



T.C
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

EPİLEPSİ HASTALARINDA LEVETİRASETAM TEDAVİSİNİN
OTONOM SİNİR SİSTEMİ FONKSİYONLARI ÜZERİNE
ETKİLERİ

Dr. Dilek YILMAZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS
2018



T.C
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

EPİLEPSİ HASTALARINDA LEVETİRASETAM TEDAVİSİNİN
OTONOM SİNİR SİSTEMİ FONKSİYONLARI ÜZERİNE
ETKİLERİ

Dr. Dilek YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Burhanettin ÇİĞDEM

SİVAS
2018

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Üye:

Üye:

Üye:

Bu tez, / / 2018 tarih ve.....sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

.../.../2018

DEKAN

Prof. Dr. İlhan ÇETİN



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/ 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.

TEŞEKKÜR

Her türlü konuda engin bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, hiçbir zaman destek ve imkanlarını esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel gelişmemde büyük paya sahip, uzmanlık yaşantım boyunca daima örnek alacağım Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Suat TOPAKTAŞ' a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince değerli katkıları ile yol gösterici olan, tezimi hazırlarken bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum tez danışman hocam Doktor Öğretim Üyesi Burhanettin ÇİĞDEM' e,

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki tecrübe ve bilgilerinden yararlanma olanağı bulduğum saygı değer hocalarım Prof. Dr. Ertuğrul BOLAYIR, Doç. Dr. Özlem Kayım YILDIZ' a, Doktor Öğretim Üyesi Aslı BOLAYIR'a, Doktor Öğretim Üyesi Şeyda Figül GÖKÇE' ye,

Tezimle ilgili istatistiklerin hesaplanması ve çalışmalardaki katkılarından dolayı Doktor Öğretim Üyesi Ziynet ÇINAR'a, tez çalışmam boyunca, hasta grubunun toplanması sırasındaki yardımlarından dolayı anabilim dalımızda görevli tüm çalışma arkadaşlarıma ve Dr. Zeynep ÖZELCE'ye,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca ve bu çalışmam sırasında da beni sürekli manevi açıdan destekleyen aileme teşekkür ederim.

Dr. Dilek YILMAZ

ÖZET

Epilepsi Hastalarında Levetirasetam Tedavisinin Otonom Sinir Sistem

Fonksiyonları Üzerine Etkileri

Dr. Dilek YILMAZ, Nöroloji Anabilim Dalı, Sivas, 2018

Amaç: Epileptik nöbetler ve antiepileptik ilaçlar otonom sinir sistemini etkileyebilmektedir. Antiepileptik ilaçlar ve epileptik nöbetlerin otonom sinir sistemi üzerine etkilerini gösterebilmek SUDEP mekanizmasının anlaşılması ve önüne geçilebilmesi için önemlidir. Biz çalışmamızda monoterapi ve politerapide levetirasetamın otonomik fonksiyonlar üzerine etkilerinin araştırılmasını amaçladık.

Yöntem: Bu çalışma Araştırma Haziran 2016-Haziran 2018 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim dalına başvuran ILAE (International League Against Epilepsy) sınıflamasına göre epilepsi tanısı almış tedavide levetirasetam kullanan 40 hastada yapılmıştır. Elektrofizyolojik kayıtlama için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı otonom laboratuvarında 20 dakikalık dinlenme sonrasında nörobiyofizyolojik kayıt sistemi ile 10 dakikalık çekim yapılarak bakılmıştır. Alınan nabız sinyal değerlerinden R-R interval analizi yapılarak HF (High Frequency Power), LF (Low Frequency Power), TP (Total power), VLF (Very Low Frequency Power), LF/HF parametreleri elde edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda levetirasetamı monoterapide kullanan 29, politerapide kullanan 11 hastada tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 3. ayında KHD testi yapıldı. Çalışmamızda monoterapi grubundaki bireylerin yaşları $39,62 \pm 19,6$ ortanca değeri 35, politerapi grubundaki bireylerin yaşları $30,45 \pm 12,34$ ortanca yaşları 28 bulunmuştur. Monoterapi grubunda (18 kadın 11 erkek) 24 hasta jeneralize tonik-klonik epilepsi, 2 hasta fokal nöbet, 1 hasta myoklonik epilepsi, 1 hasta juvenil myoklonik epilepsi ve 1 hasta da tonik nöbet tipine sahiptir. Politerapi grubunda (5 kadın, 6 erkek) ise 5 hasta jeneralize tonik-klonik epilepsi, 2 hasta juvenil myoklonik epilepsi, 2 hasta fokal başlangıçlı jeneralize epilepsi, 1 hasta myoklonik nöbet ve 1 hastada farkındalığın bozulduğu fokal nöbet tanısı alan epilepsi hastalarından oluşmaktaydı.

Monoterapi ve politerapi grubunda levetirasetam tedavisi başlamadan önce ve tedavinin 3. ayında ölçülen TP, VLF, LF, HF, LF/HF değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$).

Tartışma: Epilepsili hastalar genel popülasyona göre daha yüksek ölüm riskine sahiptir. Epilepsili genç bireylerde SUDEP riski daha yüksektir. Epileptik nöbetler ve antiepileptik ilaçlar otonom kardiovasküler regülasyonu olumsuz yönde etkileyebilmektedir; fakat bu konuda yapılan çalışmalarda bu risk artışının interiktal desarjlara ya da antiepileptikler ile tedaviye bağlı olup olmadığı konusu halen tartışmalıdır. Fenitonin ve karbamazepinin otonom kardiovasküler üzerine olumsuz etkileri olabileceği bilinmektedir. Günümüzde sıklıkla kullanılan levetirasetamın otonom sinir sistemi fonksiyonları üzerindeki etkileri ile ilgili literatürde az sayıda çalışma vardır.

Sonuç: Bizim bulgularımız, levetirasetam tedavisinin kalp hızı değişkenliği üzerine herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir. Epilepsi ve antiepileptik ilaçların otonom sinir sistemi üzerine etkileri ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Levetirasetam, Otonom sinir sistemi, Kalp hızı değişkenliği

ABSTRACT

The Effects Of Levetiracetam Treatment On The Autonomous Nervous System Functions In Epilepsy

Dr. Dilek YILMAZ, Neurology Department, Sivas, 2018

Objective: Epileptic seizures and antiepileptic drugs can affect the autonomic nervous system. It is important to be able to demonstrate the effects of antiepileptic drugs and epileptic seizures on the autonomic nervous system functions in order to understand and avoid the SUDEP mechanism. In our study, we aimed to investigate the effects of levetiracetam as monotherapy and polytherapy on autonomic nervous system functions.

Methods: This study was performed on 40 patients who received antiepileptic monotherapy and polytherapy including levetiracetam according to the ILAE (International League Against Epilepsy) classification in the Department of Neurology of Cumhuriyet University, Medical Faculty Hospital between June 2016 and June 2018. Electrophysiological recording was performed in the neurophysiological recording system in the autonomic laboratory of the Department of Neurology, Cumhuriyet University, Faculty of Medicine. The heart rate variability (HRV) test was performed before the initiation of levetiracetam therapy and at the third month of treatment in the both treatment groups. HF (High Frequency Power), LF (Low Frequency Power), TP (Total power), VLF (Very Low Frequency Power) and LF / HF parameters that reflect sympathetic and parasympathetic activity were evaluated by R-R interval analysis from the received pulse signal values.

Findings: In our study, HRV analysis in performed 29 patients using monotherapy and 11 patients using polytherapy including levetiracetam before the treatment started and at the third month of treatment. In our study, the age of the individuals in the monotherapy group was $39,62 \pm 19,6$, the median age was 35, and the age of the individuals in the polytherapy group was $30,45 \pm 12,34$. In the monotherapy group (18 female, 11 male), 24 patients had generalized tonic-clonic epilepsy, 2 patients had focal seizures, 1 patient had myoclonic epilepsy, 1 patient

had juvenile myoclonic epilepsy and 1 patient had tonic seizure type. In the polytherapy group (5 female, 6 male), 5 patients had receiving generalized tonic-clonic epilepsy, 2 patients had focal seizures, 1 patient had myoclonic epilepsy, 1 patient had juvenile myoclonic epilepsy and 1 patient had tonic seizure type.

The difference between the groups was found to be insignificant when the TP, VLF, LF, HF and the LF / HF values measured before the start of levetiracetam treatment and at the third month of treatment in the monotherapy and the polytherapy groups ($p > 0,05$).

Conclusion: Epileptic patients have a higher risk of death than the general population. The SUDEP risk is higher in young epileptic individuals. Epileptic seizures and antiepileptic drugs may affect autonomic cardiovascular regulation negatively, but the issue of whether or not they are associated with the interictal discharges or antiepileptic treatment is still controversial. Phenytoin and carbamazepine are known to have adverse effects on autonomic cardiovascular functions. There are few studies in the literature related to the effects of levetiracetam, which is frequently used drug currently; on the functions of autonomic nervous system.

Results: Our findings show that levetiracetam therapy has no effect on heart rate variability.

Key Words: Epilepsy, Levetiracetam, Autonomic nervous system, Heart rate variability

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xv
KISALTMALAR.....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epilepsi.....	3
2.1.1. Epilepsi Tarihçesi ve Tanımı.....	3
2.1.2. Epilepsi Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Epilepsi Patofizyolojisi	4
2.1.4. Etiyoloji.....	6
2.1.5. Epilepsinin Sınıflandırılması.....	7
2.1.6. Epileptik Nöbetler	10
2.1.6.1. Epileptik auralar	11
2.1.6.2. Fokal Motor Nöbetler.....	12
2.1.6.3. Kompleks Parsiyel Nöbetler (Farkındalığın Etkilendiği Fokal Nöbetler)	13
2.1.6.4. Jeneralize Tonik-Klonik Nöbetler.....	14
2.1.6.5. Absans Nöbetler	14
2.1.6.6. Myoklonik Nöbetler	15
2.1.6.7. Tonik Nöbetler	15

2.1.6.8. Atonik Nöbetler	15
2.1.7. Epilepsi Sendromları	15
2.1.8. SUDEP	18
2.1.9. Epilepsi Tedavisi	19
2.1.9.1. Levetirasetam	22
2.2. Otonom Sinir Sistemi	24
2.2.1. Otonomik Fonksiyonlar Üzerinde İlaç Tedavisinin Etkileri	27
2.2.2. Otonomik Fonksiyonlar Üzerinde Nöbetlerin Etkileri	27
2.3. Kalp Hızı Değişkenliği	28
2.3.1. Kalp Hızı Değişkenliği Ölçümü	29
3. MATERYAL VE METOD	33
3.1. Hasta Grupları	33
3.2. Kalp Hızı Değişkenliği Analizi	34
3.3. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
TARTIŞMA	47
SONUÇLAR	54
KAYNAKLAR	56
EKLER	66

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Epilepsinin tanımı	3
Tablo 2.2. ILAE 2017 Epilepsi sınıflaması	8
Tablo 2.3. ILAE 2017 Nöbet tipleri sınıflandırılmasının genişletilmiş versiyonu	9
Tablo 2.4. Nöbet Sıklığı	10
Tablo 2.5. Elektroklinik sendromlar ve diğer epilepsiler	17
Tablo 2.6. Elektroklinik sendromlar ve diğer epilepsiler- devamı	18
Tablo 2.7. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları.....	21
Tablo 2.8. Antiepileptik İlaçların Etkili Oldukları Nöbet Tipleri.....	22
Tablo 4.1. Politerapi Tedavi Grubundaki Hastaların Kullandıkları Antiepileptik İlaçlar ve Dozları.....	36
Tablo 4.2. Tedavi Grupları ile Özgeçmiş ve Soygeçmiş Arasındaki İlişki ...	37
Tablo 4.3. Tedavi Grupları ile Nöbet Sıklığı Arasındaki İlişki.....	38
Tablo 4.4. Tedavi Grupları ile Epilepsi Süresi Arasındaki İlişki	38
Tablo 4.5. Tedavi Grupları ile Nöbet Tipleri Arasındaki İlişki.....	39
Tablo 4.6. Tedavi Grupları ile EEG Anormallikleri Arasındaki İlişki	39
Tablo 4.7. Tedavi Grupları ile MRG Anormallikleri Arasındaki İlişki.....	40
Tablo 4.8. Tüm Hastaların LEV Tedavisine Başlamadan Önce ve Tedavinin 3. Ayındaki TP, VLF, LF, HF, LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması	41
Tablo 4.9. Monoterapi ve Politerapi Gruplarında LEV Tedavisine Başlamadan Önceki TP, VLF, LF, HF, LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması	42
Tablo 4.10. Monoterapi ve Politerapi Gruplarında LEV Tedavisinin 3. Ayında Ölçülen TP, VLF, LF, HF, LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması	43

Tablo 4.11. Monoterapi Grubunda LEV Tedavisi Başlamadan Önce ve Tedavinin 3. Ayında Ölçülen TP, VLF, LF, HF, LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması 44

Tablo 4.12. Politerapi Grubunda LEV Tedavisi Başlamadan Önce ve Tedavinin 3. Ayında Ölçülen TP, VLF, LF, HF, LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması 45



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Sempatik Ve Parasempatik Sinir Sisteminin Vücuttaki Organlar Üzerine Etkisi	26
Şekil 2.2. R-R intervali	30
Şekil 3.1. HRV spektrumu	34
Şekil 3.2. R-R interval takogramı	34



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1. Hasta Grupları Dağılımı	37
Grafik 4.2. Tedavi Grupları İle Beyin MRG Anormallikleri Arasındaki İlişki	40
Grafik 4.3. Monoterapi Grubunda LEV Tedavisi Başlamadan Önce Ve Tedavinin 3. Ayında Ölçülen TP, LF, HF, Değerlerinin Karşılaştırılması	45
Grafik 4.4. Politerapi Grubunda LEV Tedavisi Başlamadan Önce Ve Tedavinin 3. Ayında Ölçülen TP, LF, HF, Değerlerinin Karşılaştırılması	46
Grafik 4.5. Tedavi Gruplarında LEV Tedavisi Başlamadan Ve Tedavinin 3. Ayında Ölçülen LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması	46

KISALTMALAR

AEİ	: Antiepileptik İlaçlar
Ca	: Kalsiyum
Cl	: Klor
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
FDA	: U.S. Food and Drug Administration
GABA	: Gama Aminobutirik Asit
HF	: High Frequency Power
ILAE	: International League Against Epilepsy
IV	: İntravenöz
JME	: juvenil myoklonik nöbet
JTKN	: Jeneralize Tonik-Klonik Nöbet
K	: Potasyum
KHD	: Kalp Hızı Değişkenliği
KMZ	: Karbamazepin
KPN	: Kompleks Parsiyel Nöbet
LEV	: Levetirasetam
LF	: Low Frequency Power
M.Ö	: Milattan Önce
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTS	: Meziyal Temporal Skleroz
Na	: Sodyum
OSS	: Otonomik Sinir Sistemi
SJTKN	: Sekonder Jeneralize Tonik-Klonik Nöbet

- SSS** : Santral Sinir Sistemi
- SUDEP** : Sudden Unexpected Death in Epilepsy
- TLE** : Temporal Lob Epilepsisi
- TP** : Total power
- ULF** : Ultra Low Frequency Power
- VLF** : Very Low Frequency Power



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epileptik nöbet; nöronların ani, anormal, aşırı ve hipersenkron deşarjları ile geçici olarak ortaya çıkan belirti ve bulgulardır. Epilepsi ise beynin sürekli epileptik nöbet oluşturma yatkınlığı ile karakterize herhangi bir provakatif faktörün eşlik etmediği iki veya daha fazla sayıda tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik bir hastalıktır. Epilepsi, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık karşılaşılan kronik nörolojik problemlerden biri olup, gerek tek başına gerekse diğer hastalıklara eşlik eden bir semptom olarak morbiditeyi, mortaliteyi, iş verimini ve ülke ekonomisini olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır (1,2).

Epilepsinin insidansı toplumdan topluma değişmekle birlikte endüstrileşmiş ülkelerde sıklık yüz binde 20-70; gelişmekte olan ülkelerde yüz binde 64-122 civarındadır. Epilepsili hastalar genel popülasyona göre 2-3 kat daha yüksek ölüm riskine sahiptir. Epilepsili genç bireylerde ani beklenmeyen ölüm riski (SUDEP; Sudden Unexpected Death in Epilepsy) 24-28 kat artma göstermektedir.(3). SUDEP için jeneralize tonik-klonik nöbetler, epilepsi süresinin uzun olması, kötü nöbet kontrolü ve antiepileptik tedavinin politerapi olması en fazla ilişkili olan risk faktörleridir. Otonom sinir sisteminin (OSS) regülasyonun bozulması ölümcül kardiyak aritmiler yaparak SUDEP'e neden olabilir. Antiepileptik ilaçlarda kardiyovasküler regülasyonu bozabilmekte ve otonom sinir sistemi üzerine olumsuz etki edebilmektedir. Epilepsinin ve antiepileptik ilaçların (AEİ) kardiyovasküler ve otonom fonksiyonlarını düzenleme üzerine etkisini gösterebilmek epilepsilerde ölümün en önde gelen nedeni olan SUDEP mekanizmalarının anlaşılması ve önüne geçilmesi için önemlidir (4,5).

Fokal ve jeneralize epilepsiler iktal, postiktal ve interiktal periyot süresince otonom fonksiyonları değiştirebilirler. Otonom sinir sisteminin aktivitesindeki değişiklikler ile kardiyak mortalite arasında ilişki olduğu bilinmektedir. OSS aktivitesinin göstergeleri olan kalp hızı ve baro refleks duyarlılığın değerlendirilmesinin mortalite açısından prognostik önemi mevcuttur. Otonom fonksiyonlardaki değişim sempatik, parasempatik ve adrenal medullar sistemin etkilenmesi ile ortaya çıkabilir. Nöbetler kalp hızı ve kan basıncını artırarak, santral sinir sistemini (SSS) aktive ederler. Nöbetlerin OSS 'yi etkilemesi sonucu ile kalp

hızı ve kalp ritminde değişiklikler, kan basıncı, solunum ritmi ve paterni, pupil çapı, vasomotor aktivite, gastrointestinal motilite, sfinkter tonusu ve glandüler sekresyonlarda değişiklikler oluşabilmektedir. Antiepileptik ilaçların da OSS ve kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri olabilmektedir. Fenitoinin antiaritmik özelliği, karbamazepinin kalpte ileti sistemini deprese ettiğine dair çalışmalar mevcuttur. Tüm bu klinik çalışmalar, epilepsili hastalarında interiktal dönemde otonomik kardiyovasküler regulasyonun değiştiiğini göstermektedir fakat kardiyovasküler cevaplarda gözlenen azalmanın epilepsi ve interiktal desarjlara ya da antiepileptiklerle tedaviye bağlı olup olmadığı konusu halen tartışmalıdır. Kalp hızı değişkenliği (KHD) parasempatik ve sempatik sistemin kalp hızı üzerine olan etkilerini gösteren otonomik bir testtir. Çalışmamızda levetirasetamın OSS üzerine etkisini araştırmak için KHD testini kullandık (6–10).

Epilepsi tedavisinde kullanılan eski antiepileptik ilaçlar dışında son yıllarda yeni kuşak antiepileptik ilaçlarda kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmamızda monoterapi ve politerapide levetirasetam kullanan epilepsi hastalarında tedavi öncesi ve sonrasında kalp hızı değişkenliği testi yaparak levetirasetamın sempatik ve parasempatik sinir sistemi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Biz bu çalışmada yeni kuşak antiepileptik ilaçlardan monoterapi ve politerapide sıklıkla kullanılan levetirasetamın, OSS üzerine olası etkilerinin araştırılmasıyla elde edilen bulguları yorumlayarak, yeni bilgilere ulaşmayı ve literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2.1.1. Epilepsi Tarihçesi ve Tanımı

Epileptik nöbet; nöronların ani, anormal, aşırı ve hipersenkron deşarjları ile geçici olarak ortaya çıkan belirti ve bulgulardır. Epilepsi ise beynin sürekli epileptik nöbet oluşturma yatkınlığı ile karakterize kronik bir hastalıktır. Bu tanımlama daha geniş anlamda nöronların somatik, psişik, motor, duysal veya otonomik fenomenle birlikte olan, beyin fonksiyonlarındaki geçici ve yineleyici bozukluklarını kapsar (2,11). Epilepsi kelimesi Yunanca bir kelime olan “epilambanein” den kaynaklanmaktadır. Kavramak, yakalamak, ele geçirmek anlamına gelmektedir. Ülkemizde epilepsi kelimesinin karşılığı olarak Arapça “sar’a” kelimesi kullanılmaktadır (11).

Tablo 2.1. Epilepsinin tanımı

ILAE 2014 Epilepsi Tanımı
1. ≥ 24 saat arayla en az iki provoke olmamış (veya refleks) nöbet geçirmiş olmak
2. Bir provoke olmamış (veya refleks) nöbet ve gelecek 10 yılda nöbet olasılığının en az iki provoke olmayan nöbet sonrası genel tekrarlama riskine ($\geq \%60$) benzer olması
3. Bir epilepsi sendromu tanısı olmak
Epilepsi, “yaş-bağımlı” epilepsi sendromu tanısı olan, bu sendrom için tanımlı üst yaş sınırını geçmiş, 10 yıldır nöbetsiz ve 5 yıldır ilaç kullanmayan hastalarda tedavi olmuş kabul edilmektedir.

Epileptik nöbetler insanlığın ilk çağlarından beri tanımlanmıştır. Milattan önce (M.Ö) 2000 – 1500 yılları arasında Mezopotamya’daki Akkadian yazıtlarında, Hammurabi kanunlarında ve Edwin Smith Papirüs’lerinde bahsi geçmekte ve ruhani sebeplere bağlanmaktaydı. İlk defa Hipokrat tarafından M.Ö 5. yüzyılda hastalığın ruhani sebeplerle oluşmadığı ve beyinden köken alan ve tedavi edilebilir bir hastalık olduğu fikri öne sürüldü (12).

Epilepsinin ilk bilimsel tanımını 1874’de John Hughlings Jackson tarafından yapılmıştır. Epilepsiyi “beynin özellikle gri cevherinin akut ve lokal deşarjları” olarak tanımlamıştır. Epileptolojide, 20. yüzyıl başlarında Hans Berger ‘in 1929 yılında elektroensefalografıyı (EEG) bulması ile büyük bir adım atılmıştır. Epileptik nöbetler ve sendromların ayrılmasına olanak sağlamıştır (4).

2.1.2. Epilepsi Epidemiyolojisi

Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre, hastalığın ortaya çıkmasında cinsiyet, yaş, etnik köken arasında farklılık olmadığı gösterilmiştir; fakat gelişmiş ülkeler ve gelişmekte olan ülkeler arasında insidans ve prevelans değerlerinde farklılık olduğu görülmüştür. Endüstrileşmiş ülkelerde sıklık 100.000’de 20-70 arasında değişmekte iken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran 64-122 civarındadır (13). Aktif epilepsi prevalansı, son beş yıl içinde nöbet geçiren veya antikonvülzan ilaç alan kişiler için kullanılmaktadır. Bu oran gelişmiş ülkelerde 4-10/10000 iken gelişmekte olan ülkelerde 57/10000’ye ulaşır. Çalışmalar herhangi bir popülasyondaki insanların %1,5 ile %5’inin herhangi bir zamanda nöbet geçireceğini öngörmektedir (14).

Gelişmiş ülkelerde epilepsi insidansı bimodal bir dağılım göstermekte ve yaş ilerledikçe daha yüksek değerlere çıkmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde en yüksek değerler ikinci ve üçüncü dekatlarda yoğunlaşmaktadır (13). Türkiye’ye ait epilepsi insidansı çalışması yoktur. Değişik bölgelerde yapılmış prevelans çalışmaları mevcuttur. İstanbul, Sivas, İzmir, Ankara, Bursa, Trabzon, Kayseri’de sınırlı nüfus üzerinde gerçekleştirilen çalışmalardır. 1999 yılında Sivas’ta kentsel alanda Topalkara K ve ark. yapmış olduğu çalışmada aktif epilepsi prevalansı 6,1/1000 iken 2004 yılında Şahin A. ve ark. tarafından Sivas’ta kırsal alanda yapılan çalışmada aktif epilepsi prevalansı 8,8/1000 olarak bulunmuştur (15,16).

2.1.3. Epilepsi Patofizyolojisi

Epilepsi anormal nöronal deşarjlarla tekrarlayan nöbetlerle karakterize genetik veya kazanılmış kronik bir hastalıktır. Nöbetlere yol açan temel bozukluk nöron ağının anormal senkronize deşarjıdır (17). Voltaj bağımlı iyon kanalları, presinaptik ve postsinaptik reseptörler ve diğer düzenleyici mekanizmalar intrakortikal bağlantıları ve nöronal ağın uyarılabilirliğini düzenlemek için diğer

yapısal değişkenler ile ilişki kurarak nöronal aktivasyonu ve inhibisyonu kontrol altında tutmaya çalışırlar. Uyarılma - inhibisyon dengesini değiştiren herhangi bir değişiklik potansiyel bir epileptojenik mekanizma olarak tanımlanır. Normal nöronal ağdaki değişikliklerin hipereksitabilite kazanması ile tekrarlayıcı spontan nöbetlerin ortaya çıkması durumuna ise epileptogenez denir. Epileptogenez ile yapısal, nörokimyasal ve hücresele olmak üzere çeşitli değişiklikler başlar (18). Nöbetlerin oluşmasının ve gelişiminin iki ayrı süreç sonucu olduğu düşünölmektedir. Birinci süreç sinaptik süreçtir ve bu dönemin nöbetin başlangıcı ve yayılımı ile ilgili olduğu öne sürölmüştür. İkinci süreç ise non-sinaptik süreçtir ve azalmış sinaptik geçişle beraber nöbet aktivitesinin devamlılığı sağlanır. Bu süreç, 'gap junction' bağlantıları, glutamat salınımında değişimler ve serbest oksijen radikallerinin yayılımı sonucu gerçekleşir. Nörotransmitterler, presinaptik uçtan salgılanan ve postsinaptik uçta inhibisyon ya da eksitasyona yol açabilen nöronlar arasında iletiyi sağlayan kimyasal maddelerdir. Glutamat, aspartat ve asetilkolin gibi eksitör nörotransmitterler postsinaptik zarın sodyuma (Na) geçirgenliği artırıp ve bunun sonucunda hücre içi voltaj farkı oluşturarak elektriksel uyarının diğer nöronlara iletimi sağlar. Nöronlarda eksitasyon, membranın sodyum (Na) ve kalsiyuma (Ca), inhibisyon ise klor (Cl) ve potasyuma (K) geçirgenliğin artmasıyla oluşur (13). Glisin, gama aminobutirik asit (GABA), dopamin, noradrenalin ve taurin gibi inhibitör nörotransmitterlerde Cl iyonlarına geçirgenliği arttırarak hücre içindeki negatif istirahat potansiyelini yükseltir ve bunun sonucunda nöronun uyarılmasını engellerler. Nörotransmitterlerin sentezinde, salınımında, geri alınımında, voltaj bağımlı iyon kanallarının bağlantılarındaki, iyon taşıyıcılarının ve hücreler arasındaki fonksiyonel bağlantıların özelliklerindeki değişiklikler nöronlarda hipereksitabiliteye neden olarak nöbet aktivitesinin oluşmasını sağlar (18–20).

Epilepsi oluşum mekanizmalarına yaklaşım idiyopatik ve semptomatik epilepsiler için farklıdır. İdiyopatik epilepsilerde daha çok serebral maturasyonun erken evrelerinde oluşan genetik bir defekt sorumlu tutulurken semptomatik epilepsiler için saptanan ya da saptanamayan yapısal lezyonun varlığı kabul edilir.

Bu lezyonlar;

1. Dendritik dallanmanın oluşumunu bozarak dikensi çıkıntıları ortadan kaldırırlar ve eksitator sinapsları akson tepeciğine yaklaştırabilirler.

2. İyon kanallarında yeni bir organizasyona neden olabilirler.

3. Sinaptik terminalleri tahrip ederek geriye kalan aksonların yeniden filizlenmesine ve nöronal senkronizasyona yol açarak tekrarlayıcı kollateral eksitasyonlara yol açabilirler.

4. Senkronizasyonun güçlenmesine neden olabilirler (17).

Afferent girdilerde yapısal veya fonksiyonel değişimler spesifik transmitterlerin kullanımını değiştirir ve reseptörlerin tekrar yapılanmasına neden olurlar. Moleküler düzeyde proteinlerin konfigürasyonundaki değişimler presinaptik ve postsinaptik Ca iyon dengesini değiştirerek sinaptik bağlantıları etkiler. Sonuçta iyonik mikro çevrede değişen su ve Ph dengesi nöronal enerji metabolizmasını değiştirir. Eşlik eden glial doku değişimleri sonucunda transmitterlerin de aktivasyonu bozulur ve nöronal ateşleme paternleri farklılaşır. Son yıllarda insan epileptik dokusunda yapılan araştırmalar özellikle insan beyninin hücrel ve moleküler özelliklerini, bazı nöronal şebekelerini saptamada ve bir dizi epileptik mekanizmanın detaylarını ortaya çıkarmada yardımcı olmuştur (19). Sonuç olarak nöronal ateşlemedeki değişiklikler, hem uyarılma hem de inhibisyon tarafından kontrol edilir (20).

2.1.4. Etiyoloji

Etiyolojik bakış açısıyla epilepsiler idiyopatik ve semptomatik olarak iki ana grupta toplanır. Bu tanımlamaya göre idiyopatik epilepsilerde altta yatan bir beyin lezyonu olmaksızın kompleks genetik bozukluklar veya tek gen bozuklukları, semptomatik epilepsilerde ise hipoksik-iskemik olaylar serebral malformasyon SSS enfeksiyonları, yer kaplayıcı lezyonlar, travma ve kalıtsal metabolik hastalıklar yer alır (21).

Epilepsi, gelişimi için altta yatan etiyojiler, patofizyoloji ve klinik bulgular açısından bakıldığı zaman heterojen bir hastalıktır. Endüstrileşmiş ülkelerdeki hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda spesifik etiyoloji %60–70'inde

tanımlanmaktadır. Fakat gelişmekte olan ülkelerde risk faktörlerinin daha yüksek oranlarda olmasına rağmen semptomatik epilepsi %40 civarında bildirilmektedir. Avrupa gibi gelişmiş toplumlarda etiyojide serebrovasküler olay, travma ve neoplazi gibi nedenler ilk sırada yerini alırken; gelişmekte olan ülkelerde doğum travmaları, kafa içi enfeksiyonlar ve kafa travmaları gibi nedenlere bağlı olarak görülebilir (13).

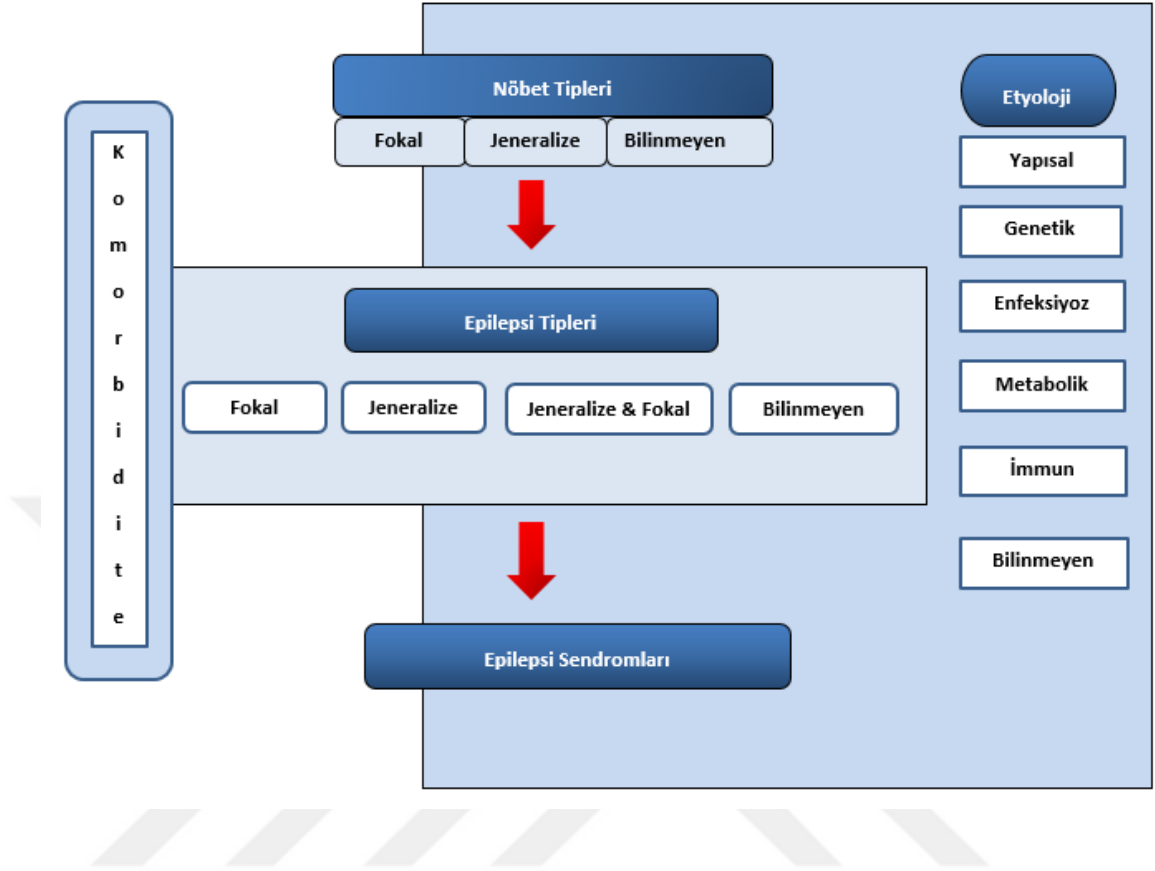
Hastalığın çoğu sporadik olup ailesel özellik nadiren gözlenmektedir. Aynı tek gen mutasyonları farklı epilepsi tiplerine neden olurken, aynı epilepsi türleri de farklı mutasyonlar sonucu ortaya çıkabilmektedir. Fenotipik özelliklerini belirleyen modifiye edici genler, polimorfizmler ve çevresel etmenler neticesinde kompleks kalıtım özelliği gösterirler. Etiyojide yaş önemlidir, idiyopatik ve genetik nedenlere bağlı nöbetler sıklıkla çocukluk çağında görülürken, yaşlılık döneminde en sık serebrovasküler hastalıklara bağlı olarak nöbet gelişmektedir. Epilepsi olgularının yaklaşık yarısını idiyopatik jeneralize epilepsiler oluşturur (21).

2.1.5. Epilepsinin Sınıflandırılması

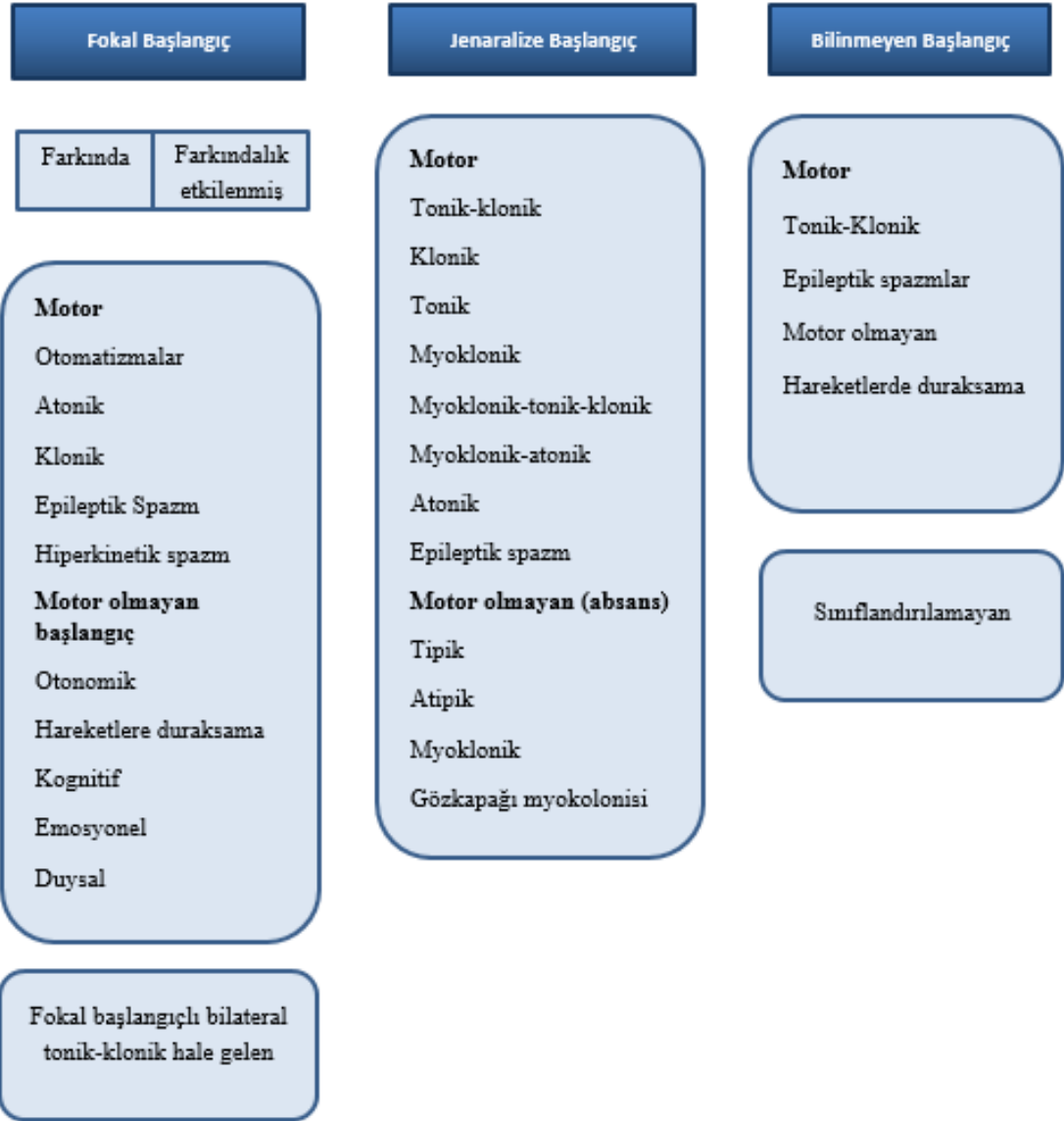
Epileptik nöbetler kaynaklandıkları bölgeler ve yayılım şekillerinde göre sınıflandırılırlar. İlk kez 1960 yılında uluslararası epilepsi uzmanlarının toplanması ile epilepsi nöbetleri sınıflandırılma çalışmaları başlamıştır (12).

Uluslararası Epilepsi Ligi (ILAE, International League Against Epilepsy) tarafından 1969 yılında bir sınıflandırma yapılmış ve 1981 yılında hazırlanan sınıflandırma yeniden düzenlenerek kullanılmaya başlanmıştır. Sonrasında, ILAE komisyonları aracılığı ile 4-5 yılda bir güncellenmiş sınıflama önerileri yayınlanmıştır. ILAE en son 2017 yılında tanıda kullanılmak üzere kılavuzu yeniden düzenlemiştir (12,22).

Tablo 2.2. ILAE 2017 Epilepsi sınıflaması



Tablo 2.3. ILAE 2017 Nöbet tipleri sınıflandırılmasının genişletilmiş versiyonu



Değerlendirmede ilk basamak, nöbetin tipini belirlemektir. Fokal veya parsiyel nöbetler, beyinde belirli bir bölgeden çıkmaktadır ve klinik belirtilerini de yayıldığı bölgeler üzerinden göstermektedir. ILAE tarafından ilk kez 2001 sınıflama önerisinde ‘basit ve kompleks parsiyel nöbet terimlerinin kaldırılması kararlaştırılmıştır. ILAE 2017 sınıflama önerisinde ise fokal epilepsilere bağlı nöbetlerde bilinç durumu değerlendirilebiliyor ve/veya bilinebiliyorsa belirtilmesi önerilmiştir. Ancak kullanılması gereken terim farkındalık (‘aware’) olmuştur. Eğer kişi nöbet sırasında nöbet geçirdiğinin farkındaysa bilinç açık anlamına gelir. Son

sınıflamada farkındalığın korunduğu ya da farkındalığın etkilendiği fokal nöbet olarak tanımlanması önerilmiştir. Bu nöbetler başın veya boynun bir tarafa doğru çevirilmesi veya ekstremitelerde tek taraflı klonik hareketlerin olduğu motor bulgular verebileceği gibi belli bir bölgeye sınırlanmış duyuşal bozukluklar şeklinde de karşımıza çıkabilmektedir. Motor nöbetler tonik, klonik, tonik-klonik, atonik veya myoklonik vasıfta da gözlenebilmektedir (23,24).

Jeneralize nöbetlerde beynin her iki yarısında eş zamanlı olarak anormal bir deşarj başlar. Bu anormal deşarjın yayılım alanı ise kliniğini belirlemektedir; absans nöbet gibi kısa süreli bilinç kaybından jeneralize motor aktivitenin gözlendiği nöbetlere kadar uzanabilir. Fokal deşarjlar jeneralizasyon gösterebilir (25).

2.1.6. Epileptik Nöbetler

Epileptik nöbet; nöronların anormal aşırı ve/veya senkron aktivitesine bağlı geçici olarak görülen belirti ve bulgular olarak tanımlanır. Klinik belirtiler nöbeti oluşturan anormal ve aşırı deşarjların yayılım hızına ve yayıldıkları / sonlandıkları alanlardaki fonksiyonel alanların etkilenme derecesine bağlıdır (24).

Epilepsi ise beynin sürekli epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlığı ile karakterize olan kronik bir hastalıktır (25).

Sendrom bir arada görülen belirti ve bulgular kümesidir. Bir hastalığın aksine bilinen tek bir etyolojisi ya da patolojisi yoktur (26).

Tablo 2.4. Nöbet Sıklığı (Lüders, 2005)

Günlük	Günde bir ya da daha fazla nöbet varlığı
Sık	Günde bir nöbetten az ancak son 6 ay içinde en az bir nöbet
Nöbetsiz ya da seyrek	6 ayda birden az sayıda nöbet varlığı. Bu hastalar ikiden fazla nöbet geçirmiş olmalı ve son nöbetini 6 ay önce geçirmiş olmaları gereklidir.
Belirsiz	<ul style="list-style-type: none">✓ Nöbet sıklığı bilinmeyen hastalar✓ Yeni başlangıçlı epilepsi✓ Nöbeti kontrol altında olan hastada;<ul style="list-style-type: none">• İlaç değişimi ya da azaltılması sırasında nöbet• Uykusuzluk, alkol gibi provoke nedenlerin varlığında✓ Epilepsi cerrahisi sonrasında 6 aydan kısa süredir takip edilen hastalar

2.1.6.1. Epileptik auralar

Aura, nöbet süresince bilinç kaybının öncesinde ortaya çıkan ve nöbet sonrasında o döneme ait belleğin korunduğu nöbet kısmı olarak tanımlanır (25). Genellikle nöbet belirtilerinin hemen öncesinde ortaya çıkar ve saniyeler ile dakikalar sürer. Aura, nöbetin fokal başlangıçlı olduğunun kanıtıdır. Aktive olan epileptojenik alanla uyumlu belirtiler ortaya çıkar. Ancak aura başlangıcı nöbetin ilk aktive olduğu fonksiyonel beyin alanıyla ilişkilidir ve bu alan nöbetin kaynaklandığı yer olmayabilir (26).

Somatosensoryel aurala; iğnelenme, karıncalanma, uyuşma elektrik çarpması gibi klinik bulgular ortaya çıkar (27).

Görsel auralar; noktalar, yıldızlar, ışık haleleri, şeklinde monokromatik veya değişken renkli ışıklar görme şeklinde ortaya çıkar. Oksipital lobun görsel alanlarının epileptik aktivasyonu gösterir (27).

İşitsel auralar; zil sesi, güreleme, uğultu, vızıltı ya da makine sesi gibi elementer sesler oluşabilir. Temporal lob Heschl işitme korteksi ve komşuluğundaki alanların uyarımı ile olabilir (27) .

Vertijinöz aura; süperior temporal gyrisun uyarımı ile yer değiştirme hareket hissi ya da dönme hissi oluşabilir (28).

Koku auraları; yanmış lastik, sülfür ya da organik solventler şeklinde veya net tanımlanamayan fakat kötü koku duyumsamaları şeklindedir. Mediyal temporal lob kaynaklı olduğu bildirilmiştir (29).

Tat auraları; çoğunlukla keskin acı, asidik veya aşırı tatlı duyumsamalar şeklinde olup parietal veya rolandik operkulum kaynaklıdır (30).

Epigastrik his veya abdominal aura; boğaz ve boyna ilerleyen bulantı hissi midede kelebek uçuşma şeklindedir. Nadiren ağrı şeklindedir. Hipokampus, amigdala, insula, silviyan fissür, anteromediyal temporal bölge, suplemer motor alan, pallidum, talamus kaynaklı olabilmektedir (29).

Hastalarda sefalik aura, emosyonel auralar, psişik aura, otonomik auralar da görülebilmektedir (28).

2.1.6.2. Fokal Motor Nöbetler

Fokal motor nöbetlerin klinik belirtileri motor korteks alanlarının deşarjı ile ortaya çıkan basit (elementer) yada kompleks motor fenomenlerden oluşur. Elementer motor nöbetler; basit ve doğal hareketlere benzemeyen motor hareketlerle şekillenir. Kompleks motor nöbetler ise; doğal hareketlere benzeyen ancak duruma uygun olmayan ve daha kompleks hareketlerle tanımlanır. Fokal motor nöbetler; klonik, tonik, versif nöbetler, baş ve gözlerde deviasyon, vokalizasyon ve vokalizasyon durması ile şekillenen nöbetler olarak tanımlanabilir (31).

Klonik nöbetler; çeşitli kas gruplarında silkinme ya da seyirme hareketi ile ortaya çıkan tekrarlayıcı ve kısa süreli kontraksiyonlardır. 1-2 saniyeden daha kısa süreli tekrarlayıcı hareketlerdir. Klonik kasılmalar bir bölgede sınırlı kalır ya da 'Jackson' tarzı yayılım (nöbetin bir bölgede başlayıp komşu alanlara yayılması) gösterir. Presantral sulkus ile ilişkili korteks alanın anormal deşarjı ile ortaya çıkar (32).

Tonik nöbetler; genellikle 5-10 saniyeden uzun süreli kas kontraksiyonu ile ekstremitenin ya da tüm vücudun postür almasına neden olur. Motor korteksin suplementar motor alan ve primer motor korteksi içeren geniş bir alan aktive olur (26).

Versif nöbetler; baş ve gözlerde zorlu bir şekilde istemsiz olarak bir taraf dönmesi sonucunda anormal bir pozisyonda kalması olarak tanımlanır. Çeşitli alanlardan kaynaklanıp primer motor kortekse yayılan epileptik deşarjlara bağlı oluşur (26,31).

Vokalizasyon ve vokalizasyon durması ile şekillenen nöbetler; nöbetler sırasında çeşitli tiplerde ses çıkartma görülebilir. Uzamış ya da kesik kesik vokalizasyon tek taraflı suplementar motor alan veya primer motor alana yayılan nöbetlerde görülür. Hastanın bilinçli gayretine rağmen konuşmanın durması dominant veya non-dominant suplementar motor alan ve primer motor alanın tutulumuna bağlı oluşur (33).

2.1.6.3. Kompleks Parsiyel Nöbetler (Farkındalığın Etkilendiği Fokal Nöbetler)

Kompleks parsiyel nöbet deyimi ilk kez ILAE tarafından 1981’de kabul edilen ‘epileptik nöbetlerin klinik ve elektrografik sınıflaması’nda tanımlanmıştır ve bilinç bozukluğu ile birlikte olan fokal nöbetleri tanımlar. ILAE 2017 sınıflamasında bu terim yer almamakta fokal başlangıçlı nöbetlerde farkındalık bozukluğu olan ve olmayan olarak sınıflanması önerilmiştir (22,24).

Kompleks parsiyel nöbetler bilateral limbik, unilateral temporal yapılara yayılan neokorteks lezyonları, orbital ve meziyal frontal, limbik korteks, inferior oksipital korteks alanlarından kaynaklanırlar. Kompleks parsiyel nöbetler, nöbet sırasında baskın olan özelliklerine göre dört alt grupta incelenebilirler;

1. Dialeptik nöbet: Anlamsız boş bakma, duraksama, dalma ve cevapsızlık şeklinde belirtilerin olduğu nöbetleri tanımlar.

2. Hipomotor nöbet: Genel olarak aktivitenin azaldığı ancak çok küçük ya da mental retardasyonlu hastalarda bilincin tam olarak değerlendirilemediği nöbetleri tarif etmek için kullanılır.

3. Otomotor nöbet: Bilinç kaybı ile giden, ağız çevresinde ve distal ekstremitelerde kaslarında küçük amplitüdü stereotipik otomatizmalarla klinik bulguları olan nöbetlerdir. Nadiren bilinç kaybı olmayabilir.

4. Hipermotor nöbet: Proksimal ekstremitelerde kaslarında gözlenen daha geniş amplitüdü, amaçsız, kontrolsüz, stereotipik otomatizmalarla klinik bulgu veren nöbetlerdir (32).

Otomatizma: Nöbet sırasında veya sonrasında, bilincin bozulduğu sırada görülen ve sıklıkla amnezinin eşlik ettiği istem dışı stereotipik motor hareketlerdir. Semptomatolojik açıdan en sık görülen tipi oroalimenter (dudak emme, çiğneme, yalanma, yutkunma) otomatizmalardır. El otomatizmaları (parmaklarla para sayma elbise ya da çarşafı oynama, arama-yoklama, soyunma), göz kırpma, pedal çevirme, mimik otomatizmaları, iktal konuşma, iktal afazi, iktal kusma, seksüel ve genital otomatizmalar şeklinde olabilir (34).

Motor fenomenler: Tonik postür, asimetrik tonik ekstremite postürü (bir kol ekstansiyonda, diğer kol dirsekden fleksiyonda 'dört şekli' aldığı postür), distonik postür, burun silme yada burun karıştırma, iktal gülümseme, tükürme, versiyon (başın ve gözlerin istem dışı bir tarafa doğru zorlu dönmesi olup ve temporal ve frontal nöbetlerde epileptik odağın kontralateralini gösterir), versif olamayan baş ve göz hareketlerinin gibi motor bulgular görülebilir (32).

2.1.6.4. Jeneralize Tonik-Klonik Nöbetler

Jeneralize nöbetlerin klinik belirtileri ile her iki hemisferin eş zamanlı olarak etkilendiği ve EEG bulgularının eş zamanlı bilateral olduğu nöbetlerdir. Tüm nöbetlerin % 24'ünü oluşturur (25).

İdiopatik ve semptomatik olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. İdiopatik jeneralize epilepsilerde genetik yatkınlıktan başka bir etyolojik neden bulunamazken, semptomatik jeneralize epilepsilerde nöbetler bilinen bir patolojiye sekonder olarak ortaya çıkar ve EEG bulguları daha düzensiz, klinik belirtileri de daha atipiktir. Nöbetler çoğu zaman spontan olarak, bazen de hiperventilasyon ve fotik stimülasyonla aktive olmaktadır. Jeneralize tonik-klonik nöbetlerin (JTKN) klinik belirtileri; uyarıcı belirti ve bulgular, nöbetin hemen öncesindeki erken pretonik-klonik faz, tonik-klonik faz, nöbetin hemen sonrasındaki erken postiktal faz, postiktal iyileşme fazlarının görüldüğü beş evrede ortaya çıkar (26,35).

2.1.6.5. Absans Nöbetler

Bilinç kaybı ile birlikte motor aktivitenin durması hastanın hareketsiz olarak bir noktaya boş bakması ve etrafla ilişkinin kesilmesidir. Nöbet ani başlayıp ani bittiği için aura veya postiktal konfüzyon yaşanmaz. Bir gün içinde çok sayıda nöbet görülebilir. Nöbet sırasında EEG'de bilateral 2,5-4 Hz bilateral senkron diken-dalga deşarjları kaydedilir. Nöbetler sadece bilincin etkilendiği basit bir nöbet olabileceği gibi, bazen klonik, atonik, tonik, myoklonik komponentlerle beraber otomatizmalar ve otonomik bulgular eşlik edebilir (24,36).

Absanslar tipik veya atipik olabilirler. Tipik absanslar 10-20 saniye kadar sürer, bilinç kaybı tamdır, nöbetler aniden başlar ve biter. Gün içinde çok sayıda nöbet izlenebilir. Hiperventilasyon nöbetlerin hemen hepsini provoke eder ve hastaların %15'inde fotik uyarım sırasında tipik absans nöbetleri kaydedilir. Atipik

absanslar daha uzun sürer, postural tonus değişiklikleri daha sıktır, bilinç kaybı tam olmaz, başlangıç ve bitişi daha az belirgindir. Minor myoklonik, tonik, atonik, otonomik belirtiler ya da otomatizmalar bilinç kaybına eşlik edebilir. Genellikle semptomatik epilepsilerde görülür ve nörolojik anormallik eşlik eder. Tipik absans nöbetlerden farklı olarak hiperventilasyon ve fotik stimülasyon ile tetiklenmezler (24,36).

2.1.6.6. Myoklonik Nöbetler

İstemsiz, hızlı, kısa süreli ani başlayan aritmik kas kontraksiyonları ile karakterizedir. En sık uyanma sonrasında olabileceği gibi günün diğer saatlerinde de görülebilir. Uykusuzluk en sık provake edici faktördür. Bazı olgularda fotosensivite görülebilir. Periokuler veya fasyal kaslarda belli belirsiz atmalar, ekstremitelerde düşmeye neden olabilecek şiddette kasılmalar oluşabilir. Epilepsi dışı nedenlerle de görülebileceğinden epileptik myoklonusun ayırt edilmesi önemlidir (37).

2.1.6.7. Tonik Nöbetler

Nadir olarak görülen nöbetlerdir. Çocukluk çağında daha sık olmakla birlikte her yaşta görülebilir. Yaygın olarak kas tonusunun arttığı, klonik hareketlerin izlenmediği tonik kasılmanın görüldüğü nöbetlerdir (24,36).

2.1.6.8. Atonik Nöbetler

Özellikle erken çocukluk döneminde görülür. Kısa süren bilinç kaybı ve kas tonusunda azalma ile karakterize olup, hastanın aniden yere düşmesine neden olur (36).

2.1.7. Epilepsi Sendromları

Temporal Lob Epilepsisi; Daha çok çocukluk ve genç erişkinlik çağında başlayan ILAE'nin yeni sınıflama önerisine göre fokal, farkındalığın korunduğu ya da farkındalığın kaybolduğu motor veya motor olmayan fenomenlerle karakterize nöbetlerdir (24). Hastaların %90'ında auralar görülür. Otonomik ya da psikişik semptomlarla veya ikisi birlikte, koku alma ve işitsel illüzyon veya halüsinasyon gibi belli duyuusal fenomenler gözlense de en yaygın duyu giderek artan epigastrik rahatsızlık hissidir. En sık görülen patoloji hipokampal sklerozdur (38). EEG'de

anterior temporal bölgede belirgin unilateral veya bilateral diken aktivitesi gözlenir. Hastaların çoğunda aile öyküsü ve febril konvulziyon öyküsü mevcuttur (39).

Frontal Lob Nöbetleri; Temporal epilepsilerden sonra en sık görülen fokal nöbetlerdir. Nöbetler sıklıkla kısa sürelidir. Aura belirsiz ya da yoktur. Sıklıkla postiktal konfüzyon eşlik etmez. Genellikle nokturnal ortaya çıkar ve sık tekrar edip hızlı jeneralize olurlar. Tonik ve postural belirgin motor bulgular, ekstremitelerde aşırı hareketlilik, atma pedal çevirme, kalça döndürme gibi kompleks otomatizmalar, nöbet sırasında sıklıkla düşme ve sık status epileptikus atakları gibi özellikler sergiler (40).

Pariyetal Lob Nöbetleri; Fokal, kompleks parsiyel (farkındalığın kaybolduğu fokal nöbet) sekonder jeneralize nöbetlerle karakterizedir. Parietal loba özgü somatosensoryal, vertijinöz, görsel halüsinasyon, lisan bozuklukları gibi auralar görülebilir. Nöbetlerin çoğu fokal olarak kalır ve duyusal bulgular gözlenir. Nöbetler en çok anterior pariyetal tiptedir ve postsantral girusu tutar, komşu yapıların da ilerleyici olarak tutulmasıyla 'Jaksonian' nöbete ilerler (41).

Oksipital Lob Nöbetleri; Karakteristik özelliği pozitif ve negatif görsel fenomenlerdir. Parlak ve renkli ışıklar olarak tanımlanan halüsinasyonlar pozitif fenomenler, amaroz, skotomlar ve hemianopsi ise negatif fenomenlerdir. Gözlerin tonik deviasyonu en sık görülen motor bulgudur. Baş deviasyonu, göz kırpma ve nistagmoid göz hareketleri ortaya çıkabilir (42).

Juvenil Myoklonik Nöbetler; Ergenlik yaşlarında başlayan tek taraflı yada bilateral tekrarlayan, aritmik, düzensiz myoklonik atımlarla tanımlanır. Karakteristik belirtisi uykudan uyandıktan hemen sonra olur ve uykusuzlukla tetiklenebilir. İnteriktal ve iktal EEG'de hızlı, jeneralize, düzensiz, diken-dalga ve çoklu diken dalgalar görülür. Hastaların %80-95'inde JTKN görülebilir. Absans nöbetler sık olmasa da nöbetlere eklenebilir. Bilinç kaybı gözlenmez. Hastaların yaklaşık yarısında aile öyküsü pozitifdir (43).

Tablo 2.5. Elektroklinik sendromlar ve diğer epilepsiler (ILAE 2010)

Başlangıç yaşına göre sıralanmış elektroklinik sendromlar; Yenidoğan dönemi İyi huylu yenidoğan epilepsisi Erken myoklonikensefolopati Ohtahara sendromu
Süt çocukluğu yer değiştiren fokal nöbetli epilepsisi West sendromu Süt çocuğunun myoklonik epilepsisi İyi huylu süt çocukluğu epilepsisi Dravet sendromu İlerleyici olmayan hastalardaki myoklonik ensefolopati
Çocukluk çağı Febril nöbet artı Panayiotopoulos sendromu Myoklonik atonik nöbetli epilepsi Çocukluk çağının iyi huylu santrotemporal dikenli epilepsisi Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi Myoklonik absanslı epilepsi Lennox-Gastaut sendromu Uykuda sürekli diken dalgalı epileptik ensefalopati Landau-kleffner sendromu Çocukluk çağı absans epilepsisi

Tablo 2.6. Elektroklinik sendromlar ve diğer epilepsiler- devamı (ILAE 2010)

Ergenlik çağı-erişkinlik Juvenil absans epilepsi Juvenil myoklonik epilepsi Sadece jeneralize tonik-klonik nöbetle olan epilepsi Progresif myoklonik nöbetler İşitsel özellikleri olan otozomal dominant epilepsi Diğer ailevi temporal lob epilepsileri
Yaşla ilişkisi daha az olan Değişken odaklı ailesel fokal epilepsiler Refleks epilepsiler
Karakteristik özellik kümeleri Hipokampal sklerozlu mezyal temporal lob epilepsisi Rasmussen sendromu Hipotalamik hemartomlu jelastik nöbetler Hemikonvulziyon-hemipleji-epilepsi
Yapısal metabolik nedenlere bağlı epilepsiler Kortikal gelişim anormallikleri Nörokutanöz sendromlar (tuberoskleroz, sturge-weber,vb.) Tümör, enfeksiyon, travma, perinatal hasarlanma, inme ve diğerleri
Nedeni bilinmeyen epilepsiler
Epilepsinin bir türü olarak kabul edilmeyen epileptik nöbetler Yenidoğanın iyi huylu nöbetleri Febril nöbetler

2.1.8. SUDEP (Sudden Unexpected Death In Epilepsy Patients – Epilepsi Hastalarında Ani Beklenmedik Ölüm)

SUDEP olasılıkla en sık görülen doğrudan epilepsi ile ilişkili ölüm nedenidir. Epilepsili hastalarda, ani, beklenmeyen, şahitli ya da şahitsiz, travmatik ve suda boğulmayla ilişkili olmayan nöbetlerle birlikte ya da nöbet olmaksızın ortaya çıkan, epilepsili bireyde ölümün anatomik ya da toksikolojik neden ile açıklanamayan durum olarak tanımlanır. Epilepsili genç bireylerde SUDEP riski 24-28 kat artma göstermektedir(4,43,44). Epilepside tüm ölümlerin %2.7-17'sini oluşturmaktadır

(45). SUDEP tansından önce kardiyak iskemi, pulmoner emboli, serebrovasküler hastalık gibi ölümün diğer nedenleri dışlanmalıdır. Kesin, olası, muhtemel SUDEP olarak sınıflandırılmaktadır (43).

Kesin SUDEP; hastada epilepsinin varlığı, ani ölüme status epileptikus neden olmamalı, ölüm beklenmedik bir şekilde olmalı, otopsi dahil olmak üzere ölümün nedeni açıklanmamalıdır.

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

Muhtemel SUDEP; epilepsinin varlığı, ölümün ani, beklenilmeyen bir şekilde olması ancak ölümün alternatif bir açıklamasının olmasıdır (4,44,45). Jenaralize tonik-klonik nöbet varlığı ve sıklığı, nokturnal nöbetler, IQ <70 olması, erken başlangıçlı epilepsi, epilepsinin uzun süresi, politerapi, demans, serebrovasküler hastalığın varlığı, astım, erkek cinsiyet, semptomatik etyoloji ve alkol kullanımı, otonomik disfonksiyon, solunumun beyin sapı kontrolündeki seratonerjik bozulma SUDEP için risk faktörleridir (5). Vakaların çoğu yüz üstü bulunmaktadır. SUDEP'deki muhtemel mekanizmalar; kardiyak aritmi, santral hipoventilasyon, apne, solunum yetmezliği, nöbet sırasındaki yoğun sempatik deşarj olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte altta yatan mekanizmalar net anlaşılamadığı için beklenmeyen ani ölümü engellemek için rasyonel yaklaşım risk faktörlerini önlemeye yönelik olmalıdır (46).

2.1.9. Epilepsi Tedavisi

Epilepsi multifaktöryel ve heterojen bir hastalık olup bir spektrum olarak düşünülmelidir. Antiepileptik tedaviye cevap verme olasılığı yüksek olan yeni tanı almış hastalardan, dirençli epileptik hastalara kadar sürekli devam edebilen bir hastalıktır. İlaç tedavisi, cerrahi uygulamalar veya ketojenik diyet tedavi seçeneklerini oluşturur. Tedavinin amacı, nöronal eksitasyonu azaltmak ya da inhibisyonu artırmak veya her ikisini birden sağlamaktır. Bu yapılırken seçilecek ajanın vücuda en az zarar veren ve nöbet gelişimini en iyi engelleyen ajan olması önemlidir. Nöbetlerin tekrarlaması kişileri hem kendi yaşamlarında hem de

toplumsal boyutta etkileyebilmektedir öte yandan ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir (47,48).

Komplike olmayan ilk nöbette, bilinç kaybının olmadığı, yaralanma riski olmayan hafif nöbetlerde tedavi başlanmayabilir. İlk nöbette antiepileptik tedavi başlanması için, hastada nörolojik defisit ve EEG’de patolojik bir bulgu olması, hasta veya yakınlarının nöbet geçirme riskini göze almak istememesi, nöroradyolojik görüntülemelerde patolojik lezyon varlığı gerekmektedir. Başlangıç tedavisi olarak monoterapi seçilmelidir. Yeterli doza çıkıldığı halde monoterapinin işe yaramadığı durumlarda ilaç değişimi denenir. Buna rağmen nöbetsizlik sağlanamazsa kombine tedavi (politerapi) denenir. İlaç seçiminde hastanın kişisel özellikleri, nöbet tipi, altta yatan nörolojik anormallikler, EEG bulguları ve epilepsi sendromu, komorbid durumlar ve ilaç etkileşimleri dikkate alınmalıdır. İdeal bir anti-epileptik ilacın birçok nöbet türüne etkiyebilmesi, emilim ve dağılımı hızlı, ilaç etkileşimi az, tolerans gelişimi düşük ve yarılanma ömrü uzun olmalıdır. Özellikle son dönemlerde antiepileptik ilaçlara ek olarak epilepsi cerrahisi, vagal sinir stimülasyonu, nörostimülasyon, hücre transplantasyonları ve genetik çalışmalarla önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (47).

Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları şu şekilde sıralanabilir;

1. GABA-A reseptörleri üzerinden etki ile klor kanallarının açılması ve artmış hiperpolarizasyon. Cl⁻ iyonlarının hücre içine geçişi membran istirahat potansiyelini daha da negatifleştirerek depolarizasyonu zorlaştırır (Fenobarbital, benzodiazepin, topiramet).

2. T-tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanallarında akımı azaltarak talamusta ve serebral korteks arasındaki elektriksel potansiyellerin ritmik salınımlarının düzenlenmesi (Etosüksimid).

3. Epileptik nöbet sırasında aktif olan eksitatör aminoasitlerden glutamat ve aspartat salınımının baskılanması ve NMDA reseptörlerinin aracılık ettiği sinaptik uyarının baskılanması (Topiramet, Lamotrijin).

4. Sodyum kanallarından sodyum geçişini engellenmesi (karbamazepin, fenitoin, lamotrigin, valproat, okskarbazepin).

5. GABA transaminaz baskılanması (Vigabatrin inhibitör nörotransmitter olan GABA eşdeğeridir ve aynı zamanda yıkımını sağlayan GABA transaminaz enzimini geri dönüşümsüz olarak baskılamaktadır) (49).

Tablo 2.7. Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları

İlaçlar	Etki Mekanizması
Benzodiazepinler	Na kanal blokajı ve GABA artışı
Karbamazepin	Na kanal blokajı
Etosüksimid	T tipi Ca kanal blokajı
Fenobarbital	NA kanal blokajı, GABA artışı, glutamat inhibisyonu
Valproat	Na kanal blokajı ve GABA artışı
Fenitoin	Na kanal blokajı, Ca kanal blokajı, GABA inhibisyonu ?
Gabapentin	L tip Ca kanal blokajı, GABA artışı
Lamotrijin	Na kanal blokajı, L tipi Ca kanal blokajı
Levetirasetam	SV2A 'ya spesifik olarak bağlanarak, Ca ²⁺ a bağlı presinaptik ekzositoz modülasyonu
Okskarbazepin	Na kanal blokajı, L-tipi Ca kanal blokajı
Pregabalin	Ca kanal blokajı, GABA analogu
Tiagabin	GABA artışı
Topiramet	Na kanal blokajı, L tipi Ca kanal blokajı
Vigabatrin	GABA artışı
Zonisamid	Na kanal blokajı, T tipi Ca kanal blokajı
Lakozamid	Na kanalı yavaş inaktivasyonunu artırarak
Rufinamid	Na kanalı inaktivasyonunu uzatır
Stripentol	GABA artışı
Perampenal	AMPA antagonisti
Brivaresetam	Levetirasetam ile benzer etki (15-30 kat daha etkili)
Primidon	Deoksi-barbitürik asit türevi
Felbemat	Na kanal blokajı, GABA artışı, glutamat inhibisyonu

Tablo 2.8. Antiepileptik İlaçların Etkili Oldukları Nöbet Tipleri

Antiepileptik İlaç	Etkili Olduğu Nöbet Tipi
Benzodiazepinler	Geniş Spektrum
Etosüksimid	Absans
Felbamat	Geniş Spektrum
Fenitoin	Fokal, Jeneralize Tonik- Klonik
Fenobarbital	Fokal, Jeneralize Tonik- Klonik
Gabapentin	Fokal, Jeneralize Tonik- Klonik
Karbamazepin	Fokal, Jeneralize Tonik- Klonik
Lakozamid	Fokal
Lamotrijin	Fokal, Jeneralize Tonik- Klonik, Absans
Levetirasetam	Fokal, Jeneralize Tonik- Klonik, Miyoklonik
Okskarbazepin	Fokal, Jeneralize Tonik- Klonik
Tiagabin	Fokal
Topiramet	Geniş Spektrum
Valproat	Geniş Spektrum
Vigabatrin	Fokal, Epileptik Spazm
Zonisamid	Fokal, Jeneralize Tonik- Klonik, Miyoklonik
Rufinamid	Fokal
Stiripentol	Dravet sendromu, sekonder jeneralize nöbetler
Perampenal	Fokal, Jeneralize Tonik- Klonik
Pregabalin	Fokal, sekonder jeneralize nöbetler
Primidon	Fokal, Jeneralize Tonik- Klonik
Brivarasetam	Fokal

2.1.9.1. Levetirasetam

Levetirasetam, 1999 yılından itibaren erişkin hastalarda fokal başlangıçlı, myoklonik, primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerin kombine tedavisinde kullanılmaktadır. 2004 yılında 4 yaşından büyük, 2012 yılında da 1 aydan itibaren çocuklarda görülen fokal nöbetlerin kombine tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır (50).

2006 yılında da fokal başlangıçlı nöbetlerde monoterapi olarak kullanıma girmiştir (51). Pirasetamın etil analogunun S-enantiomeri olup levetirasetamın etki

mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Levetirasetamın etki mekanizması diğer antiepileptik ilaçlardan farklıdır, diğer AEİ gibi Na⁺ veya Ca⁺ ile etki etmemektedir. Etki mekanizması tam aydınlatılamamakla birlikte, özellikle MSS'de nörotransmitter salınımında görev yapan sinaptik vezikül proteini SV2A'ya spesifik olarak bağlandığı ve bu proteinin presinaptik düzeyde Ca²⁺ bağımlı ekzositoz işlevini modüle ettiği öne sürülmüştür. Sindirim yolundan emilimi tama yakındır, plazma tepe konsantrasyonuna 1-2 saatte ulaşır ve düşük oranda (%10'dan az) plazma proteinlerine bağlanır (51). Alınan miktarın %66-76'sı değişmeden idrarla atılır ve geri kalanı aktif olmayan metabolitlere dönüşür. Metabolizması CYP450 enzimlerinden bağımsızdır ve eliminasyon yarılanma ömrü 5-6 saat, yaşlılarda 10-11 saat civarındadır. Böbrek yetersizliğinde yarılanma ömrü uzar. Kararlı durum plazma konsantrasyonuna, günde üç kez kullanıldığında, 2 gün içinde ulaşmaktadır. Eliminasyonun CYP450 sistemi üzerinden olmaması ve bu sistemle ilgili ilaç etkileşiminin olmaması olumlu kinetik özelliğidir. Levetirasetam plazma konsantrasyonu ile nöbet kontrolü arasında bağlantı gösterilememiştir (51,52).

Levetirasetamın geniş bir antiepileptik spektrumuna sahiptir. Fokal ve sekonder jeneralize nöbetleri, primer jeneralize tonik-klonik nöbetleri ve myoklonik nöbetleri olan erişkin ve çocuk epilepsi olgularında monoterapi ve politerapide kullanılabilir. Antiepileptik özelliğinin yanında epileptogenez üzerine de etkisi olduğu bilinmektedir; nöroprotektif etkisinden dolayı da posttravmatik epilepsilerin tedavisinde tercih edilmektedir. Erişkinlerde günlük ortalama doz 2000 mg'dır ve ilaç dozu 3000 mg/güne kadar artırılabilir. Optimal terapötik serum düzeyi 12-46 µg/ml'dir. Hastanede yatan ve ağız yoluyla levetirasetam alamayan hastalar için hazırlanmış 100 mg/ml LEV içeren solüsyon ve IV verilebilen enjektabl preparatları bulunmaktadır. IV. LEV status epileptikus tedavisinde de kullanılmaktadır (47,53).

Levetirasetam iyi tolere edilen bir ilaç olarak kabul edilse de tedavi dozunda alındığında çeşitli yan etkiler görülebilmektedir. Yorgunluk hissi, uyuklama, motor koordinasyon bozukluğu ve sinirlilik, ajitasyon ve saldırgan davranış gibi SSS' ye ait yan etkiler daha sık görülebilir ve tedaviye başladıktan 4 hafta içinde ortaya çıkabilir. Kalp, karaciğer ve sindirim sistemine ait ciddi bir yan etkisi yoktur. Ayrıca hastalar nazofarenjit, baş ağrısı, kazalara bağlı yaralanma, kusma, iştahsızlık, öksürük,

konuşma bozukluğu, sersemlik, konsantrasyon sorunları, kuvvetsizlik, halsizlik, unutkanlık, uyku süresinde artma, uyku süresinde kısalma, rüya görmede artma, duygusal kayıtsızlık, distoni, rijidite, hipokinezi, akinezi, hiperkinezi, tremor, akatizi, epileptik nöbet, parestezi, artmış salivasyon, azalmış salivasyon, ağız kuruluğu, bulantı, ishal, kabızlık, enürezis, poliüri, polidipsi, baş dönmesi, döküntü, kilo kaybı, kilo alımı gibi daha az görülen yan etkiler açısından takip edilmelidir. FDA tarafından gebelik kategorisi C olarak belirlenmiştir (54).

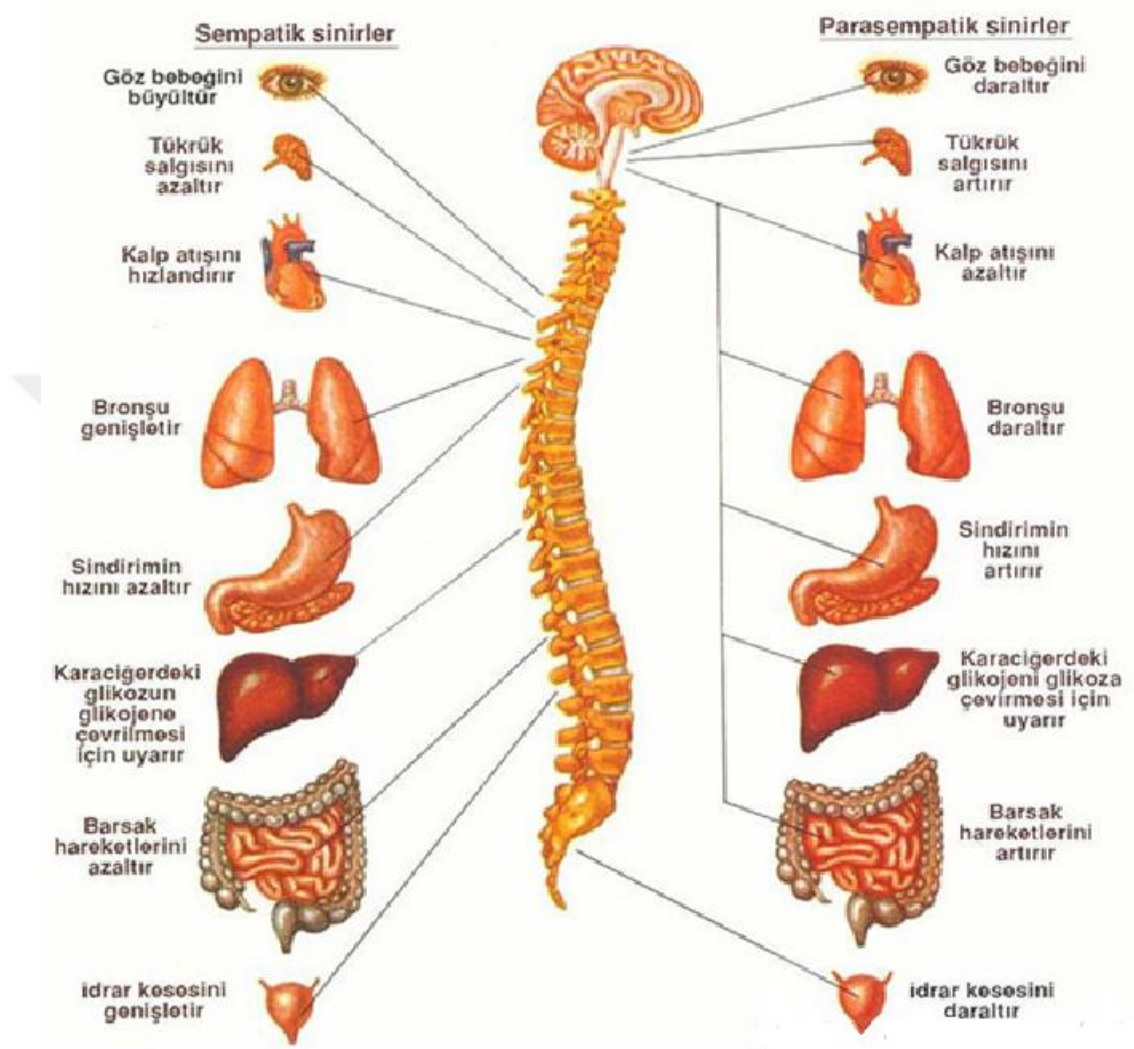
2.2. Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sistemi (OSS), sinir sisteminin istem dışı çalışan ve efektör organların fonksiyonlarını düzenleyen önemli bir parçasını oluşturur. Kan basıncı, vücut ısısı, terleme, idrar çıkarma, salgı bezleri, genitoüriner sistem, dolaşım sistemi, sindirim sistemi düzenlenmesi gibi hedef dokuların kontrolünü sağlar. Otonom sinir sisteminin en çok dikkat çeken özelliklerinden biri ise visseral fonksiyonları hızlı ve şiddetli bir şekilde değiştirebilmesidir. Örneğin 3-5 saniye içinde kalp atım hızını normalin 2 katına çıkarabilir ve 10 ile 15 saniye içinde arteryel basıncı iki kat artırabilir veya tersine arteryel basıncı 4 ile 5 saniye içinde bayılmaya sebep olacak kadar düşürebilir (55). OSS merkezi sinir sisteminden çıkış yerine, periferik ganglionların dağılımına, iç organlar üzerine olan fizyolojik etkileri arasındaki farklılıklara ve farmakolojik ajanlara verdikleri yanıtlara göre sempatik (torakolomber) ve parasempatik (kraniosakral) olmak üzere iki ayrı bölüme ayrılır. Bu iki ayrı yapının etkileri çoğu kez birbirine zıttır. Her iki bölümde de visseral afferent ve efferent lifler bulunmaktadır. Bununla birlikte her iki sistemle bağlantılı enterik sinir sistemi bulunur ve gastrointestinal sisteme ait organların duvarlarında yer alır. Omurilikte otonom refleks aktivitesi, otonom regülasyonda ve homeostaziste önemli bir yer oluşturur ve beyin sapı ve hipotalamus gibi supraspinal merkezler tarafından kontrol edilir. Otonomik aktivitenin santral kontrolünde yer alan yapılar frontal korteks, limbik sistem (hipokampus, amigdala ve olfaktor korteks) beyin sapı ve hipotalamustur. Frontal korteks mesane ve barsak fonksiyonlarının istemli kontrolünde rol oynarken limbik sistem duygusal ve dürtüsel davranışlardan sorumludur. Hipotalamus ise duygusal davranışlar, beden ısısı, beslenme ve salgı fonksiyonlarından sorumludur (56).

Parasempatik sinir sisteminde nöromediatör asetilkolindir ve primer olarak kolinerjik fonksiyonlara sahiptir. Sempatik sistemde nöromediator nörepinefrindir. Parasempatik sinir sisteminin preganglionik nöronları beyin sapında 3, 7, 9 ve 10. kranial sinirlerin nükleusları ile medulla spinalisin S2-S4 segmentlerinden başlar. Beyin sapında yer alan parasempatik preganglioner nöron gövdeleri başlıca beş parasempatik nükleusu oluşturur. Bu nükleuslar Edinger-Westphal, lakrimal, superior salivatuvar, inferior salivatuvar ve vagusun dorsal nükleusudur. Edinger-Westphal nükleusundan başlayan preganglionik lifler 3. kranial sinir içinde silier gangliyona, lakrimal nükleustan ve superior salivatuvar nükleustan başlayan preganglionik lifler 7. kranial sinir içerisinde sırasıyla sfenopalatin ve submandibuler gangliyona, inferior salivatuvar nükleustan başlayan preganglionik lifler ise 9. kranial sinir içerisinde otik gangliyona giderler. Parasempatik liflerin %75'i vagus içinde yer alır. Vagusun dorsal nükleusundan başlayan preganglionik lifler kalp, akciğer, özefagus, mide, ince barsak, kolonun üst yarısı, karaciğer, safra kesesi, pankreas ve üreterlerin üst bölümünün innervasyonunu sağlarlar. Sakral preganglionik lifler inen kolon, rektum, mesane, üreterlerin alt kısmı ve dış genital organların parasempatik innervasyonunu sağlar (57).

Sempatik sinir sistemi, spinal kordun T1-L2 segmentleri arasında intermediolateral yerleşimli preganglionik nöronlardan başlar. Sempatik preganglionik nöronların büyük bir bölümü spinal sinirin radiks anteriorları içinde ramus communicans albus (myelinli lifler) ile paravertebral gangliyona gelir ve burada postganglionik liflerle sinaps yapar. Paravertebral ganglionlar; servikal bölgede 3, torasik bölgede 12, lomber bölgede 4 ya da 5, pelvik bölgede 4 ya da 5, koksigeal bölgede 1 adet olup sempatik zinciri oluştururlar. Paravertebral gangliyondan çıkan postganglionik lifler ramus communicans griseous (myelinsiz lifler) yoluyla spinal sinire geri dönüp ve spinal sinirin dalları boyunca damar duvarlarındaki düz kaslara, ter bezlerine, piloerektor kaslara ulaşırlar. Spinal sinirdeki liflerin %8'i sempatik liflerden oluşur. Bazı preganglionik nöronlar ise paravertebral gangliyonda sinaps yapmadan splenik sinirler aracılığı ile prevertebral (abdominal) ganglionlara ulaşır. Çöliak gangliyon, süperior ve inferior mezenterik gangliyon ve erkeklerde spermatik, kadınlarda overian ganglionlar prevertebral (abdominal) ganglionlar olup abdomina aorta ve ana dalları etrafında yerleşirler. Bu

gangliyonlardan çıkan postganglionik lifler aort çevresinde aşağı doğru ilerleyerek aortik, hipogastrik, pelvik ve iliak plexusları oluşturmaktadırlar (56–58).



Şekil 2.1. Sempatik Ve Parasempatik Sinir Sisteminin Vücuttaki Organlar Üzerine Etkisi

Otonomik fonksiyon bozukluğu yönünden araştırılacak olan hasta öykü ve fizik muayene ile ayrıntılı olarak değerlendirilmeli ve öykü alınırken ortostatik baş dönmelerinin varlığı, derecesi, tetikleyici nedenler, eşlik eden belirtiler (çarpıntı, bulantı, anksiyete hali, solukluk), cilt renk değişiklikleri ve soğukluk, terleme bozuklukları, ağız kuruluğu, göz kuruluğu, gastroparezi bulguları (anoreksi, şişkinlik hissi, bulantı), nokturnal diare, inatçı konstipasyon, mesane disfonksiyonu (sık idrar yapma, mesanenin tam boşalmaması, idrarı başlatmakta zorluk), cinsel işlev

bozukluğu (libido kaybı, ereksiyon ve ejakulasyon bozukluğu), pupillomotor bozukluk (pupilin karanlığa uyumunun bozulması) yönünden detaylı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede kan basıncı, kalp hızı, terleme, alopesi ve hipertrikoz gibi trofik değişiklikler, pupil çapının ışığa ve akomodasyona yanıtı gibi uyarıcı bulgulara dikkat edilmelidir (57,59).

2.2.1. Otonomik Fonksiyonlar Üzerinde İlaç Tedavisinin Etkileri

Antiepileptik ilaçlar otonomik fonksiyonları değiştirebilirler. Epilepsinin kendisine ek olarak antiepileptik ilaçların da özellikle karbamazepinin (KMZ), kardiovasküler sistemin otonomik kontrolünü değiştirebildiği ileri sürülmüştür. Ancak otonomik fonksiyonlar üzerinde antiepileptik ilaçların etkilerinden epilepsinin kendi başına olan etkisini ayırt etmek güçtür (60). Antikolinergik özelliklere sahip KMZ ve fenitoin gibi bazı antiepileptiklerin aşırı dozları fatal kardiyak aritmilere neden olabilir. Fenitoinin uzun süreli kullanımında, otonomik nöropati ile ilişkili olarak duysal ve periferik nöropati ve cinsel işlev bozukluğu yapabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (61). Topiramet ve zonisamid vücut ısısını tehlikeli seviyelere yükselterek, hipohidroze sebep olabilir. KMZ'nin ani kesilmesi uykuda sempatik aktiviteyi artırabilir (6).

2.2.2. Otonomik Fonksiyonlar Üzerinde Nöbetlerin Etkileri

Fokal ve jeneralize epilepsiler iktal, postiktal ve interiktal periyot süresince otonomik fonksiyonları değiştirirler. Otonomik fonksiyonlardaki değişim sempatik, parasempatik ve adrenal medullar sistemin etkilenmesi ile ortaya çıkabilir. Otonomik değişiklikler fokal nöbetlerin en yaygın belirtisidir fakat tanınmayabilir. Nöbetler kalp hızı ve kan basıncını artırarak, SSS'yi aktive ederler. Bununla birlikte fokal bir nöbet süresince parasempatik aktivasyon ya da sempatik inhibisyon da oluşabilir (62). Nöbetlerin OSS'yi etkilemesi sonucu ile kalp hızı ve kalp ritminde değişiklikler, kan basıncı, solunum ritmi ve paterni, pupil çapı, vasomotor aktivite, gastrointestinal motilite, sfinkter tonusu ve glandüler sekresyonlarda değişiklikler oluşabilmektedir. İnsanlarda ve hayvanlarda limbik, hipotalamik ve beyin sapı alanlarının elektriksel stimülasyonu benzer otonomik değişiklikler oluşturmaktadır. Özellikle amigdalının stimülasyonunun kardiovasküler otonomik düzenleyici sistemde değişikliklere neden olduğu bilinmektedir (63). Nöbetlerin otonomik

etkilerinin limbik alanlardan hipotalamik alanlara geçen stimulator etkiden oluştuğu düşünülmektedir (64).

Sonuç olarak kortikal limbik yapılara yayılan ya da bu alanlardan gelişen spontan nöbetler otonomik fonksiyonları etkileyebilirler. Nöbetler inhibitör motor, emosyonel ya da otonomik fonksiyon alanlarından geliştiği zaman bu sistemlerin postiktal hiperaktivitesi oluşabilir (65). İnteriktal dönemde ise epileptik deşarjlarla, minimal elektrografik nöbet aktivitesinin varlığında bile OSS'yi etkilenebilmektedir (66).

2.3. Kalp Hızı Değişkenliği

Kardiyak otonomik fonksiyonları belirlemede pek çok test kullanılabilir. Solunum, ortostatik değişim ve valsava manevrasına kan basıncı cevabı, el sıkma, mental aritmetik ve soğuk-basınç testine kan basıncı cevabı, kalp hızı değişkenliğini (KHD) değerlendirmek için kullanılan klasik testlerdendir (67).

Kalp atışlarında, R dalgaları arasındaki süre birbirine eşit değildir ve ortalama kalp hızı dalgalanmalar göstermektedir. KHD bu dalgalanmayı tanımlamak için kullanılır. Yani hem R-R interval değişkenliğine hem de anlık kalp hızındaki değişime KHD denir (68). Sağlıklı bireylerde kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli değişmesi normal fizyolojik bir olaydır. Fiziksel egzersizlere, mental strese, solunuma, metabolik değişikliklere bağlı olarak kalp hızında değişiklikler olabilmektedir. Kalp hızındaki bu dalgalanmalar solunum, termoregülasyon, barorefleks mekanizmalar, renin-angiotensin sistemi, sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki karmaşık ilişkiler sonucunda meydana gelir (69).

KHD, parasempatik ve sempatik sistemin kalp hızı üzerine olan etkilerini gösteren otonomik bir testtir (70). Normal sinüs ritmindeki sağlıklı kişilerde, kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli olarak değişmesi beklenen bir özelliktir. Kardiyak otomatisite, sinüs nodundaki pacemaker hücrelerin intrinsek aktivitesi ile ilişkili ise de daha çok otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır. Parasempatik (ya da vagal) sistem uyarılması kalp hızını yavaşlatırken, sempatik sistem uyarılması kalbi hızını artırmaktadır (71,72). Vagal sinirlerden asetilkolin salınımı sonucu parasempatik etki ortaya çıkar. Böylece muskarinik asetilkolin reseptörleri hücre

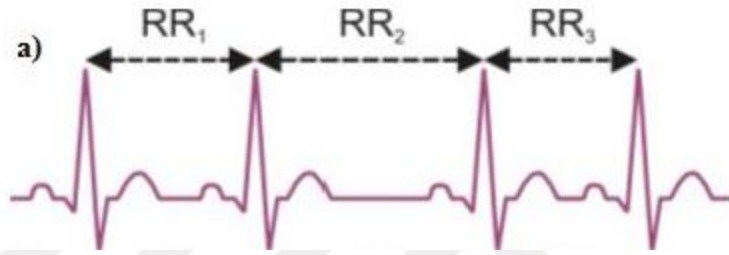
membranında potasyum iletimini arttırlar. Sempatik etki ise epinefrin ve norepinefrin aracılığı ile olur. Beta adrenerjik reseptörlerin uyarımı ile membran proteinleri c-AMP aracılı fosforile olur ve kalsiyum kanalları açılır. Vagal ve sempatik aktivite birbiriyle etkileşerek denge halinde bulunurlar. Dinlenme koşullarında vagal tonus daha belirgin olup sinus nodu asetilkolinesterazdan zengin olduğu için vagal uyarıların etkisi kısadır. Parasempatik sistem, sempatik aktiviteye cevap olarak norepinefrin salınımını azaltıp, adrenerjik uyarıya yanıtı zayıflatarak sempatik sisteme üstünlük sağlar. Artmış sempatik tonus, birçok durumda artmış mortalite ile birlikte. Kalp hızı esas olarak, sinoatriyal nod otomatik hücrelerinin intrinsik ateşleme hızı ve otonomik sinir sistemi olmak üzere iki faktörden etkilenir. Parasempatik tonus artışının ise kalbi koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir (73,74). Her iki sistemin farklı sirkadyen ritmi olmasından kaynaklı kalp hızı değişkenliğinin vagal indeksleri gece, sempatik indeksleri ise gündüz yükselmektedir. Bu durum kısa frekanslı KHD'nin (0, 1 Hz) kardiyak sempatik uyarı çıkış hızının yanında, çok sayıda nöral refleks, kardiyak adrenerjik reseptör duyarlılığı, postsinaptik işaret transdüksiyonu ve elektrokimyasal eşleşmeyi de kapsayan çeşitli faktörlere bağlıdır (72).

2.3.1. Kalp Hızı Değişkenliği Ölçümü

KHD'nin ölçülmesi R-R intervalleri analizi ile yapılır. Ölçümlerde ticari elektrokardiyografi (EKG) cihazları, elektromyografi cihazları ya da bilgisayar temelli yüksek rezolüsyonlu EKG sistemleri kullanılabilir. Yakın zamanlarda geliştirilen programlar ile EKG cihazı yerine parmaktan kaydedilen nabız sinyalleri ile ölçüm yapılabilir (74). Bu testlerin otonomik fonksiyon bozukluğunun belirlenmesinde değeri kanıtlanmış olup kliniklerde yaygın olarak kullanılmaktadır (60,65,67,74–77).

KHD'nin sıklıkla ölçümü iki yöntemle yapılmaktadır. Bunlardan birincisi zaman bazında (Time Domain) yapılan ölçümlerdir. Bu yöntem 24 saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki intervallerin analiz edilmesi esasına dayanır (69). İkinci yöntem ise frekans bazında yapılan ölçümlerdir. Bu yöntem kalp hızı sinyallerini frekanslarına ve yoğunluklarına göre ayırır. Bu ayırım için "Fourier" analizi veya otoregresif analiz kullanılır (78). KHD ölçümünde ilk basamak, yüzey

EKG'sinde ölçülen ardışık R dalgalarının analizidir. Sinoatriyal uyarıyı esas yansıtan P dalgaları olmasına rağmen, EKG'de R dalgalarını saptamak daha kolay olduğu için KHD analizinde R dalgaları kullanılmaktadır. R-R aralıklarını belirlemede birçok metod geliştirilmiştir. R dalgaları kullanıldığından anormal vuruların (erken vuru vb) ve artefakların kayıttan temizlenmesi gereklidir. Eğer kaydedilen R dalgalarının %85 ve fazlası normal R dalgası ise ölçüm değerlendirilebilir (79). Holterdeki veri işleme programında oluşturulan normal-normal R aralıkları, bilgisayarla KHD ölçümünde temel alınır. Kayıtların geçerli olabilmesi için kalp hızını etkileyen faktörler, kayıt süresi boyunca sabit olmalıdır (69,73,74,78).



Şekil 2.2. R-R intervali

Zamana dayalı spektral analiz: 24 saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki intervallerin analizi esasına dayanır. Sinoatriyal noddan çıkan ardışık iki normal vuru arasındaki intervaller normal-normal (NN) değerlendirilir. Bu yöntemde atımlar arası interval ve komşu sikluslerin uzunluklarının kıyaslanması temeline dayanır. Bu ölçümler sonucu elde edilen indeksler;

SDNN (standart deviation of NN): 24 saatlik kayıttaki tüm normal R-R intervallerinin standart deviasyonunu gösterir. Bu indeks tüm değişken kaynaklara (solunum, baroreseptör gibi) duyarlıdır (80).

SDANN (standart deviation of the average NN interval): 24 saatlik kayıttaki 5'er dakikalık periyodlar ile tüm gün kaydedilen kalp hızı arasındaki farkı gösterir (67).

SDNNIDX (standart deviation of NN index): 24 saatlik EKG kayıtlarındaki tüm 5'er dakikalık segmentlerin normal R-R intervallerinin standart deviasyonlarının ortalamasını gösterir (67,80).

PNN50: 24 saatlik EKG kayıtlarındaki 50 ms'den büyük ardışık R-R intervalleri farkının yüzdesidir (80).

RMSSD (square root of the mean squared differences of successive NN intervals): 24 saatlik EKG kayıtlarındaki ardışık R-R intervallerinin kareleri toplamının ortalamasının kareköküdür. R-MSSD ve PNN50 enspesifik olanları olup genelde parasempatik aktiviteyi gösterirler (67,80).

Frekansa dayalı spektral analiz: Frekans bağımlı parametreler, 1996 yılında yayınlanan KHD kılavuzunda önerilen standardizasyona göre 5 dakikalık kayıtlardan ölçümler yapılmalıdır. Bu yöntemle kalp hızı sinyalleri, frekans ve yoğunluklarına göre ayrılır. Güç spektrumu (Power spectrum) kalp hızı sinyalini komponentlerine ayırıp, onları power olarak isimlendirilen relatif yoğunluklar altında toplar (68). Sinyallerin spektral analizinin asıl avantajı, sıklığa özgü titreşimleri araştırma imkanıdır. Bu yöntemle değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişiklikler hakkında bilgi edinilebilir (69).

Frekans tabanlı ölçümler 4 frekans bandından oluşur;

1.Toplam Güç (TP, Total power): Sempatik aktivite öncelikli katkıda bulunmak üzere tüm otonomik aktiviteyi yansıtır.

2. Düşük frekanslı güç (LF, Low Frequency Power): Frekans bandı 0, 04-0,15 Hz'dir. Hem sempatik hem parasempatik etkiyi yansıtır. Genel olarak sempatik aktivitenin güçlü bir göstergesidir. Efferent sempatik aktivitedeki değişiklik ile termoregulatuar sistem, periferel vazo motor aktivite ve renin-anjiyotensin aldosteron sistemindeki değişiklikleri yansıtır.

3. Yüksek frekanslı güç (HF, High Frequency Power): Frekans bandı 0, 15-0,4 Hz'dir. Bu ölçüm parasempatik (vagal) aktiviteyi yansıtır. Aynı zamanda solunum bandı olarak bilinir.

4. Çok düşük frekanslı güç (VLF, Very Low Frequency Power): Frekans bandı 0,04 Hz'den düşüktür. Kısa dönem analizlerde fazla öneme sahip değildir çünkü bulunduğu bant anlamsız gürültü sinyalini yansıtır .

5. Ultra düşük frekanslı güç (ULF, Ultra Low Frequency Power): Frekans bandı 0, 003 Hz'den düşüktür.

6. LF/HF (Low Frequency/High Frequency): Düşük ve yüksek frekans bantları arasındaki orandır. Sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki dengeyi gösterir (70,81).

VLF, LF ve HF power komponentlerinin ölçümü genellikle power'ın mutlak değeri olarak (ms²) yapılır. LF ve HF aynı zamanda normalize ünit (n. ü.) olarak da ölçülür. Normalize ünit değerleri, total power'dan VLF komponenti çıkarıldıktan sonra elde edilen değere her bir power komponentinin oranlaması ile elde edilir. (power komponenti / (total power-VLF)x100). Normalizasyon; total power'daki değişikliklerin LF ve HF komponentler üzerindeki etkilerini minimize etmeye yarar (68,74,81).

LF ve HF total powerin ancak %5'ini oluşturmaktadır. Esas total gücün çoğunluğunu oluşturan ve sempatik aktivite ile ilgili olan ULF ve VLF bantlarıdır, ancak fizyolojik karşılığı bilinmediği için klinik kullanımları kısıtlıdır (70). Efferent vagal aktivite HF komponentine majör katkı sağlar. LF'nin yorumu biraz tartışmalıdır. Eğer n. ü. olarak ifade edilirse sempatik modülasyonun kantitatif belirleyicisi olduğu kabul edilmektedir. Bazı yazarlar ise LF bandının hem sempatik hem de parasempatik aktivite ile modüle edildiğini iddia etmiştir. Çalışmalarda genellikle LF/HF oranı kullanılır. LF/HF oranı sempato-vagal dengenin ölçütü olarak değerlendirilir (14, 72). Düşük LF/HF oranı artmış vagal aktivasyonu, azalmış HF bandı ise düşük vagal aktiviteyi gösterir (14).

24 saatlik kayıtlarda sağlıklı bireylerde LF ve HF resiprokal dalgalanmaları olan sirkadyen bir patern gösterir. Gündüzleri LF geceleri ise HF yükselir. Sağlıklı bireylerde LF; 90 derece tilt testi ile, ayakta durma, mental stres, orta derecede egzersiz, koroner arterlerin oklüzyonu, karotislerin oklüzyonu ile artar. HF ise respirasyon, yüze soğuk uygulanması ve rotasyonel stimulus ile artış gösterir (74).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Araştırma Haziran 2016- Haziran 2018 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim dalına başvuran, ILAE sınıflamasına göre epilepsi tanısı almış ve levetirasetam tedavisi alan 40 hastada yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 17.05.2016 tarih ve 2016-05/03 karar no ile onay alınmıştır. Bu çalışma T-727 no'lu proje ile Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Komisyon Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

3.1. Hasta Grupları

Araştırma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim dalına başvuran epilepsi hastalarında yapılmıştır. Çalışma öncesi çalışmaya alınacak tüm hastalar bilgilendirilerek yazılı onamları alındı.

Çalışmaya dahil olma kriterleri; çalışmaya katılmaya gönüllü olmak ve 18 yaşından büyük olmak şeklinde belirlendi.

Hasta gruplarının çalışmadan dışlama kriterleri:

- Otonom sinir sistemini etkileyecek hastalık (Diabet, romatoid artrit vb)
- Otonom sinir sistemini etkileyecek ilaç kullanımı (antikolinergik, antiaritmik, betabloker, vb)
- Atrial fibrilasyon ve tüm kardiyak aritmiler
- Ciddi renal, hepatik ve kardiyak yetmezlik
- Uygulanacak ölçekleri anlamaya ve yanıtlamaya engel olabilecek düzeyde bedensel ya da ruhsal rahatsızlığı olmak

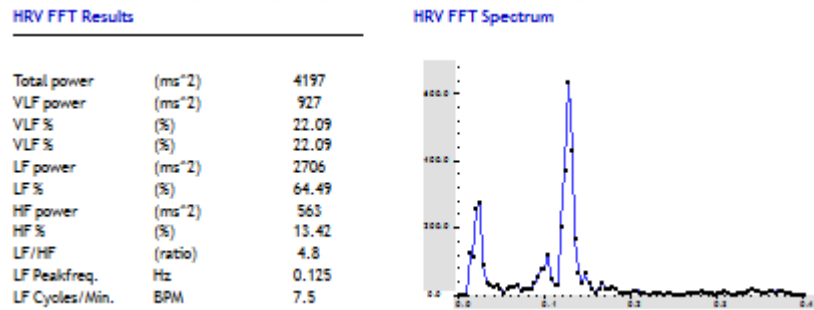
Çalışma iki gruba ayrıldı. Birinci grup epilepsi tanısı alan levetirasetam monoterapisi başlanan hastalar, ikinci grup epilepsi tanısı olan ve politerapide levetirasetam başlanan hastalar olarak belirlendi. Politerapi ve monoterapi alan hastalarda levetirasetam başlamadan önce KHD analizi yapılarak elde edilen veriler bazal değerler olarak alınmıştır. Aynı hasta gruplarında levetirasetam başlandıktan sonraki 3. ayda KHD analizi yapıp 1. ve 2. KHD parametleri karşılaştırılarak LEV'in KHD üzerine etkisi araştırılmıştır.

Hastaların epilepsi tiplendirmesi öykü ve elektroensefalografi bulgularına dayanarak ILAE 2017 sınıflamasına uygun şekilde yapıldı.

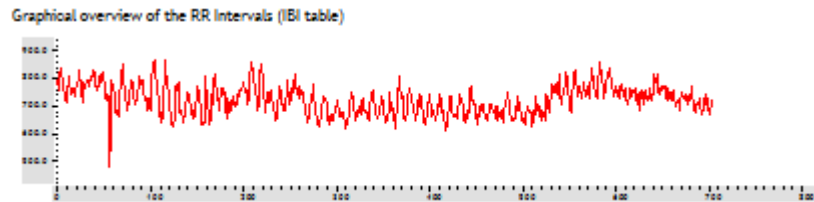
Bu çalışma da monoterapi grubunda 18 kadın 11 erkek, politerapi grubunda ise 5 kadın, 6 erkek hasta bulunmaktadır. Monoterapi grubunda 24 hasta jeneralize tonik-klonik nöbet, 2 hasta fokal nöbet, 1 hasta myoklonik nöbet, 1 hasta juvenil myoklonik epilepsi ve 1 hasta tonik nöbet tipine sahipti. Politerapi grubu ise 5 hasta jeneralize tonik-klonik epilepsi, 2 hasta juvenil myoklonik epilepsi, 2 hasta fokal başlangıçlı jeneralize epilepsi, 1 hasta myoklonik nöbet ve 1 hastada farkındalığın bozulduğu fokal nöbet tanısı alan epilepsi hastalarından oluştu.

3.2. Kalp Hızı Değişkenliği Analizi

Elektrofizyolojik kayıtlama için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Otonom Laboratuar' ında, 20 dakikalık dinlenme sonrasında Mind Media Marka Nexus 4 model nörobiyofizyolojik kayıt sistemi ile 10 dakikalık çekim yapılarak bakılmıştır. Alınan nabız sinyali bilgisayara gönderilip uygun program ile sinyal burada sayısallaştırıldı ve hesaplanan sinyal değerlerinden R-R interval takogramı denilen grafik elde edildi (Şekli 3.1, Şekil 3.2).



Şekil 3.1. HRV spektrumu



Şekil 3.2. R-R interval takogramı

3.3. İstatistiksel Analiz

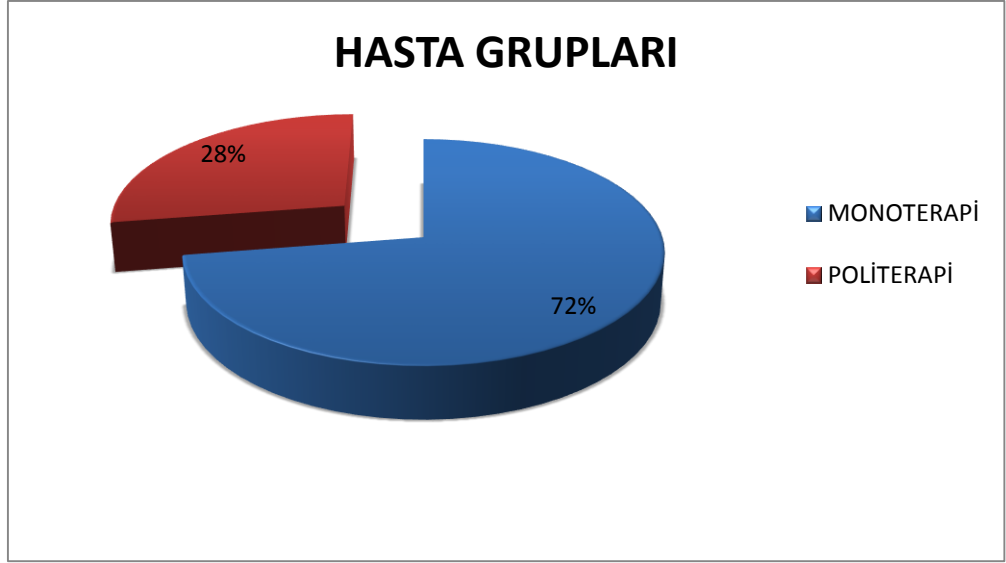
Çalışmamızın verileri SPSS (Ver: 22. 0) programına yüklenerek değerlendirildi. Verilerin parametrik test varsayımlarını yerine getirip getirmediği Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-Kare testi, normal dağılıma uyan verilerin değerlendirilmesinde Student-t testi, normal dağılıma uymayan verilerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerin değerlendirilmesinde tekrarlayan ölçümde ANOVA testi kullanıldı. Verilerimiz ortalama \pm Standart sapma, ortanca (çeyrekler arası aralık), denek sayısı ve % şeklinde belirtildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 40 hastanın yaşları minimum 18, maksimum 84 olup, hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grupta monoterapi olarak LEV kullanan 29 hasta, ikinci grupta ise politerapide LEV kullanan 11 hasta bulunmaktadır. Çalışmada monoterapi grubundaki bireylerin yaşları (ortalama \pm standart sapma) $39,62 \pm 19$, politerapi grubundaki bireylerin yaşları $30,45 \pm 12,34$ idi. Monoterapi grubundaki bireylerin 18'i (%62,1) kadın, 11'i (%39,9) erkek, politerapi grubundaki bireylerin ise 8'i (%72,7) kadın, 3'ü (%27,3) erkektir. Cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık anlamsız bulunmuştur ($p= 0,528$, $p>0,05$).

Tablo 4.1. Politerapi Tedavi Grubundaki Hastaların Kullandıkları Antiepileptik İlaçlar ve Dozları

Hasta No	Tedavi
1	Valproat 1000 mg/gün, lamotrijin 200 mg/gün, levetirasetam 1000 mg/gün
2	Valproat 1000 mg/gün, levetirasetam 1000 mg/gün
3	Valproat 1000 mg/gün, levetirasetam 1000 mg/gün
4	Valproat 750 mg/gün, levetirasetam 1000 mg/gün
5	Lakozamid 100 mg/gün, levetirasetam 1000 mg/gün
6	Valproat 1500 mg/gün, levetirasetam 1000 mg/gün
7	Okskarbazepin 1500 mg/gün, levetirasetam 1000 mg/gün
8	Valproat 1500 mg/gün, karbamazepin 1200 mg/gün, levetirasetam 1000 mg/gün
9	Valproat 1000 mg/gün, levetirasetam 1000 mg/gün
10	Karbamazepin 1200 mg/gün, levetirasetam 1000 mg/gün
11	Valproat 1500 mg/gün, karbamazepin 1200 mg/gün, levetirasetam 1000 mg/gün



Grafik 4.1. Hasta Grupları Dağılımı

Monoterapi ve politerapi grubunda özgeçmiş ve soygeçmiş durumu karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Tedavi Grupları ile Özgeçmiş ve Soygeçmiş Arasındaki İlişki

	MONOTERAPİ n=29(%72,5)	POLİTERAPİ n=11(%27,5)	Toplam n=40(%100)
ÖZGEÇMİŞ (p=0,729*)			
Özellik yok	20(%69,0)	8(%72,7)	28(%70,0)
Febril Konvülsiyon	3(%10,3)	2 (%18,1)	5(%12,5)
Serebrovaskuler Hastalık	1(%3,4)	1(9,1)	2(%5,0)
Hipotiroidi	1(%3,4)	0(%0)	1(%2,5)
Hipertansiyon	3(%10,3)	0(%0)	3(%7,5)
Mental Retardasyon	1(%3,4)	0(%0)	1(%2,5)
SOYGEÇMİŞ (p=0,114*)			
Epilepsi var	1(%3,4)	2(%18,2)	3(%7,5)
Epilepsi yok	28 (%98,6)	9(%81,8)	37(%92,5)

* p>0,05

Monoterapi ve politerapi gruplarında medeni durum, gelir durumu ve eğitim durumları karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Tedavi grupları nöbet sıklığı açısından karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo.4.3. Tedavi Grupları ile Nöbet Sıklığı Arasındaki İlişki

NÖBET SIKLIĞI*	MONOTERAPİ n=29	POLİTERAPİ n=11	Toplam n=40
Seyrek	14(%48,3)	4(%36,4)	18(%45,0)
Sık	8(%27,6)	7(%63,6)	15(%37,5)
Günlük	1(%3,4)	0(%0,0)	1(%2,5)
Yeni başlangıç	6(%20,7)	0(%0,0)	6(%15,0)

$$*X^2=5,67$$

$$P=0,129$$

$$p>0,05$$

Epilepsi süresi yönünden tedavi grupları karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunsa da politerapi grubundaki bireylerin epilepsi süresi daha uzundur (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Tedavi Grupları ile Epilepsi Süresi Arasındaki İlişki

Tedavi Grupları	n	Ortanca	Çeyrekler arası aralık
MONOTERAPİ	29	3,00	0-6,5
POLİTERAPİ	11	4,00	3-10

$$p=0,060; p>0,05$$

Monoterapi ve politerapi grubunda nöbet tipleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur. Monoterapi grubundaki bireylerin büyük bir kısmında nöbetler JTKN tipinde iken, politerapi grubundaki bireylerin büyük bir kısmında nöbetler JTKN ve JME tipinde olduğu izlenmiştir. Ancak, istatistiksel anlamlılığın hangi nöbet tiplerinden kaynaklandığına ilişkin ileri istatistiksel test yapılamamıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tedavi Grupları ile Nöbet Tipleri Arasındaki İlişki

NÖBET TİPİ *	MONOTERAPİ n=29	POLİTERAPİ n=11	TOPLAM n=40
JTKN	25(%86,2)	4(%36,4)	29(%72,5)
FOKAL	2(%6,9)	0(%0,0)	2(%5,0)
JME	0(%0,0)	3(%27,3)	3(7,5)
KPN	0(%0,0)	1(%9,1)	1(%2,5)
SJTKN	0(%0,0)	2(%18,2)	2(%5,0)
MYOKLONİK	1(%3,4)	1(%9,1)	2(%5,0)
TONİK	1(%3,4)	0(%0,0)	1(%2,5)

$$*X^2=20.19 \quad P=0,003 \quad p<0,05$$

(JTKN; jeneralize tonik-klonik nöbetler, JME; juvenil myoklonik nöbet, KPN; kompleks parsiyel nöbetler 2017 ILAE sınıflaması önerisi ile farkındalığın etkilendiği fokal nöbetler, SJTKN; sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler= Fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik hale gelen 2017 ILAE sınıflamasına göre).

Her iki tedavi grupları EEG anormallikleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamsız bulunmuştur (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tedavi Grupları ile EEG Anormallikleri Arasındaki İlişki

EEG* (p=0,100)	MONOTERAPİ n=29	POLİTERAPİ n=11	TOPLAM n =40
Normal	18(%62,1)	3(%27,3)	21(%52,5)
Fokal	5(%17,2)	2(%18,2)	7(%17,5)
Jeneralize	6(%20,7)	5(%45,5)	11(%27,5)
Yavaş	0(%0,0)	1(%9,1)	1(%2,5)

$$* X^2=6,25 \quad P=0,100 \quad p>0,05$$

Monoterapi grubundaki bireylerin %79,3'ünde beyin MRG bulguları normaldi. Politerapi grubunda normal beyin MRG bulgularına sahip hasta oranı %45,5 iken bu grupta hastaların %27,3'ünde MTS ve %27,3'ünde fokal anormallik (sekel ensefalomalazik alan vb.) mevcuttu (Tablo 4.7, Grafik 4.2).

Tablo 4.7. Tedavi Grupları ile MRG Anormallikleri Arasındaki İlişki

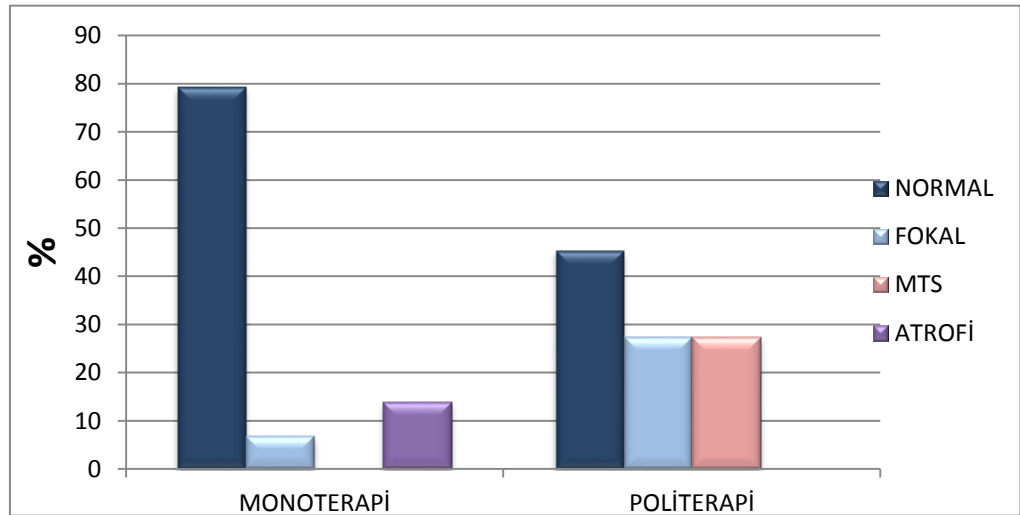
MRG*	MONOTERAPİ n=29	POLİTERAPİ n=11	Toplam n=40
Normal	23(%79,3)	5(%45,5)	28(%70,0)
MTS	0(%0,0)	3(%27,3)	3(%7,5)
Fokal	2(%6,9)	3(%27,3)	5(%12,5)
Atrofi	4(13,8)	0(0,0)	4(%10,0)

* $\chi^2=13,38$

P=0,004

p<0,05

(MTS; Meziyal temporal skleroz)



Grafik 4.2. Tedavi Grupları İle Beyin MRG Anormallikleri Arasındaki İlişki

Tüm hastaların LEV tedavisine başlamadan önce ve tedavinin 3. ayındaki TP, VLF, LF, HF, LF/HF değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamsız bulunmuştur (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Tüm Hastaların LEV Tedavisine Başlamadan Önce ve Tedavinin 3. Ayındaki TP, VLF, LF, HF, LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması

Tedavi Grupları	Ortanca	Çeyrekler Arası Aralık	p
TP-1	1552,00	851,00-3908,50	0,316
TP-2	2174,00	1005,00-6389,00	
VLF-1	430,50	197,50-635,50	0,454
VLF-2	580,00	190,00-1257,00	
LF-1	871,50	384,50-2352,00	0,256
LF-2	1112,00	323,00-2919,00	
HF-1	347,50	173,50-1096,00	0,633
HF-2	582,00	277,00-1779,00	
LF/HF-1	2,00	0,95-3,45	0,181
LF/HF-2	1,90	1,2-2,6	

(1; LEV tedavisine başlamadan önce bakılan KHD parametreleri, 2; LEV tedavisinin 3. ayında bakılan KHD parametreleri)

Monoterapi ve politerapi grubunda LEV tedavisine başlamadan önce ölçülen TP, VLF, LF, HF, LF/HF değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamsız bulunmuştur (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Monoterapi ve Politerapi Gruplarında LEV Tedavisine Başlamadan Önceki TP, VLF, LF, HF, LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması

		n	Ortanca	Çeyrekler arası aralık	p
TP	MONOTERAPİ	29	1606,00	847,00–3562,00	0,765
	POLİTERAPİ	11	1498,00	1384,00-4691,00	
VLF	MONOTERAPİ	29	467,00	198,00–825,00	0,402
	POLİTERAPİ	11	348,00	161,00-561,00	
LF	MONOTERAPİ	29	753,00	370,00-2466,00	0,369
	POLİTERAPİ	11	1041,00	624,00-1474,00	
HF	MONOTERAPİ	29	394,00	178,00-1020	0,929
	POLİTERAPİ	11	298,00	160,00-1354,00	
LF/HF	MONOTERAPİ	29	1,90	0,90-3,20	0,385
	POLİTERAPİ	11	2,50	1,10-4,50	

Monoterapi ve politerapi grubunda LEV tedavisine başladıktan 3 ay sonra ölçülen TP, VLF, LF, HF, LF/HF değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamsız bulunmuştur (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Monoterapi ve Politerapi Gruplarında LEV Tedavisinin 3. Ayında Ölçülen TP, VLF, LF, HF, LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması

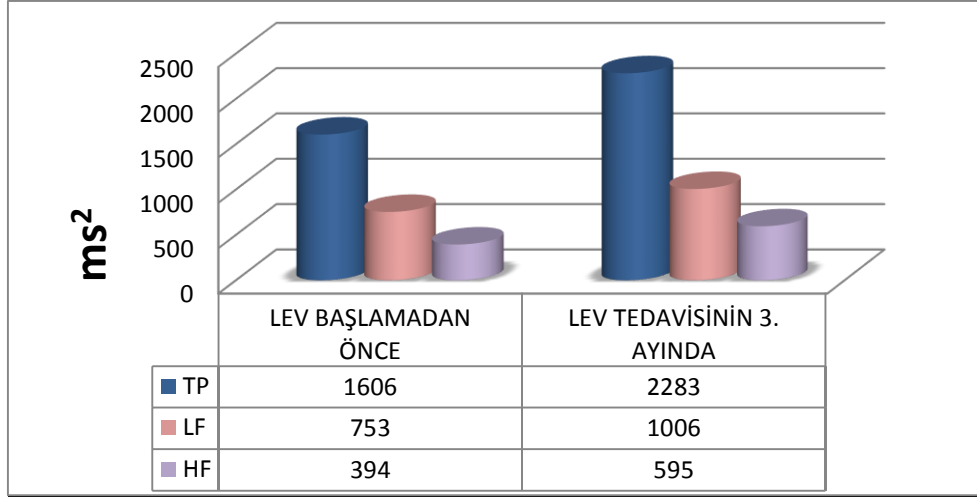
		n	Ortanca	Çeyrekler arası aralık	p
TP	MONOTERAPİ	29	2283,00	1088,00-6565,00	0,656
	POLİTERAPİ	11	1954,00	677,00-6070,00	
VLF	MONOTERAPİ	29	694,00	271,00-1292,50	0,363
	POLİTERAPİ	11	471,00	149,00-927,00	
LF	MONOTERAPİ	29	1006,50	332,00-2813,00	0,939
	POLİTERAPİ	11	1112,00	313,00-2999,00	
HF	MONOTERAPİ	29	595,00	347,50-1870,00	0,414
	POLİTERAPİ	11	483,00	152,00-1281,00	
LF/HF	MONOTERAPİ	29	1,70	1,20-2,55	0,914
	POLİTERAPİ	11	1,70	1,30-3,10	

Monoterapi grubunda LEV tedavisi başlamadan önce ve tedavinin 3. ayında ölçülen TP, VLF, LF, HF, LF/HF değerlerinin karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamsız bulunmuştur (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Monoterapi Grubunda LEV Tedavisi Başlamadan Önce ve Tedavinin 3. Ayında Ölçülen TP, VLF, LF, HF, LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması

MONOTERAPİ	Ortanca	Çeyrekler arası aralık	p
TP- 1	1606,00	847,00-3562,00	0,546
TP-2	2283,00	1088,00-6565,00	
VLF-1	467,00	198,00-825,00	0,657
VLF-2	694,00	271,00-1292,50	
LF-1	753,00	370,00-2466,00	0,432
LF-2	1006,50	332,00-2813,00	
HF-1	394,00	178,00-1020,00	0,795
HF-2	595,00	347,50-1870,50	
LF/HF-1	1,90	0,90-3,20	0,433
LF/HF-2	1,70	1,20-2,55	

(1; LEV tedavisine başlamadan önce bakılan KHD parametreleri, 2; LEV tedavisinin 3. ayında bakılan KHD parametreleri)



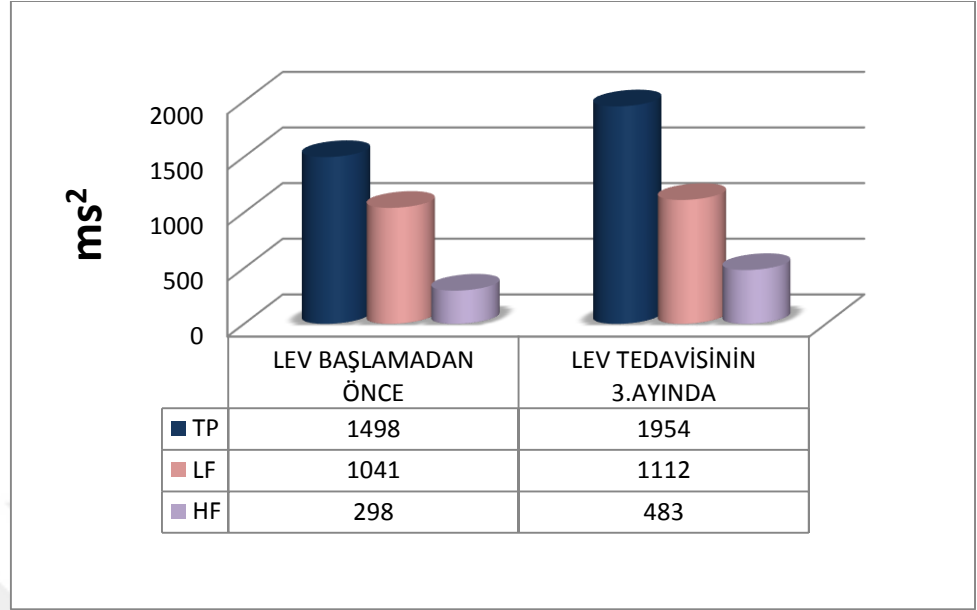
Grafik 4.3. Monoterapi Grubunda LEV Tedavisi Başlamadan Önce Ve Tedavinin 3. Ayında Ölçülen TP, LF, HF, Değerlerinin Karşılaştırılması

Politerapi grubunda LEV tedavisi başlamadan önce ve tedavinin 3. ayında ölçülen TP, VLF, LF, HF, LF/HF değerlerinin karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamsız bulunmuştur (Tablo 4.12).

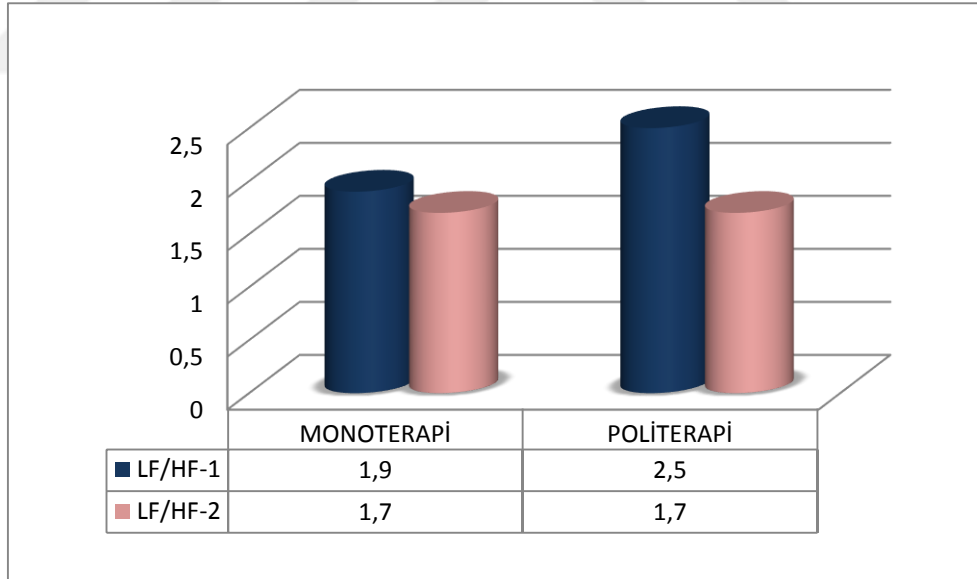
Tablo 4.12. Politerapi Grubunda LEV Tedavisi Başlamadan Önce ve Tedavinin 3. Ayında Ölçülen TP, VLF, LF, HF, LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması

POLİTERAPİ	Ortanca	Çeyrekler arası aralık	p
TP-1	1498,00	1384,00-4691,00	0,281
TP-2	1954,00	677,00-6070,00	
VLF-1	348,00	161,00-561,00	0,194
VLF-2	471,00	149,00-927,00	
LF-1	1041,00	624,00-1474,00	0,427
LF-2	1112,00	313,00-2999,00	
HF-1	298,00	160,00-1354,00	0,506
HF-2	483,00	152,00-1281,00	
LF/HF-1	2,50	1,10-4,50	0,294
LF/HF-2	1,70	1,30-3,10	

(1; LEV tedavisine başlamadan önce bakılan KHD parametreleri, 2; LEV tedavisinin 3. ayında bakılan KHD parametreleri)



Grafik 4.4. Politerapi Grubunda LEV Tedavisi Başlamadan Önce ve Tedavinin 3. Ayında Ölçülen TP, LF, HF, Değerlerinin Karşılaştırılması



Grafik 4.5. Tedavi Gruplarında LEV Tedavisi Başlamadan Ve Tedavinin 3.Ayında Ölçülen LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması

(1; LEV tedavisine başlamadan önce bakılan KHD parametreleri, 2; LEV tedavisinin 3. ayında bakılan KHD parametreleri)

TARTIŞMA

Epilepsi hastaları genel popülasyona göre daha yüksek ölüm riskine sahiptir. Epilepsili genç bireylerde SUDEP riski 24-28 kat artma göstermektedir (44). Ölümün bilinen nedenleri arasında status epileptikus, kazalar, boğulma, intihar ve pnömoni gibi epileptik nöbetlerin komplikasyonları sayılabilir. Epilepside ani beklenmedik ölümler (SUDEP) epilepsiye bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (3). SUDEP jeneralize tonik-klonik nöbet sonrası uzamış postiktal faz, nöbet sonrası gelişen respiratuar disfonksiyon, arosal bozukluk, postiktal jeneralize EEG süpresyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır (82). Mevcut kanıtlar ile kardiyak aritmiler, solunumun beyin sapı kontrolündeki bozulma, otonomik disfonksiyon SUDEP'deki ana mekanizmaları oluşturmaktadır. Hayvan modelleri SUDEP' in patofizyolojisinde nörotransmitterlerin, özellikle de serotonin ve adenosinin rolünü olduğunu düşündürmektedir (83). MORTEMUS çalışmasında, epilepsi ünitesinde takipli hastalarda 11 SUDEP vakası kaydedilmiştir. Hastaların tamamı jeneralize tonik-klonik nöbete sahip olup, bu hastaların çoğunda ölümden önceki gün iki veya daha fazla jeneralize tonik-klonik nöbet görmüşlerdir. Bu hastaların çoğunda postiktal kısa süreli takipne ve taşikardiyi izleyen bradikardi ve kardiyak asistoli ile kendini gösteren kardiyorespiratuar yetmezlik geliştiği gözlemlenmiştir (82). Fare modelleri artmış kalp hızı değişkenliği, vagal hipertoni ve santral hipoventilasyonun SUDEP'de ilgili mekanizmalar olabileceğini ortaya koymuştur (83,84). Postiktal sempatik ve parasempatik sistem arasındaki dengesizlik ve beyin sapının otonomik regülasyonun bozulması SUDEP riskini artırdığı düşünülmektedir (3). SUDEP için epilepsi süresi uzun olması, kötü nöbet kontrolü ve anti-epileptik tedavinin politerapi olması risk faktörleridir. AEİ' lar, interiktal dönemde QT intervalini uzatarak SUDEP riskini artırabilir ve böylelikle postiktal dönemde ölümcül kardiyak aritmeye ve SUDEP'e neden olabilir. Bu risk politerapide daha da artar (85).

Epilepsili hastalarda kalp hızı, kan basıncı ve diğer otonomik fonksiyonlardaki iktal değişiklikler yapılan çalışmalarda ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. En sık görülen kardiyak bozukluk taşikardidir. Bununla birlikte senkop ya da kardiyak sinüs arrestine neden olabilen iktal bradikardinin görüldüğü çok sayıda vaka bulunmaktadır. Delamont ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 10 epilepsi hastasında kardiyak parasempatik aktivite araştırılmış olup

fokal başlangıçlı bilateral tonik-klonik nöbet görülen hastalarda, nöbet sırasında kardiyak parasempatik aktivitenin arttığı nöbet sonrası normale döndüğü görmüşlerdir. Farkındalığın bozulduğu fokal nöbetleri olan hastalarda nöbet öncesi ve sonrasında kardiyak parasempatik aktivitede değişiklik görmemişlerdir (86).

Fokal ve jeneralize tonik-klonik nöbetler iktal, postiktal ve interiktal dönemde kalp hızı ve ritmi, kan basıncı, solunum hızı ve paterni, pupilla büyüklüğü, vazomotor ve sudomotor aktivite, gastrointestinal sistem motilitesi ve sfinkter tonusu ve glandüler sekresyon gibi çeşitli otonomik sinir sistemi değişiklikleri ile ilişkilidir. Nöbetler tipik olarak sempatik sinir aktivitesini aktive eder, kalp hızını ve kan basıncını artırır. Amigdala, anterior insula, anterior singulat korteks ve posterior orbitofrontal korteks gibi kortikal limbik bölgelerden başlayan ya da bu alanlara yayılan epileptik nöbetler, otonomik sinir sisteminin uyarılmasına ve sempatik ve parasempatik sinir sisteminin regülasyonun bozulmasına neden olabilir. Çalışmalarda epilepsi hastalarının kardiyovasküler yanıtlarda gözlenen azalmanın, epilepsi ve interiktal epileptojenik deşarjlara veya antiepileptik ilaçlarla tedavisine bağlı olup olmadığı net olmamasına rağmen, antiepileptik ilaçlar ve interiktal dönem de otonomik ve kardiyovasküler bozukluğa neden olabileceğini göstermektedir (7).

Antiepileptik ilaçların birçok çalışmada kardiyovasküler regülasyonu değiştirdiği bildirilmiştir. Fenitoinin antiaritmik özelliği bilinen bir yan etkidir. Sıklıkla fenitoinin intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmasının kardiyak depresyona yol açarak hipotansiyon ve atrioventriküler bloğa yol açabileceği bilinmektedir (9). Bizim çalışmamızda bulgular levetirasetamin otonomik sinir sistemi üzerine etkisi olmadığını göstermiştir.

Isojarvi ve ark. yeni tanı almış ve herhangi bir antiepileptik tedavi almayan 37 epilepsi hastası ile uzun süredir tedavide karbamazepin, fenitoin ve valproat monoterapisi veya kombinasyon tedavisi alan 47 hastadan oluşan bir çalışma yapmışlardır. Bu hastalarda ve 50 sağlıklı kontrol grubunda normal solunum, derin solunum ve valsalva manevrasına ve HRV testlerine bakarak interiktal dönemde otonomik fonksiyonları araştırmışlardır. Yeni tanı almış ve herhangi bir antiepileptik tedavi almayan hasta grubu ile kontrol grubu arasında fark bulamamışlardır. Uzun süredir antiepileptik tedavi kullanan hastalarda sempatik ve parasempatik sistemde

disfonksiyon tespit etmişlerdir. Karbamazepin monoterapisi alan hastalar ve karbamazepin ile fenitoin ya da valproat kombinasyonu kullanan hastalarda azalmış HRV tespit etmişlerdir (87). Bizim çalışmamızda bulgular levetirasetamın kalp hızı değişkenliği üzerine olumsuz etkisi olmadığını göstermiştir.

Klinik çalışmalar, epilepsili hastalarda interiktal dönemde otonomik kardiovasküler regulasyonun değiştiğini göstermektedir fakat kardiovasküler cevaplarda gözlenen azalmanın epilepsi ve interiktal desarjlara ya da antiepileptiklerle tedaviye bağlı olup olmadığı konusu halen tartışmalıdır. Çalışmamızda hasta gruplarında levetirasetam başlamadan önce ve sonrasında HRV testi yapılmış olup için elde edilen veriler ilacın otonomik sinir sistemi üzerine etkisi olmadığını göstermiştir. Karbamazepinin kalp de iletisi sistemini deprese ettiğine dair çalışmalar mevcuttur. Terapötik dozlarda sıklıkla bradikardi görülürken, toksik dozda CBZ düzeylerinde tablo genellikle sinüs taşikardisi şeklindedir. Karbamazepin otonomik fonksiyonları değiştirebilir (9). Devinsky ve ark. tarafından yapılan çalışmada fokal nöbetleri olan ve tedavide karbamazepin kullanan hastalarda derin solunumda kalp hızı değişimi, valsalva manevrası, izometrik egzersiz testi yapmışlardır. Epilepsi hastalarında kan basıncı ve kalp hızındaki değişkenlik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında otonomik testler sırasında daha reaktif bulunmuş olup bu durum kısmen karbamazepin ile ilişkilendirmişlerdir. Stefani ve ark. larının yaptığı çalışmada bulgular bizim çalışmamızı desteklemektedir. Uyanıklık ve uykuda politerapi alan hastalarda tedavi alırken ve kesildikten sonra HRV testi yapılmış olup parametrelerde değişkenlik görmemişlerdir. Alt grup analizinde Na + kanal blokerlerinin, kardiyak fonksiyon üzerinde daha büyük bir etkisi olabileceği, ancak HRV üzerine benzer bir etki göstermediği sonucuna varmışlardır (88). Fakat Kennebacket ve ark. çalışmasında karbamazepin ve fenitoin tedavisi kesildikten sonra TP, VLF ve LF değerlerinde azalma gösterilmiştir (89). Persson ve ark. yeni tanı almış epilepsili 15 hastanın karbamazepin tedavisi başlangıcından 1 ay sonra bakılan LF/HF oranında değişiklik olmazken SDNN, TP, VLF, LF ve HF parametrelerini düşürdüğünü tespit etmişlerdir. Bu bulgular ile karbamazepinin hem parasempatik hem de sempatik fonksiyonları baskılayabildiğini göstermişlerdir (10). Levitirasetam ile yaptığımız çalışmada TP, VLF, LF, HF değerlerinde ve LF/HF oranında değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Fakat bu çalışmalarda ve bizim hasta

grubumuzda örneklem büyüklüğü küçük olduğu için veriler kısıtlıdır. Lotufo ve ark. nın yaptığı metanalizde 39 çalışma analiz edilmiştir. Epilepsi hastalarının HF değerlerinde kontrol grubuna göre düşme görürlerken, LF değerlerinde ise anlamlı bir değişiklik gözlememişlerdir. Fakat antiepileptik tedavi alan hastalarda LF değerlerinde düşme eğilimi saptamışlardır. Sonuç olarak bulgularla epilepsi hastalarında daha düşük HRV değerleri ve düşük vagal aktiviteyi doğrulamışlardır. Bu bulgular ile tedaviden önce epilepsi hastalarında kardiyak rahatsızlıkların (kardiyovasküler hastalıklar, aritmiler vb.) taranması gerekliliğini ve aynı zamanda hangi ilaçların otonom sinir sisteminde olumsuz değişikliklerle ilişkili olduğunu araştırmak için daha ileri çalışmalar yapılmasını gerekliliğini göstermişlerdir (6).

Refrakter temporal lob epilepsisi (TLE) ve insular lezyonlar ya da hasarlanma da SUDEP ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamıza alınan hastalarda insular korteks lezyonu bulunmazken politerapi grubunda 3 hastanın mesial temporal sklerozu bulunmaktadır. Saleh ve ark. yaptığı çalışmada 16 sağ ve 11 sol temporal lob epilepsi olan hastalarda preiktal ve iktal dönemde kalp hızlarını araştırmışlardır. Bu çalışmada kompleks parsiyal nöbetleri olup subdural elektrotlar kullanılarak yapılan EEG bulguları ile 11'i sol temporal, 16'sı sağ temporal lob epilepsisi tanısı konulan 27 hastada kalp hızları incelemişlerdir. Nöbetler sırasında, her iki grup da kalp hızında önemli bir artış gösterilmiş ancak preiktal taşikardi sadece sağ temporal epilepsi grubunda belirgin iken, sol temporal epilepsi grubunda kalp atım hızlarında anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır. Bu sonuçlar sempatik kardiyak kontrolün sağ hemisferik lateralizasyonu olduğunu desteklemektedir (90). İnsüler hasarın, otonom disfonksiyona ve akut inmede artmış mortaliteye neden olduğu bilinmektedir. Lacuey ve ark. SUDEP vakası görülen iki insular hasarı olan olguyu inceleyip, iktal ve interiktal dönemde otonomik testler yapmışlardır. Bu vakalar SUDEP 'in patogenezinde de insuların olası bir rol olduğunu düşündürmektedir. Refrakter epilepsisi olan hastalarda intrinsik insüler lezyonların veya edinilmiş insüler hasarın varlığı SUDEP için ek bir risk faktörü olabilir (84). Romigi ve ark. tarafından yeni tanı almış 14 TLE hastasında preiktal, iktal, interiktal, postiktal dönemde HRV testi yapılmış olup veriler yeni tanı konmuş ve tedavi edilmemiş epilepsili hastalarında temporal nöbetlere bağlı interiktal dönemde belirgin LF/HF oranında artışı ve sempatovagal dengesizliği doğrulamışlardır (65). Tomson ve ark.

yaptığı bir başka çalışmada epilepsili 42 hastada (21 juvenil miyoklonik epilepsi, 21 temporal lob epilepsisi) interiktal dönemde 24 saatlik kayıtlama yöntemi ile HRV testi bakılmıştır. Epilepsi hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında karbamazepin tedavisi alanlarda TP, LF parametrelerinde azalma görülürken valproat tedavisi alanlarda değişmemiş olduğunu göstermişlerdir (9). Bizim çalışmamızda hastaların büyük bir kısmı jeneralize tonik klonik nöbetleri olan epilepsi hastaları olup bulgular levetirasetamın tüm nöbet tiplerinde HRV üzerine etkisi olmadığını göstermiştir.

Ayrıca psikojenik non-epileptik nöbeti olan hastalar ile epileptik nöbetleri olan hastalarda otonomik bulguları göstermek için kalp hızı değişkenliği ölçümleri yapılan çalışmalar yapılmıştır. Jeppesen ve ark. yaptığı çalışmada epilepsi hastaları ile non-epileptik nöbetleri olan hasta grubunda kardiyak sempatik ve vagal indexi gösteren testler ile HRV ölçümü yapılmış ve her iki grup karşılaştırıldığında epileptik hastalarda sempatik index yüksek bulunurken HRV parametreleri arasında farklılık bulunmamış (91). Kruijs ve ark. yaptığı başka bir çalışmada psikojenik non-epileptik nöbeti olan hastalarda HRV ölçümleri yapılmış ve bulgular bu hastalarda ataklar sırasında artmış sempatik aktivitenin ön planda olduğunu ve bunun atak sırasında ve sonrasında parasempatik aktivitede bir artışın izlediğini göstermektedir. Bulguları emosyonel nöbetleri olan hastalarda da otonomik bozukluğun olabileceğini düşündürmüştür (92).

Ülkemizde Yıldız ve ark. tarafından yapılan çalışmada 37 epilepsi hastasında 24 saatlik EKG kayıtlama ile HRV ölçümü yapılmış ve bulguları 32 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırılmışlardır. Parasempatik aktiviteyi yansıtan HF değerlerinde belirgin bir azalma ve sempatik aktiviteyi gösteren LF ve sempotovagal dengeyi gösteren LF/HF oranında artış görmüşlerdir. Parasempatik ve sempatik sistemdeki bu bozulma neticesinde SUDEP gelişiminde rol alabileceği düşünülmüştür (93). Fakat bizim çalışmamızdaki bulgular levetirasetamın HRV parametrelerinin tümünü etkilemediği gösterilmiştir.

Antiepileptik ilaçların nöbet kontrolünü sağlayarak OSS üzerinde olumlu yönde katkılarının olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur. Lossius ve ark. nöbeti olmayan ve monoterapi alan 150 epilepsi hastasında zamana dayalı spektral analiz

yöntemi ile 24 saatlik EKG kayıtlama yaparak antiepileptik tedavi kullanırken ve tedavi kesildikten sonra KHD bakmışlardır. AED tedavi kesildikten sonra hem parasempatik hem de sempatik fonksiyonları gösteren parametrelerde artış olduğu gösterilmiştir (94). Biz çalışmamızda levetiresetam başlamadan önce ve tedavinin 3. ayında KHD değerlendirdik. Yine Hallioğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile AEİ ile nöbet kontrolünün, epilepsili hastalarında görülen kardiyak otonom fonksiyon bozukluklarını azalttığını göstermişlerdir (95). Ryvlin ve ark. yaptığı çalışmada etkin dozlarda antiepileptik tedavi alan hastalar ile kontrolsüz nöbeti olan hastalar ve plasebo grubu ile kıyaslandığında tedavi alan ve nöbetleri kontrol altında olan hastalarda yedi kattan fazla kesin veya muhtemel SUDEP insidansını azaltabileceğini göstermişlerdir (96).

Hem politerapide hem de monoterapide levetirasetam kullanan hastalarımızın her bir hastanın tedaviye başlamadan önce ve sonrasında KHD değerleri (TP, HF, LF, LF/HF) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Levetiresetam kullanımının politerapi ve monoterapideki otonomik etkilerini araştırmak için her iki grubu karşılaştırdık ve bulgularda istatistiksel olarak anlamlılık görmedik. Ekmekçi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada fokal epilepsi tanılı, levetirasetam kullanan 41 hasta 35 sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda kardiovasküler testler yapmışlardır. Hasta ve kontrol grubuna otonom sinir sistemi fonksiyonlarının değerlendirilmesi için R-R interval varyasyonu (RRIV), valsalva ve tilt testleri uygulanarak hem ilacın hem de epilepsinin otonomik sinir sistemi üzerine etkisi araştırılmıştır. Levetirasetam kullanan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalma olduğu gözlenmiştir. Ayağa kalkmaya postural kan basıncı değişikliğinin ölçümü sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir. Bizim bulgularımıza benzer şekilde hastalardaki RRIV, valsalva ve tilt testi bulguları ile kontrol grubu karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayağa kalkma ile postürel kan basıncı değişikliğinin sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık gözlenmemiştir (97).

Günümüzde epilepsi tedavisinde sıklıkla kullanılan yeni kuşak antiepileptik ilaçlardan biri olan levetirasetamın monoterapi ve politerapide kullanılmaya

başlanmasından sonra otonom fonksiyonlar üzerindeki etkileri ile ilgili literatürde az sayıda çalışma vardır.

Bizim sonuçlarımız, antiepileptik ilaç olarak levetirasetam tedavisinin sempatik ve parasempatik sinir sistemini yansıtan TP, HF, LF, LF/HF parametreleri üzerine etkisiz olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda ilaç başlamadan önce ve sonrasında HRV ölçümlerini karşılaştırdığımız için levetirasetamın OSS fonksiyonları üzerine etkisi olmadığını söyleyebiliriz. Ancak çalışmamız kısıtlı hasta grubu ile yapılabildiği ve özellikle politerapi grubunda hasta sayısı oldukça kısıtlı olduğu için levetirasetam tedavisinin OSS üzerine etkisini göstermek için örneklem büyüklüğünün daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Epilepsinin ve AEİ'lerin kardiyovasküler otonom düzenleme üzerine etkisini gösterebilmek epilepsilerde ölümün en önde gelen nedeni olan SUDEP mekanizmalarının anlaşılması ve önüne geçilmesi için önemlidir. Epileptik nöbetler otonom sinir sistemi uyarılmasına, sempatik ve parasempatik sinir sisteminin regülasyonun bozulmasına neden olabilir. Ayrıca antiepileptik ilaçlar da kardiyovasküler regülasyonu bozabilmekte ve otonom sinir sistemi üzerine olumsuz etki edebilmektedir (9). Elde edilen veriler epilepsi hastalarında kardiyak rahatsızlıkların (kardiyovasküler hastalıklar, aritmiler vb.) taranması gerekliliğini ve aynı zamanda hangi ilaçların otonom sinir sisteminde olumsuz değişikliklerle neden olabileceğini tespit edip uygun hasta gruplarında uygun tedavinin başlanması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Sonuçta epilepsili hastalarında ve özellikle çok yaygın kullanılan yan etki bakımından güvenli olarak değerlendirilen levetirasetamın otonomik kardiyovasküler sistem üzerine etkileri ve bununla ilişkili faktörler araştırılmalıdır. Daha fazla hasta sayısı ile yapılmış ve daha homojen hasta gruplarını içeren çalışmalara ihtiyacın olduğu da görülmektedir.

SONUÇLAR

Epileptik nöbetler ve antiepileptik ilaçlar otonom sinir sistemini etkileyebilmektedir. Antiepileptik ilaçlar ve epileptik nöbetlerin otonom sinir sistemi üzerine etkilerini gösterebilmek SUDEP mekanizmasının anlaşılması ve önüne geçilebilmesi için önemlidir. Monoterapi ve politerapide levitirasetamın otonomik fonksiyonlar üzerine etkilerinin araştırdığımız bu çalışmada şu sonuçlara ulaşılmıştır;

1. Çalışmamızda hasta gruplarını % 72'si monoterapi, %28'ini politerapi de levitirasetam alan hastalar oluşturdu.

2. Epilepsi süresi yönünden tedavi grupları karşılaştırıldığında farklılık anlamsız bulunmuştur fakat politerapi grubundaki bireylerin epilepsi süresi belirgin daha uzundu.

3. Monoterapi ve politerapi grubunda nöbet tipleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark anlamlı bulundu.

4. Monoterapi ve politerapi grubunda epilepsi süresi, EEG anormallikleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark anlamsız bulundu.

5. Monoterapi ve politerapi grubunda MRG Anormallikleri karşılaştırıldığında gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur. Monoterapi grubunda ki bireylerin %79,3'ü normal beyin MRG özelliğine sahipti. Politerapi grubunda normal beyin MRG bulgularına sahip hastalar %45,5 iken bu grupta hastaların %27,3'ü MTS ve %27,3'ünde fokal anormallik (sekel ensefalomalazik alan vb.) mevcuttu.

6. Tüm hastaların LEV tedavisine başlamadan önce ve tedavinin 3. ayındaki TP, VLF, LF, HF, LF/HF değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık bulunmadı.

7. Monoterapi ve politerapi grubunda LEV tedavisine başlamadan önceki TP, VLF, LF, HF, LF/HF değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık bulunmadı.

8. Monoterapi ve politerapi grubunda LEV tedavisine başladıktan 3 ay sonra ölçülen TP, VLF, LF, HF, LF/HF değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık bulunmadı.

9. Monoterapi grubunda LEV tedavisi başlamadan önce ve tedavinin 3.ayında ölçülen TP, VLF, LF, HF, LF/HF değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık bulunmadı.

10. Politerapi grubunda LEV tedavisi başlamadan önce ve tedavinin 3. ayında ölçülen TP, VLF, LF, HF, LF/HF değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık bulunmadı.

Bulgular levetirasetam tedavisinin kalp hızı değişkenliği üzerine herhangi bir etkisi olmadığını gösterdi.



KAYNAKLAR

1. Avoli M, Louvel J, Pumain R, Köhling R. Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain. *Prog Neurobiol.* 2005;77(3):166–200.
2. Thomas R. Browne GLH. Epilepsy: Definitions and Background. In: *Hanbook of Epilepsy.* Third edit. USA; 2004. p. 6–7.
3. Ruthirago D, Julayanont P, Karukote A, Shehabeldin M, Nugent K. Sudden Unexpected Death in Epilepsy: Ongoing challenges in finding mechanisms and prevention. *Int J Neurosci.* 2018;7454(May):1–21.
4. Lhatoo SD, Nei M, Raghavan M, Sperling M, Zonjy B, Lacuey N, et al. Nonseizure SUDEP: Sudden unexpected death in epilepsy without preceding epileptic seizures. *Epilepsia.* 2016;57(7):1161–8.
5. Lhatoo S, Noebels J, Whittemore V, NINDS Center for SUDEP Research TNC for S. Sudden unexpected death in epilepsy: Identifying risk and preventing mortality. *Epilepsia.* 2015 Nov;56(11):1700–6.
6. Lotufo PA, Valiengo L, Benseñor IM, Brunoni AR. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2012;53(2):272–82.
7. Devinsky O. Effects of Seizures on Autonomic and Cardiovascular Function. *Epilepsy Curr.* 2004 Mar;4(2):43–6.
8. Devinsky O, Perrine K, Theodore WH. Interictal autonomic nervous system function in patients with epilepsy. *Epilepsia.*;35(1):199–204.
9. Tomson T, Kennebäck G. Arrhythmia, Heart Rate Variability, and Antiepileptic Drugs. *Epilepsia.* 1997;38(17):S48–51.
10. Persson H, Ericson M, Tomson T. Carbamazepine affects autonomic cardiac control in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res.* 2003 Nov 57(1):69–75.
11. Alan Guberman JB. Epidemiology. In: *Esentials of Clinical Epilepsy.* Second edi. USA; 1999. p. 3.

12. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav.* 2010 Jan;17(1):103–8.
13. S.N. Y. Epilepsi,epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri. In: Yeni S, Bora İ GC, editor. *Epilepsi. Nobel Tıp. İSTANBUL*; 2018. p. 69–76.
14. Trescher WH LR. The epilepsies. In: Walter G. Bradley, Robert B. Daroff GM, editor. *Neurology in Clinical Practice. Butterwort.* 2008. p. 1909–45.
15. Topalkara K, Akyüz A SH ve ark. sivas il merkezinde tabakalı örneklem yöntemi ile gerçekleştirilen epilepsi prevelans çalışması. *Epilepsi.* 1995;5(1):24–9.
16. Sahin A, Bolayır E SH ve ark. epidemiologic evaluation of epileptic and non epileptic seizures in Sivas region in middle Anatolia. *Neurol Psych Brain Res.* 2004;11:97–102.
17. Fujiwara K, Miyajima M, Yamakawa T, Abe E, Suzuki Y, Sawada Y, et al. Epileptic Seizure Prediction Based on Multivariate Statistical Process Control of Heart Rate Variability Features. 2015;9294(c):1–11.
18. Pitkänen A, Lukasiuk K, Dudek FE, Staley KJ. *Epileptogenesis. Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Oct 18;5(10):a022822.
19. Yeni S, Bora İ GC. Epilepsi,epilepside temel mekanizmalar. *Nobel tıp. istanbul*; 2018. p. 29–34.
20. Łukawski K, Andres-Mach M, Czuczwar M, Łuszczki JJ, Kruszyński K, Czuczwar SJ. Mechanisms of epileptogenesis and preclinical approach to antiepileptogenic therapies. *Pharmacol Reports.* 2018;70(2):284–93.
21. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010 Apr;51(4):676–85.

22. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981 Aug;22(4):489–501.
23. Malmgren K, Flink R, Guekht AB, Michelucci R, Neville B, Pedersen B, et al. ILAE Commission of European Affairs Subcommittee on European Guidelines 1998-2001: The provision of epilepsy care across Europe. *Epilepsia*. 2003 May;44(5):727–31.
24. Fisher RS. The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy 2017. 2017;1–6.
25. Berg AT, Cross JH. Towards a modern classification of the epilepsies? *Lancet Neurol*. 2010 May;9(5):459–61.
26. Noachtar S, Peters AS. Semiology of epileptic seizures: A critical review. *Epilepsy Behav*. 2009;15(1):2–9.
27. Mazzola L, Isnard J, Peyron R, Mauguière F. Stimulation of the human cortex and the experience of pain: Wilder Penfield's observations revisited. *Brain*. 2012 Feb 1 ;135(2):631–40.
28. Aktekin b. Epilepsi,epileptik auralar. In: Yeni S, Bora İ GC, editor. nobel tıp. İstanbul; 2018. p. 249–52.
29. Loddenkemper T, Kellinghaus C, Wyllie E, Najm IM, Gupta A, Rosenow F, et al. A proposal for a five-dimensional patient-oriented epilepsy classification. *Epileptic Disord*. 2005 Dec;7(4):308–16.
30. Engel J, International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001 Jun;42(6):796–803.
31. Aktekin B. Epilepsi,Fokal Motor Nöbetler. In: Yeni S, Bora İ GC, editor. Epilepsi. nobel tıp. istanbul; 2018. p. 261–6.

32. Loddenkemper T, Kotagal P. Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005 Aug;7(1):1–17.
33. Kanner AM, Morris HH, Lüders H, Dinner DS, Wyllie E, Medendorp S V, et al. Supplementary motor seizures mimicking pseudoseizures: some clinical differences. *Neurology.* 1990 Sep;40(9):1404–7.
34. Alarcon G, Elwes RD, Polkey CE, Binnie CD. Ictal oroalimentary automatisms with preserved consciousness: implications for the pathophysiology of automatisms and relevance to the international classification of seizures. *Epilepsia.* 1998 Oct; 39(10):1119–27.
35. Engel J, Ochs RF, Gloor P. Metabolic Studies of Generalized Epilepsy. In: *Generalized Epilepsy.* Boston, MA: Birkhäuser Boston; 1990. p. 387–96.
36. Shih TT, Hirsch LJ. Tonic-absence seizures: an underrecognized seizure type. *Epilepsia.* 2003 Mar;44(3):461–5.
37. Caraballo RH, Chamorro N, Darra F, Fortini S, Arroyo H. Epilepsy With Myoclonic Atonic Seizures: An Electroclinical Study of 69 Patients. *Pediatr Neurol.* 2013 May;48(5):355–62.
38. Maillard L, Vignal J-P, Gavaret M, Guye M, Biraben A, McGonigal A, et al. Semiologic and Electrophysiologic Correlations in Temporal Lobe Seizure Subtypes. *Epilepsia.* 2004 Dec;45(12):1590–9.
39. Lewis D V., Shinnar S, Hesdorffer DC, Bagiella E, Bello JA, Chan S, et al. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: The FEBSTAT study. *Ann Neurol.* 2014 Feb;75(2):178–85.
40. Jobst BC, Siegel AM, Thadani VM, Roberts DW, Rhodes HC, Williamson PD. Intractable seizures of frontal lobe origin: clinical characteristics, localizing signs, and results of surgery. *Epilepsia.* 2000 Sep;41(9):1139–52.
41. Siegel AM, Williamson PD. Parietal lobe epilepsy. *Adv Neurol.* 2000;84:189–99.

42. Wong CH, Mohamed A, Wen L, Eberl S, Somerville E, Fulham M, et al. Metabolic changes in occipital lobe epilepsy with automatisms. *Front Neurol.* 2014;5:135.
43. O’Muircheartaigh J, Vollmar C, Barker GJ, Kumari V, Symms MR, Thompson P, et al. Focal structural changes and cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology.* 2011 Jan 4;76(1):34–40.
44. Allen LA, Harper RM, Kumar R, Guye M, Ogren JA, Lhatoo SD, et al. Dysfunctional Brain Networking among Autonomic Regulatory Structures in Temporal Lobe Epilepsy Patients at High Risk of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol.* 2017;8:544.
45. Leestma JE, Annegers JF, Brodie MJ, Brown S, Schraeder P, Siscovick D, et al. Sudden unexplained death in epilepsy: observations from a large clinical development program. *Epilepsia.* 1997 Jan;38(1):47–55.
46. Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, et al. Practice Guideline Summary: Sudden Unexpected Death in Epilepsy Incidence Rates and Risk Factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2017;17(3):180–7.
47. Bora I. Epilepsi, Epilepside Medikal Tedavi. In: Yeni S, Bora İ GC, editor. *Epilepsi. nobel tıp. istanbul;* 2018. p. 639–716.
48. Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, Federico RR, Resicato G, Pascotto A. Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Dev.* 2006 Jul;28(6):358–65.
49. Benbadis SR. Practical Management Issues for Idiopathic Generalized Epilepsies. *Epilepsia.* 2005 Nov;46(s9):125–32.
50. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schiemann J, Falter U, Levetiracetam N01057 Study Group. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 2007 Oct 30;69(18):1751–60.

51. Stephen LJ, Kelly K, Parker P, Brodie MJ. Levetiracetam monotherapy - Outcomes from an epilepsy clinic. *Seizure*. 2011;20(7):554–7.
52. Coppola G, Piccorossi A, Operto FF, Verrotti A. Anticonvulsant drugs for generalized tonic-clonic epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Jun 13;18(9):925–36.
53. Zou H, Brayer SW, Hurwitz M, Niyonkuru C, Fowler LE, Wagner AK. Neuroprotective, Neuroplastic, and Neurobehavioral Effects of Daily Treatment With Levetiracetam in Experimental Traumatic Brain Injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013 Nov 27;27(9):878–88.
54. Kılıç B, Güngör S, Arslan M, Selimoğlu MA, Yılmaz S. Seizures in Pediatric Patients With Liver Transplant and Efficacy of Levetiracetam. *J Child Neurol*. 2017 Jul 19;32(8):740–5.
55. Naschitz JE, Slobodin G, Elias N, Rosner I. The patient with supine hypertension and orthostatic hypotension: a clinical dilemma. *Postgrad Med J*. 2006 Apr 1;82(966):246–53.
56. Parvaneh S, Howe CL, Toosizadeh N, Honarvar B, Slepian MJ, Fain M, et al. Regulation of Cardiac Autonomic Nervous System Control across Frailty Statuses: A Systematic Review. *Gerontology*. 2015;62(1):3–15.
57. Snell S. R: Klinik Nöroanatomi. nobel tıp. Yıldırım M. (çeviri), editor. istanbul; 2000. 459-478 p.
58. Mathias CJ. Autonomic diseases: management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Sep;74 Suppl 3:iii42-7.
59. Hucker WJ, Singh JP, Parks K, Armoundas AA. Device-Based Approaches to Modulate the Autonomic Nervous System and Cardiac Electrophysiology. *Arrhythmia Electrophysiol Rev*. 2014 May;3(1):30–5.
60. Galli A, Lombardi F. Heart rate variability regression and risk of sudden unexpected death in epilepsy. *Med Hypotheses*. 2017 Feb;99:49–52.
61. Topaktaş S, Arslan A, Topalkara K, İşlek Y DŞ. Sympathetic Skin Responses in Patients on Diphenylhydantoin Therapy. *Turk J Med Sci*. 1997;27:451–4.

62. Valenza G, Romigi A, Citi L, Placidi F, Izzi F, Albanese M, et al. Predicting seizures in untreated temporal lobe epilepsy using point-process nonlinear models of heartbeat dynamics. In: 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE; 2016. p. 985–8.
63. Bruno E, Biondi A, Richardson MP, RADAR-CNS Consortium. Pre-ictal heart rate changes: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2018 Feb;55:48–56.
64. Garamendi I, Acera M, Agundez M, Galbarriatu L, Marinas A, Pomposo I, et al. Cardiovascular autonomic and hemodynamic responses to vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy. *Seizure*. 2017 Feb;45:56–60.
65. Romigi A, Albanese M, Placidi F, Izzi F, Mercuri NB, Marchi A, et al. Heart rate variability in untreated newly diagnosed temporal lobe epilepsy: Evidence for ictal sympathetic dysregulation. *Epilepsia*. 2016 Mar;57(3):418–26.
66. Sarkis RA, Thome-Souza S, Poh M-Z, Llewellyn N, Klehm J, Madsen JR, et al. Autonomic changes following generalized tonic clonic seizures: An analysis of adult and pediatric patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2015 Sep;115:113–8.
67. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J*. 1994 May 27(5):1376–81.
68. Litvack DA, Oberlander TF, Carney LH, Saul JP. Time and frequency domain methods for heart rate variability analysis: a methodological comparison. *Psychophysiology*. 1995 Sep;32(5):492–504.
69. Stein P, S Bosner M, E Kleiger R, M Conger B. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. Vol. 127, *American heart journal*. 1994. 1376-1381 p.
70. Low P. Assessment: Clinical Autonomic Testing. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996;46:873–80.

71. Esler M. The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias. *Clin Auton Res.* 1992 Apr;2(2):133–5.
72. Shen MJ, Zipes DP. Role of the Autonomic Nervous System in Modulating Cardiac Arrhythmias. *Circ Res.* 2014 Mar 14;114(6):1004–21.
73. Fujiwara K, Miyajima M, Yamakawa T, Abe E, Suzuki Y, Sawada Y, et al. Epileptic Seizure Prediction Based on Multivariate Statistical Process Control of Heart Rate Variability Features. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2016 Jun;63(6):1321–32.
74. Pieper SJ, Hammill SC. Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc.* 1995 Oct;70(10):955–64.
75. Haas LF. Hans Berger (1873-1941), Richard Caton (1842-1926), and electroencephalography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(1):9–9.
76. Moridani MK, Farhadi H. Heart rate variability as a biomarker for epilepsy seizure prediction. *Bratislava Med J.* 2017;118(1):3–8.
77. Romigi A, Albanese M, Placidi F, Izzi F, Mercuri NB, Marchi A, et al. Heart rate variability in untreated newly diagnosed temporal lobe epilepsy: Evidence for ictal sympathetic dysregulation. *Epilepsia.* 2016;57(3):418–26.
78. Sunwoo J-S, Yang T-W, Kim D-Y, Lim J-A, Kim T-J, Byun J-I, et al. Association of blood pressure variability with orthostatic intolerance symptoms. Shimosawa T, editor. *PLoS One.* 2017 Jun 7;12(6):e0179132.
79. Hanratty CG, Silke B, Riddell JG. Evaluation of the effect on heart rate variability of a beta2-adrenoceptor agonist and antagonist using non-linear scatterplot and sequence methods. *Br J Clin Pharmacol.* 1999 Feb;47(2):157–66.
80. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991 Aug;84(2):482–92.

81. Evrengül H, Tanriverdi H, Dursunoglu D, Kaftan A, Kuru O, Unlu U, et al. Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2005 Feb 1;63(2–3):131–9.
82. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2013 Oct;12(10):966–77.
83. Damasceno DD, Savergnini SQ, Gomes ERM, Guatimosim S, Ferreira AJ, Doretto MC, et al. Cardiac dysfunction in rats prone to audiogenic epileptic seizures. *Seizure.* 2013 May 1;22(4):259–66.
84. Lacuey N, Zonjy B, Theerannaew W, Loparo KA, Tatsuoka C, Sahadevan J, et al. Epilepsy & Behavior Left-insular damage , autonomic instability , and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016;55:170–3.
85. Surges R, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2012 Apr;25(2):201–7.
86. Delamont RS, Julu POO, Jamal GA. Changes in a measure of cardiac vagal activity before and after epileptic seizures. *Epilepsy Res.* 1999 Jun 1;35(2):87–94.
87. Isojärvi JI, Ansakorpi H, Suominen K, Tolonen U, Repo M, Myllylä V V. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 1998 Apr;39(4):420–6.
88. Stefani M, Arima H, Mohamed A. Withdrawal of anti-epileptic medications during video EEG monitoring does not alter ECG parameters or HRV. *Epilepsy Res.* 2013;106(1–2):222–9.
89. Kennebäck G, Ericson M, Tomson T, Bergfeldt L. Changes in arrhythmia profile and heart rate variability during abrupt withdrawal of antiepileptic drugs. Implications for sudden death. *Seizure.* 1997 Oct 1;6(5):369–75.
90. Saleh Y, Kirchner A, Pauli E, Hilz MJ, Neundörfer B, Stefan H. [Temporal lobe epilepsy: effect of focus side on the autonomic regulation of heart rate?]. *Nervenarzt.* 2000 Jun;71(6):477–80.

91. Jeppesen J, Beniczky S, Johansen P, Sidenius P, Fuglsang-Frederiksen A. Comparing maximum autonomic activity of psychogenic non-epileptic seizures and epileptic seizures using heart rate variability. *Seizure*. 2016;37:13–9.
92. van der Kruijs SJM, Vonck KEJ, Langereis GR, Feijs LMG, Bodde NMG, Lazeron RHC, et al. Autonomic nervous system functioning associated with psychogenic nonepileptic seizures: Analysis of heart rate variability. *Epilepsy Behav*. 2016;54:14–9.
93. Yildiz GU, Dogan EA, Dogan U, Tokgoz OS, Ozdemir K, Genc BO, et al. Analysis of 24-hour heart rate variations in patients with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2011;20(2):349–54.
94. Lossius MI, Erikssen JE, Mowinckel P, Gulbrandsen P, Gjerstad L. Changes in autonomic cardiac control in patients with epilepsy after discontinuation of antiepileptic drugs: a randomized controlled withdrawal study. *Eur J Neurol*. 2007 Sep;14(9):1022–8.
95. Hallioğlu O, Okuyaz C, Mert E MK. Effects of antiepileptic drug therapy on heart rate variability in children with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2008;79:49–54.
96. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol*. 2011 Nov;10(11):961–8.
97. Ekmekçi K. The Effect of Levetiracetam Therapy on the Autonomous Nerve System in Epilepsy Patients. *J Clin Anal Med*. 2014 Jan 1;5(1).

EKLER

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Epilepsi Hastalarında Levetirasetam Tedavisinin Kalp Hızı Değişkenliği Üzerine Etkileri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Cumhuriyet Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıp Fakültesi Ek Derslik Binası (Acil Karşısı), Klinik Araştırmalar Etik Kurulu TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 258 00 25
	FAKS	0 346 258 00 24
	E-POSTA	cuetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Burhanettin Çiğdem			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--			
	DESTEKLEYİCİ	--			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	--			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Emin Yener Gültekin
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Epilepsi Hastalarında Levettirasetam Tedavisinin Kalp Hızı Değişkenliği Üzerine Etkileri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2016-05/03	Tarih: 17.05.2016					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.							

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Emin Yener Gültekin

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Emin Yener Gültekin	Üroloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Kürşat Karadayı	Genel Cerrahi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hülya Tokar	Periodontoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşe Demirkazık Çançalar	Biyofizik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aynur Engin	Enfeksiyon Hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Fatih Bolat	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gülşay Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ali Şahin	Romatoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ziynet Çınar	Biyoistatistik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Emin Yener Gültekin
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Epilepsi Hastalarında Levitirasetam Tedavisinin Kalp Hızı Değişkenliği Üzerine Etkileri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Altun	Tıbbi Farmakoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Ahmet Altun</i>
Uzm. Dr. Levent Sağlam	Aile Hekimi	Sivas Halk Sağlığı Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Levent Sağlam</i>
Uzm. Dr. Hüseyin Saygın	Üroloji	Sivas Numune Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Hüseyin Saygın</i>
Öğr. Gör. Engin Daşlı	Avukat	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Engin Daşlı</i>
Öğret. Melih Arslan	Sınıf Öğretmeni	Reşit Akif Paşa İlkokulu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Melih Arslan</i>

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Emin Yener Gültekin
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.