen normal EEG paternlerini doğru bir şekilde yorumlayabilmek

Patolojik EEG fenomenleri ve önemleri

Lee Drummond
Prof. Dr. Genç GENÇ

EEG, epilepsinin ve diğer durumların yönetimi-
minde çoğu kez esastır. Bu bölümde epilepside
ve EEG'nin epilepside görülenlere benzer dalga
formları gösterebileceği diğer durumlarda, anor-
mal EEG bulgularının önemini kısaca tartışıp ve
örnekler sunuyoruz. Bu durumlar, beyin tümörle-
ri, serebrovasküler hastalık, anoksik beyin hasarı,
ensefalit, ensefalopati, status epileptikus ve kardi-
yak aritmidir. EEG, bu durumların tanısı ve epi-
lepsi ile ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. İkinci
durum yani ayırıcı tanı, bu durumların bir çoğu
semptomatik epilepsiye veya akut semptomatik
nöbetlere yol açabildiğinden karmaşıktır (bakınız
Bölüm 31: 'Akut semptomatik nöbetler').

Epilepsi

Epilepsili hastalarda birtakım EEG anormallikleri
görülebilir: zemin aktivitesinde yavaşlama, keskin
dalga, dikenler, çoklu dikenler, diken-ve-dalga ak-
tivitesi. Zemin aktivitesinde yavaşlama ya da kes-
kin dalga gibi bazı anormallikler, nöbetlere neden
olan altta yatan lezyonlara bağlı olabilir. Spesifik
değillerdir, nöbetleri olan veya olmayan lezyon-
ları olan hastalarda görülebilirler. Diğer anormal-
likler daha spesifik ve nöbet geçiren hastalarda
görülme eğilimindedir. Epilepsili hastalarda EEG
yorumlanacağı zaman, aşağıdaki sorular akla gel-
melidir:

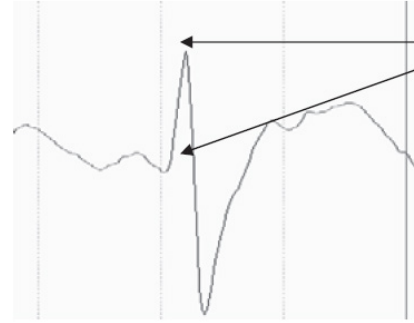
- (1) Dalga neye benziyor?
- (2) Nereden kaynaklanıyor gibi gözüküyor?
- (3) Hastanın yaşı?
- (4) Hastanın bilinç durumu?
- (5) Bu, bir artefakt mı?
- (6) Bu, başka bir fizyolojik potansiyel olabilir mi?

Dikenler (Şekil 16.1), konvansiyonel kayıtlama
hızlarında (10 s/ekran) ve 20-70 ms süresinde
sivri bir piki olan paroksismal anormalliklerdir.

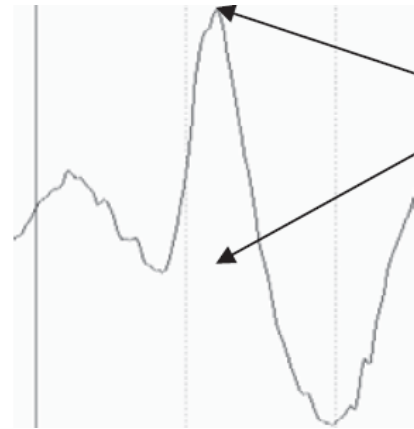
İlk geniş pik genellikle negatiftir ve amplitüdü de-
ğişkendir. Skalp kayıtlamada pozitif dikenler na-
diren görülür, fakat intrakraniyal kayıtlamalarda
belli olabilirler.

Keskin bir dalga (Şekil 16.2), 70-200 ms'lik
daha kör bir pik ile zeminden ayırt edilebilir. Kes-
kin dalgalar genellikle negatiftir.

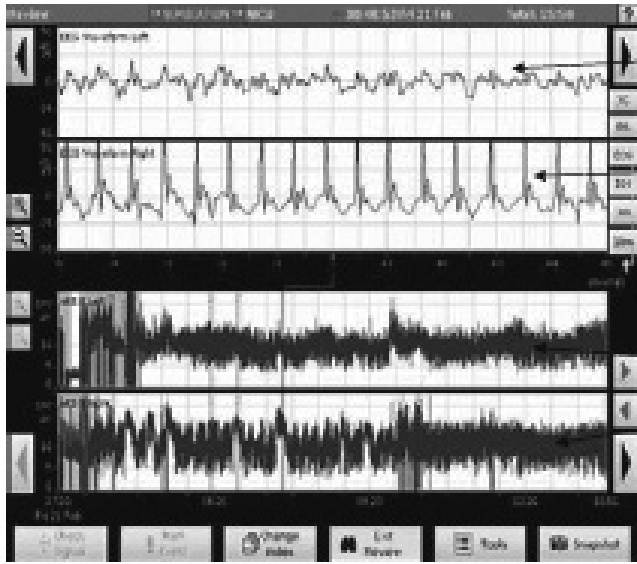
Diken-dalga kompleksi (Şekil 16.3) yavaş bir
dalganın izlediği bir dikenden oluşan tekrarlayıcı
bir paterndir. Saniyede üç kez oluşan (3 Hz) klasik
tür, çocukluk absans nöbetlerinin en göze çarpan
bulgusudur.



Şekil 16.1 Diken. Her bölüm 200 ms.



Şekil 16.2. Yavaş bir dalganın takip ettiği keskin dalga. Her bölüm 200 ms.



Şekil 16.13. Tek-kanal EKG'li ve online EEG'li Serebral Fonksiyon Analiz Monitörü. Kesintisiz vertikal çizgiler arası 1 s.



Şekil 16.14. EKG'de sık ektopik atımlar. Ektopik atımların, temporal keskin dalgalarını taklit eden EEG artefaktları ile ilişkili olduğuna dikkat ediniz.

Kaynakça

- Binnie C, Cooper R, Mauguire F, Osselton JW. Clinical Neurophysiology, vol. 2. Amsterdam: Elsevier; 2003.
- Cobb W, Hill D. EEG in subacute progressive encephalitis. *Brain* 1950;73:392-404.
- Dawson JR. Cellular inclusions in cerebral lesions of lethargic encephalitis. *Am J Pathol* 1983;9:7-16.
- Fisch BJ, Klass DW. The diagnostic specificity of triphasic

wave patterns. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;70(1):1—8.

Fisch BJ, Spehlman R. EEG Primer: Basic Principles of Digital and Analogue EEG. 2nd edn. Amsterdam: Elsevier; 1999.

Neidemyer E, Lopes Silva FH. Electroencephalography - Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields. Philadelphia, PA: Lippincott, William & Wilkins; 2005.

Rennie J, Chorley G, Pressler R, Nguyen Y, Hooper R. Non-expert use of cerebral function monitor for neonatal seizure detection. Arch. Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004;89(1):37-40.

Scheld WM, Whitley RJ, Mama CM. Infections of the Central Nervous System. 3rd edn. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Epilepsi ile ilişkili olan yaygın EEG dalga formlarını tanımlayabilmek.
- (2) Epilepsi dışındaki durumlarda yaygın olarak görülen EEG anormalliklerini ve onların önemi bilmek.

Nöbet ve sendromların elektroklinik sınıflandırması

Gonzalo Alarcón

Prof. Dr. Semai BEK, Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Bilal ÇAMAN

Uluslararası sınıflandırmalar

Epilepsi ile ilgili çalışan herkes, epilepsinin tanı, yönetim ve çalışmasında sıklıkla kullanılan ve birbirini tamamlayan iki sınıflandırma ile karşılaşacaktır:

- epileptik nöbetlerin sınıflandırması
- epilepsi (epilepsi sendromlarının) sınıflandırması.

Epileptik nöbetler, altta yatan epileptik bozukluğun belirtisi olarak özgül ve nispeten kısa süreli olaylardır. Her nöbet, süresi ve anormal nöronal aktivite sonucu ortaya çıkan bulguları (hastanın nöbet sırasında özgül olarak hissettiği duyu, algı veya gerçekleştirdiği hareketler) ile karakterizedir. Bunun aksine epilepsi (veya epileptik sendrom veya epilepsi sendromu) terimi, kronik olarak epileptik nöbet geçirmeye meyilli bir hastalığı kasteder. Çoğu kronik durumda olduğu gibi; her epilepsi sendromu da başlangıç yaşı, belirti ve bulguların birlikteliği, prognoz (hastalığın doğal seyri, tedaviye yanıtı), genetik yatkınlığın varlığı veya yokluğu, özgül sebep veya sebepler ile karakterizedir. Nöbetler, epilepsi sendromunun özellikleri arasında bulunan belirti ve bulgulardan yalnızca bir tanesidir.

Hem nöbet hem de epilepsi sınıflandırmaları gereklidir. Nöbet tipi ile epilepsi sendromu arasında birebir ilişki yoktur. Genellikle hastada bir epilepsi sendromu olmasına rağmen birden fazla tip nöbet görülebilir ve bir nöbet tipi birçok epilepsi sendromunda görülebilir. Buna rağmen epilepsi sendromunun her birinde görülen nöbet tipi çeşitliliği sendrom sınıflandırması için anahtar role sahiptir.

Nöbet ve epilepsilerin birçok sınıflaması oluşturulmuştur. Halen en yaygın olarak kullanılanı periyodik olarak Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği - International League Against Epilepsy (ILAE) tarafından önerilen sınıflamadır.

Nöbetlerin sınıflandırması

Nöbetler geleneksel olarak klinik ve elektroensefalografik belirtilerine göre iki ana grupta incelenir:

- Fokal nöbetler: serebral korteksin bir hemisferde lokalize bir alanından başlayan nöbetlerdir (ör. bir kortikal odaktan kaynaklanırlar). Fokal nöbetler aynı zamanda parsiyel veya lokal nöbetler olarak da isimlendirilmişlerdir.
- Jeneralize nöbetler: bunlar her iki hemisferden aynı anda kaynaklanan nöbetlerdir ve genellikle serebral korteksin büyük bölümünü ile ilişkilidir.

Kutu 17.1.

'parsiyel nöbet' terimi gerçek bir nöbeti tanımlamıyormuş gibi yanlış anlaşılabilir (yalnızca parsiyel yani bir kısmı nöbetmiş gibi). Ancak, 'parsiyel nöbetler' gerçek epileptik nöbetlerdir (fokal nöbetler).

Fokal nöbetler

Fokal nöbetlerin belirtileri hangi alandan kaynaklandıkları ve diğer kortikal alanlara nasıl yayılım gösterdikleri ile ilişkilidir.

Fokal nöbetler birkaç kritere göre sınıflandırılmışlardır:

- Şiddetine göre: bilincin kapanıp kapanmaması veya konvülsiyon oluşturma oluşturmamaları
- Başlangıç bölgesine göre: dört lob (temporal, frontal, pariyetal veya oksipital lob nöbetleri) veya daha özgül yapılar (limbik nöbetler, mediyal temporal nöbetler, mediyal frontal nöbetler, insuler nöbetler, v.b.).

olabilen fokal deşarjlar veya parsiyel nöbetler oluşturabilir.

- Asimetrik veya fokal kortikal aktivasyonu gösteren nöbet semiyolojisi.
- Jüvenil miyoklonik epilepside görülen versif veya rotatuvar nöbetler.
- Absanslarda görülen versif hareketler ve fokal klonik aktivite (So ve ark., 1984).
- Absanslarda “Cranio-caudal march” (Stefan, 1983).
- Jüvenil miyoklonik epilepside hastanın özgül bir vücut parçasını oynatarak nöbetin aktive olması.

Diğer sınıflandırmalar

1989 yılından beri bir çok sınıflandırma ve tanı şeması sunulmuştur (Engel, 2001; Berg ve ark., 2010). Tüm bu sınıflandırmalarda basit ve kompleks ayrımı ile parsiyel ve jeneralize nöbetlerin ayrımında noksanlıklar yaşandığı belirtilmiştir. Son dönemde idiyopatik ve semptomatik epilepsi ayrımında en önemli kriterin “prognoz” olması gerektiği öne sürülmüştür. Son öneriler nöbet ve epilepsilerin zengin semiyolojisine dikkat çekmiştir. Bununla beraber ana sınıflandırma kategorilerinde çok az değişiklik olmuştur.

ILAE Çalışma Grubu tarafından hasta bazında tanısal yaklaşım için beş derece veya eksenli bir şema oluşturulmuştur (Engel, 2001). Eksenler tanısal çalışma ve terapötik stratejilerin belirlenmesini kolaylaştıracak bir mantıksal yaklaşım içinde düzenlenmiştir:

- Eksen 1 standart Açıklayıcı Terminoloji Sözlüğü’ ne göre iktal semiyolojinin açıklanmasını içerir.
- Eksen 2’ de hastanın yaşadığı epileptik nöbet tip ya da tiplerinin etiyolojik, terapötik ve/veya prognostik özelliklerinin bilindiği kabul edilen nöbet listesindekilere göre belirlenmesi.
- Eksen 3’ de her zaman mümkün olmamakla beraber kabul görmüş sendromik listeye göre hastanın sendromik tanısının konulması.
- Eksen 4’ de ise eğer biliniyorsa etiyolojinin ortaya konulması.
- Eksen 5 ise tercihe bağlı olarak epileptik durumun oluşturduğu bozukluğun derecesinin belirlenmesi.

Kaynakça

- Alarcón G, Nashef L, Cross H, Nightingale J, Richardson S. Epilepsy. In *Oxford Specialist Handbooks in Neurology*, pp. 62-130. Oxford: Oxford University Press; 2009.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-85.
- Commission on Classification and Terminology on the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
- Engel J Jr. ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
- Koutroumanidis M, Smith S. Use and abuse of EEG in the diagnosis of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46(Suppl. 9):96-107.
- Lüders HO, Noachtar S (eds). *Epileptic Seizures. Pathophysiology and Clinical Semiology*. New York: Churchill Livingstone; 2000.
- Meencke HJ, Janz D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia* 1984;25:8-21.
- Obeid T, Panayiotopoulos CP. Juvenile myoclonic epilepsy: a study in Saudi Arabia. *Epilepsia* 1988;29(3):280-2.
- Panayiotopoulos CP. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. 2nd edn. London: Springer; 2007.
- So EL, King DW, Murvin AJ. Misdiagnosis of complex absence seizures. *Arch Neurol* 1984;41:640-1.
- Stefan H. Epileptic absences. Studies on the structure, pathophysiology and clinical course of the seizure. *Fortschr Med* 1983;101(21):996-8.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Tıpta sınıflandırmaların amaç ve avantajlarını anlamak.
- (2) Değişik sınıflandırmaların altında yatan temel özellikleri anlamak.
- (3) Farklı sınıflandırmaların terim ve kategorilerinden haberdar olmak.
- (4) Değişik sınıflandırmaların avantajları, dezavantajları, güçlü ve zayıf yönlerini anlamak ve bunlar hakkında tartışabilmek.

Epilepside EEG' nin klinik kullanımı

Gonzalo Alarcon

Prof. Dr. Semai BEK, Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Bilal ÇAMAN

Halen epilepsi tanısının desteklenmesi için en yaygın olarak kullanılan yöntem saçlı deriden yapılan elektroensefalogram (EEG) kayıtlamasıdır. Karakteristik iktal aktivitenin EEG' de gösterilmesi epilepsinin patognomonik tanısal özelliği olarak kabul edilebilir. Ancak nöbetlerin görece olarak seyrek olması nedeniyle ayaktan hastaların çoğunda epilepsi tanısı, interiktal EEG kayıtlarına dayanır.

Epilepside interiktal EEG' nin değeri

Zemin aktivitesi

- Altta yatan yapısal bir anormallik olmaması nedeniyle idiyopatik jeneralize epilepsi hastalarında zemin aktivitesi normaldir (ilaca bağlı değişiklikler olabilir, aşağı bakınız).
- Fokal epilepsilerde zemin aktivitesinde yapısal bir anormallik gösteren fokal yavaşlama bulunabilir.
- Semptomatik jeneralize epilepside altta yatan organik patoloji nedeniyle yaygın yavaşlama görülebilir.
- Zemin aktivitesinde yaygın yavaşlama metabolik anormallikler ile olabileceği gibi antiepileptik ilaçlar (AEİ) dahil ilaç etkisi ile de olabilir. Toksikiteye ait klinik belirtiler olmadığı takdirde AEİ kullanımına bağlı zemin aktivitesi değişiklikleri hafif düzeyde ve doz ilişkilidir. EEG kaydının yorumlanması sırasında AEİ kullanımına dikkat edilmelidir yoksa yaygın zemin aktivitesi yavaşlaması yanlışlıkla semptomatik epilepsiyi akla getirebilir.
- Zemin aktivitesinde hızlı ritimde (beta aktivitesi) artış da özellikler barbitürat ve benzodiazepinlerde olmak üzere AEİ etkisine bağlı olabilir.
- Zemin aktivitesinin fokal ve yaygın yavaşlamasına ait örnekler Şekil 18.1' den 18.8' e kadar görülebilir.

Epilepside paroksizmal anormallikler

İteriktal paroksizmal anormallikler, nöronların 50-500 msn süreli ani senkronizasyonu sonucunda oluşurlar. Sınıflandırılmaları:

- Keskin dalga: 70 msn' den uzun süreli üçgen dalga.
- Diken: 70 msn' den daha kısa süreli ve daha keskin görünümlü üçgen dalga.
- Çoklu diken: Bazen yavaş dalganın takip ettiği (çoklu diken – dalga) birkaç yüz milisaniye süreli diken dizisidir.
- Diken-dalga deşarjları: diken veya keskin dalgayı takip eden 300 msn' den uzun süreli ve ters polariteye sahip yavaş dalga birlikteliği.

Diken, çoklu diken ve diken-dalga deşarjları epilepsi hastalarında görülmeye meyilli oldukları için (olmak zorunda değil) genel olarak epileptiform deşarjlar olarak adlandırılırlar.

Keskin dalga epilepsi haricinde de sık görülür (yaşlılık, kanama, infarkt, tümör, ensefalit v.b.). Fokal ve jeneralize epileptiform deşarj örnekleri Şekil 18.2 - 18.8' de gösterilmiştir.

EEG' nin duyarlılığı: Epilepsi tanısında en güvenilir EEG anormallik epileptiform deşarjlardır. Genellikle,

- Epilepsi hastalarının %55' inin rutin interiktal EEG kaydında epileptiform deşarjlar görülür.

Kutu 18.1. EEG yorumlanmasında ilk "emir"

- 'EEG her zaman detaylı klinik öykü, kullanılan ilaçlar, hastanın yaşı ve bilinç durumu bilinerek yorumlanmalıdır.'

- net bir endikasyonu olmayan kontrol veya takip EEG' sinin belirgin bir faydası yoktur.

Kaynakça

Alarcon G, Kissani N, Dad M, *et al.* Lateralizing and localizing values of ictal onset recorded on the scalp: evidence from simultaneous recordings with intracranial foramen ovale electrodes. *Epilepsia* 2001; 42:1426-37.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Epilepsi ile ilişkili interiktal EEG anormalliklerinin bilinmesi ve tanınması.

- (2) Epilepside interiktal EEG' nin duyarlılık ve özgüllüğünün değerlendirilmesi.
- (3) Aktivasyon işlemlerine yanıt olarak ortaya çıkan EEG değişikliklerinin öneminin anlaşılması.
- (4) İktal kayıtların öneminin ve endikasyonlarının bilinmesi.
- (5) İktal EEG' deki değişikliklerin tanınabilmesi ve bunların klinik yorumlarının farkında olmak.
- (6) Epilepside EEG yorumu konusundaki yanlış bilgilerin bilinmesi.

Çocukluk çağı ve ergenlikteki epileptik sendromlara genel bakış

Archana Desurkar

Prof. Dr. Semai BEK, Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Bilal ÇAMAN

Epilepsi, epileptik nöbet olarak tanımlanan tek-rarlayıcı paroksizmal olayı geçirmeye meyilli olma hali olarak tanımlanmaktadır. Özellikle de çocukluk çağında bu geniş spektrumlu klinik bulguyu ve muhtemel nöbet paternlerini tanımlayacak yeterli tek bir terim yoktur.

Epilepsi sendromu ise karakteristik nöbet tipleri, rekürrens şekli, nörolojik ve diğer özel araştırmalar sonucu ortaya konan tipik bulgular, tedaviye yanıt ve seyir ile ilgili olarak bir grup belirti ve bulguların toplu olarak bulunması olarak tanımlanır.

Epilepsi sendromlarının özellikleri

- Çoğu yaş ile ilişkilidir
- Karakteristik nöbet veya nöbetler zaman içerisinde gelişim gösterebilirler
- Tipik EEG bulguları olabilir ancak özgül olmayabilir
- Bilişsel durum ile ilişkili olabilir
- Sonuç biliniyor olabilir ve tedavi yanıtı öngörülebilir
- Bir epilepsi sendromunun birden fazla sebebi ve değişik sonuçları olabilir
- Ne yazık ki çoğu çocuk (ve hatta erişkin) bir epileptik sendrom kalıplarına uymaz

Epilepsi sınıflandırması açısından baktığımızda çocukluk çağı ve ergen epilepsileri, fokal, jeneralize ve belirlenemeyen olmak üzere; daha sonra idiyopatik, semptomatik ve semptomatik varsayılan olmak üzere üç alt gruba da ayrılacak şekilde üç ana grupta incelenir.

Çocukluk çağı ve ergen epilepsileri ile ilgili sınıflandırma önerisi Kutu 19.1’ de gösterilmiştir. Sendromların temel özellikleri aşağıda tartışılmıştır.

Son dönemde ILAE komisyonu tarafından sendromların ‘fokal’ ve ‘jeneralize’ terimleri olarak ikiye ayrıldığı terminolojiden ve sınıflandırmadan (Berg et al., 2010) ‘fokal’ ve ‘jeneralize’

Kutu 19.1. Çocukluk çağı ve ergenlikte başlayan epilepsi sendromları sınıflandırması: ILAE Çalışma Grubu Raporu (2006)

Fokal epilepsi sendromları

İdiyopatik:

- Çocukluk çağı sentrotemporal dikenli selim epilepsisi (Benign epilepsy of childhood with centrottemporal spikes (BECTS))
 - Erken başlangıçlı çocukluk çağı selim oksipital epilepsisi (Panayiotopoulos sendromu)
 - Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Gastaut tipi)
 - İdiyopatik fotosensitif oksipital epilepsi
- Semptomatik:
- Çocukluk çağı kronik progresif epilepsia partialis continua (Kojewnikow sendromu)

Semptomatik varsayılan (kriptojenik)

Jeneralize epilepsi sendromları

İdiyopatik:

- Çocukluk çağı absans epilepsisi
- Jüvenil absans epilepsi
- Jüvenil miyoklonik epilepsi
- Uyanırken grand mal nöbetler olan epilepsi
- Refleks epilepsiler

Semptomatik veya semptomatik varsayılan (kriptojenik)

- Lennox-Gastaut sendromu
- Miyoklonik-astatik epilepsi
- Miyoklonik absans

Fokal veya jeneralize olarak belirlenemeyen

- Yavaş dalga uykuda sürekli diken-dalga ile giden epilepsi (Continuous spike-waves during slow-wave sleep (CSWS)).
- Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu).

lerin yoğunluğu değişir. Yavaş dalga uykusunda belirginleşir ve uyku aktivitesinin kaybolduğu jeneralize yavaş-dalga aktivitesi (ESES) gözlenir. Bu bulgu REM uykusu sırasında da devam edebilir. Ancyal lisan bozukluğu ile ESES ilişkisi bireyden bireye değişkenlik göstermektedir.

Seyir, prognoz ve tedavi

Tedavi zordur ancak sodyum valproat, etosüksimid ve benzodiazepinler yararlı olabilir. Steroid ve multipl subpial transeksiyon cerrahisi işe yarayabilir. Prognoz genellikle ön görülemez ancak başlangıç yaşı ve aktif ESES periyodu ile ilişkili olabilir. Yaş büyüdükçe EEG anormallikleri düzelmeye eğiliminde olsa da, lisan ve davranışsal problemler kalıcı olabilir.

Yavaş dalga uykusunda sürekli yavaş-dalga (Continuous spike-waves during slow-wave sleep (CSWS)) sendromu

LKS de olduğu gibi CSWS sendromu da ESES ile ilişkilidir.

Bu sendrom daha önce sağlıklı gelişimi olan ve gelişimsel olarak geri kalmış olan hastada farklı gelişir. Hastaların yaklaşık %20-30' unda tanımlanamayan beyin hasarı olabilir (LKS' de ise tanım olarak yapısal beyin hasarı olmaması gerekir). Regresyon yalnızca lisan alanından ziyade, globaldir.

Başlangıç yaşı: tipik başlangıç yaşı 3-5 yaş, CSWS başlangıcı öncesinde özellikle de nokturnal frontal olmak üzere nöbetler.

Nöbet tipleri

İlk nöbetten aylar yıllar sonra CSWS gelişebilir. Çoğunda sık nokturnal veya diurnal nöbetler vardır. Günde birkaç kez düşmeye neden olabilen atonik nöbetler (LKS' nin bir özelliği değildir) fikir vericidir. Tonik nöbetler, sık nokturnal tonik nöbetlerin görülebildiği LKS için ayırıcı değildir. Absanslar da sık görülür.

Hemen tüm hastalarda değişen oranda mental ve davranışsal bozulma vardır. Reseptif afaziden

ziyade ekspresif afazi vardır (LKS' de reseptif afazi erken ortaya çıkar ve sonrasında ekspresif afazi görülür).

EEG bulguları

Uykunun başında başlayan ve yavaş-dalga uykusu süresince de devam eden 1.5-2.5 Hz sürekli yaygın diken-dalga deşarjları görülür. Bu bulguların REM uykusunda olmaması LKS' den ayırımında yardımcı olur. Başlangıç özellikleri arasındaki sık tekrarlayan multifokal dikenler rolandik epilepsideki benzer.

Lezyonel olgularda dahi uzun dönem prognoz yüz güldürücüdür. Ancak bir derece mental bozukluk devam eder. 2 yıldan uzun süren CSWS kötü bilişsel sonuç ile ilişkilidir.

Sonuç

Çocukluk çağı ve ergenlerde görülen epileptik sendromlar fenotipik olarak çeşitlidir. Doğru yönetim ve prognoz tayini için bu sendromların tanımlanması zorunludur.

Okunması Tavsiye Edilenler

- Alarcon G, Nashef L, Cross H, Nightingale J and Richardson S. *Epilepsy. Oxford Specialist Handbooks in Neurology*. Oxford: Oxford University Press; 2009.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-85.
- Panayiotopoulos CP. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. 2nd edn. London: Springer; 2007.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Ana pediatrik epilepsi sendromlarının aşağıdaki özelliklerini bilmek:
 - başlangıç yaşı
 - klinik bulgular ve nöbet tipleri
 - EEG bulguları
 - tedavi
 - prognoz
 - sınıflandırma.

Yenidoğan nöbetleri

Ronit Pressler

Prof. Dr. Semai BEK, Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Bilal ÇAMAN

Yenidoğan nöbetleri, daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde görülen nöbetlere göre etiyoloji, semiyoloji, EEG özellikleri ve tedaviye yanıt gibi birçok açıdan farklılık gösterir. Yenidoğan dönemi hayatın (yani doğum sonrası) ilk 28 günlük dönemi tanımlamaktadır. Bu dönemde nöbetler hayatın diğer dönemlerine göre daha siktir. Miadında doğanlarda (gestasyonel yaşa göre 37-42 haftalık doğanlar) klinik nöbet insidansı 1000 canlı doğumda 1.5-3.5 arasındadır (Ronen ve ark., 1999; Saliba ve ark., 1999). Preterm bebeklerde (gestasyonel 37. haftadan önce doğanlar) insidans daha da yüksektir, çok düşük ağırlıklı bebeklerde %1-13 arasındadır (Ronen ve ark. 1999). Ancak elektrografik nöbetlerin sıklığı konusunda bir bilgi yoktur. Başlangıç genellikle ilk 1-2 günde olur ve olguların yaklaşık %60' ında üçüncü günde tanı konur (Ronen ve ark., 1999; Saliba ve ark., 1999).

Etiyoloji

Hatırlanacağı üzere yenidoğan nöbetlerinin çoğu bir sendromun belirtisi olmaktan ziyade, akut nöbettir. Bu hem araştırma, hem de tedavi açısından farklılık yaratır. Yenidoğan nöbetlerinin bir çok sebebi olabilir de; nöbetlerin çoğundan sorumlu olan, bu sebeplerden yalnızca birkaç tanesidir (Tablo 20.1) (Levene ve Trounce, 1986; Mizrahi ve Kellaway, 1998; Volpe, 2008). Nöbetlerin çok az bir kısmı idiyopatikdir (Tharp, 2002). Epileptik sendromlar, nadiren yenidoğan döneminde başlar, ancak karakteristik EEG özellikleri gösterebilirler (Şekil 20.1). Termde, hipoksik iskemik ensefalopati en sık görülen etiyolojik etmendir ki; tipik olarak yaşamın ilk 24 saatinde başlar. Preterm bebeklerde ise en sık neden intrakraniyal kanamadır. Menenjit, fokal serebral infarkt, metabolik bozukluklar ve beyin konjenital anormallikleri gestasyonun her döneminde nöbetlere neden olabilir.

Klinik bulgular ve sınıflandırma

Etiyolojik ve prezentasyon açısından baktığımızda yenidoğan nöbetleri daha büyük çocuklarda veya erişkinlerde görülen nöbetlerden farklıdır ve 1981 ILAE epileptik nöbet tipleri sınıflandırmasına veya 1989 ILAE epileptik sendromlar ve epilepsi sınıflandırmasında kolaylıkla sınıflandırılmazlar. En sık Volpe (2008), Mizrahi ve Kellaway (1987,1998) sınıflamaları kullanılmakla beraber, birçok sınıflandırma önerilmiştir (Tablo 20.2).

Jeneralize tonik-klonik nöbetler yaşamın ilk ayında nadirdir ve hatta preterm bebeklerde görülmezler. Yenidoğan nöbetleri genellikle fokal, sıklıkla kısa sürelidir. Mezensefalon ve beyin sapına bağlantıları ile limbik sistem gelişimi serebral kortikal organizasyona göre daha gelişmiştir ve bu da yenidoğan nöbetlerinde erişkinlere nazaran daha sık ağız hareketleri, göz deviyasyonu ve apne olmasını açıklar.

Mizrahi sınıflaması olayların kaynağını dik-kate alması ve klinik olarak sessiz elektrografik nöbetleri de içermesi nedeniyle avantajlıdır. Volpe sınıflamasına göre term ve preterm bebeklerde görülen en sık nöbet silik nöbetlerdir. Bulgular arasında oküler, oral hareketler ve otonomik olaylar ve parçalı vücut hareketleri sayılabilir. Bebeklerde benzer olaylar ve motor davranış görülebilir, özellikle de prematüre bebeklerde ve ensefalopatik bebeklerde. Ancak bunlar daha az stereotipi göstermeleri, elle durdurulabilmeleri ve uyaran ile tetiklenebilmelerine rağmen; yine de epileptik orijinli nöbetlerden ayırt edilmeleri zordur (Mizrahi ve Kellavay, 1998; Murray ve ark., 2008). Uzun video-EEG kayıtlarında net olarak görül-müştür ki, silik nöbetleri olan bebeklerin büyük

Tablo 20.4. Yenidoğanda antiepileptik ilaç dozları

İlaç	Başlangıç dozu	Veriliş Şekli	İdame	Veriliş Şekli	Terapötik aralık
Fenobarbital	20-40 mg/kg	iv	3-5 mg/kg	iv/o	90-180 nmol/l
Fenitoin	15-20 mg/kg	iv/20 dk	3-5 mg/kg	iv/o	40-80 nmol/l
Lorazepam	0.05-0.1 mg/kg	iv	her 8-12 saatte bir	iv	
Diazepam	0.2-0.5 mg/kg	iv	her 6-8 saatte bir	iv	
Klonazepam	0.1 mg/kg	iv/30 dk			30-100 mg/l
Midazolam	0.1-0.2 mg/kg	iv	0.1-0.3 mg/kg/saat	iv	
Lignokain	2 mg/kg	iv	1-6 mg/kg/saat	iv	3-6 mg/l
Valproat	10-20 mg/kg	iv/o	20mg/kg	0	275-350 nmol/l
Paraldehit	0.1-0.2 m l/kg	pr			
Piridoksin (B6)	50-100 mg	iv	100 mg her 10 dk (500 mg a kadar)		

Lütfen Dikkat: ülkeler ve hastaneler arasında ilaç dozları değişebilir. Yerel protokol ve rehberler dikkate alınmalıdır.

Kaynakça

- Ben Ari Y, Holmes GL. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet Neurol* 2006;5:1055-63.
- Biagioni E, Ferrari F, Boldrini A, Roversi MF, Cioni G. Electroclinical correlation in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol*. 1998;2:117-25.
- Bittigau P, Sifringer M, Genz K, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(23): 15 089-94.
- Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18;(4): CD004218.
- Boylan GB, Rennie JM, Pressler RM, et al. Phenobarbitone, neonatal seizures and video-EEG. *Arch Dis Child* 2002;86:F165-70.
- Chiron C, Dulac O, Pons G. Antiepileptic drug development in children: considerations for a revisited strategy. *Drugs* 2008;68:17-25.
- Clancy RR, Ledigo A. The exact ictal and interictal duration of electroencephalographic neonatal seizures. *Epilepsia* 1987;28:537-41.
- Cornejo BJ, Mesches MH, Coultrap S, et al. A single episode of neonatal seizures permanently alters glutamatergic synapses. *Ann Neurol* 2007;61(5):411-26.
- Hellstrom-Westas L. Comparison between tape recorded and amplitude integrated EEG monitoring in sick newborn infants. *Açta Paediatr* 1992;81:812-19.
- Khan RL, Nunes ML, Garcias da Silva LF, da Costa JC. Predictive value of sequential electroencephalogram (EEG) in neonates with seizures and its relation to neurological outcome. *J Child Neurol* 2008;23:144-50.
- Kim JS, Kondratyev A, Tomita Y, Gale K. Neurodevelopmental impact of antiepileptic drugs and seizures in the immature brain. *Epilepsia* 2007; 48(Suppl 5): 19-26.
- Laroia N, Guillet R, Burchfield J, et al. EEG Background as predictor of electrographic seizures in high-risk neonates. *Epilepsia* 1998;39:545-51.
- Levene MI, Trounce JQ. Causes of neonatal convulsions. *Arch Dis Child* 1986;61:78-9.
- McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology* 2000;55:506-13.
- McCovvn TJ, Breese GR. The developmental profile of seizure genesis in the inferior collicular cortex of the rat: relevance to human neonatal seizures. *Epilepsia* 1992;33:2-10.
- Mizrahi EM, Kellavvay P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987;37:1837-44.
- Mizrahi EM, Kellavvay P. *Diagnosis and Management of Neonatal Seizures*. 1st edn. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
- Murray DM, Boylan GB, Ali I, et al. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F187-F191.
- Oliveira AJ, Nunes ML, Haertel LM, et al. Duration of rhythmic EEG pattern in neonates: new evidence for clinical and prognostic significance of brief rhythmic discharges. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1646-53.
- Painter MJ, Seher MS, Stein AD, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Eng J Med* 1999;341:485-9.
- Pezzani C, Radvani-Bouvet MF, Relier JP, Monod N. Neonatal electroencephalography during the first 24 hours of life in full term newborn infants. *Neuropaediatrics* 1986; 17:11 -18.
- Rennie JM, Chorley G, Boylan G, et al. Non-expert use of the cerebral function monitor for neonatal seizure detection. *Arch Dis Child* 2004;89:F37-F40.
- Riviello JJ. Drug therapy for neonatal seizures: part 1. *NeoReviews* 2004a;5:215-20.
- Riviello JJ. Drug therapy for neonatal seizures: part 2. *NeoReviews* 2004b;5:262-8.
- Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: a population-based study. *Neurology* 2007;69:1816-22.

- Ronen GM, Penney S, Andrevvs W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Nevvfoundland: a population-based study. / *Pediatr* 1999;134:71-5.
- Saliba RM, Annegers JF, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. Incidence of neonatal seizures in Harris County, Texas, 1992-1994. *Am J Epidemiol* 1999;150:763-9.
- Seher M, Alvin J, Gaus L, *et al.* Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatr Neurol* 2003;28:277-80.
- Silverstein FS, Jensen FE, Inder T, *et al.* Improving the tretment of neonatal seizures: National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop report. / *Pediatr* 2008;153(1):12-5. No abstract available.
- Tharp BR. Neonatal seizures and syndromes. *Epilepsia* 2002;43(Suppl 3):2-10.
- Volpe JJ. Neonatal seizures. In Volpe JJ, ed. *Neurology of the Newborn*, pp. 203-244. 5th edn. Philadelphia: WB Saunders; 2008.

Weiner SP, Painter MJ, Geva D, *et al.* Neonatal seizures: electroclinical dissociation. *Pediatr Neurol* 1991;7:363-8.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Yenidoğan nöbetlerinin ana etiyolojik nedenlerini bilmek.
- (2) Yenidoğan nöbetlerinin sınıflamasını anlamak.
- (3) Yenidoğan nöbetlerinin ana tanısal kriterlerini bilmek ve yenidoğan nöbetlerini tedavi etmek.
- (4) Yenidoğan nöbetlerinin prognozunu anlamak.

Yaşamın ilk yılındaki epileptik ensefalopatiler

William Whitehouse
Prof. Dr. Semai BEK

Giriş

Epileptik ensefalopati terimi, bir hastalık veya sendrom tanımlaması değildir, ancak mantıklı kullanıldığında faydalı bir terimdir. Bu terim ile anlatılan, epilepsi (tipik olarak tedavide zorlanılan) ve mental gerilik-gecikme veya durmanın (özellikle bilişsel, öğrenme ve davranış alanlarında) birlikte görüldüğü çeşitli beyin hastalıklarıdır. Bu şekildeki işlemsel bir tanımlama, altta yatan bir hastalığın sebep olduğu ağır dirençli epilepsi ile gelişimsel/bilişsel bozukluğun birbirine paralel olduğu ve epileptik aktivitenin gelişimsel/bilişsel bozukluğa neden olacak şekilde beyin hasarı oluşturduğu klinik durumları kapsar. Genel olarak bilişsel bozukluğun derecesi epilepsinin ağırlığı ile ilişkilidir ki bu da bilişsel bozukluğun halen devam eden aktif epilepsiden etkilendiğinin bir kanıtıdır. Bebeklik ve erken çocukluk çağı dönemi özellikle gelişim konusunda hassastır ve “gelişme için pencere dönemi” olması nedeniyle de atlanan basamak bir daha geri dönülerek tamamlanamaz. Örneğin lisan öğrenme fonksiyonu en belirgin yaşamın ilk 2 yılındadır ve süreç içerisinde bu beceri giderek azalır ve 11 yaşında aynı başarı ile öğrenilemez. Dolayısıyla belirli bir hastadaki bilişsel gerilik sadece epilepsiye bağlı olsa dahi epilepsi remisyona girdikten sonra bilişsel olarak akranlarını tam anlamıyla yakalaması ya mümkün olmaz ya da sadece kısmen mümkün olur.

İlk yaşın model epileptik ensefalopatisi West sendromu veya infantil spazmdır (İS). Erken infantil epileptik ensefalopati veya Ohtahara sendromu (OS) ve erken miyoklonik ensefalopati (EME), ve sınırda veya örtüşen olgular, İS’ nin yenidoğan veya erken infantil (ilk 3 ay) formlarıdır. Yukarıdaki sendrom tabloları içerisinde girmeye

yen 0-1 yaş arası katastrofik epilepsiler ağır ve sık nöbet geçiren (bir günde çok sayıda), tipik olarak gelişme geriliği ile beraber kardiyorespiratuvar ve beslenme fonksiyonların da etkilendiği, yoğun tıbbi desteğe gereksinim duyan çok çeşitli infantil epilepsileri kapsamaktadır.

West sendromu veya infantil spazm

Terminoloji akıl karıştırıcı görünse de, West sendromu ve infantil spazm terimleri eşdeğer kabul edilebilir (Lux ve Osborne 2004). Dr West’ in (1841) ilk kez kendi oğlunda tanımladığı sendrom epileptik infantil spazm, gelişmede durma veya gerileme ve interiktal EEG’ de tipik ‘hipsaritmi’ veya modifiye hipsaritmi görünümünden oluşmaktadır. Başlangıç yaşı 3-13 ay arasında ve insidansı 2-4/10000 canlı doğumdur.

Epileptik nöbetler tipik olarak uykuya yakın veya uyanırken olan fleksör ve/veya ekstansör aksiyal epileptik spazmlar (‘miyoklonik-tonik’ nöbetler) şeklindedir. Başlangıçta silik veya aralıklı olabilirler ancak genellikle gün içerisinde birkaç küme şeklindedirler.

Gelişimsel durma veya gerileme, fiksasyon kaybı ve gülümsemenin kaybolması ile edinsel görme problemini akla getirebilir. İnfant pasif veya apatik görünebilir ancak spazmlar huzurunu bozar veya spazmlar sonrası daha az güldüğü gözlenir.

Hipsaritminin tanımlanması zordur ancak zemin aktivitesi veya ritm açısından EEG’ de kaos hakimdir. Amplitüd ve frekansa belirgin düzensizlik, yaygın, düzensiz, dezorganize bazen asimetrik, keskin ve dikenler ile birlikte yüksek voltajlı yavaş dalga şeklindedir (Şekil 21.1). İlk hafta gibi erken dönemde uyanıklık EEG’ sinde görül-

lonusu ve hiperekpleksiya gibi non-epileptik olan durumlar da değerlendirilmelidir.

Tanısı doğrulanan hastalarda ilk basamak tedavi hemen başlanmalıdır. Erken dönemde hastaların %70' inde etkin olduğu gösterilen prednizolon 10 mg günde dört kez başlanarak 2 hafta süreyle 20 mg günde üç kez ve sonrasında 2-4 hafta azaltma dozu şeklinde yüksek doz steroid tedavisi başlanabilir. Tetrakosaktid 0.5 mg (40 IU) im günde 2 hafta süreyle ve takibinde prednizolon şeması (%76' sında etkin) veya vigabatrin (%54' ünde etkin), etkin ise 50-200 mg/kg/gün altı aya kadar kullanılır (Lux ve ark., 2004). Eğer etkinlik görülmez ise piridoksin, valproat, nitrazepam, topiramet veya epilepsi cerrahisi düşünülebilir.

Prognoz kontrollüdür; normal veya normale yakın gelişme gösterenler ortalamada %10-25 iken bu oran idiyopatik ve kriptojenik olgularda %40-45' e çıkmaktadır. Sonuç olarak hastaların %75-90' ı ağır veya belirgin gelişimsel gecikme veya mental gerilik gösterecek ve büyüdüklerinde bunların %25' i otizm spektrumunda olurken %50-60' ında da LGS gibi diğer epilepsiler görülecektir.

EEG' de süpresyon-burst paterni olan erken epileptik ensefalopatiler

Erken (yenidoğan) miyoklonik epilepsi (EME); 3 ay yaş altı başlangıç, tonik/spazm olsun olmasın fragmente miyoklonus, fokal motor nöbetler ve masif miyoklonus, hipsaritmi veya atipik aritmi olsun olmasın özellikle uykuda EEG' de süpresyon-burst paterni özelliklerini ihtiva eder. İS ve OS ile örtüşür. Bazı olgular non-ketotik hiperglisinemi, propriyonik asidemi ve D-glisin asidemi gibi tanımlanmış metabolik hastalıklar ile birlikte olanlar dahil otozomal resesiftirler. Birçoğu kriptojenik olmaya devam ederler. İlk dönem MR görüntüleme normalken, sonrasında edinsel serebral atrofiyi gösterir.

Erken infantil epileptik ensefalopati veya Ohtahara sendromu (OS) fokal motor nöbet olsun

olmasın, alternan hemiklonus veya jeneralize tonik klonik nöbet olsun olmasın, aşıkari miyoklonus olmaksızın özellikle uykuda olan salvo tarzında 3 ay yaş altı başlangıçlı tonik spazmları ihtiva eder.

EEG' de uyku veya uyanıklıkta görülen süpresyon-burst paterni sabittir ve süreç içerisinde hipsaritmi ile birlikte West sendromuna dönüşür. İS ve EME ile örtüşür. EME' ye nazaran MRG genellikle anormaldir (ör: porensfali, kortikal displazi, malformasyonlar, Aicardi sendromu, hipoksik iskemik hasar). Nadiren sitokrom oksidaz eksikliği benzeri metabolik bir sebep bulunur. Bazıları kriptojenik olarak kalır.

Sınır veya örtüşen olgular nispeten siktir. Tümü antiepileptik ilaçlara, steroid veya piridoksin dirençlidir dolayısıyla yarardan ziyade zarar vermemek düşüncesi ön planda olmalıdır. Destekleyici ve palyatif bakım gerekir. Geçmişte yarı yarıya varacak derecede EME' de 2 yıl içerisinde belirgin mortalite ve dirençli nöbetler ile birlikte belirgin gelişme geriliği görülüyordu. Uygun bakım ve aşırı ilaç kullanımının azaltılması, gastrotomilerin kullanılması ve ailenin toplum içerisinde desteklenmesi ile mortalite belirgin derecede azalmıştır.

Kaynakça

- Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile Spasms and West syndrome: consensus statement of west Delphi group. *Epilepsia* 2004;45:1416-28.
- Lux AL, Edvards SW, Hancock E, et al. The UK infantile Spasms study comparing Vigabatrin with Prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1773-8.
- West JW. On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet* 1841;i:724-5.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Epileptik ensefalopati konusunun anlaşılması.
- (2) İnfantil spazmin tanınması ve tedavi edilebilmesi.
- (3) Süpresyon-burst paterni ile olan erken epileptik ensefalopati spektrumunun tanınması.

Erken çocukluk çağında epileptik ensefalopatiler

William Whitehouse

Prof. Dr. Semai BEK, Dr. Öğr. Üyesi Turgay DÖLEK

Giriş

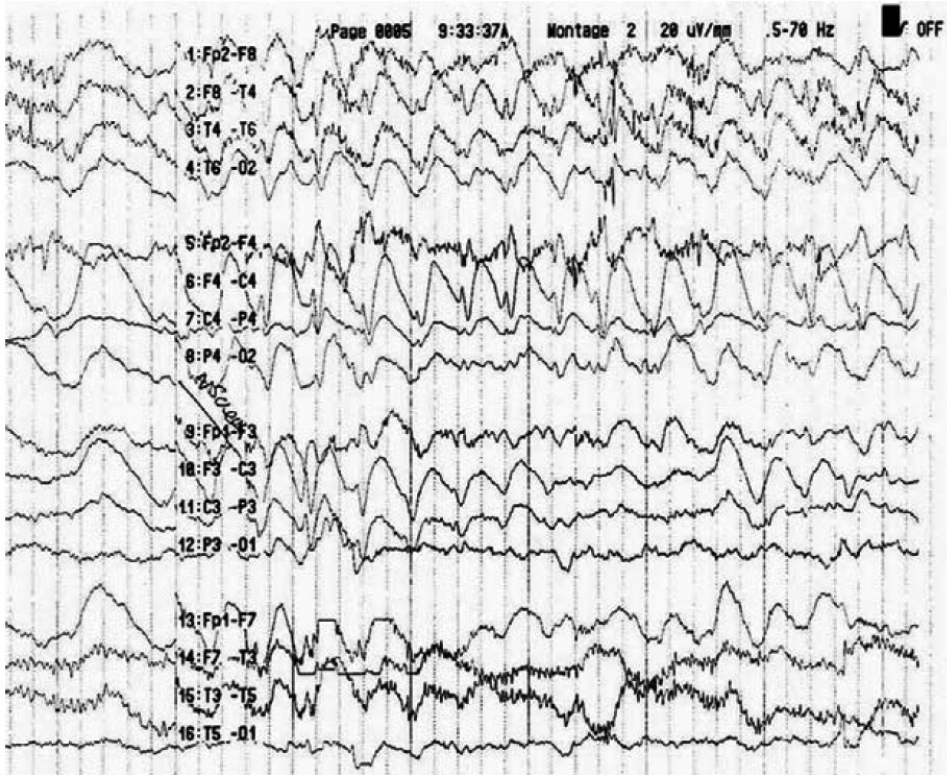
Epileptik ensefalopati terimi bir önceki bölümde yaşamın ilk yılındaki epileptik ensefalopatiler konusunda tartışıldı. Bu bölüm daha çok atipik absans nöbetler, Lennox-Gastaut sendromu, miyoklonik-astatik epilepsi (MAE) ve atipik selim parsiyel epilepsi (ASPE) üzerine yoğunlaşacaktır. İnfantın ağır miyoklonik epilepsisi veya Dravet sendromu (DS), febril konvülsiyon ve febril nöbetlerin anlatıldığı sonraki bölümde ele alınacaktır.

Lennox-Gastaut sendromunun klinik göstergesi atipik absans nöbetlerdir. Tipik absans nö-

betlere (ör: çocukluk çağı absans epilepsisinde gözlenenlere) göre daha az ani gelişen başlama ve sonlanımları ile daha yavaş diken-dalga aktivitesi, 1.5-2.5 Hz, vardır (Şekil 22.1). Hipotoni, hipertoni, değişken/fragmente miyoklonus, salivasyon bulunabilir ve absans statusa yatkındırlar. Karakteristik özelliği olmayan herhangi bir absans için bu tanım kullanılmamalı ve yalnızca bu kriterleri karşılayanlar dikkate alınmalıdır.

Lennox-Gastaut sendromu (LGS)

Bu sendrom orijinal olarak 'çocukluk çağıının yavaş diken-dalgalı ensefalopatisi' olarak tanımlanmıştır. Tanımlar değişiklik gösterebilir.



Şekil 22.1. LGS' de atipik absans nöbetin yavaş diken-dalgalı aktivitesini gösteren EEG.



Şekil 22.2. Atipik selim parsiyel epilepside EEG.

22.2). Başlangıç yaşı 1-8 yaş. Çocuklar genellikle öncesinde normaldirler. Sentrotemporal dikenli selim rolandik epilepsi ve Panayiotopoulos sendromlu çocukların karbamazepin, okskarbazepin veya lamotrijin ile tedavileri sırasında görülür. Atipik selim parsiyel epilepsi, sentrotemporal dikenli çocukluk çağının selim epilepsisi, affektif belirtiler ile giden selim parsiyel epilepsi, ESES, CSWS ve Landau-Kleffner sendromu gibi çocukluk çağının idiyopatik fokal epilepsileri spektrumunda yer alır (Doose ve Baier, 1989). Valproat, klobazam, sultiam, asetazolamid ve steroidler yardımcı olabilir. Nöbet ve gelişimsel sonuç genellikle iyidir.

Kaynakça

Doose H, Baier WK. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur J Pediatr* 1989;149:152-8.

Öğrenim Hedefleri

- (1) 'Atipik absans nöbet' tanımının anlaşılması, tanınması ve doğru kullanılmasını sağlamak.
- (2) LGS' nin katı tanımlamasını anlamak ve kullanmak.
- (3) LGS' yi tanıyabilmek, benzer fakat farklı epilepsileri tanımlayabilmek.

Febril konvülziyonlar/nöbetler ve ilişkili epileptik sendromlar

William Whitehouse

Prof. Dr. Semai BEK, Uzm. Dr. Tuğçe AKÇADAĞ ÇAMAN

Giriş

Bu bölüm, febril konvülziyonlar (FK) ve febril nöbetler (FN), süt çocuğu döneminin ağır miyoklonik epilepsisi veya Dravet sendromu (DS) ve jeneralize epilepsi febril nöbet “artı” (JEFN+)’ ya odaklanacaktır. Hipokampal skleroz ile birlikte mezial temporal lob epilepsisi (MTLE) başka bölümde detaylı olarak incelenecektir.

Febril nöbetler

‘Febril nöbetler’ sıklıkla FK ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır hatta ayrıca FK’ya ilaveten ateş ile birlikte olan akut semptomatik epileptik nöbeti de kapsamaktadır. En geniş anlamda FN, ateş ile presipite olan epileptik nöbettir: akut semptomatik epileptik nöbetler, ateş ile epilepsinin alevlenmeleri, febril konvülziyonlar ve ateş ile birlikte olan senkopal (veya anoksik) nöbet/konvülziyonlar gibi non-epileptik nöbetler ve süt çocuğunun hipotonik-yanıtsız epizodları (doğası tanımlanamayan). Pratikte he iki terim de yanlış olarak ateş haricinde bile olan ve net açıklanamayan non-konvülzif geçici bilinç kayıpları veya herhangi bir tip konvülziyon için kullanılmaktadır. Bunlara daha doğru olarak ‘infantil konvülziyonlar’ denebilir.

Febril konvülziyonlar

Febril konvülziyonlar daha önce afebril nöbeti olan, intrakraniyal enfeksiyon veya diğer akut semptomatik nöbetleri olan, ateş ile ilişkisi olmayan nöbetleri olan fakat uzamış konvülziyon ve konvülzif status epileptikus içeren hastalar dışlandıktan sonra 2 ay ile 5 yaş arasında başlayan, ateş ile tetiklenen, nadiren ortaya çıkan epileptik konvülzif nöbetler olarak tanımlanabilir. FK için 5 yaşına kadar toplam insidans %2-5’ dir. İlk FK için pik yaş 18 aydır.

Tipik olarak ateşin başlangıcında olur ve dolayısıyla hastanın o ana kadar ateşli bir hastalık geçirdiği anlaşılamayabilir.

Sıklıkla aile hikayesi vardır: FK’nın çocuklarda görülmesi için rölatif risk (RR) 2.5, ve herhangi bir birinci derecede akrabanın FK geçirmesi riski %10-30’ dur. Monozigotik ikizlerde FK olma olasılığı %33 iken, dizigotik ikizlerde bu risk %11’ dir. Bazı ailelerde FK otozomal dominant geçiş göstermektedir.

İlk FK sonrası rekürens riski %25-33’ tür ve hastaların %15’ i iki veya daha fazla FK geçirecektir. Sonrasında epilepsi görülmesi nadirdir ve yalnızca %2-7 hastada (RR 2-10) görülür ancak fokal epilepsi geliştirebilen kompleks FK’ da, çok sayıda FK geçirende, idiyopatik jeneralize epilepsi (İJE) olabilen ilk FK’ sı atipik yaşta olanda bu risk daha fazladır.

Çocukların %80-90’ında basit FK vardır: 15 dakikadan kısa süren kısa klonik ve tonik-klonik nöbet. %10-20’ sinde kompleks FK: 15 dakika veya daha uzun süren ve/veya fokal semiyoloji veya post-iktal (Todd) paralizisi ve/veya aynı epizotta veya 24 saat içerisinde tekrarlamalar. Bu tip kompleks FK’ da ileride MTLE geliştirme oranı %20’dir. Bunun aksine tekrarlayan basit FK veya 6 aydan daha küçük başlangıçlıların 5 yıllık süreç içerisinde İJE geliştirme riski daha yüksektir.

Prognoz genellikle %95 hastada iyidir. Geçmişte hemikonvülziyon-hemipleji-epilepsi, saatler veya günler süren febril konvülzif status epileptikusunun nadir bir komplikasyonuydu. MTLE, İJE ve DS gibi selim rolandik epilepsi de nadir görülen bir sekeldir. Bazı ailelerde JEFN+ vardır ve farklı bireylerde farklı epilepsiler mevcuttur.

Tedavi ilk yardım, güven ve anlatım odaklıdır. Acil servis girişinde halen konvülziyon de-

vam ediyorsa veya 5-10 dakikadan fazla sürüyorsa bukkal midazolam (McIntyre ve ark., 2005) veya i.v. lorazepam endikedir. Fenobarbiton veya valproat rekürens riskini %20-50 azaltır. Ancak advers etki için rölatif risk bulunduğuna göre FK için bu tip bir profilaktik tedavi genellikle önerilmez ve nadiren uygulanmalıdır.

Dravet sendromu (DS) veya süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi

Dravet sendromu daha önce sağlıklı olan çocukta 2-12 aylık yaşta görülür, ör. uzamış fokal motor veya jeneralize tonik-klonik nöbet şeklinde (sıklıkla FK). Birkaç haftadan birkaç aya kadar değişken bir süre sonrasında rekürens afebril fokal motor veya jeneralize tonik-klonik nöbet ortaya çıkar. Yaklaşık 2 yaşından sonra diğer nöbetler de görülür: ör. miyoklonik ve/veya atonik ve/veya absans ve/veya kompleks parsiyel ve/veya konvülsif status epileptikus ve/veya uykuda konvülsiyonlar. Tonik nöbetler görülmez.

EEG başlangıçta normaldir. Sonrasında 1-2 yaşından itibaren jeneralize diken-dalga ve/veya çoklu dikenler normal zemin aktivitesi üzerinde gelişir. 2 yaşından itibaren zemin aktivitesi yavaşlar ve mutata olmayacak bu yaşta bazılarında fotoparoksizmal yanıt gösteren fotosensitivite gelişir. Sonrasında fokal ve multifokal keskin dalga ile birlikte jeneralize diken-dalgalar gelişir ve hastanın klinik durumu ile birlikte EEG epileptik ensefalopatiye benzer hale gelir. Sıklıkla okul öncesi dönemde ciddi gelişimsel gecikme/öğrenme problemleri belirgin hale gelir ve üst motor nöron bulguları olsun ya da olmasın beraberinde hafif derecede ataksi veya karakteristik 'diplejik-benzere' yürüme bozukluğu gelişir.

Çocukluk çağında minör nöbetler azalsa da epilepsi tedaviye dirençli hale gelir. Valproat, klobazam ve stiripentol (kombinasyonu) sıklıkla kullanılır ve etosuksimid, pirasetam, diğer benzodiazepinler, topiramat, levetirasetam, fenobarbiton ve hatta fenitoin bile denemeye değerdir (fenitoin koreiform hareketlere neden olsa dahi). Karbamazepin ve lamotrijin kullanılmamalıdır. Altta yatan progresif

miyoklonik epilepsi sebebi araştırılmalıdır.

Ancak altta yatan bir neden bulunması nadirdir ve eğer bulunursa da muhtemelen gen mutasyonundan farklı değildir. SCN ve GABA alt ünite genlerinde bulunan mutasyon aileye ve hekime altta yatan genetik bir mutasyonun neden olduğunu gösterir ör de novo SCN1A mutasyonu gibi.

Jeneralize epilepsi febril nöbetler "artı" (JEFN+)

Jeneralize epilepsi febril nöbetler artı (JEFN+) bir aile tanısıdır (Scheffer and Berkovic, 1997). Soyağacı, epilepsi sendromlarının, özellikle FK'ların, ayrıca idiyopatik jeneralize epilepsilerin (miyoklonik astatik epilepsi, çocukluk çağı absans epilepsisi, jeneralize tonik-klonik nöbetler ve DS gibi) ve hatta frontal veya temporal lob fokal nöbetlerinin otozomal dominant segregasyonunu gösterecektir.

Sodyum kanalı geni alt birimleri SCN1B, SCN1A, SCN2B'nin yanı sıra GABAa2 alt birim geni GABRG2' deki mutasyonlar çeşitli ailelerde bulunmuştur. Bu durum, sodyum kanalları ve GABAa reseptörlerinin nöronal senkronizasyonun kontrolündeki kilit rolünü gösterir.

Kaynakça

- McIntyre J, Robertson S, Norris E, *et al.* Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:204-10.
- Scheffer IE, Berkovic SF. Generalised epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997;120:479-90.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Febril konvülsiyon ve febril nöbet tanımlarının farklılıklarının anlaşılması.
- (2) Febril konvülsiyonların epileptik zemininin anlaşılması.
- (3) Sodyum kanal mutasyonu olan olgularda paroksizmal vücut ısısına duyarlı epileptik nöbetlerin olabileceğinin bilinmesi.
- (4) Dravet sendromuna tanı konulabilmesi ve tedavi edilebilmesi.
- (5) JEFN+ konusunun anlaşılabilmesi.

İdiyopatik fokal epilepsiler

Colin D. Ferrie

Prof. Dr. Semai BEK, Uzm. Dr. Tuğçe AKÇADAĞ ÇAMAN

Giriş

Selim epilepsi kolaylıkla tedavi edilebilen veya tedavi gerektirmeyen, sekelsiz remisyona giren nöbetler ile karakterizedir. Epilepsinin uzun süren etkilerinin olmaması nadirdir. Yine de bu terimi kullanmak çok da yersiz olmaz ve faydalıdır. Burada değinilen durumların hepsi altta yatan yapısal beyin hasarı veya diğer nörolojik belirti ve bulgular olmaksızın yalnızca epilepsi bulunan sendromlardır ve hepsi idiyopatiktir. Diğer açıdan normal olan çocuklarda ortaya çıkarlar. Tüm idiyopatik epilepsiler selim değildir ve bazı semptomatik olanlar ise selimdir.

ILAE tarafından kabul edilen sendromlar içerisinde aşağıdakiler selim olarak kabul edilebilirler: selim ailesel ve ailesel olmayan yenidoğan nöbetleri, selim ailesel ve ailesel olmayan infantil nöbetler, sentrotemporal dikenli çocukluk çağıının selim epilepsisi (burada rolandik epilepsi bahsedildi), ve erken başlangıçlı çocukluk çağı selim oksipital epilepsisi (Panayiotopoulos tipi) (burada Panayiotopoulos sendromu olarak bahsedildi). ‘Selim’ tanımlamasını daha yumuşak yaparsak diğer sendromlar da eklenebilir: süt çocuğunun selim miyoklonik epilepsisi, çocukluk çağı absans epilepsisi, geç başlangıçlı çocukluk çağıının oksipital epilepsisi (Gastaut tipi) (burada çocukluk çağıının idiyopatik epilepsisi olarak bahsedildi), ve idiyopatik fotosensitif oksipital lob epilepsi. Yenidoğan ve infantil sendromlar 20-23. bölümlerde, jeneralize sendromlar ise 25. bölümde ele alındı (idiyopatik jeneralize epilepsiler). Sonuçta aşağıdaki liste kaldı:

- Rolandik epilepsi (RE)
- Panayiotopoulos sendromu (PS)
- İdiyopatik çocukluk çağı oksipital epilepsi (ÇOE)

- İdiyopatik fotosensitif oksipital epilepsi (İFOE).

Bu sendromlar klinik ve elektroensefalografik olarak birçok özelliği paylaşırlar ve örtüşen olgular hiç de nadir değildir. Örneğin, PS olan bir çocukta rolandik nöbet görülebilir veya rolandik epilepsi ile takip edilen bir çocukta PS’ nin tipik otonomik nöbeti veya ÇOE’ nin tipik görsel nöbeti görülebilir. ÇOE ve İFOE’ nin benzeşmesi nedeniyle bir arada idiyopatik oksipital epilepsi (İOE) olarak da adlandırılabilirler.

Rolandik epilepsi

Rolandik epilepside nöbetler (bkz. Tablo 24.1) pre- ve post-santral girusun alt kısmından başlar (rolandik sulkusun alt kısımlarının etrafından). Nöbetler sıklıkla bilinç açıkken başlar (basit fokal nöbet) ve tek taraflı ağız içi ve etrafını, farinks ve larenksi etkileyecek şekilde duyuşsal ve motor (dil, yanakların iç kısmı, dişler ve diş etleri) belirtiler görülür. Duyuşsal belirtiler içerisinde uyuşma ve iğnelenme ile diğer belirtiler görülebilir. Motor bulgular içerisinde fokurtu-homurtu-hırıltı sesleri çıkarma, sıklıkla beraberinde ağzının ipsilateral tonik deviyasyonu ile birlikte ağız çevresinde klonik jerkler sayılabilir. Konuşmanın durması sıktır. Nöbetler lokalize olarak kalabilir. Özellikle de uyanıkken olan nöbetler hemen her zaman lokalize kalır. Birçoğu da bilinç bozulması (kompleks parsiyel nöbet) ile beraber hemi- veya jeneralize tonik-klonik nöbete ilerleyecek şekilde yayılabilir. Jeneralizasyon genellikle uykuda RE’ de daha sıktır ve okul çağıında nokturnal jeneralize tonik klonik nöbetin en sık nedenidir.

RE’ nin EEG’ deki göstergesi sentrotemporal (rolandik) dikenlerdir (Şekil 24.1).

İdiyopatik jeneralize epilepsiler

Colin D. Ferrie

Prof. Dr. Semai BEK, Uzm. Dr. Tuğçe AKÇADAĞ ÇAMAN

İdiyopatik jeneralize epilepsiler (İJE) özellikle de çocukluk çağı ile ergenlik döneminde daha sık görülmekle birlikte süt çocuğu döneminden erişkinliğe kadar görülebilen önemli bir epilepsi grubudur. İsminden de anlaşılacağı üzere, genetik kaynaklı oldukları düşünülmeyle birlikte bilinen bir sebepleri yoktur. Halbuki birkaç istisna hariçinde genetik zemin de gösterilememiştir. Daha önce nörolojik herhangi bir fonksiyon bozukluğu olmayan kişilerde ortaya çıkar. Belirgin bilişsel, entelektüel ve davranışsal problemler beklenmez ve tedaviye yanıt genellikle iyidir ki hatta bazı hastalar nöbetsiz hale gelebilmektedirler.

Nöbet tipleri

Üç jeneralize nöbet tipinin kombinasyonları İJE'nin özelliğidir:

- tipik absans nöbetler (TA)
- miyoklonik nöbetler veya jerkler (MN)
- jeneralize tonik-klonik nöbetler (JTKN).

Tipik absans nöbetler

TA genellikle hastanın boş bakması ile beraber kısa süreli bilinç bozukluğu olarak ortaya çıkar. Ani başlar ve ani sonlanır (lambanın açılıp kapanması gibi). Bazı hastalarda başka bulgu görülmez (basit TA). Daha sıklıkla başka özellikleri de olur (kompleks TA). Bunlar arasında otomatizma, tonik (sıklıkla başın arkaya çekilmesi ile), atonik (baş düşmesi ile beraber), klonik veya miyoklonik özellikler (göz kapağı veya ağzın jerkleri şeklinde) olabilir. Otomatizmaların olup olmaması bilinç bozukluğunun ciddiyeti ve süresi ile ilişkilidir. Genellikle dudak şapırdatma veya elleri ile amaçsız hareketler yapma gibi basit otomatizmalardır.

Nadiren daha komplike olurlar – bazı çocuklar daireler çizerek yürürler. TA genellikle birkaç sa-

niyeden 20-30 saniyeye kadar uzayabilir. İstisnai olarak daha uzun süreli absanslar da görülebilir. Karakteristik olarak TA hiperventilasyon ile tetiklenir ve bu özelliği tanı koydurucu bir testtir. Kısmen EEG özelliklerine göre tanımlanan tek nöbet tipidir denebilir. 3 Hz jeneralize diken-dalga deşarjları ile birlikte olur (Şekil 25.1).

TA belirgin şekilde İJE ile ilişkilidir ve diğer epilepsi tiplerinde bulunması oldukça nadirdir. Atipik absanslardan ayrımı yapılmalıdır. Klinik olarak birbirlerine çok benzeseler de başlangıç ve bitişi diğeri kadar ani değildir, ağızdan salya akması ile birlikte atoni ön plandadır. Eşlik eden EEG deşarjları jeneralize diken-dalga deşarjları şeklindedir fakat <2.5 Hz' dir (yavaş diken-dalga deşarjları). Atipik absanslar İJE'nin bir özelliği değildir ancak serebral palsy ve öğrenme güçlüğü gibi diğer nörolojik bozuklukları olan çocuklarda görülebilir.

Miyoklonik nöbetler (miyoklonik jerkler)

Bir kas veya kas grubunun, tek veya tekrarlayan kısa süreli elektrik çarpması benzeri kasılmalarıdır. Tekrarlayan kasılmalar ritmik veya aritmik olabilir. Bütün vücudu etkileyecek şekilde masif olabilirler, ekstremiteler proksimallerini etkileyebilirler veya başka bir şekilde distal ve fragmenter olabilirler. Hastanın düşmesine neden olabilirler. Miyoklonus İJE dahil bir çok epilepsi türünde görülebilir. Non-epileptik orijinli de olabilirler.

Jeneralize tonik-klonik nöbetler (JTKN)

Bilincin kapanması ile birlikte tüm vücudun kasıldığı bir tonik faz ile başlar. Bu durum, bir çığlık sesi ile hastanın düşmesine neden olur. Sonrasında tüm ekstremitelerin ritmik jerki ile birlikte klonik faz görülür. JTKN' ler çoğu epilepsi formunda görülür.

Temporal lob epilepsisi

Robert D. C. Elwes

Prof. Dr. Semai BEK, Uzm. Dr. Tuğçe AKÇADAĞ ÇAMAN

Hughlings Jackson, 1898 yılında temporal lob epilepsisinin ilk tam tanımını 'rüya hali' olarak vermiştir. "Hasta, bir doktor, çiğneme hareketlerinin eşlik ettiği kısa süreli dalma ve konfüzyon atakları geçirmektedir. Ataklar öncesinde epigastrik his ve déjà vu hissi ile birlikte entelektüel aura olmaktadır. Otopside temporal lobun unkus bölgesinde yumuşama gözlemlendi." Berger tarafından EEG' nin icadı sonrasında, Gibbs ve ark., (1948) sözde psikomotor nöbeti olan hastalarda anterior temporal odağı tanımladılar. Bu bilgilerin ışığında Percival Bailey' nin yaptığı rezektif temporal lob cerrahisi iyi sonuçlar verdi. Aynı dönemlerde, özellikle de Montreal Nöroloji Enstitüsünde temporal cerrahi olmuş hastaların elektrokortikografisinde temel EEG anormalliğinin temporal lobun bazal parçasında olduğu görüldü. 1950' lerin ilk yıllarında Londra ve Paris' de iki önemli gelişme oldu. Falconer (1955), Maudsley Hastanesinde detaylı patolojik incelemeyi sağlayan 'en bloc' (total) temporal lobektomi uyguladı. Bu grup genç erişkinlerde en sık temporal lob epilepsisi (TLE) nedeni olarak hipokampal skleroz ve şimdi DNET olarak isimlendirilen glionöronal tümörü gösterdiler. Sonrasında aynı materyalden fokal kortikal displazi de tanımlanmıştır. Talairach, stereotaktik beyin atlasını geliştirmiş ve Bancaud ile birlikte temporal lob nöbeti geçiren hastaların beyinlerine derin elektrotlar yerleştirerek üç boyutlu EEG kaydı, stereo EEG kaydı yapmışlardır. Crandall ise Los Angeles' de hipokampal derin elektrotlar ile uzay programında kullanılan uzun süreli telemetri EEG kayıtları ile çoğu temporal lob nöbetlerinin, Falconer' in patolojik kayıtları ile uyumlu olarak, mediyal temporal alandan başladığını gösterdi. Epilepsi Sınıflandırması Komisyonu 'komp-

leks parsiyel nöbetler' tanımını psikomotor gibi görünen veya başka bir alandan başlayıp amigdala ve hipokampüse yayılan, iktal EEG değişikliklerini arttırma görevini üstlenmiş gibi davranan temporal lob nöbetleri için kullanmaktadır.

Epidemiyoloji ve etiyoloji

Temporal lob epilepsisi erişkinlerde en sık görülen fokal nöbet bozukluğudur. Yaşlılarda yeni olarak ortaya çıkarsa en sık neden, habis tümör veya serebrovasküler hastalıktır. Genç erişkinlerde etiyolojiyi anlamamızı sağlayan en önemli araç, cerrahi serilerden çıkarılan temporal örneklerdir (Kutu 26.1).

Mezilyal temporal skleroz en sık nedendir. Hastaların yaklaşık yarısı erken çocukluk döneminde menenjit, travma veya en sıklıkla uzamış veya fokal febril kovülziyon öyküsü vermektedirler. Febril konvülziyonlar hipokampal atrofiye kontralateral yavaş düzelen hemiparezi ile olabirirler. Bu bozukluk Gastaut tarafından tarif edilen hemikonvülziyon, hemiparezi ve epilepsi spektrumunun bir parçası olabilir.

Kutu 26.1. Genç erişkinlerde temporal lob epilepsisinin en sık etiyolojileri

- Mezilyal temporal skleroz
- Yavaş büyüyen glionöronal tümörler
 - Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör (DNET)
 - Gangliogliom
 - Oligodendrogliom
- Kavernöz hemanjiom
- Arteriovenöz malformasyon
- Kortikal displazi
- Geçirilmiş beyin enfeksiyonu
- Menenjiom

and EEG. *Ann Neurol* 1982;12:529-37.

Kotagal P, Lüders H, Morris HH, *et al.* Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: a new lateralizing sign. *Neurology* 1989;39:196-201.

Wieser HG. ictal manifestations of temporal lobe seizures. *Adv Neurol* 1991;55:301-15.

Kaynakça

Alarcon G, Garcia Seoane JJ, Binnie CD, *et al.* Origin and propagation of discharges in the acute electrocorticogram: implications for physiopathology and surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Brain* 1997;120:2259-82. 172

Alarcón G, Kissani N, Dad M, *et al.* Lateralizing and localizing values of ictal onset recorded on the scalp: evidence from simultaneous recordings with intracranial foramen ovale electrodes. *Epilepsia* 2001;42:1426-37.

Alarcón G, Valentin A, Watt C, *et al.* Is it worth pursuing surgery for epilepsy in patients with normal neuroimaging? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:474-80.

Falconer MA, Meyer A, Hill D, Mitchell W, Pond DA. Treatment of temporal-lobe epilepsy by temporal lobectomy; a survey of findings and results. *Lancet*. 1955;268:827-35.

Gibbs EL, Gibbs FA, Fuster B. Psychomotor epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry* 1948; 60(4):331-9.

Jackson H. Epilepsy with tasting movements and dreamy states. *Brain* 1898;21:580-90.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Temporal lob epilepsisi hakkındaki mevcut hipotezin farkında olmak.
- (2) Temporal lob epilepsisinin epidemiyolojisi, etiyolojisi, tedavisi ve prognozunu anlamak.

Frontal lob epilepsisi

Gonzalo Alarcón

Prof. Dr. Semai BEK, Yrd. Doç. Dr. Özlem ÖNDER

Epidemiyoloji ve etiyoloji

Aksi belirtilmediği sürece bu bölümde ‘frontal lob epilepsi’ terimi olarak anlatılan, semptomatik fokal frontal lob epilepsisidir. Erişkinlerde ikinci en sık görülen fokal epilepsi, frontal lob epilepsisidir. Yaklaşık %50’ sinde net bir sebep ortaya konamaz. Bir sebep varsa da, frontal lob epilepsisine neden olan en sık anormallikler arasında: geçirilmiş kafa eski travması (sıklıkla frontopolar skar dokusu ile birlikte), neoplazmlar (özellikle de düşük gradeli astrositom ve oligodendrogliomlar), vasküler malformasyonlar (arteriovenöz malformasyonlar ve kavernöz anjiomlar) ve gelişimsel lezyonlar (özellikle fokal kortikal displazi, en sık olarak da perisentral bölgedekiler ve hamartomlar) sayılabilir.

Bulgular

Frontal lob rolandik (santral) fissürden frontal uca kadar uzanır. Her bir hemisferal korteksin yaklaşık yarısını oluşturan en büyük lobdur. Frontal lobun fonksiyonlarının çeşitlilik göstermesi nedeniyle, frontal lob nöbetlerinin bulguları da çok çeşitlidir. Aşağıdaki özellikler nöbetlerin frontal lob kaynaklı olduğunu düşündürür: basit parsiyel motor nöbetler, sık nöbet (sıklıkla kümeler halinde), nokturnal baskınlık (uykuda olur), başlangıçta distonik postür (genellikle nöbet başlatan tarafın kontralateralinde), konvülsiyonlar sırasında korunmuş bilinç (genellikle kapanır) ve status epileptikusa yatkınlık.

Frontal kaynaklı kompleks parsiyel nöbetler genellikle kısa sürelidir (<1 dk), çok az post-iktal konfüzyon izlenir, ani, garip, şiddetli, öfkeli, ajite ve dramatik otomatizmalar (sert vurma veya tekmeleme, sıklıkla hipermotor nöbet olarak adlandırılır) veya bimanüel ve bipedal komponentler (el çırpma, bisiklet çevirme) içerir. Bu tip frontal

kompleks parsiyel nöbetlere hiperkinetik nöbet denir. Vokalizasyon sık görülür (uğuldama veya kötü konuşma şeklinde). Aura varsa özgül değildir, ancak zorlu düşünce veya kompleks görme halüsinasyonları görülebilir (ör. manzara veya panoramik görüntüler). Frontal kompleks parsiyel nöbetler medial ve ayrıca dorsolateral frontal lob kaynaklı olabilirler.

Frontal nöbetlerde görülen bulgular nöbetin başladığı alana göre değişiklik gösterir:

Primer motor (presentral) nöbetler (frontal lob epilepsilerinin %18-25’ i): fokal motor nöbet (özellikle ağız köşesini içerecek şekilde ağız ve elde görülen klonik, tonik-klonik, miyoklonik konvülsiyonlar). Nöbetler genellikle basit parsiyel, nadiren “Jacksonian march” ile birlikte ve EEG’ de rolandik dikenler görülür.

Suplementer motor alan nöbetleri: kısa süreli, unilateral veya bilateral, simetrik veya asimetrik tonik konvülsiyon kümeleri halindedir. Tipik olarak kontralateral kolun ekstansiyonu ve abduksiyonu ile birlikte başına aynı tarafa dönmesi ve diğer kolun fleksiyonu ile eskrimci postürü görülür. Bazen bilinç korunmuştur. Hastaların %45’ inde somatosensöriyel aura vardır. Frontal otomatizma eşlik edebilir. İnteriktal EEG’ de kısa süreli ancak sık hızlı aktivite/ortahat veya jeneralize maksimum amplitüdlü diken burstleri tarzında deşarjlar görülür.

Dorsolateral frontal nöbetler: zorlu düşünce, kompleks görme halüsinasyonları (kuramsal veya düşünsel), %38’ inde sefalik aura, bilinç kaybı, tonik göz ve baş deviyasyonu (nöbet başlangıcının karşı tarafına), tonik postür (sıklıkla asimetrik bilateral), otomatizma (bipedal, el çırpma, vokalizasyon, gülme), superior frontal veya bifrontal EEG anormallikleri görülür.

Epilepsi ve miyoklonus

Gonzalo Alarcón

Prof. Dr. Semai BEK, Yrd. Doç. Dr. Özlem ÖNDER

Miyoklonusun genel özellikleri

Miyoklonus (miyokloni) sıklıkla antagonist kasların dahil olduğu kısa, ani ve istemsiz sıçrama hareketidir (Şekil 17.1). Heterojen bir etiyolojiye sahiptir. Normal kişilerde de görülebileceği gibi, epilepside (miyoklonik nöbetler) ve beyin sapı ve spinal kordu etkileyen kronik durumlarda da görülebilir. Ani kas kasılması ile olabileceği gibi (EMG’ de etkilenen kasta belirgin burstlerin görüldüğü pozitif miyoklonus) ekstremitelerin veya başın düşmesine neden olacak şekilde ani kas gevşemesi veya kasılmanın durması (EMG’ de etkilenen kaslarda kas aktivitesinin durması şeklinde görülen negatif miyoklonus) şeklinde de görülebilir. Kısa süreli olmaları nedeniyle hastalar ve hatta doktorlar tarafından dahi nöbet olarak tanımlanamayabilirler (eskiden epilepsinin bir parçası olarak da adlandırılıyordu). Dolayısıyla anamnez alırken detaylı olarak özellikle sabah yattıktan kalktığına olan sıçramalar şeklinde hedefe yönelik sorgulama yapılmadığı takdirde gözden kaçırılabilir ve aile tarafından beceriksizlik veya sakarlık olarak adlandırılabilir.

Epileptik miyoklonusun fizyolojik özellikleri

Miyoklonik nöbetler, EMG’ de etkilenen kas grubunda senkron değişiklikler ile birlikte olan ani kas kasılması şeklinde miyoklonilerdir. Pozitif miyoklonilerde EMG burstleri genellikle 10-100 msn sürelidir. Negatif miyoklonilerde ise EMG’ de görülen düzleşme 50-400 msn kadar sürer. Miyokloni ile ilişkili EEG değişiklikleri genellikle kayıt edilebilir veya EMG değişiklikleri zaman sabitli averajlama ile dışlanırsa EEG değişiklikleri belirgin hale gelebilir (geriye averajlama).

Ritmik miyoklonus

Tekrarlayıcı ritmik miyoklonus aşağıdaki durumlarda görülebilir:

- Epilepsia partialis continua: genellikle yüz ve unilateral eli içerecek şekilde, kortikal orijinli, saniyede 1-2 kez tekrar eden, sıklıkla günler veya haftalar süren fokal miyoklonik jerkler. Bkz. Bölüm 109.
- Angelman sendromu: miyokloni bilateral, ritmik, neredeyse sürekli veya burstler şeklinde gelir. Her jerk öncesinde EEG’ de 20-30 msn keskin aktivitesi görülür. Fokal başlayıp milisaniyeler içerisinde jeneralize olabilir ve bu da motor korteks etkilenmesini gösterir.
- Down sendromu: alın bölgesinin parmak vurularak uyarılması veya akustik bir uyarı ile.
- Tuberoskleroz: daha nadir.
- Otozomal dominant kortikal refleks miyoklonus ve epilepsi: birçok Japon ailede tanımlanmış, nadir görülen dominant geçiş gösteren, kortikal tremor, miyoklonik jerk ve tonik klonik nöbetler.

Negatif miyoklonus

Epileptik negatif miyoklonus, multifokal veya bilateral, EEG’ de kontralateral sentral bölgeden kayıtlanan keskin dalgalar veya dikenler ile zaman ilişkili, 50-400 msn süreli kas gevşemesi ile karakterizedir. Pozitif miyoklonusdan ayırt etmek klinik olarak kolay olmayabilir.

Asteriksiz; sık tekrarlayan 50-200 msn kas aktivitesi kesilmesi – EMG’ de sessizlik- ‘kanat çırpın (flapping)’ tremor olarak görülebilir. Bilateral veya multifokal asteriksiz metabolik ensefalopatide ve özellikle de hepatik ensefalopatide görülebilir. Hastadan kollarını ileriye doğru uzatması ve parmaklarını açması istenir, bileğe dorsifleksiyon yaptırılarak ‘flapping tremor’ olup olmadığına bakılır. Sensorimotor korteks, medial frontal korteks, internal kapsül, mesensefalon veya ventrolateral talamus lezyonlarında unilateral asteriks görülebilir.

Progresif miyoklonik epilepsi

J. Helen Cross
Doç. Dr. Abidin ERDAL

Progresif miyoklonik epilepsi (PME) sıklıkla öncesinde normal kişilerde görülen ancak genetik etiyoloji ve kötü prognoza sahip bir grup bozukluktur. Klinik prezentasyonlarında en önemli öğe miyoklonustur (Tablo 30.1). Miyoklonusun görülmesi stimulusa duyarlı segmental, aritmik ve asenkron, kasların jerkleri şeklindedir. Herhangi bir kas grubunu etkileyebilir. Epilepsisi olan hastalarda da stimulusa duyarlıdır ve belirgin olarak tonik-klonik ve absans nöbetler görülür. Altta yatan nedenle ilişkili olarak ilerleyici nörolojik kötüleşme de görülür. Bazıları gençlik yıllarında başlar ve erken dönemlerde idiyopatik jeneralize epilepsiye benzer. Ancak yine de ileri araştırmayı gerektirecek atipik özellikler bulunabilir.

Lafora cisimciği hastalığı

Bu hastalığın özelliği epilepsi, miyoklonus, demans ve Lafora cisimciklerinin olmasıdır. Bu cisimcikler nöron, kalp ve iskelet kası, karaciğer ve ter bezi kanal hücrelerinde periyodik asit Schiff-pozitif intrasellüler poliglukozan inklüzyon cisimcikleri olarak görünürler. Genel prezentasyon gençlik yaşlarında miyoklonus ve muhtemel status epileptikus epizodlarıdır. Daha erken yaşta oksipital nöbetle de başlayabilirler. Kognitif yıkım, dizatri ve ataksi erken görülür ve bir kez tanımlandığında hızla ilerler. Çoğu 10 yıl içerisinde ölür. En uygun tanı genellikle aksiller bölgeden, ter bezlerinin ekrin kanallarından alınan cilt biyopsisinin histolojik incelemesi ile konur.

Lafora cisimciği hastalığı otozomal resesif bir bozukluktur. Yaklaşık %80' e varan kısmı, esas olarak ribozomlar ile ilişkili dual-spesifite protein tirozin fosfataz olan laforini kodlayan

6q24' deki EPM2A genindeki mutasyon ile ilişkilidir. Bu enzim nöronların, sinaps ve dend-

ritlerin büyüme, gelişme ve sağkalımlarının her aşamasında etkindir. Disfonksiyonu sonucunda sitoplazmada Lafora inklüzyon cisimcikleri şeklinde görülen daha az dallanması olan çok uzun periferik zincir oluşumuna neden olur. Hastalığın kendisi için hali hazırda bilinen bir tedavi yöntemi yoktur. Tedavi aşağıda açıklanacağı üzere semptomatiktir.

Unverricht-Lundborg hastalığı

Bu hastalık ilk kez 1891' de Unverricht ve aynı zamanda 1903' de de Lundborg tarafından tanımlanmıştır. İlk başlangıç olarak idiyopatik jeneralize epilepsiyi (İJE) taklit etse de, başlangıç yaşı erken gençlik dönemidir. Diğer nöbet tipleri görülebilse de, hastaların yaklaşık yarısında başlangıç miyoklonilerleir. Hastalarda daha sonrasında ataksi, intansiyonel tremor ve dizatri gelişir. Demans çok yavaş gelişmesi nedeniyle zor fark edilebilir ve sağkalım çok değişkenlik göstermektedir. Klinik olarak miyoklonusu tetiklemek için tendona vurma, pasif eklem hareketleri, işitsel veya ışık uyaran kullanılabilir. Nöbetler özellikle de erken dönemlerde de juvenil miyoklonik epilepsiyi (JME) andırırçasına sabah uyanırken ortaya çıkar. Erken dönemde EEG' de zemin aktivitesi normal olabilir ve görülen belirgin fotosensitivite idiyopatik jeneralize epilepsi yanlış tanısını destekler nitelikte olabilir. Ancak sonrasında EEG anormal hale gelir ve hekimi alternatif tanı arayışlarına doğru yönlendirir. Bu grup hastada büyük potansiyellerin görülebildiği duyuşsal uyarılmış potansiyeller tarama testi olarak kullanılabilir.

Mevcut durum 21q 22.3' deki CSTB gen mutasyonu (önceleri EPM 1 olarak biliniyordu) sonucunda oluşur, bu gen sistein proteaz inhibitörü olan sis-

Akut semptomatik nöbetler

Gonzalo Alarcón

Doç. Dr. Abidin ERDAL

Epilepsi olmadan epileptik nöbetler

Birçok klinik durumda (intoksikasyon, ensefalit, metabolik bozukluklar vb) nöbetler hastalığın belirtirlerinden biridir. Çoğu olguda altta yatan hastalık tedavi edildiğinde nöbetler de remisyona girer. Bu durum altta yatan neden düzeltildiğinde gerilediği için ve nöbet geçirmeye sürekli eğilim olmadığı için epilepsi olarak tanımlanmaz. Bu durum epilepsi olarak adlandırılmasa da, görülen nöbetler epilepside görülen nöbetlerin aynısı olduğundan bu nöbetler 'epileptik nöbet' olarak adlandırılır.

Kutu 31.1. Eşanlamlılar

Aşağıdaki terimler denktir
Akut semptomatik nöbet
Reaktif nöbet
Provoke nöbet
Durum-ilişkili nöbet
'Gelegenheitsanfälle'

Akut semptomatik nöbetin özellikleri

Akut semptomatik nöbetler akut geçici durumlar ile ilişkili epileptik nöbetlerdir. Epilepsi sendromunun bir parçası olmamalarına rağmen epileptik nöbet gibidirler. Epilepsi olarak değerlendirilmemeleri gerekirken epidemiyolojik çalışmalarda çoğunlukla ve yanlışlıkla epilepsi olarak kabul edilmektedirler. Kısa bir süre epilepsi gibi tedavi gerektirebilirler, ancak çoğunlukla altta yatan nedenin ortadan kalkması sonucunda nöbetler de geçeceği için uzun süreli tedavi gerektirmezler. Eğer akut tabloda beyin hasarı oluştuysa daha sonradan epilepsi gelişebilir.

Prognoz genellikle altta yatan nedene bağlıdır. Örneğin:

- ensefalit ile ilişkili ise kötü prognoz ve mortalite görülür;
- ilaç yoksunluğuna bağlı ise iyi prognoz görülür.

Akut semptomatik nöbetler çok sıktır; yeni başlangıçlı nöbetlerin yaklaşık %20-40' ını oluştururlar. Nörolog tarafından görülmeyebilirler ve EEG incelemesi yapılmamış olabilir.

Akut semptomatik nöbetlerin nedenleri

Akut semptomatik nöbetlerin en sık nedenleri febril nöbetler (yaşa özgü), travmatik beyin hasarı, serebrovasküler hastalık, ilaç yoksunluğu ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarıdır.

Akut semptomatik nöbetlerin insidansı

- 39/100 000 hasta/yıl - Rochester çalışması (Annegers ve ark., 1995).
- 29/100 000 hasta/yıl - Fransız çalışması (Loiseau ve ark., 1990).
- Yeni nöbetlerin %21' i - İngiliz çalışması (Sander ve ark., 1990).
- Afebril nöbetlerin yaklaşık %40' ı.
- Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek risk.
- Yaşamın ilk yılında daha yüksek risk - metabolik, enfeksiyöz ve ensefalopatik nedenler.
- 35 yaşından sonra insidans progresif olarak artar.
- Serebrovasküler hastalıklar 65 yaş üstü hastaların %50' sinde görülen neden.

Akut semptomatik nöbetlerin kümülatif insidansı

80 yıllık yaşam süresi içerisinde akut semptomatik nöbet geçirme riski %3.6. Bu oran, erkeklerde (%5) kadınlara göre (%2.5) biraz daha yüksektir.

Akut semptomatik nöbetlerin prognozu

Akut semptomatik nöbetlerin prognozu altta yatan nedene bağlıdır. Bazı hastalıklar daha ağırdır ve mortalite oranları yüksektir. Aynı hastalığa rağmen nöbet geçirmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında nöbet geçiren hastalarda uzun dönemde epilepsi gelişme riski çok hafif daha yüksektir.

Kaynakça

Annegers JE, Hauser WA, Lee JR, *et al.* Acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1995;36:327-33.

Loiseau J, Loiseau P, Guyot M, *et al.* Survey of seizure disorders in the French southwest. 1. incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia* 1990;31:391-6.

Sander JWAS, Hart YM, Johnson AL, *et al.* National general practice study of epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990;336:1267-71.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Akut semptomatik nöbet konusunun ve epidemiyolojisinin anlaşılması.
- (2) Akut semptomatik nöbet terminolojisinin anlaşılması.
- (3) Akut semptomatik nöbet ile ilişkili durumların bilinmesi.
- (4) Akut semptomatik nöbetlerin prognostik önemlerinin anlaşılması.

Yenidoğan ve çocuklarda EEG

Sushma Goyal
Doç. Dr. Abidin ERDAL

Tanımlar

GY = gestasyonel yaş, son menstrüel dönemin ilk gününden itibaren tamamlanmış hafta ve günlerin sayısı.

DGY = düzeltilmiş gestasyonel yaş, GY + post-partum hafta sayısı.

Term (miadında) = 37 – 42 hafta arası yenidoğan.
Preterm = 37 haftadan az GY.

Diskontinü = değişken sürede hipoaktivite (<10 (iV) durumu. Bu patern pretermelerde normal ancak term bebek EEG' sinde anormaldir.

İnter-burst interval = hipoaktivite süresi. Preterm için normal ancak term için anormal.

HİE = hipoksik iskemik ensefalopati. Doğumdan hemen sonra nefes almaya başlayamamak veya sürdürememek. Santral sinir sisteminin hipoksik iskemik hasarı ile ilişkilidir ki klinik belirtileri HİE olarak adlandırılır. APA (Amerikan Pediatri Akademisi)' ye ve AOJK (Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Akademisi)' ya göre aşağıdaki tüm kriterler olmalıdır:

- (1) Kord kanında belirgin metabolik veya mikst tip asidoz (pH < 7.00).
- (2) 5 dakikadan uzun süre Apgar skorunun 0-3 arasında olması.
- (3) Yenidoğanda nörolojik sekel (ör: nöbet, koma, hipotoni).
- (4) Multipl organ hasarı.

Normal yenidoğan EEG' si

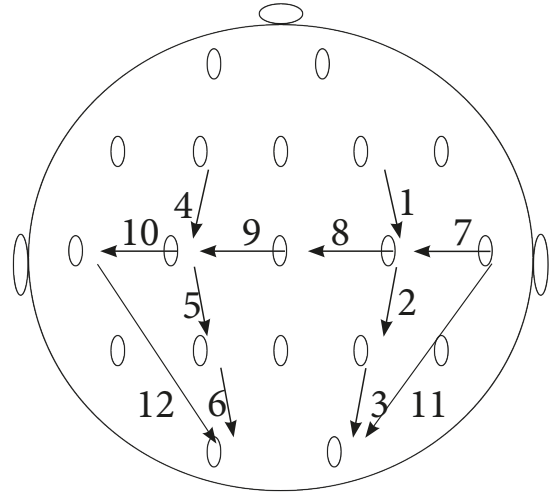
Yenidoğan EEG' si matürasyon süresi içerisinde haftadan haftaya değişiklik gösterir. Yenidoğan EEG' si terminolojisi büyük oranda Baudelouque ekibinin çalışmalarına dayanmaktadır ve EEG'

nin prematür ve miadındaki yenidoğanlarda gelişimsel özelliklerini tanımlamak için Fransız terminolojisi kabul görmüştür.

Kutu 32.1. Yenidoğan EEG' sini etkileyen faktörler

- DGY
- Uyanıklık durumu
 - Uyanık
 - Uyku (AU – aktive edilmiş uyku, veya SU – sessiz uyku)
- ilaç
- Çevre

Montaj: Term bebek/yaş için normal ölçü – tam montaj – yaşı için küçük bebek veya preterm - F4-C4; C4-P4; P4-O2; F3-C3; C3-P3; P3-O1 T4-C4; C4-Cz; Cz-C3; C3-T3 şematik neonatal montaja bkz.



Şekil 32.1. Normal yenidoğan montajı.

Teknik

Yenidoğan EEG' sini kayıtlamak, çevrenin sürekli artefakta neden olması ve bebeğin başının küçük olduğu için daha az sayıda elektrot kullanılması nedeniyle zordur (Şekil 32.1).

Kaynakça

- Gibbs FA, Gibbs EL. *Atlas of Electroencephalography. Normal Controls*. Vol1.Cambridge, MA: Addison Wesley;1950.
- Jeavons PM, Bower BD. Infantile spasms. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds), *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 15, *The Epilepsies*. pp.219-34.Amsterdam: North Holland; 1974.
- Lamblin MD. EEG in premature and full-term infants: Developmental features and glossary. *Clin Neurophysiol* 1999;29:123-224.
- Menache CC. Prognostic value of neonatal discontinuous EEG. *Pediatr Neural*, 2002;27:93-101.
- Panayiotopoulos C. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. 2nd edn.London:Springer;2007.
- Pressler RM. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 2001;112:31-7.
- Roger J, Bureau M, Dravet C, et al. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 3rd edn.London: John Libbey;2002.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Normal yenidoğan EEG' sinin ne olduğunu anlaşılması.
- (2) Aşağıdaki durumlarda tanıda EEG' nin öneminin anlaşılması
 - yenidoğan HIE
 - yenidoğan nöbetleri
- (3) Aşağıdaki durumlarda tanıda EEG' nin öneminin anlaşılması
 - süt çocuğu ve erken çocukluk çağıının epilepsi sendromları
 - çocukluk çağı ve ergenlikte epilepsi sendromları.

EEG'nin epilepsi haricinde kullanımı

Bidi Evans
Doç. Dr. Abidin ERDAL

Beyin hastalıkları

EEG merkezi sinir sistemini inceleyen ilk tetkiklerden birisidir ve başlangıçta birçok nörolojik durumda kullanılmıştır. Önceki çalışma alanlarının birçoğu artık kullanılmasa da hala önemini koruyan hatta bazıları için temel epilepsi harici durumlar vardır. Bu durumların bazıları epilepsiye benzer, bazılarında epilepside görülen EEG değişiklikleri görülür, bazılarında ise her ikisi de bulunur. Burada epilepsi haricinde EEG anormalliklerinin görülebildiği diğer durumlar 5 grup altında özetlenmiştir.

Demans

Demansta sıklıkla normal zemin aktivitesinin kaybı ve yavaş aktivitede artış olacak şekilde EEG anormallikleri görülür. Özellikle de Alzheimer hastalığında normal alfa ritmi (8-13Hz) teta veya delta bandında 1 Hz'e kadar düşük frekansta dalga ile yer değiştirir. Vaskülo-dejeneratif demansta da yavaş dalga aktivitesi bulunur ancak genellikle arada normal aktivitenin bulunduğu bir veya daha fazla alana sınırlıdır. Creutzfeldt-Jakob hastalığında (CJH) ise görülen formlar spesifik ve tanı için önem taşır (Şekil33.1).. Trasede tekrarlayıcı 1 Hz jeneralize yüksek amplitüdlü bifazik ve uzun süreli keskin dalgalar görülür. CJH' de miyoklonus siktir ancak 1 Hz keskin dalgalar ile ilişkisizdir. Miyoklonik jerk sırasında başka jeneralize epileptiform anormali görülebilir veya hiç EEG değişikliği olmayabilir. Yeni varyant CJH (YVCJH) klinik olarak CJH' ye benzer ancak daha genç yaşta görülür. YVCJH bovin spongiform ensefalopati ile enfekte sığır eti yenmesi ile oluşur ve CJH' de görülen 1 Hz keskin dalga aktivitesi

görülmez ancak EEG' de yaygın yavaş ve bozuk kontürlü keskin dalgalar vardır.

Demansta pratikte EEG' nin en önemli fonksiyonu demans ile EEG' nin ilaç etkisi haricinde normal olarak görüleceği diğer psikiyatrik durumların ayırımında kullanımıdır.

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları

Ensefalitte belirgin EEG anormallikleri bulunur. Akut viral ensefalitte zemin aktivitesi yavaş ve 1-4 Hz yüksek voltajlı yavaş dalga boşalmaları görülür. Sıklıkla herpes simpleks virus ile ilişkili olan lokalize nekrotizan ensefalitte ise tablo farklıdır. Periyodik lateralize epileptiform deşarjlar (PLED) olarak bilinen çok yüksek voltajlı keskin yavaş dalgalar frontal ve temporal bölgelerde görülür. Bu tipik EEG' nin tanısal önemi vardır (Şekil33.2).

Diğer bir ensefalit tipi olan subakut sklerozan panensefalit (SSPE) ise diğerlerinden farklıdır. Ergenlik döneminde demans ile görülen merkezi sinir sisteminde latent kızamık virusu ile oluşur. Hastada tipik olarak EEG' de periyodik yavaş dalga ile birlikte olan tekrarlayıcı hareketler olur. Sonrasında EEG zemini neredeyse düz hale gelir. Bu tedavi edilemeyen kötü hastalık Birleşik Krallık' ta neredeyse görülmemektedir ancak kızamık virus aşılmasının aksatılması sonucunda kaçınılmaz olarak görülecektir (Şekil33.3).

Ensefalopati

Ensefalopati hipo veya hipernatremi veya üremi dahil birçok sistemik metabolik durum sonucunda ortaya çıkabilir. EEG' de jeneralize olarak artmış

Epilepside uyarılmış potansiyeller

Graham E. Holder
Doç. Dr. Abidin ERDAL

Özet

Epilepsi hastalarının direkt yönetiminde uyarılmış potansiyellerin (UP) yeri çok azdır. Ancak yine de objektif olarak fonksiyon bozukluğunu gösterebildiği ve semptomların yokluğunda disfonksiyonu gösterebildiği için, epilepsinin altta yatan bir hastalığın bulgusu olduğu durumlarda esas hastalığın özelliklerini anlamak açısından önemli tanısal role sahip olabilir.

Giriş

Uyarılmış potansiyel (UP) dış uyarana karşı oluşan bir elektrik sinyalidir. Kortikal UP amplitüdlere zemin gürültüsüne (EEG) göre çok düşük olduğu için, zemindeki EEG kaydından UP' nin çıkarılabilmesi için sinyal avarajlama kullanılır. Kullanılan duyuşal modaliteler görsel, işitsel veya duyuşal olabilir. Uyarılmış potansiyel kayıt teknik ve özellikleri bu bölümün dışında olup ilgilenenler daha fazla bilgi için standart bilgiye ulaşabilir (ör.Binnieve ark.,2004).Burada epilepsi hastalarında gerekirse hangi tip UP kullanılmalı bilgisi tartışılacaktır.

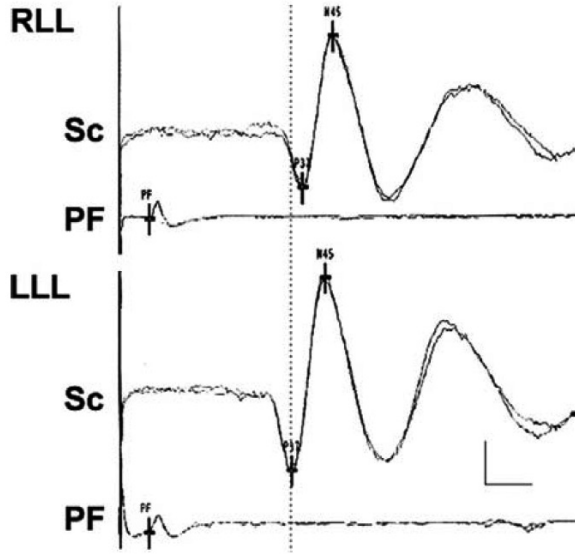
Vizüel uyarılmış potansiyel (VUP) ve elektroretinografin (ERG) temel özellikleri

VUP kaydının yapılması, özellikle de optik sinir ve kiazmayı içerecek şekilde, gözden beyne bilgi iletimini sağlayan intrakraniyal ana yolların ve primer görme merkezinin değerlendirilmesini sağlar. Yüzeysel elektrotlar oksipital alana ağınelikle O1 ve O2 elektrotlara yerleştirilirler ve kaynak olarak da Fz elektrodu kullanılır. Sonrasında

hasta tekrarlayan görsel uyarıya bakar, zaman ilişkili avarajlama yapılarak VUP' lar yüksek amplitüdlü zemin aktivitesinden ayıklanır. Görme sisteminin değerlendirmesinde kullanılan testlere ait kılavuzlar başka yerlerde yayınlanmıştır (Holder ve ark., 2010).

Tanısal amaçlı olarak kullanılan en sık uyarım beyaz karelerin siyaha ve aynı zamanda siyah karelerin beyaza döndüğü, uyarının ışık şiddetinin hiç değişmediği, dalga formu şekil – boyut ve zamanlama açısından (interoküler ve interhemisferik) normal popülasyonda belirgin değişiklik göstermeyen “pattern reversal” olarak adlandırılan uyarıdır. Normal VUP pattern reversalda dama tahtası görüntüsü saniyede iki kez renk değiştirir (saniyede iki dönüşüm veya 1 Hz) ve P100 yani yaklaşık 100 sn de elde edilen pozitif dalga ile öncesinde ve sonrasında iki negatif N75 ve N135 dalga elde edilir (Şekil34.1). Hasta orta noktaya bakar, ışık şiddeti değişmek sizin kontrast değişir ve dolayısıyla VUP' da elde edilen sinyaller daha çok makula veya sentral retinadan gelir. Her göz ayrı ayrı test edilir. Bu yöntemle her iki göz birbirine kıyasla ve hatta her hemisferin birbirine kıyasla fonksiyonu değerlendirilmiş olur. İnterhemisferik karşılaştırma biraz daha komplikedir (Holder ve ark.,2010). Pupiller dilatasyon kullanılmaz.

Buna ilaveten yaygın flaş uyarı ile kayıt yapılabilir. Bu tip uyarım tarihsel olarak ilk kullanılan yöntemdir ancak normal popülasyona göre şekil, boyut ve zamanlamada farklılıklar olması nedeniyle tanısal değeri sınırlıdır. Ancak aynı hastada değişkenliği çok azdır dolayısıyla bir hastada gözler arası veya hemisferler arası farkın anlaşılması için kullanılabilir.



Şekil34.4. MS'li bir hastada alt ekstremitte DUP kaydı. Bilekten lateral popliteal sinir uyarımı ile gecikmiş DUP yanıtı. SAE: sağ alt ekstremitte, SoAE: sol alt ekstremitte, S: sağlı deri, PF: popliteal fossa, Kalibrasyon 10ms,2 µVsaçlı deri için, 10ms,5 µVPP kaydı için

için ise vertekse yerleştirilir. Afferent döngüleri değerlendirebilmek için ilave elektrotlar Erb noktasına, C6/7' ye, her zaman etkin olmasa da popliteal fossaya eklenebilir. Uyarım genellikle 3 Hz olarak 300-500 tekrarda verilir. Klinik örnek Şekil34.4' de verilmiştir.

Epilepside DUP' un rolü

Aynı VUP ve İUP olduğu gibi DUP da demyelinizan hastalık tanısında kullanılan testlerdir. Uzunmuş santral iletim zamanı, klinik belirti olmasa da, duyuşal yolları etkileyen demyelinizasyonu gösterir. Üst ekstremitte DUP daha fazla lokalizan değere sahiptir ve lezyonu kord, brakial plexus veya dorsal kök ganglion distaline götürebilir ancak alt ekstremitte DUP lokalizasyon açısından non-spesifiktir. Şekil34.4 de örnek verilmiştir.

Miyoklonik epilepside de DUP fikir verici olabilir. 'dev' DUP ilk kez Halliday tarafından 1967 yılında tanımlanmıştır. N19 a kadar erken komponentler normalken geç komponentleri normal üstü olarak tanımlamıştır. Hastalığın ağırlığı ile bu bulguların ilişkili olduğu düşünülmüştür. Sonraki çalışmalar (Shibasaki ve ark., 1978,1985) lipidozlarda, CJH' de ve posthipoksik myoklonide

de dev DUP görüldüğünü ancak mesensefalik infarkt ve esansiyel miyoklonusta görülmeyişini belirtmişlerdir.

İntraoperatif kortikal kayıt için duyu korteksinin lokalize edilmesi konusunda da DUP faydalı olabilir (ör Wood ve ark.,1988). DUP ile sensorimotor korteksin belirlenmesi sonucunda epileptik odağın duyuşal ve motor defisit minimuma indirilerek rezekt edilmesi imkanı sağlanmış ve özellikle frontal veya parietal intraktabl fokal epilepsilerde bu daha önemli hale gelmiştir.

Sonuç

Uyarılmış potansiyel kayıtlama epilepsi hastalarının yönetiminde çok az katkı sağlar fakat epilepsi bir bulgu olduğunda altta yatan hastalığın ortaya konmasında faydalıdır.

Kaynakça

- Audo I, Robson AG, Holder GE, Moore AT. The negative ERG: clinical phenotypes and disease mechanisms of inner retinal dysfunction. *Surv Ophthalmol* 2008;53:16-40.
- Besch D, Kurtenbach A, Apfelstedt-Sylla E, et al. Visual field constriction and electrophysiological changes associated with vigabatrin. *Doc Ophthalmol* 2002;104:151-70.
- Binnie CD, Cooper R, Mauguire F, et al (eds). *Clinical Neurophysiology*, vol. 1, pp. 381-401. Revised and enlarged edn. Amsterdam: Elsevier; 2004.
- Collins J, Holder GE, Herbert H, Adams GG. Batten disease: features to facilitate early diagnosis. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1119-24.
- Halliday AM. The electrophysiological study of myoclonus in man. *Brain* 1967;90:241-84.
- Halliday AM, Mc Donald WI, Mushin J. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet* 1972;1:982-5.
- Halliday AM, Mc Donald WI, Mushin J. Visual evoked response in the diagnosis of multiple sclerosis. *Br Med J* 1973;4:661-4.
- Holder GE. Multiple sclerosis. In Heckenlively JR, Arden GB, eds. *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*, pp. 797-805. St. Louis: Mosby Year Book; 1991.
- Holder GE. The pattern electroretinogram and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog Ret Eye Res* 2001;20:531-61.
- Holder GE, Celesia GG, Miyake Y, Tobimatsu S, Weleber RG. International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clin Neurophysiol* 2010;121:1393-409.
- Renner AB, Kellner U, Cropp E, Foerster MH. Dysfunction of transmission in the inner retina: incidence and

clinical causes of negative electroretinogram. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1467-73.

Rodin E, Chayasirisobhon S, Klutke G. Brainstem auditory evoked potential recording in patients with epilepsy. *Clin Electroencephalogr* 1982;13:154-61.

Shibasaki H, Yamashita Y, Kuroiwa Y. Electroencephalographic studies myoclonus. *Brain* 1978;101:447-60.

Shibasaki H, Yamashita Y, Neshige R, Tobimatsu S, Fukui R. Pathogenesis of giant somatosensory evoked potentials in progressive myoclonic epilepsy. *Brain* 1985;108:225-40.

Weleber RG, Gupta N, Trzupek *et al.* Electroretinographic and clinicopathologic correlations of retina dysfunction in infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab* 2004;83:128-37.

Wood CW, Spencer DD, Allison T, *et al.* Localization of human sensorimotor cortex during surgery by cortical surface recording of somatosensory evoked potentials. *J Neurosurg* 1988;68:99-111.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Elektoretinogram (ERG) ve uyarılmış potansiyeller (UP) konusunu anlamak.
- (2) UP ve ERG kayıtlamanın nasıl yapıldığı konusunda genel bilgi almak.
- (3) Epilepsi hastalarının yönetiminde UP' nin rolünü anlamak.
- (4) Epilepsi ile ortaya çıkan altta yatan hastalığın tanısında UP' nin tanıya nasıl katkıda bulunduğunu anlamak.
- (5) İlişkili ERG ve UP anormalliklerini tanımak.

Nörogörüntüleme ve ilişkili anatomik belirteçlere giriş

Gonzalo Alarcon ve Jozef M. Jarosz
Doç. Dr. Abidin ERDAL

Nörogörüntüleme yaşayan beyinde artan bir doğruluk oranı ile klinisyen ve araştırmacıların incelemesine izin veren ve hızla gelişen bir alandır. Kesitsel görüntüleme (bilgisayarlı tomografi veya BT, magnetik rezonans görüntüleme veya MRG), radyografik teknikler (anjiyografi, kafa grafileri), nükleer tıp (pozitron emisyon tomografi veya PET, tek pozitron emisyon kompüterize tomografi veya SPECT) ve ultrasound gibi birçok modalite bulunur. Her bir teknik için, görüntünün neye benzediğini, anatomik yapıların tanımlanmasını, patolojik lezyonların neye benzediğini, endikasyonları ve risklerini bilmemiz gerekir.

Her görüntüleme yönteminin kendine özgü özellikleri, avantaj ve dezavantajları vardır (bkz. Tablo 36.1). Örneğin kemik, kalsifikasyon ve taze kan BT’de parlak, ödem ve ventriküller ise siyah görünür. BT çabuk uygulanabilir, hasta uyumu daha kolaydır ve çoğu hastanede vardır. Ancak BT’de iyonize radyasyon kullanılır ki orta derecede doku kontrastı elde edilir.

Klinik olarak en ilişkili teknik şu anda MRG olarak görünmektedir, iyonize radyasyon gerekmez, BT’ye göre doku ayrımını daha net yapar ve patolojiye daha duyarlıdır. Ancak BT’ye göre MRG daha uzun sürede çekilir, hasta uyumu zordur (klostrofobi veya hastanın monitörize edilememesi gibi), güçlü bir manyetik alan kullanır (pacemaker, anevrizma klipleri ve monitor elektrotları olan hastalarda kontrendike) ve her hastanede yoktur.



Şekil35.1. Aksial T2-ağırlıklı görüntü. (1) Sağ göz; (2) temporal lob; (3) pons; (4) oksipital lob; (5) serebellum; (6) hipokampus; (7) unkus; (8) temporal pol

Uzman olmayan birisi için MRG değerlendirmek güç olabilir çünkü anatomik yapılar tüm zenginliği ile görülür. Şekil35.1’den 35.4’e kadar epilepsi açısından değerlendirilen hastalarda bazı normal anatomik yapılar görülmektedir.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Nörogörüntüleme ile epileptoloji ilişkisinin anlaşılması.
- (2) Değişik görüntüleme modaliteleri, özellikle de BT ve MR arasındaki farkların anlaşılması.
- (3) Kesitsel beyin görüntülerinde temel anatomik yapıların tanınması.

Epilepsi değerlendirilmesinde yapısal görüntülemenin rolü

Gonzalo Alarcon, Antonio Valentin, Richard P. Selway ve Jozef M. Jarosz
Doç. Dr. Abidin ERDAL

Yapısal beyin görüntülemesindeki gelişmeler, özellikle de manyetik rezonans görüntüleme (MRG) semptomatik epilepsi hastalarının değerlendirilmesinde en önemli gelişmedir. İdiyopatik epilepsi hastalarında yapısal nörogörüntülemenin normal olması beklenir. Epilepsi hastalarının yaklaşık %30'u da idiyopatik epilepsi olduğuna göre toplamda epilepsi hastaları için her iki yöntemin de avantaj ve dezavantajları vardır (Tablo 36.1) ancak MRG'de çözünürlük daha iyi olduğu için tercih nedenidir. akut nörolojik hasarlanmada (kafa travması, intrakraniyal kanama veya ensefalit) MRG olmadığı takdirde BT kabul edilebilir. Çok iyi doku ayrımı orta derecede doku ayrımı ideal olarak epilepsi tanısı alan tüm hastalarda, kesin idiyopatik epilepsi olduğuna dair elektrotanısalsal bulgu yoksa (fokal veya jeneralize) 4 hafta içerisinde yapısal beyin MRG yapılmalıdır. İntrakraniyal klip veya implante metal olması halinde, metaller MRG sırasında ısınma yapacakları ve hatta manyetik metaller (demir ve kısmen çelik içerenler) baş içinde oynayabilecekleri için MRG kontrendikedir. Kalp pili de MRG için kontrendikasyon oluşturmaktadır.

MRG kontrendike olduğu durumlarda BT kullanılmalıdır. Ayrıca MRG uzun çekim olduğunda sedasyon gerekebileceği için kısa olması nedeniyle küçük çocuklarda BT tercih edilebilir.

MRG teknolojisi halen hızlı gelişme göstermektedir. MRG yorumlama doğru MR yönteminin tanımlanması ve optimizasyonu ile başlar.

Tablo 36.1. Epilepsi için MRG veya BT

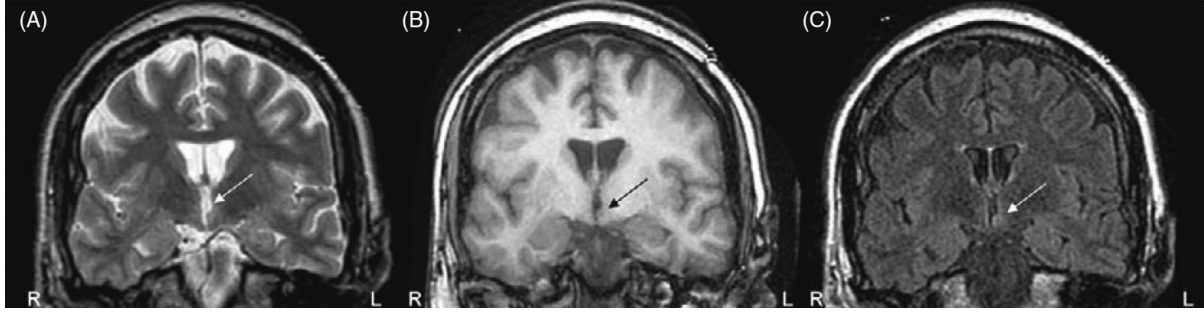
MRG	BT
Ulaşılabilirlik	Çok yaygın 24 saat/gün, 7 gün/hafta
korkutucu	daha az korkutucu
20 dk	5 dk
İyonizan değil	İyonizan radyasyon
çok düzlemli	Yalnızca ekselel (çok modern olanlar hariç) tarayıcılar
Mükemmel doku kontrastı	Orta doku kontrastı

Epilepside çekilmesi gereken MRG en az 1.5 tesla (yeni sistemler 3 tesla olmasına rağmen) ile çekilmelidir ve iki düzlemde ortogonal görüntü alınmalıdır:

- koronal T2-ağırlıklı görüntüler,
- üç boyutlu T1 ağırlıklı görüntüler (1,5 mm veya daha ince kesitler) ve
- FLAIR görüntüler (2 yaşından sonra yararlı).

Doğru kesit oryantasyonu da önemlidir. Epilepside koronal kesitler temporal boynuza dik, aksial kesitler ise anterior posterior kommissürel fissüre paralel olmalıdır.

Görüntülerin klinik değerlendirmesi güç olabilir ve multidisipliner yaklaşım gerekebilir.



Şekil36.24. Hipotalamik hamartom (ok).

Şekil36.1den36.24a kadar MRG de tespit edilen yapısal anormalliklere örnek verilmiştir. Aşağıda okunması önerilenler bölümünden detaylı bilgilere ulaşılabilir.

Sonuç

MRG epilepsi hastalarında ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemidir. Birçok patolojik durum olması nedeniyle bunlarında sıklıkla silik olması nedeniyle görüntüleme ihtiyacı optimize edilmiştir. Birleşik Krallık' ta en sık görülen bulgu hipokampal skleroz ve fokal kortikal displazidir.

Okunması Tavsiye Edilenler

The role of neuroimaging. In Alarcón G, Nashef Cross H, Nightingale J, Richardson S, eds. *Epilepsy*, pp. 166-84. *Oxford Specialist Handbooks in Neurology*. Oxford: Oxford University Press; 2009.

Kuzniecky RI, Jackson GD. *Magnetic Resonance in Epilepsy*. 2nd edn. New York: Raven Press; 2005.

Sartor K, Haehnel S, Kress B. *Brain Imaging*, New York: Thieme; 2008.

Öğrenim Hedefleri

- (1) BT ve MRG' nin temel endikasyonlarını anlamak
- (2) Temel MR sekanslarını anlamak.
- (3) MRG' de net patolojileri tanımlayabilmek.

Epilepside nöroradyolojik tetkik endikasyonları

Mark P. Richardson
Doç. Dr. Abidin ERDAL

Epilepside nörogörüntüleme uzun bir hikayeye sahiptir ve 1970 lerde BT ile başlayıp sonrasında hızla gelişerek PET, SPECT ve MRG ile devam etmiştir. Birçok sebepten dolayı nörogörüntüleme istenebilir: (1) yeni tanı almış epilepside ve ayrıca yetersiz irdelenmiş kronik epilepside altta yatan etiyolojiyi ortaya koyma; (2) AEİ yanıtızlığını veya nöbet kontrolündeki beklenmedik kötüleşmeye neden olabilecek faktörleri ortaya koymak ve (3) epilepsi cerrahisi öncesinde detaylı incelemenin bir parçası olarak.

ILAE Nörogörüntüleme Komisyonu epilepside kullanılacak nörogörüntüleme teknikleri için 1997 yılında geniş bir kılavuz yayınladı (ILAE Nörogörüntüleme komisyonu, 1997). Spesifik acil durumlar veya MR kontrendike olduğu durumlar haricinde MRG ilk seçenektir (BT' ye göre). İJE tanısı olanlar haricinde aşağıdaki durumda bulunan tüm epilepsi hastalarında nörogörüntüleme yapılmalıdır:

- her yaşta klinik öykü veya EEG' de fokal başlangıçlı nöbet
- yaşamın erken yılları veya erişkinde başlayan sınıflandırılmayan veya jeneralize nöbetler
- nörolojik veya nöropsikiyatrik muayenede kalıcı fokal defisit lehine bulgu olması
- ilk basamak ilaçla nöbetleri kontrol altına almakta güçlük
- altta yatan ilerleyici bir lezyon olduğunu düşündüren antiepileptik ilaçlar ile nöbet kontrolünün kaybedilmesi veya nöbet paterninde değişiklik olması.

Yakın zamanda Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Başarı Enstitüsü epilepsi yönetimi hakkında kapsamlı ve kanıta dayalı bir rehber yayınladı

(Stokes ve ark.,2004). Epilepside MRG ile ilgili tecrübeler artmış olmasına rağmen öneriler benzer nitelikteydi. Özet olarak; MRG tercih edilen tetkik olmalı ve nörogörüntülemenin amacı epilepsinin altında yatan nedeni tanımlamaya yönelik olmalıdır. Özellikle de 2 yaşından küçüklerde ve erişkin yaşta epilepsisi başlayanlardan fokal başlangıçlı olduğuna dair öykü, muayene ve EEG bulgusu olanlarda (selim fokal epilepsi sendromuna dair kesin kanıt olmayanlarda) ve ilk basamak antiepileptiklere yanıt alınamıyorsa MRG daha da önem kazanmaktadır. Bazı durumlarda nöbetlere neden olabilecek lezyon hızla ilerleme gösteriyor ve potansiyel olarak ölümcül ise MRG inceleme ertelenmemelidir. Bu kılavuza göre idiyopatik jeneralize epilepsi tanısı kesin ise nörogörüntülemenin gerekmebileceği belirtilmiştir. MRG' ye ulaşılamayan veya kontrendike olduğu durumlarda, çocuklarda anestezi yapılması gerekmeyen durumlarda (MRG' de anestezi gerekir) ve akut nörolojik lezyon veya hastalık olan durumlarda BT kullanılmalıdır.

Yeni başlayan nöbetler

Nöbetleri yeni başlayan bir hastada ortaya çıkan nöbetlerin akut semptomatik bir nöbet mi olduğu veya bir epilepsi sendromunun başlangıcı mı olduğu konusu açık değildir. Hatta hemen bir epilepsi sendromuna dahil etmek de zordur. Öğretici olan yaklaşım nöbetleri yeni başlayan her hastaya, başlangıcın tipik selim fokal epilepsi veya İJE (yaş ilişkili tüm sendromların değerlendirilmesi ile) olduğundan emin değilsek, nörogörüntüleme planlanmasıdır. Spesifik bir kontrendikasyon yoksa seçilecek görüntüleme yöntemi MRG' dir. Akut

Kaynakça

- ILAE Neuroimaging Commission. ILAE Neuroimaging Commission recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(Suppl 10):1-2.
- Pohlmann-Eden B, Newton M. First seizure: EEG and neuroimaging following an epileptic seizure. *Epilepsia* 2008;49(Suppl 1):19-25.
- Stokes T, Shaw EJ, Juarez-Garcia A, Camosso-Stefinovic J, Baker R. *Clinical Guidelines and Evidence Review for the Epilepsies: Diagnosis and Management in Adults and Children in Primary and Secondary Care*. London: Royal College of General Practitioners; 2004.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Epilepside görüntüleme yöntemlerinin kılavuzlar dahilinde özelliklerine hakim olmak.
- (2) Yeni başlangıçlı epilepside görüntüleme endikasyonlarını anlamak.

- (3) Kronik epilepside görüntüleme endikasyonlarını anlamak.
- (4) Diğer görüntüleme yöntemlerindeki endikasyonları anlamak.

Sorular

- (1) Epilepsi değerlendirilmesinde nörogörüntüleme yapılan üç durum anlatınız.
- (2) NICA (2004) ve ILAE (1997) görüntüleme kılavuzları arasında ne farklılık vardır?
- (3) Yeni başlayan epilepside görüntüleme endikasyonu nedir?
- (4) Kronik epilepside görüntüleme endikasyonu nedir?
- (5) Hangi durumlarda BT yerine MR tercih edilmelidir?

Volumetrik MRG ve MR spektroskopisi

Andrew Simmons

Doç. Dr. Mehmet Tayfun KAŞIKCI, Uzm. Dr. Melik GÜRSOY

Manyetik rezonans görüntüleme ve spektroskopisi

Nükleer manyetik rezonans (NMR) ilk kez 60 yıl önce Bloch ve Purcell tarafından manyetik alana yerleştirilen belirli çekirdeklerin radyofrekans aralığında nasıl enerji absorbe ettikleri ve yine relaksasyon durumunda nasıl enerjiyi geri saldıklarının gösterilmesi ile açıklanmıştır (Bloch ve ark., 1946; Purcell ve ark., 1946). Bu olay o zamandan itibaren medikal görüntülemede devrim yaratmış ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve MR spektroskopisi (MRS) kullanıma girmiştir. MRG’de vücudun kesitleri ile radyasyon olmaksızın net görüntü alınır, MRS’de ise invazif olmayan bir yöntemle seçili bölge hakkında kimyasal bilgi elde edilir. Bu bölümde bu iki tekniğin temel prensipleri anlatılacaktır.

Nükleer manyetik rezonansın temel prensipleri

Nükleer spin

Atom numaralı veya kütleli atomik çekirdek ‘dönme’ özelliği gösterir. Bu pozitif yüklü dönme elektromanyetik kuralları gereği manyetik bir moment oluşturur ve küçük bir mıknatıs gibi olur. Hidrojen, H1 tek protonu ile MRG ve MRS’ en sık kullanılan çekirdektir.

Manyetik alanda hidrojen çekirdeği

Manyetik alanın yokluğunda hidrojen atom çekirdeği dönmeleri rastgeledir (Şekil 38.1A). Manyetik bir alana konduğunda ise çekirdekler manyetik alandan etkilenir. Kuantum mekaniğinden bildiğimize göre bir proton yalnızca paralel veya

antiparalel iki pozisyonunda yalnızca birinde stabil olabilir, Bunlar sırasıyla düşük ve yüksek enerji durumlarını gösterir. Manyetik alana paralel dizilen çekirdekler net bir manyetik ivme oluştururlar (Şekil 38.1B).

Devinim

Bir manyetik alana yerleştirildiğinde her bir H atomu alan içerisinde tam sıraya girmez. Hatta BO etkisi ile kendi etrafında dönerken hafifçe bir titreşim hareketi yapar. Buna devinim denir ve bir topaç hareketine benzer (Şekil 38.1C). Çekirdeğin bu hareket frekansı Larmor denklemine göre, $\omega = \gamma B_0$, ω devinim frekansı, B_0 manyetik alan gücüne yjiromanyetik oran, γ çekirdek için verilen bir sabit.

Eksitasyon ve rezonans

Çekirdek, devinim frekansında ve hastaya yakın bir sarmala dik şeklinde verilen radyofrekans puls ile rezonansa geçer. Bu olaya bazı çekirdeklerin enerji absorbe etmesi nedeniyle eksitasyon adı verilir ve bu onların düşük enerjili konumdan manyetizmaya göre tekrar oriyente oldukları yüksek enerjili hale geçmelerini sağlar.

Relaksasyon ve MR sinyalinin tespiti

Manyetik alandaki devinim sarmalda voltaj değişikliğine neden olur ki bu da MR sinyali olarak tespit edilir. Sinyal frekansı Larmor denkleminde elde edilen frekanstır. Eksitasyon pulsu kesildiğinde ise manyetizasyon enerji kaybederek dış manyetizmanın etkisinde yine hizaya girerler. Eksite protonlar eski denge konumlarına iki şekilde dönerler. Birincisi çekirdekteki enerjiyi dışarı veya kafese vererek enerji formunda değişiklik yaparak.

tol(mi),N-asetil aspartat (NAA),kolin(Cho),vekreain/fosfokreatin (Cr/PCr).Pikin altındaki alan bu nörokimyasalın bulunduğu miktarı gösterir.

NAA nöronal yoğunluk vefonksiyonu göstermektedir ve hem frontal lob hem de temporal lob epilepsisinde lateralizasyona yardımcı olabilir. MRS aynı zamanda GABA ve laktat çalışması için de kullanılabilir.

MRS yaygın olmamakla birlikte bazı hastanelerde klinik olarak kullanılmaktadır. NAA temporal lob epilepsisinde lateralizasyonda kullanıldığı için en az diğer metodlar kadar faydalıdır. Ancak bu yeterli MRS bilgisi ve sağ ve sol taraftan rutin olarak iyi kalitede kayıtlamayı gerektirir.

Kaynakça

- Bloch F, Hanson WW, Packard M. Nuclear induction. *Phys Rev* 1946;69:127.
- LLauterbur P. Image formation by induced local interaction; examples employing magnetic resonance. *Nature* 1973;242:192.
- Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 1946;69:37-8.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Volümetrik MRG ve MR spektroskopinin temel prensipleri, klinik endikasyonları ve yorumlanmasını anlamak.

Epilepside fonksiyonel MRG

Mark P. Richardson

Doç. Dr. Mehmet Tayfun KAŞIKCI, Uzm. Dr. Melik GÜRSOY

Giriş

Son yıllarda fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) özellikle fokal epilepsi hastalarının cerrahi öncesi hazırlığında önemli yer almaktadır. Bu zamana kadar beyin fonksiyonlarının haritalanması için intrakarotidamyltal('Wada')işlemi (İAİ) ve elektro kortikal stimülasyon haritalama (ESH) kullanılıyordu; ki sonuncusu video EEG monitorizasyon ünitesinde intrakraniyal elektrotla yerleştirilmiş hastalarda yapılabilir. Her iki işleminde invaziv olması ve İAİ'nin bazen yanlış yönlendirmesi alternatif non-invazif test arayışına neden olmuştur. Bu bölümde anlatılacak olan fMRG araştırma için iyi bir yöntemdir. Elbetteki belirgin avantajları da vardır: tüm beyin fonksiyonu hakkında bilgi verir, yaygın olarak bulunabilen MRG malzemeleri kullanılır, ESH'de olduğu gibi yalnızca bir bölgede sınırlı kalınmaz, radyasyon yoktur, MRG tecrübesi birçok merkezde yaygındır ve kontrendike olmayan hastalarda minimal risk içerir.

fMRG nasıl çalışır? Çalışma şekli niye hastalar için problem oluşturur?

Konvansiyonel kabul görmüş fMRG tekniğinde fizyolojik bir olay olan ve doku oksijenizasyon seviyesinin etkilendiği BOLD (blood oxygen level dependent) etkisinden bahsedilir. MRG'de sinyal elde edilebilmesi, görüntülenmek istenen doku veya yapının özellikleri ile ilişkilidir. Dolaşan kandan elde edilen sinyal oksihemoglobinin de-oksihemoglobine oranına göre değişkenlik göste-

rir; oksihemoglobin daha kuvvetli sinyal verir ve oksijenize kan içeren dokular daha parlak görüntü verir. Nöronal aktivite ve kan akımı arasında kuvvetli fizyolojik bağlantı vardır ve nörometabolik aktivite arttığında beyin o bölgesine kan akımı artar ve artan oksijen ihtiyacı karşılanmaya çalışılır. Bu sırada aktif olan beyin bölgesi bağli olarak diğer alanlara nazaran daha fazla oksijenize hemoglobin içeren kan bulundurur. Beyin alanlarında görülen bu oksijenize kanlanma farkı fMRG ile tespit edilir. fMRG'yi klinik pratikte kullanıma sokmak konusunda birçok çaba sarfedilmesine rağmen aşılması gereken bazı sorunlar vardır.

Problem 1: Nöronal aktivite ve BOLD arasındaki normal bağlantının patolojik beyinde aynı olup olmadığı bilinmiyor

Maymunlardaki deneysel çalışmalar (Logothetis ve ark.,2001) BOLD değişikliklerine neden olan metabolik istek işleminin muhtemelen aksiyon potansiyellerinin ateşlenmesinden ziyade sinaptik fonksiyona bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir ve dolayısıyla bu değişiklik sinaptik girdilerdeki değişimin bir göstergesidir. Ayrıca bilinmektedir ki nöronal aktivite milisaniyeler içerisinde değişiklik göstermesine rağmen sonrasında ortaya çıkan BOLD değişikliği yavaş ve gecikmelidir, kan akışının hızının değişimi 10 saniyelik süre içerisinde yavaş ve tedrici olur. BOLD değişimlerinin normal beyinde bu şekilde çalışıyor olmasını bilmemize rağmen epileptik ve AEİ kullananların beyinlerinde aynı mekanizmanın çalışıp çalışmadığını bilmiyoruz.

Epilepside SPECT

T.J. von Oertzen

Doç. Dr. Mehmet Tayfun KAŞIKCI, Uzm. Dr. Melik GÜRSOY

Giriş

Tek pozitron emisyon kompüterize tomografi (Single positron emissioncomputed tomography: SPECT) serebral kan akımı (SKA) ölçümünde kullanılmaktadır. Radyoaktif işaretli madde intravenöz olarak enjekte edildikten sonra 1 dakikadan kısa süre içerisinde beyin kapiller endoteline bağlanır ve SKA' yı gösterir. Enjeksiyondan 2-6 saat içerisinde SPECT tarayıcı tarafından tek pozitron emisyonları ölçülür. SPECT' in uzamsal çözünürlüğü kamera ve cihazın özelliklerine bağlı olarak en iyi 7-8 mm ve ortalama 10-12 mm' dir ve yarı-kantitatif bir yöntemdir. PET çalışmasının aksine tam kantitatif değerlendirme mümkün değildir. SPECT refraktör epilepsi hastalarında cerrahi öncesi değerlendirmede kullanılır.

İnteriktal çalışmalar

İnteriktal SPECT anormal beyin fonksiyonlarının ve epileptojenik odağın bir göstergesi olarak lokal hipoperfüzyonu gösterir. 1980 sonları ve 1990 ortalarında yapılan geniş çalışmalara rağmen interiktal SPECT' in özgüllüğü ve duyarlılığı düşük kalmıştır. Diğer interiktal kullanılabilen tetkiklerin, MRG ve PET gibi, özgüllük ve duyarlılıkları belirgin yüksektir. Dolayısıyla cerrahi öncesi değerlendirmede interiktal SKA SPECT' in kullanımı giderek azalmaktadır (Duncan,1997).

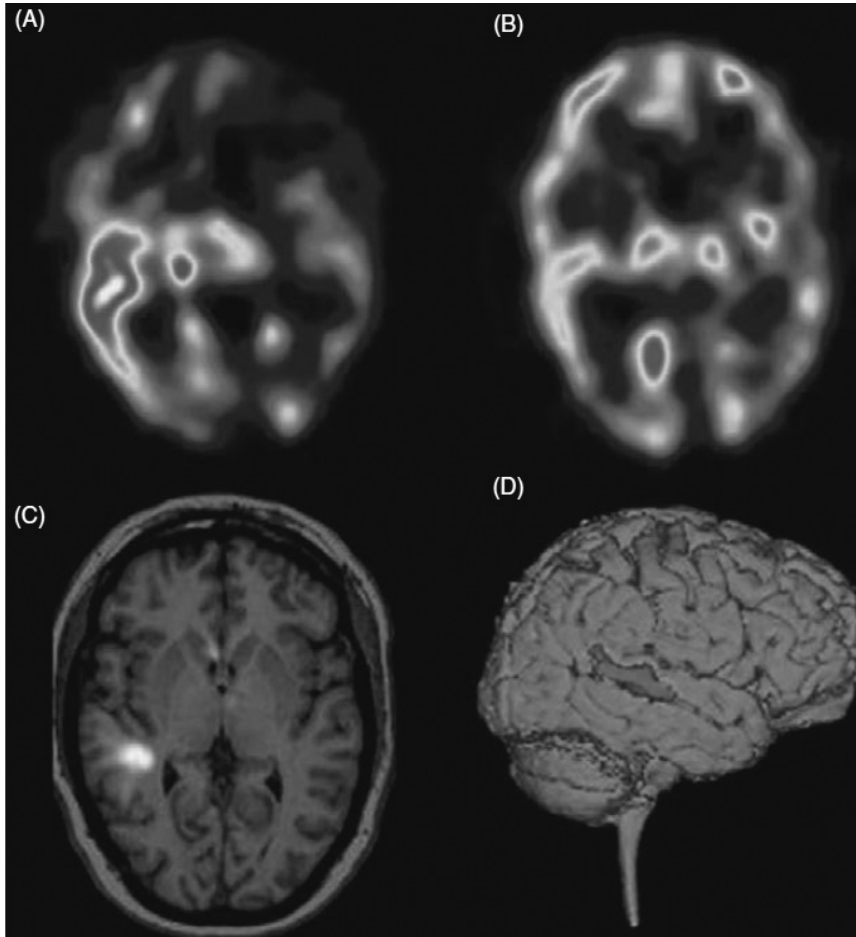
İktal SPECT

İktal SPECT nöbet başlangıç alanını gösterecek şekilde hiperperfüzyonu gösterir. Teori şudur ki hipereksitabl durum hücrelerin artmış enerji ihtiyacı ve dolayısıyla da artmış SKA ile ilişkilidir. İktal SPECT ilk kez 1980' lerde tanımlanmıştır (Bonte ve ark., 1983; Lee ve ark., 1986).Nöbet başlangıç bölgesinin görüntülenmesi ama yayılımının

görülmemesi için ilacın nöbet başlangıcından en kısa sürede verilmesi gerekmektedir. Karşılaştırma yapılabilmesi için ikinci interiktal çalışma yapılmalıdır. En sık kullanılan madde 99Tc HMPAO (hegzametil-propilenaminoksim) başlangıçta yalnızca stabil olmayan formda vardır. Nöbet başlangıcında hazırlanması gerekir. Dolayısıyla nöbet başlangıcından 1 dakikadan daha sonra verilebiliyordu. 1990' ların ortasında daha stabil bir HMPAO geliştirildi ve daha kısa enjeksiyon süreleri başarıldı. Sonrasında alternatif olarak 99Tc-ECD (etil sisteinat dimer) geliştirildi (Grunwald ve ark., 1994). HMPAO ve ECD birebir karşılaştırmasında ECD' nin beyin dokusunda daha iyi tutunduğu ve çevre dokular tarafından alınmadığı görüldü. Dolayısıyla ECD tercih edilen madde oldu (O'Brien ve ark., 1999). Ancak çalışma sonuçları geriye dönük incelendiğinde stabil ve stabil olmayan madde enjeksiyonlarında belirgin zaman farkı olduğu tespit edildi.

1990' ların ortalarında SPECT' in özgüllüğü ve duyarlılığını artırmak için dijital çıkartma işlemi kullanılmaya başlandı (Zubal ve ark., 1995).1990' ların sonlarına doğru daha sistemik bir yaklaşım sergilendi ve SISCOM sunuldu (subtractedictalSPECT co-registeredwith MRI: MRG ile birlikte değerlendirilen çıkartılmış SPECT yöntemi) ve lokalizasyon belirlemede görsel incelemeye göre belirgin üstünlük sağladı (%88' e karşın %42).Bu yöntemin en önemli özelliği SPECT görüntülerinin 3 boyutlu olarak MRG üzerine bindirilmesi ve anatomik lokalizasyonun daha iyi yapılabilmesidir (Şekil 40.1).

İktal SPECT'in,tercihen işlem sonrası hesaplanması tamamlanmış şekilde, refrakter epilepsi hastalarında cerrahi öncesi değerlendirmede rolü vardır. Temporal lob epilepsisini lateralize etmek için kullanılabilir, ancak daha da önemlisi MRG'



Şekil40.1. Refrakter kompleks parsiyel epileptik nöbetleri olan 28 yaşında kadın hasta. Semiyolojide stereotipik bir melodinin ve arkasından farkındalık değişiyor. MRG' de lezyon yok. Aksiyal iktal SPECT' de (A) sağ temporolateral hiperperfüzyon (kırmızı) interiktal SPECT' e kıyasen belirgindir (B). Aksiyal SISCOM ve lateral 3B çalışma (D) ile anlamlı (>2 SS) superior temporal girusun posterior bölümde izlenmektedir (primer işitme alanı). Renkli resimlere bkz.

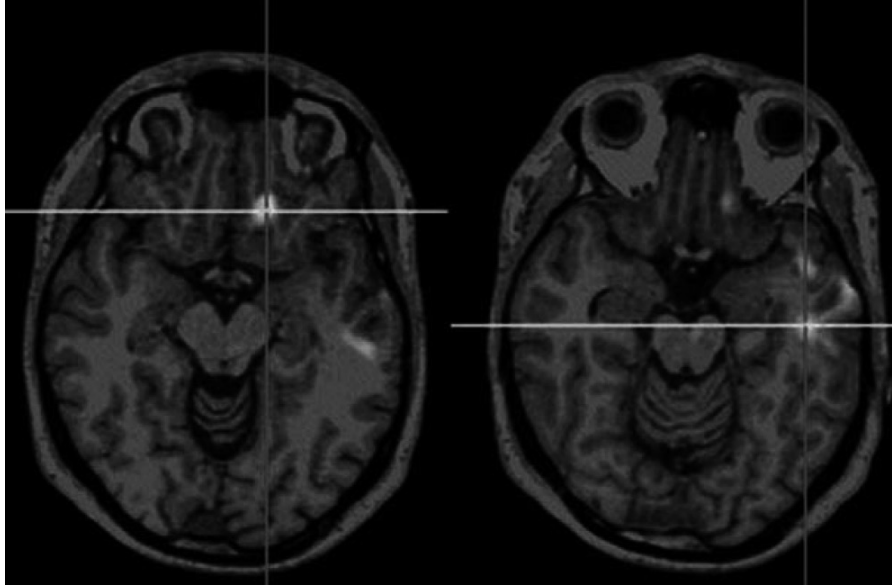
de non-lezyonel veya uyumsuz sonucu olan ekstra-temporal lob epilepsisinin cerrahi öncesi değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Son çalışmalarda intrakranial ECoG ve nöbet sonuçları ile kıyaslandığında yüksek sensitivite ve spesifite bulunmuştur (Ahnlide ve ark.,2007;O'Brienve ark.,2004;Spanaki ve ark.,1999;vonOertzenve ark.,2006).

İktal SPECT çok zaman alır. SPECT maddesi 6 saat süreyle stabil kalır. Hastalar video EEG monitorizasyonda kısa enjeksiyon zamanı sağlanması için yakından monitörize edilmelidir ki, iktal ve interiktal enjeksiyonlar birbiri ile karıştırılmasın (Van Paesschen ve ark.,2000). Otomatik enjektör dahil birçok enjeksiyon yöntemi tanımlanmıştır (Feichtinger ve ark.,2007;VanPaesschenve ark.,2000; vonOertzenve ark.,2006). Genellikle bu test yalnızca mesai saatlerinde, SPECT çekiminin yapılabileceği saatlerde uygulanır. Video EEG ünitesinde hastanın incelenmesi günler alır. Bizim serimizde ortalama enjeksiyon yapılacak nöbet geçirme zamanı 2.7 gün ve hastaların %75'inin enjekte edilebildiği

görülmüştür. Buradan da anlaşılmaktadır ki ilaç azaltımı ve 10 güne kadar kayıt yapılmasına rağmen hastaların yaklaşık dörtte birinde enjeksiyon yapılacak nöbet olmamıştır. Bu nedenle SPECT ancak cerrahi öncesi zor hasta grubunun, non-lezyonel ve ekstratemporal epilepsiler gibi, değerlendirmesine saklanmaktadır (Şekil40.2).

Araştırma

Epileptik bölgenin lokalizasyonu gibi direkt klinik önemi haricinde SPECT nöral ağların ve nöbet yayılımının değerlendirilmesi için de kullanılmıştır. Temporal lob nöbetlerinde ipsilateral frontal hipoperfüzyon gösterilmiştir (Van Paesschen ve ark.,2003). Diğer bir grup enjeksiyon sürelerine göre değişkenlik gösteren hiper ve hipoperfüze değişiklikler göstermişlerdir (Blumenfeld ve ark.,2004). Sekonder jeneralize nöbetlerde ise SPECT'de kortikal ve subkortikal yapıların ağı değerlendirilmiştir. Subkortikal yapılarda artmış perfüzyon (serebellum, bazalganglionlar, be-



Şekil40.2. Refrakter parsiyel epilepsili 24 yaşında erkek. Kompleks parsiyel nöbetleri temporal ve frontal özellikleri taşımakta. MRG' de lezyon yok ve video-EEG' de yaygın sol frontotemporal ıktal anormallikler görüldü. İktal SPECT sol frontoorbital ve sol temporalde belirgin hiperperfüzyon (kırmızı/ sarı) gösterdi. İntrakranial elektrotlarla yapılan kayıta da her iki bölgeden de nöbet başladığı gösterildi ve dolayısıyla bu hastaya epilepsi cerrahisi önerilmedi. Renkli sayfalara bkz.

yinsapı ve talamus), ve asosiyasyon korteksinde azalmış perfüzyon görülmüştür (Blumenfeld ve ark.,2009).

Epilepside diğer uygulamalar

İktal uygulama haricinde SPECT cerrahi öncesinde başka değerlendirmeler için de kullanılmaktadır. Wada testi sırasında amobarbital ile birlikte madde enjekte edilirse perfüze alan gösterilmiş olur. İntrakarotid Wada testinde bifrontal perfüzyon ve temporomedial perfüzyonun ne kadar yayıldığı tespit edilebilir. Selektif Wada' da hangi beyin alanlarının perfüze olduğunun anlaşılması hayati önem taşır (vonOertzen ve ark.,2000). Bunun yanında flumazenil gibi değişik maddeler kullanılmış ancak PET ile kantitatif ölçümler daha değerli bulunmuştur.

Kaynakça

- Ahnide JA, Rosen I, Linden-Mickelsson TP, Kallen K. Does SISCO contribute to favorable seizure outcome after epilepsy surgery? *Epilepsia* 2007; 48(3):79-588.
- Blumenfeld H, McNally KA, Vanderhill SD, et al. Positive and negative network correlations in temporal lobe epilepsy. *Cerebral Cortex* 2004;14(8):892-902.
- Blumenfeld H, Varghese GI, Purcaro MJ, et al. Cortical and subcortical networks in human secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 2009;132(Pt4):999-1012.
- Bonte FJ, Stokely EM, Devous MD Sr, Homan RW. Single-proton tomographic study of regional cerebral blood flow in epilepsy. A preliminary report. *ArchNeural* 1983;40(5):267-70.

- Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain* 1997; 120 (Pt2): 339-77.
- Feichtinger M, Eder H, Holl A, et al. Automatic and remote controlled ictal SPECT injection for seizure focus localization by use of a commercial contrast agent application pump. *Epilepsia* 2007;48(7):1409-13.
- Grünwald F, Menzel C, Pavics L, et al. Ictal and interictal brain SPECT imaging in epilepsy using Technetium-99m-ECD. *J Nucl Med*, 1994;35(12):1896-901.
- Lee BI, Markand ON, Siddiqui AR, et al. Single photon emission computed tomography (SPECT) brain imaging using N,N,N'-trimethyl-N'-(2 hydroxy-3-methyl-5-123I-iodobenzyl)-1,3-propanediamine 2 HCl (HIPDM): intractable complex partial seizures. *Neurology* 1986;36 (11):1471-7.
- O'Brien TJ, Brinkmann BH, Mullan BP, et al. Comparative study of 99mTc-ECD and 99mTc-HMPAO for peri-ictal SPECT: qualitative and quantitative analysis. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 1999;66(3):331-9.
- O'Brien TJ, So EL, Cascino GD, et al. Subtraction SPECT coregistered to MRI in focal malformations of cortical development: localization of the epileptogenic zone in epilepsy surgery candidates. *Epilepsia* 2004;45(4):367-76.
- Spanaki MV, Zubal IG, MacMullan J, Spencer SS. Periictal SPECT localization verified by simultaneous intracranial EEG. *Epilepsia* 1999;40(3):267-74.
- Van Paesschen W, Dupont P, Van Driel G, Van Billoen Maes A. SPECT perfusion changes during complex partial seizures in patients with hippocampal sclerosis. *Brain* 2003;126(5):1103.
- Van Paesschen W, Dupont P, Van Heerden B, et al. Self-injection ictal SPECT during partial seizures. *Neurology* 2000;54(10):1994-7.
- von Oertzen J, Klemm E, Urbach H, et al. SATSCOM-Selective amobarbital test intraarterial SPECT coregistered to MRI: description of a method assessing selective perfusion. *Neuroimage* 2000;12 (6): 617-22.

von Oertzen, T. J., Moormann F, Reichmann K, *et al.*

Prospective use of SISCOM in presurgical evaluation.
Epilepsia 2006;47(Suppl 7):343.

Zubal IG, Spencer SS, Imam K, *et al.* Difference images calculated from ictal and interictal technetium-99m-HMPAO SPECT scans of epilepsy. *J Nucl Med* 1995;36 (4):684-9.

Öğrenim Hedefleri

- (1) SKA SPECT' in temel özelliklerinin anlaşılması
- (2) İktal ve interiktal SPECT ve SISCOM kullanımının anlaşılması.
- (3) Epilepsi cerrahisi değerlendirmesinde SISCOM' un katkısının anlaşılması.
- (4) Epilepside SPECT kullanım alanı ve endikasyonlarının anlaşılması.

Sorular

- (1) SKA SPECT nedir?
- (2) İktal başlangıç bölgesinin tespitinde SISCOM' un EEG-fMRG' ye üstünlüğü nedir?
- (3) İktal SPECT ve SISCOM nedir?
- (4) 34 yaşında hasta epilepsi cerrahisi için değerlendirilmektedir. MRG normal, interiktal EEG' de epileptiform deşarj saptanmadı ve üç kompleks parsiyel nöbet iktal EEG' sinde hareket artefaktına bağlı başlangıç bölgesi görülemedi. Nöbet kaydı semiyolojik olarak lateralizasyon olmaksızın frontomezial alanı telkin etmekte. Bu hastada SPECT endikasyonu var mıdır? Varsa nedenini ve ne çeşit SPECT uygulanmalı açıklayın.

Epilepside PET

Mathias Koepp

Doç. Dr. Mehmet Tayfun KAŞIKCI, Uzm. Dr. Melik GÜRSOY

Giriş

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) epilepsi hastalarında altta yatan yapısal anormalliğin gösterilmesinde tercih edilen görüntüleme yöntemi-
dir. MRG epilepsi hastalarında görüntülemeye
devrim yapmıştır. Çalışmanın hastane veya temel
sağlık hizmetleri basamağında değerlendirilme-
sine göre farklı olmakla beraber konvansiyonel
MRG medikal tedaviye dirençli parsiyel epilepsi
olgularının %50-85' inde ve yeni tanı almışların
%50-70' inde altta yatan yapısal lezyonu gösterir.

Pozitron emisyon tomografi(PET) [¹⁸F]floro-
deoksi glukoz (FDG) kullanarak serebral glikoz
metabolizmasını ve H₂¹⁵O kullanarak da serebral
fonksiyonları ve reseptör sistemlerini değerlendi-
rir. Bu bölümde PET görüntüleme ve ileri MRG
sekansları ile, özellikle de traktografi, fokal epilep-
sinin nedenleri konusunda bilimizi geliştireceğiz.

Metodolojik çekinceler

Son on yılda epilepside yapısal ve fonksiyonel
nörögörüntülemeye belirgin ilerlemeler olmuş-
tur. PET kameraların çözünürlüklerinde artış
ve analiz tekniklerinin gelişmesi ile MR normal
olan hastaların altta yatan yapısal anormallikleri
her gün daha da fazla tespit edilir hale gelmiştir.
MRG' de görülmeyen silik lezyonlarda interiktal
epileptiform deşarjların görüldüğü veya nöbetin
başladığı yer hakkında indirekt yorum yapılabil-
mektedir. Epileptojenik alan nöbet başlangıç alanı
veya iritatif alan ile birebir örtüşmeden normal
fonksiyon gösteren veya "eloquent" korteks olarak
adlandırılan primer motor-duyu-lisan merkezle-
rine doğru yayılım gösterebilir.

Beyin dokusu kaybı gözlenen epilepsi hastala-
rında fonksiyonel değişikliklerin yorumu etkile-

nir. Çok az sayıda çalışma PET'in sınırlı uzamsal
çözünürlüğü nedeni ile oluşan kısmi hacim etki-
sini düzeltmek için MRG teknikleri kullanmış-
tır(Koepp ve ark., 1998; Hammers ve ark., 2001a).
Dolayısıyla MRG taramadaki yapısal değişik-
liklerde görülen fonksiyonel değişimin ne kadar
önemli olduğunun bilinmesi gerekir.

'Eski' PET işaretleyicisi: FDG ve flumazenil

[¹⁸F]FDG PET çalışmaları nöbet başlangıç bölgesi
açısından lateralizasyona göre daha az doğru bilgi
verir. Meziyal temporal epilepside yaygın hipo-
metabolizmanın patofizyolojisi bilinmemekte-
dir. MRG' de hafif hipokampal atrofi varken bile
azalmış glikoz metabolizması görülebilir ve atrofi
PET' teki temel serebral metabolizma belirticidir.
Yeni tanı almış hastalar ile ilgili az sayıda çalış-
mada epilepsisi yeni başlangıçlı çocukların %20'
sinde fokal hipometabolizma saptanmış. Son dö-
nemde yapılan bir [¹⁸F]FDG- PET çalışmasının
da interiktal hipometabolizmanın yayılım alanla-
rını ve iktal deşarjlarda tercih edilen ağları gös-
terdiği bildirilmiştir. İpsilateral insular korteksin
anterior bölümündeki hipometabolizma duygusal
nöbetler ile ilişkilidir

(Bouilleret ve ark., 2002)ve distonik postür
kontralateral stiriatumdaki hipometabolizma ile
ilişkilidir (Dupont ve ark.,1998).

[¹⁸F]FDG ve [¹¹C]flumazenil(FMZ),GABA-
erjik inhibitör sistemde fonksiyonel bütünlüğü
gösteren işaretleyici, ile yapılan karşılaştırmalı bir
çalışmada TLE'de azalmış glukoz metabolizma
alanına göre [¹¹C]FMZ bağlanmasının daha loka-
lize olduğu saptanmıştır (Henryve ark.,1993).

[¹¹C]FMZ bağlanmasındaki azalma sklerotik
hipokampus ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir

Tümörler

Selim tümörler genellikle refrakter parsiyel epilepsinin altından çıkar. Kronik epilepsi nedeniyle cerrahiye giden çocuk ve erişkinlerin yaklaşık %20' sinde sıklıkla temporal loba lokalize selim tümör bulunmuştur. Disembryoplastik nöroepitelial tümörler (DNT)iyi huylu gelişimsel tümörler olup 20 yaş altı ve daha genç yaş başlangıçlı fokal epilepsilere neden olur. MRG ile düşük dereceli astrositom veya gangliomdan ayrılmalari net değildir. Histolojik incelemede bile özellikle de biyopsi materyali küçük ise ayrımı net yapılamayabilir. Cerrahi etkin bir epilepsi tedavisi sağlar ve kemoterapi veya radyoterapi gerekmez. PET' te tipik olarak azalmış [11C]FMZ bağlanma (Richardson ve ark.,1998) görülür. [11C] metionin bağlanma ise DNET'te azalmışken gliomve gangliogliomda artmıştır(Maehara ve ark.,2004).

'MRG-negatifler'

Kronik fokal epilepsilerin %20' sinde yüksek çözünürlüklü kalitatif veya kantitatif MRG belirgin bir patoloji göstermez.

[11C]FMZ-PET bağlanma anormallikleri daha yüksek orandadır. TLE olan ve normal MRG bulgusu olan 45 hastanın 38'inde

(%84)anormal [11C]FMZ PET tarama görülmüş ve ancak 45 hastadan 21 hasta (%4)cerrahi olarak fayda görmüş.En geniş MRG-negatif TLE hastalarında beyaz cevherde artmış [11C]FMZ bağlanma 11/18hastada görülmüş ve muhtemelen artmış yoğunlukta heterotopik nöronlar ve mikrodizenez sorumlu tutulmuştur(Hammers ve ark.,2001b). Mikrodizenez MRG' de tespit edilemez ve normal MRG' li TLE hastalarındaki tıbbi dirençten sorumludur.

Ekstratemporal orijinli 102 MRG-negatif hastanın 73' ünde (%71) FMZ bağlanmada anormallik saptanmıştır ancak hastaların yalnızca 27' sinde (%26) bu bulgu fayda sağlamıştır. Ekstratemporal orijinli MRG-negatif en geniş seride anormal [11C]FMZ bağlanma 44 hastanın 33'ünde tespit edilmiş ve 7 hastada çok belirgin periventriküler

artış saptanmış (Richardson ve ark.,1998).Bu bulguların cerrahi ile ilişkisi net bilinmemekle beraber migrasyon bozukluğu ile ilişkilidir.

Yüksek özgünlükteki tanısal teknikler yanlış anormalliklerin pozitif yorumlandığı Tip I hata oranını arttırmaktadır. Tip I hata gereksiz ve hatta zararlı bazı girişimlere, rezeksiyon gibi, neden olur. Normal MRG' li hastalarda postoperatif takip çeşitli görüntüleme yöntemlerinde görülen anormalliklerin özgüllüğünü belirleyecektir. Görüntülemesi negatif olan hastalarda başarılı cerrahi şansı daha azdır. Bu hasta grubunda multimodal görüntüleme tekniklerinin kullanımını destekleyen çalışma sayısı azdır. Bu karşılaştırmalar genellikle araştırmacıların daha sık kullandığı tekniğe yanlı sonuçlanmasına neden olur. Bir tekniğin 'negatif' sonuçlanması kullanıcının do-nanımına, kullanılan teknik veya merkeze bağlı olabilir.

Okunması Tavsiye Edilenler

- Barkovich AJ, Kuzniecky RI. Neuroimaging of focal malformations of cortical development. *J Clin Neurophysiol* 1996;13(6):481-94.
- Berkovic SF, McIntosh AM, Kalnins RM, *et al.* Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy: an actuarial analysis. *Neurology* 1995;45(7):1358-63.
- Chassoux F, Semah F, Bouilleret V, *et al.* Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: a correlative study. *Brain* 2004;127(Pt 1): 164-74.
- Daumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP, Laws ER, Jr., Vedrenne C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Report of thirty-nine cases. *Neurosurgery* 1988;23(5):545-56.
- Frost JJ, Mayberg HS, Fisher RS, *et al.* Mu-opiate receptors measured by positron emission tomography are increased in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1988; 23(3):231-7.
- Gaillard WD, Kopylev L, Weinstein S, *et al.* Low incidence of abnormal (18)FDG-PET in children with new-onset partial epilepsy: a prospective study. *Neurology* 2002; 58(5):717-22.
- Hand KS, Baird VH, Van Paesschen W, *et al.* Central benzodiazepine receptor autoradiography in hippocampal sclerosis. *Br J Pharmacol* 1997;122(2): 358-64.
- Koepp MJ, Hammers A, Labbe C, *et al.* 11C-flumazenil PET in patients with refractory temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Neurology* 2000;54(2):332-9.
- Koepp MJ, Richardson MP, Brooks DJ, Duncan JS. Focal cortical release of endogenous opioids during reading-induced seizures. *Lancet* 1998;352(9132):952-5.

- Kumlien E, Hartvig P, Valind S, *et al.* NMDA-receptor activity visualized with (S)-[N-methyl-11C]ketamine and positron emission tomography in patients with medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999;40(1):30–7.
- Labbe C, Froment JC, Kennedy A, Ashburner J, Cinotti L. Positron emission tomography metabolic data corrected for cortical atrophy using magnetic resonance imaging. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1996;10(3):141–70.
- Muzik O, Chugani DC, Chakraborty P, Mangner T, Chugani HT. Analysis of [C-11]alpha-methyl-tryptophan kinetics for the estimation of serotonin synthesis rate in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17(6):659–69.
- Pennell PB. PET: cholinergic neuroreceptor mapping. *Adv Neurol* 2000;83:157–63.
- Ryvlin P, Bouvard S, Le Bars D, *et al.* Clinical utility of flumazenil-PET versus [18F]fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy. A prospective study in 100 patients. *Brain* 1998;121(Pt 11):2067–81.
- Savic I, Ingvar M, Stone-Elander S. Comparison of [11C] flumazenil and [18F]FDG as PET markers of epileptic foci. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56(6):615–21.
- Savic I, Thorell JO, Roland P. [11C]flumazenil positron emission tomography visualizes frontal epileptogenic regions. *Epilepsia* 1995;36(12):1225–32.
- Sisodiya SM, Free SL, Stevens JM, Fish DR, Shorvon SD. Widespread cerebral structural changes in patients with cortical dysgenesis and epilepsy. *Brain* 1995; 118 (Pt 4):1039–50.
- Waterhouse RN. Imaging the PCP site of the NMDA ion channel. *Nucl Med Biol* 2003;30(8):869–78.
- Kaynakça**
- Bouilleret V, Dupont S, Spelle L, *et al.* Insular cortex involvement in mesiotemporal lobe epilepsy: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 2002;51(2):202–8.
- Chugani DC, Chugani HT. PET: mapping of serotonin synthesis. *Adv Neurol* 2000;83:165–71.
- Dupont S, Semah F, Baulac M, Samson Y. The underlying pathophysiology of ictal dystonia in temporal lobe epilepsy: an FDG-PET study. *Neurology* 1998; 51(5):1289–92.
- Fedi M, Reutens D, Okazawa H, *et al.* Localizing value of alpha-methyl-L-tryptophan PET in intractable epilepsy of neocortical origin. *Neurology* 2001;57(9):1629–36.
- Fedi M, Reutens DC, Andermann F, *et al.* alpha-[11C]-Methyl-L-tryptophan PET identifies the epileptogenic tuber and correlates with interictal spike frequency. *Epilepsy Res.* 2003;52(3):203–13.
- Hammers A, Koepp MJ, Richardson MP, *et al.* Central benzodiazepine receptors in malformations of cortical development: a quantitative study. *Brain* 2001a; 124(Pt 8):1555–65.
- Hammers A, Koepp MJ, Labbe C, *et al.* Neocortical abnormalities of [11C]-flumazenil PET in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001b;56(7):897–906.
- Hammers A, Koepp MJ, Richardson MP, *et al.* Grey and white matter flumazenil binding in neocortical epilepsy with normal MRI. A PET study of 44 patients. *Brain* 2003;126(Pt 6):1300–18.
- Hammers A, Asselin MC, Hinz R, *et al.* Upregulation of opioid receptor binding following spontaneous epileptic seizures. *Brain* 2007;130(4):1009–1016.
- Henry TR, Frey KA, Sackellares JC, *et al.* In vivo cerebral metabolism and central benzodiazepine-receptor binding in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1993; 43(10):1998–2006.
- Koepp MJ, Richardson MP, Brooks DJ, *et al.* Cerebral benzodiazepine receptors in hippocampal sclerosis. An objective in vivo analysis. *Brain* 1996;119(Pt 5):1677–87.
- Koepp MJ, Labbe C, Richardson MP, *et al.* Regional hippocampal [11C]flumazenil PET in temporal lobe epilepsy with unilateral and bilateral hippocampal sclerosis. *Brain* 1997;120(Pt 10):1865–76.
- Koepp MJ, Richardson MP, Labbe C, *et al.* 11C-flumazenil PET, volumetric MRI, and quantitative pathology in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1997; 49(3):764–73.
- Koepp MJ, Hand KS, Labbe C, *et al.* In vivo [11C] flumazenil-PET correlates with ex vivo [3H]flumazenil autoradiography in hippocampal sclerosis. *Ann Neurol* 1998;43(5):618–26.
- Kumlien E, Nilsson A, Hagberg G, Langstrom B, Bergstrom M. PET with 11C-deuterium-deprenyl and 18F-FDG in focal epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2001;103(6):360–6.
- Madar I, Lesser RP, Krauss G, *et al.* Imaging of delta- and mu-opioid receptors in temporal lobe epilepsy by positron emission tomography. *Ann Neurol* 1997; 41(3):358–67.
- Maehara T, Nariai T, Arai N, *et al.* Usefulness of [11C] methionine PET in the diagnosis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2004;45(1):41–5.
- Mayberg HS, Sadzot B, Meltzer CC, *et al.* Quantification of mu and non-mu opiate receptors in temporal lobe epilepsy using positron emission tomography. *Ann Neurol* 1991;30(1):3–11.
- Merlet I, Ryvlin P, Costes N, *et al.* Statistical parametric mapping of 5-HT(1A) receptor binding in temporal lobe epilepsy with hippocampal ictal onset on intracranial EEG. *Neuroimage* 2004;22(2):886–96.
- Natsume J, Kumakura Y, Bernasconi N, *et al.* Alpha-[11C] methyl-L-tryptophan and glucose metabolism in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003;60(5):756–61.
- Richardson MP, Koepp MJ, Brooks DJ, Fish DR, Duncan JS. Benzodiazepine receptors in focal epilepsy with cortical dysgenesis: an 11C-flumazenil PET study. *Ann Neurol* 1996;40(2):188–98.
- Richardson MP, Koepp MJ, Brooks DJ, Duncan JS. 11C-flumazenil PET in neocortical epilepsy. *Neurology* 1998;51(2):485–92.
- Richardson MP, Koepp MJ, Brooks DJ, *et al.* Cerebral activation in malformations of cortical development. *Brain* 1998;121(Pt 7):1295–304.
- Richardson MP, Hammers A, Brooks DJ, Duncan JS. Benzodiazepine-GABA(A) receptor binding is very low in dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a PET study. *Epilepsia* 2001;42(10):1327–34.
- Shoaf SE, Carson RE, Hommer D, *et al.* The suitability of [11C]-alpha-methyl-L-tryptophan as a tracer for

serotonin synthesis: studies with dual administration of [11C] and [14C] labeled tracer. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20(2):244–52.

Sisodiya SM. Malformations of cortical development: burdens and insights from important causes of human epilepsy. *Lancet Neurol* 2004;3(1):29–38.

Theodore WH, Carson RE, Andreasen P, *et al.* PET imaging of opiate receptor binding in human epilepsy using [18F]cyclofoxy. *Epilepsy Res* 1992; 13(2):129–39.

Toczek MT, Carson RE, Lang L, *et al.* PET imaging of 5-HT1A receptor binding in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003;60(5):749–56.

Tortella FC, Long JB, Holaday JW. Endogenous opioid systems: physiological role in the self-limitation of seizures. *Brain Res* 1985;332(1):174–8.

Öğrenim Hedefleri

- (1) PET’ in temel prensiplerinin anlaşılması.
- (2) Kullanılan değişik bağlayıcı maddelerin avantaj ve dezavantajlarını bilmek.
- (3) Epilepside PET endikasyonlarını ve nasıl yorumlanacağını bilmek.

İleri MRG sekansları – difüzyon tensör görüntüleme

Mathias Koepp

Doç. Dr. Mehmet Tayfun KAŞIKCI, Dr. Öğr. Üyesi Turgay DÖLEK

Giriş

Difüzyon tabanlı görüntüleme su moleküllerinin yer değişimine duyarlı olan gelişmiş bir MRG tekniğidir ve dokunun mikro yapısal düzeni hakkında bilgi verir. Difüzyon tensör traktografi difüzyon tabanlı görüntülemenin bir çeşidi olup beyaz cevher yolları hakkında ek bilgi verir. Sonuçların dikkatlice yorumlanması gerekmesine rağmen diğer görüntüleme yöntemleri, elektrofizyolojik teknikler ve klinik veriler ile birlikte epilepsinin yapısal beyin organizasyonuna etkisi incelenebilir. Bunun da ötesinde doğru cerrahi öncesi planlamada kullanılabilir.

Normal ve anormal beyin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve anlaşılmasında beyaz cevher yollarının bilinmesi önemlidir. Bugüne kadar bu çalışmalar hayvan örneklerinde direkt gözle görülerek yapılmıştır. Bu çalışmanın zahmeti ve hayvan anatomisinin ne kadar insan anatomisini temsil ettiğini düşünürsek, bugüne kadar insan beyaz cevher bağlantıları hakkındaki bilgimiz sınırlıdır. MRG tabanlı yolların incelenmesi tekniği ile in vivo beyaz cevher yollarının ilk kez görüntülenmesi sağlanmıştır. Bu yöntem sinerjistik olarak fMRG, PET ve elektrofizyolojik veriler ile birlikte bu bağlantıların anatomik yapı ve fonksiyonları ile ilgili önemli bilgi sağlar. Bu bilgiler epilepsi hastalarında çeşitli klinik uygulamalarda önem kazanacaktır.

Yapısal MRG' nin epilepsi hastalarında kullanımının hedefi cerrahiye uygun hastaların belirlenmesi, epileptojenik bölge veya lezyonun (klinik, elektrofizyolojik ve diğer görüntüleme ile kombine olarak) belirlenmesi ve 'eloquent' kortekse zarar verilmeden rezeke edilmesine yar-

dımcı olmaktır. Serebral lezyonu bulunan hastalarda kognitif aktivasyon sağlıklı bireylerinkine göre farklılık gösterebilir ve bu yüzden fMRG ile primer duyuşal korteks, temel lisan alanları, ok-sipital görme alanı ve epizodik bellekten sorumlu meziyal temporal alanlar gibi 'eloquent' korteks olarak adlandırılan alanların ayırt edilmesi önemlidir. Rezeksiyonu planlanan bölge ile bu alanların ilişkisinin bilinmesi postop dönemdeki komplikasyonları minimize eder. Traktografinin kullanılması ile eloquent korteks ile ilişkili yapıların bağlantıları değerlendirilir ve cerrahi hasar minimize edilerek postop komplikasyonlar azaltılır. Ayrıca bu yöntem ile kronik epilepside beyaz cevher ağlarının oluşumu görülerek kognitif süreçteki değişiklikler izlenebilir.

Zemin

Difüzyon tabanlı görüntülemenin biyolojik ve fiziki temelleri

Serbest bir ortamda suyun moleküler difüzyonu moleküller tarafından taşınan termal enerji sayesinde moleküler rastgele translasyonel hareket (Brownian hareketi) şeklindedir. Beyinde difüzyon intra ve ekstraselüler sınırlar ile çevrilidir ve birbirinden bağımsız birçok değişkenden etkilenir. Bunlar arasında geçirgen veya geçirgen olmayan zarlar, küçük moleküllerin difüzyonunu engelleyen büyük moleküller ve intra ve ekstraselüler mikrodolaşımsal etkiler sayılabilir. Su molekülünün difüzyonunun ölçümü bu nedenle hücresel bütünlük ve patolojinin anlaşılmasında kullanılabilir.

Difüzyon MRG ile ilgili temel özellikler 1980'lerde tanımlanmıştır.

Hem postoperatif hem de longitudinal traktografi uygulamaları sonucunda, özellikle de fMRG ve nöropsikolojik verilerin eşliğinde, refrakter epilepsi hastalarındaki kognitif süreç hakkında önemli bilgiler edinilecektir. Bunlara ilaveten preoperatif traktografinin T1 ağırlıklı MRG ile birleştirilmesi sonucunda cerrahi işlemin planlaması ve uygulanması sırasında optik radyasyon ve diğer hayati beyaz cevher yolları hakkında bilgi edinilecektir. Ayrıca perioperatif MRG kullanımı ile kraniotomi sırasındaki hareket artefaktları düzeltilebilecek ve verilerin doğruluk oranı arttırılarak cerrahi planlamaya yardımcı olunacak ve postop defisitler azaltılabilecektir. Ve elbetteki temel amaç bir gün eğer gerçekleşir ise nöbet odağının diğer bölgeler ile bağlantılarının net olarak ortaya konarak bağlantıların kesilmesidir.

Sonuç

Kognitif nörobilimde nörogörüntüleme önemli bir etkiye sahiptir. Basit uygulamalardan elde edilen veriler ve metodolojik gelişmeler direkt klinik olarak kognitif nörobilimin faydasıdır. PET teknikleri bize bazı epilepsi sendromlarında normal sağlıklı bireylere göre beynin nörokimyasal değişimini göstermekte veya tek bir hastada beyin anormalliklerinin tespitinde kullanılmaktadır. Bu çalışmalar anormal epileptik aktivite, beyin aktivitesi ağı ve kognitif fonksiyonlar arasındaki bağlantıları aydınlatmaktadır. Cerrahi öncesi planlamada kullanılmalarına ilaveten PET, tedavinin seyri ve prognozun öngörülmesinde de kullanılabilir. Tüm bu nedenlerden dolayı klinik PET sağlıkta kaliteyi arttıran öneme sahiptir. Sağlık hizmet sunucusu tarafından tüm klinik araçların güçlü yönleri ve zayıf yönleri, rutin kullanıma alınmadan ve tedavi seyrini değiştirmesine izin verilmeden değerlendirilmelidir.

Okunması Tavsiye Edilenler

- Alexander DC. Multiple-fiber reconstruction algorithms for diffusion MRI. *Ann NY Acad Sci* 2005;1064:113-33.
- Alexander DC, Barker GJ, Arridge SR. Detection and modeling of non-Gaussian apparent diffusion coefficient profiles in human brain data. *Magn Reson Med* 2002;48:331-40.

- Catani M. Diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography in cognitive disorders. *Curr Opin Neural* 2006;19:599-606.
- Concha L, Beaulieu C, Gross DW. Bilateral limbic diffusion abnormalities in unilateral temporal lobe epilepsy. *Ann Neural* 2005;57: 188-96.
- Concha L, Beaulieu C, Wheatley BM, Gross DW. Bilateral white matter diffusion changes persist after epilepsy surgery. *Epilepsia* 2007;48:931-40.
- Concha L, Gross DW, Wheatley BM, Beaulieu C. Diffusion tensor imaging of time-dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients. *Neuroimage* 2006;32: 1090-9.
- Guye M, Parker GJ, Symms M, et al. Combined functional MRI and tractography to demonstrate the connectivity of the human primary motor cortex in vivo. *Neuroimage* 2003;19:1349-60.
- Johansen-Berg H, Behrens TE. Just pretty pictures? What diffusion tractography can add in clinical neuroscience. *Curr Opin Neural* 2006;19:379-85.
- Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Neurosci* 2003;4:469-80.
- Mori S, van Zijl PC. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed* 2002;15:468-80.
- Parker GJ, Alexander DC. Probabilistic anatomical connectivity derived from the microscopic persistent angular structure of cerebral tissue. *Philos Trans R Soc Land B* 2005;360:893-902.
- Parker GJ, Haroon HA, Wheeler-Kingshott CA. A framework for a streamline-based probabilistic index of connectivity (PICO) using a structural interpretation of MRI diffusion measurements. *J Magn Reson Imaging* 2003;18:242-54.
- Powell HW, Guye M, Parker GJ, et al., Noninvasive in vivo demonstration of the connections of the human parahippocampal gyms. *Neuroimage* 2004;22:740-7.
- Powell HW, Parker GJ, Alexander DC, et al. MR tractography predicts visual field defects following temporal lobe resection. *Neurology* 2005;65:596-9.
- Powell HW, Parker GJ, Alexander DC, et al. Abnormalities of language networks in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2007;36(1):209.

Öğrenim Hedefleri

- (1) DTG' nin temel prensiplerini anlamak
- (2) DTG' nin epilepsideki potansiyel kullanımı ve endikasyonlarını anlamak.
- (3) DTG' deki gelecek gelişmeleri anlamak.

Epilepside EEG ilişkili fMRG

Louis Lemieux

Doç. Dr. Mehmet Tayfun KAŞIKCI, Dr. Öğr. Üyesi Turgay DÖLEK

EEG ve fonksiyonel MRG

Elektroensefalografi (EEG) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) insan beyninin işleyişini anlamada önemli tekniklerdir. Yüzeysel EEG’de görülen özellikler, diken veya ritimler gibi, çeşitli spasyal ölçeklerde, sublobardan tüm beyne kadar, kortikal aktivitenin senkronizasyonu gösterir. Sonuç olarak skalp EEG, ancak yüzeysel kortekse yayılım gösterdiğinde anlaşılabilen, temporal lobun medial yüzü gibi derin bölgelerde olan olaylar ile ilgili hiç duyarlılığı yokken yüzeyel kortikal aktiviteye en duyarlı tetkiktir (Alarcon ve ark., 1994). EEG epilepsiye neden olabilecek beyin anormalliğinin lokalizasyonu gibi bazı konularda spesifik bilgi verir. İlaça dirençli ve cerrahiden fayda görebilecek epilepsi hastalarında EEG kaydı çok faydalı bilgiler sağlamaktadır. Ancak genellikle dikenler epileptik odağın dışından da kaynaklanabilmektedir ve birçok olguda örtüşme olmaktadır. Teorik olarak EEG jeneratörlerinin formlarının kabule dayandığı bir kompüterize EEG kaynak yapılandırılması ile diken jeneratörlerinin kaynak lokalize edilebilir (Fuchs ve ark., 2007). Varsayım dayalı bu modelleme araştırma bazlı yaygın olarak kullanılmasına rağmen belirsizliklerin olması nedeniyle klinik olarak yaygın kullanım alanı bulunmamıştır ve 30-60 dakikalık bir kayıta dikenlerin görüntülenmesi her zaman mümkün olmayabilir (MEG’de olduğu gibi). Bu nedenlerle EEG tabanlı lokalizasyon klinik açıdan sınırlıdır.

Fonksiyonel MRG, seri taramalarla elde edilen aktivasyon haritamarı şeklinde, spesifik beyin aktivitesini epokları ile ilişkili olarak güçlü ve nispeten yeni bir görüntüleme yoludur (Goebel, 2007). fMRG’ nin EEG tabanlı lokalizasyona

göre iki büyük üstünlüğü; spasyal duyarlılıkta az ya da çok daha homojen olması ve örneklemin milimetre aralıklara kadar indirilebilmesidir. Ancak fMRG’ nin de zayıf temporal rezolüsyon (saniyeler ile ilişkili) ve çeşitli artefaktlar nedeniyle de sınırlamaları vardır. Belki de daha da önemlisi fMRG’ nin BOLD olarak tanımlanan kan oksijen seviyesine bağlı olarak hemodinamik değişiklikler ve dolayısıyla da indirekt olarak nöronal aktiviteyi göstermesidir. Bu olay detaylı araştırmalara konu olmuştur (Shmuel ve ark., 2006). BOLD sinyalinin en temel özelliklerinden birisi en kısa dış uyarana dahi 15-20 saniye sonra yanıt alınmasıdır. Bazı durumlarda olaydan sonra BOLD sinyali azalır. fMRG’ nin önemli bir özelliği de, EEG’ den belirgin farklı olarak, kayıt ve yorumlama için zamanlaması kesin olarak bilinen bir dış uyaran veya görev gibi bağımsız bir faktör ile direkt ilişkili olmasıdır. Bu nedenle kayıtlama ve yorumlama EEG’ de uyarılmış potansiyeller çalışması gibidir.

EEG ve fMRG kombine çalışmaları

Aynı anda iyi kalitede EEG ve fMRG verilerinin alınması mümkündür. Bizim ve diğer grupların çalışmalarında nöbet ve diken aktivitesi gibi paroksizmal aktivitelerin fMRG’ de görüntülenmesi sağlanabilir. fMRG’ nin çalışma prensipleri göz önünde bulundurulduğunda epilepsi hastalarında kayıt en az iki durumda, istirahat (kontrol) ve paroksizmal aktivitenin olduğu durumda (aktif), yapılmalıdır. Nöbetlerin nadir olarak görülmesi ve baş ile ilgili hareket artefaktı nedeniyle MR cihazı içerisindeyken nöbet kaydı yapmak ne pratik ne de güvenlidir ancak fokal epilepsi takipli hastalarda fMRG sırasında tesadüfen nöbet geçenlerin kaydı yapılmıştır (Salek-Haddadi ve ark., 2003).

mekle birlikte elde edilen veriler şimdiden dahi EEG-fMRG' nin ilaca dirençli epilepsi hastaların cerrahi öncesi değerlendirilmesinde önemli bilgiler verdiğini göstermektedir (Zijlmans ve ark., 2008; Thornton ve ark., 2010). Jeneralize epilepsilerde, absans nöbet ve interiktal jeneralize diken-dalga deşarjları ile birlikte talamusta BOLD artışı ve yaygın kortikal azalma (değişken olmakla birlikte) gözlenmiştir (Hamandi ve ark., 2006). Hastaların önemli bir bölümünde temel problemler çözümlendikçe (ör güvenlik ilişkili, harekete bağlı görüntü kalitesinde bozulma gibi) fMRG ile yapılan nöbet çalışmalarına ilgi artmaktadır (Salek-Haddadi ve ark., 2002; Donaire ve ark., 2009; Tyvaert ve ark., 2009; Thornton ve ark., 2010a) ve potansiyel olarak yeni bilgiler edinilmektedir. Bu sonuçlar EEG-fMRG çalışmalarının ilave potansiyel klinik fayda sağlayacağını göstermektedir.

Kaynakça

- Alarcon G, Guy CN, Binnie CD, *et al.* Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy: implications for source localisation. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 1994;57:435-49.
- Donaire A, Bargallo N, Falcon C, *et al.* Identifying the structures involved in seizure generation using sequential analysis of ictal-fMRI data. *Neuroimage* 2009;47:173-83.
- Fuchs M, Wagner M, Kastner J. Development of volume conductor and source models to localize epileptic foci. *J Clin Neurophysiol* 2007;24(2):101-19.
- Goebel R. Localization of brain activity using functional magnetic resonance imaging. In Stippich C, ed. *Clinical Functional MRI*. Berlin: Springer; 2007.
- Hamandi K, Salek-Haddadi A, Laufs H, *et al.* EEG-fMRI of idiopathic and secondarily generalized epilepsies. *Neuroimage* 2006;31(4):1700-10.
- Niedermeyer E. Epileptic seizure disorders. In Niedermeyer E, Lopes Da Silva F, eds. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 4th edn. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
- Salek-Haddadi A, Merschhemke M, Lemieux L, Fish DR. Simultaneous EEG-correlated ictal fMRI. *Neuroimage* 2002;16:32-40.
- Salek-Haddadi A, Friston KJ, Lemieux L, Fish DR. Studying spontaneous EEG activity with fMRI. *Brain Res Rev* 2003;43(1):110-33.
- Salek-Haddadi A, Diehl B, Hamandi K, *et al.* Hemodynamic correlates of epileptiform discharges: an EEG-fMRI study of 63 patients with focal epilepsy. *Brain Res* 2006;1088(1): 148-66.
- Shmuel A, Augath M, Oeltermann A, Logothetis NK. Negative functional MRI response correlates with decreases in neuronal activity in monkey visual area VI. *Nat Neurosci* 2006;9(4):569-77.
- Thornton R, Laufs H, Rodionov R, *et al.* EEG correlated functional MRI and postoperative outcome in focal epilepsy. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 2010;81(8): 922-7.
- Thornton R, Rodionov R, Laufs H, *et al.* Imaging haemodynamic changes related to seizures: Comparison of EEG-based general linear model, independent component analysis of fMRI and intracranial EEG. *Neuroimage* 2010a;53:196-205.
- Tyvaert L, Levan P, Dubeau F, Gotman J. Noninvasive dynamic imaging of seizures in epileptic patients. *Hum Brain Mapp* 2009;12:3993-4011.
- Zijlmans M, Huiskamp G, Hersevoort M, *et al.* EEG-fMRI in the preoperative work-up for epilepsy surgery. *Brain* 2007;130(Pt 9):2343-53.

Öğrenim Hedefleri

- (1) İnsanlarda eşzamanlı epileptik deşarjların fMRG ile incelenmesi kavramının anlaşılması.
- (2) fMRG sırasında EEG kaydı için gerekli ihtiyaç ve metodun anlaşılması.
- (3) Metodolojinin ilgi ve sınırlılıklarının anlaşılması.
- (4) EEG-fMRG' nin epilepsideki ana bulgularına aşina olmak.

Kaynak lokalizasyon yöntemleri

Stefano Seri ve Antonella Cerquiglini

Doç. Dr. Mehmet Tayfun KAŞIKCI, Dr. Öğr. Üyesi Turgay DÖLEK

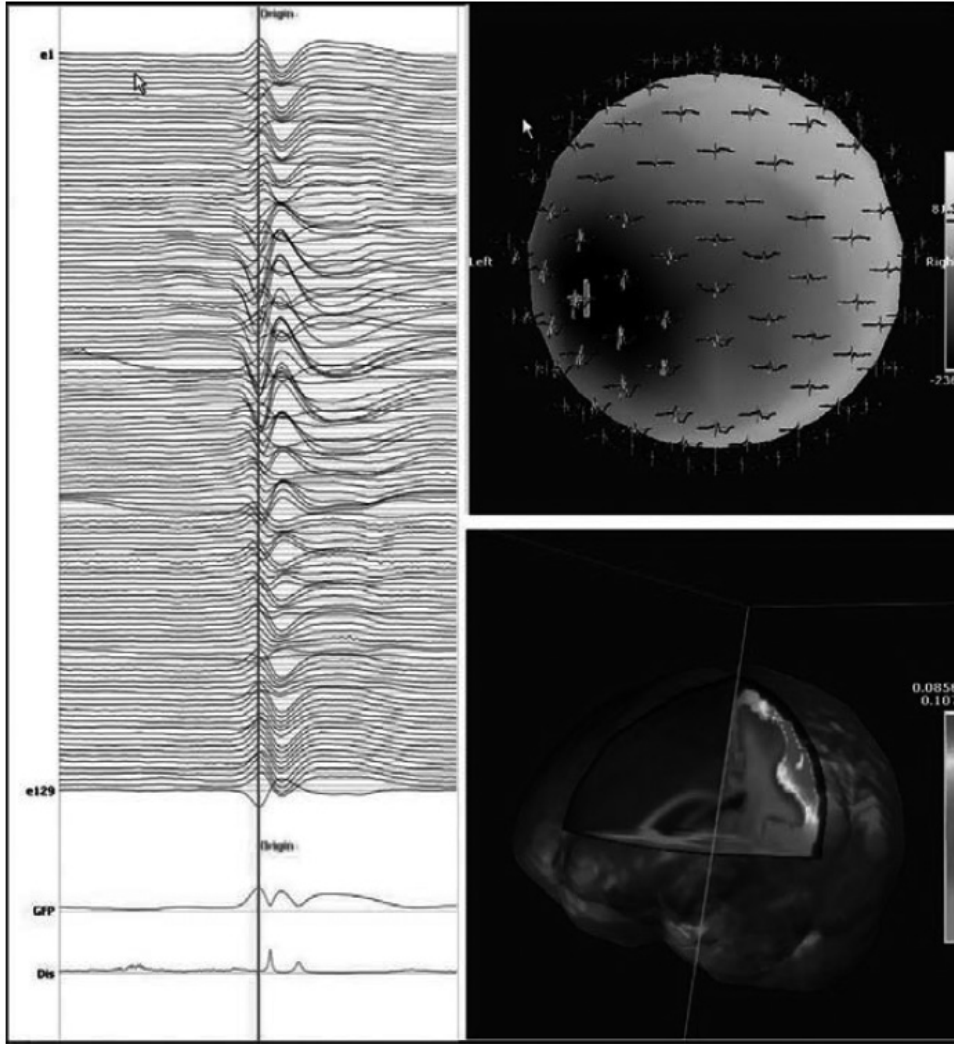
Epilepsi tanısında kullanılan elektrofizyolojik yöntemlerin en önemli talebi beyin elektriksel ve manyetik alanından sorumlu nöronal jeneratörlerin non-invazif olarak lokalize edilebilmesidir 'ters problem'. Bu nöronal jeneratörler beyinde primer akım üretirler ve pasif akımlar ile birlikte EEG sinyali oluştururlar. Ancak maalesef saçlı deriden ölçtüğümüz sinyal direkt olarak aktif nöronal yapılanmanın lokasyonunu göstermez. Bunun nedeni altta yatan statik elektromanyetik ters problemidir birbirinden bağımsız sınırlı sayıdaki değer ile ilişkilidir. Saçlı deriden kaydedilen bir elektriksel potansiyel sonsuz intrakranial kaynak kombinasyonları ile açıklanabilir. Ancak 'ileri problem', lokasyonu ve gücü bilinen kaynak, beyin ve katmanlarının (ör BOS/meninks, cilt ve kafatası) bilinen geometri ve iletim özellikleri ile kafa modelinin oluşturularak çözümlenmesi esas olmalıdır. Kafa modelleri hesaplanması daha basit olan küresel modellemekten (3 veya 4 konsantrik küre) segmental anatomik görüntülerin üzerine MRG yardımı ile oturtulan daha gerçekçi bir modele kadar değişkenlik gösterebilir. Gerçek modeller hesaplaması daha zor, başın değişken anatomisine uygun karmaşık hesaplamalar gerektiren ve bireyden bireye değişkenlik gösteren bir yöntemdir.

Gerçek hayatta istatistiksel, anatomik ve fonksiyonel sinyal ve hacim özellikleri anlamlıdır ve ters problemin sıkıntı ve sınırlamaları olmasına rağmen beyin elektriksel aktivitesinden sorumlu kaynağın üç boyutlu topografik sunumları mümkündür (Michel ve ark., 2004). Bunu gerçekleştiren yöntemlerin isimleri elektriksel kaynak görüntüleme (EKG) veya manyetik kaynak

görüntüleme (MKG) olarak adlandırılır. Rekonstrüksiyon doğruluğunu etkileyecek en önemli özellik spasyal örneklemedir, örneğin EEG elektrotlarının sayısı. İlişkinin lineer olmadığı gösterilmiştir ve 128 elektrot ile spasyal dağılım optimal düzeye ulaşır. İkinci faktör ise kaynak lokalizasyon stratejisinin kaynak konfigürasyon hipotezine göre düzenlenmesidir.

Bu varsayımlar doğrultusunda kaynak lokalizasyon yöntemleri linner ve non-lineer olarak sınıflandırılabilir.

(1) Non-lineer (belirlenmiş üstü veya dipolar): dipolar modellemede küçük ve çok sayıda kaynağın elektriksel potansiyel alanı sayesinde etkin bir rekonstrüksiyon olabilir. Bu sayı (model sırası) kullanıcı tarafından önceden hipotez olarak ortaya konmalıdır (Achim ve ark., 1991) en fazla elektrot sayısı kadar olmalıdır. Tek değer dekompozisyonu veya temel komponent analizi bu seçimi bilgilendirmek için kullanılabilir. Spesifik kaynak konfigürasyonunun kabul edilmesi kantitatif ölçümlere dayanan güvenilir bir yöntemdir. Bir yöntem olası dipolar kaynağın belirlenerek bunları saçlı deri alan haritaları olarak göstermektir (ileri çözüm). Haritalar daha sonra kaydedilen yüzey potansiyelleri ile karşılaştırılarak aradaki fark tespit edilir (kare hata). Bu işlem tespit edilen fark en aza inene kadar devam eder. Bu işlem sırasında lokal minimizasyon istenildiğinden fazla olabilir ve küçük bir hareketle hata çok artabilir. İleri çözümün bir başka zorluğu ise kompartmanlardaki spesifik özellikler (tekten çoğula multi-konsantrik küreye karşı gerçek kafa modelleri) ve kompartmanlar arası iletim gerginliği (BOS, saçlı deri, kafa tası) olmasıdır. Sonuç olarak dipolar değerlendirmeler sinyal gürültü oranına hassastır



Şekil 44.1. 129 kanallı EEG ile kayıtlanan interiktal epileptiform keskinler. Ortalama dalga formu (sol panel) trifazik keskin dalga göstermektedir. Topografik haritalamada (sağ üst) ilk negatif pikdeki alan dağılımını göstermektedir. Eş zamanlı invers çözümde aktif alanda Montral skala MRG' de santral sulkusa yakın 30 görünüşü göstermektedir. Resimli sayfalara bkz..

zamansal ilişkileri daha anlaşılır hale gelmektedir. Bu bölümde gösterilen yöntemler daha çok interiktal EEG ve MEG verileri (iritatif bölge) üzerindir.

Bu ve epileptojenik bölge arasındaki ilişkiler kişiden kişiye değişkenlik gösterir ve ileri derecede elektroklinik inceleme ve görüntüleme değerlendirmesi gerekir. Bu tekniklerin klinik incelemeye girmesi hala başlangıç aşamasındadır ve hele de epilepsi cerrahisi öncesi hasta değerlendirme döneminde homojen olarak elde edilmiş ve analize edilmiş çok merkezli verilere ihtiyaç vardır.

Kaynakça

Achim A, Richer F, Saint-Hilaire JM. Methodological considerations for the evaluation of spatio-temporal source models. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;79(3):227-40.

- Bell AJ, Sejnowski TJ. Learning the higher-order structure of a natural sound. *Network* 1996;7(2):261-7.
- Grave de Peralta Menendez R, Gonzalez Andino SL. Some limitations of spatio temporal source models. *Brain Topography* 1995;7(3):233-43.
- Hillebrand A, Barnes GR. Beamformer analysis of MEG data. *Int RevNeurobiol* (Special volume on Magnetoencephalography) 2005;68: 149-71.
- Lantz G, Michel CM, Pascual-Marqui RD, et al. Extracranial localization of intracranial interictal epileptiform activity using LORETA (low resolution electromagnetic tomography). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;102(5):414-22.
- Michel CM, Murray M, Lantz G, et al. EEG source imaging. *Clin Neurophysiol* 2004;115(10):2195-222.
- Patel A, Alotaibi F, Blume WT, Mirsattari SM. Independent component analysis of subdurally recorded occipital seizures. *Clin Neurophysiol* 2008;119(11):2437-46.
- Plummer C, Harvey AS, Cook M. EEG source localization in focal epilepsy: where are we now? *Epilepsia* 2008; 49(2):201-18.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Ters ve geri problem konseptinin anlaşılması ve beyin elektriksel aktivitesindeki uygulama esaslarının anlaşılması.
- (2) Saçlı deriden elde edilen kayıt ile beyindeki jeneratörlerin lokalizasyonu arasındaki ilişkinin anlaşılması.
- (3) İki ana lokalizasyon stratejisinin anlaşılması (lineer ve non-lineer modeller).
- (4) Kaynak lokalizasyon yöntemlerinin sınırlılıklarının ve refrakter epilepside cerrahi öncesi değerlendirmedeki potansiyel kullanımlarının anlaşılması.

Epilepside manyetoensefalografi

Stefano Seri, Jade N. Thai ve Paul L. Furlong

Doç. Dr. Mehmet Tayfun KAŞIKCI, Yrd. Doç. Dr. Özlem ÖNDER

Giriş

Manyetoensefalografi (MEG) sinyalleri aynı elektroensefalografi (EEG) sinyalleri gibi nöronal aktivasyonun direkt ekstrakraniyal yansımalarıdır. Her iki teknik de milisaniyelerin altında bir zaman diliminde elektromanyetik aktivite ile ilgili zaman ilişkili bilgi verir. Epilepsi hastalarında non-invazif tanısal yaklaşımda ekstrakraniyal elektromanyetik ölçümler temel inceleme tekniğidir. İntrakranial kayıtlara nazaran temporal çözünürlüklerinin yüksek olması iktal ve interiktal anormalliklerin başlangıcının ve yayılımının doğru olarak tespiti yapılabilmektedir.

Alt yapı ve malzeme maliyeti açısından MEG rutin klinik uygulamada kullanılmaz. Ancak son yıllarda epilepsi tanılı birçok hasta araştırılmış, genellikle de cerrahi öncesi değerlendirmede, umut vadeden sonuçlar alınmıştır. Biz de MEG'in temel prensipleri ve arkasındaki teknolojiyi gözden geçirip epilepsi hastalarının tanı çalışmalarındaki kullanımını değerlendireceğiz.

MEG sinyali

MEG sinyali sinaptik transmisyon sırasında oluşan nöronların dendritleri içindeki iyon akımlarından oluşur. Her postsinaptik potansiyelin pik değeri 10 mV ve ortalama süresi de yaklaşık 10 milisaniyedir. Piramidal hücreler gibi kortekste aynı şekilde sıralanan nöronların postsinaptik elektrik alanları toplamda artmış olarak görünür. Tipik olarak baş dışında kaydedilebilir bir manyetik alan oluşabilmesi için yaklaşık 50000 komşu nöronunda temporal senkroni olması gerekmektedir.

EEG sinyalleri ohm akım kanununa göre oluşur (potansiyel farkı ile direkt orantılı ve direnç

ile ters orantılıdır) ve dolayısıyla beyin, kafatası ve ekstrakraniyal yapıların iletkenliği ile ilişkilidir. MEG sinyali ise nöronal akım jeneratörlerine bağlı olması (apikal dendritler) ve iletim ortamının inhomojenitesinden (BOS, kafa tası, saçlı deri) etkilenmemesi nedeniyle avantajlıdır.

“Sağ el kuralı” na göre bir akım dipol vektörün aksının etrafında manyetik alan oluşturur. Bu ilişki “http://en.wikipedia.org/wiki/Right_hand_grip_rule” internet sitesinde detaylı olarak açıklanmıştır. Manyetik alan ve elektriksel alan birbirlerine ortogonaldır.

Genel bir değerlendirmede MEG tanjansiyel dipol kaynağına daha duyarlıdır ki sulkus duvarları böyledir ancak giral yüzler gibi radial kaynağa daha az duyarlıdır. Dolayısıyla MEG ve EEG farklı kortikal kaynaklarda tercihen duyarlıdır ve bir tekniğin diğerine olan üstünlük tartışmaları aslında yersizdir (Srinivasan ve ark., 2006).

MEG malzemesi

Dünyanın manyetik alanı ile karşılaştırıldığında MEG sinyali çok düşüktür. MEG için ölçülen değer birkaç yüz mikrotelslayken (10-3) bu değer dünyanın yerçekimi için birkaç yüz femto tesladır (10-15). Bu uyumsuzluk nedeniyle MEG malzemesinin kayıt yapacağı odada nikel-demir alaşımı μ -metal ile statik ve düşük frekanslı manyetik alanı tarayarak ciddi bir izolasyon gerekmektedir. Beyin manyetik alanları büyük sensörler ile (süperiletken kuantum interferans cihazları veya SKUIC) empedansın elimine edilebilmesi için 200' den 300' e süper iletken çalışma sıcaklığı olan düşük sıcaklıklarda helyum içinde ($\sim 270^\circ\text{C}$) yapılmaktadır. Saçlı deri yüzeyel kaydedilen potansiyel farkları akım değişikliği olarak dönüştü-

dakikalar ve fMRG' deki yüzlerce milisaniye ile kıyaslandığında onun milisaniyeler içerisindeki çözünürlüğü önemlidir. Klasik olarak kullanılan 21 kanallı EEG' deki 5-10mm lik çözünürlüğe göre spasyal çözünürlüğü daha yüksektir. Kaynak rekonstrüksiyonunun başarısı spasyal örnekleme ve kaynak konfigürasyonuna bağlıdır. Hastanın kayıt sırasında hareket etmesi MRG' deki gibi görüntü gücünü düşürür. Bunu en aza indirmek için son zamanlarda hareket düzeltme algoritmaları geliştirilmiştir. Sensörlerin dizayn ve sınırlılıkları (kafaya nazaran sensörler sabittir) uzun süreli veya iktal MEG kayıtlarına pek olanak vermez (Grondin ve ark., 2006; Paulini ve ark., 2007).

İmkanlar dahilinde yapılan çalışmaların sonuçları cerrahi öncesi serilerde interiktal keskinlerin lokalizasyonu açısından umut vadeden sonuçlar bildirmektedir. 192 makalenin son döneminde cerrahi öncesi verilerinin karşılaştırılacağı meta analizde 17 yazı seçilmiştir. 17' sinden yapılan bir meta analizde spasyal örnekleme, yaş, epilepsi lokalizasyonu, analiz yöntemleri ve konkordansın tanımı ile ilişkili belirgin değişik parametrelere dikkat çekilmiş ve MEG' in cerrahi öncesi değerlendirmedeki değeri tartışılmıştır (Lau ve ark., 2008). Bizim 100' den fazla hasta üzerindeki cerrahi öncesi değerlendirme tecrübemiz de bu çalışmalar ile örtüşmektedir ve kaynak lokalizasyonu tam yapılan hastaların %45' i nöbetsizken bu oran kayıt sırasında interiktalleri görülmeyen hastalarda %35' dir.

Klinik uygulamaların başka bir konusu eloquent korteksin belirlenerek lisan ve sensorimotor korteksi non-invazif olarak haritalanmasıdır

(Merrifield ve ark., 2007; Fisher ve ark., 2008). Prospektif, muhtemelen çok merkezli, homojen ve katı tanı kriterleri kullanılarak ve özdeş bir analiz stratejisi ile MEG' in cerrahi öncesi değerlendirilmedeki doğru yeri belirlenebilir.

Kaynakça

- Fisher AE, Furlong PL, Seri S, *et al.* Interhemispheric differences of spectral power in expressive language: a MEG study with clinical applications. *Int J Psychophysiol* 2008; 68(2):111-22.
- Grondin R, Chuang S, Otsubo H, *et al.* The role of magnetoencephalography in pediatric epilepsy surgery. *Childs Nerv Syst* 2006;22(8):779-85.
- Lau M, Yam D, Burneo JG. A systematic review on MEG and its use in the presurgical evaluation of localization-related epilepsy. *Epilepsy Res* 2008;79(2-3):97-104.
- Merrifield WS, Simos PG, Papanicolaou AC, Philpott LM, Sutherling WW. Hemispheric language dominance in magnetoencephalography: sensitivity, specificity, and data reduction techniques. *Epilepsy Behav* 2007; 10(1):120-8.
- Paulini A, Fischer M, Rampp S, *et al.* Lobar localization information in epilepsy patients: MEG - a useful tool in routine presurgical diagnosis. *Epilepsy Res* 2007; 76(2-3):124-30.
- Srinivasan R, Winter WR, Nunez PL. Source analysis of EEG oscillations using high-resolution EEG and MEG. *Prag Brain Res* 2006;159:29-42.
- The MEG work at Aston University is supported by the Wellcome Trust, the Dr. Hadwen Trust and the Birmingham Children's Hospital Research Foundation.

Öğrenim Hedefleri

- (1) MEG' in temel prensiplerinin anlaşılması.
- (2) Epilepside MEG endikasyonlarının anlaşılması.
- (3) MEG gelişimindeki gelecek hedeflerin anlaşılması.

Epilepside öykü alınması ve fizik muayene

Gonzalo Alarcon
Doç. Dr. Güray KOÇ

Giriş

İntermitan ve kısa süreli olması nedeniyle epilepside semptom ve bulguları gözlemlemek zor olabilir. Epilepsinin ilk tanısı dikkatlice alınmış bir klinik öyküye göre olacağından hasta veya yakınlarından nöbet özelliklerinin detaylı olarak anlatılması gereklidir. Önemli bir konu ise öykü alınmasının katı kurallar çerçevesinde olmamasıdır ve sohbet sırasında öykü yönlendirilebilir. Örneğin, kahvaltı sırasında görülen sakarlık juvenile miyoklonik epilepsiyi veya okulda sık dikkat dağınıklıkları ise absans epilepsiyi işaret edebilir.

Öykü alımında ortam faktörü

- Dikkat dağıtıcı faktörleri engelleyin: gürültü, müzik, telefon aramaları ve sık kesilmeler.
- Klinik öyküyü dinleyin ve hastaya anladığınızı hissettirin.
- Basit bir olgu olsa dahi hastaya zaman ayırın: öyküyü ilişkili yerleri alabilmek için parçalara ayırmak zaman kazandırıcı olabilir.
- Hastanın en az bir nöbetini gözlemlemiş tanık ile gelmesi istenir: atakların güvenilir anlatımı tanı için esastır. Nöbet sırasında hastaların genellikle bilinci kapalı olduğundan veya uyarı işaretleri olan aura veya kendine gelme sırasındaki bulgular haricindeki dönemin farkında olmadıklarından tanık ile gelmeleri istenir.
- Tanığın öyküsündeki muhtemel önemli noktalar belirlenir:
- Tanığın öyküsü tekrar gibi olduğunda önceki fikirler pekişmiş olur.
- Farklı tanıklar birbirleri ile farklı hikaye anlatabilirler. 'sağ' ve 'sol' ayrımındaki karışıklık sıkırtı ve genellikle ayna görüntüsünü anlatırlar.
- Sağlık personelinin öyküsü genelde daha başarılıdır. Ancak genellikle olması gereken ile gerçekte olanı karıştırarak anlatabilirler.
- İlk ağızdan dinlemek daha faydalıdır.

- Küçük çocuklar korku auraları veya gariplik şeklindeki subjektif duyumsamaları anlatmakta zorlanabilirler ancak ani ağlamalar, beklenmeyen çığlık, ebeveynlerine korku ile koşma veya köşeye çekilme dikkatle irdelenmelidir.
- Hikayenin nasıl alınacağı hastaya bağlıdır: bazı hastaları dinlemek en iyisiyken bazılarını da tıbbi terimlerden uzak direkt sorular yöneltilmelidir.
- Eğer öykü tamamlanamazsa diğer tanıklar ile yakın tarihli bir görüşme ayarlanmalıdır.

Nöbetlerin öyküsü

- Her nöbet tipinin açıklaması alınmalıdır
- Spesifik atakların açıklaması alınmalıdır:
- ilk nöbet: febril nöbetlerde olduğu gibi sonrakilere farklı olabilir;
- görülen son atak: genellikle en iyi hatırlanandır;
- en kötü nöbet: klinik problemin boyutu ve hayatı riskin değerlendirilebilmesi için.
- Atakların hangi durumlarda daha sık olduğu araştırılmalı: hastalığın idamesinde (tetikleyici faktörlerin eliminasyonu) ve non-epileptik atakların tanısında faydalı olacaktır. Belirgin olarak sorulması gerekenler:
- Uyku ile ilişkisi: uykuda atak geliyorsa başında mı ortasında mı yoksa uyanmadan hemen önce veya hemen sonra olup olmadığı sorgulanmalı . Uyku düzenindeki değişiklikler ile etkilenip etkilenmediği de öğrenilmeli.
- Sirkadiyen ritim: atakların sabah, akşam veya rastgele olup olmadığı, atak sırasında hastanın ne yaptığı (istirahat, egzersiz, oyun, okulda, banyoda, aç, tok, ayakta, yaslanma, okuma, konsantre olma, bilgisayarda, video oyununda, sıkkin, emosyonel olarak rahatsız veya keyif veren bir işle uğraşırken gibi) sorgulanmalıdır.
- Toplum ile ilişkili durumlar: kalabalık yerler, sıcak, disko v.b.
- Muhtemel bir atağın geleceğini haber veren prodromal dönemin açıklaması:
- Davranışsal değişiklikler (örneğin sakarlık, iritabilite, uykulu olma hali) migren veya epileptik

Öykü alımı konusunda Okunması Tavsiye Edilenler

Aicardi J, Taylon DC. History and physical examination. In Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, pp. 805-810. Philadelphia: Lippincott, Raven; 1997.

Alarcon G, Nashef L, Cross H, Nightingale J, Richardson S. *Epilepsy. Oxford Handbook in Neurology*. Oxford: Oxford University Press; 2009.

Fizik muayene konusunda Okunması Tavsiye Edilenler

Smith DF, Appleton RE, MacKenzie JM, Chadwick DW (eds). *An Atlas of Epilepsy*. New York: Parthenon; 1998.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Öykü ve muayenenin ilişkisinin anlaşılması.
- (2) Yapılandırılmış öykünün farklı parçalarının bilinmesi.
- (3) Epilepsi hastasında öykünün ve muayenenin yönlendirilmesi.
- (4) Öykü ve muayeneden elde edilen verilerin değerlendirilmesi.

Epilepside video-EEG monitorizasyonun rolü

Gonzalo Alarcon
Doç. Dr. Güray KOÇ

Epilepsinin kesin tanısının koyulabilmesi için eş zamanlı EEG kaydı sırasında nöbetin gözlenmesi gerekir. Epilepsinin klinik ve elektroensefalografik bulgularının aralıklı olması nedeniyle bunları sürekli video-EEG monitorizasyon olmadan birarada gözlemlemek mümkün değildir. Bu test epilepsi tanısında bir çok durumda en önemli testtir (bkz. Kutu 47.1)

Kutu 47.1. Video-EEG monitorizasyonun diğer isimleri

- video monitorizasyon
- yoğun monitorizasyon
- epilepside yoğun monitorizasyon
- epilepsi monitorizasyonu
- video-telemetri
- telemetri

Video-EEG monitorizasyon temel olarak, hastanın tipik nöbetlerinin kaydedilmesi amacıyla, birkaç saat veya gün süreyle eşzamanlı EEG kaydı ile birlikte sürekli video kaydının alınması işlemi içerir. Bu testin başarılı olabilmesi için hastanın nöbet sıklığının bu kısa zamanda kaydedilecek şekilde makul sınırlarda sık olması gerekmektedir. Kayıt sırasında hasta nöbet geçirir ise geriye dönük olarak EEG ve video kaydı tekrar izlenerek klinik ve elektrografik bulguların ilişkisi değerlendirilebilir. Nöbet öyküsü ve standart EEG kaydının yetersiz olduğu durumlarda tespit edilen bu ilişki genellikle tanıyı kesinleştirmek ve epilepsi sınıflaması yapabilmek için yeterlidir.

Ambulatuvar EEG terimi ile tanımlanan, hastanın ev veya işinde günlük aktivitelerini yaparken, video görüntüsü olsun ya da olmasın, sürekli olarak kayıt alınabilecek şekilde düzenlenen cihazdır.

Kutu 47.2. Video-EEG monitorizasyon endikasyonları

- Ayırıcı tanı: hastanın nöbetlerinin epileptik veya non-epileptik (psikojenik nöbet, uyku bozukluğu, panik atak, kardiyojenik atak, bayılma, hareket bozukluğu, vs.) olduğunun ayrılması
- Epilepsinin sınıflaması veya nöbet tipinin belirlenmesi
- Nöbet sıklığının belirlenmesi
- Nöbet tetikleyen faktörlerin belirlenmesi: kendi kendine indüklemeye, refleks epilepsi, durumsal faktörler
- Cerrahi öncesi değerlendirme için: nöbet odağının lokalizasyonu

Epilepsi tanısı

Bilinç bozukluğu, geçici mental bozukluk, sersemlik hali, korku, panik, öfke patlamaları, anormal hareketler, davranışsal değişiklikler, bayılma ve uyku bozuklukları (somnambulizm, apne, ani uyanmalar, gece terörü, kabuslar, enuresis, ağlama ve vokalizasyon) epilepsi konusunda şüphe oluşturur.

Non-epileptik ataklar organik veya psikojenik kaynaklı olabilir. Psikojenik ataklar; panik atak, travmatik olayın tekrar hatırlanarak yaşanması, epilepsinin bilinçli veya bilinçsiz bir şekilde simüle edilmesi şeklinde olabilir. Bunlara ilaveten akılda bulundurulmalıdır ki epilepsi hastalarında da psikojenik faktörler nöbetleri tetikleyebilir.

Hastaların çoğunda epilepsi tanısı uyku-uyanıklık interiktal EEG ve görüntüleme yöntemleri ile desteklenen doğru nöbet anamnezi (genellikle nöbeti gözlemleyenden alınan) ile konur. Ancak yine de bazı hastalara aşağıdaki sorular net karşılık bulamaz:

Klinik sendromların değerlendirilmesi

Bazı klinik sendromların tanınması, klinik bulguların tam olarak tanımlanması ancak video EEG monitoriasyonda nöbetleri görüldükten sonra mümkündür.

Silik nöbetler

Özellikle de klinik bulguların silik olduğu veya olağan karşılandığı (göz kırpmak, baş hareketi veya gülümseme gibi) bazı nöbetleri, daha önce gözlemlenmemiş tip veya nispeten nadir olan nöbetleri video EEG monitorizasyon ortaya koyabilir. Subjektif bulguları ortaya koyamayan veya ifade edemeyen çocuklarda veya yeni doğanlarda silik nöbetlerin olması sık görülen bir problemdir ve ayrıca okul başarısı düşen daha büyük çocuklarda ise absans nöbetlerin görülmesi gerekmektedir. Negatif belirtiler ile birlikte olan nöbetler (afazi, motor yavaşlama) hastalar ziyaretçi veya diğer hastalara ile konuşturularak aktif halde bulunmazsa telemetri ile yakalanamayabilir. Silik nöbetlerin epileptik orijinli olduğunun ortaya konabilmesi için EEG değişikliklerinin yakalanması gerekmektedir.

Nöbet sıklığının belirlenmesi

İlaç dozu ayarlanması veya uygulama sıklığının belirlenmesi için, özellikle de absans epilepsi gibi sık nöbet geçiren hastalarda nöbet sıklığının belirlenebilmesi için video- EEG monitorizasyon kullanılabilir. Hastaların az bir kısmında cerrahi tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla da nöbet sıklığının belirlenmesi önemlidir.

Tetikleyen faktörlerin belirlenmesi

Tedaviye zayıf yanıtın nedeni dış faktörlerin nöbetleri tetikleyip olması olabilir. Bunlar refleks epilepsilerde olduğu gibi belirgin özgül (parlayan ışıklar, görsel paternler, yemek yeme, okuma, müzik, hesap yapma gibi) veya daha genel (uyku deprivasyonu, alkol kullanımı, stres, emosyon veya menstruasyon) olabilir. Bazı hastalar nöbetlerini

tetikleyen faktörleri öğrenmiş olurlar ancak diğerlerine bunun önemi anlatılmalıdır. Bazen ambulator EEG gerekli olabilir zira durumsal faktörler özgül olabilir. Örneğin yemek yeme epilepsisinde fizyolojik olduğu kadar emosyonel faktörler de önemlidir ki hasta hastanede yemek yerken değil de evde yemek yerken nöbet geçiriyor olabilir.

Hastanın kendisi tarafından indüklenen nöbetlerin tespiti hasta istemediği sürece çok da kolay olmaz. Fotosensitif epilepsi hastalarında bu durum siktir ve nöbetini kendisi tetikleyen hastaların oranı %30 kadar yüksek olabilir. Nöbetleri tetiklemek için kullanılan manevralar göz kapatma sırasında gözlerin yukarı deviyasyonu, parlak ışığa bakarken gözlerin önünde el sallama hareketinin yapılması veya çizgili paternlere bakmak gibi uygulanabilir. Bunların nöbetleri tetikleyip tetiklemediğinin anlaşılması konusunda tereddüt olduğunda oda karartılarak hasta aynı hareketi yaparken EEG deşarjının veya nöbetin devam etmediği test edilebilir.

Okunması Tavsiye Edilenler

Binnie CD, Burr W, Stefan H. Epilepsy monitoring. In Binnie C, Cooper R, Mauguire F, *et al.*, eds. *Clinical Neurophysiology* vol. 2, pp. 650-68. Amsterdam: Elsevier; 2003.

Kaynakça

- Alarcon G., Elwes RDC, Polkey CE, Binnie CD. Ictal orolimentary automatism's with preserved consciousness: Implications for the pathophysiology of automatism's and relevance to the International Classification of Seizures. *Epilepsia* 1998;39:1119-27.
- Alarcon G, Kissani N, Dad M, *et al.* Lateralizing and localizing values of ictal onset recorded on the scalp: evidence from simultaneous recordings with intracranial foramen ovale electrodes. *Epilepsia* 2001;42:1426-37.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Video telemetrinin teknik özelliklerinin anlaşılması.
- (2) Epilepside telemetrinin endikasyonlarının anlaşılması.
- (3) Video telemetri bulgularının değerlendirilmesine aşına olunması.

Epilepsiyi taklit eden kardiyovasküler sendromlar

R. Shane Delamont
Doç. Dr. Güray KOÇ

Epilepsi sendromları

Epilepsi sendromları epileptiform deşarjlara beynin hangi bölgesinin hangi oranda katıldığı ile ilişkilidir. Eğer epilepsiyi taklit eden bir kardiyovasküler sendromdan (KVS) şüpheleniliyorsa aynı kural çalışır. Fokal serebral hipoperfüze alanlarda serebral kan akımının fokal obstrüksiyonları sorumluyken, tüm serebral sirkülasyonun desteklenmesinden kardiyovasküler sistem sorumludur. Sonuç olarak fokal olaylarda KVS ilişkili görünmez ancak nöbet ile tetiklenen KVS olabilir.

Serebral perfüzyon

Beynin dört ana arteri vardır: sağ ve sol karotis ve vertebral arterler. Bu arterler aortun ve onun ilk dalı olan brakiosefalik arterin dallarıdır. Beyin özellikle glikoz ve oksijen olmak üzere kan desteğine gereksinim duyar. Serebral kan akımı serebral aktivite ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenledir ki beynin gelişmiş bir kan akım desteği vardır. Beyin aktivitesi otoregülasyon sayesinde kan akımının ayarlanmasını sağlar. Küçük pial damarlar konstrüksiyon ve vasodilatasyon yaparak ortalama kan basıncı 50-150 mmHg arasında değişmesine rağmen serebral kan akımının dar bir aralıkta kontrol ederler. Uç değerlerde bu ayarlama bozulduğu takdirde kan akımı ortalama sistemik kan basıncı ile ilişkili olur. Alt seviyede sirkülatuar düşüş beynin hipoperfüzyonu ile sonuçlanırken üst seviyede ise hipertansif enseflopato oluşur. Bu bölüm dolaşımın yetersiz olduğu durum ile ilişkilidir.

Senkop

Dolaşım yetmezliği klinik sendrom olarak senkop (Yunanca duraksama – fasıla) ile sonuçlanır ki bi-

linç kaybı, postural tonus kaybı sonucu düşme ve bazen pozitif fenomen (jerk, gözlerin dönmesi, kas spazmları) ve inkontinans ile birlikte. İnkomplet senkop güçsüzlük, konsantrasyon bozukluğu, boyun ağrısı (klasik askı başağrısı) ve sersemlik veya başta dolgunluk hissi olarak karşımıza çıkar. Görsel ve vizüel belirtiler ile birlikte çevrenin kısmen farkında olma hali vardır.

İnsidansı erkeklerde %3 ve kadınlarda %3.5 arasında değişkenlik gösterir. Prevalans yaş ile artarak dördüncü dekatta %0.7' den 75 yaş ve üstünde %5.6' ya ulaşır. Sebepleri değişkenlik göstermekle birlikte genel tıbbi durum ile yakından ilişkilidir. Bu faktörler arasında sistemik hastalık varlığı, endokrinolojik hastalık, anemi, hidrasyon durumu, son yenen öğün zamanı ve ilaç kullanımı sayılabilir.

Öykünün detaylandırılmasında atak öncesi durum, atağın hemen öncesi, atak (gören tanıktan), atağın sonu ve genel sağlık durumu sorgulanmalıdır.

Muayene sırasında ortostatik hipotansiyon, patolojik kardiak ve vasküler üfürüm, pulmoner emboli bulguları, aort stenozu, idiyopatik hipertrofik kardiyomyopati, miksoma, aort diseksiyonu, otonomik yetmezlik, bayin sapı ve parkinsonizme bakılmalıdır.

12-elektrotlu EKG ile aritmi, akut infarkt ve kardiak ileti defektleri araştırılmalıdır. En önemli amaç senkobun altta yatan belirgin bir hastalığı habercisi olup olmadığının ortaya konmasıdır ve aşağıdaki kriterler kullanılmalıdır:

- hasta kabulündeki tıbbi nedenlerin ortaya konulması
- ciddi hasar

Epilepsiyi taklit eden uyku bozuklukları

Bidi Evans

Doç. Dr. Güray KOÇ

Giriş

Hızlı göz hareketleri (rapid eye movement (REM)) uykusu ve non-REM (NREM) uyku olmak üzere uyku ikiye ayrılır. Bunlar birbirinden farklı serebral alanlardan kaynaklanmaktadır. REM beyin sapında bir grup serebral çekirdekten kaynaklanırken NREM mesensefalon, talamus, suprakiazmatik çekirdekler ve serebral korteks başta olmak üzere senkronize olarak çalışan birçok serebral alandan kaynaklanır. NREM ile uykuya giriş EEG bulguları değişiklik gösteren 4 evrede oluşmaktadır. Evre 1 intermittan alfa (8-13 Hz) ve teta (4-7 Hz) aktivitesi gösterir. Evre 2 uyku içcikleri (14 Hz) ile ilişkilidir (Şekil 15.12) ve K-kompleksi olarak tanımlanan yüksek voltajlı yavaş komponentler görülür (Şekil 15.13). Evre 3' de yavaş ak-

tivite (delta, 1-4 Hz) artar ve sonuç olarak evre 4' de EEG trasesinde sürekli delta ve subdelta (< 1 Hz) aktivitesi görülür (Figure 49.1).

Evre 4 uykusu ilk REM uyku periyodu başlamadan önce yaklaşık 1 saat devam eder. REM uykusunda EEG düşük voltajlı hızlı aktivite gösterir, kas tonusu yoktur ve karakteristik hızlı göz hareketleri görülür. Her REM epizodu yaklaşık 10-15 dk sürer (Şekil 49.2).

REM ve NREM gece süresince değişerek devam eder ve saatlik aralar ile yaklaşık 4 kez REM görülür, sıklıkla da sonuncusunda uyanılır. REM uykusu rüya görmek ile ilişkilidir.

Narkolepsi REM uyku bozukluğudur. Aşırı artmış gündüz uykululuk hali, katapleksi (düşme ile sonuçlanan ani kas tonus kaybı) ve hipnogojik



Şekil 49.1. Evre 4 NREM uyku, EEG' de delta hakimiyeti.

denir ve yaşamın erken yaşlarında başlayıp aile-sel olabilir, temporal veya frontal lob epilepsisi ile karışabilir ancak burada hareketler hiçbir zaman stereotipik veya distonik değildir. REM periyotları zamansal ilişkisi tanıda ipucu verir.

Nasrkolepsi ile ilişkili ataklar

Bunlar kısa süreli jeneralize nöbetler ile karışabilir. Kas tonusunun kaybı ile giden katapleksi düşme ataklarına neden olur. Genellikle stres ve heyecanlanma ile oluşur, yüksek ses veya gülme ile presipite edilebilir. Narkolepsi sırasında görülen uyku atakları kısa süreli, ani, hastanın başının aniden yemeğinin içine düşmesi şeklinde görülebilir. Uzun süren uyku hali post-iktal konfüzyon ile karışır. Narkolepside EEG uyku hali haricinde normaldir ancak jeneralize epilepside ise sıklıkla uyanıkken ve hatta uyurken jeneralize diken-dalga deşarjları görülür. Narkolepside uyanma sırasında görülen canlı rüyaları (HH) temporal lob aurasi ile karışabilir.

Epilepsi ile karışabilecek diğer uyku durumları

Uykuya geçiş sırasında gözlenen hipnik jerk gibi normal uyku olayları da jeneralize nöbetler ile, özellikle de yenidoğanlarda karıştırılabilir. EEG normaldir. Huzursuz bacak sendromu ve tekrarlayıcı bacak hareketleri gibi hareket bozuklukları akıl karıştırıcı olabilir ancak zaman ve görünüşleri tipiktir. Periyodik obstrüktif apne genellikle gerçek bir nöbetin apneik fazı ile karıştırılabilir. Bunlar genellikle fokaldır ve serebral anoksiye sekonderdirler.

Kaynakça

Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, *et al.* Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986;9(4):519-24.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Epilepsiyi taklit edebilecek uyku bozukluklarının farkında olmak.
- (2) Uyku bozuklukları ve epilepsi ayırıcı tanısındaki kriterleri anlamak.

Epilepsi ile karışabilecek psikiyatrik bozukluklar

John D. C. Mellers
Doç. Dr. Güray KOÇ

Giriş

Epilepsi ile en sık karışan psikiyatrik bozukluk disosiyatif nöbetler (psikojenik non-epileptik nöbet). Hatta epilepsi merkezine yönlendirilen hastaların yaklaşık beşte birinin bu bozukluğa sahip olduğu anlaşılmaktadır. Bu bozukluğun nasıl tanınacağı ve tedavi edileceği bu kitabın başka bölümünde anlatılmıştır (Bölüm 56: 'Psikojenik non-epileptik nöbetler: tanısal yaklaşım'). Daha az sıklıkla paroksizmal belirtileri veya davranışsal değişiklikleri olan psikiyatrik bozukluklar epilepsiye benzeyebilir ve tanısal şüphe oluşturabilir. Burada bu küçük grup hasta değerlendirilecektir.

Neden psikiyatrik bozukluklar epilepsi ile karışabilir?

Epilepsi ve psikiyatrik bozuklukların klinik sunumunda hangi noktalar örtüşür ki birbirleri arasında karıştırılmasına neden olabilir? Nörolojik perspektiften bakıldığında parsiyel nöbetler bazen psikiyatrik hastaların deneyimlediği psikolojik belirtileri gösterebilir. Parsiyel nöbetlerin 'psişik' aurası olarak nitelendirilen (iktal korku, algıda değişiklik, halüsinasyon ve düşünce içeriğindeki garip bozulmalar, özellikle temporal ve frontal lob epilepsisinde görülürler) en sık görülen örneklerdendir. Psikiyatristler için ise şizofrenide görülen bazı belirtiler epileptik bir açıklamayı düşündüren alarm zillerinin çalınmasına neden olur. Olfaktör ve vizüel halüsinasyonlar en sık örnekleridir ancak ayrıca 'boşluk' veya 'konfüzyon' epizodları psikiyatrik bir hastalığı olan bir kişi tarafından kendi düşüncelerinin alıkonmuş ve dağıtılmış olma hali veya bilinç düzeyindeki değişiklikler de epileptik zeminde gerçekleşebilir. Kli-

nisyenler için iyi haber ise, epilepsi ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki konfüzyona rağmen, tanı genellikle kolaylıkla ve hatta sadece klinik görüşme ile konulur. Sonuçta epileptik nöbeti epileptik nöbet olarak tanımlatan kısa süreli, paroksizmal ve stereotipik olmasıdır. Epileptolojide altın kural açıklayıcı hikayenin alınması ve hatta bu ataklar sırasında hasta tamamen yaşadığının farkında ise dahi geçerlidir. Sıklıkla atağı gözlemleyen birinin de ortaya koyduğu özellikler ile epilepsi tanısı netlik kazanır.

Tanısal belirsizliğe neden olan psikiyatrik bozuklukların başında panik bozukluklar, psikoz, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve depersonalizasyon bozuklukları yer alır. Bunlar arasında ise panik bozukluk en sık görülen tanısal problemidir.

Panik bozukluk

Panik bozukluğun kardinal özelliği panik ataktır. İsminden de anlaşılacağı üzere panik atak akut ve ciddi bir anksiyete ile olan paroksizmal bir epizoddur (genellikle birkaç dakika sürer). Karakteristik kognitif belirtiler (boğulma, yıkılma veya ölüm korkusu şeklinde özgül korku), fizyolojik yükselme (ör. hiperventilasyon, taşikardi, terleme) ve genellikle de özgül tetikleyici durumlar (ör. kalabalık ortam veya kapalı alanlar gibi) ile birliktedir. Panik bozukluk genellikle agorafobi ile birliktedir ve bu durumdan kurtulma davranışı ve dolayısıyla evden dışarı çıkmama görülebilir. Tablo 50.1' de panik atakların ve anksiyete ile birlikte görülen (iktal korku) parsiyel nöbetlerin karşılaştırması görülmektedir.

Panik ataklar sırasında gözlemlenen belirtiler ve özgül tetikleyicilerin belirlenmesi ile tanısal

derealizasyon (dış dünya hakkında gerçek olmayan his) yaygın görülen iktal belirti ve aynı zamanda da özellikle afektif bozukluk olmak üzere birçok psikiyatrik bozuklukta görülen belirtidir. Aynı zamanda depersonalizasyon bozukluğunun da temel bulgusudur. Psikiyatrik durumlarda bu belirtiler uzun sürelidir (bazen kronik) ve psikiyatrik sendromun diğer karakteristik özellikleri ile beraberdir.

Sonuç

Epilepsi tanısının atlanmaması elbette ki önemlidir. Yalnızca tanının konuşulması yeterli olmayıp tanının kesinleşmesi ile birlikte (tedavi, meslek, ehliyet, yaşam tarzı) tanı dışında birçok konuda da karar verilmesi gerekecektir. Psikiyatrik durumlar epilepsiye benzemesine rağmen epileptik nöbet temel özellikleri ile çok farklıdır ve genellikle tanı problemi olmaz. Epilepsi belirtileri kısa, stereotipik ve genellikle epileptik nöbetin başka

özellikleri ile bir aradadır. Her zaman bilgilendirici ve detaylı bir anamnez alınmalıdır. Tedaviden tanıya gidilmesi epilepsi için doğru bir klinik yaklaşım değildir ve dikkatli bir tanısall yaklaşımın asla yerini tutamaz.

Okunması Tavsiye Edilenler

- Alper K, Devinsky O, Perrine K, Vazquez B, Luciano D. Psychiatric classification of nonconversion nonepileptic seizures. *Arch Neurol* 1995;52:199-201.
- Mellers JDC. Epilepsy. In David AJ, Fleminger S, Kopelman M, Lovestone S, Mellers JDC, eds. *Lishman's Organic Psychiatry: A Textbook of Neuropsychiatry*. Oxford: Blackwells;2010.
- Seshia SS, McLachlan RS. Aura continua. *Epilepsia* 2005; 46(3):454-5.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Epilepsiyi taklit eden psikiyatrik bozuklukların farkında olmak.
- (2) Psikiyatrik bozukluklar ve epilepsi ayırıcı tanısındaki kriterlerin anlaşılması.

Epilepsi ayırıcı tanısı: migren ve hareket bozuklukları

Yvonne Hart
Doç. Dr. Güray KOÇ

Migren

1907 yılı kadar eskide Gowers ‘migrenin epilepsi spektrumunda bir yerde olduğunu düşünmek biraz şaşırtıcı olabilir, ancak tam yeri birçok ilişkiye bağlıdır, ancak yine de bu iki hastalık birbiri ile karışabilir ve sıklıkla da ayrımları zordur’ yazmıştır.

Benzerlikler arasında:

- her ikisi de paroksismaldır
- Her ikisinde de yayılan bir aura olabilir
- aura baş ağrısı ile devam edebilir
- her ikisinde de EEG anormalliği olabilir
- mide bulantısı, kusma ve konfüzyon benzeri belirtiler her ikisinde de olabilir
- her iki olay da hormonal faktörleri ile tetiklenebilir.

Farklılıklar arasında sayılabilecekler:

- migren konvülziyonlara neden olabilecek bemegrit, penisilin veya metrazol ile tetiklenmez
- birkaç istisna haricinde (topiramet ve valproat gibi) anti-epileptik ilaçlar migrenden korumaz
- migren tedavisinde kullanılan çoğu ilacın anti-konvülzan etkisi yoktur..

Migrenin altında yatan patofizyolojik mekanizmasında kortikal yüzeyde 2-3mm/dk hızla ilerleyen spontan EEG aktivitesinin yayılan depresyonu vardır. Bu normalde nöbetlere duyarlılığı azaltır ancak hayvan çalışmalarında asetilkolin ve pilokarpın ile ön-tedavi verilmişlerde ‘yayılan konvülziyona’ neden olmuşlardır.

Migrende EEG’ de benzer şekilde posterior yavaş dalga anormalliği, jeneralize yavaş aktivite, epizodik frontotemporal yavaş aktivite ve bazen

de keskin ve diken aktivitesi görülebilir.

Migren ve epilepsi arasındaki klinik farklılıklar

Aurasız migren karakteristik olarak tipik tek taraflı, hareket ile artan, genellikle mide bulantısı veya kusma, fotofobi ve fonofobi ile birlikte olan zonklayıcı baş ağrısıdır. Nöbetlerden ayrımı genellikle kolaydır. Auralı migreni ise epilepsiden, özellikle de oksipital epilepsiden, ayırmak daha zordur.

Migren aurası en sıklıkla yayılan duyuşsal bozukluk şeklinde olabilen veya ilerleyebilen görsel bozukluk şeklindedir ve bazen güçsüzlük veya disfazi ile birlikte olabilir. Aşağıdaki özellikler ile migren aurası ve fokal nöbet ayrımı yapılabilir:

- Migren aurası tipik olarak 5 dk’ dan uzun sürer.
- Elementer vizüel halüsinasyonlar gerek migren aurası gerekse epilepside görülür.
- Siyah beyaz zigzag patern migreni telkin eder.
- Vizüel semptomların lokasyonu migrende genellikle daha periferiktir.
- Çok renkli dairesel görüntü epileptik aurayı telkin eder.
- Kompleks (yapılanmış) halüsinasyon epilepsiyi düşündürür.
- Negatif belirtiler (görme alanı defekti, körlük) epilepside daha nadirdir ve pozitif belirtiler epilepsi lehinedir.
- Bilinç değişikliği epilepsiyi düşündürür.
- Otomatizma epilepsi lehinedir.

rasında EEG normaldir. İrkilme epilepsisi sıklıkla asimetrik tonik nöbet şeklindedir ancak absans, atonik nöbet ve jeneralize nöbetler de bazen görülebilir.

Yukarıda bahsi geçen paroksizmal bozukluklar iyon kanal veya ilişkili moleküller ile ilgili mutasyonlara bağlıdır ve gelecek genetik çalışmalar ile bu ilişki daha da net ortaya çıkacaktır. Bu konu ile ilgili olarak Crompton ve Berkovic' in gözden geçirme yazısı okunabilir (2009).

Kaynakça

Andermann F. Migraine and epilepsy: an overview. In
Andermann F, Lugaresi E, eds. *Migraine and Epilepsy*,
pp. 405-22. Boston: Butterworths; 1987.

Crompton DE, Berkovic SF. The borderland of epilepsy: clinical and molecular features of phenomena that mimic epileptic seizures. *Lancet Neurol* 2009;8:370-81.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Migren ve epilepsi arasında farklılık ve benzerliklerin bilinmesi.
- (2) Migren ve epilepsi ayırıcı tanısındaki kriterlerin anlaşılması.
- (3) Epilepsiyi simüle edebilen hareket bozukluklarının bilinmesi.
- (4) Epilepsi ve hareket bozuklukları ayırıcı tanısında kullanılan kriterlerin anlaşılması.

Çocuklarda epilepsi ayırıcı tanısı

Elaine Hughes
Doç. Dr. Güray KOÇ

Çocukluk çağı epilepsisinde ayırıcı tanı

Çocukta paroksizmal olaylar görüldüğünde ilk değerlendirilmesi gereken bu olayın epileptik olup olmadığının ortaya konmasıdır. Bu her zaman kolay olmaz. Üçüncü basamak sağlık hizmetlerine epilepsi tanısının medikal, eğitimsel, emosyonel ve sosyal iyilik hali için yönlendirilen hastaların yaklaşık %20-25' inde yanlış tanı alındığı görülmüştür. Buna ilaveten epilepsi tanısında şüphe duyulmayanlarda ise doğru nöbet tipi veya epilepsi sendromunun belirlenmesinde hatalar olabilmektedir. İkinci problem kitabın bu bölümünün konusu değildir.

Temelde olayı gözlemleyen birisinin anlatımı ile mümkünse çocuğun anlatımı, medikal gelişimsel ve eğitim hikayesinin alınması, genel ve nörolojik muayenenin yapılması gerekmektedir.

Sık karşılaşılan yanlış tanı sebepleri:

- Olayı gözlemleyen tanığın olmaması;
- Geçirilmiş febril konvülsiyon veya başka bir nöbet öyküsünün sanki son yaşanan epizodun da epileptik olduğu kanaatinin oluşmasına neden olması;
- Pozitif aile öyküsü;
- Olay sırasında klonik jerklerin ve inkontinansın olması yine bu epizodun epileptik olabileceği kanaatini oluşturmaları;
- EEG anormalliklerinin hastalık lehine fazlası ile değerlendirilmesi ki özellikle de zaten nörolojik hastalığı veya gelişimsel geriliği olanlarda bununla daha da sık karşılaşılır.

Başka ne olabilir ki?

Epileptik nöbet ile karışabilecek bir çok hastalık grubunun öncelikle bilinmesi ve dolayısıyla kategorizasyon önemlidir:

- (1) Senkop ve ilişkili bozukluklar
- (2) Davranışsal ve psikiyatri bozukluklar.
- (3) Nörolojik bozukluklar.
- (4) Uyku ilişkili olaylar.
- (5) Diğer, ör. gastroözefegal reflü ile postür değişikliği (Sandifer sendromu).

Senkop ilişkili bozukluklar

Ortostatik kontrol bozuklukları arasında

- Refleks veya vazovagal senkop
- İlaç ile indüklenmiş senkop
- Postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS)
- Multipl sistem atrofi
- Otonomik yetmezlik olan durumlar yer alır.

Yenidoğan ve çocuklarda en sık birincisi tanı olarak görülür, diğerleri daha ziyade erişkin yaş grubundadır. Refleks (vazovagal) senkop tetikleyici faktörlerin bulunması nedeniyle diğerlerinden ayrılır; özellikle postural, ağırlı ve emosyonel durumlar. Presenkobal fazda kuvvetsizlik ile birlikte aşağıdakilerden herhangi birisi; solukluk, terleme, pupiller dilatasyon, esneme, hiperventilasyon, mide bulantısı, tad değişikliği, epigastrik rahatsızlık veya vizüel görüntü bozulması gibi. Bunu takiben olay ilerlerse senkobal fazda tipik olarak tonus kaybı, bradikardi ve bilinç kaybı gözlenir. Belirgin olan motor bozukluklar arasında göz deviasyonu, klonik jerkeler veya katılık ki asimetrik olabilir ve/veya idrar inkontinansı da tanı hakkındaki şüpheye düşürür. Tedavide tetikleyici faktörlerin belirlenmesi, yeterli hidrasyon, anemi tedavisi, kas tonusunun geliştirilmesi ve hastanın teşvik edilmesi önemlidir.

Solunumsal senkoplar refleks ve ekspiratuar apneik senkop (daha öncesinde 'mavi nefes tutan' ataklar olarak tanımlanırdı), 'kalkma bayılması' ve diğer Valsalva ilişkili senkop veya üst solunum yolu obstrüksiyonu yapan durumlar sayılabilir.

tedavisi ile düzelir. Bu nörolojik normal çocuklarda da nadiren görülebilir.

İntermittan ve reküren ataksiler ve paroksizmal diskinezi veya koreoatetoz gibi hareket bozuklukları genellikle epileptik nöbet ile karışmaz. Tikleri de bazen myoklonusdan ayırmak güçtür ve hiperekspleski tonik spazmları taklit edebilir, her ikisi de elektrofizyolojik olarak ve uygun tedavi ile ayrılabilir.

Bayılma harici sağlıklı çocuklarda bu duruma tanı konması daha kolaydır. Selim paroksizmal vertigo daha önce sağlıklı olan çocuklarda denge-sizlik, solukluk, terleme ve kusma ile birliktedir. Atak süresince bilinç korunmuştur ve nistagmus gözlenebilir. Aylık ortalama 1-4 ile az sıklıktadır ve paroksizmal tortikollis ile birlikte olabileceği gibi genellikle kendini sınırlandıran bir durumdur.

Uyku bozuklukları

Sık görülürler ve tanıda karmaşa yaratırlar. Primer parasomniler uyku başlangıcında olanlar ve uyanırken olanlar olarak ikiye ayrılırlar; ritmik hareketler, uyku başlangıçları ve uyku paralizisi gibi. Non-REM uyku bozuklukları uyanma bozuklukları, esas olarak konfüzyonel uyanma, uyku terörü ve uyur gezerlik. REM uyku bozuklukları ise sık görülen kabuslardan nadir görülen REM uykusu davranış bozukluğuna kadar değişkenlik

gösterir.

Sekonder parasomnilerde başka bir medikal zemin vardır ve uyku apnesi, astım ve nokturnal nöbetlerin görüldüğü epilepsi olabilir. Motor bulguların sıradışı olması nedeniyle frontal lob nöbetlerinin ayırımı zor olabilir. Uyku bozukluğuna neden olabilecek psikiyatrik bozukluklar da bulunabilir ancak genellikle tanı konusunda zorluk oluşturmazlar.

Her halükarda tedaviye zayıf veya kısmi yanıt varsa mutlaka olayların natürü ve tanı tekrar gözden geçirilmelidir. Yukarıda açıklanan durumların bazıları oldukça sık görülür. Bu listenin uzunluğu bıkkınlık yaratmaktan ziyade paroksizmal bozukluğu olan bir çocuğa yaklaşımda başlangıç basamağını oluşturur.

Okunması Tavsiye Edilenler

Fowle A, Binnie C. Uses and abuses of EEG in epilepsy.

Epilepsia 2000;41(Suppl 3):510-18.

Stephenson JBP. Fits and faints. In *Clinics in Developmental Medicine No. 109*. Oxford: Mackeith Press; 1990.

Thirumalai S, Bassel AK, Toufic F, Gautham S. Video-EEG in the diagnosis of paroxysmal events in children with mental retardation and in children with normal intelligence. *Devel Med Child Neurol* 2001;43:731-4.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Epilepsiye benzeyen pediatrik durumların bilinmesi.
- (2) Bu tip durumlar ve epilepsi ayırıcı tanısında kullanılan kriterlerin anlaşılması.

Erişkinlerde yeni tanı almış ve kronik epilepsinin araştırılması

Robert D. C. Elwes
Doç. Dr. Güray KOÇ

Nöbetler bir çok bozukluğun belirtisi olabilirler. Araştırmalar bir düzen içerisinde klinik sunumun farklılıklarına göre tarif edilen yönetim görüşünü net olarak ortaya koyacak şekilde olmalıdır.

Akurt semptomatik nöbetin değerlendirilmesi

Bu genellikle hasta hayatında ilk kez nöbet ile acil servise geldiğinde görülmektedir. Alkol veya madde kullanımı, metabolik bozukluklar veya kafa travması, beyin kanaması, menenjit ve ensefalit gibi durumlar akla gelmelidir. Prodromal bir hastalık hali, uzamış bir nöbet, fokal nöbet, düzelmeme, papil ödemi ve ense sertliği primer bir nörolojik hastalığın göstergesi olabilir. Araştırmalar klinik bulguların ışığında yürütülür ve aşağıdakileri de içerir:

- Metabolik ve ilaç taraması;
- BT tarama, kırık ve kanama görüntülenmesi için MRG' den daha iyidir;
- Menenjit veya ensefalitten şüpheleniliyorsa BOS incelemesi.

Kardiyoloji değerlendirmesi

Bayılmaların en sık ayırıcı tanısında senkop yer alır. Ergen veya genç erişkinlerde klinik olarak vazovagal tanısına gidilebilir; genellikle selim karakterlidir ve ileri tetkik gerektirmez. Daha yaşlılarda ise senkop belirgin morbidite ve mortalite nedenidir ve kardiyolojik inceleme gerekir. Egzersiz sırasında (uzun QT sendromu, kapak hastalığı veya kardiyomiyopati) sorgulanmalı ve hasta kardiyolojiye yönlendirilmelidir. Yaşlılarda transient iskemik atak düşünülerek ekstrakranial karotis arter incelemesi doppler ultrason veya anjiyografi yapılmalıdır. Klinik endikasyonuna göre aşağıdaki testler kullanılabilir:

- EKG
- 24 saat EKG (Holter)
- Kalp ekosu
- Tilt test
- Karotis ultrasonu.

Yeni/ilerleyici bir nörolojik hastalığın tanımlanması

Akut semptomatik nöbetin dışlandığı ve hastanın nöroloji kliniğinde değerlendirilmesi sonucu görülür. Yeni başlayan nöbetleri olan hastaların yaklaşık %5' inde beyin tümörü görülür. Epidemiyolojik bir perspektif ile yaşlılarda epilepsinin en sık nedeni vasküler hastalıklardır. Klinik endikasyona göre aşağıdaki testler uygulanabilir:

- Yüksek çözünürlüklü MRG: tümör, vasküler hastalık, arteriovenöz malformasyon, kavernom, daha nadir lezyonel nedenler ör. demyelinizasyon, sarkoid, Whipple hastalığı, lenfoma;
- immünoloji, aşağı bkz.: küçük damar hastalığı / vaskülit;
- Göğüs grafisi: tüberküloz ve sarkoidoz;
- Kas röntgeni: nörosistisizozis;
- Kafa grafisi veya BT: çöliak hastalığında beyin kalsifikasyonu, Sturge-Weber sendromu ve tuberöz sklerozda subependimal nodüller.

Sabitleşmiş statik hastalık tanımlanması

Doğum ve perinatal detaylı öykü, erken gelişimsel evreler, skolastik ve iş gelişimi, uzun süreli beyin hasarı ve hastanın nöbetlere yatkınlığı açısından bilgi verir. En ağır olanı öğrenme bozuklukları ve serebral palsidir. Yüksek çözünürlüklü MRG en önemli test olup intrauterin veya çocukluk çağı inmesini, hipoksik iskemik hasarı, gelişimsel malformasyonlar, hidrosefali veya geçirilmiş travmanın izi görülebilir. Bilinmeyen nedene bağlı atrofik alanlar veya ensefalomalazi önemli olabilir.

larda invazif EEG' den vazgeçilmesine neden olabilir.

- MEG: halen değerlendirilmektedir. Landau Kleffner sendromu ve ESES gibi neokortikal multipl odak olan hastalarda doğru modelleme yapabilmektedir.

Otoimmün hastalıklar, progresif kötüleşme ve atipik özellikler ile birlikte olan epilepsi

MRG ve EEG, nöbet ve epilepsisi olan çoğu olguda etioloji ve sınıflamayı gösterecektir. Geçmiş öyküleri olmayan, normal gelişim ve kognisyonu olan ve daha sonra aşık bir nedene bağlı olmaksızın epilepsi görülen diğer olgularda ise ileri araştırma gerekmektedir. Çoğu bir çocukluk çağı epilepsi sendromlarından birine sahip olmayıp; gösterilebilir yapısal bir bozukluğa da sahip değildir. Eğer habis veya progresif bir seyir varsa, status epileptikus atakları ile geliyorsa, görüntülemeye yeni lezyonları varsa, psikoz veya nörolojik veya bilişsel bir kötüleşme varsa ileri araştırma gereklidir. Hangi klinik belirteçler veya ilave özellikler olduğunda hangi araştırmanın yapılması gerekliliği konusunda aşağıda bilgi verilmiştir. Bu listede önemli sebeplere değinilmiş ve nöbete neden olabilecek geniş bir spektrum oluşturan diğer depo, kromozomal veya metabolik hastalıklar dahil edilmemiştir.

Epilepsi ve otoimmün hastalıklar

- Sistemik Lupus Eritematozis (EEG yavaşlaması, psikoz ve epilepsi): anti-DNA antikorları.
- Antifosfolipid sendromu (inme, düşük, derin ven trombozu ve epilepsi): anti-kardiyolipin antikorları.
- Limbik ensefalit (konfüzyon, hafıza kaybı, sık nöbet, mediyal temporal MRG lezyonları, paraneoplastik): anti-voltaj-kapılı potasyum kanal antikorları.
- Hashimoto ensefaliti (ensefalopati, rekürren status epileptikus, psikoz): anti-tiroid antikorları.
- Anti-NMDA reseptör ensefaliti (psikoz, nöbet, hareket bozuklukları, over kanseri).
- Anti-GAD antikorları ('stiff person' sendromu, diabetes, epilepsi)
- Anti-gliadin antikorları (çöliak hastalığı, oksi-

pital kalsifikasyon, muhtemel meziyal temporal skleroz).

Nöbet ve epilepsinin nadir sebepleri

- Unverricht-Lundborg hastalığı (stimulus-sensitif miyoklonus; fotosensitivite, dev uyarılmış potansiyeller): cystatin B (stefin B) (CSTB) geni.
- Mitokondriyal sitopatiler, MERF, MELAS: kas biyopsisinde POLG1 mutasyonu görülür.
- 'Ring' kromozom 20 (rekürren nonkonvülsif status, silik nokturnal frontal nöbetler).
- Sodyum kanal mutasyonları (erken başlangıçlı epilepsi, immünizasyon sonrası başlayan, ateş ile alevlenen, aile öyküsü, süt çocuğunun ağır miyoklonisi ile regrese olan).
- Glukoz taşıyıcısı bozuklukları (erken başlangıçlı nöbetler, öğrenme zorlukları, hareket bozuklukları, açlık ile kötüleşme): BOS glukozu, ketojenik diyetle yanıt.
- Porfiri (abdominal ağrı, psikoz ile alevlenme, ilaç kullanımı ile kötüleşme): idrarda porfirin atılımı.
- Rett sendromu (kızlar, öğrenme güçlükleri, solunum bozuklukları, elde stereotipi, otonomik bozukluklar): MECP2 geni.
- Down sendromu (geç başlangıçlı miyoklonus): trizomi 21.

Epilepsi ve ilerleyici bilişsel bozulma

- Lafora cisimciği hastalığı (epilepsi ve ilerleyici bilişsel bozulma): ter bezlerinden deri biyopsisi, poliglukozan: EPM2A geni (bu genin ismi epilepsi, progresif miyoklonus tip 2A, Lafora hastalığı (laforin)' dir).
- Lökodistrofi: çok uzun zincirli yağ asitleri.
- Depo hastalıkları (beyaz küre enzimleri, genetik testler):
- Siyalidoz: nöroaminidaz eksikliği
- Gaucher: glukoserebrozidaz.
- Nöronal seroid lipofusinoz (Kufs): cilt/beyin biyopsisi, genetik test.
- Zellweger sendromu (lökodistrofi, polimikrogi-ri): PEX geni.
- Aksiyon miyoklonus-renal yetmezlik sendromu (AMRF): SCARB2 geni.
- Diğer metabolik bozukluklar.

Okunması Tavsiye Edilenler

Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain* 1997;120:339-77.
King MA, Newton MR, Jackson GD, *et al.* Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet.* 1998;352(9133): 1007-11.

Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, *et al.* Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain*. 2010;133(Pt 3):655-70.

Shahwan A, Farrell M, Delanty N. Progressive myoclonic epilepsies: a review of genetic and therapeutic aspects. *Lancet Neurol* 2005;4:239-48.

Vignoli A, Canevini MP, Darra F, *et al.* Ring chromosome 20 syndrome: a link between epilepsy onset and neuropsychological impairment in three children. *Epilepsia* 2009;50:2420-7.

Vincent A, Irani SR, Lang B. The growing recognition of immunotherapy-responsive seizure disorders with autoantibodies to specific neuronal proteins. *Curr Opin Neurol* 2010;23:144-50.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Erişkin epilepsisinde gerekli tetkiklerin endikasyonlarının ve değerlendirilmelerindeki temel özelliklerin öğrenilmesi.

Çocuklukluk çağı epilepsi yönetiminde tetkiklerin rolü

J. Helen Cross

Prof. Dr. Semai BEK, Dr. Öğr. Üyesi Hülya KAYILIOĞLU

Epilepside tetkiklerin iki temel amacı vardır: birincisi epilepsi sendromunun tanısına yardımcı olmak ve ikincisi de altta yatan nedeni ortaya çıkarmak.

Temel tetkik elbette ki elektroensefalogram (EEG)' dir ve olgu bazında hastanın öyküsü değerlendirilerek istemi ve yorumu uygun olarak yapılmalıdır. Daha ileri incelemeler genellikle altta yatan nedenin tespitine yöneliktir. Manyetik rezonans görüntüleme epilepsinin altta yatan nedeninin ortaya konmasındaki anlayışımızı belirgin olarak geliştirmiştir. Hastanın klinik prezentasyonu değerlendirilerek birçok ek tetkik yapılabilir.

Nörofizyolojinin rolü

EEG

Yukarıda belirtildiği gibi EEG epilepsinin tanısında en etkin kullanılan araçtır. Nöbet geçirmiş bir hastada tanı için şart olmasa da altta yatan sendromun belirlenmesinde de kullanılır. Yaşanan olayların epileptik nöbet olup olmadığı konusundaki incelemelerin en önemli basamağını anamnez ve özellikle de nöbeti gören bir kişinin anlatımı oluşturur. Epilepsi tanısı kişinin epileptik nöbet tekrarlamaya eğilimi ile karar verilen bir konudur. NİCE (2004)' de belirttiği gibi, EEG nöbet tipinin ve epileptik sendromun belirlenmesi konusunda tanıda yardımcı araçtır. İlk nöbet sonrası tekrarlama riskinin değerlendirilmesinde de kullanılabilir ancak kesin bir gösterge değildir. Tavsiye edilen odur ki; EEG aksi bir uzman tarafından belirtilmedikçe veya daha önce geçirilmiş bir nöbete ait anamnezden emin olunmadığı durum haricinde (ör. gençlik çağında geçirilmiş eski bir nöbet gibi) ikinci nöbetten sonra kaydedilmelidir.

EEG asla olası senkop ile gelen bir hastada epilepsi tanısının dışlanması için veya klinik öykü-

den bağımsız olarak epilepsi tanısının konulması için kullanılmamalıdır.

İleri tanıda EEG şu şekilde faydalı olabilir; öncelikle görülen anormallikler klinik öykü ile uyumluysa. Kayıt sırasında nöbet olursa EEG tanısız özelliğe sahiptir. Onun haricindeki durumlarda EEG kaydında belirgin epilepsi veya sendrom tipi ile ilişkili olan paternler (diken, diken dalga aktivitesi gibi) aranır. Değişiklikler aynı zamanda fokal nöbetleri olan bir hastada lokalizan da olabilir. Kesin epilepsi tanısı ile takip edilen çocuklarda, özellikle de uykuda, görülen anormalliklerin sıklığı ile kognitif etkilenme arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde EEG kullanılabilir. Ancak pediatrik EEG konusunda uzman birisi tarafından yorumlanmayan bir EEG' de, gelişimsel basamakların neden olabileceği değişiklikler yanlışlıkla anormallik olarak rapor edilebilirler. Genellikle 10 yaş civarında zemin aktivitesi hızlanarak erişkin düzeye erişir. Bunlara ilaveten çocukluk döneminde normal kabul edilen ancak erişkinlerde anormal olarak rapor edilebilecek keskin ve yüksek amplitüdlü yavaş dalgalar olgu bazında değerlendirilmelidir. Ayrıca doğru olarak tanımlanması gereken artefaktlar da vardır. Birçok merkezde bulunan ve kullanıma giren video-EEG sayesinde kayıt sırasında video kaydı da alınabilmektedir. Bu özellikle anormal deşarjları taklit edebilecek göz kırpması, çiğneme ve emme artefaktlarının tanınması için önemlidir. Rapor edilen tüm değişiklikler mutlak suretle klinik prezentasyon ile ilişkilendirilerek yorumlanmalıdır.

EEG tipleri ve kullanımları

Elbette ki en sıklıkla ulaşılabilen tetkik rutin uyanıklık EEG'sidir. Bu EEG, hiperventilasyon ve fotik stimülasyon gibi aktivasyon yöntemlerini de tam olarak içeren bir saatlik bir EEG kaydını

Tablo 54.2. Epilepsi ile görülebilecek metabolik ve nörodejeneratif durumlar

Süt çocuğu	1-5 yaş	5-10 yaş	Adolesan ve erişkin
Pridoksin eksikliği	Homosistinüri	SSPE	Progressif miyoklonik epilepsi
Non-ketotik hiperglisinemi	Rett sendromu	HIV	• Lafora cisimciği
Biotinidaz eksikliği	Geç infantil NSL	PND (Alpers)	• Unverricht-Lundborg
Molibdenum kofaktör eksikliği	Gaucher tip III	Wilson	• Siyalidoz
Geç infantil NSL		Niemann-Pick tip C	• PND (Alpers)
Menkes sendromu			
Krabbe hastalığı			
Peroksizomal bozukluklar			

görüldüğünde metabolik araştırmalar öncelikli olarak değerlendirilmelidir.

Dolayısıyla klinik prezentasyon ile uyumlu olarak gerekli incelemeler yapılabilir. Olması gerekenin haricinde herhangi bir EEG anormallliği veya ilerleyici bozulmalar ileri araştırma tekniklerini ve hatta invazif nörofizyolojik çalışmalarını gündeme getirebilir.

Okunması Tavsiye Edilenler

The epilepsies: diagnosis and management of the epilepsies in adults and children and young people in primary and secondary care. *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Clinical Guideline 20*, October 2004. <http://guidance.nice.org.uk/CG20>.

Diagnosis and management of epilepsies in children and young people. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/81.

Diagnosis and management of epilepsies in adults. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/70.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Çocuklarda epilepsi ile ilgili incelemelerin gerekliliği, endikasyonları ve yorumlama prensiplerinin anlaşılması.

Pediatric epilepside olgu örnekleri

David Mc Cormick

Prof. Dr. Semai BEK, Dr. Öğr. Üyesi Hülya KAYILIOĞLU

Bu bölümde kendi klinik tecrübelerim içerisinde nöbet durumlarına göre değerlendirdiğim bazı olgu örnekleri sunacağım. Bu örneklerde uygun değerlendirme ve doğru tanının önemi vurgulanarak etkin yönetim için öneriler sunulmaktadır.

Bu kitabın başka bölümlerinde de anlatıldığı üzere (Bölüm 17), ILAE sınıflandırma sistemi kullanılarak nöbetler ve mümkünse de sendromlar sınıflandırılmaktadır. Son dönemde, 2001 yılında multi-aksiyal bir sınıflandırma sistemi önerilmiştir (www.ilae-epilepsy.org/visitors/centre/ctf/over_frame.html). Burada etiyoloji, komorbid durumlar ile nöbetlerin doğru tanımlanması ve nöbet tipinin belirlenmesi amaçlanmıştır (bkz. Tablo 55.1). Bu model burada sunulan olgu örneklerinin bazılarında kullanılacaktır. Buna ilaveten her olgunun sonunda anahtar bilgiler ve olgudan alınması gereken dersler özetlenecektir.

Samuel

Samuel, 15 yaşında, yeni başlangıçlı alışagelmışin dışında yaşadığı bazı durumlar ile başvurdu. Gün içerisinde yaklaşık beş kez olan, son dönemde okuduğu veya gördüğü bir şeyin birden aklına geldiği, kafasındaki her şey başka bir şey ile ilgili veya daha önce gördüğü veya duyduğu bir şeyi tekrar yaşama şeklinde değişik ve tuhaf hisleri vardı. Bu duyumsama sırasında bazen mide bulantısı ile birlikteymiş ve hatta bir seferinde kusma olmuş. Detaylı olarak sorgulandığında, bu duyumsamalar sırasında çevresindeki kişileri duyabildiğini ancak cevap vermekte zorlandığını ifade etti. Diğerleri ise bu süre içerisinde Samuel'in karşıya doğru daldığını, boş baktığını ve konuştuğu zamanda "bir dakika" haricinde nadiren bir cevap verdiğini söylüyorlarmış.

Tablo 55.1. Multi-aksiyal sınıflama sistemi

Eksen 1	Olayın anlatılması (ör. önce kaskatı kesildi ve sonrasında kol ve bacaklarında ritmik kasılma oldu)
Eksen 2	Nöbetin adının konulması (ör. jeneralize tonik klonik nöbet)
Eksen 3	Sendromik tanı (eğer mümkünse)
Eksen 4	Etiyoloji (biliniyorsa)
Eksen 5	Ko-morbid durumlar (ör. öğrenme bozukluğu)

Geçmişte Samuel' in okul başarısı hiçbir zaman iyi değilmiş, depresyona eğilimliymiş ve kronik yorgunluk sendromu tanısı almış. Ailede epilepsi öyküsü yoktu, ancak öyküde sık marihuna kullandığını kabul etti. Nörolojik muayenesi normaldi. Ayırıcı tanıya anksiyete ile ilişkili psikojenik nöbetler veya ilaç kullanımı ile ilişkili durumlar da dahil edildi. Muhtemel temporal lob kaynaklı focal başlangıçlı nöbetler de semiyolojik olarak düşünüldü ve nispeten kısa zamanda ortaya çıkması nedeniyle altta yatan olası bir tümörün de ekarte edilmesine karar verildi. Standart rutin uyanıklık EEG' si ve epilepsi protokolünde MRG istenmesi bu nedenleydi.

EEG' de sol frontal ve mid-temporal bölgelerde keskin dalga paroksizmleri gösterdi. MRG' de ise sol temporal lobda disembriyoplastik nöroepitelial tümör (DNET) ile uyumlu lezyon görüldü. Günlük 400 mg 2x1 olacak şekilde yavaş salınlımlı karbamazepin düşük dozda başlandı ve ilaç uyumunun sağlandığı dönemlerde nöbetler kontrol altına alındı (zaman zaman ilaç uyumsuzluklarının görüldüğü dönemler oldu).

Kaynakça

A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: *report of the ILAE taskforce on classification and terminology*. www.ilae-epilepsy.org/visitors/centre/ctf/over_frame.html.

Öğrenim Hedefleri

(1) ILAE' nin multi-aksiyal sınıflama sisteminin tanınması ve çocukluk çağı epilepsisinde gerçek olgu örnekleri ile kullanımı.

- (2) Çocukluk çağında geniş spektrumda karşılaşılabilecek nöbetlerin geliş ve seyirlerinin deneyimlenmesi.
- (3) Yeterli derecede çocukluk çağı epilepsileri hakkında bilgi ve değerlendirme becerisine sahip olmanın uygun tanı ve tedavi için ne kadar gerekli olduğunun anlaşılması.
- (4) Olgu sunumları ile epileptik bozuklukların çocuk ve gençlerin yaşamı üzerindeki belirgin etkisinin öğrenilmesi.

Psikojenik non-epileptik nöbetler: tanısal yaklaşım

Franz Brunnhuber

Prof. Dr. Semai BEK, Dr. Öğr. Üyesi Hülya KAYILIOĞLU

Yanlış tanı: gerçekler ve sonuçlar

Çocuklardaki dalgınlık atakları: literatürde dalgınlık atakları olan çocukların dikkatle ele alınması gerektiği ifade edilir. Bu hasta grubunda epilepsi olasılığı şüphe götürmemesine rağmen yaklaşık %30' unda tanı doğrulanamamıştır (Uldall ve ark., 2006).

Maliyet: İngiltere ve Galler' de tahmin edilen yıllık maliyet £29 milyon, toplam maliyet ise £130 milyona dayanmaktadır (Juarez-Garcia ve ark., 2006).

Polis merkezinde gözaltına alınanlar sıklıkla epilepsiden yakındıklarını ifade ederler (Beaumont, 2007).

Deneyimli pediatrik nörologlarda %5 ve genel pratisyenlerde %23' e varan oranda yanlış tanı oranları vardır (van Donselaar ve ark., 2006).

Tanım, terminoloji ve sınıflandırma

Non-epileptik nöbetler ani, genellikle düzen bozucu ve hastanın davranışının, algı, düşünce ve duyumsamalarının zaman sınırlı olarak bozulduğu, epilepsiye benzeyen veya yanlışlıkla epilepsi olarak düşünülen ancak gerçek epileptik nöbetlerde bulunabilecek karakteristik elektrofizyolojik bulguların olmadığı bir durum olarak tanımlanır (Betts, 1997). Uluslararası Hastalık Sınıflaması (The International classification of diseases, ICD 10)' na göre disosiyasyon, geçmiş hafıza, kişilik özbilinci, duyumsamalar ve vücut hareketlerinin kontrolünün arasındaki ilişkilerin kısmi veya tam kaybı olarak tanımlanmaktadır. Bu bölümde non-epileptik nöbetler, 'psikojenik non-epileptik nöbetler' veya 'disosiyatif nöbetler' ile eşanlam-

lı olarak kullanılmıştır. Bu nöbetler, fiziksel veya psikolojik belirtiler veya her ikisinin birlikte olduğu ve hasta rolü yapma motivasyonundan kaynaklanan belirtiler ile karakterize yapay bozukluklardan ayrılmalıdırlar ve ikincil kazanç beklentisinin ön planda olduğu temaruzdan farklıdırlar. Temaruz, bilerek hasta numarası yapmak veya belirtileri abartmak suretiyle, engelli yardımı almak örneğinde olduğu gibi bundan çıkar sağlamak amacı ile yapılır. DSM IV, histeri kavramlarından kaynaklanan "somatizasyon bozukluğu" terimini kullanır: hastanın açıklanamayan çoklu belirtileri için tedavi arayışına girmesi, sosyal veya mesleki işlevselliğinin bozulması karakteristiktir.

Psikojenik non-epileptik nöbetlerin araştırılması

Non-epileptik nöbetlerin tanısı için mantıklı yaklaşım nedir? Altın standart olarak kabul edilen yöntem video EEG monitorizasyon ünitesinde nöbet kaydı alınmasıdır. Bu sayede nöbet sırasında hem eş zamanlı EEG kaydı yapılabilir, hem de nöbet semiyolojisi net olarak izlenebilir. Nöbetler görsel olarak değerlendirilirken hastanın, ailenin veya nöbeti daha önce gözlemlemiş olanların yardımı alınabilir. Uzun süreli kayıtlarda interiktal EEG' de örneklenmiş olur.

Video-EEG' de sınırlamalar ve tuzaklar

- Basit parsiyel nöbetler EEG negatif olabilir (yanlış negatif epilepsi ve yanlış pozitif non-epileptik nöbet).

iktal, iktal ve postiktal dönemde görülen belirti ve bulgulara göre sınıflandırılmıştır. Tablo 56.2' deki belirti ve bulgular non-epileptik nöbetin tanısı için de nöbetin farklı aşamaları için kanıta dayalı görünmektedir.

Kaynakça

- Beaumont G. Is this epilepsy? *J Forensic Leg Med* 2007;14(2):99-102.
- Betts T. Psychiatric aspects of nonepileptic seizures. In Engels J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, Ch. 199. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1997.
- Brunnhuber F, Binnie CD, Fovvle AJ. Assessment of epilepsy for surgery. In Binnie C, et al., eds. *Clinical Neurophysiology*, vol. 2, Ch. 6.3, pp. 669-700. Amsterdam: Elsevier; 2003.
- Dericioğlu N, Saygi S, Çiğir A. The value of provocation methods in patients suspected of having non-epileptic seizures. *Seizure* 1999;8(3): 152-6.
- DeToledo JC, Ramsay RE. Patterns of involvement of facial muscles during epileptic and nonepileptic events: review of 654 events. *Neurology* 1996;47(3):621-5.
- Ettinger AB, Weisbrot DM, Nolan E, Devinsky. Postictal symptoms help distinguish patients vvith epileptic seizures from those vvith non-epileptic seizures. *Seizure* 1999;8(3): 149—51.
- Henry JA, Woodruff GH. Diagnostic sign in states of apparent unconsciousness. *Lancet* 1978;2(8096): 920-1.
- Juarez-Garcia A, Stokes T, Shavv B, Camosso-Stefinovic J, Baker R. The costs of epilepsy misdiagnosis in England and Wales. *Seizure* 2006;15(8):598-605. Epub 2006 Sep 29 Juarez-Garcia A 2006.
- McGonigal A, Russell AJC, Mallik AK, Oto M, Duncan R. Use of short term video EEG in the diagnosis of attack disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:771-2.
- Opherk C, Hirsch LJ. ictal heart rate differentiates epileptic from non-epileptic seizures. *Neurology* 2002;58(4):636-8.
- Orbach D, Ritaccio A, Devinsky O. Psychogenic, nonepileptic seizures associated vvith video-EEG-verified sleep. *Epilepsia* 2003;44(1):64-8.
- Reuber M, Fernandez G, Bauer J, Singh DD, Elger CE. EEG abnormalities in patients vvith psychogenic nonepileptic. seizures. *Epilepsia* 2002;43(9):1013-20.
- Ribai P, Tugendhaft P, Legros B. Usefulness of prolonged video-EEG monitoring and provocative procedure vvith saline injection for the diagnosis of non epileptic seizures of psychogenic origin. *Epilepsia* 1994;35(4):768-70.
- Shukla G, Bhatia M, Vivekanandhan S, et al. Serum prolactin levels for differentiation of nonepileptic versus true seizures. Limited utility. *Epilepsy Behav* 2004;5(4):517-21.
- Uldall P, Alving J, Hansen LK, Kibaek M, Buchholt J. The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre vvith paroxysmal events. *Arch Dis Child* 2006;91(3):219-21.
- van Donselaar CA, Stroink H, Arts WF. Hovv confident are we of the diagnosis of epilepsy? *Epilepsia* 2006;47(Suppl 1):9-13.
- Vinton A, Carino J, Vogrin S, et al. 'Convulsive' nonepileptic seizures have a characteristic pattern of rhythmic artifact distinguishing them from convulsive epileptic seizures. *Epilepsia* 2004;45(11): 1344-50.
- Zijlmans M, Flanagan D, Gotman J. Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: prevalence and definition of an objective clinical sign. *Epilepsia* 2002;43(8):847-54.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Non-epileptik nöbetlerin epidemiyolojisi ve maliyetini anlamak.
- (2) Non-epileptik nöbetler ile ilişkili tanım, terminoloji ve sınıflandırmaya aşina olmak.
- (3) Non-epileptik nöbet tanı kriterlerinin ve tetkiklerinin anlaşılması ve epilepsi ayırıcı tanısında bunların değerlendirilmesi.

Seminer: pediatrik EEG raporlama

Ronit Pressler

Prof. Dr. Semai BEK, Dr. Öğr. Üyesi Hülya KAYILIOĞLU

Bu pratik EEG bölümünde yenidoğan ve pediatrik EEG bilginizin derinleştirilmesi amaçlanmıştır. Bu bölümde 2 sayfa EEG ve 6 hastaya ait EEG istem formlarından alışlagelmiş kısa öykü bulunmaktadır. Her hasta için bulguların bir listesi çıkarılıp sonunda özetlenmesi gerekmektedir. Bulgular listesinde EEG' deki devam eden aktivite, normal ve anormal keskinler, epileptiform aktivite ve muhtemel nöbetlere ait bilgiler bulunur. Sonuç kısmında ise bulgular klinik pencereden özetlenmelidir:

- A. Bulguların özeti - normal veya anormal;
- B. Devam eden veya zemin aktivitesi hasta yaşı için normal veya anormal;
- C. Tanı, ayırıcı tanı ve klinik ilişki ile ilgili öneriler.

Bu bölümün sonunda her olgu için kısa bir çözüm bulacaksınız. Bu olgular ile birlikte daha fazla okuma ve tartışma yapacağınız umut edilmektedir.

Olgu 1

Miadında yenidoğan, kordon sarkması, APGAR 1/3/4, kord pH 6.8.

- A. 24 saatlikken EEG, ventile, sedatize, nadiren emme hareketi, göz kapama ve yüzde çekilmeler.
- B. Aynı EEG, klinik korelasyon yok.
- C. Aynı bebek, 9 aylık, irkilme ve ağlama nöbetleri, kümeler halinde ve aşıkaretikleyici olmadan. Nörogelişim her zaman gecikmeli, ancak son dönemde motor ve sosyal becerilerde daha belirgin gerileme.
- D. Aynı EEG: 'İrkilme' (ok) kolların ani ekstansiyonu ve boynun fleksiyonu (Şekil 57.1).

Olgu 2

10 günlük yenidoğan, kol ve bacaklarda özellikle uykuda olan miyoklonik jerkler.

- A. Uyanıklık.
- B. Uyku, ok işaretleri, üst ve alt ekstremitelerde simetrik miyoklonik jerkler (Şekil 57.2).

Olgu 3

Kız, 3,5 yaşında, uykuda ağlama – gözler açık – dönme ve kusma şeklinde toplam 3 atak. Atak sonrası kısa bir süre yanıtızlık hali.

- A. Uykuya dalma sırasında EEG.
- B. Pasif göz kapatma sırasında EEG (Şekil 57.3).

Olgu 4

5 yaşında oğlan, iki kez olan nokturnal jeneralize tonik klonik nöbet ve ikincisi sonrasında 24 saat süren Todd parezisi.

- A. Uyanıklık.
- B. Uyku (Şekil 57.4).

Olgu 5

10 yaşında oğlan. 5 yaşından beri valproat kullanmasına rağmen nadir nöbetler (basit parsiyel ve tonik-klonik nöbetler). Yeni ifade edilen ancak epilepsi başladığından beri artarak devam eden davranışsal problemler ve okulda artan zorluk.

- A. Uyanıklık.
- B. Uyku (Şekil 57.5).

Okunması Tavsiye Edilenler

- Drury I. EEG in benign and malignant epileptic syndromes of childhood. *Epilepsia* 2002;43(Suppl 3): 17-26.
- Holmes GL, Moshe SL, Jones HR (eds). *Clinical Neurophysiology of infancy, Childhood, and Adolescence*. Boston, MA: Butterworth-Heinemann; 2006.
- Mizrahi EM. Avoiding the pitfalls of EEG interpretation in childhood epilepsy. *Epilepsia* 1996;37(Suppl 1):S41 —51.
- Pitt M, Pressler R. Neurophysiological testing in the newborn and infant. *Early Hum Dev* 2005;81:939-46.

Pressler RM, Binnie CD, Cooper R, Robinson RC (eds). *Neonatal and Paediatric Clinical Neurophysiology*. Amsterdam: Elsevier; 2007.

Tassinari CA, Rubboli G. Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia* 2006;47(Suppl 2):40-3.

Öğrenim Hedefi

- (1) Yenidoğan ve pediatrik EEG değerlendirme anlayışının geliştirilmesi ve derinleştirilmesi.

Epilepsinin Epidemiyolojisi

Gonzalo Alarcón
Doç. Dr. Semih AYTA

Epidemiyoloji nedir?

Epidemiyolojinin geniş tanımı sağlığı etkileyen faktörleri ve nüfusun/halkın/kitlelerin hastalıklarının incelemektir. Daha ayrıntılı bir tanımlamayla, epidemiyoloji nedenler, risk faktörleri, sıklık ve hastalıkların doğal gidişi /doğal hikayesi konularını araştırır. Bu bağlamda halk sağlığı ve koruyucu hekimliği ilgilendiren alanlardaki müdahaleler için sıklıkla temel sağlar.

Epilepsiyle ilgili epidemiyolojinin hedefleri

Epileptolojinin aşağıdaki konularını incelemek:

- Epilepsinin tanımı
- Epilepsinin sıklığı
 - İnsidans: Bir yıldaki yeni olgular (pahalı çalışmalar)
 - Prevalans: Belli bir andaki olguların oranı (daha ucuz çalışmalar)
- Epilepsinin nedenleri
- Epilepsinin doğal hikayesi/gidişi
 - Epilepsinin tedavisiz gidişi/seyri
 - Etkili tedaviyi oluşturmanın/yapmanın gerekliliği

Epilepsinin tanımı

Spontan epileptik nöbetlere veya insanların çoğunda nöbet oluşturmayacak uyaranlarla indüklenen epileptik nöbetlere yatkınlık. Akut semptomatik nöbetler dışlanmalıdır.

Epilepsinin İnsidansı

Tüm popülasyon çalışmalarında

- Gelişmiş ülkelerde
 - Tekrarlayan tetiklenmemiş nöbetler 24-53/100000 kişi (yıl başına)

- Tek veya tekrarlayan tetiklenmemiş nöbetler: 26-70/100000 kişi (yıl başına)
- Gelişmekte olan ülkeler
 - Şili'nın kırsalı: 114/100000 kişi (yıl başına)
 - Tanzanya: 77/100000 kişi (yıl başına)
 - Ekvator: 190/100000 kişi (yıl başına) (akut semptomatik nöbetlerle ateşli nöbetler eklendiğinde)

Yaşa dayalı insidans

- Gelişmiş ülkelerde iki yaş piki vardır:
 - Küçük yaşlarda, özellikle hayatın ilk birkaç ayında. Olguların yaklaşık %50'sinde çocuklukta veya adolesan çağda başlar.
 - Yaşlılıkta, inmeye bağlı olarak
- Gelişmekte olan ülkelerde genç erişkin dönemde de ayrıca bir pik vardır.

Cinsiyet

Cinsler arasında büyük farklılık yoktur. Erkeklerde hafifçe daha sıktır, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Nöbet tipleri

Parsiyel nöbetler Rochester, Faroe adaları, Şili ve İsveç çalışmalarında daha sıktır.

İrk

- Çalışmaların çoğunda pek bir fark saptanmamıştır.
- Bir çalışma epilepsinin siyahlarda beyazlara göre, düşük sosyo-ekonomik düzeyle açıklanabilecek şekilde 1.7 kat daha sık olduğunu göstermiştir (Shamansky and Glaser, 1979).

Zaman eğilimleri / Zamanla ilişkisi

Gelişmiş ülkelerde:

- Epilepsinin insidansı yaşla azalıyor gibi görünmektedir, özellikle çocuklukta.

temporal lob epilepsisi (mezial temporal sklerozlu olguların %30'unun öyküsünde febril nöbetler vardır) ve 'epilepsi febril nöbet artı' tablosu için risk faktörüdürler.

- Özellikle erişkinlerde beyin tümörleri
- Akut semptomatik nöbetler

Çocukluk Epilepsileri İçin Genetik Olmayan Risk Faktörleri

- Daha küçük yaş
- Febril nöbetler, idiyopatik epilepsi için de
- Annede febril nöbet öyküsü
- Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları
- Öğrenme güçlükleri
- Serebral palsi
- Pre veya perinatal sorunlar öğrenme güçlüğü veya serebral palsi ile beraber olmadıkça risk faktörü değildirler
- Postnatal faktörler: kafa travması (çökme fraktürlerinden sonra %30-70), aşılardan kaynaklanan net bir risk yoktur (ateş riski ve eşlik eden febril konvülsiyonlar dışında)

Okunması Tavsiye Edilenler

Engel J, Pedley TA. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, pp. 47-86. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2007.

Kaynakça

- Hesdorffer DC, Verity CM. Risk factors. In Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, pp. 59-67. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
- Loiseau I, Loiseau P, Guyot M, et al. Survey of seizure disorders in the French southwest. I. incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia* 1990;31:391-6.
- Shamansky SL, Glaser GH. Socioeconomic characteristics of childhood seizure disorders in the New Haven area: an epidemiologic study. *Epilepsia* 1979; 20:457-74.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Epidemiyoloji kavramını ve onun amaçlarını anlamak.
- (2) Epilepsi insidansı ve prevalansı ile onları belirleyen faktörleri öğrenmek.
- (3) Olgu kontrol çalışmaları ile kohort çalışmaları arasındaki farkları anlamak.
- (4) Epilepsinin ana nedenlerini ve risk faktörlerini bilmek.

Yeni Tanılı ve Kronik Epilepside Prognoz

Gonzalo Alarcón
Doç. Dr. Semih AYTA

Epilepsinin Prognozu

- Mutat olarak kötü olduğu düşünülür.
- Aslında medikal tedaviyle %70-90'ı nöbetsiz hale gelir.
- Tedavi edilmese prognozu aynı olur mu?
- Prognoz büyük ölçüde bireysel sendromlar ve nedenlerle ilişkilidir.

Temel Tanımlar

- Terminal remisyon: En son klinik takip öncesinde 5 yıldan fazla nöbetsiz dönem.
- Prognoz: Bir kez epilepsi tanısı konulduktan sonra terminal remisyon olasılığı.

Tek Nöbet Sonrasında Prognoz

- Tek nöbet sonrası tekrarlayan nöbetlerin riski net değildir: %27-81; hastanelerde yapılan çalışmalar alan çalışmalarından veya ilk nöbetin üzerinden 24 saat geçtikten sonraki hastaların alındığı çalışmalarda daha düşük oranlar göstermektedir, muhtemelen çünkü:
- ikinci nöbet riski ilk nöbetin ortaya çıkmasından sonra zaman içinde azalmaktadır: ilk nöbetten sonra hastaların çalışmaya hızlıca alınması önemlidir.

Tek Nöbet Sonrası Nöbet Tekrarı İçin Risk Faktörleri

- Nöbet tipi: bir parsiyel nöbet sonrası tekrarlama olasılığı, bir jeneralize nöbet sonrasına göre daha fazladır. Nokturnal nöbetlerin tekrarlama olasılığı da daha yüksektir.
- Etiyoloji: ilk nöbetten sonraki 12 ay içindeki tekrarlama olasılığı;
 - konjenital nörolojik defisitler varsa %100
 - edinilmiş MSS lezyonları sonrası %75
 - akut tetikleyici varlığında %40
- Kafa Travması:
 - hafif travma ise (amnezi veya bilinç kaybı 30

dakikadan az, kafatasında kırık yok) %2

- orta derecede travma ise (amnezi 30 dakikadan, bilinç kaybı 24 saatten az, çökme olmaksızın kafatası kırığı) %2-5
- ağır kafa travması sonrasında (intrakraniyal kanama, kontüzyon, dura yırtığı, amnezi veya bilinç kaybı 24 saatten fazla) %12-15
- mermi ve diğer delici yaralanmalar sonrası %50
- erken nöbetler (ilk haftadaki) ileriye dönük epilepsi için öngörücü değildirlir.

- İntrakraniyal enfeksiyonlar: herhangi bir enfeksiyon epilepsi riskini yükseltir. Postnatal menenjit, beyin absesi, ensefalit epilepsi riskini 3 kat artırır.
- Nörolojik muayene: anormal ise artmış risk var ancak sadece semptomatik epilepsilerde.
- Aile öyküsü: tartışmalı, olasılıkla idiyopatik epilepsiler için.
- EEG anormallikleri: artmış risk özellikle idiyopatik epilepsilerde.
- Erken medikal tedavi: etkili görünmektedir (First Seizure Trial Group, 1993):
 - 24 ay sonra risk, tedavi edilenlerde %26, edilmeyenlerde %51
 - 12 ay sonra %50'ye %67
 - 36 ay sonra %57'ye %78
- Cinsiyetin ve ilk nöbetin süresinin özel riskleri yoktur.

Tedavi Edilen Epilepsinin Doğal Seyri

- Yeni tanı almış epilepsi (iki veya daha fazla provoke edilmemiş nöbet): tedavi genellikle başlanır.
- Bir yılda remisyon oranı: %65-80.
- Kompleks parsiyel nöbetler için sekonder jeneralize olanlardan daha kötü: remisyon oranı %16-43'e %48-53 arasında.
- Farklı nöbet tiplerinin, nörolojik defisitlerin, davranışsal ve psikiyatrik sorunların varlığında daha kötü.

olguda mental bozukluk olmaksızın sonlanırlar.

- İdiyopatik fokal epilepsiler: tam nöbet remisyonu ile birlikte genellikle iyi prognozludurlar, ancak prognoz sendrom tipine bağlıdır. Örneğin sentro-temporal dikenli iyi huylu çocukluk epilepsisi (rolandik epilepsi) olanların sadece %2'sinde nöbetler hayat boyu sürer. Ancak, diğer idiyopatik fokal epilepsi sendromlarında %10'a kadar hastada ömür boyu nöbet olabilir.
- Semptomatik jeneralize epilepsiler: Nörolojik ve kognitif bozukluk olguların %90'ında vardır. Prognoz alta yatan sendroma bağlıdır, ancak genellikle kötü olduğu düşünülebilir.
 - İnfantil spazmlar (West sendromu): beşte biri ölür, yaşayanların %90'ı öğrenme güçlüğü ve kronik epileptikus yakınırırlar.
 - Lennox-Gastaut sendromu: olguların yaklaşık %60'ında status epileptikus görülür (konvülfif veya non-konvülfif). Nöbet remisyonu %10'unda olur.
 - Bebeklikte ağır miyoklonik epilepsi: başlangıç yaşamın ilk yılı içinde, sık jeneralize tonik- klonik ve miyoklonik nöbetler şeklindedir. Olguların yaklaşık %16'sı başlangıçtan sonraki on yıl içinde kaybedilir, yaşayanların tümünde kontrol edilemeyen nöbetler, %90'ında öğrenme güçlükleri vardır.
- Semptomatik fokal (parsiyel) epilepsiler: prognoz alta yatan lezyonla ilişkilidir. Nöbetler açısından daha kötü prognoz konjenital lezyonlarda görülür (malformasyonlar, tuberoz skleroz, Sturge-Weber sendromu). Mezial temporal sklerozda çok iyi yanıt ile epilepsi cerrahisi bir tedavi seçeneği olabilir.
- Epilepsiya parsiyalis continua (Kojewnikov sendromu):
 - Rasmussen ensefaliti: progresif, nörolojik defisitler ve mental bozukluk; antiepileptik ilaçlar genellikle etkisizdir, cerrahi tedavi düşünülmelidir;
 - displastik lezyonlar, tümörler, vasküler malformasyonlar: sonuç nedene bağlıdır.
- Yavaş- dalga uykusunda sürekli diken- dalga ile birlikte olan epilepsi: genellikle semptomatik jeneralize epilepsi tipidir. Olguların %20

-30'unda saptanabilir bir neden vardır (menenjit, kafa travması, sitomegalovirüs enfeksiyonu). Genellikle gelişmenin durması ve davranış bozuklukları ile birlikte. EEG anormallığı yaşla ilişkilidir ve hastaların büyük kısmında nöbetler sonlanır, ancak öğrenme ve davranış bozuklukları devam etme eğilimindedir.

- Landau-Kleffner sendromu (edinilmiş epileptik afazi): %80 olguda nöbetler remisyona girer ve %60'ında devam eden öğrenme zorluğu (özellikle dil) bulunur.

Kaynakça

- Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979;20:729-37.
- First Seizure Trial Group. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. First Seizure Trial Group (FIR.S.T. Group). *Neurology* 1993;43:478-83.
- Hart YM, Sander JW, Johnson AL, et al. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990;336:1271-4.
- Osuntokun BO, Adeuja AO, Nottidge VA, et al. Prevalence of the epilepsies in Nigerian Africans: a community-based study. *Epilepsia* 1987;28:272-9.
- 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;
- Sander JWAS, Sillanpää M. *Natural History of Epilepsy*. In Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, pp. 69-86. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Epilepsinin tam prognozunu değerlendirebilmek ve tartışabilmek.
- (2) Tedavi edilen ve edilmeyen epilepsinin doğal seyrini değerlendirebilmek ve tartışabilmek.
- (3) Tek nöbet sonrası prognozu değerlendirebilmek ve tartışabilmek.
- (4) İlk nöbet sonrası rekürrens için risk faktörlerini değerlendirebilmek ve tartışabilmek.
- (5) Sık görülen özgül sendromların prognozunu bilmek.

Tek Nöbet

Robert D. C. Elwes
Doç. Dr. Semih AYTA

Populasyonun/ nüfusun yüzde beşi, hayatlarının bir döneminde en az bir kez afebril nöbet geçireceklerdir. Provake edilmemiş tek bir konvülsiyon ile nöroloji kliniğine başvuran erişkinlerde, rekürrens oranı %50'dir. Birinci basamaktaki ve toplumdaki nüks oranları daha yüksek olabilir. Genel popülasyondaki epidemiyolojik çalışmalar, olguların yaklaşık %80'inde nöbetlerin tekrarlayıcı olduklarını öne sürmektedirler. İkinci nöbet ilk nöbeti oldukça hızlı takip eder; olguların 1/3'ünde ilk ayda, diğer 1/3'ünde ilk yılda ve bir çoğu hastanede görülmeden önce ikinci nöbetini geçirecektir. Kötü prognoz için öngörücü faktörler, tedaviye yanıtı ve ilaç kesilmesini takiben nöbet nüksünü öngörenlerle genel olarak benzerdir.

İyi Prognoz

- Akut tetikleyici olay, psikotrop ilaç kullanımı gibi
- Bir ay veya daha fazla süre nüks olmaması
- Antiepileptik tedavi

Daha Kötü Prognoz

- Dolaylı semptomatik etiyoloji
- Yapısal beyin hastalığı
- Nörolojik defisit
- Nöbetin fokal başlaması
- EEG'de jeneralize diken-yavaş dalga

İncelemeler ve Tedavi

Tek nöbeti olan hastalar, yeni başlayan epilepsi olanlar gibi değerlendirilmelidir. Uygun bir hastanede, 1-2 hafta içinde, nöroloji eğitimi olan bir hekim veya epilepsi konusunda deneyimli bir uzman tarafından görülmelidir. Genel sağlık kontrolü için rutin kan testlerine bakılmalıdır. Bir kranial MR incelemesi yapılmalıdır ve olguların %5'inde beyin tümörü bulunacaktır. Akut dö-

nemde görülmüşse ve kafa travması veya intrakraniyal kanama düşüncesi varsa beyin tomografisi yararlıdır. EEG nöbet tipini sınıflamada yardım sağlayacaktır. EEG normal ise veya nöbetlerin net klinik tanısına varılmış ise uyku kaydı gereklidir. Absansları ve basit ya da kompleks parsiyel nöbetleri olan olguların çoğu ilk görüldüklerinde de çok sayıda atak öyküsü olacaktır. Tek nöbetle gelenlerin büyük çoğunluğunda bir jeneralize toniko-klonik nöbet olacaktır. Konvülsiyon sabah ortaya çıktıysa, sabah miyoklonusu veya absansları öyküsü vardır ve ardından primer jeneralize nöbet tanısı konabilir. Pek çok olgu bu öyküyü vermez ve EEG'de jeneralize diken-yavaş dalganın varlığı tanıyı doğrular. Diğer yandan EEG, nöbetin aslında sekonder jeneralize olduğunu destekler biçimde net bir fokal anormallik gösterebilir. EEG konvülsif nöbetlerin sınıflandırılmasında çok önemlidir ve gelecekteki ilaç tedavisinin yönlendirilmesinde yardımcı olabilir.

Yaşam tarzıyla ilgili öneriler önemlidir ve epilepsi tanısı netleşmiş kişilere verilen önerilere benzerdirler. Birleşik Krallık'ta bir hasta tedavi alıp almadığına bakılmaksızın bir yıl süreyle nöbetsiz olmadıkça araç kullanmamalıdır. İşe etkileri olabilir ve güvenliğiyle ilgili genel konular ele alınmalıdır. Birleşik Krallık'taki nörologların pratiğinde ilk nöbetten sonra tedavi önermek yoktur. İleride %50 sorun olmama şansı vardır ve tedaviyi başlatmak (doğru olmayan biçimde) epilepsi tanısı anlamına gelebilir. Kişi ilaç tedavisinin yan etkilerine maruz kalabilir ve gelecekte ilacın kesilmesi özellikle araç sürmede olduğu gibi çeşitli sorunlara yol açan bir çekilme nöbetine neden olabilir. Bununla birlikte randomize çalışmalar tedavinin nüks oranını yaklaşık %50 azalttığını göstermişlerdir ve bazı insanlar eğer ilerideki bir nöbetin

iş konusunda ciddi etkileri olacaksa veya olumsuz prognostik faktörler varsa farklı bir seçim yapmak isteyebilirler. Epilepsi konusunda uzman hemşire ile bir ilk nöbet kliniği olması, bilgi almayı, yol göstermeyi, epilepsi kliniğine randevu alındıktan sonra aynı gün içinde tetkiklerin yapılmasını sağlayarak bakım kalitesini arttırabilir.

Okunması Tavsiye Edilenler

Elwes RD, Chesterman P, Reynolds EH. Prognosis after a first untreated tonic-clonic seizure. *Lancet* 1985; 2(8458):752-3

Hauser W A, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975;16(1): 1—66.

Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW; MRC MESS Study Group. Prediction of risk of seizure

recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006;5(4):317-22.

Leona MA, Solari A, Begni E; First Group. Treatment of the first tonic-clonic seizure does not affect long term remission of epilepsy. *Neurology* 2006;67:2227-9.

Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D; Medical Research Council MESS Study Group. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365 (9476):2007-13.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Tek nöbet geçirdikten sonra epilepsi gelişimi için risk faktörlerini bilmek.
- (2) Tek nöbet geçiren olgularda önerilen tetkiklerin ve olguların yönetimini bilmek ve tartışabilmek.

Çocukluk Çağı Epilepsilerin Epidemiyolojisi

Euan M. Ross
Doç. Dr. Semih AYTA

Çocukluk Çağı Epilepsilerine Giriş

Epilepsisi olan çocuklar yüksek kalitede, devamlılığı olan tıbbi bakım gerektirirler. Bu konuda gelişmeler olmuştur, ancak henüz öğrenilecek pek çok şey vardır. Bir çok anne baba (olasılıkla çoğu) çocukları ilk nöbeti geçirirken onun ölmekte olduğunu düşünürler. İki nokta akılda tutulmalıdır:

- Çocuklardaki epilepsilerin nedenleri ve tipleri erişkinlerden büyük ölçüde farklıdır.
- Daha küçük çocuklarda bu farklılık daha da fazladır.

Bebeklerde Epilepsi

Epilepsi, özellikle erken posnatal haftalar olmak üzere en sık yaşamın ilk yılında ortaya çıkar. Nedenleri şunları içerir:

- İntrakraniyal enfeksiyon
- Biyokimyasal/metabolik anormallik
- Konjenital nörolojik anormallik
- İntrakraniyal kanama

Küçük bebekler doğum öncesi ve doğum tehlikelerine karşı çok hassastırlar. Bebek beyninin fiziki doğası, onu epilepsiye yatkın kılmaktadır; yumuşak olması, desteklerinin az oluşu, prematürelerde kan damarlarının inceliği ve pıhtılaşma yeteneğinin zayıf oluşu. Bebeklerde edinilmiş immunolojik korunma yoktur ve gram negatif enfeksiyonlara karşı özel hassasiyet gösterirler.

Biyokimyasal dengesizliklere özel duyarlılık: özellikle kalsiyum/fosfor oranında değişiklik, hipomagnezemi ve özellikle in utero gelişimi kötü ve diyabetes mellituslu anneden doğan çocuklarda kan şekeri düşüklüğü. Nadir görülen problemler biyotin eksikliği, B6 vitamini yokluğu ya da duyarsızlığı, galaktozemi ve diğer metabolik bozukluklardır.

Küçük bebeklerde epilepsi nöbetinin klinik belirtileri daha büyük çocuklar ve erişkinlerde olduğu gibi tanı koydurucu olmayabilir (Bakınız Bölüm 20: Yenidoğan Nöbetleri). Bazı epilepsi tipleri bebeklerde görülmez (örneğin absans nöbetleri).

İnceleme süreci yakın gözlem ve kayıtlarla başlar. Bazen nöbet aktivitesinin klinik belirtilerini saptamak zor olabilir ve bunlar yanlış yorumlanabilir. Nöbetler belirgin olmayabilir ve anormal göz hareketleri, irritabilite ve ekstremitelerde çok küçük seyirmeler formunda olabilir. Aşağıdakiler gerekli olacaktır:

- Nöbetlerle ilgili doğru ve bilgi verici gözlem
- Gerekli incelemelerin yapılabileceği bir hastane ünitesine acilen başvurmak

Febril Konvülziyonlar

Febril nöbetler 5-6 aylıktan 6 yaşa dek çocukların yaklaşık %3'ünü etkilerler. Bunlar esas olarak öncesinde sağlıklı çocuklarda, sıklıkla saptanabilen bir virüs enfeksiyonuyla birlikte olan genellikle kısa jeneralize nöbetlerdir. Bu ataklar vücut ısısı yükselirken ortaya çıkma eğilimindedirler ve nadiren 10 dakikadan fazla sürerler (daha uzun süren nöbetler, olasılıkla epilepsiye yol açan daha ağır bir duruma işaret ederler). Tam bir klinik muayene gereklidir. Acil yanıtlanması gereken soru, çocukta menenjitin erken bulguları olup olmadığıdır. Pratikte, menenjit nadiren nöbetlerle ortaya çıkar: fontanel kabarıklığına bak ve meningokoksik döküntüler, devam eden ateş ve sistemik hastalık belirtileri için dikkatli gözlem yap. Günümüzde, geçmişe göre pür ateşli nöbeti olan bebeklerde acil lomber ponksiyon daha az yapılmaktadır.

Etkilenmiş çocukların 2/3'ünde, febril nöbet-

- Yanıp sönen ışıkların tetiklediği nöbetler (fotosensitivite); en sık görülen refleks epilepsi tipi.
- Erken çocuklukta konuşmanın yitilmesiyle birlikte olan nöbetler: Wooster-Drought veya Landau-Kleffner sendromu.
- Performansta bozulmanın eşlik ettiği nöbetler beyin tümörleri ve nadir dejeneratif beyin hastalıklarını içerir.
- Bebekliğin ağır miyoklonik epilepsisi, Dravet sendromu olarak da bilinir, ilk yılda ateşli çocukta uzun süren nöbetlerle seyreden, önceden açıklanamayan ağır nöbetleri açıklar. Ayrıca genetik yönü de vardır (SCN1A geni sodyum kanalında mutasyon) (Bölüm 9E, sayfa 157-160, Wallace SJ, Farrell K, 2004 içinde).
- Hipoglisemi (alkol alımına bağlı da olabilir).

Epilepsinin Tipi

Epilepsinin pek çok tipi ve alt tipi vardır. Yeni varyasyonlar tanımlanmaya devam edilmektedir. En önemlisi epilepsinin doğru olarak tanımlanmasıdır, çünkü etkili tedavi ve prognostik öneriler epilepsi sendromuna bağlıdır. Herhangi bir şüphe varsa, çocuk ve ailesi epilepsi konusunda bilgili bir pediatrist tarafından görülmelidir. Klinik genetikçiden yardım da gerekebilir. Gerekli incelemelerin kapsamını belirlemek hem beceri hem de deneyim gerektirir. Sorular şunları içermelidir: Çocuğun beyin görüntülemesine gereksinimi var mıdır? Varsa hangi inceleme yapılmalıdır? Kullanılan ekipmanların tipleri, incelemeleri yorumlama becerileri ve EEG çok çeşitlidir. 'MR negatif' demek yeterli değil ve işin tamamlandığı demek değildir. Normal MR bulguları, beynin daha tam bir şekilde miyelinize olduğu daha büyük çocuklar ve erişkinlerde bulunanlardan farklı olabilir. Bu konu King ve Stephenson tarafından ayrıntılı tartışılmıştır (2009).

Uyanıklık EEG'si, uyuyan çocukta yapılan EEG'den, bulgular ve yorumlama açısından çok farklı olabilir. EEG'yi değerlendirenin çocuk EEG'leriyle ilgili deneyimi olmalıdır.

Epilepsinin Acilleri

Status epileptikus: 30 dakika veya daha uzun süreyle, bilincin açıldığı ya da açılmadığı devamlı nöbet geçirme hali. Bu durum ölümcül olabilir ve hastanede yoğun ilaç tedavisi gerektirir.

Epilepsi Dışı Nöbetler

Nöbetlerin klinisyen tarafından görülmediği süreçlerde tanı problemleri ortaya çıkabilir, bu durumda bakım verenlere güven duyulmalıdır. Bu bakıcıların tanımladığı tüm titreme epizodlarının gerçek nöbetler olduğu anlamına gelmez. Bu spektrumun bir ucunda yer alan ve küçük çocuklarda görülen nefes tutma epizodları nöbet benzeri aktiviteyle sonuçlanabilir ve yatıştırılması gereken yoğun anksiyeteye neden olabilirler. Nadiren çocuklar abartılı nöbetler tanımlayabilirler, EEG dahil tüm incelemelerde bulgu yoktur. Böyle durumlarda tanımlanan nöbetler gerçek epilepsiye benzeme eğiliminde değildirler.

Okunması Tavsiye Edilenler

King MD, Stephenson JBP. *A Handbook of Neurological investigations in Children*. Oxford: MacKeith Press; 2009.

O'Donohoe NV. *Epilepsies of Childhood*. 3rd edn. London: Butterworth Heinemann; 1994.

Panayiotopoulos CP. *Epileptic Syndromes and their Treatment*. 2nd edn. Berlin: Springer; 2007.

Wallace SJ, Farrell K. *Epilepsy in Children*. 2nd edn. London: Arnold; 2004.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Çocuklarda ve bebeklerdeki epilepsilerin nedenlerini ve bu epilepsilerin erişkinlerde görülenlerden nasıl ayırt edileceğini bilmek
- (2) Febril konvülsiyonlar ve daha sonra ortaya çıkan epilepsi arasındaki ilişkiyi öğrenmek
- (3) Çocuklar ve bebeklerde epilepsi tanısını koymak ve nedenini bulmak için gerekli incelemelerle ilgili genel bir bakışa sahip olmak

Epilepside Mortalite

Lina Nahef
Doç. Dr. Semih AYTA

Özet

Epilepsili hasta gruplarında mortalitenin daha fazla olduğu gözlenmiştir. Tanı sonrası ilk yıllardaki ölümlerin çoğu epilepsiye neden olan altta yatan hastalık veya eşlik eden durumla ilişkilidir. Ayrıca, epilepsinin kendisine bağlı olarak da mortalite oranında küçük bir artış bulunmaktadır. Bu çalışmaya alınan gruba bağlı olarak değişir.

Tarihçe

Epilepside mortalite çalışması yapmak kolay değildir ve metodolojik zorluklar vardır, örnekleri aşağıda listelenmiştir:

- Çalışmaların temelini, bazı bilgileri sağlayabilse de eksik yönleri olabileceği için sadece ölüm belgeleri (defin ruhsatı) üzerine kurmak olası değildir. Ek olarak zamanla ölüm belgelerinin uygulanmasında farklılıklar görülür. Örneğin, epilepside ani ölüm gerçeğinin yaygın olarak tanınmasından önce, status epileptikus yeterli kanıt yokluğunda sıklıkla ölümün nedeni olarak kabul edilir ve kaydedilirdi. Ayrıca epilepsi tanısı ölüm kartlarında her zaman belirtilmez.
- Epilepsi tanısı ve ölüm nedenine ilişkin veriler, özellikle temsil yeteneği en çok olan geniş populasyon temelli çalışmalarda sıklıkla eksiktir.
- Tanı, epilepsi sınıflaması ve ölüm nedenleriye ilgili tanımlamalar, çalışmalar arasında farklılık gösterir.
- Pek çok farklı kohort çalışılmıştır. Seçilmiş gruplardan elde edilen sonuçlar, tanı ve ölüm nedenleri hakkında daha detaylı bilgi sağlasa da bunlar sıklıkla topluma uygulanabilir değildir.
- Otopsi oranları, ölüm nedenleri ve ölüm belgeleri ülkelere göre değişkenlik gösterir.

Standardize Mortalite Oranı (SMR) ve Nispi Mortalite

Standardize mortalite oranı (SMR): SMR, yaş ve cinsiyet açısından standardize edilmiş genel popülasyonda beklenenle karşılaştırıldığında belirlenmiş bir kohortta gözlenen ölüm oranını ifade eder.

Epilepside SMR genel popülasyonun 2-3 katıdır. Ancak, bu oran özellikle diğer özürllülük durumu veya hastalıklarla birlikte olan ağır ve tedaviye dirençli epilepsiler gibi seçilmiş kohortlarda çok daha yüksektir.

Nispi mortalite: Bu terim belli bir grupta özgün bir nedene bağlı ölümlerin oranını gösterir. Epilepside, aşağıdakileri içerir:

- (a) genel popülasyonda zaten gözlenmekte olan ölüm nedenleri;
- (b) ek olarak altta yatan veya birlikte olan hastalıklara bağlı ölüm nedenleri;
- (c) epilepsinin veya tedavisinin komplikasyonlarına bağlı ölüm nedenleri.

Kutu 62.1. Bir kohortta belirlenmiş bir zaman diliminde SMR nasıl hesaplanır?

- Kohortu tanımla
- Giriş tarihini belirle
- Çıkış tarihini belirle (ölümün gerçekleştiği veya kişinin yaşadığının bilindiği son tarih)
- Beş yıl takip edilen kadın ve erkek gruplarındaki kişilerin yaşlarını hesapla
- Aynı zaman dilimi için yayınlanmış ulusal istatistiklerdeki ölüm oranlarını kullanarak her bir grup için beklenen ölüm oranlarını hesapla
- Tüm kohort için beklenen total ölüm oranlarını toparla
- $SMR = \text{gözlenen ölümler} / \text{beklenen ölümler}$
- Güven/confidence aralıklarını tanımla

- Olası ise statusun önlenmesi
- Risk altında olduğu bilinen kişilerde bireysel-leştirilmiş rehberler eşliğinde pre-statusun erken çabuk tedavisi
- Tanı konmuş statusun çabuk tedavisi

SUDEP- Epilepside ani beklenmedik (açıklanamayan) ölüm

- Profil: Epilepsi hastaları bazen selim koşullarda beklenmedik biçimde post-mortem incelemede herhangi bir ölüm nedeni bulunamadan ölürlür. Akciğerlerde ve bazen diğer organlarda konjesyon sıklıkla görülür. Ölümünün çoğunda şahit yoktur: kişi genellikle yatakta ölü bulunur. Sıklıkla, ancak her zaman değil, epileptik nöbeti düşündürür bir delil vardır.
- Tanım: Az sayıda araştırmacı belirlenmiş bir nöbetteki ölümü dışlar, çoğu ise bu ölümleri SUDEP kategorisi içine alır. İşlerliği olan bir tanım şudur: ani, beklenmedik, tanıklı ya da tanıklı, travmatik ve boğulmayla ilgili olmayan, nöbet kanıtlı veya kanıtsız, belgelenmiş bir status epileptikusun dışlandığı, postmortem muayenenin bir ölüm nedeni saptamadığı durum. Bilgi yetersiz ise aşağıdaki kullanışlı sınıflama önerilmiştir: kesin SUDEP (selim koşullarda ani ölüm, bilinen bir neden yok ve otopsi yapılmış), muhtemel (önceki gibi, ancak otopsi yapılmamış), olası ve SUDEP değil.
- İnsidans: Oranlar çalışmaların yapıldığı kohortlara göre çok değişken, üst düzeyde seçilmiş dirençli cerrahi olguların takibinde 1/100, üçüncü basamak merkezlerde 1/200-300, herhangi bir seçim yapılmamış gruplarda 1/1000, bir populasyon temelli çalışmada 0.35/1000, remisyondaki bir grupta 1/2500 ve bir epilepsi kohortunda <1/5000.
- Mekanizmaları: En olası nedeni bir epileptik nöbet sırasında veya hemen ardından kardiyorespiratuar fonksiyonların bozulmasıdır. Olgu kontrol çalışmalarında bir dizi risk faktörü tanımlanmıştır. En önemlisi jeneralize tonik klonik nöbetler ve kontrol edilemeyen epilepsidir. Bireysel yatkınlık tam olarak açıklanamamıştır ve risk tahmini zordur.
- Önleme için yapılabilecekler: Nöbetlerin, özellikle jeneralize tonik klonik nöbetlerin ilaçlara bağımlılık ve nöbet tetikleyicilerden kaçınarak optimum tedaviyle önlenmesine ek olarak, desteğin bazı korumalar sağladığına dair kanıtlar vardır. Sık ilaç değişikliği ve politerapiye dair kanıtlar da mevcuttur. Bunlar epilepsinin ağırlığı için göstergeler olabilseler de, sınırlı kanıta

rağmen en iyisi a) sık ve ani ilaç değişikliklerinden, b) nöbetlerin şiddeti ve postiktal dönemin ağırlığına yan etki yapacak ilaç kombinasyonlarından kaçınmaktır.

Epilepside Artmış Mortalite: Pratik Sonuçlar

Epilepside mortalite artışının bilgi sağlanması, tedavi kararları ve hizmet sunumu ile ilgili klinik yönetimde pratik etkileri vardır. Aynı zamanda medikolegal etkileri de vardır. Kılavuzlar, pratikte olmasa da, SUDEP dahil epilepsiyle ilgili riskler hakkında hastalara daha fazla bilgi verilmesini genellikle savunurlar. Bu hala bir tartışma konusudur. Epilepsili birey sıklıkla tedavi veya sosyal seçeneklerle karşı karşıyadır. Epilepsiyle ilişkili riskler hakkındaki farkındalık, bilinçli bir seçim için ön koşuldur.

SUDEP dahil epilepsiyle ilgili bazı ölümler potansiyel olarak önlenbilirler. Olası olduğunda klinisyen, hasta/bakım verenler aşağıdakileri yapmaya çalışmalıdırlar:

- (a) yaralanma ve boğulmaların önlenmesi
- (b) optimal ve düzenli tedaviyle nöbetlerin önlenmesi, nöbet şiddetinin azaltılması
- (c) psikiyatrik komorbiditelerin saptanması ve tedavi edilmesi
- (d) kardiorespiratuar etkilenmeyi ve yaralanma riskini azaltmak için konvülfif nöbetler için uygun hızlı yanıt sağlanması
- (e) status epileptikusun ve pre-statusun erken tedavisi
- (f) tedaviyle ilişkili risklerin en az düzeye indirilmesi

Okunması Tavsiye Edilenler

- Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, *et al.* Mortality from epilepsy: results from a prospective population-based study. *Lancet* 1994;344(8927):918-21.
- Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Brodie MJ. Mortality in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10(3):363-76.
- Lhatoo SD, Sander JW. Cause-specific mortality in epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 11):36-9.
- Nashef, Sander JWAS, Shorvon SD. Mortality in epilepsy. In Pedley TA, Meldrum BS, eds. *Recent Advances in Epilepsy* 6. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1995.

Nei M, Bağla R. Seizure-related injury and death. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007;7(4):335-41.

Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: Current knowledge and future directions. *Lancet Neurol* 2008;7(11):1021-31.

Öğrenim Hedefleri

(1) Epilepside mortalite çalışmalarında metodolojik güçlüklerin farkında olmak

(2) Standardize mortalite oranı (SMR) ile nispi mortalitenin kullanımını ve kavramını anlamak

(3) Epilepside ölüm nedenlerini bilmek ve bunları tartışabilir düzeyde olmak

(4) Epilepside artan mortalite kavramını ve bunun pratik etkilerini anlamak

Modern moleküler genetiğe giriş: genetiğin tarihçesi

Robert Robinson
Prof. Dr. Vahide Deniz YERDELEN

Epilepsi genetiğindeki yeni gelişmeleri değerlendirmek için bir miktar klinik ve moleküler genetiğin temel kavramlarının anlaşılması gerekir. Bu kavramlar bugünkü insan genetiğindeki yeni anlayışımıza öncülük eden bilimsel gelişmelerin gözden geçirilmesi ile açıklanacaktır.

1859'da, Charles Darwin Türlerin Kökeni Üzerine'yi yayınladı. Darwin, bir popülasyonda değerli özelliklerin nasıl daha yaygın hale geldiğini açıklayarak doğal seleksiyonla türlerin evrimi hakkında veri sağladı. Doğal seleksiyonun işleyişi ile ilişkili bir mekanizma, kalıtımın ayrık birimlerle geçişini bezelye çalışması ile gösteren Augustinian keşiş Gregor Mendel tarafından tanımlanmıştır. Bu birimler (daha sonra gen olarak tanımlanan), parental özellikler çocuklarında karışmış olarak görünse de, ayrı birimler olarak kalır. Kalıtımın Mendel kanunları şu önemli kavramları ortaya koyuyor:

- Alternatif 'allel' kalıtılmış özelliklerdeki çeşitlilikleri açıklar.
- Bir organizma, her özellik için, her ebeveyninden bir tane olmak üzere, kalıtım yoluyla iki 'allel' alır.
- Eğer iki allel farklıysa (heterozigot), o zaman, 'dominant allel', organizmada açığa çıkıyorken diğeri 'resesif allel', in fark edilir bir etkisi olmuyor.
- İki gen, her özellik için gamet üretimi (mayoz) sırasında ayrılır.
- Bir özelliğin ortaya çıkması diğerinin ortaya çıkmasını etkilemeyecektir.
- Bu, tek bir (Mendelian) özellik için dominant ve resesif fenotipler arasında gözlenen 3:1 oranı ile sonuçlanır.

DNA 1869'da izole edilmişti. 1879'da hücre bölünmesi sırasında kromozomlar (birçok gen içeren DNA paketleri) gözlenmişti ve 1902'de mayoz sırasında kromozomların ayrışmasının Mendel

genlerinin ayrışma tipine uyduğu görülmüştü. Thomas Hunt Morgan'ının 1911'de meyve sinekleri ile yaptığı çalışma göstermiştir ki genler kromozomlarda birbirine bağlıdır, genler mayoz sırasında karışmış hale gelir (yeniden birleşir) ve kromozomdaki uzak genler yakın genlere göre daha sıklıkla yeniden birleşir.

1940'larda DNA'nın genetik molekül olduğu ve çift heliks yapısı 1953'de Crick ve Watson tarafından gösterildi. DNA, her biri 4 nitrojen bazından (A, C, G, T) birini içeren nükleotidler zincirinden oluşur. Çift heliksde, A her zaman T ile ve G de C ile eşleşir, böylece tümünü kopyalamak için sadece DNA merdiveninin yarısı şablon olur. DNA replikasyonu için gerekli enzim olan DNA polimeraz 1955'de Escherichia Coli'den izole edildi.

Orak hücreli anemi, 1956'da bir protein molekülündeki (hemoglobinin) değişime bağlanan ilk hastalıktır. İlk kromozomal anormallik olan trizomi 21, 1959'da Down sendromunun nedeni olarak gösterildi.

1961'de mesajcı RNA (mRNA)'nın, nükleustaki DNA'dan bilgi alıp sitoplazmadaki protein yapan sisteme götüren molekül olarak gösterildi. Frances Crick tarafından bildirildiği gibi moleküler biyolojinin ana fikri (The Central dogma) genetik bilginin DNA'dan messenger RNA'ya (transkripsiyon) ve sonra proteine (translasyon) akışını tanımlar. Bu bilgi, 1966'da Nirenberg, Khorana ve Ochoa tarafından çözülen genetik kod formundadır. DNA'daki 4 nükleik asitlerin 4 harfli alfabesi, bir seferde 3 harfle yorumlanır. Her bir üç harf dizisi (kodon) proteinleri oluşturan 20 aminoasitten birini kodlar.

Robert Robinson
Prof. Dr. Vahide Deniz YERDELEN

Epilepsi genlerini tanımlama stratejileri

Epilepsi genlerinin tanımlanmasındaki gelişme, büyük ölçüde altta yatan etkilenmiş genetik mekanizmalara ve kalıtım tipine bağlıdır. En büyük başarı, tek gendeki mutasyonların hastalık özelliğinin ayırımından sorumlu olduğu mendelian epilepsilerdedir. Mendel tipi epilepsiler, genellikle nöbetlerin kompleks nörolojik fenotipin sadece bir unsuru olduğu ‘semptomatik’ özelliktedir.

Sık görülen familial idiyopatik epilepsiler nadiren mendel tipi kalıtım özelliği gösterirler. İdiyopatik epilepsilerin kalıtım şekli multipl gen etkileşimi, yaşa bağımlı geçiş ve muhtemel çevresel belirleyicileri içerir şekilde genellikle kompleksdir. İdiyopatik epilepsilerdeki gen tanımlanması çoğunlukla, benign familial neonatal nöbetler (BFNS), benign familial infantil nöbetler (BFNIS), otozomal dominant nokturnalfrontal lob epilepsisi (ADNFLE), febril nöbetlerle giden jeneralize epilepsiler (GEFS+), işitsel özelliklerle giden otozomal dominant parsiyal epilepsi (ADPEAF) ve çocukluk çağı absans epilepsisinin ve juvenil miyoklonik epilepsinin bazı nadir mendel tipindeki formlarını içeren nadir mendel tipi dyopatik epilepsilerle sınırlıdır.

Epilepsi genlerinin araştırılması için uygulanan strateji açıkça altta yatan genetik yapı hakkında bilgiye dayanır. Ayırıştırma analizi ve özel bir epilepsi sendromunun aile çalışmaları genetik temel ve kalıtımın olası tipi için kanıt sağlayabilir. Bu, çalışma için kullanılabilir ve çalıştırılabilir analize yaklaşımı etkileyecektir. Mendel tipi ve

mendel tipi olmayan ‘kompleks’ epilepsiler için stratejiler ayrı ayrı değerlendirilecektir.

Mendel tipi epilepsiler

Birçok mendel tipi epilepsi geninin belirlenmesinde başarılı olan pozisyonel klonlama tekniği, öncelikle tek bir geniş soyağacının veya çoklu küçük soyağacının tespitini gerektirir. Tüm etkilenmiş bireyler için spesifik epilepsi fenotipinden yapılmış doğru tanımlama önemlidir. DNA hem etkilenmiş hem de etkilenmemiş bireylerden elde edilmelidir. Küçük çocuklarda DNA ekstraksiyonu için kan yerine yanak sürüntüsü veya tükrük-kullanımı daha kabul edilebilir olabilir.

Genom boyunca dağılmış polimorfik genetik belirteçler daha sonra tüm bireylere ‘yazılır’. Bu belirteçler, önceki bölümde anlatılan insan genetik haritalarının birinden seçilmiştir ve mikrosatellit veya tek nükleotid polimorfizimi olabilirler. Mikrosatellit belirteç yazımı, polimeraz zincir reaksiyonu ile her DNA örneğinde spesifik sekansların amplifikasyonunu, sonra poliakrilamid jel elektroforezi ile PCR ürünlerinin allel boyutlandırmasını içerir.

Hastalık fenotipiyle her bir polimorfik belirtecin eş zamanlı dağılımı, genom boyunca genetik bağlantının gücünün haritasını (kapsamlı genom taraması) sağlayan linkage analizle test edilir. Tek bir geniş soyağacı veya birkaç küçük soyağacı gereklidir. Yüksek bağlantı skoru (LOD veya logarithm of odds) ile tanımlanan ‘bağlı’ belirteç, mayoz sırasında nedensel genle birkaç çapraz gen oluşumuna girer ve bu nedenle aynı kromozomal-segmentte bulunur (Şekil 64.1). Sonra da genetik haritadaki belirli bağlantının bir bölgesi fiziki ha-

Epilepsi genetiğinde gelişmeler

Robert Robinson

Prof. Dr. Vahide Deniz YERDELEN

Mendel tipi epilepsiler

Bir önceki bölümde tartışıldığı gibi mendel tipi epilepsiler çoğunlukla 'septomatik'tir. 200'den fazla mendel tipi hastalık, fenotipin bir kısmı olarak epilepsiyi içerir. Bu hastalıklardaki genetik mutasyonlar anormal beyin gelişimi, progresif nörodejenerasyon veya bozuk enerji metabolizmasına neden olabilir, bu nedenle nöbet oluşum mekanizması sıklıkla indirektir.

Beyin gelişim anormallikleri, lizensefali dahil (kelime anlamıyla 'düz beyin') nöronal migrasyon bozuklukları ile örneklendirilir. LIS1, DCX, FLN1, RLN, ARX dahil nöronal migrasyon bozukluklarında tanımlanan genlerin ve bunlara ilaveten konjenital muskular distrofilerden sorumlu bazı genlerin beyin gelişimi sırasında kortikal migrasyonun düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu genlerdeki mutasyonlar, nöronal migrasyonun her basamağını engeller; başlatmada, süre giden migrasyonda, kortikallaminasyonda ve durdurma sinyalizasyonunda hatalara neden olur. Bu, sıklıkla nöbet oluşumu ile sonuçlanan kortikal organizasyon ve nöronal devrede bozulma ile sonuçlanır.

Nöronal sağkalım bozuklukları progresif myoklonik epilepsileri içerir. Bunlar, çocukluğun en sık nöro dejeneratif bozukluğu olan nöronal seroid lipofusinozlardır (NCLs). NCLs, nöronlar ve diğer hücrelerin lizozomlarında otofloresan lipofuksin-benzeri madde birikimi ile karakterizedir ve en az 7 insan geninin sorumlu olduğu bilinmektedir.

Enerji metabolizması bozukluğu ile ilişkili epilepsi en iyi mitokondriyal bozukluklarda ifade edilir. Karakteristik özellikler ataksi, miyopati, sa-

ğırılık, demans, multisistem tutulum ve nöbetlerdir. Mitokondriyal bozukluklar hem mitokondriyal (37 maternal geçişli geni kapsayan) hem de nükleer DNA'daki mutasyonlardan meydana gelir.

Nadir olsa da, idiyopatik mendel tipi epilepsiler epilepsilerin moleküler temelindeki başlıca yeni gelişmeleri sağlamıştır (Tablo 65.1). Bu güne kadar tanımlanan genler epilepsi genetiğinin birçok önemli yönünü aydınlatmıştır:

- LGI1, MASS1 ve DISSX dışında tüm mutasyonlar iyon kanallarını kodlayan genlerde gelişir. Bu genler hem voltaj kapılı hem de ligand kapılı iyon kanallarını içerir.
- İdiyopatik mendel tipi epilepsiler hem lokus-heterojenitesi (aynı klinik fenotipe neden olan birden fazla gendeki mutasyonlar) hem de fenotipik heterojenite (farklı klinik fenotipe neden olan bir gendeki mutasyonlar) gösterir. Örneğin, GEFS+, sodyum kanalı veya GABAA reseptöründeki mutasyonlarla gelişebilirken, SCN1A'daki mutasyonlar hem GEFS+ hem de SMEI fenotiplerine neden olabilir.
- Mendel tipi epilepside tespit edilen genlerin hiçbirisinin mendel tipi olmayan epilepsilerin hiçbirinde ana lokus olarak rol oynadığı gösterilmemiştir.

Mendel tipi olmayan epilepsiler

Yaygın ailesel epilepsilerin moleküler genetik temelini belirlemedeki başarı kısmen yavaştır. Muhtemel duyarlı genler, çocukluk çağı absans epilepsisi ve juvenilmyoklonik epilepsi gibi idiyopatik jeneralize epilepsilere ilaveten EEG'de foto sensitivite ile ilişkilidir. Bunlar hem iyon kanalı (CACNA1H, GABRD, GABRB3, CACNG3) hem de iyon olmayan kanal (BRD2, EFHC, NEDD4-2) genlerini içerir. Sentrotemporal dikenlerle giden benign çocukluk çağı epilepsisi (BCECTS) ve benign çocukluk çağı oksipital epilepsisi (BCOE)

sında çok merkezli işbirliğine ve ortaklığına gerek vardır.Yararları epilepsideki fizyolojik defektleri-daha iyi anlamak, tanıyı geliştirmek ve antiepileptik ilaçlar için yeni hedeflerdir.

Okunması Tavsiye Edilenler

National Human GenomeResearchInstitute, NationalInstitute of Health, <http://www.genome.gov/>.

Online mendelianmedicine in man (OMIM). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.

Robinson R, Gardiner RM Genetics. In Wallace S, Farrell K, eds. *Epilepsy in Children*, p. 29. London: Arnold; 2004.

Öğrenme Amacı

- (1) Farklı epilepsi sendromlarının gelişiminde rol alan gen ve kromozomları bilmek

Antiepileptik ilaç etkisinin nörokimyası

Brian Meldrum
Prof. Dr. Deniz TUNCEL
Uzm. Dr. Onur BULUT

Giriş

Güncel antiepileptik ilaçların çoğunun sinir hücre membranlarındaki voltaj kapılı (VK) iyon kanallarının fonksiyonunu modifiye ederek veya eksitator veya inhibitör sinaptik fonksiyonları değiştirilerek etki ettiği düşünülür. GABA-erjik veya glutamaterjik fonksiyonlar ligand-kapılı iyon kanalları üzerindeki doğrudan etki ile kolayca değiştirilebilir, ancak nörotransmitterin metabolizması veya düzenlenmesinde rol alan çeşitli dolaylı hedefler mevcuttur.

VK ve ligand-kapılı iyon kanallarının farmakolojik özellikleri epilepsili hayvanlarda veya hastalarda genellikle değişmiştir. Bu nedenle potansiyel antiepileptik ilaçların (AEİ'ler) epilepsili hayvanlarda (kimyasal veya elektriksel olarak nöbetleri indüklenen normal hayvanlardan ziyade) taranması daha uygun olabilir. Benzer şekilde, kronik epilepside bulunan anormal iyon kanallarını kullanarak AEİ'lerin moleküler etki mekanizmalarını analiz etmek daha uygun olabilir.

Voltaj-kapılı iyon kanalları yoluyla AEİ etkisi

Nöronal membranların uyarılabilirliği esas olarak VK iyon kanallarına bağlıdır. Bunların en büyük grubu, üyeleri katyon-selektif olan üst-grubu oluşturur ve şunları içerir:

- Voltaj-kapılı Na^+ kanalları;
- Voltaj-kapılı Ca^{2+} kanalları (geleneksel olarak L-tipi, P / Q- N- ve R-tipi ve T-tipi olarak sınıflandırılır);
- Voltaj kapılı K^+ kanalları (70'ten fazla alt tip ile)

Hiper-polarizasyonla aktive edilen sıklık nükleotid-kapılı katyon kanalları gibi daha az katyon selektivitesi olan bazı kanallar (Na^+ ve K^+ geçir-

gen HCN kanalları) da vardır. VK iyon kanalları, farklı VK kanalı türleri arasında bir dereceye kadar benzeşimi olan alfa alt birimleri tarafından oluşturulur.

Eski AEİ'lerin çoğu ve yeni olanların birkaçının, AEİ etkilerinin önemli bir bölümünü sağladığı düşünülen, VK iyon kanalları üzerinde potent etkileri vardır.

Voltaj-kapılı sodyum kanalları

Dokuz tane voltaj-kapılı Na^+ kanalı izo-formu vardır. Bunlardan üçü olgun memeli beyinde belirgin bir şekilde eksprese edilir (Nav1.1, Nav 1.2 ve Nav1.6 olarak anılacaktır). Hem geçici bir Na^+ akımı (aksiyon potansiyelinin altında yatan) hem de persistan bir Na^+ akımı (bazı burst deşarjlarına katkıda bulunur) üretir.

VK Na^+ kanalının alfa veya beta alt birimlerindeki mutasyonlar, febril nöbetlerle giden epilepsinin de dahil olduğu çeşitli idiyopatik jeneralize epilepsi formlarıyla ilişkilidir.

AEİ'lerin VK sodyum kanalları üzerindeki etkileri

Birçok AEİ'ler, voltaj-kapılı Na^+ kanallarının alfa alt birimindeki bir bölgeye bağlanır (Figür 66.1). Ana etkileri, bir aksiyon potansiyelini takip eden inaktivasyon fazını uzatmaktır. Bu, refrakter periyodu uzatır ve maksimal ateşleme hızını yavaşlatır, böylece yüksek frekanslı burst ateşlemeyi azaltır. Bu fenomen özellikle fenitoin ve lamotrijin için, özellikle nokta mutasyonları olan kanallar üzerindeki etkileri çalışılarak yoğun bir şekilde araştırılmıştır.

Voltaj-kapılı kalsiyum kanalları

Voltaj-kapılı kalsiyum kanalları uyarılabilir membranların hepsinde bulunur. Biyofiziksel

Antiepileptik ilaç farmakokinetiği ve terapötik ilaç izleme

Philip N. Patsalos
Prof. Dr. Deniz TUNCEL
Uzm. Dr. Onur BULUT

Giriş

Antiepileptik ilaçların (AEİ'ler) farmakokinetiği, terapötik ilaç izleme (TDM) yaparken çok önemli bir husustur. Farmakokinetik değerlendirmeler şunları içerir:

- (1) Lineer farmakokinetikler: çoğu AEİ lineer farmakokinetik gösterir, ancak bazıları non-linearite gösterir, ör: doyurulabilir metabolizmaya ve Michaelis-Menten kinetiğine bağlı fenitoin, doz-bağımlı biyoyararlanıma bağlı gabapentin, oto-indüksiyona bağlı karbamazepin ve konsantrasyon-bağımlı plazma proteinlerine bağlanmaya bağlı valproik asit;
- (2) Farmakokinetikte bireyler-arası değişkenlik: bu klobazam, klonazepam, karbamazepin, felbamat, gabapentin, lamotrijin, fenitoin, tiagabin, topiramat, valproik asit ve zonisamid için belirgin; etosüksimid, eslikarbazepin asetat, okskarbazepin, fenobarbital ve primidon için orta; lakozamid, levetirasetam, pregabalin ve vigabatrin için hafiftir.
- (3) Aktif metabolitlerin üretilip üretilmediği: karbamazepin, klobazam, eslikarbazepin asetat, okskarbazepin ve primidon ile olur.

AEİ'ler epilepsi tedavisinde profilaktik olarak kullanıldığından, etkinlikleri kolayca ölçülmez (nöbetler düzensiz aralıklarla ortaya çıkar) ve AEİ-ilişkili toksisitenin saptanması bazen zordur, terapötik ilaç izleme (Tİİ) klinik tedaviye rehberlik etmek için tercih edilen bir belirteç olmuştur. Bu, serum veya plazma konsantrasyonu (seviye) ölçümünün hastanın yaş, cinsiyet, metabolik kapasite, komorbiditeler ve daha fazlasını yansıttığı gerçeğine atfedilebilir. Dolayısıyla, son 40 yılda AEİ Tİİ'sinin epilepsili hastaların yönetimi üze-

rinde önemli bir etkisi olmuştur ve bu kısmen AEİ farmakokinetikleri konusundaki gelişmiş anlayışımıza, ilaç terapötikleriyle ilgilerine ve uygun kalite güvence şemaları ile desteklenen sağlam, güvenilir ve spesifik analitik metodolojilerin geliştirilmesine bağlanabilir. Akredite bir laboratuvardan, tercihen 24 saatlik örneklemede, test sonuçlarını hızlı bir şekilde sağlayan kaliteli bir hizmet önemlidir, çünkü kan konsantrasyonlarının en önemli kullanımı, hızlı kararlar alınması gerektiğinde dozaj ayarlamaları ve toksisiteyi teşhis etmek içindir.

Farmakokinetik

Farmakokinetik, sağlam bir organizmada bir ilacın ve metabolitlerinin (farmakolojik olarak aktif olmaları durumunda metabolitler özellikle önem kazanır) konsantrasyon zamanını tanımlar ve emilim, dağılım, metabolizma ve atılım süreçleriyle ilgilidir. Buna karşılık farmakodinamik, ilacın etki alanındaki etkinliği ile ilgilidir ve doğrudan ilacın farmakokinetik özelliklerine bağlıdır. Böylece, bir ilacın farmakokinetiğinin bilinmesi, terapötik bir başarısızlığı başarıya dönüştürebilir.

Dolaşımdaki ilaç konsantrasyonunun süresi, uygulama şekline bağlıdır. İntravenöz uygulamadan sonra maksimum pik konsantrasyonlarına ulaşılır ve bu anında gerçekleşir. Daha sonra plazma konsantrasyonları katlanarak azalır. Oral alımdan sonra, ilaç konsantrasyonları daha yavaş artar ve daha düşük pik konsantrasyonlara ulaşır, daha sonra katlanarak düşer. İntramüsküler ve subkutan uygulamadan sonra etki zaman aralığı orta düzeydedir. Çok önemli bir farmakokinetik parametre, ilaç konsantrasyonunun yarısının dolaşımdan atılması için geçen süre olarak tanımla-

Antiepileptik ilaç çalışmaları ve metodolojisi

Graeme J. Silis

Prof. Dr. Deniz TUNCEL, Uzm. Dr. Onur BULUT

Preklinik çalışmalar

Giriş

İngiltere’de 1989 yılından bu yana ondan fazla yeni antiepileptik ilaca (AEİ) lisans verilmiş olmasına karşın, epilepsi hastalarının yüzde 30’una yakını, olabilecek en optimal tedavi olanaklarına rağmen nöbet geçirmeye devam ediyor ve pek çok hasta ilaçların yan etkilerine maruz kalıyor, bu da hastaların yaşam kalitesini düşürüyor. Tedavi alanındaki söz konusu yetersizliğin giderilmesi için yeni antiepileptik ilaçlara gereksinim duyulmaktadır.

İlaçların keşfi

Epilepside ilaçların geliştirilmesine yönelik mevcut yaklaşımlar, hedefe yönelik tasarım, yapısal modifikasyon ve randomize taramadan (Löscher ve Schmidt, 1994) oluşmaktadır. Vigabatrin ve tiagabin, modern antiepileptik ilaçlar arasında hedefe yönelik tasarım kategorisindeki yegâne ürünlerdir ve bunlar etkilerini γ -aminobutirik asit (GABA) nörotransmitter sistemi üzerinde gösterirler. Diğer yeni ilaçlar, sinir dokusunu uyaran bileşenlerin kimyasal uyarılmasına dayanan yapısal modifikasyon stratejilerini esas alan ürünlerdir: Gabapentin ve pregabalin, GABA analogları iken, okskarbazepin, karbamezepinin bir türevidir. Son olarak, molekül guruplarının aday ve randomize taramalarından elde edilmiş birkaç yeni antiepileptik ilaç da vardır (lamotrijin, topiramat, levetirasetam ve zonisamid bunlar arasındadır).

Modeller ve yöntemler

Yeni antiepileptik ilaçların etkinliği ve nörotoksitesi, başlangıçta bir dizi deneysel model içinde kurulur, maksimal elektroşok (MES), derialtı pentilentetrazol (PTZ) ve rotarod testleri (White

et al, 2002; White, 2003) bunlar arasındadır. MES testi, deney hayvanlarını kornea veya kulak kepçesi elektrotları yoluyla kısa bir elektrik uyarısına maruz bırakmayı ve bir test bileşiğinin arka ayakların tonik uzamasını önleme yeteneğini değerlendirmeyi içerir. PTZ testi, kimyasal konvülsan PTZ’nin bir supramaksimal dozunun deney hayvanlarında subkutanöz olarak uygulanmasını ve kontrol ile ilaçla tedavi altındaki hayvanlar arasındaki jeneralize klonik nöbetlerin başlangıç latansının karşılaştırılmasını kapsar. Rotarod testi ise, 6 rpm’de sürekli dönen 2,5 cm çapında bir çubuğa yerleştirilen deney hayvanların dengelerini yitirmesiyle tanımlanan nörolojik bozulmanın gözlemlenmesine dayanır.

Aday antiepileptik bileşenler, tipik olarak, beden ağırlığı ve canlı türlerine göre ayarlanmış bir hacimde oral ya da intraperitoneal olarak uygulanır. Veriler, ortalama etkin doz (ED50), ortalama toksik doz (TD50), tepe etkisi zamanı (TPE) ve koruyucu endeks (PI) gibi, diğer antiepileptik ilaçlarla karşılaştırmalar yapmaya olanak tanıyan bir dizi değer dizileriyle ifade edilir. Koruyucu endeks (PI), Pis, etkili dozlar ile yan etkileri ortaya çıkaranlar arasındaki ayrımının görelisi bir ölçüsünü verir. 1,0 veya daha düşük bir PI, tolere edilebilir dozlarda genellikle az veya hiç etkili olmadığını gösterir (White et al, 2002; White, 2003).

Antiepileptik ilaç geliştirme programı

Antiepileptik İlaç Geliştirme (ADD) programı, 1974 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü (ABD) tarafından geliştirildi ve bugüne kadar dünyanın dört bir yanındaki kimyagerler tarafından sunulan 30.000’den fazla bileşenin taramasını gerçekleştirdi. ADD programı dört aşamadan oluşur: belirleme, nicelendirme, farklılaştırma ve ileri çalış-

rolünün kullanımı, plasebo sorunundan sakınılmasını, yıkıcı düzeydeki nöbetlere karşı belli bir korunma sağlar ve daha üstün oluşun gösterilmesini olanaklı kılar (French, 2006; Mohanraj ve Brodie, 2003; Schmidt, 2007).

Monoterapi çalışmaları, düzenleyici kurumların taleplerini karşılamak için tasarlanırlar, sabit dozları ve hızlı titrasyonu içerirler; gerek etik gerekse istatistiksel açıdan uygun bir etkinliği mutlaka göstermek durumunda değildir. Aktif kontrol çalışmalarının eşit dozlarda daha üstün oluşunu göstermeleri pek muhtemel gözükmezken, düşük doz deneyleri etik açıdan sorgulanmaya açıktır ve yeni ilacın lisanslandırılacağı hasta grubundan (yeni epilepsi teşhisi konmuş hastalar) farklı bir hasta gurubu (refrakter epilepsi) üzerinde gerçekleştirilirler.

Yeni Tasarımlar

Yeni monoterapi tasarımları, etik açıdan sorunlu olan düşük doz kontrolünden sakınılmasını mümkün kılabilir, uygun sayıda hastalarda daha üstün oluşun gösterilmesini sağlayabilir, gerek Avrupa gerekse ABD'deki düzenleyici kurumların taleplerin eşzamanlı olarak karşılayabilirler. Son zamanlarda, dizgisel bir analiz tasarımı, yeni teşhis konmuş epilepsi alanında yapılan randomize, çift-kör bir çalışmada, karbamazepinin remasemid hidrokloridinden daha üstün bir etkinliğe sahip olduğunu göstermek için kullanıldı (Brodie et al., 2002). Bu çalışma 18 ay sürdü ve 449 hasta üzerinde etkililik verilerini içeriyordu. Bir aktif kontrol tasarımının kullanılması, aynı sonucun alınabilmesi için 1000'i aşkın hastanın katılımını gerektirir ve verilerin celenmesi bir kaç yıllık bir zamana yayılırdı.

Özet

Yeni AEİ'lerin yardımcı tedavi olarak klinik ortamda geliştirilmesi, net bir şekilde tanımlanmış bir süreci takip eder; süreç, düzenleyici otoritelerin talepleri ile en az masrafla en kısa sürede pazarlama lisansı beklentisinde olan sponsorların arzuları tarafından şekillenmiş bir dizi çalışmayı içerir. Faz 1 çalışmalar tolere edilebilirliği gösterirler ve doz aralığını belirlerler. Faz 2 çalışmalar

tolere edirlilik ve farmakokinetik bilgilerini daha ileri düzeylere taşırlarken, Faz 3 çalışmalar etkililiğin gösterilmesini mümkün kılarlar. Nihayet, Faz 4 çalışmalar, yeni AEİ'ların gerçek yaşamda kullanımına ilişkin bilgiler sağlarlar. Monoterapi deneyleri, plasebonun uygunsuzluğu gibi bir dizi güçlük karş karşıyadır. Yepyeni bir AEİ'nin klinik ortamda geliştirilmesi, başarının güvence altında olmadığı uzun ve masraflı bir süreçtir. Zamanla bunun daha kolay hale geleceğini söyleyebilmek için elimizde yeterli neden olmadığı da söylenmelidir.

Okunması Tavsiye Edilenler

- Brodie MJ, Wroe SJ, Dean ADP, et al. Efficacy and safety of remacemide versus carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: comparison by sequential analysis. *Epilepsy Behav* 2002;3:140-6.
- French JA. Antiepileptic drug development and experimental models. In Wyllie E, Gupta A, Lachhwani DK, eds. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*, pp. 645-53. 4th edn. New York: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006.
- Krall RL, Penry JK, White BG, Kupferberg HJ, Swinyard EA. Antiepileptic drug development: II. Anticonvulsant drug screening. *Epilepsia* 1978;19:409-28.
- Löscher W, Schmidt D. Strategies in antiepileptic drug development: is rational drug design superior to random screening and structural variation? *Epilepsy Res* 1994;17:95-134.
- Mohanraj R, Brodie MJ. Measuring the efficacy of antiepileptic drugs. *Seizure* 2003;12:413-43.
- Schmidt B. Clinical development of antiepileptic drugs in adults. *Neurotherapeutics* 2007;4:2-9.
- White HS. Preclinical development of antiepileptic drugs: past, present, and future directions. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl 7):2-8.
- White HS, Woodhead JH, Wilcox KS, et al. Discovery and preclinical development of antiepileptic drugs. In Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. *Antiepileptic Drugs*, pp. 36-48. 5th edn. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Modern ilaç araştırma tasarımının amaçlarını ve altında yatan felsefeyi bilmek.
- (2) Modern ilaç araştırmalarının altında yatan etik sorunların farkında olmak.
- (3) Yeni ilaçların geliştirilmesinde yer alan ilaç testi ve ilaç denemelerindeki farklı aşamaları bilmek.
- (4) Farklı klinik araştırma tasarımlarını, avantajlarını ve dezavantajlarını bilmek.

Geleneksel antiepileptik ilaçlarla tedavi

Robert D. C. Elwes
Rabia GÜLEÇ
Prof. Dr. Filiz KOÇ

Epilepsinin etkin olarak tedavisi, bromürlerin on-dokuzuncu yüzyıl ortalarında kullanıma sokulmasından beri mümkündür. Söz konusu ilaç, epileptik tedavide önemli bir gelişmeyi ifade eder ve barbitüratların Birinci Dünya Savaşı'na yakın zamanlarda kullanılmaya başlamasına kadar geçen dönem boyunca tedavide temel ilaç konumunu sürdürmüştür. İronik olarak, bunlar, ilkin bilinen sedatif etkileri dolayısıyla kullanıma sokulmuşlar, fakat nihai olarak bromürden daha az toksik oldukları düşünülmüştür. Nitekim eski dönemlere ait literatürde, bunların eşdeğer etkilikte olduklarını öneren deneylere sıkça yer verilmiş olduğu görülür. İkinci Dünya Savaşı sırasında kullanıma dâhil edilen fenitoin, önemli bir ilerlemeyi ifade etmiştir. İlaç, hayvan modellerinde sistematik olarak test edilmiş; fenobarbital ile eşit düzeyde etkililiğe sahip olmakla birlikte daha az sedatif etkiye sahip olduğu ortaya konmuş, bu iki terapötik etkinin açık biçimde birbirinden ayırt edilebileceği ilk kez gösterilmişti. Valproik asit organik bir solventtir ve bunun terapötik etkileri rastlantısal olarak keşfedilmiştir. Karbamazepin, trisiklik antidepresanlarla ilişkilidir ve antiepileptik etkilere sahip olabileceği içerdiği kimyasal yapıdan yola çıkılarak tahmin edilmiştir. Valporatın idiyopatik jeneralize epilepsinin tedavisinde hayli etkili olduğu kısa sürede açıkça görülür hale gelmiş, klinik çalışmalar parsiyel epilepsi için o kadar iyi olmadığını göstermiştir. Bu ilaçların her ikisi de, daha az sayıda uzun dönemli kronik toksik etkilere sahip oldukları ve daha düşük düzeyde sedatif nitelikte oldukları için, fenobarbital ve fenitoin'ın yerlerini almışlardır. Ne var ki, 1980'lerde Reynolds tarafından yapılan randomize monoterapi deneyleri, sık rastlanılır nöbet tipleri için standart antiepileptik ilaçlar arasında etkililik açısından pek bir

fark olmadığını ortaya koymuştur. Yeni geliştirilen ilaçlarda girişilen karşılaştırmalı araştırmalar, şaşırtıcı bir şekilde benzer sonuçları göstermiştir. Dolayısıyla, antiepileptik ilerlemenin tarihi, bizlere, ilaçların giderek daha az toksik ve daha kolay kullanılır hale geldiklerini, ama çok daha etkili olduklarının pek söylenemeyeceğini öğretmektedir.

İlaç tedavisinin prensipleri

- Karbamazepin ve lamotrijin, fokal epilepside ilk tercih edilen ilaçlar olmaya devam etmektedir. Çalışma kanıtlarının aksine, karbamazepinin parsiyel epilepside daha etkili olabilir.
- Valproat, idiyopatik jeneralize epilepsi nöbetlerinin kontrolünde en etkili ilaç durumundadır.
- Tüm ilaçlarda, allerjik tepkileri ve toksiteyi azaltmak için, temkinli bir ilk doz (Tablo 69.1'e bkz.) kullanılmalıdır.
- Yeni-başlangıçlı epilepsi hastalarının üçte birine yakınında, nöbetler başlangıç dozu aracılığıyla tamamen kontrol altında tutuluyor –örneğin, karbamazepin 200 mg 2x1 ya da fenitoin 100 mg 2x1. Gelişigüzel 'terapötik' doz artırılmamalıdır, çünkü bu bir hastadan diğerine değişim gösterir.
- Fenitoin için günde-bir-defalık dozlar verilebilir; ancak fenobarbital ve valproat ve ilaçların pek çoğu günde iki defa verilmelidir.
- Tablo 69.1'deki dozları kullanarak dikkatli bir şekilde dozların artırılması, sadece, daha sonraki nöbetlere yanıt olarak, genellikle her 1-2 aydan daha hızlı olmayan oranlarda yapılmalıdır.
- Bir ilacın ansızın değiştirilmesinden ya da çok erken terk edilmesinden sakınmak gerekir. Nöbetlerde geçici bir kötüleşme, tabletlerin alınmasından bağımsız olarak ya da araya giren bir hastalık dolayısıyla da baş gösterebilir. En iyi şeyin ne olduğu her bir hasta için ayrı ayrı belirlenmelidir; bu konuda tartışmak, müzakeret etmek, ilaca uygun bir terapötik denemede bulunmak yararlı olacaktır.
- Nöbetlerin devam etmesi durumunda, orta ölçekli ya da yüksek düzeyli bir dozu hedefle-

Bukkal midazolam: Rektal diazepam için söylenenler bukkal midazolam için de geçerlidir; fakat bu uygulama şekli toplumsal açıdan daha kabul edilir durumda olup günümüzde geniş ölçüde rektal diazepamın yerini almıştır.

Benzodiazepinler, epilepside birinci basamak oral ilaçlar olarak kullanılmazlar. Bununla birlikte, kronik epilepside yararlı bir ekleme ilacı olarak gözardı edilmemelidirler. Küçük bir hasta grubu, belli bir süre boyunca uygulanırsa, ilaca dramatik bir olumlu tepki vermektedir. 2 ya da 3 ay boyunca hiçbir şey olmuyorsa, ya da, ne yazık ki yaygın olarak görülen tolerans sorunu başgösteriyorsa, ilacın kesilmesi gerekir. Tolerans sorunu dolayısıyla ilacın bir yarar gözlenmeyen uzun dönemli kullanımından sakınılmalıdır; bunların kullanımına ihtiyaç duyulan acil bir durum söz konusu olduğunda geriçekilme nöbetlerinde ve parenteral benzodiazepinlerin azalmış etkililiği olasılığında ilacın kullanımına son verilmesinin giderek daha güç hale gelmesi, bu ilaçların uzun dönemli kullanımından sakınılması gereğinin bir diğer nedenini teşkil eder.

Sonuç

Pazara çıkan yeni ilaçların bolluğuna karşın, karbamazepin ve lamotrijin fokal epilepside ilk tercih edilen ilaçlar olmayı sürdürüyorlar. Sodyum valporat, idyopatik jeneralize epilepside en etkili ilaç konumundadır, ancak doğurganlık yaşındaki kadınlar üzerindeki kullanımda azami dikkatin gösterilmesi gerekir. Sözü edilen bu üç ilaç da gö-reli olarak toksik olmayan nitelikler ve dikkatli doz ayarlamaları klinik düzeyde yapılabilmektedir. Valporat dışında bu ilaçların hepsi ciltte kızarıklığa yol açabilir, kimi zaman bağışıklık sistemine bağlı kimi şiddetli idiyosenkratik reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Fenitoin ve fenobarbital gibi daha eski ilaçlar daha sedatif niteliğe sahiplerdir ve özellikle bağ dokularını etkileyen uzun dönem kronik toksisite açısından sorun yaratırlar. Fenitoin doğrusal olmayan bir kinetiğe sahiptir ve serum düzeyinin monitörize edilmesini zorunlu kılar. Karaciğerde mikst fonksiyonlu oksidaz indüksiyonu ve bazıları önceden kestirilemeyen çok sayıdaki ilaç etkileşimleri, standart antiepileptik ilaçların sorun teşkil

eden önemli bir yanını oluşturur. Uzun dönemde, yeni ilaçların geliştirilmesine neden olan temel güç, etkililiği artırmanın kanıtlarından ziyade, toksisitenin azaltılması ve daha kolay kullanım amacıdır.

Okunması Tavsiye Edilenler

- Shorvon SD, Chadwick D, Galbraith AW, Reynolds EH. One drug for epilepsy. *Br Med J* 1978;1 (6111):474—6.
- Elwes RD, Johnson AL, Shorvon SD, Reynolds EH. The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. *N Engl J Med* 1984;311:944-7.
- Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N Engl J Med* 1992;327:765-71.
- Heller AJ, Chesterman P, Elvves RD, et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:44-50.
- Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996;334:168-75.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines:evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094-120.
- Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007;62:375-81.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Ahvaidh M, et al.; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9566):1016-26.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al.; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9566): 1000-15.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Geleneksel antikonvülzanlar ile ilaç tedavisi prensiplerini bilmek.
- (2) Geleneksel antikonvülzanların endikasyonları, toksisiteleri, avantajları ve dezavantajlarının farkında olmak.
- (3) Fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, sodyum valproat, lamotrijin, etosuksimid ve benzodiazepinlerin klinik kullanım prensipleri ve uygulanabilirliğinin farkında olmak.

‘Yeni’ antiepileptik ilaçlarla tedavi

Lina Nashef
Rabia GÜLEÇ
Prof. Dr. Filiz KOÇ

Günümüzde pek çok lisanslı antiepileptik ilaç (AEİ) var. Eski ilaçlar fenobarbiton, primidon, fenitoin, karbamazepin, valproat, etosuksimid ve benzodiazepinleri içerir, bunlardan valproat ve karbamazepin birinci basamak ilaçlardır (önceki bölüme bkz.). Yeni olanlar, alfabetik olarak sıralanırsa, felbamat, gabapentin, lakosamid, lamotrijin, levetirasetam, okskarbazepin, pregabalin, rufinamid, tiagabin, topiramat, vigabatrin ve zonisamid-dir. Lisanslandırılma aşamasında bulunan diğer ilaçlar da vardır (73. Bölüm'e bkz.). Bütün bu ilaçları nasıl tanıyacağız? Nasıl bunlardan birini değil de diğerini seçiyoruz? İdeal antiepileptik ilacın karakteristikleri nelerdir? Yeni AEİ'leri pratikte nasıl değerlendiriyoruz? Bunlar eski olanlarla nasıl karşılaştırılıyor? Gelecekte bizi neler bekliyor?

Arka plan

İdeal olarak bir AEİ:

- çok çeşitli nöbet tiplerine ve epilepsi sendromlarına karşı etkili olmalıdır
- gerek kısa gerekse uzun dönemde iyi tolere edilmelidir
- nöbetleri şiddetlendirme potansiyeli düşüktür
- sınırlı sayıda ilaç etkileşimlerine yol açmalıdır
- hayatı tehdit eden ya da telafi edilemez türden yan etkilere sahip olmamalıdır ve teratojenik potansiyeli düşük düzeyde olmalıdır
- yarı-ömrü makul düzeyde uzun olmalıdır

İlacın satın alınabilir bir fiyata sahip olmasını da bunlara eklemek gerekir. Bununla birlikte, orijinal ilacın yerini alan jenerik ilaçların daha ucuz bir seçenek sunduğu da unutulmamalıdır.

Pratik nedenlerden dolayı, lisanslamadan önce yapılan ilaç çalışmaları genellikle yeni bir AEİ'nin parsiyel epilepsili yetişkinlerde ekleme tedavi olarak plaseboya kıyasla etkinliğini ve tolere edilebilirliğini test eder. Dolayısıyla, yeni bir AEİ için yalnızca parsiyel nöbetlerde bir ekleme tedavisi olarak lisans alınmış olmasına bakarak o ilacın monote-

rapide, çocuklarda ya da jeneralize epilepside etkili olmaktan uzak olduğu sonucuna varmamak gerekir; başka klinik durumlarda etkinlik düzeyinin ne olduğuna ilişkin bilgi henüz elde edilmemiş olabilir. Bir dizi çalışmalar, lisansın uzatılması amacına yönelik olarak kimi zaman pazarlama-sonrası gerçekleştirilir; uygun olan durumlarda, bunların klinik uygulamada kullanımı diğer endikasyonların elde edilmesinden sonra gerçekleşir. Görece sınırlı sayıda çalışmalar, AEİ'ler arasında 'başa baş' karşılaştırmaları içerirler. Bunlar çoğu zaman yeterince güçlü olmayan çalışmalardır ve önceden belirlenmiş klinik farklılıklar boyunca bir ilacın daha düşük bir yararlılık düzeyinde olmadığını göstermek için yapılırlar. Bu yüzden, bunların rehberlik açısından yararı sınırlıdır. Yanısıra, lisans-öncesi araştırmalar bir ilacın lisans almasına kapı aralayabilir; fakat bu durum o ilacın klinik kullanımı konusunda yeterli bilgi içermez, bunun için pazarlama-sonrası çalışmalara gereksinim duyulur. Böyle de olsa, bu tür araştırmalarda kullanılan doz rejimleri, önerilen doz cetvelleri olarak, sık sık veri sayfalarında ve ilaç formüllerinde dahil edilirler. Çoğu zaman, deneyime bağlı olarak, yeni AEİ'ler pratikte söz konusu cetvellerde önerilenlerden daha yavaş olarak ve kimi zaman orijinal düzeylerden farklı doz aralıklarıyla kullanıma sokulurlar. Uzun dönemli etkinlik çoğu zaman bilinmemektedir; ne var ki, son yıllarda, bu sorun, ilk kullanımın birkaç yıllık dönemine ilişkin retansiyon figürlerini bildiren çalışmalar sayesinde, bir dereceye kadar giderilmiştir. Nihayet, tedbir ve temkinlilik gereği üzerine birkaç şey söylemek gerekir. Yeni lisans kazanmış bir ilacın güvenilir olduğunu varsayamayız. Her şeyden önce, lisans-öncesi ilaç deneylerindeki hastaların sayısı, ilacın kullanım süresi, ender olarak görülse bile klinik açıdan önemsenmeyi gerektiren bir rastlanma sıklığına sahip olan hayatı tehdit edici ciddiyette yan etkileri dışlamaya yetmeyecek kadar

leşimi profili; intravenöz uygulamaya elverişlilik; gerek ilk veriliste gerekse kronik tedavide başağrısı, ruh halinde gerileme, iritabilite ve depresyon da dahil olmak üzere yan etkiler göstermesi; intravenöz preperat mevcuttur.

Okskarbazepin. Etki alanı: esas olarak sodyum kanalları. Etkili; fokal epilepsi için dar spektrum; karbamazepine benzer ve muhtemelen eşit derecede etkilidir; epilepsisi karbamazepine cevap veren ve buna karşı toleranssız olanlarda iyi bir seçim; muhtemelen daha büyük hiponatremi oluşumu; mevcut ilaç etkileşimleri; yıllar önce bazı ülkelerde lisanslandığı gibi yeni değil, ancak hamilelik verileri yine de sınırlıdır.

Pregabalin. Etki alanı: kalsiyum kanalları. Fokal epilepsi sendromları için dar spektrum; miyoklonus da dahil olmak üzere jeneralize sendromları şiddetlendirebilir; öncülü olan gabapentinin daha etkili; jeneralize anksiyete rahatsızlığı ve ağrı için de lisanslanmış olması (dolayısıyla, gabapentin gibi, büyük sayıda hastanın yine yüksek sayıda yıllar boyunca ilaca maruz kalmış olması); doza bağlı kilo alma; başdönmesi.

Rufinamid. Etki alanı: sodyum kanalları. Lennox-Gastaut'taki sınırlı lisansı, düşme ataklarında dikkate değer bir azalma kaydettiğini gösteren çalışmalar; veriler fokal epilepside ekleme tedavisi olarak etkili olduğunu destekliyor.

Tiagabin. Etki alanı: GABA geri-alımını engeller. Fokal epilepsi sendromları açısından dar spektrum. Non-konvulsif absans statusunu yönetilebilir.

Topiramat. Etki alanı: sodyum ve kalsiyum kanalları, GABA, AMPA. Etkili; miyoklonus dahil fokal ve jeneralize nöbetlere karşı etkili geniş spektrum; monoterapide politerapide olduğundan daha iyi tolere edilir, fakat yan etkiler dikkate değer sıklıkta görülür; kilo kaybı, böbrek taşı riski, ender olarak akut glokom, nöropsikiyatrik yan etkiler, sözel akıcılıkta gerileme de dahil olmak üzere bilişsel yan etkiler; hamileliğe ilişkin veriler sınırlı; dolayısıyla, etkili bir ilaç olmakla birlikte birinci basamak ilaç olarak uygun değil.

Vigabatrin. Etki alanı: GABA'nın engellenmesi, transaminaz. Etkili; dar spektrum, fokal epilepsi sendromlarında etkili, tolere edilme geliştirilebilir. Ne var ki, görsel alan kusurları nedeniyle yeni

kullanımı uzmanlar tarafından West sendromuna kısıtlanmıştır. Risklerin farkında olmalarına rağmen ilacı almaya devam etmek isteyen kişilerde görsel alanların monitörize ederek düzenli olarak izlenmesi zorunludur.

Zonisamid. Etki mekanizması: belirsiz; muhtemelen sodyum ve kalsiyum kanalları / GABA / glutaminerjik inhibisyon. Etkili; absans da dahil olmak üzere fokal ve jeneralize nöbetlere karşı etkili geniş spektrum; çok uzun yarılanma ömrü; sülfonamid türevi, bu nedenle aşırı duyarlılık / döküntü riski; diğer yan etkiler arasında kilo kaybı, böbrek taşı riski, kan sayımı ve bilişsel etkiler; 20 yıl önce Japonya'da lisansa rağmen hamilelik verileri eksik.

Kaynakça

- Chadwick DW, Marson T, Kadir Z. Clinical administration of nevv antiepileptic drugs: an overview of safety and efficacy. *Epilepsia* 1996;37(Suppl 6):S17-22.
- Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007;62(4):375-81.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alvvaith M, et al.; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007a;369(9566):1016-26.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alvvaith M, et al.; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007b;369(9566): 1000-15.
- Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol* 2006;13(3):277-82.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. *Newer Drugs for Epilepsy in Adults*. NICE Technology Appraisal Guidance no. 76. London:
- National Institute for Health and Clinical Excellence; 2004. Available from: <http://www.nice.org.uk/TA076>.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Yeni antikonvülzanlar ile ilaç tedavisi prensiplerini bilmek.
- (2) Yeni antikonvülzanların endikasyonları, toksisiteleri, avantajları ve dezavantajlarının farkında olmak.
- (3) Yeni onaylanmış antiepileptik ilaçların klinik kullanım prensipleri ve uygulanabilirliğinin farkında olmak.

Farmakolojik etkileşimler

Philip N. Patsalos
Prof. Dr. Deniz TUNCEL

Giriş

Monoterapi olarak uygulanan antiepileptik ilaçlar (AEİ'ler), yeni tanı almış hastaların yaklaşık %70'inde nöbetsizlik oluşturabilir. Geri kalan hastalarda, nöbet kontrolünün optimizasyonu için iki ya da daha çok AEİ'nin kombinasyonu gerekebilir, dolayısıyla, ilaç etkileşim potansiyeli dikkate değer düzeydedir ve bu tür etkileşimlerin hastaların sağlığı üzerinde çok büyük etkisi olabilir.

İlaç etkileşim mekanizmaları

Etkileşimler, farmakokinetik ve farmakodinamik olarak iki tipe ayrılabilir. AEİ'lerin karşılıklı etkileşimlerinin en büyük kategorisini oluşturan farmakokinetik etkileşimler, plazma ilaç konsantrasyonunda değişimle ilişkilendirilirler; bunlar kolaylıkla saptanabilirler ve etkilenmiş ilacın absorpsiyonunda, dağıtımında, metabolizma ya da atılımında baş gösteren bir değişimin sonucu olarak ortaya çıkarlar. Farmakodinamik etkileşimler doğrudan etki alanında gerçekleşirler ve ilaç konsantrasyonlarında bir değişim olmaksızın, farmakolojik etkide bir modifikasyonla sonuçlanırlar. Etkileşime giren ilaçların etkileri aditif (tek tek ilaçların etkilerinin toplamına eşit olduklarında), sinerjistik (kombine etkiler, her bir ilacın umulan tekil etkilerinin toplamından daha büyük olduğunda) ya da antagonistik (kombine etkiler aditif etkilerden daha az olduğunda) olabilir. Farmakodinamik etkileşimler ters (toksikitedeki artış anti-konvülsan aktivitedeki bir kazanımdan daha büyük olduğunda) ya da yararlı etkileşimlerdir (terapötik etkiler aditif veya sinerjistik olduğunda ve toksik etkiler aditif olandan daha düşük olduğunda). Far-

makodinamik etkileşimler daha az tanınırlar ve genellikle bir hastanın klinik durumundaki bir ilaç etkileşimine bağlı olarak ortaya çıkan bir değişim farmakokinetik bir mekanizmaya göre açıklanamadığı zaman bir çıkarsama olarak varsayılır.

Farmakokinetik etkileşimler

İlaç absorpsiyonunu etkileyen etkileşimler

AEİ tedavisinde, absorpsiyon düzeyindeki etkileşimlere sık rastlanılmaz. Bunların bir örneği, bazı nasogastrik gıdalarla birlikte verildiğinde görülen bozulmuş fenitoin emilimidir.

Plazma proteinlerine bağlanmayı bozma

Plazma proteinleri üzerindeki bağlanma yerleri için iki ilaç arasında etkileşimlere yaygın olarak rastlanılır, fakat kantitatif olarak, bunlar sadece plazma proteinlerine %90'ın üzerinde bağlı ilaçlar (örneğin fenitoin, valproik asit) için önemlidir.

Proteine bağlı fenitoinin valproik asit tarafından yer değiştirmesi, tipik olarak total fenitoin konsantrasyonunda bir başarısızlığa neden olurken, serbest, farmakolojik olarak aktif, fenitoin konsantrasyonu değişmez, çünkü karaciğer, meydana gelen serbest konsantrasyondaki herhangi bir geçici artışı metabolize eder. Bazı hastalarda serbest fenitoinde ılımlı düzeyde bir artış gözlenebilir; bu durum, fenitoin metabolizmasının valproik asit tarafından bir eşzamanlı inhibisyonu, ya da, muhtemel olarak, fenitoinin doku bağlanma yerlerinden geçici olarak yer değiştirmesi dolayısıyla yaşanır, bu, kimi zaman, fenitoin toksitisenin işareti olarak görülebilir. Ne var ki, söz konusu etkileşimin en önemli sonucu, total plazma fenitoin konsantrasyonlarının 'terapötik' aralığının daha düşük değerlere doğru kaymasıdır.

Vigabatrin

Vigabatrin metabolize olmaz ve idrarda değişime uğramamış formuyla atılır. Ayrıca, vigabatrin plazma albuminine bağlanmaz. Dolayısıyla, vigabatrinden dikkate değer farmakokinetik etkileşimlerle ilişkili olması beklenmemektedir ve gerçekten de bugüne değin böyle bir tanımlama yapılmış değildir. Ne var ki, vigabatrin, belirlenmemiş bir mekanizma aracılığıyla, fenitoinin plazma konsantrasyonunu azaltabilir.

Zonisamid

Zonisamid, karaciğerde CYP-bağımlı izoenzimler tarafından metabolize edilir, dolayısıyla da, enzim-indükleyici AEİ'ler zonisamidin metabolizmasını arttıracak, bu da daha düşük zonisamid plazma konsantrasyonlarıyla sonuçlanacaktır.

Sonuç

AEİ'ler arasındaki etkileşimler çok sayıdadır ve çoklu ilaç terapisi yalnızca, açıkça gerekli görüldüğü zaman dikkate alınmalıdır. Epilepsi hastalarının çoğu, tek bir AEİ'nin hastaya göre dikkatlice bireyselleştirilmiş dozajı ile en iyi şekilde tedavi edilebilirler. Bilinen bütün etkileşimleri ezberlemek pratik olmasa da, etkileşimlerin sonucunu tahmin edebilmek, herhangi bir düzeltici eylem planlayabilmek için en önemli etkileşimlerin farkında olmak ve altta yatan mekanizmaları anlamak önemlidir (örneğin değişmiş doz gereklilikleri). Etkileşimlerin çoğu metabolizma-temellidir ve en yaygın olarak kullanılan ilaçların metabo-

lizmasından sorumlu izoenzimlerin ve bu ilaçların aynı izoenzimler üzerindeki etkilerine ilişkin bilgiler aracılığıyla tahmin edilebilir.

Eğer farmakokinetik bir etkileşim bekleniyorsa, şayet uygun ise, etkilenmiş ilacın plazma konsantrasyonunu izleyin. Belli koşullar altında (örneğin ilacın plazma proteinlerinden ayrılması varlığında) rutin total ilaç konsantrasyonu ölçümlerinin yanıltıcı olabileceğini, hastanın tedavisinin serbest ilaç konsantrasyonlarından yarar elde edebileceğini de aklınızda tutun. Bazı durumlarda, etkileşen ilacın eklendiği ya da geri çekildiği sırada dozaj ayarlamalarının uygulanması gerekebilir.

Okunması Tavsiye Edilenler

Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the nevv second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurotherapeut* 2010;10:119-40.

Patsalos PN. *Anti-epileptic Drug interactions. A Clinical Guide*. Guildford: Clarius Press; 2005.

Patsalos PN, Froscher W, Pisani, F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002;43:365-85.

Patsalos PN, Perucca E. Clinically important interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003; 6:347-56.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşimler arasındaki farkı bilmek.
- (2) İlaç etkileşimlerinden sorumlu mekanizmaların farkında olmak.
- (3) Antiepileptik ilaçlar arasında klinik olarak en yaygın etkileşimleri bilmek.

Monoterapi mi, yoksa politerapi mi?

Edward H. Reynolds
Prof. Dr. Deniz TUNCEL

Giriş

Politerapi, çağlar boyunca epilepsi tedavisini tanımlamış olup, 1856'da bromürlerin kullanılmasından önceki birçok ilacın şüpheli antiepileptik etkinliğe sahip olmasıyla ilişkiliydi. Paradoksal olarak, etkinliği kanıtlanmış ilaçların erişilebilir hale geldikleri yirminci yüzyılda, politerapi fenomeni başta Batılı ülkeler gelmek üzere, hızla gelişti. Birleşik Krallığın da aralarında olduğu dört Avrupa ülkesindeki 15 merkezi kapsayan bir araştırma, hasta başına düşen ortalama ilaç sayısının 3.2 olduğunu ve bunların yüzde 84'ünün antiepileptik ilaçlar olduğunu ortaya koyar (bkz. Reynolds and Shorvon, 1981).

Politerapinin nedenleri

Epilepsi, yaklaşık hastaların dörtte üçünde 20'li yaşların öncesinde başlayan erken dönem hastalığıdır. Bazı sendromlar, özellikle çocukluk çağında olanlar iyi prognoza sahip olsa da, birçoğu, özellikle sekonder jeneralizasyonun olduğu veya olmadığı parsiyel nöbeti olan, beyin patolojisi, öğrenme ve / veya psikososyal dizabilitesi olan ve uzun nöbet öyküsü olanlar çoğu kez kötü prognoza sahip olup uzun süreli hatta ömür boyu tedaviye ihtiyaç duyarlar. Beş yıla kadar süren bir tedavi sürecinde tam remisyon sağlanan hastalarda bile, ilaçların kesilmesinden sonra nüks oranı %20-40 gibi görece yüksek düzeylerde; bu, yukarıda değinilen olumsuz prognostik faktörlerin varlığında özellikle geçerlidir. Dahası, relapsların bir kısmı, ilacın tedrici olarak azaltılmasında gerekli titizlik gösterilmediği için görülen geri çekilme nöbetleri dolayısıyla yaşanmaktadır; bu da, çoğu zaman politerapiyle olan tedavinin sürüp gitmesine yol açmaktadır.

Kutu 72.1 Politerapinin nedenleri (Reynolds and Shorvon, 1981)

- Erken yaşta nöbet başlangıcı
- Birçok hastada kötü uzun süreli prognoz
- Uzun zamana yayılmış ilaç kullanımı
- İlacın kesilmesi sonrası yaşanan nüksler
- Pek çok ilacın (kombine edilmiş formülasyonlar dahil) erişilebilir olması
- Yetersiz ilaç değerlendirmeleri (kronik hastalar üzerinde deneyler)
- Terapi sınırları (toksikite dışında) konusunda rehberlerin yokluğu

Yeni antiepileptik ilaçların (AEİ'ler) sayısının özellikle yirminci yüzyıl içinde giderek artması (Tablo 72.1'e bkz.), tek tek ilaçların ya da ilaç kombinasyonlarının karşılaştırmalı etkinlik düzeyleri hakkında ve dolayısıyla ilaç seçimleri konusunda doyurucu bilgilere sahip olunmaması, nihayet, antiepileptik ilaç terapisinde rehberlerden büyük ölçüde yoksun olunması politerapinin varlığının diğer önemli nedenleri arasındadır. 1970'li yıllara gelinceye kadar, antiepileptik bir ilacın kontrollü çalışmalarından hemen hiç söz edilemezdi; bu ilaçların epilepsi teşhisi henüz konmuş hastalarda deneyimlenmesi ise hiç söz konusu değildi. Yeni ilaçlar, her zaman, halihazırda bir ya da birden çok ilaç almakta olan kronik epilepsi hastalarının kullanmakta olduğu ilaçlara eklenerek değerlendirildi ve politerapi üzerindeki yegane kısıtlama, politerapide daha sık rastlanılan akut toksisite semptomlarının baş göstermesi durumunda söz konusu olurdu (Reynolds, 1975).

Politerapi ile ilişkili sorunlar (Kutu 72.2)

1960' lı yıllardan sonra, uzun süreli AEİ tedavisinin daha önce kuşkuyla kullanılmamış kronik toksisite, belli belirsiz bilişsel ya da davranışsal etkiler, hemen göze çarpmayan metabolik etkilerle (örneğin karaciğer enzimi induksiyonu, folik asit ya

karbazepin ve topiramat ile karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmalarda klinik olarak dikkate değer bir fark bulunamamıştır, fakat lamotrijin, bu tür hastalarda karbamazepinin en uygun alternatifi olarak görülmüştür (Marson et al, 2007). Jeneralize nöbet geçiren yeni teşhis konmuş hastalar üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, lamotrijin ve topiramat ile karşılaştırılmak üzere valporat standart ilaç olarak kullanılmıştır; karşılaştırmanın nedeni, söz konusu her üç ilacın da 'geniş spektrumlu' aktiviteye sahip ilaçlar olarak görülmesidir. Valporat, lamotrijinden biraz daha etkili ve topiramattan daha iyi tolere edilir bulunmuştur, dolayısıyla da, valporat, teratojenitesi alternatiflerden birinin seçilmesini dikkate almayı gerektirebilecek, doğurganlık yaşındaki kadınlar hariç olmak üzere, ilk tercih edilen ilaç olarak değerlendirilmiştir (Marson et al, 2007). Burada belirtmek gerekir ki, yeni ilaçların kan düzeyinin monitörize edilmesi hemen hiç araştırmaya konu olmamakta ve kullanılmamaktadır, bu yüzden de yeni ilaçların standart ilaçlarla karşılaştırılması, daha önce değindiğimiz standart ilaçların monoterapi olarak birbirleriyle karşılaştırmalarında olandan farklı olarak, henüz böyle bir monitörden izleme uygulamasını içermez.

Sonuç

Standart ilaçlardan biriyle yapılan monoterapi, henüz yeni teşhis konmuş hastalarda önerilir: sekonder jeneralizasyonun eşlik ettiği ya da etmediği parsiyel nöbet geçiren hastalarda karbamazepin, valporat, fenobarbital ya da fenitoin; ya da idiyopatik jeneralize epilepsi hastaları için valporat, fenobarbital ya da fenitoin. Burada tercihi belirleyecek faktörler etkinliğin yanı sıra toksisite ve ilaçların maliyetidir ve özellikle erişilebilirlik ve maliyet temelinde bu tercih bir ülkeden diğerine değişiklik gösterecektir. Yeni ilaçlardan lamotrijin, her iki grup için de uygun bir alternatiftir.

İlk ilacın optimum kullanımına olumlu tepki göstermemiş hastalarda, alternatif ya da ek bir ilacın kullanılması bir seçenek olarak dikkate alınabilir, fakat, ilaç kombinasyonlarının tercihi şaşırtıcıdır (Reynolds, 2006). Alternatif bir ilaç daha basit bir tercih olur ve daha az toksisite içer-

diği düşünülür. Ek bir ilacın verilmesinin nöbet kontrolünü iyileştirdiği azınlıktaki hastalarda, gözlenen iyileşmenin ilaç kombinasyonuna bağlı olarak mı yoksa ikinci ilacın kullanımı dolayısıyla mı yaşandığı genellikle belirsizdir.

Kronik hastalarda, gereksiz, zararlı ya da ırsiyonel politerapidenden sakınmak için elden gelen her türlü çaba gösterilmelidir ve modern AEİ terapisinin sınırları akılda tutulmalıdır. İlaçların kan düzeyinin monitörizasyonun mümkün olması, politerapinin temel bir nedeni olan yetersiz uyumluluğun tespit edilmesi başta olmak üzere, bu sürece çok büyük ölçüde yardımcı olur.

Kaynakça

- Beghi E, et al. on behalf of BASE study group. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug; a multicentre, randomised, pragmatic controlled trial. *Epilepsy Res* 2003;57:1-13.
- de Silva M, et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet* 1996;347:709-13.
- Heller AJ, et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995;58: 4-50.
- Kwan P, Brodie MJ. Early Identification of refractory epilepsy. *N Eng J Med* 2000;342:314-19.
- Marson AG, et al. on behalf of the SANAD study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine or topiramate for treatment of partial epilepsy; and of valproate, lamotrigine or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000-15 and 1016-26.
- Mattson RH, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondarily generalised tonic-clonic seizures. *N.Eng. J. Med.* 1985;313:145-51.
- Perucca E. Anti-epileptic drug monotherapy versus polytherapy: the ongoing controversy. *Epilepsia* 1997; 38(Suppl 5).
- Reynolds EH. Chronic antiepileptic toxicity; a review. *Epilepsia* 1975;16:319-52.
- Reynolds EH. Treating refractory epilepsy in adults. *BMJ* 2006;332:562.
- Reynolds EH, Shorvon SD. Monotherapy or polytherapy for epilepsy? *Epilepsia* 1981;22:1-10.

Öğrenim Hedefi

- (1) Epilepsi tedavisinde monoterapi veya politerapi endikasyonlarını, avantajlarını ve dezavantajlarını bilmek.

Günümüzde geliştirme sürecinde olan antiepileptik ilaçlar

Philip N. Patsalos
Prof. Dr. Deniz TUNCEL

Giriş

Nöbetlere eğilimli bir hastalık olan epilepsi, Birleşik Krallık'ta prevalansı 600.000 kişi olan (tüm dünyada 50 milyon) ve bir yılda 30.000 (günde 80 kişi) kişi insidansı ile en yaygın nörolojik rahatsızlıktır. Epilepsi her 200 erişkinden birinde ortaya çıkar; bu, çocuklarda her 100 çocukta birdir ve yılda epilepsi yüzünden yaşamını yitirenlerin sayısı 1000 dolayındadır. Son 15 yıl içinde 12 yeni antiepileptik ilaç klinik kullanıma girmiş olmasına karşın, bu yeni ilaçlar, her ne kadar kimi hastaları nöbetlerden kurtarmış olsalar da, dirençli epilepsinin prognozu üzerinde dikkate değer bir olumlu etki göstermemişlerdir. Dolayısıyla, dirençli epilepsi hastalarının tedavileri hala daha yeni AEİ'lerin geliştirilmesine bağlıdır ve yeni AEİ'lere duyulan gereksinim hayli büyüktür. Söz konusu gereksinim, yeni terapötik hedefler konusunda daha etkili, yan etki profillerinde daha iyi sonuçlar veren ve farmakokinetik karakteristikleri daha iyi olan yeni ilaçlara duyulan gereksinimdir. Epilepsinin prognozunu iyileştiren, epileptogenezi ve epilepside meydana gelen sekonder serebral hasarı önleyen, özellikle de erken ani ölüm riski, özellikle de açıklanamayan ani ölüm riski olan hastalarda mortaliteyi önleyen AEİ'lere ihtiyaç vardır. Kafa travması, nöroşirürji ve özellikle inme sonrası epilepsi gelişimini önleyen ilaçlara da çok ihtiyaç vardır.

Şu anda, potansiyel yeni AEİ'ler olarak geliştirilme sürecinde bulunan sayısız çoklukta molekül vardır ve bunlar etki mekanizmaları, farmakokinetik ve etkileşim profilleri açısından özetlenmektedir.

Brivarasetam

Etki mekanizması

Brivarasetam, levetirasetamın bir analogudur ve sahip olduğu etki mekanizması, sinaptik vezikül

ekzositozu ve nörotransmitter salınımının koordinasyonuna yardımcı olduğu düşünülen sinaptik vezikül protein 2A (SV2A) aracılığıyla hareket etmesi bakımından levetirasetama benzer. Bununla birlikte, brivarasetam, levetirasetamdan daha etkilidir.

Farmakokinetikleri

Brivarasetam, oral alımdan sonra, hemen ve neredeyse tamamen absorbe edilir. Brivarasetam, 0.6 L/kg'lık bir dağılım hacmi ile lineer farmakokinetik sergiler ve minimal olarak plazma proteinleriyle bağlanır (<%20). Esas olarak çeşitli inaktif metabolitlere metabolizma, hidroliz ve çeşitli inaktif metabolitlere hidroliz ve sitokrom P4502C aracılı hidrosilasyon (CYP2C) yoluyla elimine edilir. Brivarasetamın renal klirensi düşükken, metabolitlerinki yüksektir. Brivarasetamın terminal yarılanma ömrü (fi/2) yaklaşık 8 saattir.

İlaç etkileşimleri

Brivarasetam, karbamazepin ile etkileşime girer, çünkü AUC (zaman eğrisine karşı konantrasyon altındaki alan) değerleri yaklaşık yüzde 13 azalır ve karbamazepin epoksit (karbamazepinin farmakolojik olarak aktif metaboliti) konantrasyonları 2.5-kat artar. Diğer AEİ'lerle etkileşimleri henüz araştırılmamıştır.

2-Deoksi-D-glukoz

Etki mekanizması

2-Deoksi-D-glukoz, normal glukoz taşıma mekanizmaları tarafından hücrelere taşınır, ancak, glukozdan farklı olarak metabolizma sürecinden geçemez, o nedenle, anti-konvülzan etkiyle sonuçlanan glikoliz inhibitörü olarak hareket eder; 2-Deoksi-D-glukozun bu mekanizma aracılığıyla etkili olduğu düşünülmektedir.

24-40 saatlik ortalama terminal yarılanma ömür değerleri ile iki kat fazla azalma gösterirler.

İlaç etkileşimleri

Tonabersatin ilaç etkileşim profili bugün itibariyle bilinmemektedir.

Valrosemid

Etki mekanizması

Valrosemidin etki mekanizması bilinmemektedir; GABA veya glutamata duyarlı iyon kanalları üzerindeki bir etki göz ardı edilmiştir.

Farmakokinetikleri

Valrosemid hızla absorbe edilir ve plazma protein bağlanma oranı <%25'dir. Tek bir doz alımından sonra, $f_{1/2}$ 'si 6.4-9.4 ve çoklu doz alımlarından sonra $f_{1/2}$ 'si 7.2-8.5 saattir. Verilen dozun yaklaşık yüzde 40'ı değişime uğramadan atılır, yüzde 40'ı valproil glisin ve yüzde 4-5'i valproik asit formundadır.

İlaç etkileşimleri

CYP izoenzimlerinin kullanıldığı in vitro araştırmalar, diğer AEİ'lerle dikkate değer ilaç etkileşimlerinin öngörülmemesi gerektiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, enzim indükleyen AEİ'leri (fenitoin ve karbamazepin) kullanan hastalarda, daha yüksek düzeyde valrosemid klirensi ile daha kısa valrosemid $t_{1/2}$ değerlerine rastlanılmıştır.

YKP3089

YKP3089, geniş spektrumlu anti-konvülzan aktiviteye sahip yeni bir bileşendir.

Etki mekanizması

YKP3089'in etki mekanizmasının ne olduğu bugün için bilinmiyor.

Farmakokinetikleri

Sağlıklı gönüllü deneklerde, YKP3089, yüksek bir doz aralığında (5-750 mg) doğrusal farmakokine-

tik gösterir; ortalama T_{max} 1.5-3.5 saattir. Yüksek yağ içeren bir öğünle alınması, YKP3089'un farmakokinetikleri üzerinde dikkate değer bir etki göstermez. Elimine edilmesindeki yarı ömür 30-75 saattir.

İlaç etkileşimleri

YKP3089'un ilaç etkileşim profili bugün itibariyle bilinmemektedir.

Sonuç

Epilepsi tedavisinin amacı, tüm hastaların yan etkilerden bağımsız olarak nöbetlerden kurtulmalarının sağlanmasıdır. Ne var ki, hastanın kendisini iyileşmiş gibi hissetmesine rağmen, yeni AEİ'ler söz konusu beklentileri karşılamamaktadır ve daha çok sayıda yeni AEİ'lere ihtiyaç vardır. Günümüzde yeni ilaç araştırmaları giderek artan oranda farklı patofizyolojik ve kimyasal mekanizmalarla yürütülmekte, geliştirilme sürecinde olan AEİ'lerden bazıları yepyeni hedeflere yönelik olarak benzersiz mekanizmalarla hayata geçirilmektedir. Ek olarak, söz konusu ilaçlardan pek çoğu daha tercih edilir farmakokinetik karakterlere sahiptir ve bir arada bulunan ilaçlarla etkileşime girme eğilimleri daha düşüktür.

Okunması Tavsiye Edilenler

Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, *et al.* Progress report on nevv antiepileptic drugs: a summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII). *Epilepsy Res* 2007;73:1-52.

Bialer M, Johannessen SI, Levy R, *et al.* Progress report on nevv antiepileptic drugs: a summary of the ninth Eilat Conference (EILAT IX). *Epilepsy Res* 2009;83:1-43.

Kwan P, Brodie MJ. Emerging drugs for epilepsy. *Expert Opin Emerging Drugs* 2007;12:407-22.

Öğrenim Hedefi

- (1) Halen geliştirilmekte olan antiepileptik ilaçların etki mekanizmalarını, farmakokinetiğini ve ana etkileşimlerini bilmek.

Antiepileptiklerin kesilmesi

R. Shane Delamont
Prof. Dr. Deniz TUNCEL

Arka plan

Bir antiepileptik ilacın (AEİ' nin) kesilmesi klinik pratikte sık rastlanılan bir durumdur. İlacın tedaviden tamamen çıkarılması ile kısmi olarak çıkarılmasını birbirinden ayırt etmek gerekir. İlacın tamamen çıkarılması kararının yararları ve içerdiği riskler konusunda elde yeterince bulgu yoktur ve söz konusu veriler büyük ölçüde 1970'lerle 1990'lar arasında yürütülmüş bir dizi araştırmaya dayanır. İlacın kısmi olarak tedaviden çıkarılmasının daha az bulgusu vardır ve parsiyel tedavinin risk ve faydalarının yönetimi ve yan etkilerle karışmaktadır.

AEİ'lerin tedavideki kullanımının durdurulması sonrasında nöbetlerin nüksetme oranı, yapılan araştırmalarda, iki yılı aşkın süre boyunca takip edilen hastaların yüzde 20 ile yüzde 40 arasında değişim gösterir. Nöbetlerin nüksetme oranı, yetişkinlere oranla (%41), çocuklarda daha düşüktür (%20). Burada hatırlatmak gerekir ki, 2 yıl boyunca kesintisiz tedavi görmüş yetişkinlerde nüksetme oranı yüzde 22'dir, ancak nöbetlerin hangi şiddette yaşandığı araştırmalarda tanımlanmamıştır.

Erişkinlerde nöbetlerin artış riskinin klinik işaretleri juvenil miyoklonik epilepsi tanısı ile yapısal lezyonun bulunmasıdır. Çocuklarda, ek olarak, tedaviye rağmen devam eden jeneralize epileptiform deşarjların varlığı bir AEİ'nin başarılı bir şekilde tedaviden çıkarılma şansını azaldığını öngörmektedir. Nüksetme vakalarının büyük bölümü (%75), AEİ'lerin kesilmesini takip eden 6 aylık dönemde yaşanır.

Klinik deneyim

AEİ'lerin kesilip kesilmeyeceği, AEİ tedavisi ile ilaçsız tedavinin karşılaştırmalı risk/yarar oranlarının değerlendirilmesine bağlıdır. Söz konusu değeren-

dirme hasta, bakım verenler ve tedaviyi yürüten doktor tarafından yapılır ve birkaç yıl sürebilir.

Tekrarlayan nöbetlerin sağlık, yaralanma, SU-DEP' i içeren ölüm, sosyal kısıtlılıklar, kısıtlı eğitim ve iş seçenekleri, ehliyet düzenlemeleri açısından içerdiği risklerin anlaşılması gereklidir. Sözü edilen riskler, AEİ alınınmasının sürdürülmesinin içerdiği risklerle dengelenmelidir. Bu risklerden bazıları bilinir durumda ve elbette ki diğer bazıları bilinmez durumdadır. AEİ'lerle tedavinin tarihi, klinik pratikte bazı yan etkilerin tanınmasının kimi zaman uzun yıllar alabileceğini bize göstermektedir; Örneğin, enzim-indükleyici AEİ'lerle ilişkilendirilen osteoporozis, fenitoinin 1937 yılındaki ilk lisanslanmasından 50 yıl kadar sonra fark edilmiştir.

AEİ'ler, hastaların tolere etmekte güçlük çektikleri pek çok yan etkilere neden olurlar. Kon-santrasyonda zorlanma, baş ağrısı, nörobilişsel yavaşlama, sersemlik, davranışsal değişimler, ruh hali bozuklukları, kilo değişiklikleri, deri ve saçta ortaya çıkan değişimler bunlar arasındadır.

AEİ'ler, ayrıca, hastaların bütünüyle farkında olmadıkları ama dikkate alınmayı gerektiren uzun dönemli yan etkilere de sahiplerdir. Söz konusu yan etkiler, kemik, endokrin ve ilaç metabolizması için sonuçları olan hepatik enzim fonksiyonundaki değişiklikler, kadın ve erkeklerde fertilitate, renal fonksiyon, böbrek taşı ve kozmetik ve nörolojik yan etkileri içerir.

AEİ'ler, hamilelik ve emzirme dönemlerinde alındıklarında, gelişmekte olan fetus ve çocuk açısından riskler taşırlar ve bu riskleri en aza indirmek için bir ilacın tedaviden çekilmesi ya da azaltılması sık görülen bir nedendir.

Bir karara varmadan önce, bir AEİ'nin kesilmesinin sosyal etkileri dikkate alınmalıdır. Eğitim, araç kullanma, mesleki yaşam, serbest zaman aktiviteler-

ri dikkate alınmayı gerektiren dört temel faktördür ve bunların önemi hastanın yaşı arttıkça değişir. Eğitim, meslek yaşamına hazırlık ve araç kullanma çocuklardaki temel faktörler iken, genç yetişkinlerde mesleki yaşam, aile kurma, araç kullanma ve serbest zaman daha önemli faktörler olarak görülür. Bu ilaçları almanın uzun vadeli sonuçlarının ilacın kesilmesi değerlendirirken dikkate alınacak bir diğer faktör olduğu söylenebilir ve bu durum yaşlı insanlarda daha az sorun teşkil etmektedir.

Son olarak, kararın her bir hasta için özgül olarak ve hasta ile birlikte alınmasını önemli bir husus olarak vurgulamak gerekir.

Okunması Tavsiye Edilenler

Sirven J, Sperling MR, Wingerchuk DM. Early versus late anti-epileptic drug withdrawal for epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CD001902. DOI: 10.1002/14651858.CD001902,

Britton JW. Antiepileptic drug withdrawal: literature review. *Mayo Clin Proc* 2002;7:1378-88.

Öğrenim Hedefi

- (1) Antiepileptik ilaç kesilmesinin amaçlarını, endikasyonlarını, protokollerini ve risklerini bilmek.

Antiepileptik ilaçların davranışsal etkileri

Frank M. C. Besag
Prof. Dr. Deniz TUNCEL

Giriş

Antiepileptik ilaçların bilişsel ve davranışsal etkileri temel sorun alanlarından biridir. Bu konudaki literatürün güvenilirliğinin düşük düzeyde olması şaşırtıcıdır.

Davranışları etkileyen karıştırıcı faktörler

Antiepileptik ilaçlar, epilepsili kişilerde gözlenen davranış bozukluklarının pek çok nedeninden bir tanesidir. Gerek tek tek ilaçların yan etkileri, gerekse ilaçların birbirleriyle olan karşılıklı etkileşimleri davranışlarda değişikliğe yol açabilir. Burada, çok tartışmalı bir kavram olan alternatif ya da karşılıklı psikoza özellikle dikkat çekilmiştir: Nöbet kontrolü iyi olduğunda psikoz daha kötüdür ve bunun tersi de geçerlidir. EEG eşdeğeri, zorla normalleşmedir: EEG, psikoz dönemlerinde daha normal, hastanın psikotik olmadığı dönemlerde ise daha az normaldir. Şayet bir antiepileptik ilacın reçetelenmesinden sonra alternatif bir psikoz ortaya çıkarsa, psikoz, belli ilaca bağlı olarak açıklanabilir –psikoz, nöbetleri kontrol eden herhangi bir antiepileptik ilaçla da ortaya çıkabilir. Ani nöbet kontrolünün riski artırması da mümkündür.

Postiktal psikoz, bazı insanlarda, bir nöbetten ya da bir nöbet kümesinden sonra ortaya çıkabilir. Nöbetler, daha önce alınmakta olan bir antiepileptik ilacın kesilmiş olmasının gecikmiş etkisinin sonucu olarak, ya da henüz verilmeye başlanmış ilacın nöbetleri kışkırtmasına bağlı olarak, giderek kötüleşebilir. Psikoz, ilaçla hiçbir ilgisi olmasına, nöbetlerin artmış olmasına bağlı olarak ortaya çıkmış olmasına karşın, ilaca bağlı olarak yaşandığı sanılabilir.

Belli belirsiz nöbet aktivitesi, davranışları çeşitli şekillerde etkileyebilir; bunlar, bu makalenin yazarı tarafından başka bir çalışmada anlatılmıştır (Besag, 2002). Epileptiform deşarjlarda bir artış geçici bilişsel bozulmaya neden olabilir, bu sinir bozucu olabilir ve davranışsal rahatsızlığa yol açabilir. Bazı ilaçlar bariz davranış değişikliği ile ortaya çıkabilen non-konvülsif status epileptikus hızlandırabilir.

Öğrenme gücüğü yaşayan kişilerde, diplopi ve baş dönmesi gibi olumsuz etkiler, hastanın kendini sözlü olarak ifade edemediği durumlarda, kendilerini bir ‘davranış bozukluğu’ gibi gösterebilirler. Söz konusu ‘davranışsal bozukluk’, olumsuz etkinin yaratmış olduğu sıkıntıyı ifade etmeye yönelik bir çabadır, ilacın yol açtığı doğrudan bir davranışsal etki değildir. Şiddetli epilepsi hastası olup öğrenme gücüğü yaşayan hastalarda önemli bir karıştırıcı faktör, ‘serbest bırakma fenomeni’dir: Nöbet kontrolünde ani bir iyileşme varsa, hasta, henüz yeni kazandığı yeteneği nasıl kullanacağını bilmediği için, bu yeni duruma kimi davranışlarla tepki gösterebilir. Böyle bir durumda yapılması gereken şey ilacın kullanımına son verilmesi değil, hastaya ‘serbest bırakma’ yeteneklerini kendi yararına ve toplumsal açıdan kabul edilir yollardan kullanabilmesi için gerekli sosyal becerileri kazanmasını sağlamaktır.

Antiepileptik ilaçlar, çocuklarda, erişkinlerde görülenlerden hayli farklı davranışsal etkilere sahip olabilirler; ne var ki, çocuklarda bu konuda yapılmış çok az sayıda güvenilir araştırma vardır.

Daha eski ilaçlar

Fenitoin, fenobarbital, primidon ve etosuksimid, davranış sorunlarıyla ilişkilendirilmiş ilaçlardır. Fenobarbital, çocuklarda çok büyük davranışsal

ve sinirliliğe yol açabildiğine, çocuklarda davranış bozukluklarına neden olabildiğine ilişkin raporlar olmakla birlikte söz konusu verilerin güvenilirliği sorgulanmaya açıktır.

Zonisamid

Psikoz, depresyon ve maniye yol açabildiğine ilişkin çeşitli raporlar vardır. Az sayıdaki çalışmada, ajitasyon ve sinirliliğe neden olduğundan da söz edilir. Bu çalışmalarda ortaya konmuş kanıt genellikle çok düşük kalitededir. Bipolar afektif bozukluk gösteren hastalar başta olmak üzere psikiyatrik bozukluklara sahip hastalarda ilacın iyileşmeye yol açabileceği en azından bir raporda öne sürülmüştür.

Pregabalin, rufinamid, loakosamid, stiripentol ve eslikarbazepin

Bu aşamada bu ilaçlara ilişkin olarak kayda değer yorumda bulunabilmek için elde yeterli veri yoktur.

Felbamat

Literatürde ilacın psikoza neden olabildiğini ile-ri süren birkaç rapor bulunmaktadır. Davranışsal bozukluğun ilacın kesilmesinde görece sık rastlanı- r bir durum olduğu belirtilmiştir. Bu ilaç, anksiyete, anoreksi ve insomni ile ilişkilendirilmiştir. Toplumsal ve bilişsel fonksiyonlarda dikkate değ- ger bir iyileşme sağlayabildiği de belirtilmiştir, ancak bu iyileşmelerin nöbet kontrolüne bağlı olarak gerçekleşmiş olması da mümkündür. Ap- lastik anemi ve hepatotoksitenin potansiyel fatal

yan etkileri, bu ilacın psikiyatrik ve diğer olumsuz etkilerle ilgili endişeleri gölgede bırakmıştır.

Sonuç

Fenobarbital ve benzodiazepinler, çocuklarda di- sinhibisyon etkilerine sahip olabilirler. Vigabatin ve topiramat psikoz ve afektif bozukluk ile ilişki- lendirilir, ancak düşük başlangıç dozu ve ilacın ted- rici olarak artırılması psikiyatrik olumsuz etkileri azaltabilir ve bu topiramat için özellikle geçerlidir. Diğer antiepileptik ilaçlarla davranışsal yan etkiler hakkında pek çok rapor olmakla birlikte, çok sayıda potansiyel karıştırıcı faktörün olduğu düşünülürse, bunların geçerliliği kuşkuludur. Genel olarak, te- daviye düşük dozlarla başlanması ve ilacın tedrici olarak ve yavaş yavaş artırılması söz konusu yan etkilerin pek çoğundan sakınılmasını sağlayabilir.

Kaynakça

- Besag FMC. Behavioural effects of the new anticonvulsants. *Drug Safety* 2001;24(7):513-36.
- Besag FMC. Subtle cognitive and behavioural effects of epilepsy. In Trimble M, Schmitz B, eds. *The Neuropsychiatry of Epilepsy*, pp. 70-80. Cambridge: Cambridge University Press; 2002.
- Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, Sander JW. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(5):659-63.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Antiepileptik ilaçların davranışsal etkilerini araştırmayı etkileyen karıştırıcı faktörlerin farkında olmak.
- (2) Farklı antiepileptik ilaçların tedavisi veya geri çekilmesiyle ilişkili antiepileptik ilaçların dav- ranışsal etkilerini bilmek.

Epilepside acil tedavi

Frank M. C. Besag ve Gonzalo Alarcón
Prof. Dr. Deniz TUNCEL

Nöbetlerin medikal olmayan yönetimi

Konvülsif nöbet sırasında ne yapılmalı (hasta tepkisiz, sert veya titremekte)

Nöbet sırasında temel amaç potansiyel tehlike ve yaralanmanın önüne geçilmesidir:

- (1) Hastanın sıçrarken etrafta bulunan mobilyalara, duvarlara ve diğer nesnelere çarpmamasına dikkat edin.
- (2) Hastayı araç yollarından, uçurum kenarından ve benzeri platformlardan uzaklaştırın.
- (3) Bir tehlike içinde olmadıkları sürece, hastanın yerini değiştirmeye çalışmayın.
- (4) Salgıların aspirasyonunu engelleyin: Konvülsif nöbetler sırasında yutma refleksi devre dışı kalır ve ağız salgıları aspire edilebilir (pnömoni riski):
 - (a) Hastayı kurtarma pozisyonuna getirin;
 - (b) Eğer mekanik bir aspiratör varsa, salgıları ağızdan temizleyin;
 - (c) Eğer nöbet bir hastahane de yaşanıyorsa, hastanın rengine, atağın süresine göre, hastaya oksijen verilmesi uygun olabilir,
- (5) Konvülsif nöbetlerde hastanın hareketlerini kısıtlamaya çalışmayın; bu, eklemlerin yerinden çıkmasına ve kemik kırıklarına yol açabilir.
- (6) Solunum yolunun açık olduğundan emin olun; hastanın yüzünü açık tutun, hastanın ağızından her türlü nesneyi çıkarın (mümkünse protezler de dahil).
- (7) Dil ısırmasını önlemek amacıyla hastanın ağızına herhangi bir cisim sokmayın:
 - (a) Hastanın dişlerinin kırılmasına neden olabilirsiniz;

- (b) Hasta parmaklarınızı ısırabilir;
- (c) Hasta ne yaparsanız yapın muhtemelen dilini ya da yanaklarını ısıracaktır.

(8) Nöbetlerin pek çoğu 2-3 dakika içinde kendiliğinden son bulduğu için, bilinen epilepsi hastaları için nöbet başlar başlamaz hemen bir ambulans çağırmayın.

(9) Aşağıdaki durumlarda bir ambülans çağırmak gerekir:

- (a) Konvülsif nöbet ilk kez oluşmuşsa (hastaların muhtemel nörolojik ve diğer etmenler açısından değerlendirilmeleri gerekir);
- (b) Nöbet 5 dakika içinde kendiliğinden son bulmuyorsa.

Kompleks parsiyel nöbet veya uzun süreli epileptik absans sırasında ne yapmalı (hasta boş veya konfüze, tepkisiz veya kısmen yanıtı ve otomatizmalar olabilir)

Burada da temel amaç potansiyel tehlike ve yaralanmanın önüne geçilmesidir:

- Hastanın yola çıkması, tren ya da metro istasyonlarında platformdan aşağı düşmesi, bıçak ya da benzeri tehlikeli araç gereçleri sıkıca elinde tutması, kaynar suyun üzerine dökülmesi, kızgın bir ütüye sürtünmesi gibi tehlikeli durumlardan uzak tutulması
- Bazı hastalar iktal ve post-iktal aşamada hareketlerinin zorla kısıtlanmasına bir tepki olarak direnç saldırganlığı gösterebildiği için, hastanın güvenli bir noktaya taşınması sırasında nazik hareket edilmesi
- Nöbet ve nöbetin gelişimi sırasında davranışların eksiksiz bir biçimde kaydedilmesi -bu tür kayıtlar daha sonraları nöbet tiplerinin sınıflandırılması ve hastanın bilişsel durumunun değerlendirilmesi açısından yararlı olabilir:
 - Hastalara nerede yaşadıklarını, şu an nerede bulunduklarını sorun.

daha yüksek bir olasılıktır ve bu kişilerde çok daha düşük doz, çok daha yakından gözlem gerekir.

Hastane dışında başka ne tür tedaviler mümkündür? Bazı hastalara, özellikle de benzodiazepinlere olumlu tepki vermede gözle görülür bir başarısızlık geçmişine sahip olan ya da bunlardan ters etkilenen çocuklara, rektal paraldehid verilebilir. Bu, eğitimden geçmiş sağlık personeli tarafından yapılabilir, ancak özel önlemleri gerektirir. Özellikle, renginin bozulmuş olması durumunda paraldehid kullanımından uzak durmak gerekir, çünkü bu durum onun bozulmaya uğrayıp toksik ürünlere dönüşmüş olduğunun bir işareti olabilir. Geçmişte, plastik şırıngaları eritebildiği için paraldehidin cam şırınga kullanılarak verilmesi öneriliyordu. Modern standart şırıngalar kullanılabilir, fakat yine de paraldehidin şırıngaya alınır alınmaz hemen verilmesi önerilmelidir. Paraldehid, rektal ülserasyon endişesiyle verilmesi sırasında sık sık yağ ile karıştırılır; bu makalenin yazarları bu uygulamayı hiçbir zaman benimsememişlerdir. Burada, en azından kuramsal olarak, ilacın absorbe edilmesinin yavaşlayabileceğine yönelik bir temkinlilik söz konusudur. Paraldehid, ilacın verilmesinden sonra musluk suyu altında temizlenebilen kısa bir kauçuk tüp aracılığıyla verilebilir.

Daha yakın zamanlarda, status epileptikus tedavisinde bukkal midazolam kullanılmıştır (Scott et al., 1999; McIntyre et al., 2005). Bu, rektal diazepamdan çok daha uygundur ve en az onun kadar etkilidir. Olağan doz 0.3 mg/kg'a kadardır. Bukkal verilmesi amacıyla geliştirilmiş ticari bir ürün ('Epistatus') bugün erişilebilir durumdadır. Bu hayli uygun ve görüldüğü kadarıyla etkili bir tedavi olmakla birlikte, midazolamın Birleşik Krallık'ta status epileptikusun tedavisi için kullanım lisansına sahip bulunmadığını, midazolamın bukkal yolunun da lisanslanmamış olduğunu hatırlatmak gerekir.

Nazal midazolam da status epileptikusun acil tedavisi için önerilmiş ve savunulmuştur. Absorbasyonda nazal yolun bukkal yoldan daha hızlı olabileceğini akla getiren teorik nedenler gösterilmiştir. Ne var ki, bukkal yolu daha uygun kılan pratik nedenler vardır: Ağız, daha geniş bir açık-

lıktır, ilacın verilmesini daha kolay kılar, bunun yanı sıra, burundan verme durumunda nazal soluk alıp veriş, verilen midazolamın bir kısmının dışarı atılmasına yol açabilir.

Sonuç

Hastane dışında acil tedavi görece kolaydır ve uzun süreli status epileptikusa maruz kalmış hastaların küçük bir kısmında kalıcı beyin hasarının önlenmesinde hayli etkilidir. Ne var ki, söz konusu tedavinin yalnızca gerekli eğitimi almış, özgüvenli ve yetenekli bakıcılar tarafından yerine getirilmesi güçlü bir şekilde önerilir.

Okunması Tavsiye Edilenler

Shorvon S. *Status Epilepticus: its Clinical Features and Treatment in Children and Adults*. Cambridge: Cambridge University Press; 1994.

Scott RC, Besag FMC, Neville BGR. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:623-6.

McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9481): 205-10.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Bir kişinin epileptik nöbet geçirmesi durumunda ne yapılacağını bilmek.
- (2) Bir nöbetin çok uzun sürdüğünü bilmek.
- (3) Bir nöbet çok uzun olursa ne yapacağını bilmek.
 - Diazepam, rektal paraldehid veya bukkal midazolamın ne zaman ve nasıl uygulanacağı.
 - Ne zaman ambulans çağırılmalı ve hastayı hastaneye göndermelidir.

Klinik nöropsikolojik değerlendirme

Robin G. Morris
Prof. Dr. Deniz TUNCEL

Klinik nöropsikoloji değerlendirmelerinde başlıca araçlar, özellikle zihinsel yeteneklerin güvenilir tahminlerini üretmek için bilimsel olarak geliştirilmiş standart değerlendirme prosedürleridir. Söz konusu prosedürler, özgül fonksiyonları (örneğin bellek ya da dil yeteneklerini) ölçmek için geliştirilirler. Daha sonra, bunlar, normal bireylerin fonksiyon setlerini test etmek için kullanılırlar; buradaki amaç, yetenek düzeyinin bir ölçümü olarak prosedürleri ayarlamak için istatistiksel bir temel hazırlamak, nöropsikolojik bozukluğun belirlenmesinde güçlü bir yaklaşım sunmaktır.

Epilepsi hastası bireylerin nöropsikolojik değerlendirilmesi dört ana bağlamda gerçekleşme eğilimindedir:

- (1) Hastaların ameliyat öncesi değerlendirmesine yardımcı olmak üzere, epileptik odağın tarafı ve yeriyle ilgili araştırmaları desteklemek için kullanılan nöropsikolojik değerlendirme (Jones-Gotesman et al., 2000). Burada, hastanın nöropsikolojik profili, lateralizasyon (yani beyinin hangi yanının işlevsiz olduğunun ve dolayısıyla da epileptik odağa sahip olabileceğinin saptanması) da dahil olmak üzere, lokalleşmiş fonksiyonel sıkıntı konusunda kimi bilgiler temin edebilir. Buna ek olarak, nöropsikolojik değerlendirme, kısmen cerrahinin olası fonksiyonel sonucunun ve nöbetle ya da nöropsikolojik sonuçla eşleştirilmiş özgül bir profilin kısmi tahmini için kullanılabilir.
- (2) Aynı bağlamda, nöropsikolojik değerlendirme cerrahi öncesi değerlendirmeyi cerrahi sonrası takip ile birleştirerek nöroşirürjinin sonuçlarını izlemek için kullanılır. Burada, değerlendirme, fonksiyonlarda algılanan değişimin nesnel nöropsikolojik değerlendirme sonuçlarını destekleyip desteklemediğinin belirlen-

mesine yardımcı olabilir. Söz konusu değerlendirmeler, ayrıca, ameliyat prosedürlerinin gözlenmesinde izlenebilecek bir yol sunar, nöbet konusundaki sonuçların yanısıra etkililik konusunda da daha geniş bir perspektifi mümkün kılarlar. Ameliyatın başarısı yalnızca nöbetlerin kontrolüne göre değil, zihinsel yetenekler de dahil olmak üzere, fonksiyonun görelî muhafazasına göre de ölçülür.

- (3) Nöropsikolojik değerlendirme, antiepileptik ilaçların özgül yan etkilerinin belirlenmesinde, nöropsikolojik fonksiyonda ilaç tedavisinin ardından ortaya çıkan iyileşme ya da kötüleşmelerin izlenmesinde kullanılabilir.
- (4) Bir rehabilitasyon ortamında, nöropsikolojik değerlendirmeler bir hastanın becerilerinin güçlü ve zayıf yanlarına ilişkin bilginin elde edilmesine yardımcı olabilir; söz konusu bilgiler hastanın gündelik fonksiyonlarının geliştirilmesine yönelik stratejilere katkıda bulunabilir.

Yukarıdakilerden ilk üç kullanım, uzman klinik nörolojik bilim merkezlerinde, klinik nöropsikolog epilepsi uzmanları tarafından gerçekleştirilir. Nörorehabilitasyon için, bu Birleşik Krallık'ta yerel hastanelerdeki nörorehabilitasyon ekipleri tarafından, dikkate değer beyin anormalliği ya da hasarı söz konusu ise, epilepsi hastaları için kurulmuş uzman rehabilitasyon merkezlerinde yapılır.

Bir nöropsikolojik değerlendirme, fonksiyonelliğin özgül yanlarının izlenmesiyle, sık sık da beyindeki anormalliğe ilişkin halihazırda bilinen verilere dayanılarak, epilepsi hastasının bireysel özelliklerine uygun hale getirilebilir. Bu, beyinin zihinsel fonksiyon açısından yapısal temeline ilişkin bilgilerden yola çıkılarak beyin bölgelerinin keşfi çalışmalarının ortaya koyduğu belli alanların araştırılması yoluyla olur. Örneğin, temporal

kişinin klinik düzeylerde depresyon ya da anksiyete sahip olduğu durumlarda özellikle geçerlidir. Rehabilitasyon bağlamında, değerlendirme, tedavinin nihai sonucunu etkileyebilecek bir dizi kişisel faktörlerle birleştirilerek ele alınmalıdır; söz konusu kişisel faktörler epilepsi-ilişkili değişkenler olabileceği gibi epilepsi ile ilişkisi olmayan değişkenler de olabilir. Örneğin, değerlendirme, bir insanın kendi sosyal çevresi ile etkileşimindeki sosyal fonksiyonlarını etkileyebilecek nöbet aktivitesi ya da alınan ilaçlardaki değişiklikler gibi faktörleri dikkate alabilir. Klinik bir ortamdaki nöropsikolojik performansın kişinin yaşamakta olduğu güçlüklerle örtüşmeyebileceği, çünkü gündelik performansı etkileyebilecek bir dizi müdahaleci ya da aracı değişkenlerin mevcut olduğu akılda tutulmalıdır. Genel bir prensip, konusunda uzman yetenekli klinik nöropsikologların hastanın özgül yanlarını keşfetmek için harcayacağı

zaman ve çabanın nöropsikolojik yetersizlikler gösteren epilepsi hastalarına çok büyük ölçüde yardımcı olabildiği gerçeğidir.

Kaynakça

- Baker GA, Goldstein LH. The dos and don'ts of neuropsychological assessment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5:S77-80.
- Jones-Gotesman MJ, Harnadek CS, Kubu CS. Neuropsychological assessment for temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci* 2000;27(1):S39-43.
- Loring DW, Strauss E, Hermann BP, et al. Differential neuropsychological test sensitivity to left temporal lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14:394-400.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Nöropsikolojik değerlendirmenin ilke ve amaçlarını bilmek.
- (2) Epilepside nöropsikolojik değerlendirmenin endikasyonlarını, yöntemlerini ve değerlendirmesini bilmek.

Antiepileptik ilaçların nöropsikolojik etkileri

Laura H. Goldstein
Prof. Dr. Deniz TUNCEL

Giriş

Epilepsili kişilerde nöropsikolojik bozukluklar, altta yatan epileptojenik lezyon, hastalığın hangi yaşta ortaya çıktığı, nöbetlerin sıklığı ve şiddeti, interiktal epilepiform aktivitenin varlığı ya da yokluğu da dahil olmak üzere, bir dizi faktörle ilişkilendirilir. Ek olarak, antiepileptik ilaçlar (AEİ'ler), bunlar normal nöronal fonksiyonu etkiledikleri ve psikomotor yavaşlamaya, dikkate ilişkin bozukluklara ve bellekte işlevsizliğe yol açtıkları için, bilişsel işlevi etkileyebilirler (Motamedi and Meador, 2004). AEİ'ler birbirlerinden farklı etki modları vardır ve özgül AEİ'lerle ilişkilendirilmiş bilişsel profil, farklı derecelerde ve değişen titizlikle araştırılmıştır. AEİ'lerin bilişsel etkilerinin değerlendirilmesinde karşılaşılan diğer güçlükler, söz konusu ilaçların nöbetlerin oluşmasını ne ölçüde azalttıkları, bunun deneysel olarak ne kadar iyi kontrol edildiği gibi zorlu meselelerden kaynaklanır.

Verilerin değerlendirilişi

AEİ'lerin nörobilişsel etkilerini konu alan araştırmalar hastalarda ve sağlıklı kontrol-bireylerde gerçekleştirilmektedir. En geçerli ve güvenilir verileri sunma potansiyeline en çok sahip olan araştırmaların hastalar üzerinde gerçekleştirilmiş ve aşağıdaki özelliklere sahip araştırmalar olduğu düşünülür (Vermeulen and Aldenkamp, 1995):

- (1) yalnızca monoterapinin etkilerini inceleyen
- (2) yalnızca nöbetsiz hastaları içeren
- (3) paralel gruplarda tekrarlı-ölçüm tasarımlarına ya da çapraz tasarımlarına yer veren (ilkinde bireyler kendi kendilerinin kontrolleri olarak hareket ederler)
- (4) farklı AEİ'lerin etkilerini karşılaştırırken gruplara tamamen rastgele tedavi dağılımı kullanan
- (5) bilişsel skorlar üzerindeki pratik etkileri de-

ğerlendirmek için tedavi almayan kontrol grubuna yer vermiş

(6) istatistiksel olarak tutarlı

(7) Tip 1 yanlışların önüne geçilebilmesi için araştırma sonucu açısından aşırı-kapsayıcı olmayan araştırmalar.

Bu nedenle, daha az iyi tasarlanmış çalışmaların sonuçları dikkatle yorumlanmalıdır. Ne yazık ki, pek çok araştırma hastaların tedaviye randomize edildiği iki ilaç arasında bir "temizleme" dönemi-ne yer verildiği plasebo koşullarını içeren çift kör randomize bir çapraz çalışmanın altın standart gereklerini yerine getirmenin uzağındadır (Vermeulen and Aldenkamp, 1995).

AEİ'ların nöropsikolojik etkileri

Kwan ve Brodie (2001), monoterapiden farklı olarak politerapide artış gösteren bilişsel bozulmanın bütünüyle ek katkı mı yoksa farmakokinetik etkileşimler dolayısıyla mı ortaya çıktığı sorusunun önemine işaret ederler. Yazarlar, yüksek ilaç konsantrasyonlarının kusurlu bilişsel fonksiyonla ilişkilendirilebileceğinden hareketle, kan serumu ilaç konsantrasyonlarının standart limitler içinde olup olmadığının da dikkate alınması gerektiğini söylerler. Yanısıra, ilaçların (örneğin topiramatin) titrasyon oranları, ters bilişsel etkilerin en aza indirgenmesinde önemli olabilir (Aldenkamp et al., 2003).

Eski AEİ'lar

Eski ve köklü AEİ'lerin pek çoğu olumsuz bilişsel ya da davranışsal etkilerle ilişkilendirilmişlerdir; bilişsel ve davranışsal değişim açısından fenobarbitalin en negatif profile sahip olduğu düşünülür (Kwan and Brodie, 2001; Motamedi and Meador, 2004). Benzodiazepinler (özellikle elonazepam) de dikkate değer bilişsel disfonksiyonla ilişkilendirilir (Kwan and Brodie, 2001; Motamedi and Meador, 2004). Karbamazepinin çok sınırlı sayıda negatif etkilere sahip olduğu şeklindeki ilk baş-

langıçtaki kanaatlere rağmen, eski AEİ'ler arasında yapılan çeşitli karşılaştırmalar bunların geniş karşılaştırılabilir nöropsikolojik etkilere sahip olduklarına işaret ederler (Kwan and Brodie, 2001).

Yeni AEİ'ler

Yeni AEİ'lerden biri olan lamotrijinin pozitif bir bilişsel profile sahip olduğu gösterilmiştir; buna karşılık, gabapentin ve tiagapinin bilişsel sekelleri hakkında elde bulunan kesin veriler yeterli olmaktan uzaktır (Aldenkamp et al., 2003). Okskarbazepinin yetişkinlerde iyi bir nöropsikolojik profile sahip olduğu düşünülür (Aldenkamp et al., 2003). Buna karşılık, topiramatin bir dizi ters etkiye sahip olduğu gösterilmiştir ve verbal IQ'da gerilemeler, verbal öğrenme ve verbal akıcılık (Thompson et al., 2000), daha genel olarak da yürütücü fonksiyonunda ve faal bellek testlerinde bozulma (Kockelmann et al., 2004) bunlar arasındadır. Topiramat, tiagabin-den (Fritz et al., 2005) ya da lamotrijinden (Blum et al., 2006) daha büyük yürütücü işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Buna ek olarak, topiramat ile sodyum valproat kombinasyonu alan hastalar, topiramati lamotrijin ile alan hastalardan daha bozulmuş bir bilişsel profil sergiledikleri görülmüştür (Kockelmann et al., 2004). Daha yakın zamanlarda, zonisamid monoterapisi, dozla ilintili ve bir yıllık bir sürenin ardından devam eden, bozuk verbal hatırlama, bölünmüş dikkat ve gerilemiş verbal akıcılık ile ilişkilendirilmiştir (Park et al., 2008).

Dikkat edilecek diğer noktalar

Motamedi ve Meador (2004), yaşlıların AEİ'lerin muhtemel olumsuz nöropsikolojik etkilerine duyarlılıklarının artmasına işaret ederler. Yaşla ilgili normal bellek değişiklikleri karşısında, AEİ'lerin hafıza üzerindeki ek etkisinin görece yaşlı insanlarda bir ilacı tolere etme kapasitesini etkileyebileceğini öne sürerler. Bunun yanı sıra, AEİ'lerin çocuklarda biliş üzerindeki uzun dönemli etkilerinin henüz yeterince bilinir olmadığına işaret etmekle birlikte, nöro gelişimleri halen devam etmekte olduğu için çocukların AEİ'lerin nöropsikolojik etkilerine karşı potansiyel duyarlılıklarını vurgulamaktadırlar.

Ayrıca, AEİ'lerin olumsuz nöropsikolojik etkileri alanında, dikkatler, örneğin Ettinger'de (2006) görüldüğü gibi, giderek AEİ'lerin psikotropik etki-

lerine kaymaktadır; ruh hali (mood), bilişsel işlevin subjektif izlenimlerini etkileyebilir ve AEİ'lerin değişikliğe yol açtığı ruh hali varsayımsal olarak bilişsel test performansı üzerinde etkili olabilir (Motamedi and Meador, 2004). AEİ'lerin psikotropik etkileri hastaların bu ilaçlara tolerans düzeyini etkileyebilir. Dolayısıyla, AEİ'lerden hangisinin tercih edileceği sorusuna yanıt aranırken, bunların gerek ruh hali gerekse davranış üzerindeki potansiyel etkileri de hesaba katılmalıdır (Ettinger, 2006).

Sonuç

Epilepsi hastalarında bilişsel fonksiyonu etkileyebilecek çok sayıda faktör bulunduğu için, nöropsikolojik etkiler, hangi AEİ'nin tercih edileceğine karar verirken karşılaşılan pek çok değişkenden yalnızca bir tanesini oluştururlar (Park et al., 2008). Ayrıca pek çok şey, kişinin günlük yaşam taleplerine, yeterli nöbet kontrolünün önemine ve ilacın psikotropik etkisine de bağlı olabilir.

Kaynakça

- Aldenkamp AP, De KM, Reijns R. Nevver antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 2003;44:21-9.
- Blum D, Meador K, Biton V, et al. Cognitive effects of lamotrigine compared vwith topiramate in patients vvith epilepsy. *Neurology* 2006;67:400-6.
- Ettinger AB. Psychotropic effects of antiepileptic drugs. *Neurology* 2006;67:1916-25.
- Fritz N, Glogau S, Hoffmann J, et al. Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients vvith epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;6:373-81.
- Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Cognitive profile of topiramate as compared vvith lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: Relationships to blood serum levels and comedication. *Epilepsy Behav* 2004;5:716-21.
- Kvvan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001; 357:216-22.
- Motamedi GK, Meador KJ. Antiepileptic drugs and memory. *Epilepsy Behav* 2004;5:435-9.
- Park S-P, Hvang Y-H, Lee H-W, et al. Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2008;12:102-8.
- Thompson PJ, Baxendale SA, Duncan JS, et al. Effects of topiramate on cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:636-41.
- Vermeulen J, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: a reviev of 25 years of research. *Epilepsy Res* 1995;22:65-95.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Antiepileptik ilaçların nöropsikolojik etkileri hakkındaki kanıtları değerlendirmek için mevcut yöntemlerin farkında olmak.
- (2) Farklı antiepileptik ilaçların en yaygın nöropsikolojik etkilerini bilmek.

Wada Testi (intra-arteriyel amobarbital prosedürü)

Robin G. Morris
Prof. Dr. Deniz TUNCEL

Giriş

Wada testi, başlıca cerrahi tedavi geçiren temporal lob epilepsisi hastalarında ameliyat öncesi planlamaya yardımcı olması için geliştirilmiştir. Test, orijinal haliyle, Jules Wada tarafından Montreal Nöroloji Enstitüsü'nde yaratılmıştır. Son yıllarda, epilepsi cerrahisi üzerine uzmanlaşmış merkezlerde yaygın olarak benimsenen bu testin hangi koşullarda kullanılması gerektiğine ilişkin bir tartışma vardır (örneğin, bkz. Baxendale et al., 2008; Policchi, 2008).

Prosedür

En yaygın olarak kullanılan prosedür, bir kanül ya da kateterin femoral arter yoluyla internal karotis artere bağlanmasını içerir. Ardından, internal karotis arter tarafından sağlanan kanlanmayı görmek, doğru yerleşimi kontrol etmek ve arteriyovenöz anormallikleri taramak için anjiyografi kullanılır. Bir beyin hemisferinin büyük bölümünün fonksiyonunu kapatmak için bir barbiturat, genellikle de sodyum amital enjekte edilir. Bu noktada, kontralateral hemisferle (enjeksiyon olmayan) ilgili dil, bellek ve motor fonksiyonlarını test etmek için nöropsikolojik testler kullanılır. Prosedürün tekrarlanması suretiyle her bir hemisferin fonksiyonelliğinin karşılaştırılması mümkündür.

Yorumlama

Temporal lob epilepsisi ile ilgili olarak, Wada prosedürünün kullanılmasıyla çeşitli tür bilgilere ulaşılabilir:

Dil fonksiyonunun laterizasyonu

Dil, sağ elini kullanan kişilerin büyük çoğunluğunda (% 97) esas olarak sol hemisferde dominant (lokalize) durumdadır, diğerleri karışık dominans ya da esas olarak sağ dominans (%3) gösterirler. Solak kişilerde dil dominansının tahmin edilebilirliği daha düşüktür; yüzde 70 kadarı sol dominans, yüz-

de 30 kadarı ise karışık ya da sağ dominans gösterir. Wada testi, dil dominansının belirlenmesi için altın standarttır. Dil dominansını test etmek için, her bağımsız beyin alanı için isimlendirme, kavrama, tekrarlama ve okuma yeteneklerinde afaziyoloji testleri uygulanabilir. Tek taraflı dominans da, dil fonksiyonu bozulması (disfazi) yalnızca ipsilateral enjeksiyonla görülür; karışık dominansta ise, her iki enjeksiyon için daha ılımlı formda gözlenir.

Dil laterizasyonunun belirlenmesi, temporal lob epilepsisinde nörolojik ön-değerlendirme açısından iki amaca hizmet edebilir. Birincisi, şayet cerrahi operasyon dilsel fonksiyonun olduğu hemisferde ise, özellikle de, cerrahi prosedürün dilsel kavrayış fonksiyonlarını içeren temporal lob bölgeleri üzerinde olumsuz bir etkiye yol açabileceği durumlarda, ameliyat sonrası disfazi riskinin tahmin edilebilmesine yardımcı olabilir. Temporal lob epilepsisinde blok halinde geniş rezeksiyonun alternatiflerinin geliştirilmesinden sonra bu amaç önemini kısmen yitirmiştir. Daha uzmanlaşmış kullanım, ameliyatın, Wada testinin intra- ya da extra-operasyonel elektrik stimülasyona yardımcı bir tamamlayıcı prosedür oluşturduğu potansiyel dil bölgelerindeki epileptik odaklar için planlandığı durumlarda söz konusudur. İkinci kullanım amacı, preoperatif nöropsikolojik testlerin nörolojik öneminin yorumlanmasıyla ilgilidir (bkz. 77. Bölüm). Bu, örneğin, sözel işlevlerdeki zayıflıkları gösteren nöropsikolojik profiller üretebilir. Bu verilerin dil dominansına ilişkin elde mevcut bilgilerle birlikte ele alınışı, lateralize beyin disfonksiyonuna yönelik kimi bilgiler sağlayabilir.

Bellek için sol ve sağ beyin desteği

Temporal lob, içerdiği hipokampus ve onu çevreleyen perirhinal, entorhinal ve parahipokampal kortekslerle, bellek fonksiyonunu destekleyen anahtar yapılar içerir. Her ne kadar beyinde sözel bellek için bir tür sol uzmanlık ve görsel ya da mekansal bellek

için sağ uzmanlık var görünüyorsa da, beyin, her bir yanda bir tane olacak şekilde iki kopya bellek sistemi olarak düşünülebilir. Beynin bu özelliği dolayısıyla, beynin bir yarısında önemli ölçüde bir bellek yitimine yol açmadan bellek fonksiyonunu ciddi ölçüde hasara uğratmak pekala mümkündür (Lacruz et al., 2004). Beynin bir tarafındaki hipokampal ve ilişkili kortikal dokuları yerinden alan cerrahi prosedürler, beynin diğer tarafının bellek fonksiyonunu desteklemeye devam edeceği gerçeğine dayanır. Temporal lop epilepsisi gibi durumlarda, ikinci durum mutlaka bu şekilde olmak zorunda değildir; örneğin, hipokampusların her ikisini de etkileyen iki taraflı bir patoloji için durum böyledir. Wada testi, cerrahi yapılan tarafın kontralateralindeki bellek fonksiyonunu test etmek için daha da geliştirilmiştir. Temel metod, cerrahi önerilmiş tarafa enjeksiyon yapılması, bundan sonra materyalin gösterilmesi, daha sonra da gösterilmiş materyalin hatırlanabilir olup olmadığının gözlenmesidir. Eğer hatırlama yeteneği belli bir eşiğin altına düşerse, testin, hastanın ameliyat sonrası bellek güçlüğü yaşama riskini ifade eden türden belleği etkileyen kontralateral hasarı öngördüğü düşünülür. İkincil kullanım, nöbet odağı tarafının belirlenmesine yardımcı olmaktır. Buradaki yaklaşım, şayet belli bir taraf odağa sahip ise, o yanın belleğe yardımının daha kötü düzeyde olması gerektiği düşüncesinden yola çıkar. Kontralateral tarafa enjeksiyonunun, dolayısıyla da hastanın bellek için beyin o tarafa dayanmaya zorlanmasının, ipsilateral taraftaki enjeksiyondan daha kötü bir bellek performansı üretmesi gerekir. Wada sonuçlarından geriye doğru incelenmesiyle, nöbet başlangıcının hangi taraftan olduğuna ilişkin tahminde bulunmak mümkündür. Bu teknik, nöbet odağının lateralizasyonunun tahmin edilmesi konusunda, örneğin yapısal manyetik rezonans görüntüleme tekniğinden daha iyi bulunmuştur (Akanuma et al., 2003). Klinisyen için önerilen temel kullanım, lateralizasyon göstergesinin diğer bulgularla (örneğin EEG) uyumsuzluk içinde olup olmadığına dikkat etmektir; belki bu durum, belli bir hasta için, nöbet odağının araştırılmasında ek metodların kullanılmasını gerektirmektedir.

Kullanımla ilişkili tartışmalar ve alternatifler

Wada testinin, tahmini %1 nörolojik sekel riski içeren küçük ama önemli bir komplikasyon riski var-

dır. Dil lateralizasyonunun belirlenmesi için fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) tekniği gibi alternatifler önerilmiştir; bazı insanlar, modern nöro-görüntüleme ve EEG tekniklerinin lateralize patolojiyi daha kesin şekilde saptayabileceği düşüncesinden hareketle, ameliyat sonrası bellek yitimi (amnezi) olasılığına karşı korunma sağlamak üzere bu prosedürün kullanılmasının uygunluğunu sorgulamışlardır. Bununla birlikte, prosedür bugün de yaygın olarak kullanılmaktadır. fMRI'nin dil lateralizasyonunun tam olarak belirlenmesinde yeterli olmadığı görülmüştür ve bellek yapılarının tek-taraflı (unilateral) entegrasyonunun saptanması açısından tek tek hastalarda kesinlik konusunda görece düşük bir performans gösterir. fMRI teknikleri üzerine daha çok araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulmakla ve bu tür araştırmaların dikkate değer iyileştirmeler sağlayabilecekleri düşünülmekle beraber, fMRI Wada testinin yerini almış değildir. Bugünkü klinik soru, ne tür hastaların Wada testine gereksinim duyduğudur; örneğin ameliyat sonrası bellek bozukluğu risk eşiğinin muhtemel çift-taraflı patoloji dolayısıyla artması gibi daha karmaşık durumlarda bu testin kullanılması eğilimi gözlenmektedir.

Okunması Tavsiye Edilenler

- Akanuma N, Alarcon G, Lum F, et al. Lateralising value of neuropsychological protocols for presurgical assessment of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:408-18.
- Meador KJ, Loring D W. The Wada test for language and memory lateralisation. *Neurology* 2005;65:659.
- Lacruz ME, Alarcon G, Akanuma N, et al. Neuropsychological effects associated with temporal lobectomy and amygdalo-hippocampectomy depending on Wada test failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:600-7.
- Baxendale S, Thompson PJ, Duncan JS. The role of the Wada test in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy: an international survey. *Epilepsia* 2008; 49(4):715-20.
- Paolicchi JM. Is the Wada test still relevant? Yes. *Arch Neurol* 2008;65(6):838-40.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Wada testinin amaçlarını bilmek.
- (2) Wada testinin nasıl yapıldığını tanımak.
- (3) Wada testinin endikasyonlarını bilmek.
- (4) Wada testinden sonuçların nasıl değerlendirileceğini bilmek.
- (5) Wada testinin kullanımına ilişkin güncel uluslararası tartışmaların farkında olmak.

Cerrahi tedavinin genel prensipleri

Richard R Selway
Uzm. Dr. Dilek İŞCAN

Konvansiyonel epilepsi ameliyatlarının çoğu rezektif olarak sınıflandırılır: yani beyindeki epileptik odak, detaylı preoperatif testlerle tanımlanır ve daha sonra beyin bu kısmı “rezeke” edilir. Başka ameliyat teknikleri de vardır, epilepsinin iyileşmesi amacıyla beyin fonksiyonunun değiştirildiği; bu fonksiyonel cerrahi olarak bilinir. Bunlar çoklu subpialtranseksiyon, korpus kallozotomi ve çeşitli elektriksel stimülasyon formlarını içerir.

Rezektif Cerrahi

Epilepsi cerrahisinin ana bileşenini oluşturur.

Potansiyel cerrahi adayı kimdir?

Ameliyat için adayın stereotipik fokal nöbetleri olmalıdır. Bu beyinde tek bir lokalize odak olduğunu gösterir. İdiyopatik jeneralize epilepsili veya multifokal epilepsili hastalar rezektif cerrahi için uygun değildir.

Nöbetler tıbbi tedaviye dirençli olmalıdır. Dirençli epilepsinin tanımı tartışmaya biraz açık ama 2 yıl boyunca, uygun dozlarda en az iki uygun antiepileptik ilacın (AEİ’ler) denenmesine rağmen, devam eden ilaç uygulaması ile tam kontrol sağlanması muhtemel olmayanlarda cerrahi için araştırma düşünülebilir. Gerçekte çoğu hastada cerrahi girişim düşünülmeden önce on yıllarca birçok AEİ denendi.

Düşük IQ, daha önce tek bir sınırlı odak yerine yaygın bir beyin problemini düşündürdüğü ve bu nedenle ameliyat etmekten kaçınılması için bir neden olarak kabul edildi. Ancak, erken yaşlarda ciddi epilepsi multifokal lezyonlardan kaynaklansa bile IQ’yu etkileyebileceği ve bu gibi hastaların ameliyattan büyük ölçüde fayda sağlayabileceği açıktır.

Psikoz hastaları, genellikle nöbetler bağlamında psikiyatrik rahatsızlıktan muzdarip olsalar da (ör-

neğin, doğum sonrası psikoz gibi) genellikle cerrahi aday olarak kabul edilmezler. Ancak benzer durumlarda dahi cerrahi müdahale düşünülebilir.

Odağı tanımlama

İnatçı parsiyel nöbetleri olan seçilmiş bir hastada, nöbet başlangıç bölgesini tanımlamak gerekir. Başarılı bir şekilde tedavi edilen hastaların çoğunda, yapısal bir lezyon bulunur ve epilepsinin kaynağı budur. Rezektif cerrahinin temel prensibi olan sorumlu lezyonun tamamen çıkarılması, nöbetsizliği elde etmenin en muhtemel yoludur.

Bu nedenle araştırmalar şunları içerir:

- Beynin detaylı yapısal görüntülemesi: en iyi manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile gerçekleştirilir.
- Elektroensefalografi (EEG), altta yatan beyin kapsamlı bir anormalliği veya epileptojenik deşarjları varsa, arka plan ritmindeki fokal bozuklukları tespit edebilir. Bu tür interiktal anormallikler, bilinen bir yapısal anormalliğin epilepsinin kaynağı olduğunu göstermeye yardımcı olabilir, ancak nöbetin başlangıcını doğrulamak için nadiren yeterlidirler.
- Video-telemetri, bir hasta, hastanede birkaç gün boyunca EEG ve video kamera ile sürekli izlenir ve bu durum kendiliğinden nöbetlerin kaydedilmesini ve çalışılmasını sağlar. Bu nöbet başlangıç bölgesinin daha sağlam kanıtını sağlar.

Çoğu durumda bu testler, hasta ve yakınlarının ayrıntılı geçmişi ile birlikte, MRG’de görülebilen bir lezyonun nöbetlerin olası kaynağı olduğunu doğrulamak için yeterlidir. Bulgular kesin değilse, aşağıdakiler gibi yardımcı olabilecek birkaç yardımcı test vardır:

- Psikometrik testler: hafıza ve bilişsel işlev testleri, diğerlerine göre düşük performans gösteren özel işlevleri tanımlayabilir. Bu, beyin spesifik patolojik bölgeleri ve dolayısıyla olası nöbet başlangıç bölgelerini gösterebilir.

Preoperatif Değerlendirme

Gonzalo Alarcon
Uzm. Dr. Dilek İŞCAN

Kimler ameliyat edilebilir ve ne zaman ameliyat önerilmelidir?

Epilepsi tedavisinde ameliyat yapılmadan önce, atakların şeklini doğrulamak ve hastanın nöbetleri ve nereden odaklandığı konusunda tek bir kaynak olup olmadığını belirlemek için ameliyat öncesi detaylı değerlendirme yapılmalıdır.

Hastaların epilepsinin preoperatif değerlendirmesi için programa girme genel kabul kriterleri şunlardır:

- Dirençli epilepsinin güvenilir tanısı: Atakların epileptik olduğuna dair hiçbir şüphe olmamalı, atakların epileptik olmayan ataklar olma olasılığı göz ardı edilmemeli, nöbet kontrolü için hasta uygun dozlarda en az 2 yıl boyunca antiepileptik tedavi uygun şekilde kullanmalıdır. Hasta ilaç tedavisine uyum sağlamalıdır.
- Nöbetler devre dışı bırakılmalıdır: Nöbetler, nöbetlerin doğası, zamanlaması ve / veya sıklığı nedeniyle hastanın yaşam tarzı, yetenekleri ve isteklerine engel teşkil etmelidir.
- Hastanın değerlendirme ile başa çıkacak olması: Hastalar prosedürlere tahammül edebilmeli, sonuçlar hakkında gerçekçi beklentilere sahip olmalı ve cerrahi başarısızlığı kabul edebilmelidir.
- Nöroşirürji için genel kontrendikasyonların olmaması.

Özel kabul kriterleri için, bkz. Kutu 81.1.

Cerrahi stratejiler

Cerrahi stratejilere genel bakış Bölüm 80 ("Cerrahi tedavinin genel prensipleri") ve 82 ("Cerrahi teknikler") 'de ayrıntılı olarak açıklanmaktadır.

Cerrahi öncesi değerlendirmenin amacı

Cerrahi öncesi değerlendirme için ana nedenler şunlardır:

- Hastanın epileptik nöbet geçirdiğini teyit etmek;
- Hastanın tipik nöbetleri için beyindeki odağı tanımlamak;
- Epilepsinin ciddiyetinin ameliyatı gerektirip gerektirmediğine karar vermek;
- Cerrahi risklerini değerlendirmek: özellikle rezeke edilmesi planlanan alanın işlevselliğini belirlemek;
- Ameliyat için kontrendikasyon olup olmadığını belirlemek;
- Cerrahi prosedür tipine karar vermek: Bir lezyon rezeksiyonu (lezyonektomi), geniş rezeksiyon (temporal lobektomi gibi), etkilenen bölgenin çoklu subpial transeksiyonu (alan fonksiyonel olarak aktifse), kallozotomi, hemisferektomi, hemisferotomi;
- Cerrahinin risklerini belirlemek: Özellikle cerrahin rezerve etmeyi planladığı alanın işlevi.

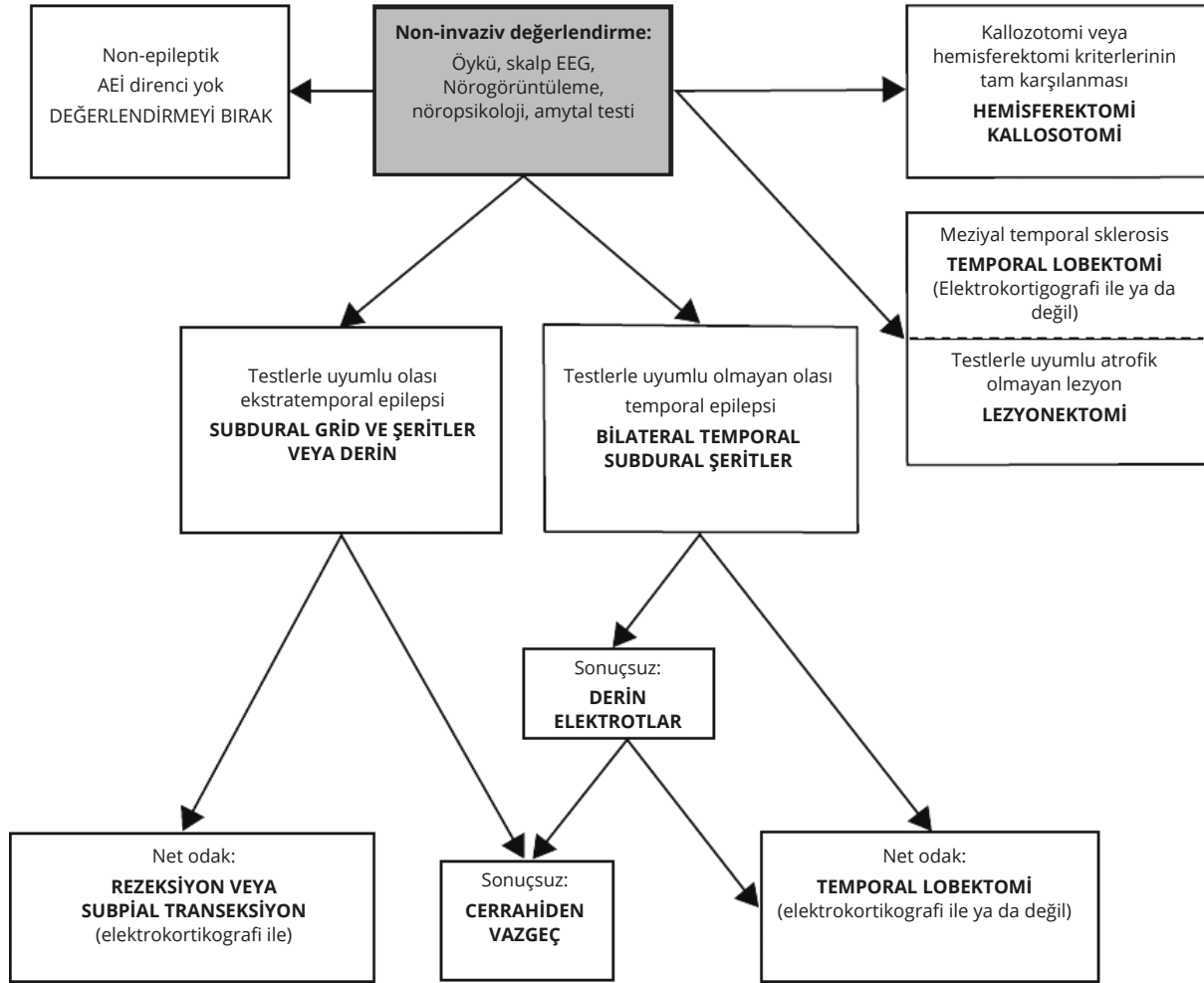
Epilepsi cerrahisi için klinik kontrendikasyonlar

- Ağır depresyon: Bazı cerrahi işlemler (temporal lobektomi, özellikle sağ) depresyon ile ilişkilendirilmiştir.
- Kronik psikoz: Postiktal veya iktal psikozun kontrendikasyon olmamasına rağmen.
- Nöroşirürji için genel kontrendikasyonlar

Kutu 81.1. Cerrahi değerlendirme programına yönelik kabul kriterleri

Cerrahi değerlendirme programı için özel kabul kriterleri

- Dirençli epilepsinin güvenilir tanısı:
 - Ataklar epileptiktir, herhangi bir psödonöbet olmamalı (veya epileptik nöbetten ayırt edilemeyen psödonöbetler ve sonra ki morbiditenin ana nedenidir - sık sık birlikte bulunur).
 - Uygun ilacın başarısızlığı
 - Uyumlu hasta.
- Hastanın yaşam tarzı göz önünde bulundurularak, yaşamını etkileyecek sıklık ve nitelikte krizler.
- Başka bir cerrahi kontrendikasyon olmamalı, örneğin pıhtılaşma bozukluğu gibi.



Şekil 81.4. Cerrahi Öncesi değerlendirme, King's College Hospital, London.

rotomi, kallozotomi ve derin beyin stimülasyonu. Bölüm 82 ("Cerrahi teknikler"), 85 ("Vagus sinir stimülasyonu") ve 86 ("epilepsi tedavisi için beyin stimülasyonu") bölümünde ele alınmaktadır.

Kaynakça

- Akanuma N, Alarcon G, Lum F, *et al.* Lateralising value of neuropsychological protocols for presurgical assessment of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:408-18.
- Alarcon G, Binnie CD, Elwes RDC, Polkey CE. Power spectrum and intracranial EEG patterns at seizure onset in partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;94:326-37.
- Alarcon G, Kissani N, Dad M, *et al.* Lateralizing and localizing values of ictal onset recorded on the scalp: evidence from simultaneous recordings with intracranial foramen ovale electrodes. *Epilepsia* 2001;42:1426-37.

- Alarcon G, Valentin A, Watt C, *et al.* Is it worth pursuing surgery for epilepsy in patients with normal neuroimaging? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 474-80.
- Blume WT, Hollovvay GM, Wiebe S. Temporal epileptogenesis: localizing value of scalp and subdural interictal and ictal EEG data. *Epilepsia* 2001;42:508-14.
- Chung MY, Walczak TS, Lewis DV, Davvson DV, Radtke R. Temporal lobectomy and independent bitemporal interictal activity: What degree of lateralization is sufficient? *Epilepsia* 1991; 32:195-201.
- Martin Miguel MC, Garda Seoane JJ, Valentin A, *et al.* EEG latency analysis for hemispheric lateralisation in Landau-Kleffner syndrome. *Clin Neurophysiol* 2011;122:244-52.

Cerrahi teknikler

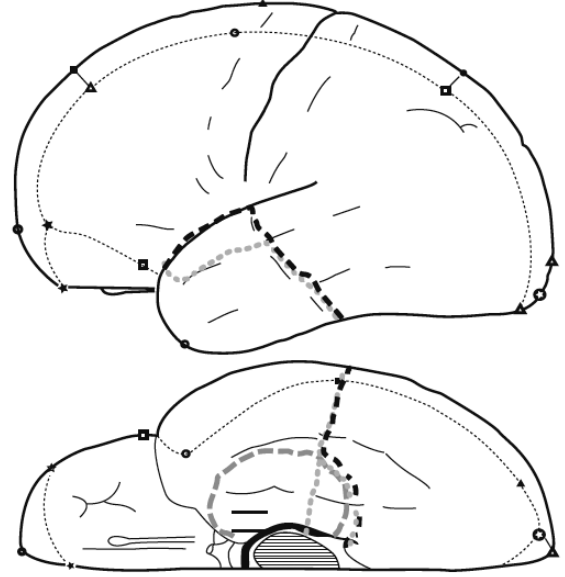
Richard P. Selway
Uzm. Dr. Aygül TANTİK

Mezial temporal skleroz cerrahisi

Epilepsi cerrahisindeki en yaygın rezeksiyon prosedürü mezial yapıların çıkarıldığı temporal lob rezeksiyonlarıdır. Bu işlem için ana endikasyon mezial temporal skleroz (MTS) olmakla birlikte sıklıkla bu patolojinin MRG taramasında gösterilmesinden ziyade intrakraniyal elektrod kayıt sonuçları ile kuşulanılır, ya da bu yapıları içeren başka fokal patolojiler olabilir.

Bu operasyonlar tümüyle rezeksiyon ve selektif amigdalohippokampektomi olarak sınıflandırılabilir (Şekil 82.1). Hippokampus ve parahippokampal girusun çıkarılması gerektiği aşıkardır. Çoğu cerrah amigdalanın inferolateral bölümünü de çıkarmaktadır. Çıkartılan temporal neokorteks miktarı uygulanan yaklaşıma göre değişmektedir.

MTS ve ilişkili bozukluklar için “en iyi” cerrahi yaklaşım konusunda bir konsensus bulunmamaktadır. Bu tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Anterior temporal lobektomi (ATL) anterior temporal neokorteksin çıkartılmasını içerir, daha sonrasında tümüyle çıkarılacak olan mezial yapılara iyi ulaşılmasını sağlar. Selektif amigdalo-hippokampektomi (sAH), mezial yapılara “anahtar deliği” erişimi elde etmek için medial temporal yapıların üstündeki korteksin korunarak bölünmesini içerir. Tablo 82.1 iki yaklaşımı karşılaştırmaktadır. Geniş cerrahi serilerin sonuçları, iyi cerrahi sonuçların hippokampus ve parahippokampal girus rezeksiyonunun derecesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. sAH ve ATL’nin uzun dönem nöbet sonuçları benzerlik göstermektedir. Fakat yarım asırlık postoperatif nöropsikolojik değerlendirmelere rağmen, hangisinin en iyi yaklaşım olduğuna dair bir konsensus bulunmamaktadır.



Şekil 82.1 Temporal rezeksiyonlar. Çizgiler selektif amigdalo-hippokampektomi (koyu gri taralı çizgi), dominant hemisferde temporal lobektomi (kalın noktalı çizgi) ve non-dominant hemisferde tam temporal lobektomi (siyah kesikli çizgi) de rezeksiyon sınırlarını göstermektedir.

Temporal lob cerrahisinde preoperatif hedefin daha az kesin olduğu durumlarda (örn. MRG negatif anterior neokortikal kaynaklı nöbet), intraoperatif elektrokortikografi (ECoG), neokortikal rezeksiyon sınırlarının belirlenmesinde yardımcı olur (bkz. Bölüm 88).

Lezyonektomi

Epilepsi cerrahisinin ana ilkelerinden biri, patolojik lezyonun tam rezeksiyonunun, mükemmel nöbet sonucu ile ilişkili olduğudur. Örneğin, nöbetsiz bir sonuç elde etmek için kortikal temelli kavernoöz hemanjiomun (kavernoma) tek başına çıkartılmasının yeterli olmadığı, etrafındaki kanlı beyin dokusunun da çıkartılması gerektiğine dair birçok kanıt vardır. Korteksin fonksiyonel olma-

Cerrahi sonuçları

Charles E. Polkey
Uzm. Dr. İlker ÖZTÜRK

Cerrahi tedaviler için Sınıf I kanıt elde etmek zordur, çünkü cerrahi işlemlerin denemelerinde gerçek kontrol grupları oluşturmak zordur. Bunun doğru tedavi yöntemi olduğuna karar verildikten sonra cerrahi operasyonun 1 yıl süre ile ertelendiği hastalarda, bu hastaları randomize olarak bir kontrol grubuna atamak, bu problemin üstesinden gelmek için kabul edilmiş bir yöntemdir. Bu 2003 yılında Amerikan Nöroloji Akademisi Kalite Standartları Alt Komitesi tarafından, Sınıf 1 ve Sınıf 4 kanıtın temeli olarak, parsiyel kompleks nöbet geçiren hastaların preoperatif değerlendirme için sevk edilmesi gerektiğine karar verdikleri zaman kabul edilmiştir.

Epilepsi için uygulanan operasyonlar iki çeşittir: rezektif; epilepsiden sorumlu olan beyin bölgesinin çıkartılması ve fonksiyonel; epilepsinin beyni etkileme şeklini değiştirmeyi amaçlayan operasyonlar. Bu iki operasyonun sonuçları farklıdır: sendroma ve operasyon prosedürüne bağlı olmak üzere, rezektif cerrahiler hastaların %20-80'inin nöbetlerini keserken, fonksiyonel cerrahiler %2 ile sınırlı kalmaktadır.

Rezektif cerrahi

Rezektif cerrahinin en mükemmel sonucu; ek bir nörolojik, kognitif ya da psikiyatrik defisit olmaksızın, hastanın nöbetlerden tamamen kurtulmasıdır. İki sonuç şeması yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir tanesi 1985'te Engel tarafından (Tablo 83.1) ve diğeri 2001'de Epilepsiye Karşı Uluslararası Dernek (ILAE) tarafından (Tablo 83.2) önerilmiştir.

Rezektif cerrahinin 3 ay içinde iyileşen minör komplikasyonları ve 3 aydan uzun süren ve hastanın günlük yaşam aktivitelerini etkileyen majör komplikasyonları mevcuttur. 1990-1995 yılları arasında en az 2 yıl takip edilen 449 rezektif cerrahiyi içeren bir çalışma, minör komplikasyon oranını %8.9 ve majör komplikasyon oranını %3.1 olarak

bulmuştur (Guldvog ve ark., 1991). Rezektif cerrahiye bağlı mortalite, 1 ay içinde erken mortaliteyi (%0-1) ve geç mortaliteyi içerir. Bizim en son yaptığımız temporal lob rezeksiyon serimizde geç mortalite %5.6 idi, 13 ölüm epilepsi ilişkili ve 6 ölüm epilepside ani ölüm (SUDEP) olarak sınıflandırıldı.

Engel cerrahi tedavisi mümkün dört sendrom tanımlamaktadır; mezialtemporal lob epilepsisi (MTLE), lezyonel parsiyel epilepsiler, diffüz hemisferik sendromlar ve sekonder jeneralize epilepsiler. En yaygın rezektif prosedür olan temporal lob rezeksiyonunda, nöbet kontrolü ile ilgili olarak sonuç prosedüre kısmen bağlıdır; büyük ölçüde yaşla değişen patolojiye bağlıdır. Karma serilerde vakaların %50'sinde ve 12 yaş altı çocuklarda %30 oranında görülen ve MTLE'ye en sık neden olan patoloji mezial temporal sklerozdur. Geçtiğimiz 2 yılda yayınlanan temporal lob rezeksiyonu serilerinde hastaların yaklaşık %80'i çoğunlukla nöbet geçirmemektedir. 2006 yılında yayınlanan, 399 MTLE hastasını içeren bir seri ameliyattan 6 ay sonra nöbetsiz hasta oranını %82'iken, bu oran ameliyattan 10 yıl sonrasında ise %72'ye düşmektedir. Temporal lob rezeksiyonunun başlıca komplikasyonları olan homonim hemianopsi ya da hemipleji, deneyime bağlıdır ve köklü merkezlerde %1'in altında görülmektedir. Temporal lob rezeksiyonunun kognitif etkileri, başlıca yakın hafızada bozulma, belli bir ölçüye kadar tahmin edilebilir. Selektif amigdalohippokampektomi gibi daha sınırlı, seçilmiş bir rezeksiyonun sözel bellekteki bozulmayı azaltıp azaltmadığı halen çözülememiştir. Paranoid tip psikoz operasyonların %1'inden sonra ve non-dominant rezeksiyonlarla ilişkili olan depresyon hastaların neredeyse %30'unda görülmektedir. Bu cerrahiden sonra yaşam kalitesini araştıran geniş çalışmalar, sadece artık nöbet geçirmeyen hastaların iş bulma şansında artma, eğitimlerini tamamlama ve düzenli bir ilişki kurabilme yönünde geliştiklerini göstermiştir.

Çocuklarda Epilepsi Cerrahisi

Charles E. Polkey
Uzm. Dr. Onur BULUT

Operasyon sürecinde 18 yaşından küçük çocuklarda epilepsi cerrahisi, 2006 yılında ILAE Komisyonu raporunda belirtildiği gibi, ilaca dirençlilik dışında diğer bir takım hususlara dayanmaktadır (Cross et al., 2006). Lokalizasyonla ilişkili epilepsinin çocukluk çağında ki prezentasyonu yetişkinlerden daha heterojendir ve elektroklinik sendrom hızla gelişebilir. Çocukluk çağındaki ağır seyirli epilepsinin kognitif fonksiyonlar ve davranışta ciddi etkileri olabilmektedir. Çocuk beyninin fonksiyonel plastisitesi ameliyat sonrası nörolojik ve kognitif iyileşmeyi kolaylaştırabilir. Yıllarca, belki de objektif kanıt olmaksızın, erken müdahalenin kontrol edilemeyen epilepside sosyal ve eğitimle ilgili dezavantajları en aza indireceği iddia edilmiştir. Bu sebeplerden dolayı, müdahalenin yetişkinlere göre daha önce yapılması gerekebilir. Taylor ve ekibinin de belirttiği gibi aile ve multidisipliner ekip arasında karşılıklı iletişim önemlidir { 1997}.

ILAE Komisyonu raporundan elde edilen veriler, çocuklarda en sık görülen patolojik temelin ikincil olarak edinilmiş lezyonlardan ziyade konjenital olduğunu ve operasyonların çoğunluğunun (%71) fonksiyonel olmaktan ziyade rezektif olduğunu göstermektedir. Çocuklarda epilepsi cerrahisinde en önemli patoloji kortikal nöronal migrasyon bozukluklarıdır. Bu durum kendi içinde oldukça heterojendir ve bilateral ya da diffüz olduğunda cerrahi müdahale zor veya imkansız olabilir. Lezyonların konumu da oldukça değişkendir; çoğunlukla frontal ve temporal lob rezeksiyonları olmasına rağmen, bunlar yetişkinlerden daha azdır ve hemisferektomi ve multilobar rezeksiyonlarla dengelenir, bu da operasyonlarının %25.8'ini oluşturur. Kallozotomi kullanımı vagal sinir stimülasyonu uygulaması ile hızla (%3.1) düşmüştür. Bu son prosedür, diğer prosedürlerle aynı katı kriterlere göre uygulanmalıdır.

Patolojinin özelliğinden dolayı, cerrahi öncesi değerlendirme programında çocukların muayenesi yetişkinlerden farklıdır. Aynı ILAE çalışması, intrakraniyal elektrotların, merkezlerin %90'ı tarafından kullanıldığını ve hastaların %27'sinde ve rezektif cerrahiye alınan hastaların %33'ünde uygulandığını göstermektedir. MR görüntülemesi pozitif olan hastalarda elektrotlar, nöbet lokalizasyonu, fonksiyonel lokalizasyon ve dil haritalaması için kullanılır. Belirgin bir yaş farklığı mevcuttur. Cerrahi sırasında 4 yaşında veya daha küçük olan hastalar altta yatan patoloji genellikle kortikal displazi, hemimegalensefali veya tuberoskleroz olma eğilimindedir ve geniş rezektif operasyonlar uygulanabilir. 8-18 yaş arası hastaların lobar veya fokal rezeksiyona girme olasılığı daha yüksektir ve patoloji, kortikal displazi veya mezial temporal skleroz, tümörlerdir. Detaylı verilere ILAE raporundan ulaşılabilir. (Harvey et al,2008).

Sonuç

Mortalite düşüktür ancak genç hastalarda ve geniş rezeksiyonlarda yükselir. Aşırı kan kaybı, hipervolemiye ve koagülabilité problemlerine yol açar, sıvı dengesi ve sıcaklık kontrolü potansiyel tehlikelerdir. Ön görmek zordur. Hastalarda mortalite genellikle düşük veya sıfırdır, ancak daha büyük hemisferektomi gruplarında %3-6'ya yükselebilir (Jonas et al, 2004).

Rezektif operasyonlarda, cerrahi alanla ilişkili olarak nörolojik defisit beklenebilir ve fMRG veya doğrudan veya dolaylı kortikal stimülasyon gibi uygun ameliyat öncesi testlerle belirli ölçüde tahmin edilebilir. Genç hastaların iyileşme potansiyeli daha fazladır. Kognitif değişiklikler çeşitlilik gösterir ve bir ölçüde patolojik nedene bağlıdır.

Örneğin, hemimegalensefali veya geniş kortikal displazisi olan hastalar nöbet kontrolü olduğunda

Kaynakça

- Alexopoulos AV, Kotagal P, Loddenkemper T, Hammel J, Bingaman WE. Long-term results vvith vagus nerve stimulation in children vvith pharmaco-resistant epilepsy. *Seizure* 2006;15(7):491-503.
- Cross JH, Jayakar P, Nordli D, *et al.* Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2006;47(6):952-9.
- Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, Mathern BW. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2008;49(1):146-55.
- Irvvin K, Birch V, Lees J, *et al.* Multiple subpial transection in Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2001 ;43(4):248-52.
- Jonas R, Nguyen S, Hu B, *et al.* Cerebral hemispherectomy: hospital course, seizure, developmental, language, and motor outcomes. *Neurology* 2004;62(10): 1712—21.
- Kral T, Kuczaty S, Blumcke I, *et al.* Postsurgical outcome of children and adolescents vvith medically refractory frontal lobe epilepsies. *Childs Nerv Syst* 2001;17(10): 595-601.
- Rosenfeld JV, Feiz-Erfan I. Hypothalamic hamartoma treatment: surgical resection vvith the transcallosal

- approach. *Semin Pediatr Neurol* 2007 Jun;14 (2):88-98.
- Taylor DC, Cross JH, Harkness W, Neville BG. Defining nevv aims and providing nevv categories for measuring outcome of epilepsy surgery in children. In Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H, eds. *Paediatric Epilepsy Syndromes and their Surgical Treatment*, pp. 17-25. London: John Libbey; 1997.
- You SJ, Kang HC, Ko TS, *et al.* Comparison of corpus callosotomy and vagus nerve stimulation in children vvith Lennox-Gastaut syndrome. *Brain Dev* 2008; 30(3):195-9.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Yetişkinler ve çocuklarda epilepsi cerrahisindeki farklılıkları bilmek ve tartışabilmek
- (2) Çocuklarda epilepsi cerrahisinin endikasyonlarını bilmek
- (3) Çocuklarda en sık kullanılan cerrahi teknikleri bilmek
- (4) Çocuklarda epilepsi cerrahisi sonuçlarının farkında olmak

Vagus sinir stimülasyonu

Richard P. Selway
Uzm. Dr. Onur BULUT

Vagus sinir stimülasyonu (VSS), ilaçların nöbet kontrolünü sağlamada yetersiz olduğu durumda ve beyin cerrahisi mümkün olmadığında epilepsi için palyatif bir tedavidir. Boyundaki vagus sinirine elektriksel uyarım veren kalp pili benzeri implantable bir cihaz gerektirmektedir.

Vagus sinirinin uyarımının EEG'yi desenkronize ettiği deneysel olarak ilk kez köpeklerde görülmüştür. Daha sonra yapılan araştırmalar deney hayvanlarında yapılan EEG'deki epileptiform özelliklerde ve nöbet sayısında azalma olduğunu gösterdi. Bu teknik 1990'ların ortasında insanlarda uygulanmıştır.

Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Uyarıları beyin sapına taşıyan vagus içindeki afferent lifler aracılığıyla beynin ana norepinefrik ve serotoninerjik sistemleri üzerinde etkileri olduğuna dair kanıtlar vardır. Raphe nukleusunu aktive ettiği, beyinde serotonin salınımını artırdığı ve aynı şekilde lokus seruleustan norepinefrik salınımına yol açtığı görülmektedir. Nöbetleri azaltacak şekilde nörokimyasal değişiklikler yaparak korteks üzerinde spesifik olmayan bir etkiye sahip olduğu görülmektedir.

İmplantasyon, günübirlik olarak bile yapılabilen küçük bir cerrahi işlemdir. Göğüs duvarında cilt altına köprücük kemiğinin aşağısına uyarıcı batarya yerleştirilir ve yine cilt altından bir kablo boyunda sol vagus sinirine bağlanır.

İmplantasyon sonrası cihaz düşük ayarda aktive edilir ve daha sonraki haftalarda ayaktan hastada amplitüd kademeli olarak artırılır. Düşük stimülasyon seviyeleri bile, laringeal sinirleri etkileyebilir, boğazda baskı ve hafif bir ses kısıklığı oluşabilir.

Bu yan etkiler zamanla azalabilir ancak cihazın yüksek ayarda aktive olmasının önüne geçer.

Tipik uygulama, 5 dakikada bir 30 sn aralıklı uyarım verme şeklindedir. Sürekli uyarım sinire zarar verir, bu nedenle uygulanmaz. Sonraki aylarda stimülasyon parametreleri, bireye etkileri ve nöbet geçmişine göre ayarlanır.

Yan etkiler arasında cihazın çıkarılmasını gerektirebilen enfeksiyon (%1), vagus sinir hasarı (<%1) sonucu oluşan ses kısıklığı, öksürük ve nefes darlığı (her ikisi de stimülasyona bağlı olarak) vardır. VSS yutma problemi olan hastalarda nadiren şikayetleri arttırabilir.

Stimülatörün adaptasyon sağladığı durumda hastaların %45'inde nöbetlerin yarı veya daha fazla oranda azaldığı, %70'inde ise bazı faydalar sağladığı görülmüştür. İlginç bir şekilde, VSS epilepsiye olan etkilerinden bağımsız olarak, ruhsal durum, hafıza ve öğrenmede iyileşmeyi sağlayabilmektedir. Bu gibi sonuçlar, tedavinin özellikle öğrenme güçlüğü veya depresyon problemi olan çocuk ve yetişkinlerde yararlı olduğu anlamına gelir. VSS'nin nöbet tipine veya sendroma bakılmaksızın benzer ölçüde faydalı olduğu görülmektedir. Hastalarda kullanılan çeşitli antiepileptik ilaçlara dirençli ve cerrahiye uygun olmayan hastalar seçilir. Hastaların, VSS yöntemi uygulansa bile %2-5 oranında nöbetsizliğin sağlanamadığını ve stimülasyon parametrelerini optimize etmek için sabır gerektiğini bilmeleri gerekir. Maksimum fayda için 1 yıl gerekebilir.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Epilepsi tedavisinde vagus sinir stimülasyonunun endikasyonlarını, implantasyon prensiplerini ve sonuçlarını bilmek

Epilepsi tedavisi için beyin stimülasyonu

Richard P. Selway
Dr. Yusuf DÖĞÜŞ
Prof. Dr. Filiz KOÇ

Epilepsi, serebral korteksteki elektrik değişikliklerinden kaynaklanan bir durumdur, bu nedenle onu tedavi etmek için elektrik stimülasyonunu kullanmak mantıklıdır. Refrakter epilepsinin palyatif tedavisinde yerleşik bir yeri olan vagus sinir stimülasyonunun yanı sıra, henüz başka bir elektiriksel stimülasyon tekniği deney aşamasının ötesine geçmemiştir.

Stimülasyon, cihazın önceden belirlenmiş parametrelere göre verildiği bir açık-devre yöntemi veya cihazın beyin aktivitesindeki değişiklikleri tespit ettiği ve bu aktiviteye bağlı olarak stimülasyon uyguladığı kapalı-devre olarak uygulanabilir. Kullanılan sistemlerin çoğu açık-devredir. Kapalı devre daha karmaşıktır, hem bir nöbet (veya ideal olarak nöbet öncesi durum) tespit etme yöntemi hem de olayı ortadan kaldırmak için bir uyarı sağlama yetisi gerektirir. Şu anda insanlarda kapalı-devre cihazlarda çok az sonuç bilgisi mevcuttur.

Sürekli açık devre sistemleri, nöronları deaktive ettiği düşünülen yüksek frekansta (tipik olarak 50 Hz'nin üzerinde) veya bir aktivasyon ve inhibisyon karışımı oluşturabilen düşük frekansta (genellikle 10 Hz'den az) sabit bir elektrik uyarı sağlar.

Stimülasyon doğrudan kortekse, serebelluma veya derin beyin çekirdeklerine (ör. kaudat, talamus veya subtalamik çekirdek) uygulanabilir.

Epilepsi için insan beyin stimülasyonu çalışmaları küçük ölçekli ve yorumlanması güç olma eğilimindedir.

Kortikal stimülasyon: epileptik odakta, özellikle hipokampusta yerleştirilmiş elektrotların rezeksiyonun etkisi kadar büyük olmasa da faydalı etkileri olduğu görülmektedir. Odağı işlevsel (eloquent) kortekste olan hastalarda rol oynayabilir.

Kaudat stimülasyon: Refrakter status epileptikus tedavisinde düşük frekanslı stimülasyon kullanılmıştır.

Subtalamik çekirdek (STN): Bu bölgedeki stimülasyon bir süredir Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır, bu nedenle cerrahi teknik iyi yerleşmiştir. Aynı zamanda, superior kolikülüs, STN ve talamus dahil, kortikal uyandırılabilirliği azaltarak, epilepsi sisteminin nigral kontrolünün aktivasyonu yoluyla epilepside bazı faydalar ortaya çıkarmaktadır. Bu hedefi destekleyecek iyi hayvan verileri vardır.

Talamik stimülasyon (Şekil 86.1): Hem sentro-median hem de anterior çekirdekler epilepsi tedavisinde hedef olarak kullanılmıştır. Kuzey Amerika'daki SANTE (anterior nükleus) çalışması, beyin stimülasyonunun tek büyük çalışmasıdır ve ılımlı yararlar göstermektedir (Fisher ve ark., 2010). Sentro-medyan stimülasyonun jeneralize epilepsi sendromlarında belirli faydaları olabilir.

Serebellar stimülasyon: hem serebellar korteks hem de derin çekirdekler hedeflenmiştir. Birçok hasta daha önce tedavi edilmiştir, ancak rolü henüz net değildir.

Okunması Tavsiye Edilen

Lüders HO. *Deep Brain Stimulation and Epilepsy*. London: Martin Dunitz; 2004.

Kaynakça

Fisher R, Salanova V, Witt T, et al; SANTE Study Group. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010 ;51(5):899-908. Epub 2010 Mar 17.

Öğrenim Hedefi

- (1) Epilepsi tedavisi için endikasyonları, implantasyon prensiplerini ve derin beyin stimülasyonunun sonucunu bilmek.

Hipotalamik hamartomların tanı ve tedavisi

Nandini Mullatti
Dr. Yusuf DÖĞÜŞ
Prof. Dr. Filiz KOÇ

Hipotalamusun hamartomları (HH) nadir gelişimsel malformasyonlardır. Hipotalamus, talamusun altında üçüncü ventrikülün her iki tarafında bulunan, 4 ml hacimde küçük bir organdır. Küçük boyutuna rağmen, hipotalamus, uyku-uyanıklık döngüsü, iştah kontrolü, vücut sıcaklığı kontrolü, cinsel dürtü, gelişim ve üreme, ayrıca duygular (korku, öfke, zevk, ödül) da dahil vücudun başlıca vejetatif işlevlerinin tamamını yönetir. Hipofiz bezinin salgıladığı hormonları çeşitli hormon salgılayıcı faktörler vasıtasıyla yönetir. Hamartomlar gelişigüzel düzenlenmiş 'normal nöronların' ilerleyici olmayan malformasyonlarıdır ve bu hamartomların anormal yerlerde (örn. Hipotalamus) varlığı değişken, fakat puberte prekoks, gelastik nöbetler ve çoklu nöbet tipleri olan refraktör nöbetleri içerebilen bir sendrom oluşturur.

Gelastik veya gülme nöbetleri HH'de sıklıkla görülen bir klinik durumdur. Gelastik nöbetler yaşamın erken dönemlerinde, hatta yenidoğan döneminde bile başlayabilir ve her zaman nöbet olarak görülmez. Bununla birlikte, puberte prekoks ortaya çıkarsa, MRG taraması ile yapılan bir araştırma genellikle HH varlığını ortaya çıkarır. Nöbet sendromu geliştikçe, gelastik nöbetler 'neşesiz' olarak tanımlanır ve ek motor veya karmaşık kısmi semiyoloji geliştirebilir. HH'ye derin elektrotlarının implante edilmesi ve iktal SPECT ile HH'nin gelastik ve diğer nöbetlerin kaynağı olduğu kanıtlanmıştır. Özellikle epilepsi ve puberte prekoks erken başladığında, ciddi davranış problemleri önemli bir yönetim sorunudur. Epilepsi sendromu, günde birçok kez meydana gelen çoklu nöbet tipleriyle refrakter polimorfik epilepsiye dönüşür. Bu semptomatik jeneralize epilepsinin ortaya çıkmasıyla, hastaların yaklaşık üçte birinde ayrıca öğrenme güçlüğü gelişir.

Ayrıca önemli psikiyatrik komorbidite vardır. Genellikle terapötik cerrahi seçeneklerin araştırılmasına yol açan şey refrakter epilepsinin şiddeti ve davranışsal problemlerdir.

Tanı

Tanı tipik klinik sendrom bağlamında MRG taramasına dayanır. HH genellikle küçüktür (0.5-3 cm) ve mamiller cisim bölgesinde görülür ve genellikle T1 ağırlıklı görüntülerde hipo- veya izo-intens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise hiperintensir.

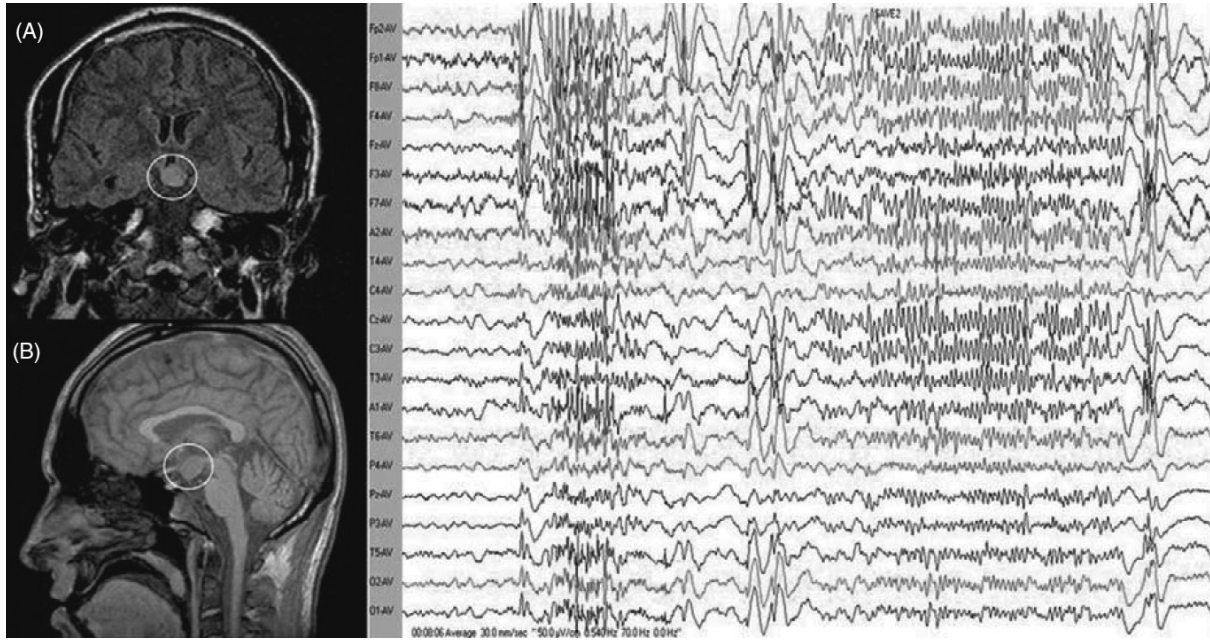
Yönetim

Tıbbi tedavi

Puberte prekoks izole olarak ortaya çıktığında, uzun etkili gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri tarafından güvenli bir şekilde kontrol altına alınır. Genellikle geç başlangıçlı (yani geç ergenlik veya yetişkinlik) olan hastaların az bir kısmında epilepsi hafif olabilir ve sadece antiepileptik ilaçlarla yönetilebilir. HH olan geç başlangıçlı epilepsi grubunda, ilişkili morbidite, örneğin semptomatik jeneralize epilepsiye dönüşüm görülmez ve bilişsel yetenekler genellikle korunur. Ergenlik halihazırda onlu yaşların sonlarında gerçekleşmiştir ve bu nedenle artık bir sorun değildir. Bu hastalar, istihdama katılım ve aile kurmak da dahil olmak üzere üretken hayatlar yaşayabilirler.

Rezektif cerrahi tedavi

HH'de erken başlangıçlı epilepsi hastalarında, refrakter ve şiddetli nöbetler HH'nin rezeksiyonu veya destrüksiyonuna yönelik daha agresif tedavi gerektirebilir. Bu, kaçınılmaz olarak zordur, çünkü hipotalamusun kendisi küçüktür ve beyin tabanında derin bir bölgede bulunur ve önemli



Şekil 87.1. Hipotalamik hamartom (daire içinde) ve nöbet

nöral ve vasküler yapılarla çevrilidir. Buna ek olarak, HH de genellikle küçüktür ve intraoperatif olarak sınırlarını bulmak zordur (yani ameliyatta hamartom ve normal hipotalamus arasındaki sınırları görsel olarak tanımlamak imkansızdır). Nöroendokrin disfonksiyon ile sonuçlanan hipotalamus hasarı, açık rezektif cerrahinin yaygın bir sekelidir. Transkallozal yaklaşımı kullanarak ameliyat deneyimlerini sunan Rosenfeld ve Kerrigan, sırasıyla %52-54'ünün %100 nöbetsiz olduğunu ve %24-35'inin nöbetlerinde ise %90'dan fazla azalma olduğunu belirtmektedir (Feiz-Erfan ve ark., 2005). Ancak kalıcı bellek sorunları açısından %8-14'lük bir risk olduğu görülmektedir. Ameliyat ideal olarak semptomatik genel epilepsi gelişmeden ve gelişimsel gecikme ve davranış problemleri ortaya çıkmadan önce çocukluğun ilk yıllarında yapılmalıdır.

Rezektif olmayan cerrahi tedavi

Aşağıdaki rezektif olmayan cerrahi teknikler de göz önünde bulundurulmalıdır:

- Gamma knife cerrahisi: Bu işlemde HH'ye çok yüksek bir dozda ancak sınırlandırılmış bir ışıyım verilmesini içerir. Regis ve ark. HH'li altmış hasta üzerinde prospektif bir çalışma yapmış ve %59'unda dramatik davranışsal ve

bilissel iyileşme ile ilişkili mükemmel sonuçlar elde etmiştir (tamamen nöbetsiz (%37) veya sadece nadir ve engelleyici olmayan nöbetlerle devam eden (%22.2)) (Regis ve ark., 2006). Tam olarak anlaşılmayan nedenlerle, radyasyonun yıkıcı etkisinin tamamlanması 12-18 ay kadar sürebilir ve bu süreçte epilepsi bir süre daha kötüleşebilir.

- Stereotaktik termokoagülasyon: Bu teknikte, termokoagüle edici bir elektrot, derin EEG elektrot kayıtları kullanılarak HH'den nöbet başlangıcının ispatlanması sonrasında stereotaktik olarak ve lokal anestezi altında yerleştirilir. Daha sonra HH, her seferinde yaklaşık 30 saniye boyunca 60 ve 80 °C arası sıcaklıkta koagüle edilir. Deneyimlerimize göre, bu teknik nöbet yükünü azaltmada güvenli ve etkilidir. Termokoagülasyon ile ilgili zorluk hastayı nöbetsiz hale getirmektir. Bu sonuç 19'u (%76) nöbetsiz hale gelen 25 hasta üzerindeki deneyimlerini bildiren Japon yazarlar tarafından elde edilmiştir (Kameyama ve ark., 2009).

Kaynakça

Feiz-Erfan I, Horn EM, Rekaté HL, *et al.* Surgical strategies for approaching hypothalamic hamartomas causing gelastic seizures in the pediatric population:transventricular compared vvith skull base approaches.*J Neurosurg* 2005;103(Suppl 4):325-32.

Kameyama S, Murakami H, Masuda H, Sugiyama I.
Minimally invasive magnetic resonance imaging-guided
stereotactic radiofrequency thermocoagulation for

epileptogenic hypothalamic hamartomas. *Neurosurgery* 2009;65(3):438-49; discussion 449.

Mullatti N, Selvvay R, Nashef L, *et al.* The clinical spectrum of epilepsy in children and adults vwith hypothalamic hamartoma. *Epilepsia* 2003;44(10):1310-19.

Régis J, Scavarda D, Tamura M, *et al.* Epilepsy related to hypothalamic hamartomas: surgical management with

special reference to gamma knife surgery. *Childs Nerv Syst.* 2006 ;22(8):881-95. Epub 2006 Jun 29.

Öğrenim Hedefi

- (1) Farklı tipteki hipotalamik hamartomları, klinik özelliklerini, tanı ve tedavisini bilmek

Intraoperatif (akut) elektrokortikografi (ECoG)

Gonzalo Alarcon
Uzm. Dr. Onur BULUT

Bir hasta rezektif cerrahi veya çoklu subpial transeksiyon için uygun bulunduğu ve prosedürün genel yerleşimi belirlendikten sonra, ameliyat sırasında cerrahi prosedürün sonrasını belirlemek mümkündür. Bu, ameliyathanedeki kortekse temas eden elektrotlarla elde edilen intraoperatif EEG kayıtları ile elde edilebilir (intraoperatif elektrokortikografi veya ECoG; Şekil 88.1 ve 88.2). ECoG kayıtları genel veya lokal anestezi altında elde edilebilir. Lokal anestezi operasyonel haritadaki motor, duysal veya dil alanlarını lokalize etmek için fonksiyonel haritalamaya izin verir.

Elektrokortikografik kayıtlar, önerilen cerrahi prosedürün etrafındaki alanın çoğunu kaplayacak şekilde elde edilir. Aşağıdaki genel hususlar geçerlidir.

- ECoG kayıtlarının amacı kortikal rezeksiyonları veya transeksiyonları interiktal anormalliklere göre intraoperatif olarak yönlendirmektir.
- Pratik olarak interiktal deşarjlara veya fokal yavaşlamaya dayanır.
- Genel anestezi nedeniyle yavaşlamanın değerlendirilmesi zordur.
- İktal bulguların görülme olasılığı düşüktür.

Genel olarak, prosedürü takiben deşarjların ortadan kalkmasını teyit etmek için rezeksiyon sonrası veya transeksiyon sonrası ECoG kayıtları yapılmalıdır. Deşarjlar devam ederse, eğer güvenli bir şekilde yapılabilecekse prosedür uzatılmalıdır. Bununla birlikte, ECoG'nin yorumlanmasına ilişkin bir takım sorunlar çözülmemiştir:

- Genel anestezinin deşarjlar üzerindeki etkileri.
- Tüm deşarj alanlarının eksizyonu gerekli mi? Değilse, rezeksiyon aşağıdakilere göre yapılmalıdır:
 - epileptiform deşarjların boyutu
 - epileptiform deşarj insidansı
 - epileptiform deşarj amplitüdü.

- Aktivasyon prosedürlerinin faydası nedir?
- Tüm deşarj alanlarının eksizyonu gerekli mi?
- Rezidüel dikenlerin değeri nedir?
- Farklı loblarda ECoG bulguları nasıl yorumlanmalıdır.

Genel anestezinin deşarjlar üzerine etkileri

Epilepsi cerrahisi uyanık bir hastada (elektrik stimülasyonu ile fonksiyonel haritalamaya izin verir) veya daha sık olarak genel anestezi altında yapılabilir.

Uyanık kraniyotomide, hastalar genellikle kraniyotomi sırasında propofol ile yatıştırılır. Bundan sonra, propofol infüzyonu kesilir ve hastanın uyanmasına izin verilir. Propofol bu amaç için ideal bir ajandır, çünkü farmakokinetik özellikleri hastanın ameliyat masasında hızlı uyanmasını sağlayarak korteksin kortikal stimülasyon ile fonksiyonel haritalanmasına izin verir.

Genel anestezi sırasında ECoG zor olabilir ve alfentanil, fentanil, remifentanil, sevofluran, izofluran, propofol ve metoheksiton arasında en uygun anestezi ajanı seçilmelidir. ECoG kılavuzluğundaki epilepsi cerrahisinde kullanılan birçok anestezi ilaç epileptiform aktiviteyi baskılayabilir ve başlangıçta yaygın EEG yavaşlamasını ve daha sonra anestezi derinleştikçe burst-supresyon paternlerini indükleyebilir. Örneğin, nöbet cerrahisi sırasında propofolün spontan epileptiform aktiviteyi baskıladığına dair bildirimler varken, diğerleri ise propofol ile indüklenen epileptiform aktiviteyi tarif eder. İzofluran veya sevofluran gibi inhalasyon anesteziklerinin ECoG'da diken aktivitesini baskıladığı bildirilmiştir, ancak doza bağımlıdır. King's College Hastanesi'ndeki deneyimizde, hem sevofluranın hem de izofluranın

Kaynakça

- Alarcón G, Guy CN, Binnie CD, *et al.* Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy: implications for source localisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:435–49.
- Alarcón G, García Seoane JJ, Binnie CD, *et al.* Origin and propagation of discharges in the acute electrocorticogram: implications for physiopathology and surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Brain* 1997;120: 2259–82.
- Ferrier CH, Alarcón G, Engelsman J, *et al.* Relevance of residual histologic and electrocorticographic abnormalities for surgical outcome in frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:363–71.
- Ferrier CH, Engelsman J, Alarcón G, Binnie CD, Polkey CE. Prognostic factors in presurgical assessment of frontal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:350–6.
- McBride MC, Binnie CD, Janota I, Polkey CE. Predictive value of intraoperative electrocorticograms in resective epilepsy surgery. *Ann Neurol* 1991; 30:526–32.

- Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. London: J. & A. Churchill; 1954.
- Silfvenius H, Gloor P, Rasmussen T. Evaluation of insular ablation in surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1964;5:307–20.
- Wennberg R, Quesney LF, Lozano A, Olivier A, Rasmussen T. Role of electrocorticography at surgery for lesion-related frontal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci* 1999;26:33–9.
- Wyllie E, Lüders H, Morris HH 3rd, *et al.* Clinical outcome after complete or partial cortical resection for intractable epilepsy. *Neurology* 1987;37:1634–41.

Öğrenim Hedefleri

- (1) ECoG kayıtları ve yorumlanması ile ilgili genel ilke ve düşünceleri kavrayabilme.
- (2) Anestezi ve aktivasyon prosedürlerinin etkilerinin farkında olmak.
- (3) Temporal ve frontal lob epilepside prediktif ECoG özelliklerini bilmek.

Tek vuru elektriksel stimülasyon

Antonio Valentin
Uzm. Dr. Onur BULUT

Rezektif epilepsi cerrahisinin başarıyla sonuçlanmasının yapısal ve fonksiyonel olarak anormal olan sinir dokusunun lokalizasyonuna bağlı olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Tıbbi görüntülemelerde son gelişmeler yapısal lezyonları lokalize etmek için güçlü bir destek sağlamaktadır. Bununla birlikte, fonksiyonel anormalliklerin tanımlanması ihtiyacı hala nöbet başlangıcının skalp ve bazen intraserebral kayıtlarını gerektirir. Cerrahi prosedürlerin başarısı, nöbetleri ortadan kaldırmak için hem gerekli hem de yeterli olan doku bölgesi olarak tanımlanan bir "epileptojenik bölgenin" tanımlanmasına bağlıdır (Lüders et al, 1992). Kötü sonucun önemli bir nedeni muhtemelen epileptojenik bölgenin tanımlanmasındaki başarısızlıktır. Yerleşimi klinik, görüntüleme ve elektrofizyolojik bulgulardan çıkarıldığı için bu bölgeyi tanımlayan tek bir kriter grubu yoktur. Hem iktal hem de interiktal elektrografik anormallikler bulunabilir; bazen bunların lokalize edici değeri vardır, bazen de muhtemelen karakteristik epileptiform aktivite bir bölgeden diğerine hızla yayıldığı için de yoktur (Alarcón et al, 1994).

Bu sorunu çözmek için King's College Hastanesi Klinik Nörofizyoloji Bölümü'nde tek vuru elektriksel stimülasyon (Single-pulse electrical stimulation-SPES) kullanarak kortikal uyarılabilirlik üzerine çalıştık. Yöntem, epilepsili hastaların cerrahi değerlendirmesi sırasında implante edilen intrakraniyal elektrotlar aracılığıyla doğrudan kortekse uygulanan tekli elektriksel vuru (1 ms, 4-8 mA) intrakraniyal EEG yanıtlarını kaydederek kortikal uyarılabilirliği ölçer. SPES'e iki ana cevap türü tanımladık. Normal korteks stimüle edildiğinde, genellikle uyarandan hemen sonra başlayan, bir keskin ve bir yavaş geçişten (transient) oluşan "erken yanıtlar" (EY) ortaya çıkarıldı. EY beyin konnektivitesini incelemek için kullanılabilir (La Cruz ve ark., 2007). EY'ye

ek olarak, stimülasyondan 100 ms'den daha uzun bir gecikmeyle ortaya çıkan SPES'e anormal yanıtlar, kortikal epileptogenez ile ilişkili görünen "geç yanıtlar" (GY) da tanımladık. GY iki tiptir: (a) "geç yanıtlar" (GY), uyarıcıdan sonra 100 ms'den fazla meydana gelen, genellikle nöbet başlangıcının kaydedildiği alanlarda görülen, dikenleri andıran SPES yanıtları; GY'ler genellikle hastanın spontan interiktal deşarjlarına morfolojik ve topografik olarak benzer; (b) 1 s veya daha uzun süren tekrarlayan erken yanıtlar serisinden oluşan "repetitif yanıtlar" (RY). Temporal ve frontal epilepsilerde gecikmiş yanıtlar gözlemlerken, repetitif yanıtlar frontal nöbetleri olan hastalarla sınırlı gibi görünmektedir. Spontan nöbetlerin başlangıcı, SPES'e geç yanıtların kaydedildiği alanlarda ve stimülasyonu repetitif yanıtlara neden olan alanlara yakın bölgelerde ortaya çıkma eğilimindedir. Genel olarak bu tür alanları "anormal SPES alanları" olarak adlandırdık (Valentin ve ark. 2002, 2005a, 2005b; Flanagan ve ark. 2009).

Bu sonuçlardan bir dizi önemli pratik sonuç çıkmaktadır. SPES'e geç ve repetitif yanıtlar, nöbet başlangıcının topografisini interiktal olarak tahmin edebildiğinden, klinik uygulamada potansiyel kullanımları vardır. Gerçekten de temporal lob epilepsisinde, geç yanıtlar epileptojenik korteksin tanımlanmasında nöbet başlangıcı çalışması kadar güvenilir (Valentin ve ark. 2002, 2005b). Ek olarak, frontal lob epilepsisinde intrakraniyal kayıtları yorumlarken sık karşılaşılan bir sorun, nöbet başlangıcının bazen birçok elektrot tarafından aynı anda (bölgesel veya yaygın başlangıç) tespit edilmesidir. Böyle yaygın bir nöbet başlangıcı, büyük bir epileptojenik bölgenin varlığından veya alternatif olarak, herhangi bir kayıt elektrotundan uzakta bulunan daha ayrı bir nöbet başlangıcından iktal aktivitenin hızlı yayılmasına bağlı olabilir. Bu

Kaynakça

- Alarcón G, Guy CN, Binnie CD, *et al.* Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy: implications for source localisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:435–49.
- Chagnac-Amitai Y, Connors BW. Synchronized excitation and inhibition driven by intrinsically bursting neurons in neocortex. *J Neurophysiol* 1989;62:1149–62.
- Empson RM, Amitai Y, Jefferys JG, Gutnick MJ. Injection of tetanus toxin into the neocortex elicits persistent epileptiform activity but only transient impairment of GABA release. *Neuroscience* 1993;57(2):235–9.
- Flanagan D, Valentín A, García Seoane JJ, Alarcón G, Boyd SG. Single-pulse electrical stimulation helps to identify epileptogenic cortex in children. *Epilepsia* 2009;50:1793–803.
- Jefferys JG. Chronic epileptic foci in vitro in hippocampal slices from rats with the tetanus toxin epileptic syndrome. *J Neurophysiol* 1989;62:458–68.
- Kohling R, Vreugdenhil M, Bracci E, Jefferys JG. Ictal epileptiform activity is facilitated by hippocampal GABAA receptor-mediated oscillations. *J Neurosci* 2000;20:6820–9.
- Lacruz ME, García Seoane JJ, Valentín A, Selway R, Alarcón G. Frontal and temporal functional connections of the living human brain. *Eur J Neurosci* 2007;26:1357–70.
- Lüders H, Awad I, Burgess R, Wyllie E, Van Ness P. Subdural electrodes in the presurgical evaluation for surgery of epilepsy. *Epilepsy Res* 1992;5:147–56.
- Valentín A, Anderson M, Alarcón G, *et al.* Responses to single pulse electrical stimulation identify epileptogenesis in the human brain in vivo. *Brain* 2002;125:1709–18.
- Valentín A, Alarcón G, García-Seoane JJ, *et al.* Single-pulse electrical stimulation identifies epileptogenic frontal cortex in the human brain. *Neurology* 2005a;65:426–35.
- Valentín A, Alarcón G, Honavar M. Single pulse electrical stimulation for identification of structural abnormalities and prediction of seizure outcome after epilepsy surgery: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005b;4:718–26.
- Valentín A, Arunachalam R, Mesquita-Rodrigues A, *et al.* Late EEG responses triggered by transcranial magnetic stimulation (TMS) in the evaluation of focal epilepsy. *Epilepsia* 2008;49:470–80.
- Velasco M, Velasco F, Velasco AL, *et al.* Acute and chronic electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus: modulation of reticulo-cortical systems and predictor factors for generalized seizure control. *Arch Med Res* 2000;31:304–15.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Tek vuru elektrik stimülasyonu (SPES) kavramını anlamak.
- (2) SPES'in nasıl yapıldığını anlamak.
- (3) Normal bir SPES'de görülen dalga formlarını tanımak.
- (4) SPES'in epileptojenik dalga formlarını (geç yanıtlar) tanımlamak.
- (5) SPES'in klinik kullanımının anlaşılması.
- (6) SPES ve diğer beyin stimülasyon tekniklerinin gelecekteki olası klinik kullanımlarını anlamak.

Çocukluk çağı epilepsisi tedavisinde ketojenik diyet

J. Helen Cross
Uzm. Dr. Onur BULUT

Ketojenik diyet (KD), açlığın metabolik etkilerini taklit etmek için tasarlanmış yüksek yağlı bir diyetdir. Epilepsi için yeni bir tedavi değildir; neredeyse 100 yıldır kullanılmaktadır. Erken bir dönemde açlığın nöbetleri hafifletebileceği belirlenmiştir. Ketojenik diyet, açlığın metabolik etkilerinin yağ oranı yüksek bir diyetle nasıl ortaya çıkarılabileceği düşünülerek doğmuştur. Uzun yıllar boyunca diyetteki yağın karbohidrata oranına (protein dahil (3 veya 4: 1)) dayanan klasik ketojenik diyet kullanılmıştır. Bununla birlikte, antikonvülzanların ortaya çıkmasıyla birlikte diyet, herkesin ilaca cevap vermesi beklendiği için yavaş yavaş gözden düştü. Kısa bir süre sonra bunun böyle olmadığı belli oldu, ancak diyetin tatminkar olmadığı ve yan etkileri yüksek olduğu için kullanımı azaldı. 1971'de Huttenlocher, standart yağdan daha fazla ketojenik bir yağ olan orta zincirli trigliserit kullanımını ve diğer gıdaların daha büyük bir kısmına izin veren orta zincirli trigliserit (MCT) diyetinde kullanımını bildirdi. KD kullanımında isteksizlik yıllar boyunca etkinlikle ilgili sistematik veri eksikliği olmuştur, ancak bu yakın zamanda düzeltilmiştir.

Yıllar boyunca, diyetin etkili olduğunu öneren çok sayıda kohort çalışma yapılmıştır. Bu bir yana, 2000 yılında yapılan çalışmaların sistematik bir derlemesi, dokuzu tek bir kurumdan ve tümü kontrolsüz olan sadece 11 çalışma ortaya koymuştur. Arka arkaya çocuklarda etkinliğin olduğunu bildiren bazı büyük açık uçlu çalışmalar yapılmıştır, % 31 kadarı % 90'dan fazla nöbet azalması elde etmiştir. Bununla birlikte, 2006 yılında yapılan bir başka sistematik derleme, randomize kontrollü verilerin eksikliğini bir kez daha vurgulamıştır. İlaça dirençli çocukların ya ketojenik diyet almak ya da tedavide değişiklik yapılmak üzere

randomize edildiği ilk randomize kontrollü çalışma 2008 yılında bildirilmiştir. Tedavinin üçüncü ayındaki analizde kontrol grubunda sadece %6'ya kıyasla % 38 oranında % 50'den fazla nöbet azalması olduğu ortaya çıkmıştır (Neal ve ark. 2008). Bu ilaca dirençli epilepsilerde diğer yeni antiepileptik ilaçların çalışmalarında benzer bir etkinlik oranı göstermiştir. Kısa bildiriler, miyoklonik-astatik epilepsi ve Dravet sendromu gibi bazı epilepsi sendromlarında spesifik etkinlik olabileceğini göstermiştir.

Orijinal randomize kontrollü çalışma, MCT diyetinin etkinliğini klasik diyetle de karşılaştırmıştır (yağın karbohidrata oranını temel alan, protein içeren) ve 3, 6 veya 12 ayda, yanıt verenlerin oranlarında bir fark gösterilmemiştir (Neal et al. 2009). KD, herhangi bir ilaç gibi yan etkileri olduğu için 'doğal bir diyet' olarak kabul edilemez. Bununla birlikte, gösterilen yan etkilerin çoğu diyetin manipülasyonu ile hafifletilebilir. Randomize kontrollü çalışmada kusma, ishal, kabızlık, artmış nöbetler, aşırı uyuşukluğa varan davranışlar dahil olmak üzere çeşitli farklı nedenlerle 3 ay boyunca 10 ayrılma vardı. Klasik ve MCT diyeti arasında benzer sayıda farklı tolerabilite yan etkileri ve gerçekten ayrılma vardı. Bildirilen diğer yan etkilere böbrek taşları da dahildir. Küçük, yürüyemeyen çocuklar buna daha duyarlı görünmektedir. Ayrıca, morarma riski de vardır. Bu, uzamış kanama zamanlarından kaynaklanıyor gibi görünmektedir, ancak vitamin eksikliği olduğuna dair bir kanıt yoktur. Kolesterol her iki diyetle de artar. İlginçtir ki, MCT diyeti trigliseritlerde bir artışa yol açmazken, klasik diyet yapar. Büyüme konusunda daha fazla çalışma yapılmıştır. Büyük bir çalışma, diyet başlangıcından sonraki süre uzadıkça büyüme hızının yaş standartından

saptığını ve bunun daha küçük çocuklarda en belirgin olduğunu gösterdi.

Bir bireyin ketojenik diyetle ne kadar süre kalacağı konusunda bazı tartışmalar vardır. Kuşkusuz, 2 yıllık bir süre sonra, etkili olmayan antikonvülzanlar bu zamana kadar kesilmiş olsa da, diyetin bırakılacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte, her bir çocuğun kendi özelinde düşünülmesi gerekir ve eğer diyet etkili görünüyorsa, diyetin devam etmemesi için bir neden yoktur. Her çocukta uzun süreli kullanım için risk/fayda göz önünde bulundurulmalıdır.

Diyet kaynağa dayalı olup diyetisyen ve pediatrik nörolog yakın takibi gerekir. Ayrıca, sonuçlara dayandırılacak olan sağlık açısından ekonomik veriler azdır. Sonuç olarak diyet yaygın olarak kullanılamamaktadır. Bu bir yana, diyet lezzetli ve etkilidir, bugün dünyada artan oranda kullanılmaktadır ve farklı kültürlerde uygulanabilir. Ayrıca, Modifiye Atkins veya düşük glisemik indeks (GI) diyetleri gibi diyetin daha modifiye edilmiş diğer versiyonlarının, özellikle gençlerde ve hatta yetişkinlerde de yararlı olabileceği önerileri vardır. Daha yakın zamanlarda, kanıta dayalı rehberler sağlamak için yeterli veri olmadığı gerçeği göz

önüne alındığında, diyetten ve diyetin uygun versiyonlarından faydalanabilecek olanlarda uygulama hakkında rehberlik sağlamak için bir konsensus belgesi hazırlanmıştır (Kossof vd., 2008).

Okunması Tavsiye Edilenler

- Cross JH, Mclellan A, Neal EG, *et al.* The ketogenic diet in childhood epilepsy – where are we now? *Arch Dis Child* 2010;95:550–3.
- Keene DL. A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy *Pediatr Neurol* 2006;35:1–5.
- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark P, *et al.* Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the international ketogenic diet study group. *Epilepsia* 2008;47:1–14.
- Matthewsfriends.org.
- Neal EG, Chaffe HM, Schwartz RH, *et al.* The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:500–6.
- Neal EG, Chaffe HM, Schwartz RH, *et al.* A randomised controlled trial of classical and medium chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1109–17.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Çocukluk çağı epilepsisi tedavisinde ketojenik diyetin endikasyonlarını, prensiplerini ve sonuçlarını bilmek.

Bölüm Refleks Epilepsiler

Michalis Koutroumanidis
Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR
Uzm. Dr. Esra DALOĞLU

Refleks epileptik nöbetler sürekli olarak spesifik uyaranla ortaya çıkan epilepsilerdir (Beaumanoir et al., 1989; Wieser, 1998; Zifkin, 1998). İki faktörle belirlenir: (a) uyaran; ve (b) cevap.

Uyaran

Her ne kadar insanlarda görsel olanlar daha sık olsa da tüm duysal modaliteler uyaran olarak davranabilir. Anormal cevabı oluşturan uyaran hastaya özeldir ve basit (örn. Işık çakmaları, görsel fiksasyonun ortadan kalkması, veya taktıl uya-

rı) veya kompleks (renkli resimler, yemek yeme) olabilir. Uyaran yukarıdaki örneklerdeki gibi ekstremsel, propriyoseptif (örn. hareketler), veya yüksek beyin fonksiyonlarını, duyguları, kognisyonu (örn. düşünme, müzik, aritmetik) içerebilir (Kutu 91.1). Anormal cevabı uyaran uyaranın süresi kısa veya uzamış olabilir. Basit, yapılandırılmamış duysal uyaran genellikle hızlı, saniyeler içinde EEG veya klinik cevabı ateşler. Spesifik kognitif aktiviteleri içeren daha kompleks tetikleyicilerin anormal cevap oluşturmaları için daha uzun süre maruz kalınması gereklidir.

Kutu: 91.1. Uyaran duyarlı epilepsiler ve sorumlu uyaran (Beaumanoir et al., 1989; Zifkin, 1998)

I. Somatosensoriyel uyarı

- (1) Ekstroseptif somatosensoriyel uyarı
 - a. Somatosensoriyel uyarılmış dikenli benign çocukluk çağı epilepsisi
 - b. İnfantlarda duysal (taktıl) uyarılmış idiopatik myoklonik nöbetler
 - c. Vurma epilepsisi
 - d. Diş-fırçalama epilepsisi
- (2) Propriyoseptif somatosensoriyel uyarı
 - a. Hareketle uyarılan nöbetler
 - b. Göz kapamayla ve/veya göz hareketleri ile uyarılan nöbetler
 - c. Paroksizmal kinesiyojenik koreateto
- (3) Kompleks propriyoseptif uyarı
 - a. Yeme epilepsisi

II. Görsel uyarı

- (1) Basit görsel uyarı
 - a. Fotosensitif epilepsiler
 - b. Patern-duyarlı epilepsiler
 - c. Fiksasyon-off (fiksasyon olmamasına) duyarlı epilepsiler
 - d. Skotojenik epilepsiler
 - e. Kendiliğinden tetiklenen fotosensitif epilepsiler
 - f. Kendiliğinden tetiklenen patern-duyarlı epilepsiler

- (2) Kompleks görsel uyaran ve dil işleme

- a. Okuma epilepsisi
- b. Grafojenik epilepsi

III. Odituar vestibüler ve olfaktör uyaran

- a. Saf seslerle veya kelimelerle uyarılan nöbetler
- b. Müzikojenik epilepsi (ve şarkı söyleme epilepsisi)
- c. Olfaktörhinansefalik epilepsi
- d. Tadlarla tetiklenen yeme epilepsisi
- e. Vestibüler ve odituar uyaranla tetiklenen nöbetler

IV. Yüksek-bilişsel işlemlerle uyarılan (kognitif, duysal, karar-verme işleri, ve diğer kompleks uyaranlar)

- a. Düşünme (noojenik) epilepsisi
- b. Refleks karar-verme epilepsisi
- c. Aritmetik (matematik) epilepsisi
- d. Duyusal epilepsiler
- e. Startle (irkilme) epilepsi

Cevap

Cevap, klinik ve EEG bulgularından, sadece EEG veya yüzey EEG’de görünür elektriksel değişiklikler olmadan sadece klinik belirtilerden oluşabilir. Cevap uyarımla ilişkili beyin bölgesine sınırlı olabilir gibi daha yaygın olabilir veya hızla yayılabilir. Kişiler-arası aynı uyarana cevap genellikle değişkendir. İndüklenen nöbetler tipik veya atipik absanslar, myoklonik sıçramalar ve jeneralize tonik/tonik-klonik gibi jeneralize olabilir veya vizüel, motor veya duysal gibi fokal olabilir. Jeneralize tonik-klonik nöbetler ya primer jeneralizedir veya basit veya kompleks parsiyel nöbetten sekonder jeneralizedir veya absans veya myoklonik sıçrama kümelerini takip edebilir. Myoklonik sıçramalar

uyaranla oluşturulan nöbetlerin en sık olanıdır. Ekstremitelerde, göğüste gözlenebilir veya çene kasları (okuma epilepsisinde), göz kapakları (göz kapağı myoklonili absans) gibi spesifik kas gruplarına lokalize olabilir.

Kaynakça

- Beaumanoir A, Gastaut H, Naquet R. *Reflex Seizures and Reflex Epilepsies*. Geneve: Editions Medecine et Hygiene; 1989.
- Wieser HG. Seizure induction in reflex seizures and reflex epilepsy. *Adv Neurol* 1998;75:69-85.
- Zifkin BG. *Reflex Epilepsies and Reflex Seizures*. New York: Lippincot-Raven; 1998.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Refleks epilepsilerin tanımını ve sınıflamasını bilmek

Fotosensitif ve lisan ile uyarılan nöbetler ve epilepsiler

Simeran Sharma, Mark Stevenson ve Michalis Koutroumanidis
Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR
Uzm. Dr. Esra DALOĞLU

Fotosensitif epilepsiler

Tanım

‘Fotosensitif epilepsi’ geniş bir terimdir, görsel uyarıyla tetiklenen tüm tipteki epilepsileri içerir, özel bir epileptik sendroma karşılık gelmez. Yani, idiopatik jeneralize epilepsi sendromlu hastalarda veya Lafora hastalığı gibi semptomatik epilepsi hastalarında fotik stimülasyonla oluşan nöbetler olabilir. İnsanlarda fotosensitivite oksipital loblarda oluşur ve bu sebeble reyonel (oksipital) epilepsidir.

Laboratuvar (EEG) ve klinik fotosensitivite

EEG kayıtlama sırasında fotosensitivite çalışmak için yanıp sönen ışıklar (intermittan fotik stimülasyon) rutin olarak kullanılır. Fotik uyarana verilen yanıtların en hafif formunda posterior anormallikleri (sıklıkla yanıp sönmeye zaman-sal-bağı oksipital dikenler veya küçük dikenlerle karışık yavaş dalgalar) bulunmaktadır. Değişken şekilde öne yayılabilir veya tüm serebrumu kaplayınca jeneralize fotoparoksizmal cevap (JFPC veya İngilizce kısaltması GPPR) olarak görülebilir. GPPR’ler yüksek oranda (%90-95) klinik olarak belirgin epileptik bozukluklarla ilişkilidir (Harding and Jeavons, 1994). GPPR’leri uyarmada genellikle 18-20 Hz’lik yanıp sönmeler en etkili olanlardır.

Prevalans

Fotosensitif epilepsi toplumun 1/4000’ünü (Epileptik nöbetli hastaların %5’i) etkiler, üçte ikisi kadının (video-oyununun uyardığı nöbetler erkeklerde daha sıktır) ve başlangıç 12-13 yaşlarında pik yapar (Harding and Jeavons, 1994). GPPR ve nöbetli hastaların %42’sinde tek başına fotikle uyarılan nöbetler (saf fotosensitif epilepsi), %40’ında spon-

tan ve fotikle uyarılan nöbetler, kalan %18’inde ise sadece spontan nöbetler vardır. Büyük Britanya’da yeni başlangıçlı nöbeti olan ve fotosensitivitesi kesin olan olguların yıllık insidansı ortalama 100 000’de 1.1’dir (7-19 yaş grubunda 100 000’de 5.7). Bu; tüm yaş gruplarında nöbet ile gelen hastaların %2’sinde, 7-19 yaş aralığında nöbet ile gelen hastaların %10’unda fotosensitivite olduğu anlamına gelir (Quirk *et al.*, 1995).

Presipitan Faktörler

Presipitan faktörler içinde; televizyon izlenmesi, video oyunları, bilgisayarların ekran/görüntü üniteleri, diskotekler, ağaçların arasından görünen veya suyun yüzeyinden yansıyan gibi doğal yanıp sönen ışıklar bulunmaktadır. Uyku deprivasyonu fotosensitiviteye eğilimi artırır.

Saf Fotosensitif Epilepsi

Her zaman fotikle uyarılan nöbetlerdir, spontan, provoke edilmeden olan nöbetlerle birlikte değildir. Jeneralize tonik-klonik nöbetler (%87), absanslardan (%6), parsiyel nöbetlerden (%2.5) veya myoklonik nöbetlerden (%1.5) daha sık olarak bildirilir. Ancak ışıkla uyarılan hafif myoklonik sıçramalar veya absanslar dikkatten kaçabilir, genellikle video-EEG sırasında keşfedilir. İstirahat EEG’si genellikle normaldir (hastaların her beşinden birinde göz kapamayı takiben oluşan deşarjları saymazsak), nöbetler genellikle sık değildir ve prognoz sıklıkla mükemmeldir. Presipitan faktörlerden kaçınma tek etkili/gerekli tedavi olabilir.

Fotosensitivite ve epilepsi sendromları

Spontan nöbeti olan ve EEG’de fotosensitivitesi olan hastaların dörtte birinde idiopatik jeneralize epilepsi vardır. Fotosensitiviteyle ilişkili ana sendromlar şunlardır:

İdiopatik fotosensitif oksipital nöbetler (IFON) ve epilepsiler (IFOE)

Tanımlayıcı semptom, sıklıkla televizyon, bilgisayar ekranı veya video oyunları gibi oynak ışıklarla ortaya çıkan oksipital lob semptomlu nöbetlerdir. Elementer vizüel halüsinasyonlar ya tek başına baskındır veya anterior yayılım ve sekonder jeneralize konvülsiyona bağlı olarak diğer kliniklere progrese olur. Spontan oksipital ve diğer tip jeneralize nöbetler daha az saf formlarda birlikte ortaya çıkabilir.

Vizüel indüklenen oksipital nöbetler, fotik ve diğer vizüel uyarılarla provoke olan nöbetlerin küçük bir kısmını temsil ettiği düşünülmektedir. Fakat prevalans bugün için tahmin edilenden yüksek olabilir; örneğin, provoke nöbet tipi (ünlü “Pocket Monsters/Pokemon” olayı sebebiyle) bilinen 88 çocuğun 49’unda (%56) fokal nöbet vardı (Takada et al. 1999).

Tedavi

Saf fotosensitif epilepsili hastaların provokatif uyarıdan korunması ve kaçınması etkili olabilir. Hastalar, TV seyredirken TV ekranının köşegen uzunluğunun 4-5 katı olarak hesaplanan maksimum rahat seyretme mesafesini korumalı, oda iyi aydınlatılmış olmalı ekrana yakın masa lambası

bulunmalı, uzaktan kumanda kullanmalı ve özellikle uykusuzluk ve yorgunluk varsa uzun süre TV seyretmemelidirler. Polaroid güneş gözlükleri parıldayan/yanıp sönen ışıklardan koruyabilir. Monookuler oklüzyon ani parıldayan ışıklara karşı koruyabilir. “Şartlandırma” tedavisi başarılı olabilir.

İlaç tedavisinin gerekli olduğuna inanılıyorsa sodyum valproat ilk seçenektir, levetirasetam da etkili olabilir.

Kaynakça

- Guerrini R, Dravet C, Genton P, et al. Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy. *Epilepsia* 1995;36:883–91.
- Harding GFA, Jeavons PM. *Photosensitive Epilepsy*. London: MacKeith Press; 1994.
- Panayiotopoulos CP. Fixation-off, scotosensitive, and other visual-related epilepsies. *Adv Neurol* 1998;75:139–57.
- Quirk JA, Fish DR, Smith SJ, et al. First seizures associated with playing electronic screen games: a communitybased study in Great Britain. *Ann Neurol* 1995;37:733–7.
- Takada H, Aso K, Watanabe K, et al. Epileptic seizures induced by animated cartoon, ‘Pocket Monster’. *Epilepsia* 1999;40:97–1002.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Refleks epilepsilerin tanımını, prevalansını, presipitan faktörlerini, klasifikasyonunu, klinik bulgularını, tanısını ve tedavisini bilmek

Odyojenik Epilepsiler

Nicholas Moran
Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR
Uzm. Dr. Esra DALOĞLU

Odyojenik epilepsiler (OE) refleks epilepsilerin garip bir kategorisidir. Refleks epilepsilerde, nöbetler genellikle eksternal uyaranla veya, daha az sıklıkta, internal zihinsel süreçle provoke edilir. Refleks epilepsilerde nöbet tipleri değişkendir ve spontan nöbetlerden farklı değildir. Bu nedenle refleks epilepsiler tetikleyen uyarana göre sınıflandırılırlar, örn. Fotosensitif (yukarıya bakınız), somatosensoriyel (örn. Dokunma), odyojenik (ses), düşünme, praksi (belli hareketler), okuma (yukarıya bakınız), düşünme (örn. Mental aritmetik), yeme, sıcak su. Uyaran basit elementer (örn. Parıldayan ışık veya ton) veya nispeten ayrıntılı özel bir paternin olduğu kompleks (örn. Belli melodi veya belli bir tipte müzik) olabilir. Özellikle kompleks refleks epilepsilerde uyaran başlangıcıyla nöbet başlangıcı (latans) arasında zaman aralığı olabilir. Buna ilaveten, bazı olgular-da uyaran beklentisiyle nöbet provoke olabilir.

OE, klinisyenlerin nadiren karşılaştığı bir epilepsi türü olmasına rağmen, epilepsi ve antiepileptik mekanizmalarına ışık tutan bazı OE hayvan modelleri olması nedeniyle teorik açıdan önemlidir. Ancak, bu hayvan modellerinin önbeyinden bağımsız olduğunun ve insanlardaki durumun analoğu olmadığını da takdir edilmesi gereklidir.

Kesin konuşmak gerekirse refleks epilepsiler sadece uyaranla provoke edildilerse doğru bir şekilde tanıları konulabilir. Ancak, sıklıkla, bireyde spontan ve refleks epilepsilerin karışımı olabilir. Bu durumda refleks epilepsi yoktur fakat refleks nöbet, nöbet tipi olarak kaydedilir.

İnsan OE'lerin 3 kategorisi vardır: ürkme (startle), müzikojenik, psofojenik. Psofojenik (otojenik olarak da bilinir) epilepside uyaran basit sestir, örn. Polis sireni, ürkmeden bağımsızdır. Psofojenik epilepsi insanlarda nadiren bildirilmektedir ve burada tartışılmamaktadır. Ürkme ve müzikojenik epilepsiler aşağıda tartışılmıştır

Startle Epilepsi (Ürkme epilepsisi)

En sık tetikleyici ani, beklenmedik, sıklıkla ses olan duysal uyandır. Dikkat edilmesi gereken önemli nokta ani nöbet tetikleyicisinin ürkme cevabı sonucu olan propriyoseptif sinyal seti olduğudur, örn. Uyarı normal fizyolojik ürkme cevabı doğurur, fakat bu motor cevaptan afferent dönüş nöbeti tetikler.

Startle epilepsi/nöbetler sıklıkla semptomatiktir ve perinatal beyin hasarı, Lennox-Gastaut sendromu, Down sendromu, Sturge-Weber sendromu veya Tay-Sachs hastalığı gibi durumlarla ilişkilidir. Ancak, nadiren nörolojik durum ilişkisi olmadan da görülebilirler.

Genellikle startle nöbetler toniktir; daha az sıklıkta atonik veya kompleks parsiyeldir.

Müzikojenik Epilepsi

Kompleks refleks epilepsiye bir örnektir. Nöbetler müzikle (genellikle dinleyince, fakat müzik aleti çalınca veya müziği düşününce hayal edince de) tetiklenir. Müzikojenik epilepsi/nöbetler nadirdir. Müzikojenik nöbetli bireylerin yaklaşık yarısında spontan nöbetler de vardır. Müzikal kişilerde fazlasıyla tariflenmektedir. Tipik olarak nöbet tipi sağ veya sol temporal lob odaklı kompleks parsiyeldir ve semiyoloji belirgin otonomik özellikler içerir. Sıklıkla uyarı ve nöbet başlangıcı arasında gecikme vardır.

Nöbet provokasyonundan sorumlu olan müziğin elemental özelliği (ritim, tını gibi) tanınıp kanıtlanabilmiş değildir. Bazı olgularda, yalnızca tek bir tını tetikleyici iken bazılarında müzik sınıflarıdır (özellikle affektif, örn. Melankolik parçalar). Müziğe affektif yanıtın en önemli kanıtlayıcı özelliğın olabileceğine dair bulgular bulunmaktadır.

Seçilmiş olgularda rezektif cerrahi başarılı olabilir.

Odyojenik Epilepsiyle Karıştırılabilecek Durumlar

Katapleksi narkolepsinin kardinal özelliklerinden birisidir. Kataplekside değişken derecelerde kas tonus kaybı vardır. En hafif formunda çenede ve/veya başta düşme olabilir veya tüm vücutta kas tonus kaybı olabilir. Bu tür ataklar genellikle kuvvetli duygularla tetiklenir, örn. Heyecan, keyiflenme, kızgınlık, şaşkınlık veya yorgunluk.

Tullio'nun fenomeni: Osilopsi (görme alanı titriyor gibi görünür) yapan sese karşı vestibüler hipersensitivite, yüksek eksternal seslere veya kişinin kendi sesine cevaben oluşan dengesizlik ve vertigo. Sebepler; superior semisirküler kanalın tavanının kemik yapısının açılması, perilemf fistülü, Meniere sendromu, vestibülofibrosis, Lyme hastalığı.

Hiperekspleksi aşırı ürkme cevabı ile karakterize bir durumdur. Genellikle herediterdir. Aşırı ürkme cevabı akiz durumlarda da olabilir: örn Stiff Person Sendromunda. Devamında nöbete benzer tekrarlayıcı sıçramalar olabilir.

Coffin Lowry Sendromu: X kromozomu ilişkili, iskelet anomalileri ve öğrenme güçlüğü ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Bazı hastalar, ses de dahil, beklenmeyen uyaranla provoke olan tüm vücutta tonus kaybı gösterirler. Olayların tabiatı belli değildir.

Kemirgenlerde (Rodentlerde) odyojenik epilepsi modelleri

İnsanlardaki epileptik nöbetlerin tersine, kemirgenlerdeki OE'ler orta beyindeki odituar işleme

yarayan yapı olan inferior kollikulustan başlar. Fare ve sıçan türlerinin çoğu odyojenik nöbete(ON) yatkındır. Dirençli türler postnatal gelişimin kritik bir zamanında akustik travmaya maruz kalarak ON'e yatkın hale gelirler, bunun dışında nörolojik olarak tamamen normallerdir. Tersine genetik yatkın olanlarda ön hazırlığa ihtiyaç yoktur ve ON çok erken, 3 haftalıkken bile başlayabilir.

Okunması Tavsiye Edilenler

- Aguglia U, Tinuper P, Gastaut H. Startle-induced epileptic seizures. *Epilepsia* 1984;25:712–20.
- Gastaut H, Tassinari CA. Triggering mechanisms in epilepsy. The electroclinical point of view. *Epilepsia* 1966;7:85–138.
- Manford MR, Fish DR, Shorvon SD. Startle provoked epileptic seizures: features in 19 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:151–6.
- Pittau F, Tinuper P, Bisulli F, et al. Videopolygraphic and functional MRI study of musicogenic epilepsy. A case report and literature review. *Epilepsy Behav* 2008;13: 685–92.
- Ross KC, Coleman JR. Developmental and genetic audiogenic seizure models: behavior and biological substrates. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:639–53.
- Zagury S, Maury JA, Jomini-Jalanti RM. Partial sensitive epilepsy triggered by a pure sound. A case report. In Beaumanoir A, Gastaut H, Naquet R, eds. *Reflex Seizures and Reflex Epilepsies*, pp. 251–4. Geneva: Editions Medecine et Hygiene; 1989.
- Zifkin BG, Zatorre RJ. Musicogenic epilepsy. In Zifkin BG, Andermann F, Beaumanoir A, Rowan AJ, eds. *Reflex Epilepsies and Reflex Seizures: Advances in Neurology*, vol. 75, pp. 273–81. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Odyojenik epilepsilerin tanımını, prevalansını, presipitan faktörlerini, klasifikasyonunu, klinik bulgularını, tanısını, ayırıcı tanısını ve tedavisini bilmek

Okuma Epilepsisi

Michalis Koutroumanidis
Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR
Uzm. Dr. Esra DALOĞLU

Tanım

Okuma veya lisanla-uyarılan epilepsi, etkilenen hastaların tüm veya neredeyse tüm nöbetlerinin okumayla veya diğer dil aktiviteleriyle presipite olduğu kompleks refleks epilepsilerin bir formudur. Hastaların büyük çoğunluğunda nöbetler myokloniktir ve çeneyi etkiler, bazı olgularda üst ekstremitelere ilerler, fakat bazısında sadece fokaldir ve kendisini aleksi veya disleksi olarak gösterir. Sadece bir tane okumayla-uyarılan absans nöbet olgu sunumu vardır.

Prevalans

Okuma veya lisanla-uyarılan epilepsiler nadirdir. Literatürde 150'den az hasta bildirilmiştir. Bunların arasında fokal nöbetli sadece 5 hasta vardır.

İktal semiyoloji

Okuma epilepsisi idiyopatik refleks epilepsilerin farklı bir formudur. Klinik bulgular sessiz veya yüksek sesle okumayla ortaya çıkar; ve temel olarak çiğneme, oral ile perioral kaslarına sınırlı olan kısa myoklonik sıçramalarından oluşur. Bunlar

şaklatma hissi olarak tariflenir ve özellikle yüksek sesle okumaya başladıktan dakikalar-saatler sonra meydana çıkar. Bilinç bozulmaz ancak hastalar okumaya devam ettikçe çene sıçramaları daha da şiddetlenir, göğüs ve ekstremiteler kaslarına yayılır veya jeneralize tonik klonik nöbet gelişmeden önce farklı nöbet klinikleri gelişir. Fokal formda, hastalarda farklı derecelerde disfaziyle birlikte uzamış aleksi görülür.

Tedavi

Pratikte uyarandan kaçınmak zor olabilir. Ancak, nöbetler klonazepam veya sodyum valproatla genellikle iyi kontrol edilir.

Kaynakça

Koutroumanidis M, Koepp MJ, Richardson MP, *et al.* The variants of reading epilepsy. A clinical and video-EEG study of 17 patients with reading-induced seizures. *Brain* 1998;121:1409-27.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Okuma epilepsisinin tanımını, prevalansını, presipitan faktörlerini, klasifikasyonunu, klinik bulgularını, tanısını ve tedavisini bilmek.

Status epileptikus: sınıflama ve patofizyoloji

Matthew Walker

Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR

Uzm. Dr. Esra DALOĞLU

Giriş

Nöbetler, çoğu zaman kendi kendini sınırlar, fakat bazı durumlarda devam ederek status epileptikusa neden olurlar. Status epileptikusun ilk tanımları tonik-klonik nöbetlerle sınırlıydı, fakat 1962'deki Marseilles Kolokyumunda status epileptikus tekrardan tanımlanmış ve formundan ziyade nöbetin sebat etmesine bağlanmıştır. Tanım “yeterince uzamış veya kısa aralıklarla tekrarlayan, böylece değişmeyen ve sürekli epileptik durumu oluşturan epileptik nöbetlerle karakterize bir durumdur”. Bu tanım tartışmalı iki durumu sunmaktadır; ilki “kalıcı” olmadan önce nöbetin süresi, ikincisi status epileptikusun konseptinin “değişmeyen” olması. Her ne kadar bir nöbetin veya nöbet dizisinin status epileptikus olarak sınıflandırılabilmesi için ne kadar süreyle devam etmesi gerektiği keyfi olsa da çoğu 30 dakika sınırını kabul eder. Ancak tedavi daha erken bir zamanda başlanmalıdır ki ‘dirençli’ status epileptikus gelişimi engellensin (96. Konuya bkz: “Status epileptikus: tanı ve tedavi) Daha önemlisi, kolayca anlaşılacağı gibi status epileptikus kesinlikle değişkenlik göstermeyen bir durum değildir; belki farklı fizyolojik ve farmakolojik evrelerin olduğu bir durum olarak düşünülmeli en iyisi olacaktır.

Epidemiyoloji

Status Epileptikus, çalışılan topluma göre değişmekle birlikte, insidansı yılda 100 binde 10 ila 60 olan oldukça sık görülen bir durumdur (sosyoekonomik alt yapısı fakir olanlarda insidans daha yüksektir). Status epileptikus gözlenen olgularının yarısından fazlasının geçmişinde epilepsi

yoktur ve altta yatan sebebin açığa çıkartılması oldukça önemlidir.

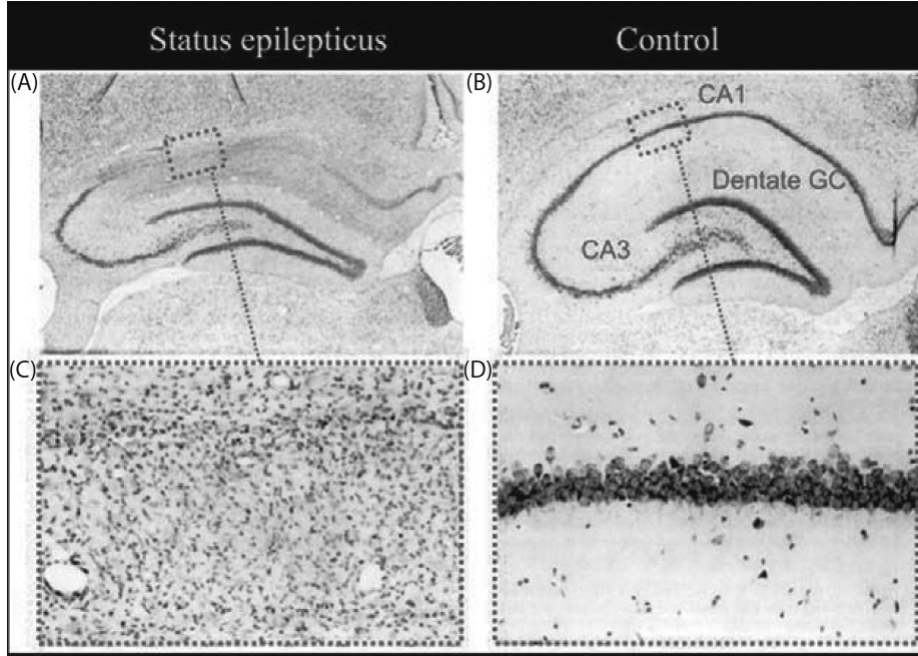
Çocuklarda ateşli enfeksiyonlar status epileptikus için en sık neden iken erişkinlerde serebrovasküler olaylar, hipoksi, metabolik nedenler ve alkol ana akut sebeplerdir. Epilepsili kişilerde, status epileptikus, sıklıkla ilaç kesilmesiyle presipite olur ve kesilen ilacın tekrar başlanmasıyla da epizod hızla çözülür. Kişilerin %10'unda status epileptikus rekürrendir, bu durum ilerleyen dönemde status epileptikus epizodlarının olmasını önlemek için elimizde protokolün olması ihtiyacını vurgulamaktadır. Status epileptikusun prognozu etiyolojiyle ilişkilidir; ancak inme gibi belli durumların status epileptikusla birlikte olması halinde prognozları daha kötüdür. Status epileptikus mortalitesi %10-20'dir ve yaşlılarda daha yüksektir. Eğer kişiler ilk-basamak tedaviye dirençlilerse, mortalite yaklaşık %50'ye çıkar. Status epileptikusla atlatan insanlarda kalıcı nörolojik veya kognitif hasar olabilir. Hatta akut semptomatik status epileptikus %40'ın üzerinde kronik epilepsi gelişimiyle sonuçlanır.

Sınıflama

Status epileptikusun erken dönemde sınıflamaları nöbet tipine göre (örn. Basit parsiyel status epileptikus, kompleks parsiyel status epileptikus, vs) olmuştur. Ancak bu yavaş dalga uykusunda elektiriksel status epileptikus gibi pek çok diğer status epileptikus formlarını içermemiştir. Daha yakın zamanda başlangıç yaşına göre sınıflama önerilmiştir. (Kutu 95.1)

Basamaklı fenomen olarak status epileptikus

Status epileptikus EEG bulgularına, progresif sistemik fizyolojik bozulmaya, progresif nöronal



Şekil 95.1 Status epileptikusta nöronal hasar. Sistemik bozulma olmadan 3 saatlik status epileptikus hipokampusta belirgin nöronal hasar oluşturur.(A) ve özellikle CA1 bölgesinde (C), mikrogial reaksiyon gözlenir. Kontroller (B, D) karşılaştırma amaçlı konulmuştur.

Okunması Tavsiye Edilenler

- Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006;5(3):246–56.
- Meldrum BS. Concept of activity-induced cell death in epilepsy: historical and contemporary perspectives. *Prog Brain Res* 2002;135:3–11.
- Walker MC, Shorvon SD. Emergency treatment of seizures and status epilepticus. In Shorvon SD, Perucca E, Engel J, eds. *Treatment of Epilepsy*. 3rd edn. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Status epileptikus spektrum ve epidemiyolojisinin anlaşılması
- (2) Status epileptikus mekanizmasını ve etiyolojisini tanımak
- (3) Status epileptikusun zamanla değiştiğini anlamak

Status epileptikus: tanı ve tedavi

Matthew Walker
Prof. Dr. Nida Fatma TAŞCILAR
Uzm. Dr. Esra DALOĞLU

Tanı

Her ne kadar status epileptikus tanısı kolay olsa da refrakter status epileptikus olarak refere edilen hastaların neredeyse yarısında status epileptikus değil psödostatus epileptikus (psikojenik epileptik olmayan nöbet) bulunmaktadır. Psikojenik ataklar (disosiyatif nöbetler) semiyolojileriyle (örneğin kötü koordine dövünme, geriye bükülme, gözlerin kapalı tutulması, baş sallama), klinik bulgularıyla (reaktif pupiller, fleksör plantar cevap) ve gerekliyse EEG ile ayırt edilirler. Serum prolaktininin pek çok durumda yükselebileceği ve uzun nöbet aktivitesinde normale döneceği için hiçbir rolü yoktur.

Tersine, non-konvülf status epileptikusun tanısı zordur. Nöbet devam ettikçe, klinik bulgular daha da sinsileşir, hatta örneğin absans status epileptikuslu hastalar “garip hissetmekten” yakınır, kompleks parsiyel status epileptikus olan hastalarda kişilikte değişimle, değişken derecelerde konfüzyonla veya belirgin uzamış (>20 dakika) postiktal dönemle kendini gösterebilir. YBÜ’deki daha önce epilepsi veya nöbet öyküsü olmayan komalı hastaların %8 kadarında olasılıkla non-konvülf status epileptikus bulunmaktadır. Bir kişinin non-konvülf status epileptikusta olduğunun ipuçları pupil büyüklüğünde fluktuasyon, nistagmus, stereotipik motor gösterimleri içerir, fakat hemen her zaman EEG tanının doğruluğunu veya yanlışlığını ispatlamak için gereklidir. EEG’yle bile tanı kolay olmayabilir. Non-konvülf status epileptikus tanısında EEG kriterleri aşağıdakilerden en az 1’ini içermelidir:

- (1) Şüphesiz elektrografik nöbet aktivitesi
- (2) Periyodik epileptiform deşarjlar veya klinik nöbet aktivitesi ile ritmik deşarjlar

(3) Ritmik deşarj ile birlikte tedaviye klinik veya elektrografik cevap

Tedavinin altında yatan ilkeler

Önceki bölümde tartışıldığı gibi, status epileptikus basamaklı bir fenomendir ve status epileptikus tedavisinin kritik yönlerinden biri basamaklı şekilde tedavi etmektir. Status epileptikus ön hazırlık fazı (nöbet frekansı artarken ara düzelmeler azalır), dirençli status epileptikus (30 dakika süreyle devamlı nöbet aktivitesi), geç basamaklar (ilk basamak tedavilere direnç, 1 saatten uzun süren devamlı nöbet aktivitesi). Tedaviyi yönlendiren başka bir ilke ise akut kullanılan antiepileptik ilaçların farmakokinetikleridir. Akut verildiğinde antiepileptiklerin konsantrasyon –zaman eğrilerinde hızlı tekrar-dağılım fazı (bu sırada ilaç kandanda yağ/kasa dağılır) ve daha yavaş eliminasyon fazı olur. Yağda çözünen ilaçlarda, tekrar-dağılım fazı baskın olabilir ve böylelikle aşık yarım-ömrü belirleyebilir. Ancak tekrarlayan boluslarla, periferik kompartman doyunlaşır, böylece tekrar-dağılım fazı kaybolur, bu durumda daha yüksek tepe konsantrasyonlarına ve daha yavaş aşık yarım-ömrüye yol (eliminasyon yarım-ömrüne bağlı) açar. Diazepamın 30 dakikadan daha kısa tekrar-dağılım yarım ömrü vardır ve eliminasyon yarım ömrü 30 saatin üzerindedir. Bundan dolayı akut verildiğinde diazepamın aşık yarım-ömrü 30 dakikadır fakat tekrarlayan boluslar daha yüksek tepe değerlere ve sonunda 30 saate uzayan aşık yarım-ömrüye sebep olur. Böylece tekrarlayan boluslar progresif olarak daha büyük sedasyonlara, potansiyel hipotansiyon ve kardiopulmoner arrestle sonuçlanabilen daha uzun etkiye yol açar. Sonuçta EEG, doğal seyri minimal bulgu veya hiç klinik bulgu olmayan status epileptikusun tüm formlarının monitorizasyonu için gereklidir.

Kadınlarda epilepsi yönetimi

Gonzalo Alarco'n
Prof. Dr. Nida Fatma TAŞCILAR
Uzm. Dr. Esra DALOĞLU

Kadınlarda epilepsininin yönetiminde üremedeki rolleriyle ilişkili olarak pek çok özel sorun vardır, ki bu da epilepsili hastaların yaklaşık yarısını potansiyel olarak etkilemektedir. Hamilelikte en sık nörolojik problem maternal epilepsidir ve hamileliklerin binde 3-4'ünü etkiler. Antiepileptik ilaç tedavisi olasılıkla uzun dönem gerektiği için epilepsili çocuk doğurabilecek yaştaki tüm kadınlarda hamilelik olasılığı düşünülmelidir. Aşağıda epilepsili kadınları ilgilendirebilecek özel durumlar bulunmaktadır:

- hormonal kontraseptiflerle AEİ'ların etkileşimi
- epilepsili kadınlarda korunma yöntemleri
- antiepileptik ilaçlarla indüklenen teratojenite
- hamilelik sırasındaki incelemeler
- hiperemesis
- nöbetlerin fetüse etkileri
- hamileliğin nöbetlere etkileri
- hamilelikte ilk krizin (nöbetin) yönetimi
- hamilelikte psödonöbetler
- doğum anında epilepsi: anneye ve bebeğe etkileri
- bebekte K vitamini kullanımı
- epilepsili kadınların emzirmesi
- post-partum annede epilepsi
- herediter riskler
- danışmanlık
- katamenial epilepsi
- epilepsili kadınlarda menapoz ve kemik dansitesi

Bu meselelerin yönetiminin ayrıntılı tartışılması, ki bu konuda literatürde mükemmel derlemeler vardır, bu kitabın kapsamı dışındadır. Aşağıdakileri önermek isterim:

- O'Brien MD, Guillebaud J. Contraception for women taking antiepileptic drugs. J Fam Plann Reprod Health Care 2010;36(4): 239-42.
- O'Brien MD, Gilmour-White SK. Management of epilepsy in women. Postgrad Med J 2005;81:278-285.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Epilepsili kadınlarda kabul edilebilir kontraseptif yöntemlerinin ve bunların antiepileptik ilaçlarla etkileşimlerinin farkında olmak
- (2) Hamilelikte antiepileptik ilaç almakla ilişkili teratojenik etkilerin riskleri bilmek
- (3) Hamilelik sırasında istenebilecek incelemeleri sıralamak
- (4) Epilepsili hastalarda hiperemesis yönetimini bilmek
- (5) Annenin nöbetlerinin bebeğe etkilerini bilmek
- (6) Hamileliğin nöbetlere etkisini bilmek
- (7) Hamilelikteki ilk nöbetin yönetimini yapmak
- (8) Doğum anında nöbetin anne ve bebekteki etkilerini bilmek
- (9) Epileptik kadınların yenidoğan bebeklerinde K vitamini kullanım endikasyon ve prensiplerini bilmek
- (10) Antiepileptik ilaçların emzirme üzerindeki etkisini bilmek
- (11) Epilepsili ebeveyni olan yenidoğanlarda güvenlik sorunlarının farkında olmak
- (12) Epilepsili hastaların çocuklarında epilepsinin herediter olma risklerini bilmek ve tartışabilmek

Katamenial nöbetler

Nandini Mullatti

Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR

Uzm. Dr. Esra DALOĞLU

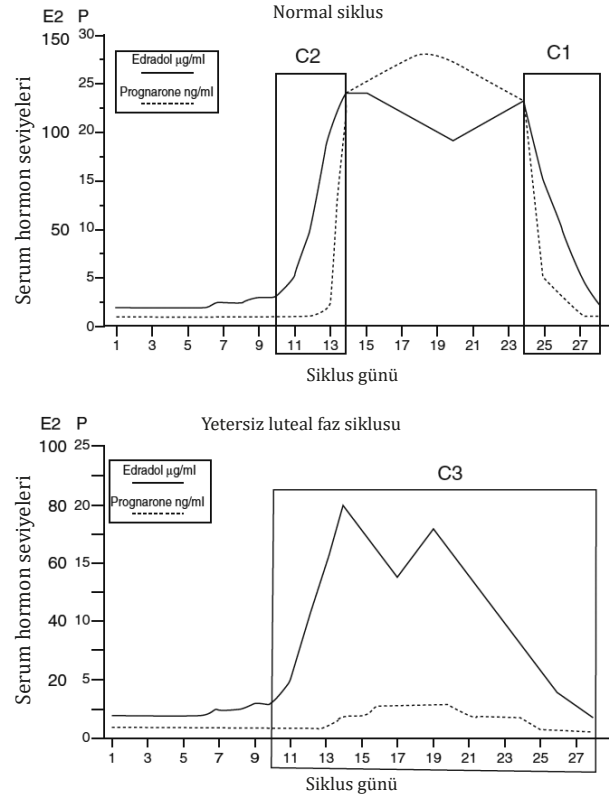
Katamenial nöbetler menstrüel siklusun hormonal fluktuasyonlarıyla birlikte epileptik nöbetlerin şiddetlenmesidir. En uygun tanım nöbet frekansının bazalın 2 katına çıkması olacaktır.

Tipik menstrüel siklus 28-gündür. Siklusun başlangıcında menstrüasyon, östrojen ve progesteron seviyelerinde düşüşle başlar. Ovulasyonla östrojen ve progesteron seviyeleri tekrar yükselir, fakat östrojen progesterondan daha fazla yükselir, ki bu östrojen/progesteron oranında artışla sonlanır. Menstrüasyondan hemen önce benzer olaylar oluşur (Şekil 98.1).

Östrojen hormonunun prokonvülzan olduğu gösterilmiştir. γ -aminobütirik asit (GABA)'yı inhibe eder, glutaminerjik transmisyonu potansiyalize eder, nöronal metabolizmayı ve deşarj hızlarını artırır. Östrojenler hem deneysel hem de klinik nöbet kindlingi destekler. (Herzog et al., 1997). Progesteronlarınsa antikonvülzan özellikleri vardır, metabolitlerinin GABA-klorid kanalları üzerine barbitürat benzeri etkileri vardır. Hatta, progesteron nöronal metabolizmayı ve deşarj hızlarını azalır; ateşlemeyi, epileptiform deşarjları ve deneysel olduğu kadar klinik nöbetleri baskılar.

Nöbetlerin katamenial şiddetlenmesi menstrüel siklusun 3 fazında olur (Şekil 98.1):

- Perimenstrüel fazda (C1) progesteronun anti-nöbet etkisinin azalmasına bağlı nöbet geliştiği düşünülmektedir, premenstrüel sıvı retansiyonuna bağlı olarak dilüsyon ve antiepileptik ilaç (AEİ) düzeyleri düşer. Ek olarak hem AEİ'lar hem de östrojen/progesteron aynı hepatik mikrozomal sistemlerden metabolize olduğu için, bu hormonların seviyesinin azalması daha fazla AEİ'nın metabolize olmasına yol açabilir.
- Siklus-ortası (C2 paterni) şiddetlenmenin östrojenin preovulatar artışına progesteron artışının eşlik etmemesi sonucunda östrojen/



Şekil 98.1 Katamenial epilepsinin önerilen üç paterni: normal sikluslarda perimenstrüel (C1), ve periovulatar (C2) şiddetlenmeler ve yetersiz luteal-faz sikluslarında siklusun tüm ikinci yarısında (C3) şiddetlenme.

progesteron oranının yükselmesi

- C3 fazda siklusun ikinci yarısında östrojen seviyeleri yüksek progesteron seviyeleri düşüktür, bu da siklusun ikinci yarısında nöbet artışını kolaylaştırır.

Yönetimi

Menstrüasyonu ve nöbetleri bir takvime işaretlemek kümelenme paternini saptamak için önemlidir. Eğer katamenial şiddetlenme saptanırsa, tedavi paterne göre yapılır.

- Perimenstrüel şiddetlenmelerde tedavi seçenekleri AEİ dozunun hafif arttırılmasını veya

tercihen, perimenstrüel süreç boyunca geceleri 10 mg klobazam eklenmesini içerir. Ayrıca günde üç kez 250 mg asetazolamid de hafif diüretik ve antinöbet etkilerinden dolayı yararlıdır.

- Perioovulator şiddetlenmede siklus ortası klobazam eklenmesi yararlıdır.
- Yetersiz luteal fazdan dolayı gelişen C3 paterninde; aralıklı perimenstrüel progesteron desteği veya menstrüel siklusun 10. Gününden 26. Gününe kadar sentetik progesteron eklenmesi önerilir. Kombine oral kontraseptif haplar (KOKH) da reçete edilebilir.

Kaynakça

Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(10):1082–8.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Katamenial epilepsinin tanımını, epidemiyolojisini, patofizyolojisini ve yönetimini bilmek

Çocuklarda epilepsi yönetimi

David Mc Cormick
Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR
Uzm. Dr. Esra DALOĞLU

Herhangi bir durumun yönetiminin en etkili başlangıç yolu doğru tanıdır, herhangi bir epilepsi yönetim şekline yönelmeden önce nöbet bozukluğunun tanısının doğrulanması zorunludur. İkinci olarak epilepsi tek bir hastalık değil pek çok hastalığı içeren büyük bir grup olması sebebiyle, önerilen yönetim tanı konulmuş nöbet bozukluğu tipine uygun olmalıdır. Tanının spesifikliği, örneğin sol temporal orijinli fokal başlangıçlı nöbet gibi sadece en basit sınıflamadan, spesifik nöbet sendrom tanısına kadar, mesela santrotemporal dikenli benign epilepsi (BECTS) veya juvenil myoklonik epilepsi (JME), değişir.

Çocuklarda epilepsi yönetiminin sadece uygun antiepileptik ilacı yazmaktan daha fazlası olduğunun hatırlanması önemlidir. Her nöbet tipi, mesela çok nadir veya hafif oluyorsa ve/veya BECTS gibi spontan olarak geçeceklerse antiepileptik ilaç tedavisi gerektirmez. Ancak çocuk ve ebeveynlerinin gereken şekilde eğitilmesi çocuklukta ve ergenlikte görülen tüm bayılma bozukluğu yönetilmesinde hayati öneme sahiptir. Bu, tanı konulmuş bayılma bozukluğunun seyri hakkında bilgilendirmeyi, alınması gereken uygun güvenlik önlemlerini, ilk-yardımları, acil nöbet müdahalesini, gerekecek olası yaşam tarzı değişikliklerini, eğitime bayılma bozukluğunun etkisini içerir. Bu konuların ele alınmaması ek stres doğurabilir, ki bu da ek nöbete yol açabilir, hastanın ve ailesinin güvenliğine ve yaşam kalitesine belirgin negatif etkisi olabilir.

Antiepileptik ilaç kullanıp kullanmamaya karar verilirken çocuğun nöbetinin bazı yönleri düşünülmelidir:

- Nöbetler ne kadar ciddi?
- Nöbetler ne kadar sıklıkta? (Frekans ne?)
- Bu nöbet bozukluğunun olası uzun-dönem sonucu ne?

- Çocuğun öğrenme ve davranışlarına nöbetlerin negatif yönde etkisi olacak mı?
- Reçete edilen antiepileptik ilaçların çocuğun öğrenmesine ve davranışlarına negatif yönde etkisi olacak mı?
- Nöbetler çocukta anlamlı güvenlik riski oluşturuyor mu?
- Anlamlı status epileptikus epizodu riski var mı?
- Nöbetler kontrol edilemezse epilepside beklenmedik ani ölüm (SUDEP) riski var mı?

Ulusal sağlık ve klinik Uzmanlık (NICE) “antiepileptik ilaçlarla (AEİ) tedaviyi genellikle ikinci epileptik nöbetten sonra önerir” (NICE, 2004). Bunun sebebi, bazı çocukların sadece tek bir nöbet geçireceği ve bir ikincisini hiçbir zaman geçirmeyeceğinden dolayıdır. Epilepsi kısaca “tekrarlayıcı nöbetler” şeklinde tanımlanabileceğinden ikinci veya daha fazla nöbetin oluştuğunda ancak durumun tanısı konulabilecektir. Fakat, bazı çocuklar ilk defa uzamış, ciddi status epileptikus epizoduyla veya tek bir nöbeti takiben altta yatan tanımlanmış EEG anormallliği veya beyinde yapısal değişikliklerle gelebilir, bu çocuklarda sürekli antiepileptik tedavi düşünülmelidir (NICE, 2004, bölüm 4.8.19)

İki veya daha fazla nöbeti olan çocuklarda nöbetlerin tabiatı düşünülmelidir. Önem açısından bakıldığında iki absans nöbetten veya BECTS içinde iki parsiyel nöbetten sonra tedavi gerekli olmayabilir, fakat iki jeneralize tonik-klonik nöbette durum farklıdır. İki jeneralize tonik-klonik nöbet olsa da, eğer aralarında belirgin zaman farkı ile oluştuysa, mesela 1 yıldan fazla, antiepileptik ilaçla nöbetleri baskılamamanın potansiyel karı ile, sık oluşmayacağı belli olan nöbetlerin potansiyel yan etkileri karşılaştırılmalıdır. Hastayla birlikte doktor kendilerine şu soruyu yöneltmelidir: “Önümüzdeki sene boyunca yeni bir nöbet olma olasılığı olmasa da her gün bu ilacı almaya değer

ve epilepsi tipi veya epilepsi sendromu tanısının doğru olması gereklidir. Nöbetin tedavi edilip edilmeyeceği kararında nöbet frekansı, ciddiye-ti ve ilacın olası ciddi yan etkileri dahil pek çok faktör dikkate alınmalıdır. Hangi antiepileptiğin seçileceği o nöbet tipindeki ve yaş grubundaki etkinliğinin kanıtlarına göre olmalı; ve mevcut kanıtlardan, ulusal önerilerden ve uzmanların deneyimlerinden oluşturulmuş kılavuzlara göre yönlendirilmelidir. Tedavi tek ilaç olarak başlan-malı, yavaş yavaş arttırılmalı, nöbet kontrolünü sağlayan en düşük dozda kalınmalıdır. İlk teda-evinin etkisiz olduğu kanıtlanırsa bu kesilmeli ve alternatif ajan başlanmalıdır, politerapiye sadece gerekli olduğunda geçilmelidir. İki yıl ve üzerinde nöbet kontrolü sağlanınca, ilaç kesimi düşünül-meli ve bu optimal zamanda basamaklı bir şekilde gerçekleştirilmelidir. Çocuk epilepsi kliniğinde hastanın düzenli kontrolü önemlidir, fakat genel-likle (az sayıda istisnalar dışında) antiepileptik ilaç kan düzeyi kontrolü gerekli değildir. Çocuk-luk çağı epilepsinin yönetim amacı minimal yan etkiyle nöbet kontrolünün sağlanarak çocuğun mevcut bayılma bozukluğuyla olabilecek en iyi yaşam kalitesine ulaşmasını mümkün kılmaktır.

Kaynakça

Marson AG, Al-Khanasi AM, *et al.* The SANAD trial of effectiveness of carbamazepine, gabapentin,

lamotrigine, oxcarbazepine or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9566):1000–15.

NICE Guidance. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. October 2004. www.guidance.nice.org.uk/CG20, section 4.8.18.

Parker AP, Agathonikou A, Robinson RO, Panayiotopoulos CP. Inappropriate use of carbamazepine and vigabatrin in typical absence seizures. *Dev Med Child Neurol* 1998;40(8):517–19.

Perucca E. NICE guidance on newer drugs for epilepsy in adults. *BMJ* 2004;328(7451):1273–4.

Sinha G. Drugs for kids: EU law mandates drug testing in children. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(2):84–5. www.setpeg.co.uk.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Çocuklardaki bayılma bozukluklarının yönetiminin pek çok alanı kapsadığını ve sadece ilaç reçete etmek olmadığını anlamak
- (2) Çocuklara antiepileptik ilaç başlayıp başlama-kararını oluşturan anahtar faktörleri anlamak
- (3) Çocuklarda antiepileptik ilaç reçete ederken yol gösteren; ilaç seçimini, rejimini, tedavinin süresini ve tedavinin kesilmesini içeren ana prensipleri anlamak
- (4) Antiepileptik ilaç kan seviyesinin monitörizasyonu ile ilişkili mevcut önerileri anlamak
- (5) Antiepileptik tedavi yönetimiyle ilişkili gelişmiş kılavuz ihtiyacının farkına varmak

Özel durumlarda epilepsi

Epilepside öğrenme güçlüğü ve eğitsel sorunlar

Corina O'Neill

Prof. Dr. Nida Fatma TAŞCILAR, Uzm. Dr. Esra DALOĞLU GÜRSOY

Birçok epilepsi hastasında mükemmel sonuçlar alınıyor olmasına rağmen, bazılarında öğrenme güçlüğü ve davranış sorunları gibi her yönüyle hayatlarını etkileyebilen kronik bir durum görülebilmektedir. Epilepsi ile 'öğrenme' arasındaki karmaşık ilişkiyi dikkate alarak, bunun epilepsi hastalarının yaşam kalitesi ve toplumsal sonuçları üzerindeki etkisini göz ardı etmemek önemlidir. Epilepsi hastaları, kontrol gruplarına kıyasla oldukça olumsuz sosyal sorunlar yaşamaktadır (Binnie vd., 2007). Kuşkusuz, bu sorunlarda eğitim ve öğrenme ile ilgili problemler büyük bir role sahiptir (Camfield vd., 1993). Yaşam kalitesi üzerine yapılan çalışmalarda, epilepsili hastalarda düşük yaşam kalitesi puanlarıyla öğrenme güçlüğü ve davranış bozuklukları arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Epidemiyoloji

Epilepsili çocukların yaklaşık %30'unda öğrenme güçlüğü görülmekte olup, ortalama IQ 70'in altındadır. Yine de araştırmalarda, çocukların %60 kadarının öğrenme güçlüğü yaşadığı ve bunun da normal IQ'lu olanlar için bile ciddi bir başarısızlığa işaret ettiği gösterilmiştir (Rutter vd., 1970; Binnie vd., 2007).

Öğrenme güçlüğü

Epilepsi, altta yatan öğrenme güçlüğü ve nörolojik sorunu olanlarda daha yüksek bir prevalansa sahiptir. Bu gruptakilerin çoğunda hipoksik iskemik hasar, beyin gelişimi sorunu veya metabolik veya genetik sorunlar gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanan semptomatik epilepsi bulunur. Bu gruptaki ilişkili durumlar epileptik nöbetleri taklit edebilir (örneğin kas spazmları, gastro-özofageal reflü, diğer hareket bozuklukları veya otizmdekine benze-

yen tekrarlayan davranışlar). Bu grup antiepileptik ilaçlarla etkileşim potansiyeline sahip başka tedaviler de alıyor olabilir. Ağır epilepsili (erken çocukluk döneminde 'epileptik ensefalopati' gibi) çocuklarda öğrenme güçlüğü prevalansı yüksektir ve otizm, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) gibi komorbid sorunlar sık görülmektedir.

Öğrenme güçlüğü için risk faktörleri

Epilepsi sendromları

İdiyopatik epilepsi ve lokalizasyona bağlı epilepsiye sahip olanlarda öğrenme başarısı daha iyidir. Bununla birlikte, fokal sendromlar spesifik öğrenme bozukluklarına sebep olabilir. Örneğin, temporal lob epilepsisinde dil ve hafıza problemleri görülmeye olasıdır daha yüksek olmakla birlikte, frontal lob epilepsisinde dilsel işlevlerde bozulma olabilir. İdiyopatik fokal sendromlarda da (örneğin sentrotemporal dikenli benign rolandik epilepside) spesifik dil bozuklukları görülmüştür. Semptomatik veya kriptojenik jeneralize epilepsi ise daha kötü sonuçlara yol açmaktadır (Bulteau vd., 2000). Birkaç çocukluk çağı şiddetli epilepsi sendromları (örn. West sendromu, şiddetli miyoklonik epilepsi, yavaş dalga uykusunda elektriksel status epileptikus) öğrenme güçlüğü ile önemli ölçüde ilişkilidir.

Nöbetler

Nöbet tipi, zamanı, sıklığı ve süresi ilişkili durumlardır. Status epileptikus kognitif bozukluklara neden olabilir. Beyin süreçlerinin pre ve post-iktal bozuklukları da interiktal aktivite kadar öğrenmeyi etkileyebilmektedir. Geçici kognitif bozukluk interiktal epileptiform aktivite ile ilişkilidir. Nokturnal nöbetler, dilsel fonksiyonlar, bellek ve

ları nöbetler ve ilaç yan etkileri hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. Eğitim psikologları, bilişsel eksiklikleri saptamada yardımcı olarak, okul ortamında uygulanacak stratejiler konusunda tavsiyelerde bulunabilir. Okul çalışanlarının öğrenmesi amacıyla, nöbetlerin yönetimi için okullarda bir bakım planı uygulanmalıdır. NICE kılavuzları hastaların uzman epilepsi hemşirelerine sahip özel epilepsi kliniklerinde bakılmasını önermektedir. Uzman hemşirelerin önemli bir rolü vardır ve okulla klinik arasındaki iletişimi kolaylaştırabilirler ve aynı zamanda acil tıbbi tedavi konusunda okul personelinin eğitimine yardımcı olabilirler. Bu öğrenme ve davranışta tutarsız performans gösteren, bilişsel işlevlerde bozulma olan hastaları tanımlayarak ve araştırarak en iyi sonucu elde edebilmek için özellikle önemlidir.

Kaynakça

- Aarts JH, Binnie CD, Smit AM, Wilkins AJ. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain* 1984;107(Pt 1): 293-308.
- Aldenkamp AP, Weber B, Overweg-Plandsoen WC, Reijers R, van Mil S. Educational underachievement in children

with epilepsy: a model to predict the effects of epilepsy on educational achievement. *J Child Neurol* 2005;20 (3) : 175-80.

- Binnie S Channon D Marston CD. Learning disabilities in epilepsy. Neurophysiological aspects. *Epilepsia* 2007; 31(s4):s2-8.
- Bulteau C, I Jambaque, D Viguier, *et al.* Epileptic syndromes, cognitive assessment and school placement: a study of 251 children. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:319-27.
- Camfield C, Camfield P, Smith B, Gordon K, Dooley J. Biologic factors as predictors of social outcome of epilepsy in intellectually normal children. A population-based study. *J Pediatr* 1993;122:869-73.
- Rutter M, Graham P, Yule W. A neuropsychiatric study in childhood. *Clinics in Developmental Medicine*. Philadelphia: Lippincott; 1970.
- Sillanpaa M. Epilepsy in children: prevalence, disability, and handicap. *Epilepsia* 1992;33:444-9.

Öğrenim hedefleri

- (1) Epilepsili çocuklarda öğrenim ve eğitim sorunlarının epidemiyolojisini bilmek.
- (2) Epilepsi hastalarındaki öğrenme güçlüğü risk faktörlerini bilmek.
- (3) Öğrenme güçlüğüünün tiplerini ve nörofizyolojik mekanizmalarını anlamak.
- (4) Epilepsi hastalarında öğrenme güçlüğü yönetim ilkelerini bilmek.

Yaşlılıkta epilepsi

Gonzalo Alarcon

Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR, Uzm. Dr. Esra DALOĞLU GÜRSOY

Yaşlılarda nöbetler

İngiltere’de epilepsi hastalarının %25’i 60 yaşın üzerindedir. Epilepsi, tüm yaş gruplarında epilepsinin en sık nedeni olarak görülen serebrovasküler hastalıkla ilişkili olarak 50 yaşın üstünde artmaktadır. Yaşlılık döneminde epilepsi, nüfus yaşlandıkça daha da önemli bir sorun haline gelecektir.

Epilepsi insidansı yaşla birlikte artar:

- Genel nüfustaki insidansı: 69/100 000.
- 65-69 yaş grubundaki insidansı: 87/100 000.
- 70-80 yaş grubundaki insidansı: 147/10 000.

Tanı ve tedavide kullanılan genel prensipler genç nüfusta olduğu gibidir. Yaşlılarda aşağıdakilere özellikle dikkat edilmelidir:

- Yaşlılar sıklıkla daha çok ilaç kullanır.
 - AEİ’ler ile diğer ilaçlar arasındaki farmakolojik etkileşimler ortaya çıkabilir.
 - Antidepresan gibi bazı yaygın ilaçlar pro-konvülzan olabilir.
- Düşük metabolik hız: doza bağlı etkilere daha yatkındır. Örneğin, sodyum valproat parkinson semptomlarını andıran daha belirgin bir titremeye neden olabilmektedir.
- Düşük protein seviyeleri, özellikle eşlik eden bir karaciğer ve böbrek sorunu varlığında: serbest ilaç seviyeleri daha bilgilendirici olabilir.
- Bellek bozukluğu sıklıkla ilaçlar basitleştirilmeli ve dozaj kutuları kullanılmalıdır.
- AEİ’lerin kemik metabolizmasına etkileri.
- Kreatinin klirensinde azalma.

Yaşlılıkta nöbetlerin etkisi

- Tipik olarak nöbetler daha uzundur.
- Artmış status epileptikus olasılığı, özellikle nonkonvulzif.
- Mevcut osteoporoz ve/veya nöbetler sırasında

düşmelere bağlı artmış kırık olasılığı. artar. Sıklıkla bunu bağımsızlıkta kötüleşme izler.

Yaşlılıkta nöbetlerin tanısı

- Senkop, serebrovasküler hastalık, kalp hastalığı, demans, konfüzyon, hipoglisemi, baş dönmesi ve sersemlik hissi gibi diğer hastalıklardan ayırt edilmesinde güçlükler vardır.
- Bir çok yaşlı insan yalnız yaşadığından ve bellek bozukluğu olabileceğinden öykü almada güçlükler yaşanabilir.
- Senkoptan ayırt etmek için, nöbet sonrası düzelme hızına bakmak yararlı olabilir. Bununla birlikte, bu yaş grubunda düzelme yavaş gerçekleşebilmektedir.
- Senkop, özellikle yaşlılık döneminde inkontinansla ilişkili olabilir.
- Yaşlılarda nonspesifik EEG anormallikleri sıktır.

Yaşlılıktaki nöbetlerin nedenleri

- Epilepsi serebrovasküler hastalığın asemptomatik görüntüleme bulgularıyla ilişkilendirilebilir.
- Semptomatik serebrovasküler hastalık, özellikle kanama (enfarktten daha fazla). Nöbetler, serebrovasküler hastalığın ilk belirtisi olabilir: tarama ve aspirin ile önleme.
- Kafa travması vakaların %21’inde epilepsi nedenidir.
- Tümörler daha düşük oranla (%5-15) epilepsiye neden olur.
- Metabolik nedenler %10’unda sorumludur: alkolizm, ateş, pnömoni gibi.
- Diğer nedenler arasında dejeneratif bozukluklar (Alzheimer ve diğer demanslar) yer alır.

Yaşlılarda epilepsi araştırması

Yararlı klinik testler şunlardır:

- Kan testi, tam kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı, üre ve elektrolitler, kan şekeri ve gamma-glutamilttransferaz (yakın zamanlı alkol tüketimi için belirleyici) dahil.

formülasyonu ve titrasyon seçimi sebebiyle eleştirilmiştir. Aşağıda ele alınmış olan Veteran's Administration çalışmasında da lamotrijin bulunmaktadı (Rowan vd., 2005).

Gabapentin

Gabapentin'in etkileşimleri azdır. Veteran's Association Cooperative Study (Rowan ve ark., 2005) kapsamında üç tedavi grubu ele alınmıştır: gabapentin 1500 mg/gün, lamotrijin 150 mg/gün ve karbamazepin 600 mg/gün. Sonuçlar, erken bırakma oranlarının yüksek olduğunu (lamotrijin %44.2, gabapentin %51, karbamazepin %64.5) göstermiştir. Yan etkiye bağlı bırakma oranları ise lamotrijin %12.1, gabapentin %21.6, karbamazepin %31 (P = 0.001) şeklinde olup, nöbet geçirme oranları arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Yazarlar yeni tanı konan ve nöbetleri olan yaşlı hastalarda başlangıç tedavisi olarak lamotrijin veya gabapentinin düşünülmesi gerektiği sonucuna varmıştır.

Yaşlılarda AEİ dozunu belirlemede önemli hususlar

- Eşlik eden ilaçlarla olan etkileşimler.
- Başlangıçta düşük dozlarla başlayıp, düşük dozların hedeflenmesi.
- Daha düşük protein seviyeleri ve buna eşlik eden bozuklukların yaygınlığı nedeniyle, mümkünse serbest ilaç kan seviyelerinin tedavi izleminde kullanımı.

Yaşlılıkta epilepsi komplikasyonları

- Spontan ve nöbet kaynaklı kırıkların yüksek insidansı.
- Uyku ilaçları (benzodiazepinler) kesimi sonrası status epileptikus: genellikle nonkonvulzif ve tanınması güç.
- İlaç toksisitesi: zayıf bellek, uyuşukluk, ataksi.
- İlaç etkileşimlerine bağlı ikincil komplikasyonlar.

Kaynakça

- Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999;37(1):81-7.
- Cloyd, JC, Kelly KM, Leppik IE, Perucca E, Ramsay RE (eds). *Epilepsy in the elderly. Nevv directions. Epilepsy Res* 2006;68(Suppl 1):S1-83.
- Leppik IE, Brodie MJ, Sætre ER, et al. Outcomes research: clinical trials in the elderly. *Epilepsy Res* 2006;68(Suppl 1): S71-6. Epub 2006 Jan 18.
- Rovvan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. VA Cooperative Study 428 Group. Nevv onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005;64(11):1868-73.
- Sheorajpanday RV, De Deyn PP. Epileptic fits and epilepsy in the elderly: general reflections, specific issues and therapeutic implications. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109(9):727-43.

Öğrenim hedefleri

- (1) Yaşlılarda nöbetlerin epidemiyolojisini bilmek.
- (2) Yaşlılıkta nöbetlerin ana nedenlerini bilmek.
- (3) Yaşlılıktaki nöbetlerin etkisini anlamak.
- (4) Yaşlılarda nöbet ve epilepsi tanısı ve yönetiminde kullanılan genel prensipleri bilmek.
- (5) Yaşlılarda epilepsi tanısı ve tedavisi için gerekli incelemeleri bilmek.
- (6) Yaşlılarda epilepsiyi yönetirken karşılaşılan ve sık sorulan sorular hakkında bilgi sahibi olmak.
- (7) Yaşlılarda epilepsi tedavisine ne zaman başlanılacağını bilmek.
- (8) Yaşlılarda antiepileptik ilaçların seçim kriterlerini bilmek.
- (9) Yaşlılarda doz ayarlama ilkelerini bilmek.
- (10) Yaşlılıkta epilepsi komplikasyonlarını bilmek.

Epilepsi ve öğrenme

Frank M. C. Besag
Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR

Yaygınlık

Epidemiyolojik çalışmalar, öğrenme yetersizliğinin (IQ <70) epilepsili çocuklarda sık olduğunu göstermiştir. Sillanpaa (1992), Finlandiya'da 4-15 yaş arası epilepsili çocukların %31,4'ünün IQ'sının 70'in altında olduğunu saptamıştır. Öğrenme güçlükleri epilepside daha sıktır, aynı zamanda öğrenme güçlüğü olan insanlarda da epilepsiye daha sık rastlanır. IQ düştükçe epilepsi prevalansı artar. Global öğrenme güçlüğüne (mental retardasyon) ek olarak, spesifik öğrenme güçlükleri de ortaya çıkabilir. Sillanpaa, çocukların %27,5'inde konuşma bozukluğu, %23.1'inde ise spesifik öğrenme güçlüğü saptamıştır.

Epilepsi ile öğrenme güçlüğü arasındaki ilişkiler

Epilepsi ile öğrenme güçlüğü arasında üç tür ilişki vardır. Birincisi, altta yatan bir beyin problemi epilepsiye ve bağımsız olarak öğrenme bozukluğuna yol açabilir. Örneğin, kafa travması öğrenme güçlüğüne ve ardından epilepsiye neden olabilir. İkincisi, epilepsi beyin hasarına ve devamında öğrenme güçlüğüne neden olabilir; örneğin uzamış status epileptikus buna yol açabilir. Üçüncüsü, epilepsi beyin hasarına neden olmaksızın öğrenme güçlüğüne neden olabilir. Bu durumu daha da derinlemesine incelemek amacıyla, kalıcı öğrenme güçlüğü ve 'duruma bağlı öğrenme güçlüğü' ayrımı yapılmalıdır. Kalıcı öğrenme güçlüğü geri dönüşümsüzdür. Daha önce verilen iki örnek, kafa travması ve uzamış status epileptikus kalıcı öğrenme güçlüğüne neden olabilir. Duruma bağlı öğrenme güçlüğü, kalıcı olmayan tersine çevrilebilir faktörlere, örneğin ilaç veya nöbetlere bağlı bir öğrenme yetersizliği olarak tanımlanabilir. Duruma

bağlı öğrenme güçlüğü potansiyel olarak tersine çevrilebilir ve tedavi edilebilir. Duruma bağlı öğrenme güçlüğü'nün yönetiminde ilk adım tanıyı düşündürmektir. Ne yazık ki bu ilk adım çoğu zaman atılmayıp duruma bağlı öğrenme güçlüğü fark edilememekte ve tedavi edilmemektedir. Bir sebep olarak, ilaçlar ayrıntılı olarak değerlendirilmez.

Epilepsinin öğrenmeye olan etkisi iktal ve iktal olmayan nedenler şeklinde ikiye ayrılabilir.

Sık absans nöbetler hem bilişsel performansı hem de davranışı etkileyebilir. Klasik öğretilde, absans nöbetlerin bilişsel atkivititeyi etkilemediği söylenece de, bazı genç insanlarda diken-yavaş dalga epizodlarının günde yüzlerce değil, binlerce kez oluşabileceğini gösterilmiştir. Bu sık deşarjlar içe kapanmaya, dikkat problemlerine ve düşünce süreçlerinde dağınıklığa neden olabilir. İçe kapanma otizm benzeri özelliklerle ortaya çıkabilir. Bu sık deşarjlar/nöbetler çocukluk çağı'nın kritik bir gelişim evresi boyunca devam eder ve uzun bir süre sosyal etkileşimi bozarsa, deşarjlar kendiliğinden düzelse veya tedaviye cevap verse dahi süregiden bir otistik spektrum bozukluğuna neden olabilecektir.

Çok sık absans nöbetler, nonkonvülsif absans status epileptikus'a neden olabilir. Bu durumun bilişsel ve davranışsal belirtileri, neredeyse "zombi benzeri" bir duruma yol açarak, hemen göze çarpmayan oldukça dramatik bir duruma neden olabilir. Kompleks parsiyel status epileptikus da ger dönüşümlü bilişsel bozuklukla sonuçlanabilir.

Sık lokalize deşarjlar öğrenmeyi ve davranışları etkileyebilir. İlaç tedavisi veya cerrahi tedavi büyük fayda sağlayabilir.

Sık hemisferik deşarjlar, Rasmussen ensefaliti, hemimagansefali ve porencefali kist gibi bir hemisferi etkileyen bir dizi farklı patolojiden kay-

Kaynakça

- Besag FMC. Childhood epilepsy in relation to mental handicap and behavioural disorders. *J. Child Psychol Psychiat* 2002;43:103-31.
- Morrell F, Whisler WW, Bleck TP. Multiple subpial transection: a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. *J Neurosurg* 1989;70(2):231-9.
- Sillanpää M. Epilepsy in children: prevalence, disability, and handicap. *Epilepsia* 1992;33:444-9.
- Tassinari CA, Volpi L, Michelucci R. Electrical status epilepticus during slow sleep. ILAE Website: http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/ctf/electric_stat_slow_sleep.html (erişim tarihi, 30 Mayıs 2010).

Öğrenim Hedefleri

- (1) Epilepsili çocuklarda öğrenme güçlüğü prevalansını bilmek.
- (2) Epilepsi ile öğrenme güçlüğü arasındaki ilişkilerin farkında olup tartışabilmek.
- (3) Duruma bağlı öğrenme güçlüğüne tanı ve yönetimini anlamak.

Kromozomal ve ilgili bozukluklarda epilepsi

Elaine Hughes
Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR

Epilepsi genellikle kromozomal ve ilgili bozukluklarla ilişkili olarak ortaya çıkar. Çoğu vakada, epilepsinin belirli tanımlanabilir özellikleri yoktur ve çeşitli nöbet tipleri ortaya çıkabilir. Bazı durumlarda (örn. Angelman sendromu), EEG tanıyı destekleyebilir. Esas olarak, epilepsiden ziyade Down sendromu gibi ilişkili özellikler teşhise olanak tanımaktadır. Nadiren, halka kromozom 20 ile ilişkili epilepside de olduğu gibi, nöbet başlangıcından hemen önce herhangi bir ipucu var olmayabilir.

Genelde epilepsi, basit delesyonlar yerine yü- zük kromozomlarının varlığında daha şiddetli olup, basit delesyonlar yerine duplikasyon/ delesyonlar vakalarında daha da şiddetli gerçekleşir.

Bazen, altta yatan genetik bir gelişimsel beyin malformasyonunun bir sonucu olarak da epilepsi meydana gelebilmektedir. Altta yatan kromozomal anomalilerle ilişkili bu tür anomaliler arasında lizensefali de vardır; tipik bir örnek olarak, Miller-Dieker sendromunda (MDS) lizensefali 17p 13.3 delesyonu ile ilişkilidir. Aristalless ilişkili Homeobox'daki (ARX) mutasyonlar, hidranensefali, korpus kallosumun agenezi arasında değişen bir dizi gelişimsel beyin bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, ARX genindeki farklı mutasyonların, beyin yapısındaki anormallikler olmaksızın diğer elektro-klinik sendromlar ürettiği gösterilmiştir; bunların ilki, X bağlantılı infantil spazmlar ve şiddetli öğrenme güçlükleri olarak tanımlanmaktadır.

Epilepsinin neredeyse daima bir özellik olarak ortaya çıktığı durumlar arasında şunları vardır:

- Wolf-Hirschhorn sendromu (4p-);
- Angelman sendromu (delesyon 15q11-q13);
- Diğer kromozom 15 anomalileri, örn., İnversiyon duplikasyon 15;
- Halka kromozom 20.

Epilepsinin bir özellik olabileceği durumlar şunları içerir:

- Down Sendromu;

- Rett Sendromu;
- Frajl X sendromu.

Angelman sendromu (AS)

Bu durum yenidoğan döneminde beslenme sorunları ile ortaya çıkabilir. Daha sonra motor basamaklarda gecikme, ciddi öğrenme güçlükleri ve konuşma gelişim eksikliği gibi özellikler gösterir. İnce saç, mavi göz, geniş ağız, ince üst dudak ve belirgin çene gibi karakteristik yüz özellikleri bulunur. Çocuklar genellikle mutlu bir şekilde nedensiz ya da paroksizmal kahkaha atma eğilimindedir, ama bu jelastik nöbetleri temsil etmez.

Altı yaşına kadar, çocukların %80'inde epileptik nöbet gelişir. Başlangıçta nöbetler akut ateşli hastalıklarla tetiklenebilir, ancak daha sonra miyoklonik nöbetler, absanslar, tonik spazmlar ve myoatonik nöbetler de dahil olmak üzere çoklu nöbet tipleri görülebilmektedir.

EEG bulguları, özellikle posterior yavaş dalga aktivitesi karakteristiktir, göz kapamayla belirginleşen gerçek dikenlerle ilişkilidir. Buna ek olarak hızlı kortikal myoklonus burstleri görülür. Piracetam ile tedavi kortikal miyoklonus için yararlı olabilir.

Angelman sendromu vakalarının çoğu sporadiktir. AS'de etkilenen kromozom 15 üzerindeki bölge imprinting gösterir (kaynaklandığı ebeveyn göre farklı gen ekspresyonu). Çoğunlukla (yaklaşık %70'inde) kromozom 15ql 1-13'ün anneden kaynaklı bir de novo delesyonu söz konusudur. Yüzde 3 ila 7'sinde, 15. kromozomun tekil ebeveyn den paternal disomisi görülür, bu nedenle çocuğun her iki kromozomu da tek bir ebeveyn den gelir, delesyon olmaz ve her iki kromozom 15'in kaynağı babadır. Ebeveyn kromozomları her iki durumda da normaldir ve durumun rekürrens riski düşüktür. Az sayıda olguda, 15. kromozomun imprinting defekti veya maternal yeniden

düzenlemesindeki UBE-3A mutasyonları nedeniyle rekürrens riski yüksektir.

Rett sendromu

Bu ilk kez 1966'da Alman literatüründe Dr. Andreas Rett tarafından tanımlanmış, Hagberg ve arkadaşları tarafından ise 1983'te daha ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Bu insidansın, canlı kız bebek doğumlarında 10000'de bir ila 23000'de bir arasında olduğu düşünülmektedir. Kızların normalde erken geliştiği kabul edilir, ancak geriye dönük olarak, görece hareketsizlik ve hipotoni nedeniyle de aşırı durağan hale gelmiş olabilirler. Gerileme konuşmada ve amaca yönelik el kullanımında kayıp, sosyal geri çekilme, açıklanamayan ağlama ve uyku bozukluğu şeklinde 12-18 ay arasında meydana gelir. Akkız mikrosefali tipik olmakla beraber kalıcı değildir. Sonrasında periyodik anlamlı ajitasyon alternan hiperventilasyon ve apne, bruksizm ve el stereotipleri ve diğer otistik özellikler ile birlikte ortaya çıkabilir.

Nöbetler sık bildirilmiş olup jeneralize veya fokal olabilir, ancak epileptik olmayan düşmeler ve apne epizodları nöbet olarak yanlış yorumlanabileceğinden buna dikkat etmek önemlidir. EEG'lerde bilateral ve bağımsız, tipik olarak santral veya santrosilvian bölgelerde diken dalga kompleksleri görülür.

Rett sendromu genellikle kadınlarda ve sporadik olarak görülür, nadiren ailesel olgular da bulunmaktadır. Mutasyonlar Xq28'de metil-CpG-bağlayıcı protein 2'de (MECP2) tanımlanmıştır. MECP2, transkripsiyonel represyona aracılık ederek diğer genleri düzenler. Yakın zamanda ciddi neonatal başlangıçlı ensefalopatisi olan erkeklerde ve öğrenme güçlüğü olan bazı erkeklerde aynı gen üzerinde mutasyonlar tespit edilmiştir.

Down sendromu

Epilepsi Down sendromunun görece sık olmayan bir belirtisi olup bebeklerin %1-2'sinde tipik olarak infantil spazmlar şeklinde görülür. İlginç bir şekilde, EEG özellikleri simetrik hipsaritmi, benzodiazepin supresyonu sonrası odağın kaybı ve spazm kümeleri arasında hipsaritminin yeniden ortaya çıkması şeklinde 'idiopatik' West sendromunun özelliklerini gösterir.

Refleks nöbetler sıklıkla ve Lennox-Gastaut sendromuna evrilmesi diğer West sendromu olgularına göre nadirdir - diğer epilepsi sendromları daha sonra ortaya çıkabilir, tipik olarak jeneralizedir ve genellikle kolay tedavi edilir. Yetişkinlikte epilepsi oranı %12'yi aşmaktadır.

Halka kromozom 20

Halka kromozom 20 genellikle hafif veya hiç disomorfik özellikler göstermeyen şiddetli bir epilepsi olarak ortaya çıkar. Çocukların genellikle erken gelişimi normaldir, genellikle 3 ila 8 yaş civarında olmak üzere erken-orta çocukluk döneminde nöbetlerin başlangıcıyla ilişkili olarak bilişsel performans düşüşü görülür.

Nöbetler dakikalar veya saatler içinde sonlanan uzun süren konfüzyon durumları olarak görülebilir ve nadiren emosyonel durumlarla tetiklenen absans statusu ortaya çıkabilir. EEG'de uzun süren, bilateral, paroksizmal, yüksek voltajlı maksimal olarak frontal bölgede yavaş dalgalar ve nadir dikenler görülebilir. Özellikle parsiyel noktürnal nöbetler gibi diğer nöbet tipleri de görülebilir, EEG'de frontalde baskın, yüksek voltajlı hızlı aktivite burstlerinin görüldüğü kompleks arousalları taklit edebilir. Epilepsi, ilaç tedavisine karakteristik olarak yetersiz yanıt verir.

Okunması Tavsiye Edilenler

Crespel A, Gelisse P, Bureau M, Genton P. *Atlas of Electroencephalography - The Epilepsies: EEG and Epileptic Syndromes*, vol. 2, pp. 362-79. Paris: John Libbey Eurotext; 2006.

Gobbi G, Genton P, Pini A, Livet M-O. Epilepsies and chromosomal disorders. In Roger J, Bureau M, Dravet C, et al. eds. *Epileptic Syndromes in infancy, Childhood and Adolescence*, pp. 431-56. 3rd edn. London: John Libbey; 2002.

Önerilen web siteleri

<http://www.angelman.org>

<http://www.rettuk.org/rettuk-public/rettuk.html>

Öğrenim Hedefi

- (1) Özellikle Angelman sendromu, Rett sendromu, Down sendromu ve halka kromozomu 20 ile epilepsi ile ilişkili kromozomal anormallikleri, klinik bulguları, epilepsinin tanısı ve yönetimini bilmek.

Epilepsi ve serebral travma

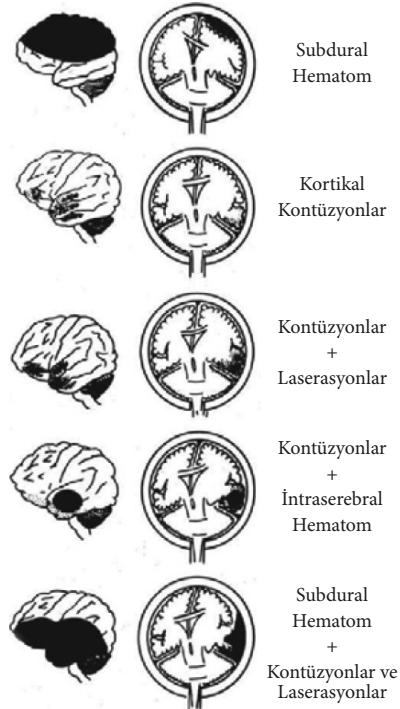
Charles E. Polkey
Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR

Travmatik beyin hasarı geniş bir yelpazeye sahip olduğundan dolayı, travma sonrası epilepsi (PTE) oluşumuna yol açan faktörler de geniş bir dağılım gösterir. Klinik ve radyolojik çalışmalarda bu faktörler vurgulanmıştır. Yaralanma şiddetinin genel bir etkisi vardır. Annegers, klinik verilere dayanarak PTE riskini hafif yaralanmalar için %1.5, orta düzeyde yaralanmalar için %2.9 ve ciddi yaralanmalar için %17.2 oranında bildirmektedir (Annegers ve Coan, 2000). Diğer çalışmalarda, yaralanma sırasındaki Glasgow Koma Skalası (GCS) skorunu, bilinç bozukluğu süresi ve post-travmatik amnezi süresinin benzer anlamı olduğu gösterilmiştir. Fokal beyin hasarının PTE riskini arttırdığı da bilinmektedir: veriler penetran kafa yaralanmasından sonra PTE gelişme riskinin, tüm kafa yaralanmalarındaki %5'lik riskten daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (Tablo 104.1).

Yaralanmadan 2 yıl sonraki MR bulguları, hemosiderin kalıntıları ile kısmen veya tamamen çevrili fokal beyin lezyonlarından kaynaklanan gliomesenkalimal skar açısından değerlendirilmiştir. Ek olarak, cerrahi tedavi sekeli görülen hastalar da not edilmiştir. Cerrahi geçiren hastalarda PTE gelişme riskinin geçirmeyenlere göre 4,38 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca kısmen hemosiderinle çevrili lezyonu olanlarda olanlarda risk 6,61 kat artmaktadır (Messori ve ark. 2005). Yaralanan beyin bölgesini de içermek üzere katkıda bulunan başka faktörler de vardır: santral sulkus çevresinde meydana gelen yaralanmalarda PTE insidansı daha yüksektir. Yaralanma enfeksiyonla komplike olmuş ama enfeksiyon 15 gün içinde iyileşmişse insidans %36 iken, 60 günden sonra iyileşenlerde %57'ye, apse oluşanlarda ise %75'e yükselir. Nörolojik defisit boyutu da insidansı etkiler, kalıcı monoplejiye %47, kalıcı hemiplejiye ise %66 olur.

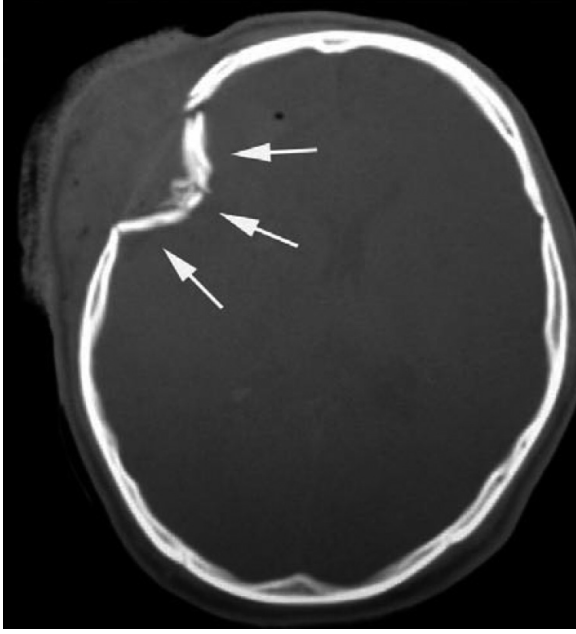
Tablo 104.1. Travma sonrası epilepsi görülme sıklığı

Etiyoloji	İnsidans
Genel	%3-5
Açık kafa travması	%8-9
Ateşli silah yaralanması	%12-24
Penetran kafa travması	%34-53



Şekil 104.1. Tüm potansiyel epileptojenik alanlarda olan değişik kortikal hasarlar (Cerrahi Tedavi Endikasyonları, Bölüm 33. 33, Hooper R, in Handbook of Clinical Neurology, cilt. 24., Injuries of the Brain and Skull, pt II., ss. 637-667 (1976) Ed. Vinken PJ ve Bruyn GW. North Holland Publishing Co., Amsterdam ve Oxford, New York, American Elsevier Publishing Co.'dan uyarlanmıştır).

Çocuklarda PTE sıklığı erişkinlerden farklılık göstermektedir. Minör bir travmadan sonra bile tek nöbet geçirmeye daha yatkındırlar. 1785 çocukluk bir seride insidans %8.4 bulunmuştur. Çocuklarda PTE riski bir dizi faktöre bağlı olarak artmaktadır. Üç yaş altı çocuklarda PTE %11,3 oranında görülmekte olup, hastaların %30,8'inde GKS skoru 3-8 bulunurken %19,3'ünde kortikal hasar ile birlikte olduğu varsayılan kafatası çökme kırığı, %13,7'sinde intraparaklimal hemoraji



Şekil 104.2. Kafatası çökme kırığının BT görüntüsü. Fragmanların alttaki korteksi nasıl sıkıştırdığına dikkat ediniz. Epilepsinin potansiyel nedeni fragmanlar değil bu basıdır. Görüntü emedicine.medscape.com adresinden alınmıştır.

ve %21,6'sında serebral ödem saptanmıştır (Ates vd. 2006). Bir başka çalışmada postravmatik nöbet sonrası normal BT ve normal nörolojik bulgular saptanan çocuklarda sonraki dönemde nöbet riskinin çok düşük olduğu gösterilmiştir (Holmes vd., 2004).

Kafa travması sonrası ortaya çıkan nöbetler ilk hafta içinde ortaya çıkan erken nöbetler ve daha sonra ortaya çıkan geç nöbetler olarak ikiye ayrılabilir. Erken nöbetler kafa travmalarının %2-5'inde görülür, ancak ağır kafa travması sonrasında daha sıktır ve insidans yetişkinlerde %10-15 ve çocuklarda %25-35'e kadar yükselebilir. Yetişkinlerin %25-35'inde erken nöbetleri geç nöbetler takip eder. Nöbetlerin çoğunun (%80) yaralanma sonrası ilk yılda görülmesine rağmen, %20'sinde yaralanmadan 4 yıl sonrasına kadar ortaya çıkma-yabilir.

Post-travmatik nöbetlerin yönetimi geçmişte tartışmalı olmasına rağmen şimdilerde literatür bu durumu açıklığa kavuşturmuştur. Profilaksi sorunu tartışmalıyken şimdilerde riskli olgularda erken nöbetlerin antikonvülzanlarla önlenileceği, ama tedavinin geç epilepsiye etkisi olmayacağı açığa çıkmıştır (Temkin vd. , 1990; Brain

injury Special interest Group, 1998; Chang ve Lowenstein, 2003). Epilepsi ortaya çıktıktan sonra farmakolojik olarak diğer fokal epilepsiler gibi tedavi edilmesi gerekmektedir. Yakın zamanlı bir derlemede nöbetler nadiren tekrarladığından dolayı erken epilepsi tedavisinin haftalar ya da aylar sonra sonlandırılabilceği, ancak tek bir geç nöbet durumunda bile tedaviye en az 2 yıl devam edilmesi gerektiği önerilmiştir (Langendorf vd., 2008). Bazen cerrahi girişim de gerekebilir.

Sonuç

- (1) Post-travmatik nöbetlerin genel olarak insidansı %5'tir.
- (2) Ağır yaralanma, fokal yaralanma veya kalıcı beyin hasarı, nöbet olasılığını arttırabilmektedir.
- (3) Erken nöbetler olguların %50'ye kadarında yatıştır.
- (4) Çocuklarda erken nöbet insidansı daha minör yaralanmalarla bile daha yüksektir.
- (5) Profilaktik tedavi erken nöbetleri önleyebilir, ama geç nöbetleri önleyemez.
- (6) Yerleşik nöbetler olağan antikonvülzanlar ile tedavi edilmelidir.

Kaynakça

- Annegers JF, Coan SP. The risks of epilepsy after traumatic brain injury. *Seizure* 2000;9(7):453-7.
- Ates O, Ondul S, Onal C, et al. Post-traumatic early epilepsy in pediatric age group with emphasis on influential factors. *Childs Nerv Syst* 2006;22(3):279-84.
- Brain injury Special interest Group of the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Practice parameter: antiepileptic drug treatment of posttraumatic seizures. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79 (5) :594-7.
- Chang BS, Lowenstein DH. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;60(1):10-16.
- Holmes JF, Palchak MJ, Cönkün MJ, Kuppermann N. Do children require hospitalization after immediate posttraumatic seizures? *Ann Emerg Med* 2004;43 (6) :706-10.
- Langendorf FG, Pedley TA, Temkin NR. Posttraumatic seizures. In Engel JJ Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, pp. 2537-42. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Messori A, Polonara G, Carle F, Gesuita R, Salvolini U. Predicting posttraumatic epilepsy with MRI: prospective

longitudinal morphologic study in adults. *Epilepsia* 2005;46(9): 1472-81.

Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, *et al.* A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 1990;323 (8):497-502.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Epilepsi insidansını kafa travmasının farklı türleri ile ilişkili olarak anlamak.
- (2) Postravmatik epilepsi ile ilişkili travmatik lezyonların patolojik özelliklerini anlamak.
- (3) Erken ve geç epilepsi arasındaki farkı anlamak.

- (4) Yerleşik posttravmatik epilepsi tedavisini anlamak.
- (5) Epilepsi profilaksisinde AEİ kullanımını anlamak.

Sorular

- (1) Kafa travması tipi ile post travmatik epilepsi insidansı arasındaki ilişkiyi tanımlayın.
- (2) Post travmatik epilepsi insidansı yetişkinler ve çocuklar arasında nasıl değişir?
- (3) Post travmatik nöbetlerin profilaksisinde antiepileptik tedavinin yararlılığını anahatlarıyla anlatın.

Serebral tümörler, hamartomlar ve nöroşirurji sonrası epilepsi

Charles E. Polkey
Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR

Nöbetler intrakranyal tümörlerin sık ve çoğunlukla da başlangıç semptomu olarak görülen bir semptomudur. Tümörler malign (örneğin malign astrositom) ve benign tümörler (örneğin menenjiomlar) olarak gruplandırılabilir. Ayrıca, intrakranyal kompartmanda bulunan ekstra-aksiyel tümörler ile beyin dokusunda bulunan aksiyel tümörler olarak da ayrılabilir. Son olarak, kraniyal boşluk içindeki dokudan kaynaklanan ve nadiren metastaz yapan primer tümörler, akciğer veya meme gibi kafatası dışındaki primer tümörlerden kaynaklanan metastatik tümörlere ayrılabilirler. Epilepsi, histolojik tipi veya orijini ne olursa olsun tümörlerin duyarlı kortekste ortaya çıkması durumunda daha olasıdır ve tümörün eradikasyonu sonrasında epilepsinin de giderilme olasılığı yüksektir.

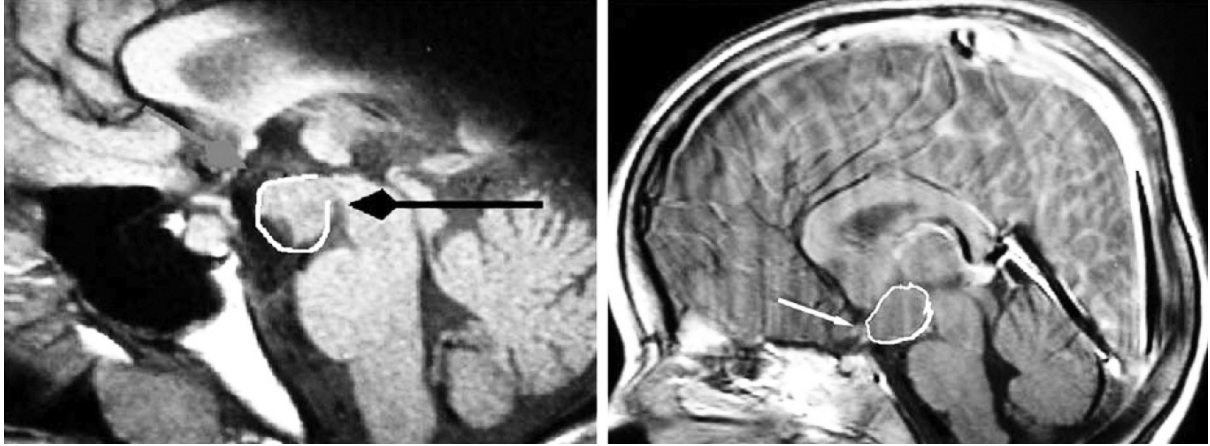
Intrakranyal tümörlerde epilepsi insidansının kesin tahmini, sekonder tümörlerin yetersiz bildirilmesi ve genel nüfus araştırmalarının azlığına bağlı olarak zordur. "National General Practice Survey"de yeni tanı alan epilepsilerin %6'sının nedeni tümör bulunmuş, bunların da %35'i primer, %59'u sekonder tümörler olduğu belirlenmiştir. Otuz yaş altındaki hastaların %1'in epilepsi mevcut olup; en fazla 50-59 yaş grubunda %19 oranıyla görülmekte, bu oran 60 yaş sonrasında %11'e düşmektedir (Sander vd., 1990). Bradford'da daha sonra bir Asya popülasyonunda yapılan araştırmada epilepsi hastalarının %3,7'sinde tümör tespit edilmiştir. İkiyüz yirmi iki menenjiomalık bir serinin (Şekil 105.1) %26,6'sı epilepsi ile prezente olmuştur. Epilepsi, lezyon supratentorial kompartmanda ise, özellikle konveksitede ve ciddi peritümöral ödemi olduğunda daha sıktır (Lieu ve Howng, 2000). Çocuklarda, beyin tümörlerinin yaklaşık %40'ı posterior fossada bulunur ve epilepsi insidansını etkiler. Kahn ve ark. tarafından



Şekil 105.1. Konveksite meningiominun cerrahi diseksiyonu. Bu lezyon, alttaki kortekse baskı yaparak epilepsiye neden olur. Seksiyondaki renk değişimlerine bakınız.

1046 hastayla yapılan bir çalışmada, %15'lik bir insidansla 157 çocukta epilepsi bulunmuştur. Bu 157 olgunun %60'ında epilepsi başlangıç semptomudur. Beklendiği gibi supratentorial tümörlerin oranı %81 iken, 30 hastada (%19) tümör posterior fossada bulunmuş ve bunların 12'sinde epilepsiyi açıklayacak bir durum bulunamamıştır (Kahn vd., 2006).

Bazen epilepsi tedavi sonrasında, özellikle de tümörün cerrahi tedavisi sonrasında ortaya çıkabilmektedir. Beyin tümörü tedavisi sırasında hastaların %15-25'inde epilepsi gelişebilir. Nöbetlerin tedavisi, antikonvülzan ilaçların kullanılmasıyla birlikte cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve benzeri uygun tümör tedavisine dayanmaktadır.



Şekil 105.3. Sagittal MR'ta görülen hipotalamik hamartom. Pedünküle (sol) ve sesil (sağ) türler özetlenip okla gösterilmiştir.

sonra epilepsi görülme sıklığı, bize kraniotomi-nin etkilerine ilişkin daha net bir örnek sunmaktadır. Bu durumda insidans başlangıç durumu ve sonucu kötü olan hastalarda %5-7 oranında olup daha sıktır (Olafson vd. 2000; Buczacki vd., 2004). Endovasküler anevrizma oklüzyonu sonrasında nöbet sıklığının daha az ve yaklaşık %3 oranında olduğu gösterilmiştir (Byrne ve ark. 2003). Bu hastalarda profilaksi konusunda kapsamlı bir literatür bulunmaktadır, ancak erken nöbetler için uygun olmakla birlikte uzun dönemde nöbetleri önlemediği gösterilmiştir.

Sonuçlar

- (1) Nöbetler, her türlü intrakranyal tümörü olan hastalarda sık olup, hastaların yaklaşık %65'inde kontrol altına alınabilir.
- (2) Hamartomlar epilepsinin de görülebildiği nadir lezyonlardır ve bazı olgularda uygun tedavi ile nöbetler hafifletilebilir.
- (3) Nöroşirurjik tedavilerin %1-17'sinde, altta yatan duruma ve uygulanan cerrahiye bağlı olarak nöbetler meydana gelebilmektedir.
- (4) Bütün bu durumlarda, profilaksi erken nöbetleri önlerken geç nöbetleri önlemeyecektir. Nöbetler bir kez belirlendiğinde fokal epilepsi için olağan farmakolojik tedavi uygun olacaktır.

Kaynakça

Buczacki SJ, Kirkpatrick PJ, Seeley HM, Hutchinson PJ. Late epilepsy following open surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(11):1620-2.

- Byrne JV, Boardman P, Ioannidis I, Adcock J, Traill Z. Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with coil embolization. *Neurosurgery* 2003;52(3):545-52.
- Diehl B, Prayson R, Najm I, Ruggieri P. Hamartomas and epilepsy: clinical and imaging characteristics. *Seizure* 2003;12(5):307-11.
- Jansen FE, Van Huffelen AC, Algra A, van Nieuvenhuizen O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review. *Epilepsia* 2007;48(8):1477-84.
- Khan RB, Boop FA, Onar A, Sanford RA. Seizures in children with low-grade tumors: outcome after tumor resection and risk factors for uncontrolled seizures. *J Neurosurg* 2006;104(6 Suppl):377-82.
- Kombogiorgas D, Jatavallabhula NS, Sgouros S, et al. Risk factors for developing epilepsy after craniotomy in children. *Childs Nerv Syst* 2006;22(11):1441-5.
- Lieu AS, Hovvng SL. Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors. *Epilepsy Res* 2000;38(1):45-52.
- Olafsson E, Gudmundsson G, Hauser WA. Risk of epilepsy in long-term survivors of surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 2000;41(9):1201-5.
- Pontes-Neto OM, Wichert-Ana L, Terra-Bustamante VC, et al. Pontine activation during focal status epilepticus secondary to hamartoma of the floor of the fourth ventricle. *Epilepsy Res* 2006;68(3):265-7.
- Rosenfeld JV, Feiz-Erfan I. Hypothalamic hamartoma treatment: surgical resection with the transcallosal approach. *Semin Pediatr Neurol* 2007;14(2):88-98.
- Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990;336(8726):1267-71.
- Teutonico F, Mai R, Devinsky O, et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: early predictive elements and outcome. *Childs Nerv Syst* 2008;24(12):1437-45.

Öğrenim Hedefleri

- (1) İntrakranyal tümörlerin orijini ve doğasını anlamak.

Epilepsi ve serebrovasküler hastalık

R Shane Delamont
Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR

Serebrovasküler hastalık (SVH), beyne veya beyinden kan taşıyan damarları etkileyen patolojik bir süreç olarak tanımlanır. Beyin maddesinin hasar görmesine neden olabilen bu durum, epilepsi için substrat sağlayan bir süreçtir.

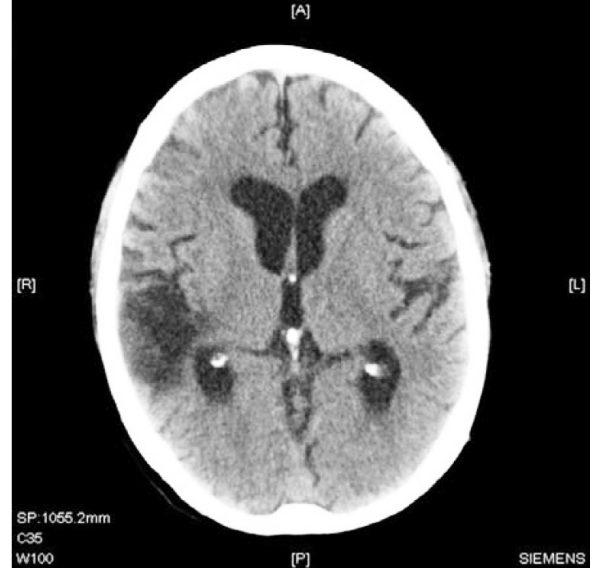
SVH ve epilepsi arasındaki ilişkiye etki eden faktörler

Epilepsi ve bilinmeyen nöbet insidansı, doğumdan yaşlanmaya kadar hafif U şeklinde bir eğriyi takip eder ve bunun büyük bir kısmı SVH'nin etkilerinden kaynaklanmaktadır. İnsidans, yaşamın ilk yılında 80/100000 kişiden 30-50 yaş grubundaki genç yetişkinlerde 20/100000'e kadar düşmekte ve 75 yaşın üzerinde > 130/100000 oranına yükselmektedir. Özellikle yaşlanan nüfusta SVH'nin etkisiyle bu eğri bu U şeklini almaktadır.

SVH Türleri

SVH'ye yol açan altta yatan mekanizmalar, daha çok İç Hastalıkları'nın alanına girer ve modern toplumdaki morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biridir. Beyin hasarına neden olan mekanizma genellikle ya çok az miktarda kan gelmesi (iskemik) ya da aşırı miktarda kanın damar dışına çıkması (hemorajik) şeklinde iki temel süreçten oluşur. Hem hasar mekanizması hem de hasarın yeri epilepsi oluşumunda etkilidir.

İskemi, akut nöronal ölüm, bütünlük kaybı ve en azından kısmen glutamat reseptörlerine etki edebilecek eksitosinlerin salınımı ile ilişkilidir. Bunu inflamasyon ve sekonder glioz ve normal nöronal devrelerin bozulması ile fokal epileptogenez riski izler.



Şekil 106.1. Sağ serebral arterin orta dalında eski bir inme

İskemi mekanizması

Orta büyüklükte arter tıkanması, arterioller ve venöz damarlarda iskemiye neden olur. Yaşa, genetik yapıya ve yaşam boyu risk faktörlerine maruz kalmaya bağlı olarak farklı nedenler söz konusudur. Bir damarın oklüzyonu, damar duvarını etkileyen hastalık (örn., embolik tıkanma) veya lümen bileşenleri (örn. hiperkoagülabilité, Fabry hastalığı) gibi bir anomali sonucu olabilir.

Hemoraji mekanizması

Hemoraji, iskemiye benzer mekanizmalar yoluyla meydana gelir, ancak hemorajinin getirdiği etkileri vardır. Kanın varlığı yüksek epilepsi gelişme riski ile ilişkilidir.

Hemorajide temel süreç, damar duvarlarının bütünlüğünün bozulması, dolayısıyla kanın beyin maddesi arasına karışmasıdır. Arteriyel basınçla kan beyin içine girdiğinde önemli miktarda be-

Tedavi stratejileri

Tedavi hastaya özel olmalı ve nöbetlerle altta yatan SVH'ı hedeflemelidir. Standart AEİ'ler genellikle klasik epilepsiye göre nöbet kontrolünde daha etkindir. Çoğu hasta yaşlı olduğundan ve eşlik eden medikal hastalıklara sahip olabileceğinden, uygun ilacı seçiminde farmakokinetik ve ilaç etkileşimlerini dikkate almak çok önemlidir.

Aynı zamanda SVH olan tüm hastalarda, epilepsi olup olmadığına bakılmaksızın risk faktörlerini göz önüne alarak beyin dokusundaki süregiden hasarı önlemek önemlidir.

Prognoz

İnme fonksiyonel sonuç ölçümlerine göre epilepsi varlığının SVH'lı hastalarda uzun dönem sonuçları azalttığı görülmemiştir. Ancak epilepsi ölçümleri kullanılarak fonksiyonel sonuçların belirlenmesi için daha fazla çalışma gerekmektedir.

Okunması Tavsiye Edilenler

Ropper AH, Brown RH (eds). *Adam's & Victor's Principles of Neurology*, pp. 684-740. 8th edn. New York: McGraw Hill; 2005.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Serebrovasküler hastalık ve epilepsi arasındaki ilişkiyi etkileyen epidemiyolojik faktörleri öğrenmek.
- (2) Serebrovasküler hastalık tiplerini bilmek.
- (3) Serebrovasküler hastalıkta iskemi ve hemoraji mekanizmalarını öğrenmek.
- (4) Serebrovasküler hastalık ve epilepsi epidemiyolojisini bilmek:
 - inme için risk faktörleri
 - serebrovasküler hastalık ve epilepsi arasındaki ilişki.
- (5) Serebrovasküler hastalıkta görülen nöbet tiplerini bilmek.
- (6) Serebrovasküler hastalığa bağlı epilepsi tanısında EEG'nin rolünü bilmek.
- (7) Serebrovasküler hastalığa bağlı epilepside tedavi stratejilerini bilmek.
- (8) Serebrovasküler hastalıktan kaynaklanan epilepsi prognozunun farkında olmak.

Nöronal migrasyon anomalileri

R. Arunachalam

Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR

Kortikal gelişim malformasyonları (KGM) sık değildir, ama sürekli gelişen nörogörüntüleme teknikleriyle dirençli epilepsinin önemli bir nedeni olarak tanınmaktadır. KGM sınıflandırması beynin gelişiminde rol oynayan üç sürece odaklanmaktadır; nöronal proliferasyon, nöronal migrasyon ve kortikal organizasyon. Fokal kortikal displazi ve tuberoskleroz anormal proliferasyonun iyi bilinen iki örneğidir ve dirençli fokal epilepsi ile ortaya çıkabilmektedirler. Polimikrogiri ve mikrodizgenezi iyi tanımlanmış kortikal organizasyon anomalileridir. Bu bölümde tartışma nöronal migrasyon bozukluklarıyla sınırlanacaktır.

Embriyonik gelişim sırasında kortikal nöronlar ventriküler epitel veya striatal prekürsörlerden proliferasyon olur ve glial hücreler üzerinden hedeflerine ulaşmak için önemli mesafeler boyunca migrasyon yaparlar. Bu migrasyon gestasyonun 11-15'inci haftalarında pik yapar ve nöronların çoğu 24'üncü haftada kortekse ulaşır. Korteksin heksalaminer yapısı ters sırada düzenlenir ve bunu kortikal organizasyon takip eder. Bu sekans, spesifik genler tarafından kodlanan birçok farklı molekülün etkileşimini içeren oldukça karmaşık bir süreçtir. Bu nedenle bu gelişim bozukluklarının çoğunun genetik olarak tanımlanması şaşırtıcı değildir.

Anormal nöronal migrasyona bağlı bozukluklar grubu, lizensefali/bant heterotopi spektrumu, kaldırım taşı (cobblestone) kompleksi ve gri madde heterotopisi olmak üzere üç ana kategoride alt sınıflara ayrılabilir. Bunların her biri sırasıyla ele alınacaktır.

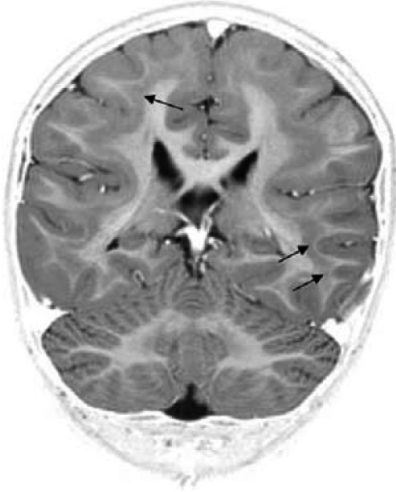
Lizensefali/bant heterotopisi

Lizensefali, Yunanca'da "pürüzsüz beyin" anlamına gelir. Bir zamanlar bu durumun erken ölümlle ilişkili ender bir durum olduğu düşünülmüştür.

Ancak MRG gelişmeleri sayesinde birçok hastanın yetişkinliğe kadar epilepsi ve mental retardasyon ile yaşayabildiği bilinmektedir. Beynin yüzeyi pürüzsüz olup giruslar ya azalmıştır ya da yoktur. Korteks kalınlaşmıştır ve olması gereken altı katman yoktur. Çoğu lizensefali olgusunda kromozom 17'deki LIS1 ve kromozom Xq'daki DCX (çift kortin) genlerindeki delesyon veya nokta mutasyonları sorumludur. DCX mutasyonlu heterozigot kadınlarda giral formasyonun normal olduğu ama subkortikal beyaz cevherde anormal gri cevher bandının görüldüğü daha az ağır bir anomali gelişir. Bu daha çok "çift korteks" olarak bilinen subkortikal bant heterotopi olarak adlandırılır. Epilepsi genellikle ilaç tedavisine dirençlidir ve malformasyonun yaygın doğası nedeniyle genellikle cerrahi tedavi başarısızdır. Yönetiminde genetik danışmanlığın önemli bir rolü vardır.

Kaldırım taşı (cobblestone) kompleksi

Daha önce tip 2 lizensefali olarak bilinen kaldırım taşı (cobblestone) kompleksi, nöronların bazal membranın ötesine aşırı migrasyonu ile leptomeninkslere geçerek (glia sınırlayıcılardaki defekt yoluyla) düzensiz çakıl taşı görünümüne korteks yüzeyine neden olması sonucunda oluşur. Bir çok beyin bölgesi beyaz cevher kistik değişiklikleri, ventrikülo-megali, beyin sapı ve serebellar hipoplazi şeklinde tutulabilir. Kaldırım taşı (cobblestone) kompleksi sıklıkla multipl konjenital malformasyonların bir parçası olarak görülür ve özellikle kas ve göz anormallikleri ile ilişkilidir. Walker-Warburg sendromu, Fukuyama konjenital musküler distrofi ve kas-göz-beyin hastalığı iyi tanımlanmış durumlardır ve tek gen anormalliklerinin bir sonucu olarak ortaya çıkarlar. Epilepsi sıklıkla görülür, ancak genel olarak lizensefalideki kadar sık veya şiddetli değildir.



Şekil 107.1.
'Çift korteks'e ilişkin tipik MR bulguları. Oklar korteksin iki katmanı arasındaki beyaz maddeye işaret etmektedir.

Gri madde heterotopisi

Heterotopion (çoğul: heterotopi), nöronların ventrikül komşuluğunda (subependimal/periventriküler), serebral beyaz cevherde (subkortikal) veya nadiren subpial boşlukta (marjinal) büyük oranda ektopik toplanmasını tanımlamak için kullanılan terimdir. Subependimal ve subkortikal heterotopi iyi tanımlanmış olup, ayırt edici klinik-radyolojik özelliklere ve genetiğe sahiptir.

En iyi çalışılan ve en sık görüleni periventriküler nodüler heterotopi (PNH) olarak bilinen subependimal tipidir. MRG'de üzerini korteksin örttüğü izointens yuvarlak, ovoid nodüller şeklinde görülürler. Şekilleri ve kontrast tutmamalarıyla tuberosklerozun subependimal nodüllerinden ayırt edilirler. Genellikle nöronların ventriküler epitelden tam migrasyon yetersizliğinin sonucudur, ancak nöronların aşırı üretiminden de kaynaklanabilir. PNH genellikle izole olarak bulunur, ancak diğer MSS malformasyonlarıyla da ilişkili olabilir. Anatomik olarak unilateral küçük, unilateral büyük veya bilateral büyük olabilirler. Genetik olarak X'e bağlı veya X'e bağlı olmayan olarak alt gruplara ayrılır. X'e bağlı tipi etkilenen erkek kardeşler genellikle yaşamadığı için neredeyse tamamen kadınlarda görülür. Kromozom Xq28'deki FLNA gen mutasyonu nedeniyle oluşur. Gen nöronal migrasyon için gerekli olan filamin A

proteini kodlar. İyonizasyon sayesinde (dişi memelilerde X kromozomunun iki kopyasından birinin inaktive olduğu bir süreç), bazı nöronların migrasyonu normal iken mutant geni taşıyanların migrasyonu olmamaktadır. Nodüller neredeyse her zaman bilateral ve yaygın olup etkilenen kadınlarda epilepsi görülme olasılığı %80'dir, ve ilk nöbet genellikle yaşamın ikinci dekatında görülür. Derinlik elektrot çalışmaları bu nodüllerin epileptiform deşarjlar oluşturabildiğini göstermiştir. Nöbetler fokal olma eğilimindedir ve mezial temporal, neokortikal temporal veya parieto-okspital semiyolojiye sahiptir. Bu hastaların çoğunda sekonder mezial temporal skleroz vardır. Bu bireylerde izole temporal lobektomi kötü sonuçlarla ilişkilidir. Daha güncel çalışmalarda dikkatli seçilmiş hastalarda temporal lobların anormal korteks ile birlikte rezeksiyonunun daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir.

Okunması Tavsiye Edilenler

- Andrade DM. Genetic basis in epilepsies caused by malformations of cortical development and in those with structurally normal brain. *Hum Genet* 2009; 126 (1):173—93.
- Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005;65(12): 1873-87.
- Sisodiya SM. Malformations of cortical development: burdens and insights from important causes of human epilepsy. *Lancet Neurol* 2004;3(1):29-38.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Kortikal gelişim malformasyonu sınıflandırılmasına dayanarak, korteks gelişiminde yer alan üç anahtar sürece aşina olmak.
- (2) Nöronal migrasyon anomalilerinin 3 ana kategorisine aşina olmak.
- (3) Hastaların erişkin dönemde dirençli fokal epilepsi ile prezente olabileceğinin farkında olmak.
- (4) Bazı hastalarda sekonder mezial temporal skleroz gelişebileceğini ve cerrahinni sadece dikkatle seçilmiş olgularda yardımcı olabileceğini anlamak.

Kortikal gelişim malformasyonları

Charles E. Polkey
Prof. Dr. Nida Fatma TAŞÇILAR

Sıklıkla korteks gelişimindeki anormalliklerle ilişkili durumların farklı bir grubudur. Neokortikal gelişim bir dizi örtüşen süreci içerir:

- Nöronal ve glial hücrelerin dört ila altı hafta içinde ventriküler ve subventriküler bölgede proliferasyonu;
- Katmanları oluşturmak için yedi ve 16 haftalar arasında radyal migrasyon;
- terminal diferansiyasyon, programlanmış hücre ölümü, sinaptik eliminasyon ve son olarak kortikal remodeling.

Kuzniecky ve Jackson (2008) tarafından detaylandırılan ilk anormal olay kullanılarak farklı tanımlanabilir fenotipler sınıflandırılabilir. Burada göz önüne alınacak başlıca durumlar kortikal displazi, hemimegalensafali ve heterotopiler olacaktır. Lizenfali ve şizensefalide cerrahi müdahale nadiren gerekir. Rölatif sıklıkları genel olarak (Montenegro vd., 2002):

- fokal kortikal displazi, %21;
- heterotopiler ve agrirria-pakigiri, %25;
- polimikrogiri veya şizensefali %47'dir.

Kortikal displazi hastaların %36'sında unilateral, %20'sinde bilateral ve lokalize, %44'ünde ise yaygındır.

Kortikal displazinin (CD) Palmi tarafından sınıflandırılan belirli histolojik özellikleri vardır ve bunlar Kutu 108.1'de özetlenmiştir (Palmi ve Gloor, 1992).

Bu histolojik özellikler lezyonların MRG görüntüsüyle koreledir. Tip I MRG'de görülemezken, Tip II her zaman görülür ve FLAIR görüntüleme-deki artmış intensite sıklıkla balon hücreleriyle ilişkilidir. Radyolojik görüntüsünden bağımsız olarak kortikal displazinin Palmi tarafından da tanımlanana elektrofizyolojik bir imzası vardır.

Kutu 108.1. Histolojik kortikal displazi özellikleri

- Mikrodisjenezi - kullanılmıyor
- Tip I
 - IA: izole yapısal anormallikler
 - IB: izole yapısal anormallikler ± dev/immatür nöronlar
- Tip II (Taylor fokal kortikal displazi)
 - IIA: yapısal anomaliler + dismorfik nöronlar
 - IIB: yapısal anormallikler + balon hücreleri

İntraoperatif elektrokortikografide (ECoG) doğrudan CD lezyonlarından kaydedilen sürekli veya sık ritmik epileptojenik deşarjlarla ortaya çıkan bu yüksek düzeydeki epileptojenikliğin elektrografik karşılığını tarif etmişlerdir. Bu iktal veya sürekli epileptojenik deşarjların (I/CED'ler) şu üç paterninden biri olduğu varsayılır: (A) tekrarlayan elektrofizyolojik nöbetler, (B) tekrarlayan burst deşarjları veya (C) sürekli veya yarı sürekli ritmik dikenler (Şekil 88.3). CD lezyonlarıyla ilişkili dirençli parsiyel epilepsili 34 hastanın 23'ünde (%67) , diğer yapısal lezyon tipleriyle ilişkili dirençli parsiyel epilepsili 40 hastanın ise sadece birinde (%2,5) bu paternlerin bir veya daha fazlası tespit edilmiştir. I/CED'ler genellikle boyutsal olarak sınırlanmış olup, daha yaygın olan interiktal ECoG epileptiform aktivitesi ile çelişir ve manyetik rezonans görüntüleme tanımlanan lezyon ile birlikte lokalize olma eğilimi gösterir (Palmi vd., 1995). SEEG'de görülen elektrofizyolojik özellikler, rezeksiyonlara kılavuzluk etmek için anlamlı bir şekilde kullanılabilir (Chassoux vd, 2000; Ferrier vd., 2001).

ILAE Pediatri Komisyonu, dünya çapında 20 cerrahi merkezde tedavi edilen 543 hastayı incelemiş ve %42'sinde nedensel lezyonun CD oldu-

%78 hasta nöbetsizdir. Kalan 10 hastada MRG'de görülemeyen küçük nodüller vardı, tümü büyük temporal lob patolojisi ile ilişkiliydi ve %90'ı nöbetsizdi. (Meroni vd., 2009). Bu nedenle heterotopik alanların epilepsiye önemli ölçüde katkıda bulunabileceği ve çıkarılabileceği görülmektedir.

Sonuçlar

- (1) Kortikal gelişim malformasyonları kompleks-tir ve çeşitli nedenlerden kaynaklanmaktadır, bazıları erken fetal gelişimde ortaya çıkabilmektedir.
- (2) MRG'de görülmeyebilirler.
- (3) Doğası ve yerleşimine bağlı olarak rezektif cerrahiye iyi yanıt verebilirler.
- (4) Hemimegalensefali sıklıkla neonatal dönemde şiddetli epilepsi ve gelişimsel gecikme ile prezente olan büyük bir anomalidir. Bu hastalarda bazı hemisferotomi formları ile yaşam kalitesi iyileştirilebilir.
- (5) Bazı durumlarda nodüler heterotopi cerrahiye iyi yanıt verebilir.

Kaynakça

- Battaglia G, Chiapparini L, Franceschetti S, *et al.* Periventricular nodular heterotopia: classification, epileptic history, and genesis of epileptic discharges. *Epilepsia* 2006;47(1):86-97.
- Chapman K, Wyllie E, Najm I, *et al.* Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(5):710-3.
- Chassoux F, Devaux B, Landre E, *et al.* Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex. *Brain* 2000;123(Pt 8):1733-51.
- Chung CK, Lee SK, Kim KJ. Surgical outcome of epilepsy caused by cortical dysplasia. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 1): 25-9.
- Delalande O, Bulteau C, Dellatolas G, *et al.* Vertical parasagittal hemispherotomy: surgical procedures and clinical long-term outcomes in a population of 83 children. *Neurosurgery* 2007;60(2 Suppl 1):ONS19-32.
- Fauser S, Schulze-Bonhage A. Epileptogenicity of cortical dysplasia in temporal lobe dual pathology: an electrophysiological study with invasive recordings. *Brain* 2006;129(Pt 1):82-95.
- Ferrier CH, Alarcón G, Engelsman J, *et al.* Relevance of residual histologic and electrocorticographic

abnormalities for surgical outcome in frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:363-71.

Hamivvka L, Jayakar P, Resnick T, *et al.* Surgery for epilepsy due to cortical malformations: ten-year follow-up.

Epilepsia 2005;46(4):556-60.

Kuzniecky RI, Jackson GD. Malformations of cortical development. In Engel JJ Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, pp. 2575-88. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

Meroni A, Galli C, Bramerio M, *et al.* Nodular heterotopia: a neuropathological study of 24 patients undergoing surgery for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:116-24. Epub 2008 Jul 14.

Montenegro MA, Guerreiro MM, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Cendes F. Interrelationship of genetics and prenatal injury in the genesis of malformations of cortical development. *Arch Neurol* 2002;59(7):1147-53.

Palmini A, Gloor P. The localizing value of auras in partial seizures: a prospective and retrospective study. *Neurology* 1992;42(4):801-8.

Palmini A, Gambardella A, Andermann F, *et al.* intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol* 1995;4:476-87.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Kortikal malformasyonların gelişimsel orjinlerini anlamak.
- (2) Kortikal malformasyonların insidansını ve dağılımını öğrenmek.
- (3) Kortikal malformasyonların histolojik, radyolojik ve elektrofizyolojik özelliklerini anlamak.
- (4) Hemimegalensefali lezyonunu öğrenmek.
- (5) Kortikal malformasyonların cerrahi yönetimini öğrenmek.

Sorular

- (1) Nöronal migrasyon anomalisinin gelişimsel orjinini ve histolojik özelliklerini tanımlayın.
- (2) Kortikal nöronal migrasyon defekti tanısında ve yönetiminde elektrofizyolojik incelemenin yerini tartışın.
- (3) Kortikal bir malformasyonun rezeksiyonundan iyi bir sonuç almayı sağlayan faktörleri tanımlayın.

Rasmussen Hastalığı ve Epilepsia Partialis Continua

Charles E. Polkey
Prof. Dr. Nida Fatma TAŞCILAR

Kronik (Rasmussen) ensefalit

Rasmussen ensefaliti hemisferik atrofi, şiddetli dirençli fokal epilepsi, entelektüel gerileme ve hemiparezi ile ilişkili, amansızca ilerleyen bir çocukluk çağı hastalığıdır (Dubeau vd., 2008). İlk olarak 1958’de Theodore Rasmussen tarafından Montreal’de tanımlanmış, histolojik görünüşünden dolayı ensefalit adı verilmiştir (Rasmussen ve diğerleri, 1958) (Şekil 109.1). Tipik olarak çocuklukta başlar, ortalama başlangıç yaşı beş tir ve olguların %50’sinde öncesinde inflamatuvar bir hastalık görülür. Başlangıçta kompleks parsiyel nöbetler (%28), tonik-klonik nöbetler (%33) veya fokal motor nöbetler (%28) görülebilir, ama sonrasında hastada kısa süre içinde fokal motor nöbetleri görülür. Unilateral distoni ile de başlayabilir. Yoğun bakımda tedavi gerektirebilen fokal motor status (epilepsia partialis continua) dönemleri %20-56 arasında görülür. Bien ve ark., bir European Consensus Statement’ta 3 evre tanımlamışlardır (Bien ve ark. 2005):

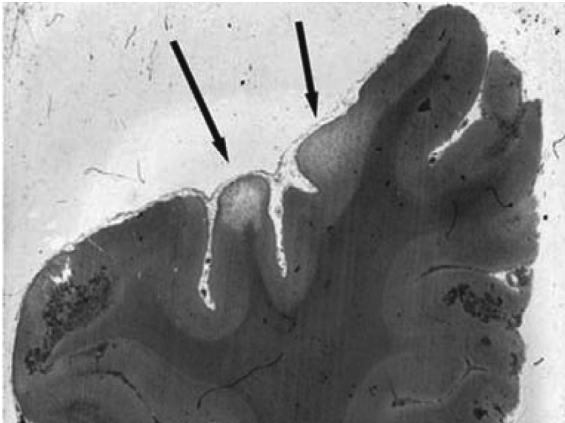
- (1) Düşük nöbet sıklığı ve hafif hemiparezinin olduğu, ortalama süresi 7,1 ay olan prodromal evre.

- (2) Artmış sıklık ve şiddette nöbetler ile nörolojik kötüleşmenin olduğu, ortalama süresi 8 ay olan akut evre.
- (3) Stabil nörolojik defisit ve daha az sıklıkta nöbetin olduğu kalıcı evre.

Hastaların tümü bu evrelere progrese olmaz ve bazı olguların bu aşamalardan sonra tam bir hemipleji veya entelektüel gerileme olmaksızın stabil bir durumda kaldığı gösterilmiştir. Ek olarak zaman geçtikçe erişkin başlangıçlı, bilateral hastalığa sahip veya hastalığın beyin sapı gibi epileptojenik olmayan bölgeleri tuttuğu az sayıda olguların da olduğu gösterilmiştir. Andermann ve ark. yakın geçmişte bir dizi merkezden toplanan verilerle hastalığın agresif, bilateral juvenil formunu tanımlamışlardır (Andermann ve ark, 2006).

Durumun mutlak radyolojik özellikleri yoktur (Şekil 109.2 ve 109.3). BT’de atrofi görülür ve hastaların üçte birinde kaudat nükleus başında unilaterale atrofi görülebilir. Ek olarak erken evrelerde MRG’de özellikle insuler ve periinsuler bölgelerde multipl hiperintens alanlar bulunabilir.

Nörofizyolojik bulgular hastalığın evresine bağlıdır, zemin aktivitesinde asimetri vardır ve unilateral fokal yavaş aktivite olabilir. Genellikle



Şekil 109.1. Rasmussen hastalığında patolojik değişiklikler. Solda, iskemik lezyonları gösteren beyin kesiti (oklar). Sağda, kan damarları çevresinde toplanan inflamatuvar hücreleri gösteren fotomikrografi.

bu sonuçları güçlendirmiştir (Tubbs vd., 2005; Delalande ve ark, 2007). Lokal rezeksiyon, kal-lozotomi ve çoklu subpial transeksiyon gibi daha küçük cerrahi prosedürler daha az etkilidir. Nöbet kontrolü sağlamalarına ve yaşam kalitesini iyileştirmelerine rağmen, hiçbir zaman nöbetsizlik sağlamazlar ve birçok hasta hemisferektomiye gider.

Medikal seçenekler bu durumun nedenine ilişkin teorilere dayanır. Bunlar gansiklovir gibi antiviral ilaçlar, steroidler, immünoglobülinler ve plazma değişimini içerir. Antiviral kullanımıyla ilgili az sayıda bildiri vardır ve bu tedavi neredeyse terk edilmiştir. Steroidlerin plazma değişiminde olduğu gibi kısa süreli bir etkisi olduğu gösterilmiştir. İmmünoglobülinler bir dizi grup tarafından kullanılmıştır. Bu seçeneklerin tümü farklı süreler boyunca ayrı ayrı veya kombinasyon şeklinde kullanılmıştır ve bazı olgularda hepsinin bir miktar etkisi olmuştur, ama hiçbiri kalıcı veya güvenilir bir şekilde etkili olmamıştır. T hücre aracılı süreç teorileri nedeniyle son zamanlarda takrolimus tedavisi kullanılmıştır. Açık bir çalışmada, T hücreleri üzerinde etkili bir immünosupresif olan takrolimusun motor kötüleşmeyi ve radyolojik olarak hemisferik atrofiyi azalttığı, ama nöbet sıklığı üzerine etkisiz olduğu bildirilmiştir (Bien vd., 2004).

Sonuçlar

- (1) Kronik ensefalit nadir ancak yıkıcı bir hastalıktır.
- (2) Tek nedeni olup olmadığı belli değildir.
- (3) Medikal tedaviler çok yetersizdir.
- (4) Gerekçeliyse, hemisferektomi veya hemisferotomi çok etkindir.
- (5) Dominant hemisferde önemli derecede bilişsel sonuçlar çıkabilir.

Kaynakça

- Andermann F, Farrell K. Early onset Rasmussen's syndrome: a malignant, often bilateral form of the disorder. *Epilepsy Res* 2006;70(Suppl 1):S259-62.
- Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, et al. Destruction of neurons by cytotoxic T cells: a new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol* 2002;51(3):311-8.
- Bien CG, Gleissner U, Sassen R, et al. An open study of tacrolimus therapy in Rasmussen encephalitis.

Neurology 2004;62(11):2106-9.

- Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain* 2005;128(Pt 3): 454-71.
- Delalande O, Bulteau C, Dellatolas G, et al. Vertical parasagittal hemispherotomy: surgical procedures and clinical long-term outcomes in a population of 83 children. *Neurosurgery* 2007;60(2 Suppl 1):ONS19-32.
- Dubeau F, Andermann F, Wiendl H, Bar-Or A. Rasmussen's encephalitis (chronic focal encephalitis). In Engel JJ Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, pp. 2439-53. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Rasmussen T, Obozewski J, Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localised encephalitis. *Neurology* 1958;8:435-45.
- Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994;265(5172):648-51.
- Tubbs RS, Nimjee SM, Oakes WJ. Long-term follow-up in children with functional hemispherectomy for Rasmussen's encephalitis. *Childs Nerv Syst* 2005; 21(6):461-5.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Rasmussen hastalığının etiyolojisini anlamak.
- (2) Rasmussen hastalığı ile prezente olan çeşitli klinik senaryoları anlamak.
- (3) Rasmussen hastalığının tanımlanmasında kullanılan tanı kriterlerini anlamak.
- (4) Rasmussen hastalığının yönetimini tanımlamak.
- (5) Rasmussen hastalığının yönetiminde kullanılacak medikal ve cerrahi seçenekleri anlamak.

Sorular

- (1) Rasmussen hastalığının etiyolojisini tartışınız.
- (2) Rasmussen hastalığının olağan klinik seyrini tanımlayınız ve bunun tedaviyi nasıl etkilediğini tartışınız.
- (3) Rasmussen hastalığı tanı kriterlerini tanımlayıp tartışınız.
- (4) Rasmussen hastalığının cerrahi ve medikal tedavisini karşılaştırınız.

Epilepsinin Davranışsal Tedavisi

Peter Fenwick

Prof. Dr. Nida Fatma TAŞCILAR

Sir William Gowers 1881'de 'Epilepsinin acil nedenleri arasında en güçlüsü psişik korku, heyecan ve kaygıdır' demiştir. 'Bu tanımlananların üçte birinden fazlasında kesin bir neden verilmiştir' diye eklemiştir. Mental durumların nöbetlere yol açabileceği bu önemli nokta sıklıkla unutulmaktadır. Bunun önemi, epileptik nöbet sıklığının davranışsal yollarla değiştirilmesini işaret etmesidir. Standart medikal model epilepsinin ilaçlarla en iyi tedavi edilen, fizyolojik nedenlere uyan genetik nedenlere veya beyin hasarına bağlı olduğunu öne sürmektedir. Davranışsal model nöbetler ile süregiden beyin aktivitesi arasında, özellikle de nöbetlerin ortaya çıktığı hasarlı beyin bölgesinde yakın bir bağlantı olduğunu vurgulamaktadır. Nöbetler davranışla bağlantılıdır, bu nedenle ilaç dışı davranışsal tedavi mümkündür. Davranış terapisi hastaları birey olarak tanır ve nöbetlerin hastanın kendisi, ailesi, arkadaşları ve çevresi ile etkileşimi ilgili olarak ortaya çıktığını kabul eder. Davranışsal tedavi hastanın nöbetlerinin davranışları, yaşam tarzı ve ilişkileriyle nasıl bağlantılı olduğunu görmeye dayanır. Nöbet kontrolü hayatının bu yönlerini değiştirerek ve nöbetlerini kontrol altına almaya yardımcı olabilecek bireysel davranışsal stratejileri öğretmekle sağlanabilir.

Davranış terapisinin arkasındaki teori, fokal epilepsilerde devam eden anormal aktivitenin nöbet odağında bulunmasıdır. Bir nöbet oluştuğunda normal hücreler anormal deşarjlara katılır ve bir anormal aktivite dalgası odaktan yayılır. Bu yayılıma neden olabilen faktörler çevreleyen nöronları aktive eden faktörlerdir. Böylece motor kortekste hareketler, parietal alanlarda şekiller ve duyumsamalar, görsel kortekste yanıp sönen ışıklar, temporal loblarda da emosyonel ve psikolojik olaylar nöbet şeklinde ortaya çıkabilir.

Hayvan kanıtları nöbetlerin kedilerde klasik koşullandırma yöntemleri kullanılarak sadece hasarlı beyinlerde oluşturulabildiğini göstermektedir. Genetik nöbetlere yatkın köpekler heyecanlandıklarında nöbet geçirirler.

Bir dizi çalışmada nöbetlerle davranışsal stratejiler arasındaki ilişki incelenmiştir. Maudsley serisinde hastaların %69'u gerginlik, % 67'si depresyon, %49'u yorgunluk ve %45'i ise öfke nedeniyle nöbet geçirdiğini belirtmiştir. %10' u cinsel ilişki sırasında nöbet geçirirken sadece %7'si mutluyken nöbet geçirmekteydi. İsveç'ten bir araştırmada hastaların %83'ünde fiziksel aktiviteyle, %78'inde negatif stresle, %64'ünde ise panikle ilişkili nöbetler görülmüştür. Ergenlerle yapılan bir başka araştırmada nöbeti en çok tetikleyen durumun evde çalışılması olduğu gösterilmiştir. Okul nöbeti önemli ölçüde daha az tetikliyordu, ancak ateş başında rahatlamak nöbeti en az tetikleyen durum gibi görünüyordu. Bazı hastalar kendi nöbetlerini tetikleyebilmektedir: bu oran Maudsley'in çalışmasında %23, İsveçli çocuklarda %16 ve İsveçli erişkinlerde %69'dur. Nöbet başlangıcının taklidi, nöbet başlangıcının düşünülmesi ve hiperventilasyonun en sık nöbet tetikleyicileridir.

Nöbetlerin inhibisyonu Maudsley serisinde bir dizi yöntem kullanan hastaların %53'ünde, İsveç serisinde ise pozitif ifadeler kullanan hastaların %89'unda ve duyuşsal bir alanın stimülasyonu ile %77 oranında gerçekleşmiştir.

Davranış tedavisinin ana merkezi ABC çizelgeleri kullanılarak yapılan ayrıntılı nöbet analizidir;

- Antecedents - Öncüler, nöbetten önce ne olmaktadır,
- Behaviour - Davranış, nöbet sırasında neler olmaktadır ve,
- Consequences - Sonuçlar, nöbetten sonra ne olmaktadır.

Örneğin, sınıfta nöbet geçiren bir öğrenci revire götürülüp ılık süt verilerek günün geri kalanını Lego ile oynarak geçirmesi sağlanmaktadır. Davranışsal tedavi ise nöbet geçirdiğini kabul etmek, düzelince sınıfına götürmek ve ardından çalışmalarına devam etmesine izin vermek şeklindedir. Bu davranışsal tedavinin ardından öğrencinin okuldaki nöbetleri sifıra inmiştir.

Karşı önlemler aynı zamanda ABC çizelgeleri yardımıyla da tanımlanır. Bir karşı önlem hasta tarafından nöbete yatkın durumlarda veya nöbetin başlangıcında uygulanan tekniktir. Çoğu hasta nöbetlerin sıklığını veya yayılımını azaltmaya yönelik stratejilere sahiptir. Bu stratejiler ABC çizelgeleri yardımıyla tanımlanır ve hastaya rutin olarak nasıl kullanılacağı öğretilir. Nöbet başlangıcında karıncalanmaya başlayan bir uzva vurmak, el çırpamak, ayağa kalkmak, kokulu tuzlar kullanmak nöbet gelişimini durdurabilir. Nöbet başlangıcında hareketi kısıtlamak güçlü bir anti-konvülzandır.

İlişkili bir davranışsal yöntem biofeedback yöntemidir. Kullanılacak ilk biofeedback yöntemi, sensörimotor ritminin (mu ritmi) biofeedback ile güçlendirilmesidir. Başlangıçta konvülsan ilaç verilen kedilerde artan bu ritmin antikonvülsan etki yarattığı görülmüştür. Bu daha sonra hastalarda kullanılmış ve küçük bir kısmında nöbetsizlik izlenmiştir. Daha sonra, anormal beyin ritimleri hastaya bir bilgisayar oyunu şeklinde geri bildirilmiş ve anormal aktivite miktarını azaltmaları istenmiştir. Başka bir yöntem kortikal inhibisyon ve nöbet azalmasıyla korele olan skalptan (CPV)

kaydedilen pozitif EEG dalgalarının geri bildirimidir. EEG departmanında hastaya bu ritmi nasıl üreteceği öğretir ve ardından bunu evde uygular. Galvanik deri yanıtı biofeedback'i de kullanılabilir.

Davranışsal tedavi, hastaların kendilerini anlamalarını sağlar, nöbetler ile yaşamın zorlukları arasındaki ilişkiyi gösterir, akranlar arasındaki ilişkiye yardımcı olur ve bağımsızlığı ve daha iyi yaşam uyumunu teşvik eder. Hastaya hem mutluluğun hem de rahatlamamanın güçlü bir antikonvülzan olduğunu hatırlatmak önemlidir.

Okunması Tavsiye Edilenler

- Dahi J, Brorson L.O, Melin L. Effects of a broad-spectrum behavioural medicine treatment programme on children with refractory epileptic seizures: an 8 year follow-up. *Epilepsia* 1992;33(1):98-102.
- Fennvick P. Self-generation of seizures by an action of mind. *Adv Neurol* 1998;75:87-92.
- Lundgren T, Dahi J, Yardi N, Melin L. Acceptance and commitment therapy and yoga for drug refractory epilepsy: a randomised controlled trial. *Epilepsy Behav* 2008;13(1): 102—8.
- Matsuoka H, Takahashi T, Sasaki M, *et al.* Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. *Brain* 2000;123(Pt 2):318-30.
- Matsuoka H, Nakamura M. The role of cognitive-motor function in precipitation and inhibition of epileptic seizures. *Epilepsia* 2005;46:(Suppl 1):17—20.
- Nagai Y, Goldstein L, Fennvick P, *et al.* Clinical efficacy of galvanic skin response via biofeedback training in reducing seizures in adult epilepsy: a preliminary randomised controlled study. *Epilepsy Behav* 2004;5(2): 216-23.

Öğrenim Hedefi

- (1) Epilepsinin davranışsal tedavisinin etki mekanizmalarını, amaçlarını, endikasyonlarını, yöntemlerini ve etkinliğini bilmek.

Duygudurum bozuklukları ve epilepsi

Nozomi Akanuma

Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER, Dr. Öğr. Üyesi Meltem Derya ŞAHİN

Giriş

Duygudurum bozuklukları merkez özelliği duygulanım/mood rahatsızlığı olan farklı tip durumları kapsar. Duygudurum değişikliği genellikle düşünce, algı, biyolojik fonksiyonellik ve davranış ile ilişkili semptomlarla birliktedir.

Manik epizod, fiziksel ve mental aktivitelerin hızı ve niceliğinde artış, azalmış uyku ihtiyacı, sosyal disinhibisyon, egosantrik düşüncelerin eşlik ettiği yükselmiş ruh halinin sergilenmesidir.

Depresif epizod, ilgisizlik ve keyifsizlik ve azalmış aktivitelerin birlikte görüldüğü, sürekli depresif duygudurumdur(>2 hafta). Sıklıkla azalmış öz saygı ve güven, suçluluk duygusu, kendine zarar verme düşünceleri, bozulmuş veya azalmış uyku ile birliktedir.

Üç ana duygudurum bozukluğu vardır. Rekürren depresif bozukluk (veya unipolar depresyon) önemli duygudurum bozukluğunun olmadığı periyotlarla bölünmüş rekürren depresif epizodların olduğu bir hastalıktır. Bipolar duygudurum bozukluğu (önceden manik-depresif olarak bilinen) depresif duygudurumdan maniye değişim ve duygudurum semptomlarının olmadığı aralıklar ile karakterizedir. Coşku epizodu bazen ılımlı manidir (hipomani). Persistan duygudurum bozukluğu siklotimi (depresif ve yükselmiş epizod arası ani duygudurum değişiklikleri) ve distimiden (kronik depresif duygudurum) oluşmuştur. Bu iki durumun her bir epizodu depresif ya da manik epizod kadar ciddi değildir. Yine de, seyir remisyon periyodu olmaksızın kroniktir.

Duygudurum bozukluklarının tedavisi medikasyon (antidepresanlar, duygudurum düzenleyici ve antipsikotikler), psikolojik ve davranışsal terapileri içerir. Elektrokonvulziv terapi diğer te-

daviler uygun görülmediğinde ya da başarısız olduğunda ciddi depresif ve manik epizodları tedavi etmek için kullanılabilir.

Duygudurum bozuklukları, özellikle de depresyon, kadınlarda daha yüksek prevalans gösteren, genel popülasyonda en yaygın görülen zihinsel sağlık problemidir. Duygudurum bozuklukları psikiyatrik ya da fiziksel hastalıkların bir komponenti olabilir (komorbidite). Bunlar genellikle azalmış sosyal aktivite ve mesleki fonksiyonelliğe ve azalmış yaşam kalitesine yol açar.

Epilepside depresyon

İktal Depresyon

Depresif duygudurum basit parsiyel nöbetlerde (BPN) veya basit parsiyel nöbeti takip eden kompleks parsiyel nöbetlerde (KPN) ve/veya sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerde (sJTKN) yaygın iktal duygudurum değişikliğidir. Süresi değişkendir. Duygudurum değişikliği mevcut nöbetten daha uzun sürer. En sık temporal lob epilepsisinde gözlenir.

Peri-iktal depresyon

Peri-iktal depresyonda, depresif duygudurum ya da irritabilite nöbetten saatler, günler öncesinde ortaya çıkar. Genellikle sJTKN öncesi parsiyel epilepsilerde, nöbetten önceki duygulanım semptomları uyarıcı semptom olarak algılanabilir.

Post-iktal nöbette duygulanım değişiklikleri nöbetten sonra ortaya çıkar. Bu KPN'ten sonra, diğer nöbet tiplerinden veya zayıf kontrol edilmiş nöbetlerden sonra olduğundan daha yaygındır.

İktal ve Peri-iktal depresyon tedavisi

Depresif duygudurum nöbetlerle yakın ilişkilendirildiğinde, duygudurum semptomlarını ha-

durum düzenleyici olarak kullanılmaktadır (karbamazepin, sodyum valproat, lamotrijin gibi). Yine de epilepsiyi bu AEİ ile tedavinin, bipolar bozukluğu iyileştirmesi üzerine etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

Okunması Tavsiye Edilenler

- Bary JJ, Lembke A, Huynh N. Affective disorders in epilepsy. In Ettinger AB, Kanner AM, eds. *Psychiatric issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment*, pp. 45-71. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
- Gelder M, Mayou R, Cowen P (eds). Mood disorders. In *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry*, pp. 269-325. 4th edn. Oxford: Oxford University Press. 2001.
- Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology and treatment. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 10):S21-47.

- Pisani F, Öteri G, Costa C, Di Raimondo G, Di Perri R. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Safety* 2002;25:91-110.
- World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva: World Health Organization; 1992.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Temel psikiyatrik durumların sınıflandırmasına aşina olmak.
- (2) Epilepsi hastalarında görülen bipolar duygudurum bozukluğu ve depresyonun farklı türlerini, prevelanslarını, mekanizmalarını, risk faktörlerini ve tedavisini bilmek.

Anksiyete bozuklukları ve epilepsi

John Moriarty

Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER, Dr. Öğr. Üyesi Meltem Derya ŞAHİN

Epilepsi hastalarının muhtemelen hepsinde değişen derecelerde anksiyete deneyimlenmiştir. Tabii ki bu normal bir fenomendir ve bundan dolayı anksiyetesi olan epilepsi hastalarında klinik problemi düşünürken, bizim ve hastalarımızın bu ifadenin ne anlama geldiğini net olarak anlaması gerekmektedir. Bizim anksiyetenin ne zaman patolojik olabileceğini, epilepsi ile nasıl ilişkili olabileceğini, hangi tedavi ve müdahalelerin yararlı olabileceğini tanıyabilmemiz gerekmektedir.

Birçoğumuz anksiyeteyi subjektif korku duygusu, üzüntü ya da sinirlilik hali diye tanımlarız. Bu normal, uygun ya da uygunsuz (içinde bulunduğu durumda) olabilir. Bu sürekli ya da durum anksiyetesi olarak düşünülebilir. Durum anksiyetesi, bir birey için anksiyete seviyesinin geçici değişikliğidir ve genellikle dış ortamda, gerçek ya da algılanan tehditlerle ilişkilidir. Sürekli anksiyete, bireyler arası değişkenlik gösteren, deneyimlenen temel ya da karakter ile ilişkili durumu ifade eder. Buna şöyle denir, bazılarımız doğası gereği “kaygılıdır”.

Anksiyete semptomları somatik ve psişik semptomlar olarak ayrılabilir. Birincisi nefes alamama hissi, çarpıntı, bulantı, sersemlik, ağız kuruluğu, sık idrara çıkma, tremor, terleme ve karında çalkantı hissini içerir. Psişik semptomlar ise dehşet hissi, iritabilite, panik hissi, konsantrasyon zayıflığı, uykusuzluk ve huzursuzluğu içerir.

Anksiyetenin biyolojisinin detaylı bir açıklaması bu kitabın kapsamı dışındadır. Amigdala ve ilişkili limbik yapıların, anksiyetenin biyolojisinde nasıl olumsuz yönde etkilendiğinin bilinmesinde fayda vardır. Sonuç olarak, epilepsi ve anksiyete arasındaki ilişkinin kompleks olması ve ortak biyolojik substratları içermesi şaşırtıcı değildir.

Tablo 112.1. Kişinin kendisine endişe veren durumdan yakındığı, anksiyete ile karakterize psikiyatrik bozukluklar

Hastalık Endişe	hissinin doğası
Panik bozukluk	Ani dehşet hissi ve bunun tekrar olacağı endişesine kapılmak
Agorafobi (panik bozukluk eşlik eden/etmeyen)	Benimle olacak birine ihtiyacım var, sonra iyi olacağım. Yeraltı metrosuna binmem
Spesifik fobi	Enjeksiyonu düşündüğümde bile kendimi hasta hissediyorum. Daha başka kan testleri yaptırmayacağım
Sosyal fobi	Bir içki aldığımda veya tek başıma çok kötü değilim. Aksi halde yapamam. Biliyorum kendimi küçük duruma düşüreceğim.
Obsesif-kompulsif bozukluk	Tabletlerimi almayı unutabilmem halinde, nöbet geçireceğimden ve öleceğimden endişe ediyorum
Jeneralize anksiyete bozukluğu	Birçok şey hakkında sağlığım, ailem, finansal durumum, özellikle de işimi kaybetmemden endişe duyuyorum

Bazen epilepsi ve panik atakları birbirinden ayırt etmek zordur. Her ikisi de korku, gerçek olmayan şeyler ve dejavu duygusunu içeren, açıklanamayan ayrı paroksizmal olaylardır. Panik bozuklukta, EEG’de epileptik deşarjların görülmediği nonspesifik değişiklikler olabilir (Stein ve Uhde, 1989). İktal epizodlara işaret eden faktörler, çok kısa sürmesi (bir dakikadan az), otomatizmler ve konfüzyondur (Vazquez ve Devinsky, 2003). Anksiyete ile karakterize psikiyatrik bozukluklar tablo 112.1’de listelenmiştir. Örneğin, bu bozuklukların birinden yakınan kişi, aynı zamanda bunun kendisini üzdüğünü de söyleyebilir. Bu bozukluklardan herbiri için formal tanı kriterleri vardır fakat hepsi belirli bir tip veya endişe verici durum ile karakterizedir.

Anksiyete bozuklukları, her iki epilepsi hastasından birini etkileyebilir (Jones ve ark, 2005).

Hastalar tarafından ifade edilen endişeler araç sürme, çalışma, yaralanma, hafıza, damgılanma, tedavi ve hastane masraflarını içeren çok sayıda konu ile ilişkilidir (Gilliam ve ark, 1997). Ek olarak, bazı antiepileptik ilaçlar anksiyolitik iken, epilepsi tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar duygudurum veya anksiyete semptomlarına neden olabilir (Ketter ve ark, 1999).

Anksiyete bozuklukları olan epilepsi hastaları için tedavi seçenekleri, selektif serotonin gerilim inhibitörleri (SSRI'lar) ve buspiron dahil, ilaç kullanımını içerir. Benzodiyazepinler etkili olabilir ama bağımlılık riski önemlidir, bu nedenle dikkatle kullanılmalıdır. Pregabalin anksiyete için kısa dönem etkilidir, ama uzun dönem tedavideki rolü henüz bilinmemektedir (Rickets ve ark, 2005). Anksiyetesi olan hastalar için en önemli tedavi seçenekleri muhtemelen farmakolojik değildir.

Anksiyete için en güçlü psikolojik teoriler, davranış bilimleri ve özellikle klasik ve edimsel koşullanmadan elde edilmiştir. Klasik koşullanma, koşulsuz bir tepki ortaya koyan bir uyarana maruz kalan şahıslara (örneğin, köpeğin yemeği görünce tükürük salgılama ile yanıtı) aynı şartlı uyararla ilişkili olarak aynı yanıtın verilmesi ile koşullanabilir olmasıdır (zil). Edimsel koşullanma, ödüllendirme ya da cezalandırma sistemlerine reaksiyonda azalma ya da artma davranışlarını ifade eden durumdur (sıçan yemek elde etmek için kola basar). Bu hayvan deneyleri, anksiyete için davranışsal müdahalelerin altında yatan mevcut düşünceye teorik ve pratik çıkarımlar getirmiştir. Anksiyete için ilaç dışı tedavi seçenekleri psiko-eğitim, gevşeme teknikleri ve bilişsel davranışçı terapi gibi daha resmi tedavileri içerir. Sonuncusu, aşırı gü-

vence veya artan kaygı döngüsüne katkıda bulunan koruyucu davranışlar ve kaçınma davranışları gibi takviye davranışları belirleme ve bunlara meydan okumayı içerecektir.

Her ne kadar bu teknikler birincil olarak epilepsi ile ilişkili kaygıyı azaltmada yararlı olsalar da, en azından bazı hastalarda bu teknikler için, hastaların nöbetlerini daha iyi kontrol etmesine yardımcı olmada yararlı olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Goldstein, 1997).

Kaynakça

- Gilliam F, Kuzniecky R, Faught E, *et al.* Patient-validated content of epilepsy-specific quality-of-life measurement. *Epilepsia* 1997;38(2):233-6.
- Goldstein LH. Effectiveness of psychological interventions for people with poorly controlled epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:137-42.
- Jones JE, Hermann BP, Bary JJ, *et al.* Clinical assesment of axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation. *J Neuropsych Clin Neurosci* 2005;17:172-9.
- Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999;53(5 Suppl 2):S53-67.
- Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, *et al.* Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1022-30.
- Stein MB, Uhde TW. Infrequent occurrence of EEG abnormalities in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1989;146(4):517-20.
- Vazquez B, Devinsky O. Epilepsy and anxiety. *Epilepsy Behav* 2003;4(S4):S20-25.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Hastanın hangi durum için ayrı ayrı sıkıntıya girdiği örnekleri ile anksiyete ile karakterize psikiyatrik durumlar için uyanık olmak.
- (2) Epilepside görülen farklı anksiyete tiplerini, prevalansını, mekanizmalarını, risk faktörlerini ve tedavisini bilmek

Kişilik ve epilepsi

Peter Fenwick

Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER, Dr. Öğr. Üyesi Meltem Derya ŞAHİN

Epilepsi ve kişilik özellikleri arasındaki ilişkinin uzun bir hikayesi vardır. Aretaeus, MS ikinci yüzyılda, epilepsi hastalarını 'durgun, ruhsuz, aptal, asosyal, algı ve kavrayışın yavaş olduğu' insanlar olarak tanımlamıştır. 1857 yılına gelindiğinde, epilepsi kişiliğinin daha bütünsel bir tanımlaması Morel tarafından yapılmıştır ki, Morel zihinsel hastalığı ilerleyici dejeneratif sürece bağlı nesilden nesile ilerleyen, kendini moral bozukluğu, karakter zayıflığı, zihinsel yetersizlik ve epilepsi olarak gösteren durum olarak nitelendirmiştir. Zihinsel hastalığa bakış ve epilepsi ile ilişkisine dair düşünce Bleuler, Kreplin ve Maudsley tarafından desteklenmiştir. Bir İtalyan kriminolog olan Lombroso, 1876'da bir suçlunun doğumdan tanımlanabileceğini, düşük kulaklar, özel yüz hatları, fiziksel bozulma ve epilepsiye sahip özgün fiziksel bir tip olduğunu yazmıştır. Epilepsi ve psikiyatrik hastalıklar, genetik bozulma ve suçluluk arasındaki bu hatalı görüş, bugün halen halk arasında bir dereceye kadar devam etmektedir.

1890'larda epilepsinin tedavisi bromürleydi ve epilepsi hastaları akıl hastanelerine yerleştirilirdi. O tarihteki kişilikleri, kaçınılmaz bozulmanın olduğu öfkeli, agresif, yavaş ve aptal olarak tanımlanırdı. Bu özelliklerin bazıları, endemik bromür toksisitesi ile ilişkilendirilirken, diğerleri yetersiz kontrollü nöbetlerden kaynaklanan tekrarlayan kafa travmasına bağlıydı. 1930'larda, fenobarbitalin girişi ve epilepsi nöbetinin daha iyi kontrolü ile modern dönem başladı. Erken 1950'lerde, EEG'nin gelişimi ile epilepsinin tanınması, temporal lobun özellikle şimdilerde limbik sistem olarak bilinen Papez devresini etkilemesi, epilepsi tiplerinin ve sonuç olarak farklı epilepsi türleri ile ilişkili davranışların net anlaşılmasına yol açtı. 1960'larda modern ilaçlar daha iyi epilepsi

kontrolü sağladı ve Lennox (1960) spesifik beyin sistemlerindeki beyin hasarından yakınmadıkça, epilepsi hastalarının kişiliğinin normal olduğunu öne sürdü.

1960'ların başında yapılan bir dizi nüfus araştırması, epilepsi ve çeşitli kişilik özellikleri arasındaki ilişkiyi rapor etti. Ancak bu araştırmalarda epilepsinin değişken tanımları vardı. Bir kısmı febril konvülsiyonu olan kişileri dahil ederken, diğerleri sadece antikonvülzan tedavi alanları dahil etti. Bazıları aile hekimi kayıtlarına baktı. Antikonvülzan kullanımı gibi epilepsi kriterlerinin, incelenen popülasyonda daha yüksek epilepsi oranlarına yol açtığı kabul edilir çünkü örneğin %25'inde aslında epilepsi olmayabilir. Diğer zorluklar genel uygulama anketleriydi, örneğin Pond ve Bidvell'in 1960 anketi, yalnızca aile hekimleri kayıtlarına göre olduğu için akıl hastanesindeki epilepsi hastalarını içermemekteydi. Pond ve Bidvell ayrıca psikiyatrik bozukluk ve kişilik sıkıntılarının, epilepsi olmayıp zihinsel ya da kişilik bozukluğu olan kişilerin hastaneye sevk edildiği durumlarda, hastanede yapılan çalışmalarda fazla temsil edildiğini belirtmiştir. Örneğin, Varşovada yapılan bir araştırmada, tıbbi kliniklere epilepsi ile başvuranların %11'inin akıl hastanesine sevk edildiğini, toplumdaki epilepsi hastalarının ise %1'inin akıl hastanesine gönderildiğini göstermiştir. Psikiyatrik morbidite bu yüzden incelenen popülasyona göre çeşitlilik gösterir. Medikal araştırma konseyinin uzun vadeli araştırmasında %35 hastada komplike epilepsi saptanırken, Wight adası anketinde, %28,6 komplike olmamış epilepsi (kontrollerden 4 kat fazla) ve %50'den fazlasında beyin hasarı saptandı. Dolayısıyla, bu popülasyonda psikiyatrik morbidite muhtemelen genel prevalans oranının üçte birinden yarısına kadardır.

Kişilik zorlukları bu yüzden, beyin hasarının derecesi, lezyon tarafı ve yayılımı, alınan tedavi, ailesel faktörler ve tüm sosyal faktörler ile bağlantılıdır. Wight'ın ada çalışmaları, eğer beyin hasarı yoksa ve gruplar düzgün bir şekilde eşleştirilmiş ise, epilepsi popülasyonundaki entelektüel fonksiyonların normal olarak dağılacığını ortaya koymuştur.

Kişilik güçlükleri birçok spesifik olan ve olmayan faktörle ilişkilendirilmiştir. Temporal lob lezyonu olan kişiler, artmış morbidite oranına sahiptir çünkü daha çok ilaç gerektirir ve nöbet geçirmeye daha yatkındırlar. Temporal lob epilepsisi olan çocuklar, özellikle sol temporal lezyonu olanlar ve erkekler sosyal olarak daha izole ve dikkatsiz olma eğilimindedir. Yavaşlık, dikkatsizlik, sinirlilik ve tartışmaya eğilimli davranışsal belirtiler gibi ilaç toksik etkileri, çoklu ilaç kullanımı ile kötüleşen kronik uzun dönem etkilerdir. Epilepsili çocuğa sahip olmak aile içinde stresi artırır ve çocuk için uzun dönem zorluklara yol açar. Bu tarz ailelerde bozulmuş aile ilişkileri yaygındır (annelerin 1/5'i sinir krizi geçirir ve daha yüksek boşanma oranları vardır). Bazı ailelerde, epilepsili çocuklara karşı aşırı korumacı tutum vardır ve bu çocukların aktiviteleri kısıtlanır, bu da kronik bağımlı kişiliklere yol açmaktadır. 1970'lerde, subkortikal limbik yapılar ve kortikal yapılar arasındaki artmış bağlantıyı, epileptik dikenler (kindling) doğrultusunda tartışan Bear ve Fedio tarafından yeni bir teori ortaya atılmıştır. Onlar bunun hiperkonneksiyon sendromuna yol açtığını ve sağ ya da sol temporal dikenleri olan hastalarda kişilik değişikliğine neden olduğunu öne sürmüştür. Maalesef daha sonraki çalışmalar aşırı bağlanma sendromuna atfedilen kişilik özelliklerinin, özellikle epilepsi ve yüksek morbiditeye sahip hastalarda daha yüksek oranda bulunduğunu ve bu nedenle önerilen mekanizmadan ziyade, akıl sağlığı patolojisi ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. Mevcut görüş, Bear ve Fedio tarafından bulunan özelliklerin, derin bilateral veya yaygın serebral patolojiyle ilişkili olabileceği

ve dolayısıyla epilepsiden ziyade beyin hasarıyla bağlantılı olduğu yönündedir.

Cinsel aktivite, libidonun azaldığı ve evlilik oranlarının düştüğü epilepsili erkeklerde azalmıştır. Bunun nedeni muhtemelen, hipofiz tarafından salınan folliküler stimüle edici hormon (FSH) ve luteinize edici hormona (LH) düşüklüğüne bağlı olarak testosteron düzeyinin düşmesidir. Bu hiposeksüalitenin, gelişimsel ve sosyal faktörler ile antikonvülzan ilaç kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu durum kadınlar için farklıdır. Evlilik oranları normaldir, muhtemelen kadınlar geleneksel olarak kararlı cinsel ilişkileri başlatma ve bunları sürdürme konusunda daha pasif bir rol oynamaktadır.

Okunması Tavsiye Edilenler

- Bear DM, Fedio P. Quantitative analysis of interictal behaviour in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1977;34(8):454-67.
- Cornaggia CM, Begli M, Provenzi M, Beghi E. Correlation between cognition and behaviour in epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(Suppl 2):34-9.
- Lennox W. *Epilepsy and Related Disorders*. London: Churchill; 1960.
- Pond D, Bidvell B. A survey of epilepsy in 14 general practices. II Social and psychological aspects. *Epilepsia* 1960;1:285-99.
- Rutter M, Tizaard J, Yule W, et al. Research report: Isle of Wight studies, 1964-74. *Psychol Med* 1976;6(2):313-32.
- Scott D, Moffat A, Matthews IA, Ettlinger G. The effect of the epileptic discharges on learning and memory in patients. *Epilepsia* 1967;8:188-94.
- Swinkel W A, van Emde Boas W, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven P. Interictal depression, anxiety, personality traits and psychological dissociation in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) and extra-TLE. *Epilepsia* 2006;47(12):2092-103.
- Trimble M, Freeman A. An investigation of religiosity and the Gastaut-Geschwind syndrome in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;9(3):407-14. Epub 2006 Aug 17.

Öğrenim Hedefi

- (1) Epilepsi hastalarında bulunan kişilik özelliklerine ilişkin literatür bulgularını bilmek, bunların nedenlerini tartışabilmek ve farkında olmak.

Epilepsi psikozu

Brain Toone

Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER, Dr. Öğr. Üyesi Meltem Derya ŞAHİN

'Epilepsi psikozu' terimi epilepsi ile ilişkili anormal akli durumlar anlamında kullanılır. Çoğu organik bir temelden kaynaklanır. Psikoz terimi, akut konfüzyonel durum olarak tanımlanması daha iyi olabilecek bazı durumlar için kullanılan yanlış adlandırma gibi birşeydir. Bunlar iki gruba ayrılır: peri-iktal durumlar ve kronik interiktal psikoz (KİP). Bunların birincisi kısa, spontan kendini sınırlayan durumlardır ancak tekrarlamaya eğilimindedir. Bunlar, nöbetlerin hemen öncesinde, nöbetle bağlantılı olarak veya nöbeti takiben ortaya çıkabilir ve bu nedenle, açık bir şekilde bazıları aynı aktivitenin doğrudan sonucudur. KİP, özellikle şizofreni benzeri epilepsi psikozları (ŞBEP), epilepsi ile ilişkili yinelenen ve düzelen kronik psikozlardır ancak çoğunlukla epileptik nöbet aktivitesinin sıklığından bağımsız olarak kendi seyrinde gider. Bipolar hastalık epilepsi ile nadiren ilişkilidir.

Pre-iktal durumlar

Bunlar nadir olduklarından, çok az ilgi görmüş olsalar da, epilepsi vakalarının %10'una varan oranda görülürler. Tipik olarak nöbetten hemen önceki saatler ya da günlerde olur, kişi gittikçe sinirli ve konsantrasyonu yetersiz hale gelir. Semptomlar nöbet ortaya çıkıncaya kadar artar, ardından mental durum normale döner. Anormal mental durumdan beklenmedik deşarjın sorumlu olduğu spekülasyonunu yapmak caziptir.

Minör status

Minör statusun iki formu konfüzyonel durumlarda ortaya çıkabilir. Absans (veya petit mal) nöbet yaygın olarak çocuklarda olur ve %2,6'sında status ortaya çıkabilir. Hafif dikkatsizlikten stupora kadar çeşitlilik gösteren bilinç değişikliği ile ortaya çıkar. Saatler veya günler sürebilir. Şüphe duyul-

duğunda, genellikle saniyede üç kez olan diken ve dalga döngüsünün olduğu EEG bulguları ile tanı rahatlıkla doğrulanabilir. Kompleks parsiyel status genellikle yetişkinlerde ortaya çıkar ancak nadirdir. Ortaya çıkışı çeşitlilik gösterir ve bazen konfüzyon ve halüsinasyonların olduğu motor otomatizmalar ile karakterize olabilir. EEG devamlı veya aralıklarla meydana gelen fronto-temporal deşarjlar ile karakterize olabilir. Tüm minör status formları benzodiyazepinler ile sonlanabilir.

Diğer tanı ifadeleri açıklığa kavuşmayı gerektirir. Post-iktal uyku ve konfüzyon hali, özellikle yaygın beyin hasarı olan şahıslarda majör nöbetleri takip eder. EEG'de baskın ritm yavaşlama veya düşük amplitüd, bazen neredeyse düz EEG periyotlarıdır. Alacakaranlık durumu ve epileptik füz ifadeleri oldukça modası geçmiş terimlerdir. Birincisi, halüsinasyonlarla giden konfüzyon ve heyecanı ifade eder. Bunlar genellikle postiktal psikozlardır (bakınız aşağıda). İkincisi, özellikle temporal lobdan kaynaklanan, nöbet aktivitesini zaman zaman takip eden, kısa, yarı anlamlı davranış ve amnezi periyotlarını ifade eder. Bu genellikle disosiyatif olan uzun süreli epizotlardan ayırt edilmelidir.

Zorlu normalizasyonun, nöbet aktivitesinin başarılı tedavisi sırasında, aynı zamanda EEG daha normal iken, psikotik semptomlar ve davranış olduğunda ortaya çıktığı söylenir. Bu ilk defa temporal lob epilepsisi ile, sonra absans nöbetler ve etosüksimid kullanımı ile ilişkili olarak tanımlandı. Alternan psikozlar, psikoz ve epilepsinindeğişen periyotlarını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Psikotik epizodlar ayrıca bazı antiepileptik ilaçlar ile alevlenebilir (doz bağımlı bir tarzda vigabatrin ve daha az sıklıkta topiramet tarafından).

Epilepsi ile ilişkili daha sık ortaya çıkan iki psikoz olan postiktal psikoz (PIP) ve KİP, aynı zamanda ŞBEP olarak bilinirler. PİP, nöbetlerin alevlenmelerini takiben ortaya çıkan, özellikle sekonder jeneralize olan ya da olmayan kompleks parsiyel nöbetlerde aniden gelişen akut psikotik epizoddur (Logsdail ve Toone, 1988). Tipik olarak nöbet aktivitesi hafifler ve kişi tamamen iyileşmiş görünür. Psikotik özellikler, saatler veya günler içinde sonlanan normallik periyodunu takiben (lusid interval olarak bilinir), uyarılabilirlik veya geri çekilme, özellikle paranoid içerikli halüsinasyon ve delüzyonlar, konfüzyon gibi pleomorfik klinik tablo ile ortaya çıkar. Bu durum birkaç haftaya kadar varan günler içinde sonlanır ve kendiliğinden çözülür. İlaç tedavisi gerekmebilir ancak semptomların şiddetli olması nadir değildir ve hastaların sedatize edilmeleri gerekebilir. EEG artmış fokal deşarj aktivitesi gösterebilir veya fonksiyonel görüntüleme aktif süreci işaret edecek hiperperfüzyon gösterebilir. Post-iktal psikoz epilepsinin %5'inden azında ortaya çıkar ancak tekrar etme eğilimindedir. Tekrarlayan epizodlar aşamalı olarak KİP tablosu geliştirebilir.

Birçok açıdan şizofreniye benzeyen KİP, epilepsisi olan bireylerde görülebilir. Epilepsi ve şizofreni yaygın rahatsızlıklardır ve bir zamanlar KİP'in şans eseri epilepsi hastalarında ortaya çıkmış olabileceği düşünülmüştür. Klinik tabanlı kontrol çalışmaları şizofreninin epilepsi hastalarında, migrenin epilepsi hastalarında olduğundan 10 kat daha yaygın ortaya çıktığını rapor ederken, son yapılan epidemiyolojik çalışmalar, KİP ve epilepsinin beklenenden 2-3 kat daha sık olduğunu gösterdi. KİP epilepsi başlangıcından ortalama 15 yıl sonra ortaya çıkar. Özellikle odağın mezial temporal veya frontal lob olduğu parsiyel nöbet-

lerde ortaya çıkmaya meyillidir. KİP'li olan hastaların akrabalarında artmış psikotik hastalık riski olup olmadığı henüz tam olarak belirlenmemiştir: dolayısıyla riskin genetik olarak katkısı tamamen gözardı edilemez.

Nöropatolojik araştırma, sebep olan şeyi anlamada yardımcı değildir, yaygın olmayan bir tümör ve fakat fetal ya da erken dönemde gelişen gangliogliomanın belirli bir ilişkisi var gibi görünmektedir. Şizofreni ile kıyaslandığında kendini epileptik olmayan bir popülasyonda gösterir, KİP neredeyse ayırt edilemez. Yine de daha negatif bazı özellikleri barındırmayan (düşünce yoksulluğu, zayıf öz bakım gibi) daha iyi seyirli bir şizofreni diyen bazı öneriler vardır ve daha iyi bir prognoza sahiptir. Epilepsi tedavisinde temporal lob rezeksiyonu KİP'in seyrini değiştirmez. Aslında, KİP epileptik odağın başarılı rezeksiyonunu takiben ortaya çıkabilir.

Sonuç

Sonuç olarak, PİP ve KİP epilepsi ile ilişkilendirilen psikozun iki ana formudur. Göreceli olarak, mezial fronto-temporal bölgeden kaynaklanan parsiyel nöbeti olan bireylerde daha yaygın görülür. PİP'in tekrarlayan epizodları neticede KİP geliştirebilir.

Kaynakça

Logsdail SJ, Toone BK. Post-ictal psychoses: a clinical and phenomenological description. *Brit J Psychiat* 1988;152:246-52.

Öğrenim Hedefi

- (1) Epilepsi hastalarında görülebilen farklı psikoz tiplerinin ayırıcı tanısı, prevalansı ve klinik özelliklerini bilmek.

Epilepsi ve saldırganlık

Peter Fenwick

Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER

Epilepsisi olan hastaların yaygın olarak agresif olduğu düşünülür. Avustralya'da yapılan bir araştırma, genel popülasyonun %60'ından fazlasının bunun doğru olduğuna inandığını göstermiştir. Bununla birlikte, eşleşmiş kontrol grupları bu görüşü desteklememektedir ve eğitimin devam etmesi ile birlikte bu algı yavaş yavaş değişmektedir.

Her ne kadar saldırganlık epilepsinin genel karakteristiği olmasa da, prodromal dönemde, nöbet sırasında ve post-iktal dönemde ortaya çıkabilir. Aynı zamanda interiktal olarak da çıkabilir.

Prodromal dönem sırasında birçok hasta agresif davranışa yol açabilecek kadar sinirli ve disforik olur. Bununla birlikte, saldırganlığın şiddetli olacağı pek olası değildir ve genellikle devam eden kişilerarası çatışmaların artması şeklindedir.

İktal saldırganlık nadirdir ama ortaya çıkabilir. Agresif eylemler saldırı sırasında nedensizdir ve karakteristik değildir. Çok koordineli görünseler de konfüzemental durumda ortaya çıkabilirler ve duruma uygun değildirler. Bu davranış belki nöbetin ilk klinik işareti olabilir ya da belki nöbet ilerleyişi sırasında gelişebilir. Bu davranış tama yakın kompleks parsiyel nöbetlerle ilişkili ise de bazen sonrasında sekonder jeneralize nöbet olabilir. Nöbete şahit olanlar, hastanın konfüze olduğunu ve bakışının bulutlu olduğunu söylemektedirler. Genellikle saldırı itmekten ve itip kakmaktan ibarettir ancak literatürde kasıtlı saldırı da bildirilmiştir. Atağın spesifik bir tetikleyicisi yoktur fakat aniden ortaya çıkar ve nöbet ilerledikçe sonlanır. Sonrasında hasta konfüzedir ve bu epizodu az hatırlar ya da hiç hatırlamaz. İktal saldırganlığın, hastanede görülme olasılığı, sosyal gerilimin fazla olduğu toplumdan daha düşüktür. Böylece, iktal saldırganlığın sıklığı hastane çalışmalarında, normal sıklığının altında olacaktır. Doğrudan iktal

sadırganlık bilateral limbik sistemi tutan nöbet deşarjları sırasında ortaya çıkar. İmplant elektrot bulunan hastalarda, nöbet deşarjları amigdalaya yayıldığı zaman agresif davranışlar bildirilmiştir. Post-iktal agresyon çok yaygındır ve birçok biçimde görülür. Genellikle ya post-iktal otomatizm sırasında ya da post-iktal konfüzyonel bir durum sırasında ortaya çıkar ve bazen bu mental durumlar çakışır. Jeneralize nöbet sonrasında bilinçliliğe dönen hastalar konfüzedir. Bu durumda sakar hareketler yaparlar ve bilinçliliğe döndükçe ayağa kalkarlar ve etrafta yürürler. İnsanlar onlara müdahale ederse kızgın olurlar ve bu konfüzyonel durumda onları itebilir veya vurabilirler. Onları kısıtlama girişimleri olayları kötüleştirir ve hastalar daha agresif olup daha güçlü saldırabilirler. Nöbetten sonra hastaları tutmak sıklıkla agresif bir yanıtla sonuçlanır, buna karşılık onlara alan tanımak, agresif davranışlarda azalmaya neden olur.

Post-iktal otomatizmalar kompleks parsiyel nöbetleri takip eder ve bu aşamada şiddet davranışı ortaya çıkabilir. Hasta konfüze olacaktır ve özellikle de engellenmişse yaklaşıp saldırabilir. Bu durumda yaşanan ciddi şiddet nadirdir ancak bazen şiddetli epilepsi ve davranış bozukluğu olan hastaların olduğu birimlerde ortaya çıkabilir. Bazen hastalar çok saldırgan olabilirler ve mobilyaları kırabilirler ve uygun kaçınma eylemi yapılmazsa ailelerini ciddi biçimde yaralayabilirler. Kafa karışıklığı ortadan kaybolup, otomatizmalar daha kompleks hale geldikçe hastaların davranışı normale döner ve saldırganlık azalır. Jeneralize bir nöbet sonrasındaki konfüzyonel durumda, EEG'de delta aktivitesi baskındır.

Otomatizmalar ve bu süre zarfında ortaya çıkan agresif aktivite psikoparetiktir. Bu bilinç ve normal davranışı sağlayan normal psişik me-

kanızmada bir bozukluk olduğu anlamına gelir. Post-iktal psikoz, genellikle kompleks parsiyel nöbetler veya sekonder jeneralize nöbetler sonrasında ortaya çıkar ve genellikle konfüzyonel bir unsura sahiptir. Şizofreniform post-iktal psikozların çoğunda belirgin bir paranoid unsur vardır. Nöbetten iki üç gün sonra, hasta yoğun bir şekilde paranoyak hale gelir, şüpheli olabilir ve işitsel halüsinasyon görebilir. Bazen hayat korkusuyla dürtüsel hareket ederek, binanın yüksekliğini görmez pencerelerden atlar veya daha az sıklıkla diğer insanlara saldırarak, paranoyak durumlarını dışa vurabilirler. Bu risklerden dolayı post-iktal psikoz mutlaka hastanede takip edilmelidir.

İnteriktal saldırganlık üniter bir sendrom değildir ve hastanın altta yatan kişiliği, anksiyetesi, aile geçmişi ve koşullarının bir sonucu olabilir. Mungus (1983), küme analiz yoluyla, agresif, ayaktan takipli nöropsikiyatrik hastaların beş kümesinden sadece ikisinde epilepsiyle ilgili saldırganlık olduğunu gösterdi. Maudsley’de yapılan bir araştırma, şiddet uygulayan bireylerin şiddet içeren ailelerden gelme eğilimi gösterdiğini ve çocukluktan beri şiddet davranışları gösteren uzun bir geçmişi olduğunu ve çoğunlukla 40 yaşın al-

tındaki erkeklerde çok sayıda hafif nörolojik bulgu ve EEG anormallikleri gösterdiğini bildirdi. Bu kişiler sıklıkla bilişsel olarak etkilenmiş ve yüksek oranda sol elini kullanan insanlardı. Ayrıca dikkat ve odaklanma süresi azalmış ve bazen fokal bilişsel kayıpları olabiliyordu. Perinatal mortalite, enfeksiyonlar ve travmanın daha yüksek olduğu düşük sosyo-ekonomik gruplardan gelme eğilimindeydiler. Bu faktörler göz önünde bulundurulduğunda, saldırganlık ve şiddet ile epilepsi arasındaki ilişkilerin bir çoğu zayıflamaya başlamaktadır.

Okunması Tavsiye Edilenler

- Brower M Price B. Epilepsy and violence: when is the brain to blame? *Epilepsy Behav* 2000;1(3):145-9.
- Fenwick P. Episodic dyscontrol. In Engel J, Pedley T, eds. *Epilepsy, a Comprehensive Textbook*, Ch. 266. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
- Marsh L, Kraus G. Aggression and violence in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;1(3):160-8.
- Mungus D. An empirical analysis of specific syndromes of violent behaviour. *Nerv Mental Dis* 1983;171:354-61.

Öğrenim Hedefi

- (1) Epilepsi hastalarında görülebilen farklı saldırganlık tiplerinin prevalansını, nedenlerini, klinik özelliklerini ve ayırıcı tanılarını bilmek.

Çocukluk çağında epilepsi: davranış ve mental sağlık üzerine etkileri

Sarah H. Bernard
Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER

Giriş

Epilepsili çocuklar, davranışsal veya zihinsel sağlık problemlerine daha yatkındır. Gelişme geriliği olma ihtimali daha yüksektir.

Epilepsili çocuklarda davranış problemleri değerlendirilirken, epilepsi hastalığının doğasını ve yol açan nedenleri bilmek önemlidir. Buna ek olarak, davranış problemleri ve entellektüel güçlük riskini azaltmak için epilepsinin erken tedavisi önemlidir. Çocukluk çağı epilepsi nedenleri ayrıntılı pediatrik ve nörolojik araştırma gerektirir.

Davranış Bozuklukları

Çocukluk çağı epilepsisinde ortaya çıkan davranışsal bozukluklar multifaktoryeldir. Çocukluk çağı epilepsisi ile ilişkili davranışsal sorunların birçoğu şunları içerir:

- epilepsinin kendisi
- epilepsi tedavisi
- epilepsiye reaksiyonlar
- ilişkili beyin hasarı
- rastlantısal nedenler

Davranışsal zorlukları arttıran birçok gelişimsel engel vardır. Bazıları epilepsinin altta yatan nedeni ile ortakken, diğerleri farklıdır. Bunlar:

- kromozom anomalisi veya genetik defekt (Rett sendromu, Down sendromu gibi)
- yapısal beyin anomalisi
- metabolik bozukluk
- yaralanma ya da travma
- enfeksiyon (ensefalit gibi)

Davranışsal problem nedenleri

Epilepsinin kendisi

- epilepsi tipi: temporal lob epilepsisinde davranış bozuklukları, idyopatik jeneralize epilepsi olduğundan daha sık olma eğilimindedir.
- beyin disfonksiyonu
- pre-iktal (duygusal durumu değiştiren aura gibi)
- peri-iktal rahatsızlıklar (otomatizmaya neden olan temporal lob epilepsisi gibi)
- interiktal rahatsızlıklar (artmış psikotik fenomen riski gibi)
- fokal deşarjlar
- jeneralize deşarjlar

Epilepsi tedavisi

- ilaç yan etkileri: fenitoin ve fenobarbital davranışsal problemlerle ilişkilendirilmiştir. Vigabatrin duygudurumu değiştirebilir. Lamotrijin davranış bozukluklarını iyileştirebilir ve bazı antikonvülzanlar (sodyum valproat, karbamazepin) duygudurum düzenleyicileri gibi davranırlar.

Epilepsi verilen reaksiyonlar

- damgalanma
- ebeveyn tepkileri
- öğretmen tepkileri
- çocuğun tepkisi
- kronik hastalığın etkileri
- sık hastaneye yatış

Epilepsi ile ilişkili sosyal damgalama (stigma) psikososyal gelişimi etkiler ve ruhsal bozukluk rahatsızlıklar riskini arttırır. Ek olarak, ailenin stres

bir gelişimsel gecikme ele alınmalı ve eğitim buna göre planlanmalıdır. Epilepsi gibi bir kronik hastalığa sahip çocuğu olan aileler önemli stres yaşarlar. Geçici bakım ailenin ve çocuğun ihtiyaçlarına göre hazırlanmalı ve uyarlanmalıdır.

Okunması Tavsiye Edilenler

Resag FMC. Childhood epilepsy in relation to mental handicap and behavioural disorders. *J Child Psychol Psychiat* 2002;43(1): 103-31.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Epilepsi ile ilişkili davranışsal bozuklukları ve nedenlerini bilmek
- (2) Epilepside davranış bozukluklarını değerlendirmek için gerekli araştırmaları ve bunların yorumlanmasını bilmek
- (3) Epilepside görülen davranış bozukluklarını anlamak ve yönetmek

Psikojen non-epileptik (dissosiyatif) nöbetler: psikiyatrik bakış açısı

John D.C. Mellers

Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER

Psikojenik, non-epileptik nöbetlerin araştırılması ve nörolojik değerlendirmesi Bölüm 56'da ele alınmıştır ('Psikojen non-epileptik nöbetler: tanısal yaklaşım'). Mevcut bölüm bozukluğun klinik ve psikiyatrik yönlerini kapsamaktadır.

Dissosiyatif nöbetler nelerdir?

Disosiyatif nöbetler (DN), herhangi bir epilepsi tipini taklit edebilecek değişen farkındalık ve/veya davranışın psikolojik olarak aracılık ettiği epizodlardır. Bunlar, senkoptan sonra epilepside tanısal hatanın en yaygın nedenidir ve uzman epilepsi kliniklerine yapılan sevklerin beşte birinde DN bulunmaktadır. DN terimi, yalancı nöbetler(psödonöbet), histerik nöbetler ve aşağılayıcı ve yaygın şekilde kabul edilmiş herhangi bir tanımlamaya uymayan, epileptik olmayan ataklar gibi daha eski terimlere tercih edilmektedir. DN, tanım gereği (ICD 10'da) istem dışı veya bilinçsiz olarak görülmektedir. Bununla birlikte, bu kavramı bazı klinisyenlerin kabul etmesi zordur ve muhtemelen kanıtlamak imkansızdır.

Bu epizodların bilinçsiz olduğundan şüphe edenler için, hastaların üç özelliği dikkate almaya değerdir:

- hastaların çoğunluğu sıklıkla uzun yıllar boyunca ve bazen toksisiteye varacak ölçüde anti-epileptik ilaçlara bağımlıdır.
- Telemetri için kabul edildiğinde, sıkı monitörize edildiklerinden emin oldukları ortamda, çoğunluğu nöbet geçirmektedir.
- Nöbet genellikle epilepsinin kötü bir taklididir.

Bu noktaların hiçbiri kesin değildir ancak aldatma söz konusuysa, anlaşılması çok güçtür. En deneyimli klinisyenler, bu tür nöbetleri olan hastaların çoğunun belirtilerini kasten uydurmadığı konusunda hemfikirdirler. Bununla birlikte, zaman za-

man, nöbetleri konusunda numara yaptığından, şiddetle şüphelenilen hastalar ile karşılaşılır. Bu durumda, hasta rolünü benimsemekten doğan bazı psikolojik haz, doyum elde edildiğinde, yapay bozukluk (Munchausen sendromu) tanısı uygundur.

Aslında tıbbi bir teşhis olmasa da, temaruz terimi, açıkça pratik avantaj sağlamak için (örneğin, tazminat ödemek, cezai bir mahkûmiyet veya askerlik hizmetinden kaçınmak gibi) hastalık hissi uyandıran hastalar için kullanılmalıdır.

Disosiyasyon terimi, nörolojik işlevsellik üzerine, psikolojik olarak değiştirilmiş farkındalık ve/veya kontrol halini ifade eder. 'Ev içi sağırlık' gibi normal disosiyasyon örnekleri, çevremiz hakkındaki farkındalığımızın bilinçsizce (ve psikolojik olarak) nasıl değiştiğini ve DN'yi hastalar ve aileleri ile tartışmak için, nasıl yararlı örnekler sağlayabileceğini göstermektedir.

Disosiyatif nöbetlerin klinik özellikleri

DN prevalansı 100.000'de 2 ila 33 arası tahmin edilmektedir. Hastaların yaklaşık dörtte üçü kadındır. Nöbetler tipik olarak onlu yaşların sonunda ya da yirmili yaşların başında başlar, ancak geniş bir aralık vardır. Doğru tanı konmadan önce genellikle 3 veya 4 yıl gecikme olur. DN'li hastaların muhtemelen %15 veya %20'den azı aynı zamanda epilepsi hastasıdır.

Klinik Semiyoloji

DN'yi epileptik nöbetlerden ayırmak için tek bir semiyolojik özellik yetmez. En yaygın bazı yanlış yönergeler kadar yararlı özellikler de Tablo 117.1'de listelenmiştir. Epileptik nöbetler, kısaca, oldukça stereotipik, iyi tanımlanmış birkaç send-

Tablo 117.2. Dissosiyatif nöbetlerin tanısını ortaya koyma.

Tartışma şunları içermelidir;
1. Tanının açıklanması • epilepsi bulunmadığına karar vermenin nedenleri • sahip oldukları şey (dissosiyasyonu tanımla)
2. Güven Verme • Ataklarında numara yaptıklarından şüphelenilmiyor • Bu rahatsızlık çok yaygın
3. Rahatsızlığın nedenleri • Tetikleyen stresler hemen belirgin olmayabilir • kendi durumlarında etiyolojik faktörlerin ilişki düzeyi • sürdüren faktörler
4. Tedavi • DN doğru teşhisi takiben iyileşebilir • AEİ'nin geri çekilmesinin kademeli olması konusunda dikkatli olunmalı • Psikolojik tedavileri tanımla

Uzun vadede, hastaların yaklaşık üçte ikisi, tanıdan 3 ya da daha fazla yıl sonra DN'den yankınmaya devam eder ve yarısından fazlası sosyal güvenlik desteğine bağımlı kalmaktadır. Psikiyat-

rik tedavi hepsinde olmasa da, bazı çalışmalarda olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Tanının gecikmesi ve ciddi psikiyatrik komorbidite varlığında, kötü prognoz öngörülebilir.

Okunması Tavsiye Edilenler

Mellers JDC. The diagnosis and management of dissociative seizures (2007). www.e-epilepsy.org.uk/pages/articles/pdfs/Chapter20Mellers.pdf.

Reuber M.P. Psychogenic nonepileptic seizures: answers and questions. *Epilepsy Behav* 2008;12:622-35.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Non-epileptik (dissosiyatif) nöbetlerin kavramını ve tanımını anlamak
- (2) Dissosiyatif nöbetlerin klinik özelliklerini ve epilepsiden nasıl ayırt edileceğini bilmek
- (3) Dissosiyatif nöbetler ile ilişkili psikiyatrik komorbiditeyi bilmek
- (4) Dissosiyatif nöbet tanısı ile karşılaşıldığında neyin tartışılacağını bilmek
- (5) Dissosiyatif nöbetleri yönetme prensiplerini bilmek

Epilepside cerrahi tedavinin psikiyatrik etkileri

Richard R Selway
Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER

Epilepside cerrahi tedavinin, nöbetler üzerindeki etkisinin ötesinde, başka etkileri olabileceği endişeleri doğaldır. Bununla birlikte, epilepsi cerrahisinin mevcut sorunları, ilaç ayarlamaları, sosyal etkisi ve zamanla değişen etkileri nedeni ile ameliyatın psikiyatrik etkilerini incelemek zordur. Epilepsi cerrahisi düşünülen hastalar sıklıkla psikiyatrik bir komorbiditeden yakınır. Tanı ölçütlerine göre anksiyete ve depresyon, bu grubun yarısına varan oranda olmak üzere, en yaygın tanılardır. Şiddetli epilepsi, aynı zamanda, gösterişli psikotik belirtilerle daha fazla ilişkilidir. Bozulma interiktal dönemde ortaya çıkabileceği gibi nöbetlerle doğrudan ilişkili olarak anormal iktal davranışlar şeklinde de görülebilir. Nöbetleri takiben post-iktal psikoz olabilir ve bazılarında morbiditenin en büyük nedenidir. Epilepside psikiyatrik rahatsızlıkların birçok nedeni olabilir. Beyin yapısal olarak anormal olabilir ve bu durum her iki koşulda da ortaya çıkabilir. Benzer şekilde nöbetler ve bunları tedavi etmek için kullanılan ilaçlar, beyin kimyasında değişiklikler ile sonuçlanır ve bu da ikincil psikiyatrik problemlere neden olabilir. Belki de en önemlisi, epilepsi, sosyal dezavantaj yaratarak ve kişinin hasta damgası almasına neden olarak, psikiyatrik hastalığa yatkınlık yaratır. Genel olarak ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası hastalarda psikiyatrik hastalık insidansını karşılaştıracak olursak, çarpıcı şekilde benzerlik gösterir. Temporal lob rezeksiyonlarını takiben depresyon oranlarında kısa süreli bir artış olduğu gözükmemektedir. Bununla birlikte, bu durum zamanla değişen seyir gösterir ve sıklıkla ilk bir sene içinde yerleşir. Depresyon sıklıkla büyük yaşam

olaylarıyla (ölüm, ev değiştirme, iş değiştirme gibi) ilişkilidir ve ameliyatta açıkça böyle bir olaydır. Başka bir açıklama, cerrahinin karşılanmamış beklentileri olabilir. Hastalar sıklıkla, nöbetlerin ortadan kalkacağını, hayatın daha da iyi yönde gelişeceğini varsaymaktadır ancak hastalığın sosyal dezavantajlarının çoğu kalır. Örneğin, uzun süredir devam eden ciddi epilepsiden sonra ameliyat edilen yaşlı erişkinler, iş imkanlarının anlamlı şekilde düzeldiğini göremeyebilirler. Epilepside depresyon riskinin hipokampal volüm ile korele olduğuna dair de bazı kanıtlar vardır. Temporal lob epilepsisi olanlar totalde küçük hipokampal volüme sahiptir ve ameliyatta bir hipokampüs alındığında, bu volüm daha da azalır ve belki de operasyon sonrası depresyon oranlarındaki artışı açıklar. Epilepsi hastalığında morbidite, nöbetlerin kendisinden değil, daha çok nöbetin ortaya çıkarabileceği riskten kaynaklanır. Nöbetler oldukça nadir olsa bile, sosyal dışlanma ve anksiyete bu riskten kaynaklanır. Ne yazık ki cerrahiye takiben, nöbetsiz olma ihtimali yüzde yüz değildir ve gerçek nöbetler olmamasına rağmen, hastalar benzer düzeyde risk algısı ile karşılaşabilirler. Şaşırtıcı bir şekilde başarılı bir cerrahiye takiben, post-iktal psikozun iyileştiğine dair bazı kanıtlar vardır. Özetle, ameliyat için düşünülen epilepsi hastaları yüksek psikiyatrik morbiditeye sahiptir. Bir ameliyatı takiben oluşan kısa süreli depresyon dışında ameliyatın bu ortak patolojiye pek etkisi yoktur.

Öğrenim Hedefi

- (1) Epilepsi için yapılan cerrahi tedavinin psikiyatrik etkilerini bilmek ve cerrahi prosedüre göre sıklığını bilmek.

Epilepsisi olanlarda psikotrop kullanımı

Nozomi Akanuma

Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER

Epilepsisi olan kişiler genel popülasyona kıyasla daha fazla psikiyatrik bozukluk geliştirme riski taşır (Gaitatzis ve ark, 2004). Epilepside komorbid psikiyatrik bozukluklar yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler ve psikotrop ilaçların kullanımı sıklıkla gerekli ve faydalı olur. Uygun psikotrop tedavi sadece zihinsel durumu iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda nöbet sıklığı ve ciddiyetini de olumlu yönde etkiler (Pisani ve ark, 2002).

Antipsikotikler, şizofreniyi ve diğer psikotik bozuklukları tedavi etmekte kullanılan ilaçlardır. Ayrıca mani, ağır depresyon ve anksiyete için de kullanılabilirler. Eski nesil antipsikotikler, post-sinaptik D2 reseptörlerini bloke eden 'tipik' antipsikotikler olarak adlandırılırlar. Atipik antipsikotikler olarak bilinen ikinci kuşak antipsikotikler ise, D2 reseptörlerini olduğu kadar 5HT₂ reseptörlerini de bloke eder.

Antidepresanlar, ılımlı depresyondan, ciddi depresyona kadar olan spektrumdaki depresyon belirtilerini hafifleten ilaçlardır. Ayrıca, anksiyete bozukluklarını tedavi etmek için kullanılırlar. Sinapslardaki monoamin düzeylerini, geri alımını ya da yıkımını azaltarak arttırlar.

Duygudurum düzenleyiciler mani tedavisinde, bipolar bozuklukların profilaksisinde ve antidepresanların augmentasyonunda kullanılırlar. Bunlara karbamazepin, valproat ve lamotrijin gibi bazı antikonvülzan ilaçlar ve lityum dahildir. Tablo 119.1'de psikotrop ilaçlar özetlenmiştir.

Epilepside psikotropik ilaçların kullanımı için özel hususlar

Nöbet eşliğine etkisi

Bazı antipsikotik ve antidepresanların, nöbet eşliğini düşürme eğilimi vardır, bu durum, epilepsi

hastalarında eşlik eden psikiyatrik rahatsızlıkların daha az tedavi edilmesine yol açabilecek endişe doğurur. Psikotroplarla ilgili nöbetlerin görülme sıklığı %0,1'den %30'a kadar değişir (Pisani ve ark, 2002), yüksek değerler genellikle ilaç aşırı dozları olan vakalardan bildirilir. Yakın tarihli klinik araştırma analizleri, terapötik dozlarda yaygın olarak kullanılan psikotropik ilaçlarda nöbet insidansının, psikotropların bir alt kümesi hariç %0-0,5 arasında olduğunu göstermektedir (Forsgren ve ark, 2005) (bakınız aşağıda). Bu oranlar, yeni başlayan nöbet/epilepsi ile kıyaslandığında dikkatle yorumlanmalıdır. Referans olarak, genel popülasyondaki ilk nöbetlerin yıllık insidansı %0,73-0,086, 65 yaş altındaki yetişkinlerde aktif epilepsi prevalansı %0,6 ve yıllık insidansı %0,03'tür (Forsgren ve ark, 2005).

Çeşitli predispozan faktörler ilacın indüklediği nöbetlere katkıda bulunur ve bu faktörler ilaç ya da bireye bağlı olabilir. Bazı psikotrop ilaçların prokonvülzan etkileri iyi bilinmektedir (Pisani ve ark, 2002; Forsgren ve ark, 2005; Montgomery, 2005; Taylor ve ark, 2009). Terapötik dozlarda trisiklik antidepresanlar ile nöbet ilişkisi nispeten yüksektir (%0,4-2). Diğer ilaçlar ile arasında net bir fark olmaksızın SSRI'lar ile olan risk terapötik dozlarda düşük (%0,4'e kadar) kabul edilir. Klozapinin, terapötik serum düzeylerinde, nöbet riski artışı ile ilişkisi iyi belirlenmiştir. Klorpromazin ve zotepinin de prokonvülzan etkileri olduğu bilinmektedir. Yeni atipik psikotropikler arasında olanzapin ve ketiapin, daha yüksek nöbet insidansına aracılık ediyor gibi görünmektedir. İlaç prospektüsleri nöbet öyküsü olan veya nöbet eşliğini düşüren durumlara sahip olan hastalarda, diğer tipik ve atipik antipsikotik bilgisi için, genel ön uyarılar içerir.

Farmakokinetik etkileşimler

AEİ ile psikotropikler arasındaki farmakokinetik etkileşimler yaygındır ve genellikle sitokrom P450 (CYPs) aktivitesinde değişiklikler içerir. (Spina and Perucca, 2002). Eş zamanlı olarak uygulanan ilaçlarla CYP inhibisyonu ve indüksiyonunun bir sonucu olarak, ilgili ilacın plazma konsantrasyonunu arttırılacak veya azaltılacak, potansiyel olarak advers olaylara veya etkinliğin azalmasına yol açacaktır. AEİ ve psikotropaların serum seviyelerinin izlenmesi (mümkünse) faydalıdır ve doz ayarlaması gerekebilir. Karbamazepin ve fenitoin gibi enzim indükleyici AEİ'ler, trisiklik antidepresanların ve birçok antipsikotikğin plazma konsantrasyonunu düşürebilir. Aksine, yeni AEİ'ler psikotrop ilaçlarla etkileşim açısından daha düşük bir potansiyel taşımaktadır. Fluoksetin, paroksetin, sertralin ve sitalopram gibi bazı SSRI'ların, CYP enzimlerini inhibe ettiğine, dolayısıyla karbamazepin ve fenitoinin plazma seviyelerini arttırdığına inanılmaktadır.

Epilepsisi olan kişilerde psikotrop kullanımı için genel kurallar

Epilepsi hastalarında psikotropaların etkinliği hakkında az sayıda çalışma bulunmaktadır (Farooq ve Sherin, 2008). Yukarıda anlatılan konularda temkinli olmakla birlikte, klinik olarak endikasyon görülürse, epilepsisi olan hastalarda psikiyatrik durumlarda farmakolojik tedavi düşünülmelidir. Tedaviye düşük dozlarda başlanacak ve yavaş yavaş optimum seviyeye kadar titre edilecek ve hem akut tedavi hem idame hem de profilaksi için önerilen süre devam edilecektir. Mümkünse nöbet eşiğini azalttığı bilinen diğer ilaçlardan kaçınılmalıdır.

Kaynakça

- Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007;62:345-54.
- Farooq S, sherin A. Interventions for psychotic symptoms concomitant with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD006118.
- Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe- a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12:245-53.
- Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;10:207-20.
- Montgomery SA. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. *Int J Clin Pract* 2005;59:1435-40.
- Pisani F, Öteri G, Costa C, Di Raimondo G, Di Perri R. Effects of psychotropic drugs seizure threshold. *Drug Safety* 2002;25:91-110.
- Spina E, Perucca E. Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs. *Epilepsia* 2002;45(Suppl 2):7-44.
- Taylor D, Paton C, Kapur S (eds)?? Depression and psychosis in epilepsy. In *The Maudsley Prescribing Guidelines*, pp. 335-8. 10th edition. London. Informa Healthcare; 2009.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Antipsikotik, antidepresan ve duyudurum düzenleyicilerinin tanımı, endikasyonları ve örneklerini bilmek.
- (2) Psikotropik ilaçların nöbet eşiği üzerine etkilerini ve terapötik dozlarda kullanımının nöbet riski ile ilişkisini bilmek.
- (3) Antipsikotik alan hastalarda nöbet geçirme riskini arttıran faktörleri bilmek.
- (4) Özellikle antiepileptik ilaçlara ilişkin, psikotropik ajanlar ile diğer ilaçlar arasındaki temel farmakolojik etkileşimlerin farkında olmak.
- (5) Epilepsili hastalarda psikotropik ilaçların kullanımı ile ilgili esasları bilmek.

Epilepsi hastaları için zaman - sınırlı psikodinamik danışmanlık

Shiri Spector

Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER

Psikodinamik danışmanlık, insanların hayatlarının çeşitli yönlerini keşfetmelerine yardımcı olan ve geçmiş olaylarla ve erken kişisel deneyimlerle bağlantı kurmalarını amaçlayan birçok konuşma terapisinden birisidir. Epilepsisi olan kişiler için danışmanlıktaki odak noktası, hem şimdi hem de geçmişte nöbetler ile yaşamın diğer yönleri arasındaki ilişki ile, kişinin psikolojik ve fiziksel deneyimleri arasındaki ilişkinin anlaşılmasıdır (Cregeen, 1993).

Epilepsi danışmanlığına yaklaşımımın temelinde, epilepsinin nörolojik bir durum olduğunu anlamak vardır. Bununla birlikte, vücut ya da zihnin kontrolünün kaybı ve nöbetlerin tahmin edilemezliği önemli bir duygusal ve psikolojik etkiye sahip olabilir.

Çalışmalarımızda danışmanlığımın amacı, nöbetleri hafifletmek değil, psikolojik zorluklarla karşılaşan hastalara, epilepsi ve nöbetlerin, hayatlarındaki, kendi iç dünyalarındaki ve ilişki dinamiklerindeki yerini keşfetmelerini sağlamaktır.

İnsanlarla başarılı ilişki öyküsü söz konusu ise, yakın zaman başlangıçlı belirli bir konu varsa, kişi motive olmuş ve sıkıntısıyla ilgili farkındalığı varsa, Steenbarger'in (1992) zaman sınırlı terapisinin özellikle uygun olduğunu düşünmekteyim.

Bu bölüm, epilepsi hastaları için danışmanlık sırasında ortaya çıkan bazı tema ve konuları tanımlamayı ve diğer profesyonellerin, bu kişilerin karşılaştığı çeşitli duygusal mücadeleler hakkında daha sistematik düşüncelerini sağlamayı amaçlamaktadır.

Epilepsi başlangıcının zamanlaması sıklıkla önemli bir konudur. Örneğin, adolesan çağ, gençlerin kendi kimliğini, cinselliği ve bağımsızlığını düşündüğü bir zamandır. Epilepsi bu süreci bo-

zabilir. Ebeveyn aşırı koruması ve sosyal kısıtlamalar epilepsiye verilen yaygın reaksiyonlardır ve epilepsili adölesanlarda (ve daha sonra yetişkinlerde) daha düşük özgüven ve benlik saygısında azalma ile sonuçlanır. Hayatın geç döneminde başlayan epilepsi sıklıkla kaybı içerir. Bağımsızlığın, fiziksel refahın ve kendine güvenin kaybedilmesi, ehliyet veya iş kaybı kadar akut ve somut olabilir. Herhangi bir kayıpta olduğu gibi, yas ve depresyon gibi yaygın olası reaksiyonlar vardır.

Bir diğer yaygın konu da mahremiyet veya gizliliklidir. Epilepsisi olan birçok kişinin, özel bir mesele olduğu için mi yoksa kötü bir sır olduğu için mi, kendi hastalıklarını sakladıkları konusu, halen karışık görünüyor. Utanç ve suçluluk duygusunu sürdüren böyle bir karışıklık, genellikle terapide anlaşılabilir ve çözülebilir.

Epilepsisi olan birçok kişi, nöbetlerin fiziksel deneyimlerini paylaşmakta veya tanımlamakta zorlanır. Birçok hasta bana epilepsi olup olmadığını sordu ve bana, kendim nasıl birşey olduğunu deneyimlemediğim sürece, anlayamayacağım konusunda endişelerini dile getirdiler. Danışmanlık, insanlara epilepsi hakkında konuşmayı öğrenmelerinde yardımcı olmanın yanı sıra onların deneyimlerini tam olarak paylaşamamanın yalnızlığını tanırlar ve tolere eder.

Epilepsi aynı zamanda yüksek endişe uyandırabilir. Her gün fiziksel yaralanma korkusu veya utanç, sıklıkla delilik ve ölüm korkusu ile birleşir. Terapideki birçok hasta başlangıçta, endişelerini tümüyle epilepsilerine bağlar. Epilepsi böylece, hastanın kurduğu hikayede odak olma eğilimindedir. Çelişkili bir şekilde, epilepsi hastalarına danışmanlık yapmak, birçok durumda kişiyi epilepsisini düşünmekten alıkoymak ve nöbetlerin

başlangıcından önce olabilecek olayları keşfetmek için kullanılır. Bunun kısa örnekleri aşağıdadır.

- 20'li yaşlarında genç bir adam olan Peter, iş yerinde ciddi öfke yönetimi konularında danışmanlık almak için başvurdu. Ailenin doku-zuncu ve en küçük çocuğu ve ikizlerden biriydi. Kendisinin garip görünmesine ve epilepsi hastası olmasına neden olan konjenital problemlerle doğmuştu. Terapide bazen nöbetlerini sempati kazanmak, haksızlık yapmak ve başkalarını hırpalamak için kullandığını fark etti.
- Ruth, 30'lu yaşlarında, ileri yaş ebeveynlerden prematür olarak dünyaya gelmiş ailenin tek çocuğu ve bilim adamıydı. Dışardan kırılğan ve narin olarak görüldüğü için, kendini fiziksel olarak tam ve güçlü gösterme hissini kimliğine dahil etmek zorunda kaldı. Son zamanlarda epilepsi başlangıcından dolayı daha fazla depresif ve savunmasız hissediyordu ve bunu anlamaya ve kendini yeniden tanımlamak için bir yol bulmaya çalışıyordu.
- Simon, iki çocuklu, 45 yaşında ve son zamanlarda epilepsi teşhisi almış bir işadamıydı, aşırı yetersizlik ve kaygı bozukluğu ile mücadele ediyordu. Çocukken kendini onaylamayan ve eleştiren ebeveynleri vardı ve fark etti ki kendisi de cezalandırıcı ve sert bir 'iç ebeveyn' geliştirilmişti. Danışma oturumlarında, epilepsisi ile ilgili endişesini, hasarlı ve değersiz hissetme konusunda uzun zamandır devam eden kaygılarıyla bağlantılandırdık.

Sonuç

Nörolojik bir durum olan epilepsi, nöbet tipi ve sıklığı, ilaç dozu ve yan etkiler baz alınarak ağır-

lıklı olarak medikal çerçevede tedavi edilir. Epilepsili kişiler için danışmanlık, kronik hastalığa uyum sağlama konusunda psikolojik mücadele, aile uyum sorunları, sosyal önyargı ve damgalama ile cinsellik, çocuk sahibi olma ve ebeveynlik ile ilgili çeşitli konularda yardımcı olabilir. Psikodinamik danışmanlık, nöbetlerin bilinçli ve bilinçsiz anlamlarını ve nöbetlerin kendilerinin değil de çözülme biçimlerinin araştırılmasına olanak tanır.

Okunması Tavsiye Edilenler

- Cregeen S. Making sense: *Brain* trauma, epileptic seizures and personal meaning. *Psychodynam Psychother* 1996; 10(1):33-44.
- Freud S. Dostoevsky and Parricide. Standart edn 21 1928.
- Greenson RR. On genuine epilepsy. *Psychoanal Q* 1944;13:139-59.
- Miller L. Psychotherapy of epilepsy: seizure control and psychosocial adjustment. / *Cognitive Rehab* 1994; 12(1): 14-30.

Kaynakça

- Cregeen S. Epileptic seizures and infantile states: Some thoughts from psychodynamic therapy. *Seizure* 1993;2(4):291-4.
- Steenbarger BN. Towards science-practice integration in brief counselling and therapy. *Couns Psychol*, 1992;20:403-50.

Öğrenim Hedefi

- (1) Epilepsi hastaları için psikodinamik danışmanlığın ilke, amaç, endikasyon ve etkinliğini bilmek.

Epilepside yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

Jennifer Nightingale
Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (SİYK), değişen yorum ve tanımların bulunduğu, çok tartışmaya neden olan bir kavramdır. Shipper SİYK’i ‘hastalığın ve onun sonucu olan tedavinin fonksiyonel etkisinin hasta tarafından algılanması’ olarak tanımlar.

Nöbetlerin sosyal ve psikolojik etkileri yüzyıllardır iyi biliniyordu ancak epilepside yaşam kalitesinin araştırılması yakın tarihte gerçekleşti. 1980’lerden önce, epilepsi yönetimi esas olarak nöbet kontrolü ile ilgiliydi ancak hastaların nasıl hissettiği veya günlük aktiviteleri gerçekleştirme becerileri dikkate alınmıyordu. O tarihten bu yana, klinisyenlere hastalığı tedavi etme ve yönetimi hakkında, daha bütünsel bir bakış açısı sağlayacak bir dizi SİYK araçları geliştirildi.

Bu bölüm, epilepside SİYK’i ölçmek için kullanılan geniş kavramlar ve skalaları özetleyecektir.

Dört temel SİYK ölçü vardır

- genel
- hastalığa özgü
- küresel
- maliyet faydası

Epilepside yaygın olarak kullanılan genel ve hastalığa özgü ölçülerdir.

Genel

Bunlar kronik durumlar gibi diğer hasta popülasyonları ile karşılaştırma yaparken kullanılan yararlı, geniş ölçülerdir. Epilepsili kişiler tarafından tanımlanan güçlüklerin birçoğu, özellikle astım ve diyabet gibi kronik hastalıkların özelliklerini yansıtır ve bu da yararlı kıyaslamalar yapmaya olanak tanır. Modellerin genel doğası, sosyal damgalanmanın etkisi gibi, epilepsisi olan bireylerin ince yönlerini anlamaya ve algılamaya izin

vermez. En yaygın kullanılan genel modellerden ikisi Rand 36-Madde Sağlık Araştırması ve Nottingham Sağlık profilidir. Çoğu kez, genel bir model, hastalığa özgü bir bileşen ile birlikte kullanılır. Genel çalışmalar, sağlık politikası bağlamında faydalı olabilir.

Hastalığa özgü

Bunlar genellikle daha dar kapsamlı bir konuyu ele alabilen daha hassas araçlardır. Bu, aynı zamanda bir aracın verilerini başka bir araçla ilişkilendirmenin zor olabileceği anlamına gelir. Epilepsi kompleks bir hastalıktır ve genel skalalarda yer almayan nöbet korkusu, damgalanma ve sosyo-ekonomik kısıtlamalara neden olan psikolojik etkiler gibi spesifik çalışma alanları vardır. Yine epilepside geliştirilen ölçeklerin büyük çoğunluğu, hastalığa özgü öğelerle birlikte genel bir çekirdek kullanmaktadır. Birçok yazar, hastalığa özgü önlemlerin genellikle daha duyarlı olduğunu bildirmiştir.

Yazarlar epilepsinin çeşitli yönlerine, farklı önem vermektedir ancak çoğunluk SİYK araştırılırken aşağıdaki alanların çok önemli olduğuna karar vermişlerdir:

- (1) Fiziki sağlık: Hastalığın ve tedavisinin, hastanın günlük görevlerini yerine getirme becerisi üzerine etkisinin belirlenmesi.
- (2) Psikolojik sağlık: Hastalığın duygusal etkisi (duygudurum, benlik saygısı ve iyi olma algısı gibi)
- (3) Sosyal sağlık: Hastanın diğer insanlarla etkileşimi (sosyal aktiviteler ve ilişkiler gibi)
- (4) Ekonomik: Hastalığın veya tedavisinin sosyo-ekonomik durum üzerine etkisi (istihdam olanağı gibi).

reysel olarak farklı yeteneklere sahip gibi görünmektedir. Bir hasta için dayanılmaz olan, bir diğer hasta için kabul edilebilir olabilir. Tek bir izlemde hastanın SİYK'ni tümüyle kavramaya çalışmak imkansızdır. Psikososyal değişikliklerde dahil, hastaların tedavi ve nöbet algısı hakkında daha fazla bilgi edinilmesi ve saygı duyulması, hastalarımızın refah düzeyini arttırabilir.

Bu nedenle, bu araçlar klinik uygulamamıza yardımcı olmak için olmalı ve kullanılmaya devam edilmelidir.

Pratik tavsiyeler: insanların yaşam kalitesi yükseltmek

Konuyla ilgili temel noktalar:

- nöbet sıklığını azaltmak
- yan etkileri en aza indirmek
- damgalanmayı azaltmak

Bunu başarmak için:

- uzman tanı ve tedavisine erişim
- gelişmiş izlem
- hastanın ve daha geniş topluluğun eğitimi
- destek ve danışma hizmetleri

Sonuçta, iyi kalitede bir yaşam sürmek için, bu durumu sosyal olarak damgalamayan bir toplum ile epilepsi hastalarının nöbetsiz olması, minimal ya da hiç yan etki yaşamaması gerekmektedir.

Epilepside en çok kullanılan SİYK araçları

Epilepside yaşam kalitesi enstrümanları (EYKE 31, EYKE 89 & EYKE 10)

Cammer ve arkadaşları kar amacı gütmeyen Rand organizasyonunun yardımıyla bu skalaları geliştirdiler. EYKE 89, epilepsisi olan erişkinlerde, yaşam kalitesini tüm yönleriyle incelemeyi sağlayan, 17 bölümlük ölçme kriterlerine sahip orjinal ankettir. EYKE 31, kısa form bir versiyondur ve sağlık ve günlük aktiviteler ile ilgili 31 soru içerir. EYKE 10, sağlık ve refah hakkında sadece 10 soru içeren kısa bir ankettir.

Epilepsi Cerrahisi Envanteri-55 (ESI-55)

Bu, Vickery ve meslektaşları tarafından geliştirildi ve 19 temel epilepsiye özgü ögenin yanı sıra, genel

bir çekirdek kullanıyor. Ölçek, epilepsi cerrahisi sonrası, hastaların SİYK skalasını değerlendirilmektedir.

Liverpool Kalite Bataryası

Jacoby ve arkadaşları başlangıçta bu ölçeği, antiepileptik ilaçların kesilmesi veya devam etmesi kararından sonra, psikososyal sonuçları değerlendirmek için geliştirdiler. Bu grup daha sonra bu skalayı, nöbet sıklığı ve ciddiyeti gibi fiziksel fonksiyonları, günlük yaşam aktivitelerini, sosyal işlevselliği, epilepsinin etkisini, damgalanmayı, hastane kaygısı ve depresyon ölçeğini değerlendirebilmek için geliştirmiştir.

Repertuar Grid Değerlendirmeleri

Bu, kişinin yetenek ve beklentilerinin değerlendirilmesini sağlamaya yönelik kapsamlı görüşmeler gerçekleştiren Kendrick ve Timberly tarafından tasarlandı ve geliştirildi. Hastalardan, fiziksel işlevlerini, bilişsel, duygusal ve sosyal işlevselliklerini, finansal ve iş durumu gibi refahlarını etkileyen konuları tanımlamaları istendi. Bir repertuar grid tekniği kullanıldı.

Okunması Tavsiye Edilenler

- Baker GA, Spector S, McGrath Y, Soteriou H. Impact of epilepsy in adolescence: A UK controlled study. *Epilepsy Behav* 2005;6:556-62.
- Devinsky O., Baker G, Cramer J. Quality measures of assessment. In Engel J, Pedley T, eds. *Epilepsy, a Comprehensive Textbook*, pp.1107-13. Philadelphia: Lippincott-Raven: 1997.
- Jacoby A, Johnson A, Chadwick DW, on behalf of the Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Group. Psychosocial outcomes of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia* 1992;33:1123-31.
- Kendrick AM, Trimble MR. Repertory grid in the assessment of quality of life in patients with epilepsy: the quality of life assessment schedule. In Trimble MR, Dodson WE, eds. *Epilepsy and Quality of life*, pp. 151-64. New York: Raven; 1994.
- Langfitt JT, Westerveld M, Hamberger TS, et al. Worsening of quality of life after surgery: effect of seizures and memory decline. *Neurology* 2007;68(23):1988-94.
- Shipper H, Clinch J, Powell V. Definitions and conceptual issues. In Spiker B, ed. *Quality of Life Assessments in Clinical Trials*, pp. 11-24. New York: Raven;1990.
- Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:312-22.
- Vickery BG, Hays RD, Rausch R, et al. Quality of life of epilepsy surgery patients as compared to outpatients

with hypertension, diabetes, heart disease and/or depressive symptoms. *Epilepsia* 1994;35:597-607.
Wiebe S, Matijevic S, Eliasziw M, Derry PA. Clinically important change in quality of life in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:116-20.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Epilepside yaşam kalitesinin değerlendirilmesinin öneminin farkında olmak.
- (2) Temel sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeklerini ve bunların uygulanacağı alanları bilmek.
- (3) Nöbetlerin ve tedavinin fiziksel ve psikolojik etkilerini ve bunların yaşam kalitesi üzerine etkisini bilmek:

- teşhis ve nöbetlerin psikolojik etkisi
- nöbet tipi ve ciddiyetinin etkisi
- antiepileptik ilaç kullanımının etkisi

- (4) Çocuklarda ve erişkinlerde yaşam kalitesi ölçmenin zorluklarının farkında olmak.
- (5) Yaşam kalitesinin ölçülmesinde, kültürel ve etnik konuları tartışabilmenin önemini kavramak.
- (6) Epilepside sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeğinin ana kullanım alanlarını bilmek.
- (7) Epilepside yaşam kalitesini yükseltmek için, pratik tavsiyelerden haberdar olmak.
- (8) Epilepside en sık kullanılan sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeklerini bilmek.

Epilepsinin kültürel yönleri: damgalanma, önyargı ve benlik bilinci

Jennifer Nightingale
Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER

Damgalanma teriminin, köle ve beğenilmeyen diğer insanları işaretlemek için Yunanlılar tarafından kullanılan semboller olan stigmatalardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Damga, istenmeyen veya itaatsizlik niteliği olarak tanımlanabilir. Sapkın olan veya genel popülasyondan farklı olan herhangi bir özellik, o kişiye karşı yaptırımlar ve kurallar getirir. Modern anlamda damgalama, bir dereceye kadar olumsuz ayrımcılığa neden olan bir karakteristik olarak tanımlanabilir.

Tarihsel olarak nöbetleri yaşayanlara yönelik tutumlar olumsuz olmuştur. Hipokrat epilepsiyi M.Ö. 400'üncü yıl civarında doğal bir hastalık olarak tanımlamasına rağmen, on dokuzuncu yüzyıla kadar olan tarihi metinler, epilepsiyi negatif nitelikler veya davranışlarla ilişkilendirir. Nöbet ve epilepsi ile yanlış olarak ilişkilendirilen bazı ortak konular şunlardır:

- şeytani sahiplenme
- suçlu davranış
- delilik
- ahlak dışı davranış

Damgalanma üç kategoriye ayrılır:

- içselleştirilmiş damgalama
- kişiler arası damgalama
- kurumsal damgalama

İçselleştirilmiş Damgalama

Bu, kişi damgalanmayı hissettiğinde ve farklı olma konusundaki duygu ve düşüncelerini yansıttığında ortaya çıkar. İçselleştirilmiş damgalanma, kişinin benlik bilincini etkiler ve kişinin epilepsi algısı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu düşünülür. Birçok kişi, epilepsi teşhisi konduğunda mahcubiyet, utanç ve korku duygularını hissederek. Bu teşhis, çaresizlik, kontrol kaybı ve kaygı hissi uyandırır. Hastalar için toplumun içinde

nöbet geçirmek, üzücü ve utanç vericidir. Hatta az sayıda insan, agorafobi veya sosyal fobi geliştirebilir, bu nedenle tanının psikolojik etkisinin ele alınması her zaman önemlidir. Teşhise kısa bir alışma süresinin gerekmesi normaldir ve insanlar yakınının ölümünde hissettiği duygulara benzer şekilde, şok, inkar, öfke, depresyon ve kabullenme duyguları yaşayabilir.

Kişiler arası damgalanma

Bu damgalanma, hem aile içinde hem de dışındaki diğer kişilerle olan etkileşimlerle ilgilidir ve bu etkileşimlerde, hastalığı olan kişi farklı veya olumsuz olarak değerlendirilir. Geçmişte epilepsi hastalarına karşı önemli derecede ayrımcılık ve damgalama yapıldığından şüphe yoktur.

Bununla birlikte, modern çalışmalar, kişinin damgalanma algısının önemini vurgulamış ve bazı kişilerde epilepsi ile tanımlanmak 'algılanan damgalama' ya da 'hissedilen damgalama' deneyimine yol açmıştır.

Algılanan/hissedilen damgalanma, gerçek bir ayrımcılık/damgalanmanın kesin bir örneği olmaksızın bir kişinin damgalandığı hissidir. Scambler gibi yazarlar epilepsi hastalarının neredeyse her zaman damgalandığını bildirdiklerini, ancak şahsen onlara karşı önyargılı davranmaya ilişkin belirli örnekler vermeleri istendiğinde, çok azının bunu başarabildiğini saptadı. Bu insanların olumsuz bir reaksiyon beklediği ve kendine özgü bir kehanet geliştirdiği düşünülmektedir. Çalışmalar, epilepsiden ve geniş toplumdan etkilenen ailelerin olumsuz tutumlarını bildirmişlerdir. Klinisyenler epilepsi hastalarına karşı damgalamanın modern toplumda varlığını halen sürdürdüğünün farkında olmalıdır.

Aşağıda sosyal/kişilerarası damgalamanın muhtemel nedenlerinden bazıları bulunmaktadır:

- önceki algılamaların etkisi, örneğin ebeveyn inançları/dini inançlar.
- nöbetlerle ilgili genel korku: halkı eğitmek (örneğin okullarda görüşmeler yapmak, işverenler gibi) bunu telafi etmek için bir yol bulabilir.
- sosyal dışlanma/tecrit: potansiyel olarak okulda genç yaşta öğrencilerde ortaya çıkabilir. Personeli ve öğrencileri eğitmek, bunun en aza indirgenmesine yardımcı olacaktır.
- ilişkileri geliştirmenin ve sürdürmenin korkusu: özellikle epilepsi tanısı alan erkeklerde evlilik oranları düşüktür. Tanının açıklanması sıklıkla hastalar için zor bir konudur.

Kurumsal damgalama

Geçmişte epilepsi hastalarına karşı yapılan yasal ayrımcılık, evlilik, göç, istihdam ve hatta doğurganlığa sınırlamaları içerirdi. Mevzuat hastaların araba sürme ve bazı istihdam türleri ile ilgili seçeneklerini kısıtlamaya devam etmektedir. Bu kurumsal ayrımcılık, toplumların epilepsi ile ilgili algılarını etkilemekte ve genellikle epilepsi hastalarının normal popülasyondan önemli derecede farklı oldukları yönündeki inancı sürdürmektedir.

Damganın etkisini belirleme ve yönetme, bir kişinin yaşam kalitesini ve psikolojik iyi halini etkileyebilir.

Gerçek damgalama

- damganın sebebini düşünün
- aileyi, arkadaşları ve meslektaşları eğitin
- yazılı bilgi sağlayın
- istihdam, eğitim vb. için destekleyici mektuplar sağlayın
- tedavinin sosyal etkilerini göz önünde bulundurun, AEİ'ye ikincil bilişsel etkilenme gibi

- epilepsi ile ilgili destek grupları ve gönüllü organizasyonlar hakkında hasta ve ailesinin farkında olduğundan emin olun
- yasal yönlerden hastanın ve ailenin haberdar olduğundan emin olun, örneğin engellilik ayrımcılığı yasası

Algılanan damga

- dinleyin ve kişinin kaygılarını doğrulayın
- hastaların teşhis konusundaki inançlarını ve duygularını keşfedin
- hastanın epilepsi/nöbetler hakkında iyi bilgilendirildiğinden emin olun
- bağımsızlık konusunda cesaretlendirin
- sosyal aktiviteler için cesaretlendirin
- yerel danışman ya da psikoloğa danışmayı düşünün

Damgalamanın etkisini gidermek için, hastalarımızı sadece algılanan ya da gerçek damgalanma ile ilgili konsulte etmek ve desteklemekle kalmayıp, aynı zamanda toplumun tutumlarına değinmek zorundayız. Halkın sürekli eğitimi, yerel ve hükümet lobi desteği ile epilepsi hakkında halkın algısını değiştirmeyi başarabiliriz.

Kaynakça

Jacoby A. Stigma, epilepsy and quality of life. *Epilepsy Behav* 2002;3(6S2): 10-20.

Scambler G, Hopkins A. Being epileptic: coming to terms with stigma. *Social Health illness* 1986;8:26-43.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Damgalama ve çeşitleri (içselleştirilmiş, kişiler arası ve kurumsal, gerçek, algılanan) kavramını tanımlayabilmek
- (2) Damgalamanın nedenlerinin farkında olmak
- (3) Damgalamanın sonuçlarını bilmek ve tartışabilmek
- (4) Damgalamayı önleyebilmeyi ve yönetmeyi tartışmak

Epilepsi, evlilik ve aile

Jennifer Nightingale
Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER

Epilepsi ve evlilik

Nöbet geçirme ve epilepsi tanısının evlilik üzerine etkisi iyi belgelenmiş olmasına rağmen, epilepsi hastalarının çoğu sağlıklı ilişkiler geliştirir ve bunu korur. Araştırmaların çoğu, epilepsi tanısı konanlarda evlilik oranlarının daha düşük olduğunu ileri sürmektedir. Dahası, neredeyse tüm çalışmaların sonuçları, erkeklerin evlilik oranlarının özellikle düşük olduğunu öne sürmektedir.

Evlilik oranlarını etkileyen faktörler

- başlangıç yaşı
- epilepsinin şiddeti
- sosyal izolasyon
- sosyal damgalama
- istihdam durumu
- çocuklarında epilepsi olacağı korkusu

Erkekler ve kadınlar arasında evlilik oranlarında önemli fark vardır. Tartışma halen devam etmekte birlikte, bu farklılık epilepsili erkeklerin sosyo-ekonomik durumuna bağlı olabilir. Kültürel ve dini inançlar da evlenme imkanını etkileyebilir. Bazı kültürlerde epilepsi negatif bir statüye sahip olmaya devam eder ve böylece bir kişinin evlenme şansını etkiler ve bu da teşhisin saklı tutulmasına yol açar.

Epilepsinin ilişkiler ve evlilik üzerine etkisi

Yeni veya mevcut bir epilepsi tanısı kişinin günlük hayatında önemli bir etkiye neden olur. Kişinin 'negatif olarak değişme' algısı, arkadaşlar, aile ve eşlerle olan ilişkileri etkiler. Ayrıca devam eden nöbetler sosyo-ekonomik durumu değiştirebilir, bu da bağımlılığa neden olur ve nihayetinde kişinin yaşamını olumsuz etkiler.

Hamilelik ve ebeveyn olmakla ilgili endişeler yaygındır. Bazı insanlar, yanlış bir şekilde çocuk-

larında da yüksek oranda epilepsi gelişeceğine inanır ve bazı durumlarda bu korku kişinin evlilikten kaçınmasına neden olur. Aslında %10'dan daha az risk vardır.

Bir ilişkinin dinamikleri de etkilenebilir; örneğin bir eşin tepkisinden duyulan korku, eşin aşırı koruması veya bağımlılığın gelişmesi gibi. Tanının, nöbetlerin ve AEİ'lerin yan etkilerinin psikolojik etkisi de bir ilişkide cinsel güçlüklerle sonuçlanabilir.

Cinsellik ve epilepsi

Epilepsinin cinsel işlev üzerine etkisi devam etmektedir. Tarihte, nöbetlerin hiperseksüalitenin bir semptomu olduğu düşünülmüş ancak daha sonra 1950'li yıllarda yapılan çalışmalarda, hiposeksüalitenin epilepsinin bir semptomu olduğu ileri sürülmüştür. Hiposeksüalitenin, hem kadın hem de erkeği etkilediği düşünülmüştür. Kadınlar uyarılma ve tutkuda azalma ile birlikte, libidoda azalma yaşarlar. Erkekler ise erektile disfonksiyon ile birlikte, uyarılma ve istekte azalma yaşarlar. Epilepsi, diğer nörolojik problemlere oranla daha fazla seksüel disfonksiyon insidansına sahip gibi görünmektedir. Burada psikolojik ve fizyolojik birçok faktör bulunmaktadır.

Epilepside cinsel işlev bozukluğunun nedeni öncelikli olarak fizyolojiktir. Erkeklerin üçte bir kadarında zayıf penis büyümesi, anorgazmi ve sertleşme sorunları bildirilmektedir. Kadınların üçte birinden fazlası, istek ve uyarılma anormallliği yaşamaksızın, disparoni, vajinusmus ve vajinal lubrikasyon eksikliği yaşamaktadır. Hormon dengesizliği her iki cinsten de belirlenmiştir, erkeklerde testosteron, kadınlarda hem testosteron hem östrojen düzeylerinde düşüklük gibi.

Epilepsi ve nöbetlerin psikolojik etkileri göz ardı edilemez. Benlik saygısında azalma, anksiyete-

te ve depresyon, epilepsi hastalarında sık görülür ve cinsel güçlüklerle sonuçlanabilir.

Fertilite

Epilepsi tanısı almış erkek ve kadınların normal popülasyona oranla daha az nesil ürettiği iyi belgelenmiştir. Daha yakın tarihli çalışmalar anlamlı bir fark bulamamış olsa da, geçmiş çalışmalar, fertilite oranlarının üçte ikisine kadar azaldığını bildirmiştir. Temporal lob epilepsisi olan kadınlarda anovulatuvar sikluslar, düzensiz siklus süreleri, polikistik over ve cinsel işlev bozuklukları görülmektedir. Erkekler, hipofiz gonadal hormon dengesizlikleri ve enzim indükleyici ilaca bağlı testosteron düzeylerinde düşüklük yaşayabilirler. Seminal sıvı hacmi ve toplam sperm sayısında azalmalar bildirilmiştir.

Pratik tavsiyeler

- hormon düzeylerini test etmeyi düşünün
- cinsel işlev bozukluğu kliniğine danışın
- erektil güçlükler için uygun tedavi alın
- gerekiyorsa jinekoloji veya endokrinolojiye danışın
- evlilik ve ilişki ile ilgili danışmanlık sağlayın

Okunması Tavsiye Edilenler

- Dansky LV, Andermann E, Andermann F. Marriage and fertility in epileptic patients. *Epilepsia* 1980; 21:261-71.
- Gastaut H, Collomb H. Etüde du compotement sexuel chez le epileptiques psychomoteurs. *Ann Med Psychol* 1954;112:657-96.
- Jensen P, Jensen SB, Sorenson PS, et al. Sexual dysfunction in male and female patients with epilepsy: a study of 86 outpatients. *Arch Sexual Behav* 1990;19:1-14.
- Morrell MJ. Sexuality in epilepsy. In Engel J, Pedley T, eds. *Epilepsy a Comprehensive Textbook*, pp. 2021-6. Philadelphia: Lippincott-Raven: 1997.
- Yerby MS, Koepsell T, Daling J. Pregnancy complications and outcomes in a cohort of women with epilepsy. *Epilepsia* 1985;26:631-5.

Epilepsi ve aile

Nöbetlerin başlangıcı ve epilepsi tanısı, hasta ve ailesi üzerinde derin etkilere neden olabilir. Tanının etkisi yalnızca ilgili aileye değil, aynı zamanda epilepsisi olan çocuk ya da ebeveynin o aile içindeki rolüne bağlı olarak da farklılık gösterecektir.

Birçok değişken tanının etkisini değiştirebilir, bunlar:

- nöbet geçiren kişinin yaşı
- nöbetlerin tipi ve şiddeti
- sosyo-ekonomik etki
- sosyal ve eğitimsel etki

Bir çocukta epilepsi gelişirse

Bir ebeveyn için yeni epilepsi tanısı çok korkutucudur. Ebeveyn ve çocuk aşağıdakilerin bazılarını ya da tümünü tecrübe eder

- çocuğa aşırı korumacı tutum
- ebeveyn beklentileri değişebilir: daha düşük beklentiler oluşabilir
- faaliyetlerde kısıtlama, örneğin yüzme gibi
- sosyal damgalama: zorbalık ve sosyal izolasyon
- kusur 'mükemmel çocuğun kaybı'
- hassasiyet duygusu, suçluluk, üzüntü, utanç ve öfke
- anksiyete ve depresyon
- düşük özsaygı
- kontrol kaybı
- eğitim ve istihdam durumunda nöbet ya da tedavinin yan etkilerine bağlı değişim

Çocukların nöbet zamanı ve yeri hakkında endişe duydukları bildirilmiştir. Bu kısmen, nöbetlerin doğurabileceği zorbalık ya da isim takma riski ile ilişkilidir. Çocuklar ayrıca nöbetlerin ebeveynleri ve kardeşlerini nasıl etkilediği konusunda da endişe duyabilirler. Tanının önemli bir sonucu kontrol kaybıdır. Bu da, hafif kaygıdan depresyona uzanabilecek psikolojik zorluklarla sonuçlanır.

Ebeveynler sıklıkla aşırı korumacılık ile sonuçlanan, şok, suçluluk ve kaygıyı içeren karışık duygular yaşarlar. Beklentiler azalabilir ve kısıtlamalar artar. Kardeşler, ebeveynler epilepsili çocuğa odaklanacağından dışlanmış hissedebilirler. Bu kırgınlığa neden olabilir. Bazı nadir durumlarda, ebeveynler çocuğa damgalanma hissi verebilirler. Aşırı korumacılık yaygındır ve çocukların yaşlarına göre normal yaşam deneyimlerini red eder.

Günümüzde ilgi çeken bir alan, epilepsinin genç veya genç yetişkin üzerindeki etkisidir. Bu, tüm gençler için zorlu bir zaman olup, epilepsi tanısı olanlar için özellikle zordur. Baker ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışma (2005), düşük öz saygı, anksiyete ve depresyon bildirmiştir.

Okul performansı

Nöbetlerin bilişsel etkisi, AEİ yan etkileri ve altta yatan neden optimal başarıyı engelleyebilir. AEİ yan etkileri ve devam eden nöbetler, okula devamlılığı etkileyebilir. Öğretmenlerin tutumları genellikle pozitifdir fakat sıklıkla epilepsi hakkındaki yanlış bilgi ya da eğitim eksikliği vardır.

Ebeveynin epilepsi tanısı varsa

Epilepsisi olan bir kişiye özel dikkat gerekir. Hayat boyunca bu koşulu yaşamış ve halen böyle bir aileye sahip olan kişiler genel olarak inanılmaz derecede iyi idare ederler. Yine de, yetişkinlikte yeni bir teşhis bazı ailelerde yıkıcı etkilere neden olabilir. Tipik sorunlar şunlardır:

- istihdam: nöbetlere bağlı iş kaybı, taksi sürücüleri ve inşaat işçileri gibi
- ehliyet kaybı: çocukları okula götürüp getirme ya da işe araç ile gitme yeteneğinin kaybı
- tek ebeveynli aileler: çocuk bakıcı kişi durumuna gelebilir
- çocuk üzerine psikolojik etkisi: çocuk kaygılı ve ebeveyn için sürekli endişeli olabilir
- aktiviteler ve tatillerde kısıtlamalar

Geçmiş çalışmalar, ebeveynin epilepsi hastası olduğu ailelerde, stresin hem ebeveyni hem de çocuğu olumsuz etkilediğini göstermiştir. Yakın zamanda yapılan birçok çalışma ise epilepsisi olan ebeveynlerin olduğu aileler ile kontrol grupları arasında önemli bir fark bulamamıştır. Pratikte, bu bireyin ailenin epilepsi hastalığına karşı tutumuna bağlıdır. Nöbetlerin şiddeti ve sıklığı ailenin idare edebilme yeteneğinde ayrıca rol oynar. Sık bıkırtıcı nöbetlerin dramatik psikososyal etkisi olabilir.

Pratik tavsiye

Epilepsinin aile üzerindeki etkisini araştıran tüm çalışmalar, eğitimin iyileştirilmesi gerektiği hususunda anlaşmaya varmıştır. Yetişkin veya çocuk için bireysel danışmanlık önemlidir. Komplike durumlarda, epilepsi tanısı alan ailelere, aile terapisi gerekebilir.

İmkan varsa, tüm hastalar tavsiye ve eğitim için uzman hemşirelere yönlendirilmelidir.

Ailelerin yerel destek örgütlerinden haberdar olmalarını sağlanmalıdır.

Epilepsinin tüm yönleriyle ilgili olarak ailelerin yazılı literatüre erişmesini sağlanmalıdır.

Ayrıca işverenler, okullar ve toplumsal gruplar gibi daha geniş topluluklara verilen eğitim, aile üzerindeki olumsuz etkileri azaltmaya yardımcı olur.

Okunması Tavsiye Edilenler

Baker G, Spector S, McGrath Y, Soteriou H. Impact of epilepsy in adolescence: a UK controlled study. *Epilepsy Behav* 2005;6:556-62.

Hoare P, Kerley S. Psychosocial adjustment of children with chronic epilepsy and their families. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:201-15.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Evlilik ve aile üzerine epilepsinin etkisini bilmek ve tartışabilmek
- (2) Pratik tavsiyelerde bulunabilmek ve tartışabilmek
- (3) Eğer bir ebeveyn epilepsi ise bunun, evlilik, ilişki, cinsellik ve fertilité üzerine etkisini bilmek
- (4) Eğer bir çocuk epilepsi ise, çocuğun yaşamına gelen kısıtlamalar, aktiviteler ve okul performansı hakkında bilgi sahibi olmak ve pratik tavsiyelerde bulunabilmek.

Epilepsi ve istihdam

Rona Eade, Sally Gomersall ve Stella Pearson
Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER

Epilepsi ve istihdam: tarihi bağlam

On dokuzuncu yüzyılın sonlarında, epilepsili erişkinler için en büyük sosyal zorluk iş bulmaktı. Bir iş olmadan, kalacak ev kiralayamadılar ve bu nedenle işyeri ve sığınma evlerinde kaldılar.

1892 yılında bir grup Londra'lı hayırsever ve doktor tarafından epileptikler için Ulusal İstihdam Topluluğukurulmuştur. Topluluğun amacı, epilepsisi olup çalışabilecek durumda olan, ancak hastalıktan dolayı ya da dönemin toplumsal tutumundan dolayı iş bulamayan insanlar için bir 'koloni' kurmaktır. O dönem, taze Buckinghamshire havasının ve çalışma yoğunluğunun, epilepsi hastalarının sağlık ve esenliği için doktorlar ve ilaçlardan çok daha faydalı olduğuna inanılıyordu. Başlangıçta, yalnızca 'makul davranışa sahip ve zihinsel yetenekli' olan insanlar koloniye kabul edildi. Haftada altı gün, ya arazi üzerinde çalıştılar ya da evde ev işleri yaptılar. Daha sonra, erkekler marangozluk, sıhhi tesisat, boya ve tuğla döşeme gibi başka işler üstlendi. Birkaç yıl sonra kadınlar için bir ev kuruldu. Bu kadınlar her haftanın ilk kısmını yüzlerce ürünü yıkayarak geçirdiler, Çarşamba'dan Cumartesi'ye kadar ise ütü yaptılar. Daha sonraki yıllarda, yaz aylarında meyve toplama ve saman yetiştirmeye yardımcı oldular.

Yirminci yüzyılın ikinci yarısında daha geniş antiepileptik seçim imkanı vardı ancak güvenlik ve koruma işleri nöbet geçiren insanlar için halen zordu. Epilepsisi olan kişilerde olmayanlara göre iki kat fazla işsizlik riski vardı.

Ulusal Epilepsi Birliği 'epilepsi ve istihdam' araştırması, 2007'de, şunları buldu:

- Bireylerin %40'ı kendi işverenlerinden haksız muamele gördüklerini hissetti

- %25'i işlerini epilepsi nedeni ile kaybettiklerini hissetti
- Yaklaşık %75'i kariyerlerinin epilepsiden etkilendiğini söyledi.
- Yaklaşık %40'ı, epilepsiden söz ettikleri için mülakatta başarısız olduklarını hissetti.

Epilepsi ve istihdam: sorunlar şimdi nedir?

Neredeyse tüm işler epilepsisi olan kişilere açıktır. İstihdam epilepsili birçok birey için önemlidir ve yaşamlarının ve kimliğinin bir parçası olabilir. Birleşik Krallık'ta 2010'da Eşitlik Yasası insanları haksız muameleden korurken, epilepsisi olan birçok kişi, epilepsi nedeniyle haksız muamele gördüğünü hissetmektedir.

İstihdamın önündeki engeller ve endişeler

İstihdam ile ilgili bazı konular, kişinin gerçek ya da algıladığı engeller ile ilgilidir. Bunlar arasında şunlar olabilir:

- işverenin reddetmesi, ifşa ettikten veya nöbet geçirdikten sonrası işten alınmak gibi önceki deneyimler
- düşük özgüven, düşük öz saygı ve düşük beklentiler (yeterince iyi değil hissi)
- sık veya ciddi nöbet geçirmesi ve tedavi ya da tıbbi randevular için işten izin almasının gerekmesi

Buna ek olarak, bazı konular işverenin endişelerinden kaynaklanmaktadır. Bunlar arasında şunlar olabilir:

- Epilepsisi olan kişiler daha az üretken mi olacaklar?
- Epilepsi hastaları, diğer çalışanlara göre daha fazla mesai yapacak mı?
- Epilepsisi olan bir kişiyi işe alırsam, sigorta primi ve talepler artacak mı?
- Epilepsi hastaları için sağlık ve iş güvenliği ile ilgili riskler nelerdir?

- İşyerinde epilepsi hastaları için sorun olabilecek şeyler nelerdir?

Nöbet sırasında bilinç kaybı yaşayan ve yüksekte çalışan veya nöbet sırasında ambulans çağrılmasına ihtiyaç duyan, tek çalışan insanlar için belirli konuları değerlendirmek, muhtemel riskleri değerlendirmeye yardımcı olur.

- Olası bir sorunun üstesinden nasıl gelinir?

Yukarda bahsedilen hususlara bakarak, işi güvenli hale getirmek için makul düzenlemeler tespit edilebilir.

- Düzenlemeler, kişinin yorgunluktan ya da uyku düzensizliğinden dolayı nöbet geçirmesinden kaçınacak şekilde olmalıdır ya da nöbet olasılığı yüksek ve yardıma ihtiyacı olanların tek başlarına çalışmamasını sağlamalıdır. Mesleki sağlık personeli de içeren resmi risk değerlendirmesi, riskleri, çözümleri ve düzenlemeleri belirlemeye yardımcı olur.

Anahtar öğrenme noktaları

- Epilepsi bireysel ve değişken bir konudur: Bir insanı başka insandan farklı şekilde etkileyebilir.
- İstihdam konusuna, bireysel, işin doğası ve onların epilepsileri açısından bakılmalıdır.
- Bazı durumlarda, karar alınabilmesi için resmi bir risk değerlendirmesi yapmak gerekir.

Engellilikten düşmek

Engelli olan bir kişi, engelini ifşa etmek zorunda değildir: potansiyel işverene engelini bildirmeden bir iş başvurusunda bulunabilirler. Epilepsisi olan her birey, potansiyel bir işverene, durumlarını açıklayıp açıklamayacağına karar vermelidir. Durumlarını açıklamalarının çeşitli yararları vardır.

- böylece işveren ve iş arkadaşları kişiye nöbeti sırasında en iyi şekilde nasıl yardım edeceğini bilir.
- böylece işveren, kişinin epilepsiden dolayı dezavantajlı duruma düşmesini engelleyecek düzenlemeler yapar.
- Böylece işverenler İş ve İş güvenliği Yasası kapsamındaki yükümlülüklerini yerine getirir.

Bir kişi epilepsisini açıkladığında, şunları yapabilir:

- kapsamlı bir başvuru mektubu ile durumu anlatır
- epilepsileri hakkında bilgi içeren aile hekimi veya nöroloji uzmanından bir yazı getirebilir
- iş için uygunsa, görüşme sırasında ya da iş teklifi yapıldıktan sonra söyleyebilir
- iş teklif edildikten sonra da söylenebilir

Bireylerin, başvuru sırasında yanlış bilgi vermesi durumunda, iş teklifinin geri çekilebileceğinin farkında olmalıdır.

İşverenlerin yükümlülükleri

Bir işveren, bir kişinin engelliliğinin farkındaysa, o birey için makul düzenlemeler yapmakla yükümlüdür. Bununla birlikte, işveren, kişinin rahatsızlığının farkında değilse ya da bunu bilmesi beklenemezse, makul düzenlemeler yapmak ya da sağlık ve güvenlik gereksinimlerini karşılamak durumunda değildir.

(3) İşveren durumu bilmiyorsa, makul düzenlemeler yapmakla yükümlü değildir ve haklı olarak bilmeleri de beklenemez.

- Potansiyel başvuru sahibi kişi, ilgili engelli kişi olabilir
- Başka bir durumda, ilgili bir engellinin engeli nedeniyle muhtemelen birinci, ikinci ve üçüncü gereksinimlerde dezavantajlı olması muhtemeldir.

Çalışma: makul ayarlamalar, Bölüm 3: Görev üzerinde sınırlamalar, 2010 Eşitlik Yasası

Okunması Tavsiye Edilenler

The Equality Act 2010 is printed by The Stationery Office. Available from The National Archives at www.legislation.gov.uk.

Directgov has information on public services, including employment, the Equality Act 2010, Health and Safety at Work and disabilities. www.direct.gov.uk.

The Health and Safety Executive can provide information on health and safety and the Health and Safety at Work Act. Info line 0845 345 0055, www.se.gov.uk (at October 2011)

The Equality and Human Rights Commission is an independent public body, bringing together the Commission for Racial Equality (CRE), Disability Rights Commission (DRC) and Equal Opportunities

Commission (EOC), to reduce discrimination and promote equality. Helplines: England: 0845 604 6610, Scotland: 0845 604 5510, Wales: 0845 604 8810.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Epilepsi ve istihdam ile ilgili kavramların tarihsel sürecini özetleyebilmek
- (2) Epilepsi ve istihdam konusunda güncel konuları tartışabilmek
- (3) Epilepsi hastaları için istihdam önündeki engeller ve endişeleri bilmek
- (4) 2010 Eşitlik Yasasını ve bunun epilepsi ile ilgili olduğunu bilmek ve tartışabilmek
- (5) İşverenlerin, epilepsi hastalarına uygun yaklaşması, ayarlamalar yapması gerektiği konusunda yükümlülükleri olduğunun farkında olmak
- (6) İşverenlerin neler yapabileceğini bilmek
- (7) İngiltere’de işverene engelliliğin açıklanmasına ilişkin kanunları bilmek

Sürücü ehliyeti ve pilot lisansları

Peter Fenwick
Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER

İngiltere’de sürücü olmak için tıbbi uygunluğa ilişkin çok sıkı düzenlemeler bulunmaktadır. Kimse ehliyet olmadan İngiltere’de araç kullanamaz. Bir lisans almak için, Swansea’daki Araç ve Lisanslama Kurumuna (DVLA) tamamlanmış başvuru formu verilmesi gerekir. Bu formda, başvuru sahibinin epilepsi olup olmadığı, eğer öyleyse, ilaçla ya da ilaçsız kontrol altında veya hafif ya da ılımlı nöbeti olup olmadığı (tek nöbet olsa bile) bilgisini belirtmesi gerekir.

Eğer bu soruların herhangi birinin yanıtı evetse, DVLA öncelikle başvuranın sağlık raporu için bir aile hekimiyle iletişime geçecek ve tıbbi durumu karışık ise, başvuru sahibinin tıbbi danışmanından ayrıntılı bir rapor isteyecektir.

Sıradan (1.grup) sürücü belgesi

Bu grup hafif araçları (özel arabalar, motosikletler ve 3,5 tona kadar olan tüm araçlar) içerir. Tatmin edici bir raporu varsa ve bu raporda kişinin uyanık haldeyken nöbet geçirmedeği ve ilaçlı veya ilaçsız son nöbetin üzerinden en az 12 ay süre geçtiğinin gösterilebilmesi halinde lisans verilebilir. Ayrıca, nöbetin 3 yıl ya da daha fazla süre ile sadece uyku sırasında olduğu tespit edilebildiyse de sürücü belgesi verilebilir. Bu koşullar yerine getirilirse, normal olarak 3 yıllık bir sürücü belgesi verilebilir. Başvuranın, tedavi altında ya da değil 7 yıl nöbetsiz olması veya başka komorbid nörolojik veya kardiyak patolojisi bulunmaması durumunda, 70 yaşına kadar geçerli sürücü belgesi başvuru sahibine verilir.

Grup 1 için, nöbet ve bilinç kaybı ortaya çıkmasının sürücü belgesi sahibine sonuçları şöyledir:

- yeni tanı almış epilepsi: son nöbetten bir sene sonrasına kadar sürüş yasak.

- bilinmeyen nedene bağlı tekrar eden bilinç kayıpları: son bilinç kaybından bir sene sonrasına kadar sürüş yasak.
- nöbet özelliklerinin eşlik ettiği tek bilinç kaybı atağı: bir sene sürüş yasak.
- nöbet özelliklerinin eşlik etmediği bilinç kaybı: altı ay sürüş yasak.
- tek tetiklenmemiş nöbet: sürüş yasağı isteğe bağlıdır, ancak sebep kaldırıldıysa ve işin içinde alkol ya da uyuşturucu yoksa DVLA bilgilendirilmeli ve bazen de zorla indüklenmiş nöbet sonrası 6 ay sürüş yasağı konmalıdır.
- alkol ve uyuşturucuya bağlı tek tetiklenmemiş nöbet varsa: nöbetten bir sene sonrasına kadar sürüş yasak. Ehliyet tekrar verilmeden kan ve idrar testleri gerekebilir çünkü kişinin alkol ve uyuşturucu kullanmadığının kanıtlanması gerekir.

Grup 2, ağır vasıta araçlar veya kamu hizmeti araçları ehliyeti: HGV/PSV

7,5 tondan daha ağır vasıtalar ve dokuz ya da daha fazla koltuk sahibi yolcu taşıyan araçlar için kurallar daha katıdır. Başvuru formu yine, epilepsi ile ilgili sorular içerir ve başvuru sahibinin aile hekimine gönderilir. Başvuru sahibinin son 10 yıl içerisinde nöbetinin ya da antiepileptik ilaç alımının olmaması ve en önemlisi epileptik nöbetin devam ettiğine dair herhangi bir bulgunun olmaması gerekir. Başvuran bu düzenlemeleri yerine getirirse, bir lisans verilmeden önce, DVLA tarafından yönlendirilen bir tıbbi danışmanca muayene edilir. Bu tıbbi danışmanlar, sürücü olmaya uygunluk konusunda uzmanlaşmış kişilerdir. Ehliyet 21 yaşından önce verilmez ve genellikle 45 yaşında ehliyet süresi sonlanır. Bu yaştan sonra, 65 yaşına kadar ise her 5 yılda bir, 65’ten sonra ise

Sınırlı kodeks ile tedavi

Dominic C. Heaney
Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER

Giriş

Epilepsi hastaları için mevcut tedavi seçenekleri, yirminci yüzyılın ikinci yarısında belirgin bir şekilde genişledi. 21. yüzyıla girilmesiyle beraber, doktorlar 20'den fazla antiepileptik ilaca, çeşitli nöbet bozukluklarını tedavi etmek için erişebilir duruma geldiler.

Bununla birlikte, epilepsi hastalarının %80'i gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. Bu ülkelerde ekonomik kısıtlı yaşayabilir ve fayda sağlayabilecek tedaviden yoksun kalmalarına neden olacak bir dizi engelle karşılaşabilirler. Bu 'tedavi aralığı', ILAE tarafından 'aktif epilepsisi olan insan sayısı', belirli bir popülasyonda belirli zamanda nöbeti olup tedavi edilen insan sayısı arasındaki farkın yüzdesi olarak tanımlanmaktadır. Bu oranın bazı bölgelerde %90 kadar yüksek olduğu tahmin ediliyor.

Epilepsiyi teşhis etmek için yeterli kaynak varsa bile, ülkelerinde mevcut olan ve satın alınabilir ilaçlar sınırlı olabilir: bu ilaçlar tipik olarak patentsiz olan ve dünya çapında üretimini sağlayabilen ilaçlardır. Bununla birlikte, bu 'eski' ilaçların kullanımı kanıt temellidir ve kontrol edilemeyen epilepsinin morbidite ve mortalitesinden yakınlarında fayda sağlayabilir.

İlaç seçimini ne sınırlar?

Kaynak açısından yoksul ülkeler, epilepsinin anlaşılması, teşhis ve tedavi edilmesini sağlayan programlara ve sağlık hizmetlerine öncelik vermeyebilir. Benzer şekilde, kaliteli ilaçlar sağlayacak ve ihtiyacı olan epilepsi hastalarına sürekli bir tedarik imkanı sağlayan altyapı da mevcut olmayabilir. Antiepileptik ilaçlar mevcut olsa bile, epilepsi

hastaları o fiyatları veremeyebilir ya da o ilaçları reçete edecek kişiye ulaşamayacak durumda olabilir.

Bir başka komplikasyon ise, antiepileptik ilaçlar var olsa bile, mantıksız kullanılabilir olmalarıdır. Örneğin, Hindistan'da yapılan bir araştırma, birinci ve ikinci basamak merkezlerden üçüncü basamak sağlık kuruluşuna sevk edilenlerin %95'inde yetersiz dozda AED kullanımını göstermiştir. Birçok hasta yetersiz dozlarda fenitoin (PHT) ve fenobarbital (PB) ya da pahalı tedaviler olan valproat (VPA) ve karbamazepin (CBZ) kullanıyordu.

Hangi ilaçlar kullanılabilir?

Dünyanın her bölgesinden çeşitli ülkelerde geniş çaplı yapılan bir Dünya Sağlık Örgütü anketi, dört epilepsi tedavisinin yaygın olarak mevcut olduğunu gösterdi. Ankete katılan ülkelerin %93'ünden fazlasında 'olması şart ilaç listesi' CBZ, PHT ve PB'i içeriyordu: %86,7'si ise VPA'yı içeriyordu. Bununla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde CBZ (%82,6), PHT (%68,2) ve VPA (%62,5)'nin daha az dahil edildiği önemli farklılıklar gözlemlendi. Bu anket ayrıca tedavinin maliyetini de değerlendirdi. Ayrıca, ilk kuşak AEİ'nin uluslararası dolar maliyetinin günlük medyan değeri de önemli farklılıklar göstermiştir.

PB'nin medyan maliyeti 0,14 uluslararası dolar iken, bu, PHT için üç kat, CBZ için 11 kat ve VPA için 16 kat fazladır (2000'de olduğu gibi uluslararası dolarda sunulan fiyatlar). Kişi başına ortalama milli gelire kıyasla, hükümet ya da sağlık sigortası desteği olmaksızın, yeni AEİ'nin fiyatları epilepsi hasta nüfusunun büyük çoğunluğunun ulaşabileceğinin ötesinde bir seviyededir.

21. yüzyılda fenobarbitalin rolü

Dünyada epilepsi hastalarının önemli bir bölümü için, tedavide kullanılabilecek tek AEİ, PB ve PHT'dir- her iki ilaç da 20.yüzyılın başında klinik kullanıma girmiştir. Bahsedildiği gibi, PB monoterapi satın alınabilirlik açısından PHT ile karşılaştırıldığında bile yarar sağlamaktadır. Bir dizi epilepsi sendromunda geniş bir etkinlik yelpazesine sahiptir. Ayrıca, gelişmekte olan ülkelerdeki kullanımı kanıta dayalı olarak düşünülebilir, çünkü kullanımını desteklemek için bir dizi klinik çalışma yayınlanmıştır.

Örneğin, Hindistan kırsalında yapılan bir çalışmada, etkinliğinin fenitoin ile karşılaştırılabilir olduğu ortaya çıkmıştır. Mali, Ekvator ve Kenya'da yapılan daha sonraki çalışmalar, etkinlik ve güvenlik bakımından PB ve CBZ arasında anlamlı bir farklılığın olmadığını göstermiştir.

PB'nin bilişsel ve davranışsal olumsuz etkileri olabileceği sıklıkla belirtilmektedir. Kuşkusuz, PB ve yeni ajanlar arasındaki başa baş karşılaştırmalar, daha yüksek dozlarda yan etki profili göstermiştir. Bununla birlikte, bu gözlem, gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda kanıtlara dayanarak, diğer tedavilere gücü yetmeyen veya erişemeyen kişilerde kontrolsüz epilepsinin sonuçlarını tartışmalıdır.

Tanzanya, Mali, Hindistan ve daha yakın zamanlarda Çin'de yapılan bir dizi farklı çalışma, PB'nin hem etkili hem de iyi tolere edilebileceğini göstermiştir. Bangladeş'ten bir çalışma, PB'nin CBZ ile karşılaştırıldığında daha fazla davranışsal yan etkiler ile ilişkili olmadığını göstermiştir.

Bu nedenle, PB'nin etkinliği ve güvenilirliği açıktır ve bilişsel yan etkiler üretme riski, özellikle hastaların çoğunluğunun düşük dozlara iyi yanıt verebileceği düşünülürse, birçok hastada gereğinden fazla vurgulanmış olabilir.

Okunması Tavsiye Edilenler

Banu SH, Jahan M, Koli UK, *et al.* Side effects of phenobarbital and carbamazepine in childhood epilepsy: Randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 334:1207-10.

- Feksi AT, Kaamugisha J, Gatiti S, Sander JW, Shorvon SD. A comprehensive community epilepsy programme: The Nakuru project. *Epilepsy Res* 1991;8:252-9.
- Feksi AT, Kaamugisha J, Gatiti S, Sander JW, Shorvon SD. A comprehensive primary health care antiepileptic drug treatment programme in rural and semi urban Kenya. *Lancet* 1991;337:406-9.
- Jilek-Aall L, Rviza HT. Prognosis of epilepsy in rural African community: a 30-year follow-up of 164 patients in an outpatient clinic in rural Tanzania. *Epilepsia* 1992;33:645-50.
- Kale R, Perucca E. Revisiting phenobarbital for epilepsy. *BMJ* 2004;329:1199-200.
- Mani KS, Rangan G, Srinivas HV, Srinidharan VS, Subbakrishna DK. Epilepsy control with phenobarbital or phenytoin in rural south India: the Yelandur study. *Lancet* 2001;357:1316-20.
- Nimaga K, Desplats D, Doumbo O, Farnarier G. Treatment with phenobarbital and monitoring of epileptic patients in rural Mali. *Bull World Health Org* 2002;80:532-7.
- Pal DK, Das T, Chaudhary G, Johnson AC, Neville BG. Randomized controlled trial to assess acceptability of phenobarbital for childhood epilepsy in rural India. *Lancet* 1998;351:19-23.
- Placencia M, Sander JW, Shorvon SD, *et al.* Antiepileptic drug treatment in a community health care setting in northern Ecuador: A prospective 12 month assessment. *Epilepsy Res* 1993;14:252-9.
- Scott RA, Lhatoo SD, Sander WA. The treatment of epilepsy in developing countries: Where do we go from here? *Bull World Health Org* 2001;79:344-51.
- Wang WZ, Wu JZ, Ma Gy, *et al.* Efficacy assessment of phenobarbital in epilepsy: a large community-based intervention trial in rural China. *Lancet Neurol* 2006;5:46-52.
- World Health Organization. *Atlas. Epilepsy Care in the World 2005*. Geneva: WHO; 2005.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Kaynak bakımından fakir ülkelerde epilepsinin yüksek maliyetli olduğunu
- (2) Kaynak bakımından fakir ülkelerdeki hastaların önemli bir kısmı asla uygun tedavi almadığını
- (3) Birinci basamakta görev yapan hekimlerin epilepsiyi teşhis etme ve fenobarbital tedavisi uygulama konusunda eğitilerek tedavideki bu boşluğun azaltılabileceği
- (3) Epilepsi bakım programlarının yerel sosyo-kültürel, politik ve ekonomik bağlamlardan ayıramayacağını bilmek.

Epilepsi yönetiminde birinci basamağın rolü

Greg Rogers

Uzm. Dr. Ayşe Begüm BÜYÜKSURAL, Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER

Geçmiş

Birleşik Krallıkta birinci basamak sağlık hizmetlerinde NHS provizyonu

Birleşik Krallık (BK) her vatandaşı için ve kendisi ile sağlık hizmetleri için karşılıklı sözleşme imzalayan bir ülkeden Birleşik Krallık'ı ziyaret eden herkes için, sağlık hizmeti sunmaktadır. BK vatandaşlarına sağlık hizmetleri ve kontrollerinde kullanılmak üzere tanımlayıcı kişiye özgü NHS numarası verilmiştir. Bu sağlık hizmetinin bel kemiğini, hastanın tıbbi kayıtlarını tutan, tüm NHS sağlık bakım faaliyetlerinin raporlandığı ve hasta dosyalarında saklandığı aile hekimleriyle, hasta arasındaki iletişim ağı oluşturmaktadır.

Bunun önemi, epilepsi için hayati önem taşıyan bakım devamlılığını sağlaması ve ayrıca her epilepsi hastasının tıbbi kayıtlarından tanınmasına ve tıbbi denetim sağlanmasına olanak tanımasıdır. Daha sonra da anlatılacağı gibi, epilepsi hastaları yıllık olarak kontrole çağrılmaktadır.

Birinci basamak, epilepsi hastalarında genellikle ilk başvuru noktası olması açısından çok önemlidir. Böylece pratisyen hekimlere ulaşan hastaların, geçici bilinç kaybı kılavuzuna göre, nöroloji uzmanına şüpheli nöbet ile refere edilmesi mümkün olmaktadır. (<http://guidance.nice.org.uk/CG109>)

Bir ya da daha fazla epileptik nöbet özelliği gösteren hasta, iki hafta içerisinde tanı ve tedavi almak üzere uzman doktora yönlendirilmelidir (bkz. 'Epilepsiler: Yetişkinler ve çocuklarda, epilepsinin birinci ve ikinci basamakta tanı ve tedavisi': NICE klinik kılavuz 20). Muhtemel epileptik nöbet özellikleri:

- Dil ısırma
- Geçici bilinç kaybı sırasında başın bir tarafa devriye olması
- Geçici bilinç kaybı sırasında daha önce şahit olunmamış, anlamsız davranışlarda bulunmak ve bunları hatırlamamak
- Olağandışı postür
- Bacaklarda uzamış atmalar (bu aktivite sıklıkla komplike olmayan nöbetlerde meydana gelir)
- Olayı takiben gelişen konfüzyon
- Prodromal dönemde déjà vu veya jamais vu gelişmesi (bakınız sözlük, Ek C)
- Aşağıdaki özelliklerin gelişmiş olması epizodun epileptik nöbet olmadığını düşündürür:
 - prodromal semptomların hasta oturduğunda veya yattığında ortadan kalkması
 - atak öncesinde terleme
 - geçici bilinç kaybını tetikleyecek uzun süre ayakta durma
 - atak sırasında solgun olmak
- Geçici bilinç kaybı araştırmalarında EEG rutin kullanılmamalıdır (bkz. 'Epilepsiler: Yetişkinler ve çocuklarda, epilepsinin birinci ve ikinci basamakta tanı ve tedavisi': NICE klinik kılavuz 20).

Birinci basamak bakım, sadece yeni tanı alan epilepsi hastalarını tespit etmekle kalmaz aynı zamanda pratisyen hekim tıbbi kayıtları doğrultusunda epilepsi hastalarının yönetimini de kolaylaştırır. Bu, birinci basamak ve acil servislere başvuran epilepsi hastaların tanısını koyan ve hastaları belirli aralıklarla gözetleyen ikinci ve üçüncü basamak bakımdan doğal olarak farklıdır. Birinci basamakta epilepsi hastalarının rutin tıbbi incelemesi daha az tatmin ediciydi ve yapılan yardım sıklıkla fırsatçı bir temele dayanıyordu. Bu durum Nisan 2004'te Ulusal Sağlık Hizmetleri'nin Veri ve Sonuç Sistemi (NHS Qualities and Outcomes Framework (QOF))'nin ortaya çıkması ile değişti. Epilepsi hastalarının uzun dönem koşullarının incelenmesi başlangıç aşamasında sadece

ilgili problemleri belirleme potansiyeline sahiptir. Bu sadece pratisyen hekimlerin bilgisiyle çözülemeyeceğinden, birinci basamak ve ikinci basamak arasında, sistemin sorunsuz çalışması için ara bakım birimi geliştirilmiştir. Bu birim, epilepsi bakımının geleceğine giden yönü göstermektedir. Bunun dışında epilepsinin uzun dönem etkilerine yönelik uzman eğitimleri ve çalışmalar devam etmekte olup, bakım hizmetini hastalara daha yakın hale getirme potansiyeline sahiptir.

Kaynakça

- Hansard; 17 July 2007; column 42 WH.
 Rogers G. The future of epilepsy care in general practice. A role for the GPW si? *Brit J Gen Pract* 2002; 52(483):872-3.
 The Quality and Outcomes Framework (QOF) is a voluntary annual reward and incentive programme for all GP surgeries in England, detailing practice achievement results. It is not about performance management but resourcing and then rewarding good practice. <http://www.Qof.ic.nhs.uk/>.
 Transient loss of consciousness in adults and young people. August 2010. <http://guidance.nice.org.uk/CG109>.

Öğrenim Hedefleri

- (1) NHS birinci basamak sağlık ekibinin yapısını ve kişisel sağlık denetiminin kullanımını anlamak
- (2) Epilepsi tedavisinde birincil ve ara bakımın

rolünü kavramak

- (3) Nöbet özgürlüğü elde etmek için çabalamanın önemini hatırlatmak
- (4) Sağlık hizmetine tepki vermek yerine, epilepsili bir popülasyonun, proaktif bakıma gereksinimi konusunu daha net kavramak

Sorular

- (1) Sağlık alanında genel uygulamada ne gibi roller oynuyor?
- (2) Bir aile polikliniğine kayıt yaptırılması ve tıbbi kayıtların olması, epilepside proaktif tedaviye nasıl yarar sağlar?
- (3) Epilepsili nüfusun % 0.9'unun rutin bakımına kimlerin bakması gerektiğini tartışmak.
- (4) Epilepsi merkezlerinin sayısının iki katına çıkması, epilepsi ile birlikte olanların mortalitesini % 50 azaltır mı? Yanıt hayırsa, neden hayır?
- (5) Epilepsisi olan bir kişi ilaçlarını çok sık almazsa, birinci basamak bakım hizmetleri uzmanı fark ettiğinde ne yapabilir? Önemli mi?

Epilepsi için evde bakım ve özel merkezler

Frank M.C. Besag

Uzm. Dr. Ayşe Begüm BÜYÜKSURAL, Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER

Tarihçe

Epilepsinin tarihi araştırıldığında, bu durumun kötü ruhların ziyareti sonucu olduğu düşüncesi Hipokrat'a kadar uzanmaktadır. Bununla birlikte, epilepsi ve bu duruma sahip olanlar hakkında ön yargı devam etmektedir. 15. Yüzyılın sonlarında, Alsace'de Rufach St. Valen tapınağındaki keşişler tarafından, daha dikkatli bir yaklaşıma sahip görünen bir resmi kilise kuruldu. Bu epilepsi hastaları için bir bakım eviydi. Würzburg Piskoposu, 1773'te epilepsisi olan insanlara bir ev açtı. İlginçtir, çok zaman sonra, 1815'te, Esquirol, epilepsi hastaları için özel şartların sağlanması gerektiğini; çünkü epileptik nöbetin sağlıklı bireylerde durum değişikliği yaptığını belirtmiştir. 1860 yılında, Londra'nın Queen Meydanı'nda, felçli ve epilepsili hastalar için Ulusal Hastane kurulmuştur. 1867'de kurulan Bielefeld'deki Alman epilepsi merkezi özellikle etkiliydi. 1872'de, burası Pastor Friedrich von Bodelschvvingh tarafından devralınmış ve bundan sonra İngiltere'deki benzer merkezlere esin kaynağı olan ünlü Bethel merkezi haline gelmiştir. Heemstede'de (Hollanda), Meer en Bosch ve Dianalund'daki (Danimarka) Filadelfiya kolonisinde başka merkezler kurulmuştur. İngiltere'de, Buckinghamshire'deki Chalfont Merkezi 1894 yılında açılmıştır ve şimdilerde Epilepsi Hastaları için Ulusal Gençlik Merkezi (NCYPE) olarak bilinen ve birçok isim değişikliği geçiren kuruluş, Lingfield (Surrey) merkezinde, 1898 yılında kurulmuştur. Cheshire'daki David Lewis Merkezi 1904'te kurulmuştur. Norveç, Fransa, Hollanda, Almanya ve İngiltere'de olmak üzere şu anda Avrupa'da aktif merkezler mevcuttur.

Kavram ve rol

Yerleşik epilepsi merkezi kavramı, yıllar boyunca dramatik bir şekilde değişti. Geçmişte, epilepsi merkezi belki de cüzzam kolonisi ile benzer görülmekteydi. Halktan ayrı, gözlerden ve akıllardan uzakta bir yerde olurlardı. Bu tutumlar, mevcut toplumumuzda kabul edilemezdir. Bu geçmiş deneyimlerin karşısında, şu soru sorulabilir: yerleşik epilepsi merkezlerinin hala rolü var mı ?

Yerleşik epilepsi merkezleri için şu an mevcut en az beş rol vardır:

Özellikle yüksek status epileptikus riski taşıyan ciddi epilepsi hastaları için uzun vadeli yerleşim

Şiddetli epilepsi genellikle toplumda yönetilebilir. Bununla birlikte, tıbbi yardıma ihtiyaç duyulacak derecede sık yaralanma, status epilepticus gibi hastane dışı müdahalesi olmayan durumlarda, kişinin toplum içerisinde tedavisinin tıbbi riskleri kabul edilemez derecede yüksektir. Uzun nöbetler kalıcı beyin hasarına neden olabilir (Bakınız Bölüm 76: 'Epilepsi acil tedavisi'). Status epileptikus riskinde, bakıcılar tarafından rektal diazepam, son zamanlarda bukkal midazolam uygulanabilmektedir. Bu tür tedavilere yanıt veriyor olması, bu hastaların toplum içinde güvenle tedavi edilebileceği anlamına gelmemekle birlikte, tek güvenli yol yerleşik epilepsi merkezinde uzun vadeli bakım olabilir. Antiepileptik tedavinin düzenlenmesiyle status epileptikus riski azalıyorsa, yerleşim durumu tekrar gözden geçirilebilir. Toplumda yönetimi zor olabilecek bir diğer durum ise yaralanmalara neden olabilecek sık düşmelerdir. Atonik nöbetler bu

açıdan kötüdür, ancak düşmeye neden olan tonik nöbetler ve masif miyoklonik jerkler gibi diğer nöbet türleri de yüksek yaralanma riski taşır. Yaralanmaya neden olan sık düşme ataklarına maruz kalanlara koruyucu kasklar sağlansa da kaskların etkili olmaması, değerinin sorgulanmasını beraberinde getiriyor.

Yönetilmesi güç ciddi ko-morbidite

Öğrenme güçlüğü ve psikiyatrik bozukluklar, epilepsi hastalarında daha yüksek bir oranda ortaya çıkmaktadır. Psikiyatrik bozukluğun prevalansı, epilepsi ve öğrenme güçlüğü çeken bireylerde özellikle yüksektir. Şizofreniform psikoz, duygudurum bozukluğu veya ciddi saldırgan davranışa sahip bireylerin, toplum içinde yönetilmesi çok zor olabilir ve yerleşik epilepsi merkezinde bakım gerekli olabilir.

Tanısal belirsizliği netleştirmek için kısa vadeli değerlendirme

Çoğu modern yerleşim merkezi, olağandışı nöbet tiplerini teşhis etme konusunda tecrübeli uzman personel gözetiminde, uzun video-EEG çekim olanakları sunmaktadır. Bir yerleşim merkezindeki kısa vadeli değerlendirme periyodu, tipik olarak birkaç günden birkaç haftaya kadar sürebilmektedir ve tanısal belirsizliği çözmeye ve uygun tedaviye başlamaya yardımcı olabilmektedir. Bazen, epilepsini teşhisi doğru olmaz ve antiepileptik tedaviyi sonlandırmak gerekebilir.

Kısa ve orta vadede kompleks antiepileptik ilaç değişiklikleri yönetimi

Bazı olgularda, epilepsi yerleşim merkezine kabul edilmek, ilaç değişikliklerinin yönetilmesini kolaylaştırabilir. Bu tür yerleştirme özellikle, antiepileptik ilaç azaltıldığı dönemde çekilme nöbetleri olabileceği için yararlı olabilir. Bu tür ilaçlar, tipik olarak barbitüratlar ve benzodiazepinlerdir. İlaç revizyonunun gerekebileceği diğer durumlar arasında, daha önce meydana gelmiş, antiepileptik ilaçlara bağlı cilt döküntüsü gibi yan etkiden şüphelenilen ve yakın gözlem gerektiren durumlar vardır. Antiepileptik ilaçlara bağlı bazı olumsuz reaksiyonlar hayatı tehdit edici olabilir. Antiepileptik ilaçlar ya da diğer gruplardaki ilaçlar arasındaki ilaç etkileşimleri epilepsi merkezlerin-

de denetimi gerektirecek karmaşıklıkta olabilir.

Cerrahi öncesi değerlendirme

Epilepsi tedavisinde cerrahi adaylarının değerlendirilmesi için uzun video-telemetriye ihtiyaç duyulabilir. Bu tür araştırmalar hastane ortamında yapılabilmesine rağmen, genellikle bu tür işlemler için kurulan yerleşim merkezinde daha iyi sonuç alınabilir. Bazen antiepileptik ilaç çekilmesine bağlı nöbetleri göze almak gerekmektedir. Bununla ilişkili riskler genellikle bir uzman epilepsi merkezlerinde yönetilebilir.

Yerleşik epilepsi merkezlerinin geleceği

Son yıllardaki akım, epilepsi merkezlerinin yalnızca birinci sınıf araştırma, tanı koyma ve tedavi sağlama yerleri olmayıp, aynı zamanda çığır açan araştırmalar için çekirdek rol oynayan mükemmel bir merkez olması yönündedir. Bu akımın daha fazla kabul görmesi umulmaktadır. Bu tür merkezlerde yüksek kaliteli araştırmalar devam ettirilecektir. Yakın uzman gözetiminin sağlanabileceği ortamlarda, yenilikçi tedavilere öncülük edilecektir. Bu tür merkezlerde, başka merkezlerde tedavi edilmesi zor olabilen psikiyatrik hastalıklar veya eşlik eden diğer durumlar dahil olmak üzere karmaşık olguların multidisipliner yönetimi mümkün olabilir. Üzerinde durulan nokta, kısa vadeli değerlendirme, değerlendirme ve tedavidir. Bu hem antiepileptik ilaç revizyonları, hem de ameliyat öncesi değerlendirmeyi içerir. Epilepsi yerleşim merkezlerinde yüksek kaliteli tanı, tedavi ve rehabilitasyon hizmetlerinin sağlanması, daha uzun vadeli yerleşim gerektiren insanların oranını azaltmalıdır. Daha önce bir epilepsi yerleşim merkezinde uzun süreli takibe ihtiyaç duyanların çoğu toplumda etkili bir şekilde yönetilecek, ancak epilepsi yerleşim merkezleri, toplum içinde ihtiyaçları yeterince karşılanamayan hastalar için, uzman sağlama konusunda son derece değerli bir role sahip olmaya devam edecek gibi görünmektedir.

Kaynakça

Besag FMC, Brown SW. Residential epilepsy centers: United Kingdom. In Engel J Jr, Pedley TA, Aicardi J, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, pp. 2947-9. 2nd edn. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2008.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Epilepsili kişiler için olan özel merkezler ve yerleşik bakım hakkında genel bilgi edinmek.
- (2) Yerleşik bakım ve epilepsi için özel merkezlerin şimdiki rolünü bilmek.
- (3) Epilepsili kişiler için olan yerleşik bakım ve özel merkezlerin geleceğini tartışabilmek.

Birleşik Krallık'ta epilepsiyi destekleyen temel hayır kurumları

Shiri Spector

Uzm. Dr. Pelin YENİLMEZ YEŞİLDAŞ, Prof. Dr. Ş. Hakan KALEAĞASI

1982'de Londra'dan bir grup hayırsever ve tıp adamı, Epileptiklerin İstihdamı için Ulusal Toplumu (National Society for the Employment of Epileptics - NSEE) kurdu ve 'makul davranış ve zihinsel kabiliyeti' olan epileptik kişilerin yaşayabileceği ve çalışabileceği bir topluluk sağladı.

Epilepsi hastalarının işyeri ya da sığınma evleri ile sınırlı kaldıkları, iş ya da konut bulamadıkları günlerden bu günlere uzun bir yol katedildi. Çünkü tıbbi ve bilimsel gelişmelerin yanı sıra, epilepsiyi ve tedavisini anlamak için, halkı eğitme ve epilepsi hastalarının ailelerini destekleme konusunda önemli atılımlar yapıldı.

Bu bölüm, halka (hastalar, profesyoneller ve bakıcılar) eğitim ve destek açısından neler mevcut olduğunu kısaca incelemektedir. Bunlar sadece ulusal örgütlerdir. Hem epilepsi eylem websitesinde, hem de JEC websitesinde yerel organizasyonların ve hizmetlerin kapsamlı bir listesi bulunur (aşağıya bakınız).

Ulusal Epilepsi Örgütü (National Society for Epilepsy - NSE)

'Ulusal Epilepsi Örgütü'nün misyonu, araştırma, eğitim ve halkın farkındalığını arttırarak ve tıbbi bakım ve destek hizmetleri sunarak, epilepsiden etkilenen insanların yaşam kalitesini arttırmaktır. Bilgisizlikten doğan yanlış anlamaları ve epilepsi ile ilgili damgalamaya karşı mücadele için farkındalık yaratmaya çalışmaktadır. Epilepsisi olan herkesi, bu hastalıkla yaşamının tüm yönleriyle ilgili güncel bilgileri sağlayarak desteklemektedir.

Yüzyüze yardım ve bilgi sunmanın yanı sıra özel bir yardım hattı ve ülke çapında bir epilepsi ağı kurmaktayız "www.epilepsisociety.org.uk" Yardım hattı:01494610 NSE switchboard: 01494 601 300.

Epilepsi Eylemi (2002 yılına kadar: İngiliz Epilepsi Derneği – BEA)

2002 yılı Mayıs ayına kadar BEA, Epilepsi Eylemi (Epilepsy Action) adı altında çalıştı. Ancak amaçları 1950'de olduğu gibi halen epilepsi hastalarının yaşam kalitesini iyileştirmektir. Epilepsi eylemi; epilepsi hizmetlerini iyileştirme ve durumun farkındalığını artırma kampanyasını yürütmenin yanı sıra, ulusal iletişim ağı, akredite gönüllüler, düzenli bölgesel konferanslar, bir epilepsi yardım hattı ve web sitesi ile çeşitli şekillerde insanlara yardım sunmaktadır. "www.epilepsy.org.uk" Ana ofis:0113 210 8800 Epilepsi Yardım hattı: 0808 800 5050

Epilepsy Bereaved (EB)

Epilepsy Bereaved, araştırma, farkındalık ve değişime etki eden faktörleri belirleyerek, diğer epilepsi ölümleri ile ani beklenmedik ölümleri (SUDEP) önlemek için toplanmıştır. EB, kişilerin başlangıçta destek ve bilgi almasını sağlayan bir iletişim hattı sağlar. Yardım çalışmalarının özü, epilepsiden dolayı yakınına kaybeden aileye, arkadaşlara ve bakıcılara bilgi vermek ve destek sağlamaktır. EB, bireysel olarak destek sağlamakla birlikte, diğer bölgesel destek grupları ile karşılaşılmasına da fırsat vermektedir."www.sudep.org"

Bereavement destek hattı:1235 772 852

Birleşik Epilepsi Konseyi (Joint Epilepsy Council - JEC)

Birleşik Krallık ve İrlanda'nın birlikte olduğu Ortak Epilepsi Konseyi (JEC), gönüllü sektörün hepsinin sesini duyuran, İngiltere'de ve İrlanda'da epilepsisi olan kişiler, aileleri ve bakıcıları için

Toplum eğitimi ve Kaynakça

Stephen Brown

Uzm. Dr. Ece KÖSE, Prof. Dr. Ş. Hakan KALEAĞASI

Epilepsi gönüllü kuruluşları, epilepsili insanlara destek ve bilgi sağlamak ve araştırmaları desteklemek dışında tipik olarak iki ana alanda kampanya yürütmekle ilgilidir. Birincisi epilepsi ile ilgili damgalanmayı azaltmak ve toplumun günlük yaşamda epilepsi hakkındaki farkındalığını arttırmak genel amacıdır. İkincisi kanun koyucu ve toplumsal politika üreticilerinin epilepsi hastalarının okulda, iş yerinde ve topluma açık yerlerde, toplu taşıma gibi, cehalet nedeniyle dezavantajlı duruma düşmelerini engelleyecek bir sosyal çalışma alanı oluşturmaları sağlamaktır.

Kampanya kime yönelik olmalıdır, toplum kimdir?

Bu toplum eğitimi süreci epilepsiyle ilgilenen hayır kurumları veya diğer gönüllü gruplar tarafından yapılan kampanyaları içerir. Bu bağlamda hedef kitle epilepsili hastaları, ailelerini, arkadaşlarını ve bakıcılarını içerecektir. Politikacılar dışındaki profesyonel gruplar sadece sağlık profesyonelleri olmamalı, eğitimciler ve işverenleri de içermelidir. Yakın zamanlı birkaç çalışma farklı ülkeler ve kültürel ortamlarda toplumun tutumunu incelemiştir. Yüksek eğitim seviyesinin epilepsiye karşı daha olumlu tutum ile ilişkili olduğu görülmüş (Njamnshi ve ark, 2009; Neni ve ark, 2010), ve damgalanmayı azaltmayı ve toplumsal eğitimi amaçlayan spesifik toplum tabanlı programların olumlu etkisi olabileceği gösterilmiştir (Wang ve ark, 2009). Gelişmekte olan ülkelerdeki kültürel tutumlar gelişmiş ülkelerdeki birinci nesil göçmenlere yansiyabilir (Rhodes ve ark, 2008), Avrupa'da farkındalığı arttırmaya yönelik programların bu karışımı dikkate alması gerekmektedir.

Eğitim mesajında nelere dikkat edilmesi gerekiyor?

Toplumun tutumu hakkında yapılan çalışmalar gelişmiş ülkelerde bile epilepsi hastalarının algılanmasında olumsuz etkiye neden olan bilgi eksikliklerini göstermektedir. Örneğin, Bagic ve ark (2009) katılımcıların %15'inin çocuklarının bir epilepsili çocuk ile oynamalarına karşı çıktıklarını bildirmişlerdir. Bu nedenle birincil görev epilepsinin bulaşıcı veya delilik belirtisi olduğu gibi yanlış algıları ve mitleri düzeltmektir. İşverenler tarafından işyerinde kaza riski veya kişinin alacağı hastalık izni riskiyle ilgili yanlış algılamalar olabileceği bildirilmiş, UK'da yapılan yakın zamanlı bir çalışmada ise işverenlerin %21'inin epilepsili kişilerin istihdam edilmesinin büyük bir sorun olduğunu, %16'sının ise şirketinde epilepsili bir kişiye uygun iş olmadığını düşündüğünü bildirmiştir (Jacoby ve ark, 2005). Açıkçası burada kişilerdeki korkuyu azaltmak, nöbetlerde ilk yardım gibi pratik bilgiler sağlamak ve epilepsili hastalarda daha uygun beklentileri sağlamak amacıyla işverenleri de içerecek şekilde topluma eğitim verme şansı bulunmaktadır. Bu durum epilepsili çocukların başarısızlık riski altında olduğu (Aldenkamp ve ark, 2005) öğrenim durumunu etkileyebilir ve bu çocuklar öğretmenlerinin farkında olmadığı spesifik öğrenme yöntemlerine gereksinim duyabilir (Dunn ve ark, 2010).

Mesaj nasıl iletilebilir?

Hedef kitle tanımlandıktan sonra mesajının başarılı iletişimcileri de belirlenmelidir. İdeal olarak bunlar epilepsili kişiler, aileleri ve arkadaşları tarafından yönlendirilecektirler. Çoğu durumda

yetkin ve motive profesyoneller hayati rol oynayacaklardır. Kampanya, lobicilik veya toplum eğitiminin gerçekleştiği bağlam yöntem ve yaklaşımın seçiminde önemlidir, bu nedenle uygun bir şekilde kolaylaştırıcı ortamın belirlenmesi gerekmektedir. İngiltere'deki kolaylaştırıcı bir ortam örneği parlamentonun her iki kanadının yasa koyucu üyelerinden oluşan Parliamentary All Party Group on Epilepsy (bazen kişisel ilgi, çoğunlukla da seçmenlerin etkisiyle) olarak verilebilir. İngiltere'deki gönüllü epilepsi sektörü grubun 1990'larda oluşması için lobicilikte önemli rol oynamıştır ve genel olarak olumlu sonuçlar aldığı düşünülmektedir; örneğin grup 2007'de İngiltere'de epilepsinin insani ve ekonomik maaliyeti hakkında bir rapor yayınlamıştır (Harcanmış para, harcanmış hayatlar, 2007).

Son birkaç yıldır İngiltere'deki çeşitli epilepsi organizasyonları son zamanlarda yıl boyunca yapılan faaliyetlere artan ilgi olmasına rağmen, Ulusal Epilepsi Haftası (Mayıs ayının üçüncü haftası) sırasında kampanya yapılması için ortak karar almıştır. Birleşik bir gönüllü sektörün gücü National Statement of Good Practice gibi devlet destekli ancak hayır kurumları tarafından üretilen yayınları sağladı (Frost ve ark, 2002), klinisyenler ve gönüllü sektörün oluşturduğu koalisyon devlet tarafından desteklenen ve İngiltere'deki epilepsi hizmeti sunumunda öncelik belirlemede önemli etkiye sahip olan ve önemli uluslararası tanınırlık sağlayan National Sentinel Clinical Audit of Epilepsy-Related Death (Hanna ve ark, 2002) raporunun güvenliğinden, oluşturulmasından ve yayınlanmasından sorumlu idi.

Epilepsi söz konusu olduğunda, kampanya baskısının devamını, diğer kazanımların kaybının önlenmesini veya politikaların devamından sorumlu kilit personelin devamlılığının sağlanması için öncelik sağlanması gereklidir. Profesyonelleri ve gönüllü sektörü birleştiren bir kampanyanın ardından, İngiltere Sağlık bakanlığı NHS'te sunulmak üzere epilepsi hizmetlerinin kalitesindeki beklentileri içeren bir yürütme mektubu hazırlamıştır (EL(95)120). Bu, kampanyanın sonucu olsa da bir sonraki çalışmalar için bir fırsat oluş-

turmuştu, böylece İngiliz Epilepsi Derneği NHS komisyon üyelerine epilepsi hizmetleri konusundaki planlarını bir yürütme mektubu kapsamında ulaştırdı (Brown ve Lee, 1998), ardından ülkede bu tür hizmetlerden sorumlu olan bir dizi NHS yöneticisi ve klinisyene epilepsi hakkında seminerler verildi. Bir yıl sonra ülke çapında yapılan bir ankette seminer verilen bölgelerde ilerleme kaydedildiği, seminer verilmeyen bölgelerde ise komisyonların epilepsiye yaklaşımının kötüleştiği görüldü (Brown ve ark, 1999).

Bu nedenle başarının temel bileşenleri içinde ulusal girişimlerin yanı sıra yerel olarak da güçlü bir savunmanın olduğu görülmüştür. Bu savunma epilepsili kişilerin, arkadaşlarının ve ailelerinin, ilişkili klinisyenlerin aktif katılımıyla oluşabilir ve bu süreç yasa koyucularla etkileşimi içermelidir. Uzun süreli ve sürekli olmalıdır.

Okunması Tavsiye Edilenler

- Aldenkamp AP, Weber B, Overveeg-Plandsoen WCG, Reijs R, van Mil S. Educational underachievement in children with epilepsy: a model to predict the effects of epilepsy on educational achievement. *J Child Neurol* 2005;20:175-80.
- Bagic A, Bagic D, Zivkovic I. First population study of the general public awareness and perception of epilepsy in Bosnia and Herzegovina. *Epilepsy Behav* 2009;14(1): 154-61.
- Brovn SW, Lee P. Developments in UK provision for people with epilepsy: the impact of NHS Executive Letter 95/120. *Seizure* 1998;7:185-7.
- Brovn SW, Lee P, Buchan S, Jenkins A. Further developments in UK provision for people with epilepsy: where is the commitment to quality? *Seizure* 1999;8:128-31.
- Dunn DW, Johnson CS, Perkins SM, et al. Academic problems in children with seizures: relationships with neuropsychological functioning and family variables during the 3 years after onset. *Epilepsy Behav* 2010;19:455-61.
- EL(95)120 *A Positive Approach to Epilepsy*. NHS Executive Letter EL (95)120. Leeds: NHS Executive Headquarters; 1996.
- Frost S, Cravvford P, Mera S, Chappell B. *National Statement of Good Practice for the Treatment and Care of People who have Epilepsy*. Leeds: Joint Epilepsy Council; 2002.
- Hanna NJ, Black M, Sander JWS, et al. *The National Sentinel Clinical Audit of Epilepsy-Related Death: Epilepsy - death in the shadows*. London: The Stationery Office; 2002.
- Jacoby A, Gorry J, Baker GA. Employers' attitudes to employment of people with epilepsy: still the same old story? *Epilepsia* 2005;46:1978-87.

- Neni SW, Latif AZ, Wong SY, Lua PL. Awareness, knowledge and attitudes towards epilepsy among rural populations in East Coast Peninsular Malaysia: a preliminary exploration. *Seizure* 2010;19(5):280-90.
- Njamnshi AK, Angvvafor SA, Tabah EN, Jallon P, Muna WF. General public knowledge, attitudes, and practices with respect to epilepsy in the Batibo Health District, Cameroon. *Epilepsy Behav* 2009;14(1):83-8.
- Rhodes PJ, Small NA, İsmail H, Wright JP. 'What really annoys me is people take it like it's a disability': epilepsy, disability and identity among people of Pakistani origin living in the UK. *Ethnicity Health* 2008;13:1-21.
- Wang W, Zhao D, Wu J, et al. Changes in knowledge, attitude, and practice of people with epilepsy and their families after an intervention in rural China. *Epilepsy Behav* 2009;16(1):76-9.

Wasted Money, Wasted Lives: the Human and Economic Cost of Epilepsy in England. Report by the All Party Parliamentary Group on Epilepsy. Leeds: Joint Epilepsy Council; 2007.

Öğrenim hedefleri

Epilepsi ile ilgili organizasyonlarda

- (1) Ana amaçları.
- (2) Kampanyaları kimi hedefliyor, toplum kimdir?
- (3) Eğitim mesajlarında nelere dikkat edilmesi gerekiyor?
- (4) Mesaj nasıl iletilebiliri bilmek

Epilepsili insanlar için organizasyon ve destek servisleri

Stephan Brown

Uzm. Dr. Ece KÖSE, Prof. Dr. Ş. Hakan KALEAĞASI

İngiltere'deki epilepsi gönüllü (hayırsever) sektörü en az üç şekilde sınıflandırılabilir; görev, işlev ve eylem odağı.

Görev

Çoğu epilepsi organizasyonu görevlerini üç yoldan biriyle izleyebilir:

Tüketici-liderliğinde

Bazı epilepsi kuruluşları epilepsili kişileri politika belirleme sürecine dahil etmek ve kendilerini bu şekilde yönlendirmeyi düşünerek adımlar atmaktadır. Bu çoğunlukla epilepsi hastaları ve ailelerinden oluşan, müteveli veya icracı olmayan yöneticilerin üyeliğe seçilmesi ile olur. Bu nedenle tüketici liderliğindeki gruplar epilepsili insanlar tarafından yönlendirilen politika ve önceliklere sahip olma eğilimindedirler. Bunun bir örneği Epilepsy Action'dır (eski adı British Epilepsy Association).

Profesyonel-liderliğinde

Üyeleri ve liderleri özellikle epilepsi ile ilgilenen klinisyenler olan profesyonellerden oluşan gruplar da bulunmaktadır. Buna bir örnek ILAE UK'dır. Bunlar ulusal ve yerel düzeylerde bakım ve hizmet sunumunun sağlanmasının yanı sıra klinik standartların korunmasında önemli rol oynadıkları için buraya dahil edilmiştir.

Koruma

Sıklıkla başlangıçta belirli bir finansal donatıyla kurulan bir çok hayır kurumu, genellikle kurucularından oluşan ve kendi üyelerini yeniden atayan müteveli heyetleri tarafından yönetilmektedir. Bunlar David Lewis Center gibi bakım hizmeti sağlayıcısı olma eğilimindedirler.

İşlev

Bir kuruluş birden fazla işlevi yerine getirebilir. Burada çeşitli faaliyetlerde bulunan yardım kuruluşlarının kapsamlı olmayan bir listesi verilmiştir.

Bakım sağlayıcı

NHS gibi yasal kurumlara değerlendirme ve tedavi hizmetleri sağlama görevi verilmesine ve yerel yönetimlerin eğitimden sorumlu olmasına rağmen, David Lewis Centre, the National Centre for Young People with Epilepsy and the National Society for Epilepsy gibi bazı epilepsi yardım kuruluşları klinik, eğitim ve sosyal bakım hizmeti sunmak için bu sistemle etkileşime girer.

Bilgi, destek ve eğitim

Bazı organizasyonlar telefon yardım hattı sağlamaktadırlar. Bazıları epilepsi hastaları veya bakıcıları için yerel destek grupları kurmaya yardım ederken, bazıları da profesyonel eğitim de dahil olmak üzere bakıcılar için eğitim sağlamaktadır (örnek: Epilepsy Action, National Society for Epilepsy).

Araştırma için bağış toplama ve araştırma burslarıyla ödüllendirme

Halen İngiltere'de araştırmayla özel olarak ilgilenen sadece Epilepsy Research UK isimli yardım kuruluşu bulunmaktadır. Diğer hayır kurumlarından bazıları da araştırma sponsorluğunu faaliyet portföylerinin bir parçası olarak görmektedir (National Society for Epilepsy, Epilepsy Action and Epilepsy Bereaved).

Etkilemek isteme

Büyük yardım kuruluşlarının çoğu, yasa koyucular ve ilgili medyayı kamu politikaları ve tutumlarının faaliyetleri olan epilepsi hizmetlerinin temsili konusunda olumlu yönde şekillendirmek için önemserler.

gütlerin gelecekte hayırsever statüleri üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini bildirdi (CC9, CC9a) ve o zamandan beri kuruluşlar biraz farklı bir yaklaşım benimsemek zorunda kaldı.

Son düşünceler

Epilepsi hizmetlerindeki son genişlemelerin çoğu gönüllü sektör tarafından desteklenmiştir, ör: birçok yeni epilepsi uzmanı hemşire yetiştiren ve British Epilepsy association tarafından yönetilen Safir projesi. Muhtemelen özürlülük hakları mevzuatının ve yeni Eşitlik ve İnsan Hakları komisyonu'nun etkilerini değerlendirmek için henüz erkendir. NHS'nin yeniden yapılandırılmasındaki mevcut değişiklikler, gönüllü sektörün yerel bakım standardını etkilemesi için fırsatlar sağlamaktadır ve hizmet kullanıcılarına danışmak için bir zorunluluk bulunmaktadır. Bununla birlikte, zorluk yerel kampanyacıların eğitim ve bilgi de dahil olmak üzere yeterli kaynağa sahip olmasını ve eylemlerin koordine edilmesini sağlamaktır. Değişen hükümetlerin İskoçya, Galler ve Kuzey İrlanda'daki uzun vadeli etkileri de halen değerlendirilmekle birlikte, bunlar daha yerel temelli çözümler arama eğiliminin bir parçası olacakmış gibi görünmektedir. Epilepsi kuruluşları ise bundan yararlanmak için iyi pozisyon almışlardır.

Kaynakça

CC9 - Political Activities and Campaigning by Charities. London: Charity Commission; 1996.

- CC9a - Political Activities and Campaigning by Local Community Charities. London: Charity Commission; 1996.
- Collings JA. Epilepsy and well-being. *Soc Sci Med* 1990;31: 65-170.
- Cooper M. Epilepsy and employment - employers' attitudes. *Seizure* 1995;4(3):193-9.
- Devlieger P, Piachaud J, Leung P, George N. Coping with epilepsy in Zimbabwe and the Midwest, USA. *Int J Rehabil Res* 1994;17:251-64.
- Elwes RD, Marshall J, Beattie A, Newman PK. Epilepsy and employment. A community based survey in an area of high unemployment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 4(3):200-3.
- Hoare P. The quality of life of children with chronic epilepsy and their families. *Seizure* 1993;2(4):269-75.
- Jacoby A, Gorry J, Baker GA. Employers' attitudes to employment of people with epilepsy: still the same old story? *Epilepsia* 2005;46:1978-87.
- Kleinman A, Wang WZ, Li SC, et al. The social course of epilepsy: Chronic illness as social experience in interior China. *Soc Sci Med* 1995;40:1319-30.
- Laybourn A, Hill M. Children with epilepsy and their families: needs and services. *Child Care Health Dev* 1994;20:1-14.

Öğrenim Hedefleri

- (1) İngiltere'deki epilepsi gönüllü sektörünün (hayır kurumları) sınıflamasından haberdar olmak: görev, işlev, eylem.
- (2) İngiltere'deki engellilik mevzuatına göre epilepsili insanların haklarını bilmek
- (3) Nöbetlerin yanı sıra, epilepsinin engelleyici yanını bilmek
- (4) Politize engelliliğin risklerinden haberdar olmak

Birleştirilmiş bir birinci-ikinci basamak bakım yaklaşımı, epilepsili insanlara yardımcı olabilir mi?

Leone Ridsdale

Uzm. Dr. Bilge YARDIMCI KARA, Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER

Giriş

Bu bölümdeki amaç, epilepside görülen engelliliği tarif etmek, rehabilitasyon modeline dayalı bir birincil-ikincil bakım yaklaşımının uygulanması konusundaki ilgi ve tartışmayı canlandırmaktır. Epilepsi genellikle rehabilitasyon gerektiren bir hastalık olarak kavramsallaştırılmamıştır. Epilepsisi bulunan yetişkinlerin çoğu, paroksizmal bilinç kaybı yaşar ve ataklar arasında güçsüzlük, rigidite ya da inkoordinasyon belirtileri yoktur. Engellilik muhtemelen bilişsel, psikolojik ve sosyal olduğundan saklanır. Bu bölüm, epilepsi ile birlikte yaşanan bilişsel ve psikososyal zorlukları vurgulamakta ve Birleşik Krallık'ta örnek olarak mevcut hizmet modellerinde kısıtlamaları tanımlamaktadır. Sağlık bakım sistemlerinin, bu durumda Ulusal Sağlık Servisi'nin (NHS), hastaların topluluğa katılma kapasitelerini artırmak ve yaşam boyunca sıkıntıyı (ve eşitsizliği) azaltmak için tasarlanmış bir rehabilitatif yaklaşımı benimsemelerini önermektedir (Wade ve Jong, 2000). Bu, hastane tabanlı uzman hizmetleri ve genel uygulamalar içerisindeki beceriler ve ortaklıkları geliştirmek suretiyle daha etkin bir şekilde elde edilebilir.

İngiltere'de yaklaşık 48 milyon yetişkin bulunmaktadır (Statistics Government UK, 2008). Genel uygulamada epilepsi için tedavi edilen erişkinlerin prevalansı yaklaşık 288.000 (% 0.6) kişidir (Ridsdale ve ark., 1996a). Yaklaşık 575 tam zamanlı erişkin nörologu vardır. bu yüzden her nörologun epilepsi nedeniyle uzun dönemde takip ettiği yaklaşık 500 yetişkin hasta vardır. Epilepsi insidansı çocuklarda daha yüksektir. Günümüzde epilepsinin ortaya çıkışı yaşlı erişkinlerde, en sık nedeni serebrovasküler hastalık (%15) olmak üzere, daha yüksektir (Sander ve ark, 1990). Ani ölüm, epilepside üç kat daha yaygın olup, her yıl epilepsili 800 kişi ani ölümle kaybedilmektedir (Majeed ve ark.

2000). Aktif çalışma dönemindeki insanlar, özellikle genç erkekler daha çok etkilenmektedirler, sıklıkla tedavi devamlılığının ve bakım verenle iletişim kaybının olduğu bir bağlamda ortaya çıkar; son yıllarda mortalite azalmamıştır.

Yeni başlayan epilepsi

Epilepside pratisyen hekimin rolü, öncelikle senkop ve epilepsi ayrımını yaparak problemi tanımlamak ve uzman randevusuna olayı gören bir tanık çağırmaktır. Tanının şüpheli olduğu durumlarda, pratisyen hekimin bilinçsiz hastaya pozisyon verme ve hastanın araba kullanılmaması gibi konuları da içeren risk yönetimi ile ilgili tavsiyelerde bulunması gerekir. Önemli olmasına rağmen bu tavsiye genellikle verilmez. The National Institute for Health and Clinical Excellence kılavuzu (NICE, 2004) epilepsi şüphesi olan hastalar için uzman doktor kontrolü önermektedir. Tanı alan hastaların yaklaşık yarısı epilepsi düşündüren semptomlar ile sevk edilen hastalardan oluşmaktadır. Uzman doktorlar (çoğunlukla nörologlar) epilepsi şüphesiyle yılda ortalama 100 sevk edilen hasta değerlendirmektedir. Teşhis sonrası rehabilitasyon, epilepsi bakımında tartışmasız en zayıf halkadır (Ridsdale ve ark. 2003). Hastanın mevcut durumunu anlaması ve öğrenmesi epilepsinin uzun vadede bireysel yönetimi için önemli bir faktördür. Araştırma grubumuz bir bilgi anketinde (12-51 aralığında), yeni tanı alan epilepsi hastalarında epilepsi bilgisinin ortalama skorunu 43/55 olarak bulmuştur (Ridsdale ve ark., 2000). Genel eğitim becerilerine (GCSE) sahip olmayanlar epilepsi konusunda daha az bilgi sahibi olur (genel nüfusun üçte biri niteliksizdir). Başlangıçtaki en yüksek epilepsi bilgisine sahip kişilerle karşılaştırıldığında, en düşük bilgiye sahip çeyrek grubundakiler, bilgi ölçeğindeki skorları 12 puan düşürdüler (48 puana karşılık 36) (Ridsdale ve ark, 2000).

atak geçirmiştir. Shohet ve ark. (2007) QOF ile kötü epilepsi kontrolü olarak değerlendirilen olguların acil epilepsi nedeniyle yatışı ile yüksek düzeyde ilişkili olduğunu gösterdi. Epilepsi için hastaneye başvuruların yaklaşık 6:1'i planlanmamış acil vakadır (Majeed ve ark. 2000). Bu nedenle, QOF aracılığıyla tespit edilen olgular için rehabilitasyon, yaşamları iyileştirebilir ve maliyeti düşürebilir.

Birinci basamak ve hastanelerde çalışan ekipler, sosyal olarak yoksun bölgelerdeki kötü kontrollü epilepsilerin iyileştirilebilir olduğunu gösterebilir. Doktorlar genellikle hükümet politikası girişimleri konusunda menfaatçidir; bazılarının ise kazançları vardır. Muhtemelen, 18 haftalık bir süre içinde NHS'de herkese teşhis ve hastalık yönetimi için erişim sağlamak planı öncelikli olacaktır. En az bir alanda, pratisyen hekimler, nörolojiyle ilgilenen pratisyen hekimler ve uzman hemşireler, nörologlar ve yöneticiler düzenli toplantılarda ortak nörolojik koşulları planlamakta, hastalıklar için entegre yollar üretmekte ve bölgedeki hasta bakımı için önerilerde bulunmaktadır. Araştırmanın da bir amacı vardır. Epilepsi için yapılan müdahaleler; eşitsizliklerin, gereksiz hastaneye gidilmesinin ve açıklanamayan ani ölümün azaltılması için gelişim ve değerlendirmeye ihtiyaç duymaktadır. Ortak politika oluşturma; kaynaklar, eğitim ve değerlendirme tarafından destekleniyorsa, epilepsi geri planda kalma durumu olmaktan çıkarılabilir.

Kaynakça

Ashworth M, Seed P, Armstrong D, Durbaba S, Jones R. The relationship between social deprivation and the quality of primary care: a national survey using indicators from the UK Quality and Outcomes Framework. *Br J Gen Pract* 2007;57(539):441-8.

Education Unit. RCGP. 2008. Available from: <http://www.rcgp.org.uk/default.aspx?page=4020>.

Hart YM, Shorvon SD. The nature of epilepsy in the general population.2. Medical-care. *Epilepsy Res* 1995; 21(1):51-8.

Kimiskidis VK, Triantafyllou NI, Kararizou E, et al. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. *Ann Gen Psychiatry* 2007;6(28): 1744-859.

Kvvan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(10): 1376-81.

Majeed A, Bardsley M, Morgan D, O'Sullivan C, Bindman AB. Cross sectional study of primary care groups in London: association of measures of socioeconomic and health status with hospital admission rates. *Brit Med J* 2000;321 (7268): 1057-60.

Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomized study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991;337

(8751): 1175—80.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Epilepsy in adults and children: *NICE guideline*. Available from: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/2004_043_Launch_of_epilepsy_guidelines.pdf. 27-10-2004.

Pinder CM. *The Management of Chronic Disease: Patient and Doctor Perspectives on Parkinson's Disease*. Basingstoke: MacMillan Press; 1990.

Ridsdale L, Robins D, Fitzgerald A, Jeffery S, McGee L. Epilepsy monitoring and advice recorded: general practitioners' views, current practice and patients' preferences. *Br J Gen Pract* 1996a;46(402):11-14.

Ridsdale L, Robins D, Fitzgerald A, Jeffery S, McGee L. Epilepsy in general practice: patients' psychological symptoms and their perception of stigma. *Br J Gen Pract* 1996b;46(407):365-6.

Ridsdale L, Kvvan I, Cryer C. The effect of a special nurse on patients' knowledge of epilepsy and their emotional State. *Br J Gen Pract* 1999;49(441):285-9.

Ridsdale L, Kvvan I, Cryer C, Epilepsy Care EG. Newly diagnosed epilepsy: can nurse specialists help? A randomized controlled trial. *Epilepsia* 2000; 41 (8): 1014—19.

Ridsdale L, Kwan I, Morgan M. How can a nurse intervention help people with newly diagnosed epilepsy? A qualitative study of patients' views. *Seizure* 2003; 12(2):69-73.

Ridsdale L, Doherty J, McCrone, Seed P. A new GP with special interest headache service: observational study. *Br J Gen Pract* 2008;58(552):478-83.

Rogers G. This house believes that only general practitioners with a specialist interest in epilepsy should be treating the condition. *Pract Neurol* 2008; 8:138-40.

Sander JWAS, Hart YM, Shorvon SD, Johnson JL. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990;336:1267-71.

Shohet C, Yelloly J, Bingham P, Lyrtzopolous G. The association between the quality of epilepsy management in primary care, general practice population deprivation status and epilepsy-related emergency hospitalisations. *Seizure* 2007;6(4):351-5.

Statistics Government UK. 2008. Available from: www.statistics.gov.uk/census2001/profiles/commentaries/people.asp.

Thapar AK, Stott NCH, Richens A, Kerr M. Attitudes of GPs to the care of people with epilepsy. *Fam Pract* 1998;15(5):437—42.

The information Centre. *The Quality and Outcome Framework*. 2008. Available from: www.ic.nhs.uk/services/qof.

Wade D, de Jong B. Recent advances in rehabilitation. *Brit Med J* 2000;320(7246): 1385-8

Öğrenim Hedefi

- (1) Birinci ve ikinci basamak bakım hizmetlerinin yeni tanı konulan ve kronik epilepsi tedavisinde rolünü ve bilesik yönetiminin avantajlarını tartışabilme.

Destek grupları ve toplumdaki bakımda rolü

Jane Juler

Uzm. Mümine BOZDAĞ KİRAZ, Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER

Destek grupları hastalar, hasta yakınları veya hastalara bakım veren diğer kişilere yardımcı olmak için sağlık çalışanları tarafından oluşturulur. Oluşturulma şekilleri nasıl olursa olsun bu gruplar gönüllük esasına dayanır ve gönüllülerin imkanlarına bağlıdır.

Bir grubun faaliyetleri tipik olarak şunları içerir:

- (1) Etkilenenlere destek (yakınlarına, arkadaşlarına, bakım verenlere)
 - Konuşacak birisi: Yeni tanı almış birçok hasta rahatsızlığını bilen ama bu durumdan rahatsız olmayan kişilerle konuşma ihtiyacı duyar. Konuşmak onları oldukça rahatlatır. Bu ihtiyacı karşılamak için online sohbet grupları oluşturulabilmesi nedeniyle artık eskisi kadar ihtiyaç kalmamıştır.
 - Bilgi kaynağı: İnternet büyük oranda bu ihtiyacı karşılar.
 - Yararlı ipuçları: Uyumluluğu arttırmak için. Mesela hastaların hayat şartlarına göre ilaç zamanlarını değiştirmek için kolaylıkla ulaşabilecekleri birilerinin olması. (Partiye giden genç bir hastanın tek doz kullandığı ilacı yatmadan önce alabileceğinin hatırlamayacağı gibi)
 - Toplumsal olaylar (nöbetler önemli değil): bazı hastalar evden dışarıya çıktıklarında nöbet geçireceklerine dair kaygı duymalarının nöbeti tetiklediğini düşünür. Destek gruplarına katılan hastalar nöbetin nerede, ne zaman geleceğinin önemli olmadığını öğrenirler.
- (2) Toplumu eğitmek: öğretmenler, halk, işverenler.
- (3) Bağış toplamak: grubun ihtiyaçlarının veya yapılacak aktivitelerin masraflarının karşılanması için.
- (4) Reklam: yukarıda saydığımız faaliyetlerin tümü grubun varlığından haberdar olunmadığında anlamsızdır.

Bu liste kuşkusuz yeterince kapsamlı değildir. Bu konuda uzmanlaşmış gönüllüler tarafından liste uzatılabilir.

Etkilenenler, Aileler, Arkadaşlar ve Bakıcılar İçin Destek

Hastaların çoğu ilk tanı aldıklarında korkmuş, şaşkın veya şok olmuştur. Epilepsi hakkında çok fazla bilgileri yoksa sadece adını duymak veya artık araba kullanamayacaklarını duymak bile onlar için korkutucu olabilir. Hastalar bazen daha önce yaşamadıkları, garip deneyimler yaşıyor olabilirler (jamais vu, tarif edemedikleri hisler gibi). Benzer epilepsiye sahip insanlarla tanışmak ve deneyimlerini paylaşmak hastalar için çok rahatlatıcı olabilir.

Hastaların eşleri, partnerleri, ebeveynleri, akrabaları, arkadaşları özellikle kendileri tonik klonik nöbet geçirdikleri zaman korkabilirler ve nöbet esnasında yardım etmek için ne yapmaları gerektiğini bilmek isterler. Bu durum en çok da epilepsisi olan çocukların ebeveynleri için korkutucudur. Epilepsi hakkında bilgi sahibi olmak, diğer ebeveynlerden fikir almak, onlardan destek almak isteyebilirler. İlaçlara bağlı yan etki gelişmesi ve klinisyenin ilgisiz görünmesi aileleri öfkeliendirebilir. Bu konuda güvenilir kayıt tutan destek grupları ailelere yardımcı olabileceği gibi yan etki bildirimi konusunda da yardımcı olabilirler.

Bir hastanın nöbetlerden korkan bir eşi ve çocukları varsa, o eş çocuklarını nöbetlerden koruma konusunda çaresiz kalabilir ve durum ilişki üzerinde ciddi bir baskı yaratır. Benzer şeylerle karşılaşan diğer insanlarla konuşmak bu aşırı korumacı tavırla nasıl başa çıkacaklarına dair yardımcı olabilir.

Destek Grupları Epileptologlara da Yardımcı Olur!

Destek gruplarında hastalar; rahat bir ortamda, süre sıkıntısı olmadan daha ayrıntılı bilgi alabilir-

The International League Against Epilepsy (ILAE) ve The International Bureau for Epilepsy (IBE)

Edward H. Reynolds

Dr. Öğr. Üyesi Hamit GENÇ, Prof. Dr. Ş. Hakan KALEAĞASI

Kuruluş ve Tarih

The International League Against Epilepsy (ILAE), 1909 yılında Budapeşte'de 16. Uluslararası Tıbbi Kongreye katılan bir dizi Avrupalı nörolog, psikiyatrist ve doktor tarafından kurulmuştur. Aynı yıl, "Epilepsia" dergisi, ILAE'nin resmi yayını olarak başlatıldı. Her yıl Avrupa'da yapılan toplantılarla umut verici bir başlangıç yaptıktan sonra 17. Uluslararası Tıbbi Kongre sırasında ki 1913 yılında Londra'yı da içine alan ILAE çalışmaları, Birinci Dünya Savaşı sonrasında kesintiye uğramıştır.

ILAE, 1935 yılında Hughlings Jackson'ın (1835-1911) doğumunun yüzüncü yılına ithafen Londra'daki ikinci Uluslar Arası Nöroloji Kongresi sırasında, Lingfield, Surrey, İngiltere'de yeniden kuruldu. II. Dünya Savaşı için bir ara verdikten sonra ILAE, şu anda her kıtada, yani dünya ülkelerinin yarısından çoğunda 100 üye ülkenin 'dernek bölge kuruluşları'ını içerecek şekilde büyüdü. Temmuz 2009'da, ILAE, Budapeşte'de tekrar International Bureau for Epilepsy (IBE) ile ortaklaşa düzenlenen özel bir kongre ile yüzüncü yılını kutladı. ILAE ve Epilepsia dünyadaki en eski nörolojik yan dal organizasyonu ve dergisidir (Shorvon ve ark. 2009).

Hedefler

ILAE'nin amaçları kuruluşundan bu yana çok az değişti. Kâr amacı gütmeyen bir sivil toplum kuruluşu olarak şunları yapmayı amaçlamaktadır:

- (1) Epilepsi hakkındaki bilgileri dünya çapında geliştirmek ve yaymak.
- (2) Epilepsi ile ilgili araştırmaları cesaretlendirmek.
- (3) Bu bozukluklardan yakınan tüm insanlar için, hastalığı önleme, teşhis ve tedavi etme, savun-

ma ve hastaların bakımının sağlanmasını geliştirmek.

- (4) Epilepsi alanındaki eğitim ve öğretimi geliştirmek.

Bu hedeflerin geliştirilmesine yönelik temel yöntemler şunlardır:

- (1) Aynı amaçlarla ulusal toplulukların (bölgesel dernek kuruluşları) kurulmasını teşvik etmek ve şu anda bunun gibi 100 kuruluş var.
- (2) Tıbbi bilim, kamu sağlığı ve sosyal bakım alanında aktif diğer dünya çapındaki nöroloji, psikiyatri, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gibi kuruluşlarla efektif bağlantı kurmak.
- (3) Özellikle Epilepsi'da olmak üzere epilepsi hakkında yayınlar yapmak ve uluslararası kongre veya sempozyumlar düzenlemek.
- (4) Epilepsi ile ilgili spesifik konuların incelenmesi ve tavsiyelerde bulunulması için özel komisyonlar atamak

ILAE şu anda IBE ile birlikte iki yılda bir uluslararası kongrelerin yanı sıra, aradaki yıllarda da IBE'den ayrı birçok bölgesel kongre düzenliyor. ILAE'nin en iyi bilinen komisyonu, sınıflandırma ve terminoloji konusundaydı. Bu komisyonun, nöbetlerin (1981) ve epilepsi ve epileptik sendromların (1989) sınıflandırılmasına ilişkin tavsiyeleri tüm dünyada yaygın olarak benimsenmiştir (bkz. Shorvon ve ark., 2009). Epilepsiye karşı Küresel Kampanyalar olan ILAE / IBE / WHO ile bağlantılı olan diğer önemli komisyonlar, gelişmekte olan ülkeler, eğitim, epidemiyoloji ve ekonomi alanlarını da içermektedir (aşağıya bakınız). Diğer komisyonlar, raporları Epilepsi'da veya onun eklerinin birinde görülebilen antiepileptik ilaçlar, genetik, nörobiyoloji, nöroşirurji, çocuk hastalıkları gibi konuları özellikle ele alır. ILAE'nin son yirmi yılda uluslararası büyümesi-

Kampanya, birbiriyle ilişkili küresel, bölgesel ve ulusal bileşenlere sahiptir. İlk üç hedef üzerinde yoğunlaşan 1. Aşama (1997-2001) sırasında, WHO, kampanyanın önceliğini en üst düzeye yükseltti ve epilepsiyi bu statüye uygun ilk nörolojik bozukluk haline getirdi. Epilepsi hastalarının ihtiyaçları üzerine yapılan bölgesel konferanslar ve bildirimler Avrupa, Afrika, Latin Amerika, Kuzey Amerika ve Asya ile Okyanusya'da yapıldı. Epilepsi üzerine yazılan, Beyaz Kitap Avrupa parlamentosuna sunuldu.

Tüm bunlar, 2001'deki kampanyanın ikinci aşamasının hedefleri 4 ve 5'e vurgu yapılarak doğru ulaştı (Reynolds, 2002). Bu prevelansı tahmin etmek farkındalığı artırmak ve eğitmek ve tedavi modelleri geliştirmek için çeşitli gelişmekte olan ülkelerde (özellikle Çin) belirli bölgesel demonstrasyon projelerini içerdi (Wang ve diğerleri, 2006). 2008 yılı itibarıyla 103 ülke veya dernek bölge kuruluşları kampanya çatısı altında projeler başlattı. Kampanya sekreterliği ayrıca, epilepsi hizmetlerinin dünya çapında yaygın olarak gözden geçirilmesini üstlenmiştir (Atlas, 2005).

Kaynakça

- Atlas: Epilepsy Care in the World*. Geneva: World Health Organization: 2005.
- Jallon P. Epilepsy in developing countries. ILAE workshop report. *Epilepsia* 1997;38:1143-51.
- Reynolds EH. ILAE/IBE/WHO Global Campaign 'Out of the Shadows': Global and regional developments. *Epilepsia* 2001;42:1094-100.
- Reynolds EH (ed). Epilepsy in the world: launch of the second phase of the ILAE/IBE/WHO Global Campaign Against Epilepsy. *Epilepsia* 2002;43 (Suppl 6).
- Shorvon S, Weiss G, Avanzini G, et al. *International League against Epilepsy 1909-2009: A Centenary History* Chichester: Wiley-Blackwell: 2009.
- Wang WZ, Wu JZ, Ma GY, et al. Efficacy assessment of phenobarbital in epilepsy: a large community-based intervention trial in rural China. *Lancet Neurol* 2006;5:46-52.

Öğrenim Hedefi

- (1) ILAE ve IB'nin amaçlarını, faaliyetlerini, kazanımlarını ve tarihsel gelişimini bilmek.

Sağlık Ekonomisi ve Epilepsi

Dominic C. Heaney

Dr. Öğr. Üyesi Hamit GENÇ, Prof. Dr. Ş. Hakan KALEAĞASI

Giriş

Sağlık ekonomisi, sağlık ve sağlık hizmetlerinin dağılımındaki kıtlık ile ilgili konularla ilgili bir ekonomi dalıdır. Yöntemleri, epilepsi tedavisinde ortaya çıkan bir dizi durumu bilgilendirme için kullanılabilir.

Örneğin, ‘Epilepsiye ne kadar harcıyoruz?’, ‘Daha ucuza neler yapabiliriz?’ veya ‘Epilepsinin maddi etkisini nasıl ölçebiliriz?’ gibi basit ve önemli soruların hepsine sağlık ekonomi metodları kullanarak yaklaşabiliriz.

En karmaşık olan kısmı, sağlık ekonomisi; matematiğin, istatistiklerin ve seçim teorisinin sofistike bir şekilde anlaşılmasını gerektirir. Bununla birlikte, sağlık ekonomisi analizinin temel ilkelelerinin anlaşılması kolaydır ve hangi kaynakların ‘kullanıldığı’ (yani kaynak kullanımı) ve maliyetlerinin ne olduğu (‘birim maliyetler’) belirlenerek uygulanabilir. Kullanılan kaynakların ve birim maliyetlerin ürünü, sağlık bakım müdahaleleri arasında karşılaştırılabilir (örneğin, farklı ilaçların, cerrahi ile cerrahisiz müdahalelerin veya hatta uzman hemşire ile genel sağlık çalışanlarının karşılaştırılması).

Kaynak kullanımı

Bir durumun ya da tedavisinin sağlıkta ekonomik etkisini araştırırken ilk adımlardan biri, etkisini en geniş anlamda değerlendirmek olmuştur. Geleneksel olarak antiepileptik ilaçların maliyetine büyük önem verilmiştir.

Bu dar perspektif özellikle şu durumlarda önemlidir: (i) epilepsili çok sayıda hastanın göz önüne alınması (örneğin İngiltere’de 400 bine kadar kişi bu durumda olabilir); ve (ii) önemli, daha

az tanımlanmış olan bir oranın yıllarca düzenli tedavi gerektirmesi gözlemi. Bu nedenle AEİ’ler önemlidir çünkü bir ‘orta-maliyet’, ‘yüksek hacimli’ farmasötik yükü temsil ederler.

Ancak epilepsili herhangi bir şahıs, durumlarının ve tedavilerinin, doktor müracaatlarına katılmaktan, iş yerinde ayrımcılığa gidilmesine kadar geniş bir yelpazede diğer ‘Kaynakça’ üzerinde etkili olduğunu söyleyecektir. Sağlık ekonomistleri, bunları tıbbi bakımla ilişkilerini göz önüne alarak sınıflandırırlar.

Doğrudan maliyetler, tıbbi bakım sunumunda kullanılan kaynaklardır. Bunlar ‘Tıbbi’ (hastaneye yatırma, sağlık bakımında mesleki ücretler, ilaç, laboratuvar testleri ve araştırmalar) veya ‘tıbbi olmayan’ (sosyal hizmetler, ulaşım ve iletişim masrafları dahil olmak üzere) şekilde olabilirler.

Dolaylı masraflar tıbbi tedavi sunumunun dışındadır. İş (ve işten yoksunluk) yaygın olarak, ‘üretkenlik maliyeti’ terimi ile eşzamanlı olarak kullanılan birincil dolaylı maliyet olarak kabul edilir. Duruma bağlı olarak, epilepsi ve tedavilerinin, eğitim ve boş zaman aktivitesi üzerindeki etkisini de göz önüne almak uygun olabilir. Örneğin, pediatrik cerrahinin maliyet etkinliği üzerine yapılan çalışmalar, eğitim üzerindeki etkisini dikkate almalıdır.

Başka bir yerde (örneğin muhasebede) farklı bir anlamla kullanıldığı için ‘dolaylı maliyetler’ terimini kapsayan bazı tartışmalar vardır. Bununla birlikte, bu maliyetler epilepside çok önemli olabilir. Bunlar iyi kontrol edilemeyen epilepsi hastaları arasında, birçok çalışmada gösterilen işsizlik, devamsızlık, üretkenlikte azalma, erken ölüm, eksik istihdam, bakıcılara verilen dolaylı maliyetler ve kaçırılan okul ve üniversite günlerini içermektedir.

düşünülmüştür, ancak ayrıca markalı tedavilere karşı jenerik tedavinin kullanımı ve epilepsi cerrahisi de dahil olmak üzere bir dizi başka konuda maliyet etkinliği çalışmaları yapılmıştır.

Duyarlılık Analizi

Epilepsinin ekonomik analizinin birleştirici bir özelliği, belirsizliklerin önemli bir kısmının bu çalışmalara dahil edilmesi olmuştur. Antiepileptik ilaçların maliyet etkinliği çalışmaları, orijinal olarak öncelikle ruhsatlandırma nedenleriyle güvenlik ve etkinlik sağlamak için gerçekleştirilen denemelerden elde edilen klinik verileri tipik olarak tahmin etmiştir. Bu nedenle, kaynak kullanımı ve birim maliyetler bu klinik araştırmalardan basitçe tahmin edilmiştir ve sonuç olarak hata potansiyeli büyüktür. Kaynak kullanımı ve birim maliyet verileri klinik araştırmalar sırasında toplandığında bile, bu verilerin her güne “doğalcı” bir yapıda çıkarılması geçerliliği, bir başka belirsizlik kaynağıdır.

Bu belirsizlik, sağlık ekonomistleri tarafından tanınmaktadır ve ekonomik modeller ve tahminler (birincil veriler yerine) kullanma gereksinimi iyi bilinmektedir. Standart istatistiksel analiz, popülasyonlardaki doğal varyasyon ve örnekleme varyasyonunu açıklayabilir ancak ekonomik hassasiyet analizi, kaynak maliyetleri ve sağlık sonuçları hakkında hasta düzeyinde direkt ulaşılabilir verilerin bulunmadığı durumlarda belirsizliği giderebilir.

Duyarlılık analizi, basit birim maliyetleri gibi varsayımlarda meydana gelen değişikliklerin, çalışmada bir bütün olarak elde edilen sonuçları değiştirecek olup olmadığı hakkında araştırmayı içermelidir. Tek bir temel varsayımda bir değişiklik (tek değişkenli duyarlılık analizi) veya bazı varsayımların değiştirilmesinden daha karmaşık etkiler (çok değişkenli duyarlılık analizi) test edilebilir. Olası senaryolar, olasılıksal duyarlılık analizinde üretilebilir, ancak bu senaryoları üreten modeller, test edilen değişkenin istatistiksel dağılımı hakkında ek varsayımlara dayanmaktadır.

Sonuçlar

Epilepsi genellikle yaşam boyu tedavi gerektiren yaygın ve kronik bir durumdur. Ekonomik etkisi büyüktür ve bu durumdaki insanlara farklı müdahalelerin faydası hakkında sorular kısmen sağlık ekonomik yöntemleriyle cevaplanabilir. Herhangi bir sağlık ekonomik analizinin temelini, bir koşulun doğrudan, dolaylı ve maddi olmayan maliyetler olarak tanımlanan bir dizi kaynak üzerinde nasıl etkilediğinin bir anlayışıdır. Ekonomik modellerden kaynaklanan belirsizlik, kısmen duyarlılık analizi ile açıklanabilir.

Kaynakça

- Cockerell OC, Hart YM, Sander JWAS, Shorvon SD. The cost of epilepsy: an estimation based on the results of two population based studies. *Epilepsy Res* 1994;18:249-60.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart G. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- Heaney DC, Begley CE. Health economic evaluation of epilepsy treatment: a review of the literature. *Epilepsia* 2002;43(Suppl 4):10-17.
- http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_123459.

Öğrenim Hedefleri

Aşağıdaki sorunları anlamak için:

- (1) Sağlık ekonomisi, kıt kaynak tahsisi ile ilgili soruların epilepsi ve tedavisine uygulanabileceği bir yöntem sunmaktadır.
- (2) Herhangi bir sağlık ekonomik analizinin temelini, bir koşulun doğrudan, dolaylı ve soyut olmayan maliyetler olarak tanımlanan bir dizi kaynak üzerinde nasıl etkilediğinin anlaşılmasıdır.
- (3) Hastalık çalışmalarının, maliyeti hangi tedavi veya tedavi programının benimsenmesi gerektiğini belirlemek için sınırlı kullanımı vardır, ancak maliyet etkinliği analizi tedavi seçenekleri arasındaki karşılaştırmayı mümkün kılar.

Epilepsi, suç ve yasal sorumluluk

Peter Fenwick

Uzm. Dr. Hilal ÖZGÜNER, Doç. Dr. Nevra ÖKSÜZ GÜRLER

İngiliz yasalarına göre, takdir yetkisine sahip olan herkes eylemlerinden sorumlu kabul edilir. Bu “*Actus non facit reum nisi mens sit rea*” (Bir insan zihnen de suçlu olmadıkça eylemlerinden suçlu sayılamaz) prensibinde gizlenmiştir. Mahkemede suçu işleyen kişi eliyle bir suçlu eylem olduğu ve ikinci olarak da bir kast ilkesinin olduğu gösterilmelidir. Kasıt, kişinin ne yaptığını ve yaptığının yanlış olduğunu bildiği kavramını içerir. Kasta karşı birkaç savunma bulunmaktadır:

- (1) Tahrik. Bu teknik bir savunmadır, ancak esasen kişi, tartışığı kişi tarafından makul bir kişinin vereceği yanıtı verecek kadar tahrik edilmiştir.
- (2) Kendini açıklayıcı olan kendini savunma.
- (3) Yine kendini açıklayıcı olan zorlama.
- (4) Zihin masumdur: örneğin kişi doğru ile yanlış arasındaki farkı bilmiyordur. Bu savunma, mental kapasite eksikliğini kapsayan 1983 Mental Sağlık Yasası ve bir dizi diğer yasalar da bulunan maddelerden dolayı şimdi nadiren kullanılmaktadır.
- (5) Zihin suç zamanında delirmiş idi.
- (6) Zihin suç zamanında yerinde değildi.

Bu son iki madde suç işleyen epilepsi hastalarına uygulanır.

Delilik durumundaki kurallar 1850’lerde Lordlar Kamarası tarafından, 1843’te Başbakan Sir Robert Peel’i hayali bir kin nedeniyle öldürmeye çalışan Daniel McNaughton davasını takiben belirlendi. Yanlışlıkla onun yerine sekreteri Bay Drummond’u vurdu. McNaughton mahkeme tarafından suçlu bulunmadı ama deli olarak değerlendirildi. Bu bir öfke yarattı: Kraliçe Victoria’nın teşviki ve zorlamasıyla, ve Lordlar Kamarası tarafından formüle edilen McNaughton kuralla-

rına neden olan, “suçlu ama deli” şeklindeki yasa değişikliği yapıldı. Bu kurallar, aşağıdakilerin ispatlanması gerektiğini belirtmektedir: “Eylemi gerçekleştirdiği sırada, suçlanan taraf yaptığı eylemin doğasını ve niteliğini bilmeyecek şekilde zihin hastalığından kaynaklanan bir defektin etkisi altında çalışıyordu, veya biliyorsa da yaptığının yanlış olduğunu bilmiyordu.”

Zihin eksikliği veya otomatizmin yasal tanımı Viscount Kilmuir tarafından yapılmıştır: ‘Yaptığının bilincinde olmayan bir kişinin durumu, bilinçsiz istem dışı eylem olarak tanımlanır, çünkü zihin yapılanlarla uyumsuz.’

Otomatizmin medikal tanımı

Bir nöbet sırasında veya hemen sonrasında meydana gelen, bireyin duruş ve kas tonusunu sürdürebildiği ve ne olduğunun farkında olmadan basit veya karmaşık hareketleri gerçekleştirebildiği bir bilinç bulanıklığı hali.

Bu iki tanımlama çok benzerdir ama avukatlar bunu ikiye böler; mutlak berate götüren delice veya basit otomatizma, hakim davalının bertaraf edilmesine yönlendirecek olan davanın gerçeklerine göre karar vermesini sağlayacak olan delice otomatizm.

Delice otomasyon yasada tanındığı gibi içsel bir faktöre bağlıdır ve muhtemelen tekrarlayacağı kabul edilir. Bratty davasında Lord Denning tekrarlayan ve şiddete neden olan eylemlerin, davalının hastaneye gönderilmesini ve doğrudan beraat etmemesini gerektiren türde eylemler olduğunu söylemiştir. Bu karar, doğal bir nedene bağlı olan beyin hasarı, uyurgezerlik, epilepsi ve birçok psikiyatrik durumun delilik olarak sınıflandırılması anlamına geliyordu.

Makul veya akli başında otomatizm, dış etkenler kaynaklı zihin eksikliğine yol açan durumlar olarak tanımlanmaktadır. Bu, Quick davasında olduğu gibi bir insülin enjeksiyonu veya bir rugby maçında olabilecek kafaya darbe alma veya bir anestezi madde sonrası oluşan konfüzyon durumu olabilir. Bir arı sokmasına karşı olan refleks reaksiyon açıkça bu gruba dahil edilebilir. 1991 yılında, Ceza Muhakemesi Usulü ve Delilik Kanunu, hakim, bir iç faktör nedeniyle otomatik olarak hareket eden bir davalının bertaraf edilmesine veya hüküm giymesine karar vermesine izin vermektedir. Hakim bireyi serbest bırakabilir veya birini öldürmüş ise bir kısıtlama emriyle güvenli bir akıl hastanesine gönderebilmektedir. Bu nedenle, bir nöbet sırasında bir suç işleyen ve eylemleri üzerinde kontrol sahibi olmadıklarını söylemeleri gerektiğinden, bir delice otomatizma savunmasına giren epilepsili hastalar, deli olarak ilan edilme ve hastaneye gönderilme gibi çifte damgalanma tehlikesi ile karşı karşıyadırlar. Örneğin, temporal lob otomatizmi olan ve abajuru başının üzerine koyarak mağazadan çıkan bir hasta hırsızlıktan suçludur ve eğer soruşturma açılırsa savunması delilik olacaktır. Bu mantıksız görünmektedir. Anahtar dava 1982 yılında nöbet sırasında 80 yaşında bir kadını yere iten R. v. Sullivan'ın davasıdır. Kadın düşerek başını yere

vurmuş, sonrasında tromboz gelişmiş ve ölmüştür. Sullivan cinayetle suçlandı, o zaman delilik nedeniyle suçlu olmadığını iddia ederek yaşam boyu Broadmoor'a (yüksek güvenlikli bir psikiyatri hastanesi) gitmek veya cinayetten suçlu olduğunu iddia etmek gibi iki seçeneği vardı. Adam öldürmekten suçlu bulunmaya ikna edildi ve hakim onu denetimli serbest bıraktı. Bu durum yasanın Lordlar Kamarası tarafından incelenmesine neden oldu. Lordlar, epilepsinin bir iç faktörden kaynaklandığını ve epileptik davalıların deliliğini kabul etmek zorunda kalacağını teyid ettiler. Bir nöbet sırasında suç işleyen epilepsi hastalarının delilik olarak etiketlenmesini haksızlık olarak tanımladılar, ama yasa değişiminin Parlamento'ya bağlı olduğunu söylediler. Bu, şimdiye kadar yapılmamıştır.

Okunması Tavsiye Edilenler:

Bratty v. Attorney General for Northern Ireland (1961)

Northern Ireland Law Reports 78-110.

R. v. Quick 1973 Queens Bench 910.

R. v. Sullivan 1983 House of Lords Weekly Law Reports, July 8th.

Fennvick P. Epilepsy, automatism and the English law. *Med Law* 1997;16(2):349-58.

Öğrenim Hedefi

- (1) Epileptik nöbetler sırasında hastalar tarafından gerçekleştirilen suç eylemlerinin sorumluluklarını bilmek ve tartışabilmek.

Epilepsili Bireylerde Yasa ve Sonuçları

Peter Fenwick
Prof. Dr. Ş. Hakan KALEAĞASI

Engellilik Ayrımcılık Yasası

Epilepsili hastalar diğer bir çok dezavantajlı grupta olduğu gibi uzun yıllardır damgalanmışlardır. Engellilik ve engellilere yapılan haksız muamele ilgili mevzuat 1995 yılında Engellilik Ayrımcılık Yasası ile yürürlüğe girmiştir. Bu yasanın tam metnine <http://www.hmso.gov.uk/acts/acts1995/1995050.htm> web sitesinden ulaşılabilir.

Yasanın bu bölümünde yirmiden az çalışanı olan işverenler için geçerli bir durum olmadığı not etmek önemlidir.

Yasanın amacı engellilere karşı ayrımcılık yapılmadığından emin olmaktır. Yasa şöyledir: (1) Madde 1'in hükümlerine göre, bir kişinin günlük yaşam aktivitelerinin yerine getirmesini engelleyecek önemli ve uzun süreli fiziksel veya mental bozukluğu varsa bu yasanın amacına göre engelliği vardır. (2) Bu yasaya göre "engelli kişi" engelliği-engeli olan kişi anlamına gelir. Bu tanımda epilepsili hastaların günlük aktivitelerini yerine getirmelerini uzun dönemde olumsuz etkileyecek fiziksel ve/veya mental bozukluğa sahip olacağı ve böylece epilepsili hastaların yasada ayrıntılı olarak belirtilen kazanımlardan yeterli ölçüde yararlanamayacakları açıkça belirtilmiştir. "Önemli olumsuz etki" ve "uzun dönem" ifadelerinin anlamları yasada tartışılmıştır.

Bölüm II İstihdam'da, İşveren Tarafından Yapılan Ayrımcılık başlıklı bir bölüm bulunmaktadır. 4 (1) "Bir işverenin engelli bir kişiye ayrımcılık yapması yasaya aykırıdır. a) iş teklifi yapılacak kişiyi belirlemek amacıyla yapılan düzenlemelerde. b) ilgili kişiye iş teklifi yapılması konusunda; veya c) iş teklifinde bulunmayı reddetme veya kasten teklif etmeme."

Yasa şöyle devam eder: (2) "Bir işverenin çalıştırdığı engelli kişiye ayrımcılık yapması yasadır – a) kendisine sağladığı istihdam açısından b) sunulan terfi, nakil, eğitim veya diğer kazanımlarla ilgili imkanlarda; c) yüklenmeyi reddetmek veya kasten yüklenmemek; veya d) işten çıkarmak veya aleyhine başka şeylere maruz bırakmak."

Ayrımcılık tanımlamak için bölüm devam etmektedir.

5- (1) "...Bir işveren engelli bir kişiye ayrımcılık yapar, eğer a) kişinin engeli ile ilişkili bir nedenle, kişiye bu nedeninin geçerli olamadığı kişilere davrandığından daha kötü davranırsa b) söz konusu muameleyi haklı gösteremediğinde."

6- (1) İşverenin engellilere yönelik düzenleme yapma yükümlüğü vardır, böylece a) işveren tarafından veya işveren adına yapılan herhangi bir düzenleme, veya b) işveren tarafından verilen görevin herhangi bir fiziksel özelliği engelli kişiyi engelli olmayanlara göre daha önemli bir dezavantajla karşı karşıya bırakmamalıdır. Buna neden olabilecek düzenlemeleri önlemek için bu tür adımları atmak işverenin görevidir. (3) İşverenin engellilerle ilgili olarak atması gereken 12 adım vardır (a) tesiste düzenlemeler yapmak, (b) engelli kişinin bazı görevlerini başkasına vermek, (c) çalışma saatlerini değiştirmek, (d) başka bir bölüme atamak, (e) mesai saatlerinde rehabilitasyon, değerlendirme veya tedavi için izin vermek, (f) eğitim vermek veya eğitim verilmesi için düzenleme yapmak, (g) test veya değerlendirme süreçlerini düzenlemek, (h) denetim sağlamak.

Yasanın yaptırım süreçleri vardır ve bölüm 8 bu konuyla ilgilidir: (1) (a) Herhangi birine başka biri tarafından yapılan yasadışı ayrımcılık şikayeti olursa yasa bunu iş mahkemesine taşır.

Bölüm 11 özellikle 'işverenlerin engellilere karşı ayrımcılık yapacağını öne süren' reklamları ele alması nedeniyle önemlidir.

İş Sağlığı ve Güvenliği Yasası

İş Sağlığı ve Güvenliği Yasası 1974'ten bu yana işverenlerin çalışanlarının sağlık ve güvenliği ile ilgili önlem almalarını gerektirmektedir. Yasa, daha önce bahsedilen 1995 tarihli Engelli Ayrımcılık Yasası ile birlikte işverenlere çalışanların sağlık ve güvenliği ile ilgili ek sorumluluklar yüklemektedir. 1974 yasa işverenin 'tüm çalışanların işyerindeki sağlık, güvenlik ve refahını makul ölçülerde' sağlama görevini üstlendiğini belirtir. Bu da işverenlerin engelliler gibi belirli çalışan gruplarını içerek şekilde tüm çalışanlara risk değerlendirmesi yapma zorunluluğu getirdiği anlamına gelir. Epilepsili birinin işverenin risk değerlendirmesi yapması gerekir. Değerlendirmenin gereksinimleri vardır. Değerlendirme kişiye bireysel olarak odaklanmalı; varsayımlarda bulunmamalı; gerçekleri ve işin temel unsurlarını düşünmeli; herhangi bir tehlikeli durumun süresini ve sıklığını

belirlemeli; gerekirse kişiye özel tıbbi öneri alınmalıdır. Şu iki konu önemlidir. Değerlendirme sonucunda makul düzeltmelerin nasıl yapılabileceği ilgili çalışana danışılmalı ve riski azaltmak için yapılabilecek makul düzenlemelere bakılmalıdır.

Son olarak, epilepsili çalışanlara veya diğerlerine karşı düzenlemeler yapıldığında bile halen kabul edilemez bir risk varsa, işveren çalışanları işten çıkarıp çıkarmayacağına ilişkin bir karar vermelidir. Ancak işten çıkarma öncesinde işverenin bu çalışanı yapabileceği bir işe vermeyi düşünmesi gerekmektedir.

Kaynakça

DRC web sitesi (www.drc-gb.org/knowyourrights/employmnet.asp)
Health and Safety Executive: Tel: 08701 545 500
Web sitesi www.hse.gov.uk
Health and Safety pamphlet 3 contains much of the advice on health and safety given above.

Öğrenim Hedefi

- (1) İngiltere'deki epilepsili insanlar için Engellilik Ayrımcılık Yasası ile İş Sağlığı ve Güvenliği Yasası'nın sonuçlarını bilmek

Epilepsi ve Yaşam Tarzı Konuları

Frank M. C. Besag
Prof. Dr. Ş. Hakan KALEAĞASI

Yaşam tarzı sorunları epilepsili insanları yöneten profesyoneller için göreceli olarak önemsiz bir konu gibi görülebilmektedir. Elbette önemli olan konu nöbetleri kontrol altına almaktır. Bununla birlikte, ne pahasına olursa olsun diyerek elde edilen nöbetsizlik kabul edilebilir değildir: abartılı antiepileptik tedaviden kaynaklanan komadaki hastanın nöbetsizliği başarılı bir tedavi sonucu olarak kabul edilemeyecektir. Bir yandan nöbet kontrolü, bir yandan da kabul edilebilir yaşam kalitesi arasında bir denge kurulmalıdır. Yaşam kalitesini arttırmada önemli bir faktör profesyonel ile hasta/ailesi arasında iyi bir terapötik ilişki kurmaktır. Çoğu profesyonel açık, dürüst, bilgili, insancıl, duyarlı ve tartışmaya açık olmayı isteyecektir.

Bağımsızlık, riskler ve ölüm

Risk alma konusunda ne kadar doğrudan rehberlik verilmelidir? Epilepsi polikliniğinde bir baba 14 yaşındaki epileptik oğlu ile ilgili olarak: “Jimmy’ye bisiklete binip binemeyeceğini söylemenizi istiyoruz” şeklinde bir talepte bulunmuştu. Bu durumda nasıl bir cevap vermelisiniz? Bazı profesyonel kararlar açıktır. Acil bir durumda doktorun hemen harekete geçmesi gerekebilir. Bazı durumlarda doktorun herhangi bir görüş bildirmesi uygun olmaz, çünkü karar tıbbi bir mesele değil, yaşam durumu seçimiyle ilgilidir. Epilepsi hastalarının karşılaştığı kararların çoğu bu iki uç nokta arasında bir yerdedir. Bazı profesyoneller sadece aile için karar verir. Bu ailenin epilepsi hakkında bazı riskler içerebilecek bir karar vermesi gerektiğinde doktora danışması gerektiği anlamına mı geliyor? Bazıları bunu ailenin kendileri için karar vermelerini engellemek olarak görebilir. Jimmy ve bisikletiyle ilgili olarak profesyonelin bisiklete bin-

menin olası riskleri ve yaralarını araştırması son derece uygun olacaktır, ama bu duruma profesyonelin karar vermesi uygun mudur? Jimmy’nin epilepsisi olmasaydı veya başka bir tıbbi durumu olmasaydı doktordan bu kararı vermesi istenecek miydi? Hayır. Bu özel durumda tıbbi durumun karar verme süreci üzerinde önemli bir etkisi vardır, ancak halen faktörleri dikkatlice tartarak son kararı vermek ailenin elindedir. Baskı altında kalsam şunu söylemeye hazır olurdum: “Eğer benim oğlum olsaydı sanırım kararım...olurdu. Ancak her zaman eklerim: Ancak benim oğlum değil ve son kararı siz vermelisiniz.” Bu yaklaşım her zaman geçerli değildir. Kontrolsüz epilepsisi olan biri “araba kullanabilir miyim?” diye sorarsa cevabı şöyledir: “Hayır, bu yasaya aykırıdır”. Absans nöbeti geçiren biri doktorun motosiklet ehliyeti için başvurusunu destekleyip desteklemeyeceğini sorarsa cevap “Hayır” olmalıdır, çünkü bu kabul edilemez bir risk içerir.

Aileler bazen akla uygun gibi görünen ama olmayan ifadeler kullanırlar. Örneğin: “Eğer bir risk olsaydı, muhtemelen onun yapmasına izin veremezdim”. Kullanılan ölçüt bu olsaydı, hiçbir ebeveyn çocuğunun üniversiteye gitmesine, araba kullanmasına veya bu konuda bisiklete binmesine izin vermezdi. Sorun bir risk olup olmadığı değildir, yaşamdaki bir çok durum bazı riskler içermektedir. Sorun bunun mantıksız bir risk olup olmadığıdır. Bununla birlikte bunu şu soru ile dengelenmesi gerekir: ‘Bu mantıksız bir sınır-lama mı?’.

Epilepsi için bazı spesifik risk durumları tartışılmalıdır. Yüzme için, epilepsili kişi sudayken yetenekli ve kendine güvenen birinin bire bir gözetimi altında olmalıdır. Banyo yapmayla ilgili olarak

Sonuç

Hayat yaşamak içindir. Profesyonelin rolü sorunları ne fazla vurgulamak ne de görmezden gelmek değil, doğru ve anlaşılır bilgi sağlayarak tartışmaya açık olmak, bireylerin kendileri için sorumlu kararlar almalarını teşvik edebilmektir.

Kaynakça

Adab N, Kini U, Vinten J, *et al.*, The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(11):1575-83.

Morrovv J, Russell A, Guthrie E, *et al*, Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(2):193-8.

Öğrenim Hedefleri

- (1) Epilepsi ve tedavisi ile ilgili yaşam tarzı sorunlarını etkileyebilecek riskleri de içeren doğru bilgileri sağlayabilecek.
- (2) Yaşam tarzı sorunlarını etkileyen riski bireylerin ve ailelerin kendi kendilerine sorumlu kararlar almalarını sağlayacak şekilde tartışabilecek.

Kayıp, SUDEP ve Epilepsy Bereaved

Maureen Lahiff ve Jane Hanna
Prof. Dr. Ş. Hakan KALEAĞASI

Birleşik Krallık'ta hergün nöbet-ilişkili en az 3 ölüm yaşanmakta, ama birçok insan tarafından nöbetlerin iyi huylu olduğu düşünülmektedir. Epilepside ani beklenmedik ölüm (SUDEP) bu ölümlerin özellikle gençlerde yarısından fazlasını oluşturmaktadır. SUDEP olduğunda aileler ve bakım sağlayanlar çoğu zaman şaşkınlık, izolasyon ve uzamış stres yaşarlar, çünkü nöbeti ölümcül olabileceğinin farkında değildirler; ölüm genellikle uykuda olur ve tamamen beklenmedik bir durumdur.

'Epilepsy Bereaved' SUDEP'e bağlı gereksiz ölümleri ve diğer epilepsi ölümlerini önlemek için kurulmuştur.

'Epilepsy Bereaved' beş kadın tarafından bir kampanya şeklinde başlamıştır: Catherine Brookes, Jane Hanna, Sheila Pring, Sue Kelk ve Jennifer Preston. Jennifer'ın oğlu William 1988'de (22 yaşında); Jane'in eşi ve Sheila'nın oğlu Alan 1990'da (27 yaşında); Catherine'nin oğlu Matthew 1991'de (21 yaşında) ve Sue'nun kızı Natalie 1992'de (22 yaşında) öldü. 1990'ların başında SUDEP konusu bir avuç klinisyen tarafından ele alındı ve konferanslarda bile bu konuyu konuşmak bazen tabu olarak görüldü. Kampanyayı sadece mümkün kılmakla kalmayıp aynı zamanda oldukça başarılı hale getiren bu klinisyenler ve 'Epilepsy Bereaved' arasındaki işbirliği idi. Grup kampanyanın tartışma ve değişimi teşvik etmek için köleliği ortadan kaldırmak için yıllar önce geliştirilen taktikleri kullandı; politikacılar, dostlar ve düşünürlerden oluşan gruplar oluşturarak literatür ürettirler ve konuşmalar yaptılar.

'Epilepsy Bereaved' 1995 yılında bir hayır kurumu olarak kuruldu. 1996 yılında Epilepsy Bereaved, The Wellcome Trust'ın eğitim bursuyla ani ölüm ve epilepsiye ele almak için uluslararası epilepsi uzmanları ve epilepsi organizasyonları çalıştay düzenledi. Çalıştay SUDEP hakkında tanım, mekanizmalar, risk faktörleri, bilgi ve önleme konularını ele

alan bir dizi yayın üretmiş (Nashef ve Brovvn, 1997) ve araştırmalar için katalizör görevi görmüştür.

Sonraki kampanyalar epilepsi ölümleriyle ilgili ulusal bir soruşturma için fon sağlamış ve 1998'de Epilepsy Bereaved, ulusal bir klinik denetime liderlik eden ilk gönüllü sektör kuruluşu olmuştur. NICE 'Epilepsi - gölgelerde ölüm' raporu (Hanna ve ark, 2002) 2002'de SUDEP ölümlerinin önlenilebilirliğini ele alan ilk ulusal ve uluslararası rapordur ve 2002'de Birleşik Krallık'taki epilepsi ölümlerinin % 42'sinin önlenilebilir olduğunu belirtmektedir.

1995 yılında kurulmasından bu yana, Birleşik Krallık'ta SUDEP'te düşünce ve uygulamada sistematik bir değişim olmuştur. 1990'lı yılların başlarında SUDEP'e duyulan ezici tanıma ve ilgi eksikliği durumu, bugün SUDEP'i potansiyel önleme stratejilerinin NICE ulusal klinik kılavuzlarında tanındığı bir duruma dönüşmüştür.

Epilepsilerle İlgili Ulusal Kılavuz 2004, SUDEP riskinin nöbet kontrolü varsa ve hasta ve bakıcıları noktürnal nöbetler konusunda uyanık ise en iyi şekilde yönetilebileceğini belirtmektedir. Bireyin SUDEP riski ile ilgili uyarlanmış bilgiler, epilepsili kişiler ve aileleri ve/veya bakıcıları için danışma kontrol listesinin bir parçası olmalıdır.

NICE ayrıca SUDEP gerçekleştiğinde sağlık profesyonellerinin SUDEP destek servislerine bilgi vermesini önermektedir.

Epilepsy Bereaved, bugün SUDEP ve diğer epilepsi ölümlerinden etkilenen insanları desteklemek, riski en aza indirmenin yolları hakkında eğitim vermek ve gereksiz ölümlerin önlenmesine yönelik araştırmaları teşvik etmek için çalışmaktadır.

Destek ve etkinleştirme

İletişim hattımız yıl boyunca yaklaşık 100 yeni yakınının kaybetmiş insana cevap vermekte ve 800'e

yakın yakınını kaybetmiş insan düzenli olarak yardım almaya ve yardım kuruluşunun hizmetlerine erişmeye devam etmektedir.

Epilepsy Bereaved tarafından Sağlık Akademisi'ne yakınını kaybedenler ile ilgili yapılan araştırmalar şok ve yıkımdan suçluluk, öfke, ölüm ve yalnızlığı kabul etmekte zorluk çekmeye kadar bir çok konuda aile üzerindeki duygusal etkileri ortaya koymuştur. SUDEP kurbanlarının akrabalarındaki bu keder reaksiyonları aileye herhangi bir risk anlatılmamış olması ve beklenmedik boyutu nedeniyle travmatik olabilir. Ayrıca ani ölümle yakınını kaybedenler bilindik olmayan, ölümle ilgili soruşturma ve araştırma dünyasına itilmektedir. Herkesin tepkisi aynı yas tutmasında olduğu gibi farklıdır. Ancak insanlar genellikle bilgi ve sorularına cevaplar almak isterler: SUDEP nedir? Bir nöbetin ölümcül olabileceğini neden bilmiyorlar? Bu nasıl olabilir? Sevdiklerini kurtarabilirler miydi? vs. Post mortem inceleme veya soruşturma hakkında bilgi de isteyebilirler. Hayır kurumu dinleyebilir, bilgi verebilir ve süreci açıklayabilir, çünkü bizi arayan insanlar çoğu zaman kendilerini yılgın ve üzgün hissettiklerinden yetkililere soru soramazlar.

İrtibat hattımıza yapılan çağrılara veya yakınını kaybedenler tarafından yardım kuruluşuna gönderilen e-postalara başlangıçta destek ve irtibat müdürümüz tarafından cevap verilir.

Bazı insanlar için olanlar ve olanların üzerinde bıraktığı etki hakkında konuşmak çok önemlidir. Özellikle ölümden önce hiçbir şekilde ilişkisi olmayan birine hissettikleri güçlü duyguları ifade etmek istiyor ve buna ihtiyaç duyuyorlar. Uygun olduğunda kişi, kendi yaşam deneyiminin en az 2 yıl ötesinde olan, dinleme ve arkadaşlık etme becerileri konusunda eğitilmiş bir aile desteğiyle konuşmayı seçecektir. Hayır kurumu yıl boyunca iki ulusal hafta sonu etkinliği düzenlemektedir ve resmi olmayan bölgesel toplantılar geliştirmektedir. Bu üyelerimize benzer deneyimleri olan başkalarıyla yüz yüze görüşme şansı vermektedir. Her üç yılda bir Epilepsy Bereaved kapsamlı bir anma töreni düzenlemektedir. Bu bir araya gelerek sevdiklerimizi hatırlamak, yaşamlarını kutlamak ve ölümlerini kabullenmek için başka bir fırsattır.

Bilgi aldıktan sonra yakınlarını kaybeden bazı insanların kederlenmeyi konuşarak değil de çalışarak yapmak istemesi nedeniyle, bizimle iletişim içinde olan insanların gereksinimlerini yansıtmak için kurumun çalışmalarının gelişimine inanıyoruz. Kurum yılda iki kez yakınlarını kaybedenlerin yazıları, şiirleri ve diğer katkılarını içeren dergi yayınlar. İnsanlar ayrıca bağış toplama, bilgi masası oluşturma veya konuşmacı ekibimize katılma gibi çeşitli fırsatlara katılmak için kurumun eğitim ve bilinçlendirme müdürü tarafından desteklenebilmektedir.

Farkındalık yaratmak ve riskleri azaltma konusunda bilgilendirilme

Desteklediğimiz her dört kişiden biri kurum işlerinde aktif görev almaktadır. Bu kurumun daha geniş bir kitleyi bilgilendirmesini ve eğitmesini sağlamaktadır. SUDEP'ten etkilenen kişilerin anket sonuçları, insanların kurumda aktif çalışma yoluyla kederlerini kanallandırmak için bir yolunu bulduklarını göstermektedir.

Ölümlerin önlenmesi

Kurum, SUDEP hakkındaki Champion araştırmasına benzersiz bir şekilde devam etmektedir, çünkü her yıl kuruma bildirilen ölümlerin sayısı ve araştırma fonlarımızı, ölümleri önlemek için uygulamaya konabilecek önlemlere kolayca çevrilebilecek projeler üzerinde hedeflemeye odaklanmıştır.

Kurum halen King's College Hastanesi ve King's College London ile birlikte, kuruma rapor edilen ölümlerin izlenmesi de dahil olmak üzere bir SUDEP araştırması girişiminde çalışmaktadır.

Kaynakça

- Hanna NJ, Black M, Sander JWS, et al. *The National Sentinel Clinical Audit of Epilepsy-Related Death: Epilepsy-death in the shadows*. London: The Stationery Office; 2002.
- Nashef L, Brovvn SW (eds). *Epilepsy and sudden death*. *Epilepsia* 1997;38 (Suppl 11).

Öğrenim Hedefi

- (1) Epilepsy Bereaved'in amaçları, faaliyetleri ve başarıları ile epilepsi hastalarına ve ailelerine sağlanabilecek desteği bilmek.