

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ
ANABİLİM DALI**

UZMANLIK TEZİ

**EPİLEPSİ HASTALARINDA HEMİSFERİK
LATERALİZASYONUN OTONOMİK
FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Aslan TEKATAŞ

TEZ YÖNETİCİSİ

Yrd. Doç. Dr. M. Said BERİLGİN

ELAZIĞ

2006

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Özge ARDIÇOĞLU

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Bülent MÜNGEN

Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. M. Said BERİLGİN

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Bülent Müngen, tez hocam Yrd. Doç. Dr M. Said Berilgen, Doç. Dr. Serpil Bulut, Doç. Dr. Tahir K. Yoldaş hocalarıma, EMG laboratuvarındaki yardımlarından dolayı Fatoő Çamur hemőire hanıma ve aileme teőekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

- ILAE : Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi
OSS : Otonom sinir sistemi
SDY : Sempatik deri yanıtı
RRIV : R-R interval variation
SUDEP : Sudden unexpected death with epilepsy
SSS : Santral sinir sistemi
NMDA : N-metil D-aspartat
EEG :Elektroensefalografi
JTK : Jeneralize tonik-klonik
JME : Juvenil myoklonik epilepsi
MRG : Magnetik rezonans görüntüleme
PET : Positron emission tomography
SPECT : Single photon emission computed tomography
AEİ : Anti epileptik ilaç
GABA: Gama amino bütirik asit
KSART : Kantitatif sudomotor akson refleks testi
EMG: Elektromiyografi
TLE : Temporal lob epilepsi
IAP : İntrakarotid amobarbital prosedürü
BRS : Baro refleks sensitivitesi
Ü-L-SDY : Üst ekstremité latans değeri Sempatik Deri Yanıtı
Ü-A-SDY : Üst ekstremité amplitüd değeri Sempatik Deri Yanıtı
A-L-SDY : Alt ekstremité latans değeri Sempatik Deri Yanıtı
A-A-SDY : Alt ekstremité amplitüd değeri Sempatik Deri Yanıtı
NS-RRIV : Normal solunum RRIV
DS-RRIV : Derin solunum RRIV

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. ÖZET.....	1
2. ABSRTACT.....	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER.....	7
4.1. EPİLEPSİ.....	7
4.1.1. Tanım.....	7
4.1.2. Epidemiyoloji.....	7
4.1.3. Etyoloji.....	7
4.1.4. Prognoz.....	8
4.1.5. Patogenez.....	8
4.1.6. Epilepsi ve Genetik.....	9
4.1.7. Epilepsilerin sınıflandırılması ve kliniği.....	9
4.1.7.1. Epileptik nöbetlerin sınıflandırılması ve kliniği.....	9
4.1.7.2. Epileptik sendromların sınıflandırılması kliniği.....	16
4.1.8. Tanı.....	23
4.1.9. Tedavi.....	24
4.1.10. Anti Epileptik İlaçlar.....	25
4.1.10.1. Fenitoin.....	25
4.1.10.2. Fenobarbital.....	26
4.1.10.3. Primidon.....	27
4.1.10.4. Karbamazepin.....	27
4.1.10.5. Okskarbazepin.....	27
4.1.10.6. Ethosüksimid.....	27
4.1.10.7. Sodyum Valproat.....	28
4.1.10.8. Klonazepam.....	28
4.1.10.9. Diazepam.....	29
4.1.10.10. Gabapentin.....	29
4.1.10.11. Vigabatrin.....	29
4.1.10.12. Lamotrigine.....	30
4.1.10.13. Felbamat.....	30

4.1.10.14. Topiramet.....	30
4.1.10.15. Tiagabin.....	30
4.2. OTONOM SİNİR SİSTEMİ.....	31
4.2.1. Sempatik sinir sistemi.....	31
4.2.2. Parasempatik sinir sistemi.....	32
4.2.3. Otonom sinir sisteminin kontrolü.....	32
4.2.4. Otonom sinir sisteminin genel fonksiyonları.....	33
4.2.5. Otonom sinir sisteminin değerlendirilmesi.....	33
4.2.6. Kardiyak otonom işlev testleri.....	34
4.2.6.1. Kalp hızı değişiklikleri.....	34
4.2.6.2. Kan basıncı değişiklikleri.....	36
4.2.7. Sempatik işlev bozukluğunun değerlendirilmesi.....	37
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
6. BULGULAR.....	41
7. TARTIŞMA.....	45
8. KAYNAKLAR.....	54
9. ÖZGEÇMİŞ	61

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 1- Uluslararası Epilepsiyle Savaş Liginin epileptik nöbet sınıflaması	10
Tablo 2- Uluslararası Epilepsi ile Savaş Liginin Epilepsi ve Epileptik Sendrom Sınıflandırması	17
Tablo 3- Hasta ve kontrol grubunda RRIV ve SDY değerleri	42

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1- Sağ Odak-Kontrol Grubu DS-RRIV	43
Şekil 2- Sağ Odak-Kontrol Grubu Ü-L-SDY	43
Şekil 3- Sağ Odak-Kontrol Grubu Ü-A-SDY	44

I.ÖZET

Epileptik nöbet esnasında çeşitli otonomik belirtiler tanımlanmıştır. Otonomik semptomlar sıklıkla epileptik nöbet esnasında diğer nöbet semptomları ile birlikte görülürler. Bu otonomik semptomlar nöbetin basit motor reaksiyonlarından değil, santral otonomik ağın aktivasyonundan kaynaklanır. Epilepsili hastalarda kalp hızı, kan basıncı ve diğer otonomik fonksiyonlardaki iktal değişiklikler detaylı olarak tanımlanmıştır. Fakat kardiyovasküler otonomik regülasyondaki muhtemel interiktal değişiklikler hakkında çok az şey bilinmektedir. Çeşitli çalışmalar sempatik yada parasempatik kardiyovasküler kontrolün hemisferik lateralizasyonunu akla getirmiştir. Kardiyovasküler sistem üzerine sağ ve sol hemisferin farklı etkileri olduğuna dair kanıtlar olmasına rağmen araştırmalar farklı sonuçlar doğurmuştur. Bu çalışmada sempatik ve parasempatik fonksiyonlar üzerine hemisferik lateralizasyon gösteren epileptojenik odağın etkilerinin olup olmadığını araştırdık.

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Nöroloji Polikliniğine tetkik ve tedavi amacıyla başvuran hastalar arasından Uluslararası Epilepsi ile Savaş Liginin (ILAE) yaptığı sınıflandırmaya uygun olarak antiepileptik tedavi almayan, EEG’de sağ hemisferinde epileptik aktivitesi olan 17 hasta ile sol hemisferinde epileptik aktivitesi olan 18 hasta ve 20 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu alındı. Bu gruplara Otonom Sinir Sistemi (OSS) fonksiyon testleri olarak R-R interval variation (RRIV) ve Sempatik Deri Yanıtı (SDY) uygulandı.

Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet değişiklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0.05$). Sağ ve sol odaklı epilepsili hastaların karşılaştırılmasında RRIV ve SDY ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0.05$). Sağda epileptik aktivitesi olan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında normal solunum RRIV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0.05$). Derin solunum RRIV değerleri arasında ise, sağ odaklı hastaların değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0.05$). Sağ odaklı hastalarla kontrol grubu arasında SDY ölçümü olarak el latansları karşılaştırıldığında epileptik hastalarda latans uzamış ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0.05$). Ayak latansları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$). El amplitüdüleri sağ odaklı hastalarla kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında, el amplitüdüleri kontrol grubundan daha yüksek ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$). Ayak amplitüdüleri arasında ise

istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$). Solda epileptik odağı bulunan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, sol epileptik odaklı hastalarda derin solunum RRIV değeri kontrol grubundan daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$). Sol epileptik odaklı hastalarla kontrol grubu arasında normal solunum, SDY el latansı, SDY el amplitüdü, SDY ayak latansı ve SDY ayak amplitüdüleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0.05$).

Bu çalışmada parasempatik fonksiyon göstergesi olarak RRIV değerleri açısından sağ veya sol hemisferik lateralizasyon saptanmadı. Ancak her iki gruptaki RRIV değerleri kontrol grubundan düşüktü. Bu parasempatik disfonksiyonu destekliyordu. Üst ekstremitte SDY latans değeri, sağ hemisferinde epileptik aktivitesi olan grupta uzamış olarak tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Otonom sinir sistemi, sempatik deri yanıtı, R-R interval variation, epilepsi, antiepileptik tedavi.

II. ABSTRACT

THE EFFECTS OF HEMISPHERIC LATERALIZATION ON THE AUTONOMIC FUNCTIONS IN THE EPILEPTIC PATIENTS

Some autonomic signs are defined during the epileptic attack. These autonomic symptoms usually emerged during the attack, or either associated with attack symptoms or as the preliminary signs of the seizure. These symptoms are originated from the activation of central autonomic network, but not from the simple motor reactions. Among the epileptic patients, the ictal alteration of the heart rate, blood pressure and the other autonomic functions were described in detail. However, less things are known about the possible inter-ictal changing about the cardio-vascular autonomic regulation. Various investigations reminded the hemispheric lateralization of symphatic or parasymphatic cardiovascular control. Although there is some evidence that shows the existence of different effects of the right and left hemispheres on cardio-vascular system, some investigations yielded different results. In this study, it was investigated that whether the epileptogenic focus has effects or not, which shows hemispheric lateralization, on the symphatic and parasymphatic tests.

Among the patients who applied to Firat University Medical Center Neurology Clinic in the aim of advanced diagnosis and therapy and who not receive antiepileptic therapy according to ILAE criteria, a total 17 patients with epileptic activity in the right hemisphere and 18 patients with epileptic activity in the left hemisphere in the respect of EEG and a total 20 healthy volunteer were included in to the study. R-R interval variation (RRIV) and symphatic skin response (SSR) were applied for these groups as the autonomic nervous system function test.

There was no statistical differences between the patient and control groups according to their age and sex features ($P>0.05$). In comparison of the patient groups with right and left localized epilepsy on RRIV and SSR measurements were not statistically different ($P>0.05$). When compared the patients with right localized epileptic activity and the control group, normal respiratory RRIV values were not statistically significant ($P>0.05$). However, between the deep respiratory RRIV values, right localized patients' values were lower and statistically significant ($P<0.05$). When the right localized patients and control group were considered,

comparison of the hand latencies as a SSR measurement, an extending latency was found and this was also statistically significant ($P < 0.05$). Foot latencies of the groups were not statistically significant ($P > 0.05$). When compared the hand amplitudes of the right localized patients and control group, a higher and statistically significant hand amplitudes were found in the control group ($P < 0.05$). There was no difference between the groups according to their foot amplitudes ($P > 0.05$). When compared the left localized patients with the control group, RRIV values of the left localized patients were lower than the control group and was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference between the left localized patients and the control group according to their normal respiratory, hand latency, hand amplitude, foot latency and foot amplitudes ($P > 0.05$).

In this study, as a parasympathetic function indicator, no difference was determined about the left or right hemispheric lateralization according to RRIV values. But, RRIV values of the both patient groups were lower than the control group. This was supporting the parasympathetic dysfunction. SSR latency value of the upper extremity was found as extended in the patients with right hemispheric epileptic activity.

Key Words: Autonomic nervous system, sympathetic skin response, R-R interval variation, epilepsy, antiepileptic therapy.

III. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöbet (konvulziyon, havale), kortikal veya subkortikal nöronların anormal istemsiz boşalmaları sonucu klinik olarak bilinç bozukluğu veya kaybı, anormal motor hareketler, davranış, emosyonel, duyuşal bozukluklar veya otonomik fonksiyon bozukluğu ile kendini gösteren bir durumdur. Nöbet bir hastalık olmayıp farklı etkenlere bağılı olarak ortaya çıkan bir durumdur. Epilepsi ile nöbet eş anlamlı değildir. Epileptik nöbet, beyinde ani ve paroksizmal olarak ortaya çıkan, anormal elektriksel boşalmaların sonucu olarak görülen geçici nörolojik disfonksiyon dönemidir (78). Epilepsi ise herhangi bir provakatif faktörün eşlik etmediğı iki veya daha fazla sayıda tekrarlayan nöbetlerle karakterize durumdur (72, 80). Epilepsi kronik seyirli, değışik nedenlerle ortaya çıkan, tüm yaşı guruplarında yaygın olarak görülen bir hastalıktır (93).

ILAE- 1981 sınıflamasına göre epileptik nöbetler primer jeneralize epilepsiler ve parsiyel epilepsiler olmak üzere 2 ana gruba ayrılmaktadır(72, 73). Sekonder jeneralize olan veya olmayan parsiyel nöbetler daha sık görülen nöbet tipleridir, bunları jeneralize tonik-klonik nöbetler takip eder. Diğer tipler rölatif olarak daha az yaygındır (38, 73).

Bazı türde epileptik nöbetler esnasında çeşitli otonomik belirtilerin bu olaya eşlik ettiğı bilinmektedir. Bunun kortikal, limbik ve hipotalamik sistemlerle ilişkili olduğı düşünölmektedir (39, 45, 81, 92). Ayrıca epileptik hastalarda ortaya çıkan ani açıklanamayan ölümlerin (Sudden unexpected death associated with epilepsy= SUDEP) yaklaşık %15-17'sinden ciddi kardiyak aritmilerin sorumlu olduğuna dair çalışmalar da bulunmaktadır (30, 39, 44, 45, 54, 56, 61, 81, 92). Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda epileptik hastalarda interiktal dönemde de muhtemelen epileptik deşarjların etkisiyle otonomik disfonksiyonun ortaya çıktığı saptanmıştır (10, 16, 29, 47).

Bazı çalışmalar kardiyak fonksiyonun serebral regölasyonunda sağ hemisferin daha büyük rol oynadığını ve parasempatik predominansın sol hemisferde olduğunu göstermiştir (3, 44, 79).

Serebral korteksin epileptik aktivitesi ile OSS reaksiyonları etkileşim halinde olabilir. Kardiyovasküler sistemin otonomik kontrolü üzerine sağ ve sol serebral hemisferin farklı etkileri olduğuna dair bazı deliller olsa da, önceki çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (79).

Epilepsili hastalarda otonomik fonksiyonlar üzerine yapılmış olan çalışmaların çoğunda kardiyak sempatik veya parasempatik indekste araştırmalar yapılmışken, SDY üzerinde daha az durulmuştur.

Bu çalışmanın amaçları:

1. Yeni teşhis almış ve antiepileptik ilaç kullanmayan parsiyel epilepsili hastalarda otonomik fonksiyonların tekrar gözden geçirilmesi.

2. Parasempatik fonksiyonların göstergesi olarak RRIV ve sempatik fonksiyonların göstergesi olarak da SDY yöntemini kullanarak, sempatik ve parasempatik fonksiyonlar üzerine hemisferik lateralizasyon gösteren epileptojenik odağın etkilerinin olup olmadığını değerlendirmektir.

IV. GENEL BİLGİLER

4.1 EPİLEPSİ

4.1.1.Tanım

Nöbet (konvulziyon, havale), kortikal veya subkortikal nöronların anormal istemsiz boşalmaları sonucu klinik olarak bilinç bozukluğu veya kaybı, anormal motor hareketler, davranış, emosyonel, duyuşal bozukluklar veya otonomik fonksiyon bozukluğu ile kendini gösteren bir durumdur. Nöbet bir hastalık olmayıp farklı etkenlere bağılı olarak ortaya çıkan bir durumdur. Epilepsi ile nöbet eş anlamlı değildir. Epileptik nöbet, beyinde ani ve paroksizmal olarak ortaya çıkan, anormal elektriksel boşalmaların sonucu olarak görülen geçici nörolojik disfonksiyon dönemidir (78). Epilepsi ise herhangi bir provakatif faktörün eşlik etmediğı iki veya daha fazla sayıda tekrarlayan nöbetlerle karakterize durumdur (72, 80). Epilepsi kronik seyirli, değışik nedenlerle ortaya çıkan, tüm yaşı guruplarında yaygın olarak görülen bir hastalıktır (93).

4.1.2.Epidemiyoloji : İnsanların yaklaşık olarak %6-9'u yaşamlarının herhangi bir döneminde en azından bir kez nöbet geçirirler. Yapılan çalışmalarda, gelişmiş ülkelere göre, gelişmekte ülkelerde epilepsi insidansı daha yüksek olarak bulunmuştur (72). Epilepsinin görülme sıklığı ile ilgili olarak herhangi bir provakatif faktörün eşlik etmediğı nöbetler için gelişmiş ülkelere genellikle kabul edilen %0,4-0,7'dir (19, 72).

Birçok çalışmada epilepsi insidansının iki tip yaş dağılımı gösterdiği belirtilmiştir. Doğumdan sonraki ilk birkaç ayda insidans en yüksektir. Erişkin yaşamda insidans daha düşüktür ve stabil bir seyir izler. Yaşlanma ile birlikte insidans yeniden artış gösterir (19, 72).

4.1.3.Etyoloji : Etyolojilerine göre epilepsiler idiyomatik, semptomatik ve kriptojenik olarak sınıflandırılırlar (72).Tekrarlayan nöbetler için organik veya biyokimyasal bir bozukluğun saptanamadığı epilepsilere idiyomatik, böyle bir neden saptanabiliyorsa semptomatik epilepsi denir. Epilepsi kliniğinin semptomatik tipe uyduğu, ancak mevcut incelemelerle belli bir etyolojik neden saptanamadığı durumlarda kriptojenik epilepsiden söz edilir (78). Bir nedenin ortaya konamadığı epilepsiler, idiyomatik epilepsiler olarak adlandırılır. Bu hastalarda nöbetlere neden olabilecek, nörolojik bir bozukluk saptanamaz. Bu vakalarda, genetik bir yatkınlık

söz konusudur ve hastalar primer jeneralize tipte nöbet geçirirler. Primer jeneralize epilepsilerin çoğu ve çocukluk çağıının iyi huylu parsiyel epilepsileri bu gurup içinde yer almaktadırlar. Semptomatik epilepside birçok etyolojik faktör gösterilmiştir. Bunlardan bazıları ; prenatal-perinatal hastalıklar, konjenital malformasyonlar, kafa travmaları, santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonları, beyin tümörleri, beyin damar hastalıkları, dejeneratif hastalıklar, metabolik bozukluklar, eklampsi, alkol ve eroin kullanımı, intoksikasyonlar ve benzeri nedenlerdir. Kriptojenik epilepsi sebebi bilinmeyen ancak, edinsel bir nedenin olması gerektiği düşünülen epilepsiler için kullanılan bir terimdir. Parsiyel başlangıçlı epilepsilerin çoğu bu gurup içerisinde. Epilepsilerin ortalama olarak %60 kadarı idiyopatik veya kriptojeniktir (19, 38, 73).

4.1.4.Prognoz : Epilepsili hastalarda prognoz altta yatan nedene bağlıdır. Tüm epileptik hastaların %20-30'unu oluşturan benign genetik geçişli epilepsileri olanlarda, tedavi olmaksızın tam remisyona girerler. Diğer %30-40'ı ise antiepileptik ilaçlarla kolayca kontrol altına alınabilmektedir. Epilepsili kişilerin %10-20'sinde antiepileptik ilaçlar tedavi edici olmaktan çok yatıştırıcı etki gösterirler. %20'lik gurup içerisinde cerrahi tedavi nöbetleri kısmen azaltabilmektedir (19).

4.1.5.Patogenez : Epileptik aktiviteyi tek bir mekanizma ile açıklamak mümkün değildir (38). Epilepsinin kortikal ve subkortikal nöronların paroksizmal boşalmalarına bağlı olduğu bilinmekte ise de, bu boşalmaları neyin başlattığı tam olarak açıklanamamıştır. Hayvan deneyleriyle yapılan çalışmalarda, subkortikal yapıların özellikle de talamusun jeneralize epilepsilerin patogenezinde yer alabileceğine işaret etmiştir (2). Bugün için epilepsilerin kortikal mekanizmalarla tetiklendiği görüşü giderek ağırlık kazanmaktadır. Beyin korteksinin epileptik aktivite üreten bölgesinde selektif inhibitör nöron kaybı söz konusudur. Bununla birlikte, muhtemelen aşırı glutamat ve aspartat salınımı ile artmış N-Metil-D Aspartat (NMDA) reseptör aktivitesi sonucunda lokal olarak paroksizmal boşalmaları başlatan, rölatif olarak büyük bir nöron grubunun fonksiyon bozukluğu sonucu gelişir. Bu nöronlar guruplar halinde ateşlenebilir ve etraflarındaki nöronları benzer şekilde ateşleyebilirler (38). Eksitator ve inhibitör sistemler arasındaki dengenin bozulmasıyla beraber, membranlardaki iyon kanalı bozukluklarının da bu olaya katkısı olduğu düşünülmektedir. Sonuçta epilepsilerin mekanizmalarını nöron

sisteminde, membran yapılarında, iyon kanalları ve reseptörlerde, eksitatör ve inhibitör tip sinapslarda aramak gerekir (72).

4.1.6.Epilepsi ve Genetik : Epilepsi ailesel bir hastalık olarak kabul edilse de genetik faktörlerin rolü halen tartışmalıdır. Jeneralize epilepsilerde genetik eğilim yüksektir, özellikle primer jeneralize epilepsilerde ailesel yatkınlık %30 olarak bildirilmiştir. Buna karşın parsiyel epilepsilerde kalıtımın rolü fazla olmamakla birlikte rolandik epilepsilerde genetik eğilimin daha fazla olduğu bildirilmektedir (70). İnsanlarda monogenik geçişli birçok idiopatik epilepsi tanımlanmıştır. Bunlardan en iyi bilineni otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisidir (76). Benign neonatal nöbetlerin görüldüğü bazı ailelerde 20. ve 8. kromozomun uzun kolu, Juvenil Myoklonik Epilepside 6. kromozomun kısa kolu, Fatal Progresif Myoklonik Epilepside ise 21. kromozomun uzun kolunda anormal kromozom lokusları bildirilmiştir (8).

4.1.7.Epilepsilerin Sınıflandırılması ve Kliniği :

4.1.7.1.Epileptik nöbetlerin sınıflandırılması ve kliniği:

Epileptik hastaların izlenmesi, tedavinin planlanması, klinisyenler arası ortak bir terminolojinin kullanılması ve sonuç olarak prognozun daha iyi saptanması için 1969 yılında Gastaut tarafından bir sınıflama önerilmiştir. Daha sonra bu sınıflama Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (ILAE) tarafından değerlendirilip bazı değişiklikler yapılmıştır. İlerleyen yıllarda 4 kez revize edilen sınıflama ILAE tarafından 1981 yılında bugün için tüm dünyada yaygın olarak kullanılan son şeklini almıştır (23, 65).

Bu sınıflamada klinik bilgiler ve EEG özellikleri kullanılarak epileptik nöbetler aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır.(Tablo1)

Tablo 1- Uluslararası Epilepsiyle Savaş Liginin epileptik nöbet sınıflaması

- I. Parsiyel (fokal) nöbetler
 - A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç etkilenmez)
 1. Motor semptomlarla
 2. Somatosensoriyel veya özel duyuusal semptomlarla
 3. Otonomik semptomlarla
 4. Psikik semptomlarla
 - B. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç etkilenir)
 1. Basit parsiyel nöbet şeklinde başlayıp bilinç kaybına ilerler
 2. Diğer özellikler olmadan
 3. Basit parsiyel nöbet özelliği gösteren
 4. Otomatizmalı
 - C. Başlangıçta bilinç kaybıyla giden
 1. Diğer özellikleri olmadan
 2. Basit parsiyel nöbet özelliği gösteren
 3. Otomatizmalı
 - D. Sekonder jeneralize nöbetlere ilerleyen parsiyel nöbetler
 1. Sekonder jeneralize nöbetlere ilerleyen basit parsiyel nöbetler
 2. Sekonder jeneralize nöbetlere ilerleyen kompleks parsiyel nöbetler
 3. Basit parsiyel başlayıp kompleks parsiyel ve ardından sekonder jeneralize nöbetlere ilerleyen nöbet.
- II. Jeneralize nöbetler (konvulziv veya nonkonvulziv)
 - A. Absans nöbetleri
 1. Absans nöbetleri
 2. Atipik absans nöbetleri
 - B. Myoklonik nöbetler
 - C. Klonik nöbetler
 - D. Tonik nöbetler
 - E. Tonik-klonik nöbetler
 - F. Atonik nöbetler (astatik nöbetler)
- III. Sınıflanamayan epileptik nöbetler (yetersiz bilgi nedeni ile sınıflanamayan ve şimdiye kadar tanımlanmış sınıflara benzemeyen tüm nöbetler. Bunlar bazı neonatal nöbetleri içerir, örneğin ritmik göz hareketleri, çiğneme ve yüzme hareketleri gibi).

Parsiyel Nöbetler : Klinik ve EEG değişiklikleri serebral hemisferin bir bölgesine sınırlı olan nöron sistemlerin aktivasyonu sonucu oluşan nöbetlerdir (19). Erişkinlerde görülen nöbetlerin $\frac{3}{4}$ 'ü parsiyel başlangıçlı nöbetlerdir. Bu nöbetlerin çoğunluğunu kompleks parsiyel nöbetler oluşturur (24). Parsiyel nöbetlerde görülen belirti ve bulgular, nöbetin kaynaklandığı bölge ile uyumludur. Parsiyel nöbetlerin başlangıç bulguları nöbetin başladığı bölge hakkında önemli bilgiler sağlar (72). En sık rastlanan basit parsiyel nöbet paternleri, motor ve duyuusal semptomlu olanlardır. Basit parsiyel motor nöbetler, motor korteksin bir bölgesinden başlar ve komşu alanlara yayılarak etkilenen vücut bölgesinde progresif sıçramalar oluşturur. Çoğunlukla el ve ayak parmaklarında klonik aktivite gözlenir (19). Basit motor nöbetler, genellikle birkaç saniye süren nöbetlerle karakterizedir. Ancak bazı vakalarda nöbetler, saatler hatta epilepsia parsialis continua'daki gibi günler

sürebilir. Fokal başlangıçlı klonik aktivite genellikle vücudun aynı tarafındaki yapılara da yayılır (38). Fokal motor nöbetler bazen başın bir tarafa dönmesiyle birlikte olan versif nöbetler ya da distonik postür ile, bazen de konuşmanın aniden durması şeklinde görülebilir (72). Somatosensoriyel veya özel duyuşal semptomlarla seyreden basit parsiyel nöbetlerin parietal lob kaynaklı olanlarında bir vücut bölgesinden başlayıp jaksonien tarzda yayılan iğnelenme, karıncalanma, uyuşukluk, ağrı, yanma, bir vücut parçasını hareket ettirme isteği veya bir vücut parçasının olmadığı hissi şeklinde duyular ortaya çıkar. Oksipital lob kaynaklı olanlar, ışık çakmaları, skotom, hemianopsi veya amorazis gibi vizüel semptomlarla karakterizedir. Temporal lob nöbetlerinde ise işitsel veya koku ile ilgili halusinasyonlar, hareket veya dönme algısı şeklinde semptomlar görülebilir (19). Otonomik semptomlu basit parsiyel nöbetlerde, ani başlangıçlı anksiyete, taşikardi, terleme, solgunluk, piloereksiyon veya mideden göğüse doğru yükselen tuhaf hisler ortaya çıkar. Yine yüzde kızarma, titreme veya pupillada değişiklikler tabloya eşlik edebilir (38).

Psişik semptomlarla seyreden basit parsiyel nöbetlerde daha önceden yaşanmamış bir olayın yaşanmış olduğu hissi (dejavu) veya daha önceden yaşanmış olayların yaşanmadığı hissi (jamaisvu) gibi bellek bozuklukları ya da korku ve sinirlenme gibi affektif semptomlar ortaya çıkabilir. Yine tek bir düşünce veya düşünce dizisinin aniden bilinç düzeyine çıkması ve diğer düşüncelerin baskılanması veya düşünme süreçlerinde hızlanma ya da yavaşlama şeklinde kognitif semptomlar ortaya çıkabilir (38, 72).

Kompleks parsiyel nöbetler jeneralize tonik-klonik aktivite olmaksızın bilincin bozulmasıyla karakterize nöbetlerdir. İki ana şartı şuurun kısmi veya tam kaybı ve olaya ilişkin amnezidir. Kişiler ya nöbet geçirdiğinin farkında olmaz ya da nöbet sırasında olan olayları hatırlayamaz. Kompleks parsiyel nöbetlerin çoğunluğu temporal lob'dan kaynaklanır. Geri kalanları ise frontal, parietal veya oksipital lobu içeren bölgelerden kaynaklanabilir (19). Kompleks parsiyel nöbetler basit parsiyel başlayıp sonrasında bilinç kaybının gelişmesi şeklinde ortaya çıkabileceği gibi bazı durumlarda, bilinç kaybı nöbetin başında meydana gelebilir. Bazen de bilinç kaybını otomatizmalar takip eder ve sonrasında sekonder jeneralizasyon gözlenebilir (38).

Temporal Lob Kompleks Parsiyel Nöbetleri : Temporal lob beynin diğer bölgelerine göre en çok epilepsi geliştiren kısmıdır (2, 17, 19). Bunun nedeni, belirli

anatomofizyolojik özelliklerine ve özellikle de, limbik alanları içermesine bağlıdır. Yine nörokimyasal yapısındaki özellikler de buna katkıda bulunur (72). Pek çok hekim temporal lob nöbetlerini kompleks parsiyel nöbetler ile eş anlamlı olarak görürler. Unutulmamalıdır ki; kompleks parsiyel nöbetler, temporal lob dışındaki diğer kortikal alanlardan da kaynaklanabilmektedir (38, 72).

Temporal lob orijinli kompleks parsiyel nöbetleri bilinç bozukluğu ile başlayabilir veya basit parsiyel nöbet ya da aurayı takiben gelişebilir. Auralar, bilinç kaybından önce saniyeler veya dakikalar sürebilir. Çoğu kompleks parsiyel nöbet 30 saniyeden uzun sürer. Sıklıkla 1-2 dakika sürer ve çok azı 10 saniyeden kısa sürer ki, bu süre uzarsa absans nöbetlerinden ayırıcı tanı karakteristiğini oluşturur. Postiktal düzelme genellikle yavaştır. Bu dönemde dakikalar veya daha uzun sürebilen belirgin konfüzyon hali ve nöbeti hatırlayamama şeklinde amnezi görülür. Nöbet odağının tarafı ile klinik özelliklerin korelasyonu konusunda evrensel bir görüş birliği yoktur (19). Nöbetler tipik olarak epigastrik duyum hissi şeklinde otonomik auralar ile başlar, takiben hareketsiz olarak sabit bir noktaya bakma ya da anlaşılması veya tarif edilmesi zor huzursuzluk şeklinde devam eder. Ağız şapırdatma, çiğneme ve yalanma gibi oroalimenter otomatizmler, eller ya da parmaklar ile oynama hareketleri ile birlikte dir. Etkilenen kişi uyanık gibi görünse de nöbet esnasında cevapsızdır. Yine nöbetin başladığı hemisferin kontrolateralindeki kolda distonik postür ortaya çıkması temporal lob kompleks parsiyel nöbetlerin sık görülen bir bulgusudur (72). Hastalarda hayal görme, daha önceden yaşanmamış bir olayın yaşanmış olduğu hissi (dejavu) veya daha önceden yaşanmış olayların yaşanmadığı hissi (jamaisvu) görülebilir. Bazı hastalar geçmiş hayat tecrübelerinin hızla gözden geçirildiği bir tür zorlu düşünmeyi tarif ederler. Diğer muhtemel nöbet tipleri olarak kognitif durum veya affekte değişiklikler, koku-tat halusinasyonları, konuşmada duraklama, işitsel halusinasyonlar ve vertigo hissi sayılabilir (19).

Frontal Lob Kompleks Parsiyel Nöbetleri : Frontal lob beynin en gizemli ve büyük bölümünü oluşturur. Ani başlangıçlı, kısa süreli, postiktal konfüzyonun çok az olduğu ve gün içinde birkaç kez tekrarlayan kompleks parsiyel nöbetler, genellikle frontal lob nöbetlerini akla getirirler (19). Frontal lob nöbetleri sekonder jeneralizasyonla birlikte olan veya olmaksızın basit ya da kompleks parsiyel nöbetler şeklindedir. Nöbetler kısa sürelidir, başlangıç ve bitişi anidir. Ataklar kümeler halinde gelir ve uykuda görülmeye eğilimlidir. Postiktal todd paralizisi tabloya eşlik

edebilir. Temporal lob kompleks parsiyel nöbetlere göre sekonder jeneralizasyon ve rölatif olarak ta kompleks parsiyel status daha sık olarak görülür (72).

Frontal lob nöbetlerinde motor bulgular ön planda olup, klinik özellikler tutulan bölgeye göre çeşitlilik gösterir. Motor bölge tutulumunda, vücudun karşı yarısındaki kol, bacak ve yüzde klonik aktivite ortaya çıkar. Epileptik aktivitenin komşu bölgelere yayılması ile uyumlu vücut bölgelerinde ardı ardına progresif jerkler oluşur. Prerolandik bölgenin tutulması ile konuşma bozulur ve karşı taraf yüzde tonik-klonik hareketler veya sürekli yutkunma ortaya çıkar. Suplementer motor korteks nöbetlerinde başta dönme ve aynı taraf kolda ekstansiyon olur. Dorsolateral prefrontal korteks nöbetleri, gözlerin ve başın karşı tarafa doğru zorlu olarak dönmesine ve konuşmanın aniden duraklamasına yol açar. Parasentral lobül kaynaklı nöbetlerde, aynı taraf ayakta tonik kasılma ve karşı taraf bacağın tutulması ile birlikte dir. Singulat bölge kaynaklı nöbetler, karmaşık motor hareketler şeklinde otomatizmalara, duygulanım değışikliklerine ve otonomik duyu mlara neden olurlar. Frontopolar nöbetler zorlu düşünce ve hastanın yere düşmesine yol açarlar. Orbitofrontal nöbetler ile tuhaf el kol hareketleri şeklinde motor otomatizmalar, olfaktör halüsinasyon ve illüzyonlar ortaya çıkar (19).

Hemisferler arasındaki yoğun bağlantılar sebebiyle frontal lob nöbetleriyle temporal lob nöbetlerini ayırt etmek kolay olmayabilir (38).

Parietal Lob Nöbetleri : Parietal lob orijinli nöbetler, esas olarak kontralateral hemisferdeki odaktan kaynaklanan somatosensöriyel nöbetlerden oluşurlar. Paresteziler en sık görülen semptomlardır. Pozitif belirtiler olarak karıncalanma, elektriklenme, keçelenme ve iğnelenme hissi görülebilir. Vücudun bir parçasının yok olması hissi veya vücudun bir parçasının tamamen kaybı negatif nöbet fenomenleridir. Parietal lobun değışik bölgelerinden orijin alan nöbetler batma hissine, bulantıya, şiddetli vertigoya veya oryantasyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Yine şiddetli ağrı hissi, soğuk hissi veya iletim tipi lisan bozuklukları gelişebilen diğ er fenomenlerdendir (19).

Oksipital Lob Nöbetleri : Oksipital lob nöbetleri sıklıkla görsel semptomlarla birlikte dir. Epileptik görüntüler, ışık çakmaları, skotomlar, hemianopsi veya amorazis gelişebilir. Oksipitotemporoparietal kavşaktan gelişen nöbetlerde, görüntülerin boyutlarında (mikropsi veya makropsi), şeklinde veya uzaklıklarında

değişiklik olabilir. Görsel halisülasyonlar genellikle, daha önceden görülmüş bir deneyimi içerir. Gözlerin karşı tarafa dönmesi, göz kırpma ve gözlerde hareket hissi oksipital lob nöbetlerinde görülen diğer semptomlar olarak karşımıza çıkmaktadır (19).

Jeneralize Nöbetler : Her iki hemisferde aynı anda simetrik olarak başlayan nöbetler olup, anatomik veya fonksiyonel herhangi bir fokal odak içermezler. Hastaların psikomotor gelişimi, nörolojik bakı, laboratuvar ve radyolojik incelemeleri normaldir (77). Bu nöbetlerin başlangıcından itibaren bilinç kaybı mevcuttur. Konvulsif veya nonkonvulsif olabilirler. En sık rastlanılanı, konvulsif tip jeneralize tonik-klonik nöbetlerdir (JTK) (2).

Absans Nöbetler : Belirgin motor manifestasyonlar olmaksızın, kısa süreli jeneralize nöbetler, absans nöbetler olarak isimlendirilirler. Esas olarak çocuklarda görülürler (72). Tipik bir absans nöbetinin klinik özelliği, hastanın her çeşit mental aktivitesinin aniden durması ve saniyeler sonra kaldığı yerden devam etmesi şeklindedir. Hasta yapmakta olduğu işi aniden sonlandırır. Dış uyaranlara cevap vermez ve etrafına boş bir şekilde bakar. Nöbetin bitişi de başlangıcı gibi ani olup, hasta bir şey olmamış gibi yaptığı işine devam eder. Sadece bilinç kaybı ile seyreden nöbetlere, basit absans denir. Bilinç kaybı ile hafif tonik-klonik, atonik ve otonom komponentler ile otomatizmlerin olduğu nöbetlere ise atipik absans nöbetler denir. Otomatizmler absanslar nöbetlere eşlik ederler ise, kompleks parsiyel nöbetler ile ayırıcı tanı güçlüğüne yol açabilirler. Tipik absans nöbetlerin karakteristik EEG bulgusu 3 hertzlik diken-dalga kompleksinden oluşmuş olup, temel biyoelektrik aktivite normaldir. Atipik absans nöbetlerde zemin aktivitesi sıklıkla anormal olup, yaygın yavaşlama ve fokal-multifokal diken aktiviteleri görülür (19).

Myoklonik Nöbetler : Jeneralize myoklonik nöbetler, ani, istemsiz, şok benzeri vücut jerkleri olarak tarif edilirler. Genellikle her iki üst ekstremitede görülürler. Nadiren de tek taraflı olurlar. Bazen de hem üst hem de alt ekstremiteleri tutarlar. Şiddetli olduğunda hasta elindeki bir objeyi düşürebilir ya da yere düşebilir. Çok kısa süreli oldukları zaman bilinç kaybı gözlenmeyebilir (72).

Tonik Nöbetler : Tonik nöbetler genellikle, çocuklarda görülürler. Aksiyel ve ekstremiteler kaslarının ani kontraksiyonu ve bilincin kaybolması ile karakterizedirler (38). Tonik nöbetler ortalama 10 saniye kadar sürer. Ancak 1 dakikaya kadar da uzayabilir. Başlangıçta myoklonik bir sıçrama ve takiben jeneralize tonik kontraksiyon gelişebilir. Tonik nöbetleri olan bebek ve çocuklarda genellikle mental retardasyon ve diğer nöbet tipleri de bulunur. Geç çocukluk veya erişkin dönemde ortaya çıkan tonik nöbetler genellikle, JTK nöbetlerin bir varyantıdır (19).

Klonik Nöbetler : Oldukça simetrik, bilateral senkron olarak ortaya çıkan üst ve alt ekstremitelerin yarı ritmik jerkleri ile birliktedirler. Genellikle bilinç kaybı ile seyrederek (19).

Atonik nöbetler : Jeneralize atonik nöbetler, ani olarak düşmeye yol açan tonus kaybı ile birlikte olan nöbetlerdir. Nöbetler çok kısa süreli olduklarından düşme atakları olarak isimlendirilirler (38, 72). Tüm vücudu etkileyebilir veya göz kırpmaya ya da kafada düşme şeklinde sınırlı kalabilir. Atonik nöbetler ani gelişimi ve şiddetli olması sebebiyle, travma için yüksek risk oluştururlar. Akinetik nöbetler atonik nöbetlere benzer. Ancak tonus korunmuştur. Akinetik nöbetli hastalar hareketsiz olup, bilinç kaybı mevcuttur (19).

Tonik-Klonik Nöbetler :Jeneralize Tonik-Klonik nöbetler en sık görülen jeneralize nöbet tipidir (98). Günümüzde etyopatogenezinden, genetik faktörler sorumlu tutulur. Her yaşta görülebilir. Nöbetler ani başlangıçlıdır ve aura yoktur. Ancak bazı hastalarda, nöbet öncesi gün ya da saatlerde davranış değişiklikleri, uyku bozuklukları, anksiyete, konsantrasyon güçlüğü ve irritabilite sözkonusu olabilir. Tonik-klonik nöbetlerin birkaç fazı bulunmaktadır. Tonik faz şuurlu bilinç kaybı ile birlikte kol ve bacaklara süratle yayılan aksiyel kasların kısa fleksör spazmları ile başlar. Gözler yukarıya deviyebilir ve pupillada dilatasyon gelişir. Takiben daha uzun bir tonik ekstansiyon görülür. Ağızın başlangıçtaki kapanması sıklıkla dilini ısırma ile sonuçlanır. Solunum kaslarının güçlü kontraksiyonu ani bir çığlık atma ile birliktedir. Tonik fazın başlangıcında apne oluşur ve bu siyanozla sonuçlanır. Otonomik belirtiler olarak nabız ve kan basıncında yükselme, terleme ve trakeobronşial sekresyon artışı sıklıkla görülür. Her ne kadar tonik fazda mesane basıncı yükselse

de, sfinkter kaslarının kontraksiyonu nedeniyle boşalma görülmez. Klonik faz giderek artış gösteren 4-8 hertzlik diffüz bir tremor ile başlar. Her spazma pupiller dilatasyon ve kontraksiyon eşlik eder. Klonik aktivitenin sonunda mesanede boşalma gözlenir. Konvülziyonlar 1-2 dakika kadar sürer. Postiktal dönemde, son klonik jerkten hemen sonra solunum geri döner. Genellikle bu dönemde kaslar gevşemiştir ve hasta sıklıkla konfüzedir. Ancak, stupor ya da uyku dönemine geçebilir. Bu dönemde baş ağrısı ve kas ağrıları sık görülen belirtilerdendir. Jeneralize konjülzif nöbetlerin komplikasyonları olarak dilini ısırma, düşmeden dolayı kafa travması, vertebral kompresyon fraktürleri ve aspirasyon pnömonisi görülebilir. Epilepside ani beklenmedik ölümler sık değildir ve mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Pulmoner ödem, kardiyak aritmi ve asfiksi öne sürülen mekanizmalardandır. Tonik-klonik nöbetler sonrası geçici metabolik değişiklikler görülebilmektedir. Plazmada prolaktin düzeylerinde artış görülebilen hormonal değişikliklerden biridir (72).

Sınıflandırılmayan Nöbetler : Bu nöbetler yetersiz veya eksik bilgi nedeniyle ya da şimdiye kadar tanımlanmış kategorilere girmeyen tüm nöbetleri içerirler. Bunlar bazı neonatal nöbetleri içerir. Örnek olarak ritmik göz hareketleri, oro-bukko-lingual hareketler, yüzme veya pedal çevirmeye benzer hareketler bunlardan bazılarıdır (19).

4.1.7.2.Epileptik Sendromların Sınıflandırılması ve Kliniği : Yalnızca nöbet tiplerine göre bir sınıflama yapılması bazı durumlarda hastalığın tam olarak anlaşılması açısından yetersiz olabilmektedir. Cerrahi planlanan bir grup hastada, bu sınıflamanın sınırlı oranda yararlı olduğuna bazı araştırmacılar dikkat çekmişlerdir. Yine bazı tür epilepsilerde birkaç nöbet tipi aynı hastada olabilmektedir. Bu sebeplerle hastalığın daha iyi tanımlanması için 1985 yılında epileptik sendromların sınıflandırılması yapılmıştır (24). 1989 yılında ise, bu sınıflandırma tekrar gözden geçirilmiş, bazı düzeltmeler ve eklemeler yapılarak Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması adını almıştır (25).

Epilepsi sendromlarının sınıflandırılmasında temel alınan özellikler; nöbet tipleri, başlangıç yaşı, EEG bozukluğunun tipi ve eşlik eden nörolojik bulgulardır. Bu sınıflama prognozun belirlenmesi, etkin tedavi seçimi ve etyolojik kökenin

belirlenmesi gibi bazı yararlar getirmiştir. 1989 yılında yapılan yeni sınıflamada epilepsiler ve epileptik sendromlar 4 büyük grupta belirlenmiştir (25). (Tablo 2)

Tablo 2- Uluslararası Epilepsi ile Savaş Liginin Epilepsi ve Epileptik Sendromlar Sınıflandırması

- I. Lokalizasyonla ilişkili (fokal, lokal, parsiyel) epilepsi ve sendromlar
 - A. İdiopatik (başlangıç yaşına göre). Günümüze dek iki sendrom tanımlanmıştır:
 1. Sentrot temporal dikenli benign çocukluk çağı epilepsisi
 2. Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi
 - B. Semptomatik. Bu kategoride bireysel değişkenliği fazla olan sendromlar yer alır.
- II. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar
 - A. İdiopatik (başlangıç yaşı göz önüne alındığında, görüldüğü yaş sırasına göre)
 1. Benign neonatal familyal konvülsiyonlar
 2. Benign neonatal konvülsiyonlar
 3. İnfantın benign myoklonik epilepsisi
 4. Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolesi, petit mal)
 5. Juvenil absans epilepsi
 6. Juvenil myoklonik epilepsi (İmpulsif petit mal)
 7. Uyanırken grand mal nöbetli epilepsi
 - B. İdiopatik, semptomatik veya her ikisi (görüldüğü yaş sırasına göre)
 1. West sendromu (infantil spazmlar)
 2. Lennox- Gastaut sendromu
 3. Myoklonik- astatik nöbetli epilepsi
 4. Myoklonik absans epilepsisi
 - C. Semptomatik
 1. Nonspesifik nedenli. Erken myoklonik ensefalopati
 2. Spesifik sendromlar. Birçok hastalık sürecinde epileptik nöbetler görülebilir. Bu başlıkta nöbetlerle başlayan veya nöbetlerin baskın bir özellik olduğu hastalıklar yer almaktadır.
- III. Fokal veya jeneralize olduğu anlaşılamayan epilepsi ve sendromlar
 - A. Jeneralize ve fokal nöbetlerle birlikte
 1. Neonatal nöbetler
 2. İnfantın ağır myoklonik epilepsisi
 3. Yavaş dalga uykusunda sürekli diken dalgalarla giden epilepsi
 4. Akkiz epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
 - B. Anlaşılabilir fokal veya jeneralize özellikler olmaksızın
- IV. Özel sendromlar
 - A. Durumla ilişkili nöbetler
 1. Febril konvülsiyonlar
 2. Diğer tanımlanabilir durumlarla ilişkili nöbetler; örneğin stres, hormon, ilaçlar, alkol veya uyku deprivasyonu
 - B. İzole, tetiklenmeyen epileptik olaylar
 - C. Özel tetikleyicilerin ortaya çıkardığı nöbetlerle karakterize epilepsi
 - D. Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsialis kontinuası

Bu sınıflandırmadaki epilepsilerden aşağıda kısaca söz edilecektir.

Sentrotemporal Dikenli Benign Çocukluk Çağı Epilepsisi : Genel olarak 3-15 yaşları arasında görülen nöbetlerle karakterize çocukluk çağı epilepsi sendromudur (72). Ağızda duyusal değişiklikler, bilincin korunması, ağızda aşırı salya birikimi, yüzde tonik veya tonik-klonik aktivite, dominant hemisferin tutulduğu durumlarda konuşmada duraklama ile karakterizedir. Duyusal veya motor aktivite kola yayılım gösterebilir. Çoğunlukla uyku sırasında görülürler. Çocuklarda nörolojik muayene ve görüntüleme sonuçları normaldir. Nöbetler genellikle adölesan döneminde durur ve prognozu iyidir. EEG’de zemin aktivitesi normaldir. Uyku ile belirginleşen orta temporal veya santral bölgelerde, yüksek amplitüdü, keskin veya diken aktivitesi görülür. Genel olarak prognoz iyi olduğu için tedaviye 1. veya 2. nöbetlerden sonra gereksinim duyulmaz (19).

Epilepsia Parsialis Continua : Uzamış fokal nöbetlere verilen isimdir. Tipik olarak nöbetler kümeler halinde gelir ve tekrarlayıcı fokal motor karakterindedir. Ataklar arasında myoklonik aktivite devam eder. Çoğunlukla altta yatan neden; anoksi, inflamasyon veya metabolik bozukluğa bağlı olarak gelişen fokal kortikal hasardır (19).

Benign Neonatal Familial Konvülsiyonlar : Doğumdan sonraki 2-3 gün içinde klonik ya da apneik nöbetler şeklinde belirir. EEG bulgusu yoktur (69). Kısa süreli nöbetlerle karakterize olup, otozomal dominant kalıtım paterni gösteren bir bozukluktur. Nöbetler 6. ayda genellikle durur. Ancak %15 oranında ileri dönemlerde epilepsi geliştirme riski taşırlar (19).

Benign Neonatal Konvülsiyonlar : Doğumdan sonraki 5. günde klonik ya da apneik nöbet şeklinde belirir. 5. gün hastalığı olarakta bilinir. İnteriktal EEG’de değişken keskin teta dalgaları görülür (69).

Juvenil Absans : Absans epilepsiyeye benzer dalmaların yanı sıra, nöbet sırasında vücutta öne arkaya doğru hareketler ve başın döndürülmesi ile omuzlarda

kasılmalar, dizlerin bükülüp çökme hareketleri gibi değişik hareketler görülür. JTK nöbetleri olaya daha sık olarak katılır. EEG bulgusu absans nöbetlerle aynıdır (69).

Juvenil Myoklonik Epilepsi : Tüm epilepsilerin %4-10'u oluşturan juvenil myoklonik epilepsi(JME) ailevidir ve otozomal dominant kalıtım paterni gösterdiği düşünülmektedir. Başlangıç yaşı genellikle 12-18 arasındadır (19). Nöbetler genellikle sabahları eller ve kollarda atmalar şeklinde belirir. Bu atmalar sırasında elde tutulan eşyalar etrafa fırlatılır. Nöbetler, uykusuzluk, aşırı yorgunluk, ışık uyarıları, korku, ani uyandırılma, alkol, hatta yavaş dönen büyük kanatlı vantilatör gibi etmenler ile provake olabilir (69). Esas semptom myoklonik jerklerdir. Bu jerkler ani olarak ortaya çıkan, kısa süreli, bilateral, simetrik, senkron kas kontraksiyonları şeklindedir. Myoklonik nöbetler sırasında şuur bozulmadan kalır. Myoklonik nöbetlere zamanla jeneralize tonik-klonik nöbetler ve absans nöbetler eklenir. JME'de sıklıkla spontan remisyonlar gözlenmez ve ilaç kesiminden sonra hastaların %90'ında relaps görülür. Bu nedenle yaşam boyu tedavi gerekli olmaktadır (72).

West Sendromu : İnfantil spazm, psikomotor gelişimde duraklama ve EEG'de hırsaritmi paterni ile karakterize klinik triattan oluşur. Başlangıç hemen tüm vakalarda 1 yaşın altındadır (19). Erkeklerde daha sık olarak görülür. Nöbetler, öne fleksiyon, arkaya ve yana ekstansiyon kasılması ya da bunların karışımı şeklindedir. Nöbetler sırasında acı çeker gibi inleme ve bağırma olabilir. İki tipi tanımlanmıştır. İdiopatik tip yaklaşık %8 oranında görülür. Semptomatik tipte mikrosefali kuraldır. Ağır özürülük gelişir. Giral anomaliler, metabolik bozukluklar, çeşitli kalıtsal hastalıklar ve nörokutan hastalıklar gibi çok çeşitli etyolojiler saptanabilir (69). Gelişimde duraklama ve gerileme, spazmlarla birlikte veya daha önce başlar. EEG'de posterior bölgelerde belirgin olan yaygın, disorganize, yüksek voltajlı yavaş dalgalar ve diken-keskin dalga aktivitesi gözlenir. Çoğunlukla altta yatan, prenatal, perinatal veya postnatal bir bozukluk vardır. İnfantil spazmlı çocuklarda prognoz oldukça kötüdür ve prognozu esas olarak belirleyen faktör altta yatan nedendir (19).

Lennox-Gastaut Sendromu : Etyolojisi West sendromuna benzer. Hastalarda birkaç nöbet tipi birlikte bulunur ve yaygın kognitif disfonksiyon mevcuttur. Nöbetler 1-7 yaş arasında başlar ve genellikle jeneralize tiptedir (19).

Atonik, myoklonik, atipik absans ya da tonik-klonik şekilde olabilir (72). Sık olarak status epileptikus geliştirirler. Nöropsikolojik performans hemen her zaman bozuktur. Hastalığın başlangıç bulgusu denge bozukluğu şeklindedir. Ataksi hemen her zaman vardır ve yaşam boyu devam eder. Zamanla yürüyememe, konuşamama, davranış bozukluğu ve ileri mental yıkım ile giden ağır bir klinik tablo gelişir (69). EEG’de anormal temel aktivite ve yoğun olarak yavaş diken-dalga aktivitesi ile uyku sırasında 10 Hertz’lik hızlı ritim aktivitesi görülür. Nöbetleri kontrol altına almak zordur (72).

Landau-Kleffner Sendromu : Epilepsi, afazi ve davranış bozukluğu olarak belirlenen klasik triadı vardır (69). Başlangıç 3-9 yaşları arasındadır. Hastalık, kazanılmış afazi ile birlikte, nöbetler şeklinde kendini gösterir. JTK, parsiyel ve diğer nöbet tiplerini içeren birkaç tip nöbet şekli görülebilir. Nöbetlerin şiddeti ile konuşma kaybı arasında doğrusal bir ilişki yoktur. EEG’de çoğunlukla bilateral sentro-temporal bölgelerde diken aktivitesi gözlenir. Multifokal diken ve yavaş dalgalar şeklinde EEG paterni de gözlenebilir (72).

Febril Konvülsiyonlar : Çocuklarda çevresel nedenlerden kaynaklanan konvülsiyon türlerinin başında febril konvülsiyonlar gelir. Ateşli bir hastalık sırasında görülür. 5 ay-5 yaş arası, en sık olarakta 2-3 yaş grubu çocuklarda görülür. Kalıtımın bu tür konvülsiyonlarda rolü büyüktür. Hastaların %25’inde aile öyküsü pozitifdir. Febril konvülsiyonlar en sık üst solunum yolu enfeksiyonları, bağırsak enfeksiyonları, otit, kızamık ve roseola infantumda görülür (69). Genellikle kısa süreli, jeneralize ve tek nöbet şeklindedir ama çok sayıda, fokal ve uzamış şekilleri yani komplike febril konvülsiyon da görülebilir. Komplike febril nöbetler daha sonra nonfebril nöbet gelişim riskini artırır. Prognoz çok iyidir. Febril nöbetler için profilaktik antikonvülzan tedavi önerilmemektedir (19).

Refleks Nöbetler : Bazı durumlarda epileptik nöbetler, özel uyarılarla ortaya çıkarılabilirler. En sık rastlanılan formu ışık uyarımı ile ortaya çıkan JTK nöbetlerdir. Provake edici faktörler; güneş ışığı, televizyon veya video oyunları olabilmektedir. Bazı vakalarda düşünme ve karar verme ile indüklenen myoklonusu jeneralize nöbetler izleyebilir. Nadiren, okuma sırasında çenede myoklonik hareketler oluşur.

Yine müzikle indüklenen nöbetler bildirilmiştir. Çiğneme, yutma, sıcak suya girme ve taktil uyaranlar nöbetlere neden olabilen diğer tetikleyicilerdir (38).

Katamenial Epilepsi : Menstruel siklusla ilişkili kümeler halinde gelen nöbetlerdir. Bu epilepsinin fizyolojik temeli; östrojenin epileptiform deşarjları aktive edici, progesteronun ise suprese edici etkisi ile ilişkili oluşudur. Nöbetler başlıca, premenstruel faz, periovulatuvar faz ve menstruel siklusun ikinci periyodunun başlangıcında oluşur. Tedavide progesteron kullanılmakla birlikte, diğer antiepileptik tedavilere de gereksinim duyulabilir (19).

Oksipital Paroksizmlili Çocukluk Çağı Epilepsisi : Başlangıç yaşı 1-14 yaşları arasındadır. Kız çocuklarında daha sık olarak görülür. Ailesel epilepsi öyküsü olguların %25-35'inde, migren ise olguların %15.9'unda bulunmuştur. Çocuklar nörolojik olarak normaldir. Migren benzeri baş ağrısı ve kusma, özellikle daha küçük yaşlarda başlayanlarda siktir (72). Benign rolandik epilepsiye göre daha heterojen bir guruptur. Oksipital paroksizmler, uyanıklık döneminde ortaya çıkarsa, görsel nöbetler, uykuda ortaya çıkarsa parsiyel motor ve JTK nöbetlerle kendini gösterir. Görsel nöbetler; amorazis, görsel halüsinasyonlar, mikropsi, metamorfopsi veya palinopsi şeklindedir. EEG'de oksipital bölgede, burst halinde 1-3 Hertz'lik yüksek voltajlı dikenler görülür. Dikenler tipik olarak, gözlerin açılması ile kaybolurken, karanlıkta veya gözlerin kapatılmasından 1-20 saniye sonra ortaya çıkar (19).

Bebeklik Çağının Benign Myoklonik Epilepsisi: Gelişimsel olarak çocuklarda 2 yaşından önce meydana gelir. Nöbet tipi kısa süreli ve değişken şiddette jeneralize myoklonik nöbetlerdir. Nöbetlerin çoğu kafada ani düşme veya göz kırpma şeklindedir. Ataklar saniyeler sürer ve bilinç kısmen korunmuştur. İktal EEG'de yaygın 3 Hertz'lik diken-dalga veya multiple diken dalga deşarjları gözlenir. İnteriktal EEG çoğu zaman normaldir. Yaşamın ileriki dönemlerinde JTK nöbetler geliştirebilir (19).

Uyanırken Grandmal Nöbetli Epilepsi : Hastaların çoğunda ilk nöbetler, ikinci dekadın başında yani puberte döneminde başlar. Erkeklerde biraz daha sık olarak görülmektedir. JTK nöbetler bu sendromun esas nöbet türünü oluşturmaktadır. Nöbetler absans ve jeneralize myoklonik nöbetler ile birlikte olabilir. JTK

nöbetlerinden hemen önce, myoklonik jerkler ve absans nöbetler görülebilir. Nöbetler gün içerisindeki kısa bir uykudan sonra ya da sabah uandıktan kısa bir süre sonra görülebilir. Nöbetler uyku deprivasyonu ya da alkol tüketimi ile presipite edilebilir. EEG’de jeneralize diken ve dalga aktivitesi görülür. Uyanıklıkta grandmal epilepsili olguların ortalama %12’sinde ailede nöbet öyküsü bildirilmiştir. Ancak kalıtım paterni bilinmemektedir (72).

Myoklonik Astatik Nöbetlerle Giden Epilepsi : Başlangıç yaşı 1-6 yaş arasındadır. Hastaların çoğunda nöbetlerin başlangıç döneminde, nörolojik muayene normaldir. Absans ve myoklonik astatik nöbetler, en sık görülen nöbet tiplerini oluşturur. Hastaların yarısında ileriki dönemlerde, kognitif gerileme görülmektedir. (19). Nöbetler kolların myoklonik savrulması sırasında ani tonus kaybı ile yere düşme ya da başın öne düşmesi şeklinde belirir. EEG bulgusu genellikle yoktur, varsa düzensiz ya da multipl diken-dalga bulgusu şeklindedir (69).

Myoklonik Absanslı Epilepsi : Absans nöbetlerinin myokloni ile gelen türüdür. Bunlar bazen bilateral ritmik klonusa benzerler. Tedaviye dirençlidirler ve nöropsikolojik performans etkilenir. EEG’de 3 hertz’lik diken-dalga bulgusu gözlenir (69).

Yavaş Dalga Uykusunda Sürekli Diken-Dalgalarla Giden Epilepsi : 1-12 yaşları arasında başlar. Nöropsikolojik gerileme ilk bulgusudur. EEG’de tipik olarak non-REM uykusunda sürekli diken-yavaş dalga aktivitesi gözlenir. Çoğunlukla noktürnal olan birkaç nöbet tipi gelişebilir. Nöbetler ve EEG bulguları, genellikle 2. dekatda ortadan kaybolur. Ancak kognitif gerileme ve dil fonksiyonundaki bozukluk kalıcıdır (19).

Status Epileptikus : Status Epileptikus, 30 dakikadan daha uzun süren bir nöbet veya 30 dakika içinde, arada hastanın bilincinin açılmadığı birkaç nöbet olması şeklinde tanımlanır. Acil bir durumdur, hızlı ve ciddi tedavi gerektirir. Her nöbet tipinde status gelişebilir. En sık görülen status epileptikus tipi jeneralize tonik-klonik veya konvulzif tiptir. Genellikle 2-3 dakika süren, arada bilincin açılmadığı, tekrarlayıcı tonik-klonik nöbetler şeklindedir, ama uzun süreli bir nöbette olabilir.

Jeneralize nonkonvulsif status epileptikus, stupor, konfüzyon, bilinç bulanıklığı ve az miktarda veya hiç olmayan motor hareketlerle karakterizedir (19).

4.1.8.TANI :

Öykü ve fizik muayene epilepsi tanısının konulmasında en önemli kriterlerdir (38). Vakaların çoğunda öykünün daha önce nöbetleri gören bir tanıktan alınması gerekir. Yanlış tanının en önemli nedeni, nöbetin yetersiz veya hatalı tanımlanmış olmasıdır. Videoya çekilen nöbet çoğu kez tanı koydurur. Ailede nöbet öyküsü detaylı olarak sorgulanmalıdır. Nörokutanöz hastalıklar açısından cilt dikkatle incelenmeli, kromozomal bozukluklarla bağlı olabilecek dismorfik özelliklere dikkat edilmelidir. Bunlara ek olarak yapılan dikkatli bir nörolojik muayene tanının konulmasında oldukça önemlidir (19).

Şüpheli nöbet öyküsü bulunan hastalarda, uygulanması gerekenler aşağıda sıralanmıştır.

1- EEG : Beynin farklı bölgelerinde, dönem dönem ortaya çıkan patolojik özellikteki biyoelektrik aktivitelerin epilepsi nöbetlerine sebep olduğu göz önüne alındığında beynin biyoelektriksel aktivitesini gösteren EEG'nin epilepside vazgeçilmez bir araştırma yöntemi olduğu söylenebilir. Ancak tek başına EEG anormalliği ile teşhis konulamadığı için klinik ile birlikte değerlendirilmelidir (34). EEG, epilepsinin tanı ve sınıflamadaki yerini belirlemeye yardımcı olmasının yanı sıra tedaviye başlama, tedaviyi izleme ve sonlandırmada da çok önemli bir yer tutar. Hiperventilasyon ve fotik stimülasyon gibi aktivasyon yöntemlerinin uygulandığı rutin EEG tetkikinde tek çekim ile epilepsi hastalarının yaklaşık %50'sinde, tekrarlanan çekimlerle %80-85'inde, uyku aktivasyonu uygulamasında ise %90-95 oranında epilepsiye spesifik patolojik aktiviteler kaydedilebilmektedir. Epilepside EEG bulgularını değerlendirirken normal kişilerin %5-15 oranında da benzer bulguların ortaya çıkabileceğini göz önünde bulundurmak gerekir (34). Nöbet tipinin tanımlanamadığı veya gerçek nöbetlerle non-epileptik olanların ayırt edilemediği durumlarda video EEG monitarizasyonu uygulanmalıdır (38).

2- Epilepsili hastalarda yapısal lezyonun ekarte edilmesi amacıyla kranial Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çekilmelidir. MRG, temporal lob lezyonu, özellikle de dirençli nöbetlerle giden mezial temporal skleroz veya gliozisi olan hastalarda oldukça duyarlıdır (38).

3- Elektrolitler (Na⁺, K⁺, Ca⁺ ve Mg⁺) BUN, kreatinin, glukoz, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri için kan alınmalıdır (38).

4- İnfantil spazm, Lennox-Gastaut Sendromu ve Progresif myoklonik nöbetleri olan hastalarda, serum aminoasit, organik asit, lizozomal enzimler ve amonyak düzeyine bakılmalıdır (38).

5- Mitokondrial ensefalopati düşünülen vakalarda serum piruvat ve laktat düzeyleri çalıştırılmalıdır (38).

6- Klinik olarak gerekli görüldüğü durumlarda lomber ponksiyon, arteriografi ve serebral metastaz açısından değerlendirme yapılmalıdır (72).

7- MRI spektroskopisi yapısal lezyonlarla bağlantılı olarak lezyonun fonksiyonel ve biyokimyasal özellikleri hakkında bilgiler sağlar. Nöbetler sırasında, fosfokreatinin/inorganik fosfor oranı azalır, intrasellüler pH düşer, adenosin trifosfat depoları ise sadece hafif derecede azalır (72).

8- Epileptik hastalarda Positron Emission Tomography (PET) ve Single photon emission computed tomography (SPECT) ile fizyolojik değerlendirme yapılabilir. İnteriktal dönemde gözlenen hipometabolik alan nöbet başlangıç bölgesi ile iyi korelasyon gösterir (19).

4.1.9.TEDAVİ :

Tedaviye karar vermedeki kritik nokta, hastanın epilepsi olup olmadığının belirlenmesidir. Teşhis konulduktan sonra, nöbet tipinin ve epileptik sendromun doğru tanımlanması tedavi seçiminde diğer bir kritik noktayı oluşturmaktadır. Çocukluk çağındaki benign epilepsiler dışında epilepsi genellikle kronik olarak devam eden ve tedavi gerektiren bir durumdur (19).

Epilepside tedavinin amacı; nöbetlerin tam kontrolü, anti epileptik ilaçlardan dolayı minimal yan etki ve yaşam kalitesini optimal düzeyde olmasını sağlamak olmalı ve bu durum hasta ya da yakınlarında detaylı olarak anlatılmalıdır (72).

İlk kez 1957 yılında potasyum bromür, anti epileptik ilaç (AEİ) olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1912 yılında grandmal nöbette, fenolbarbitalin etkinliğinin belirlenmesi, 1939'da hidantoinlerin, 1950'li yıllarda süksinimitlerin sentezlenmesi, epilepsi tedavisine yeni boyutlar kazandırmıştır (50).

İlk kez nöbet geçiren kişide nörolojik muayene, EEG normal, ailede epilepsi öyküsü yoksa %75 oranında 2. nöbet geçirmediğinden bu hastalara AEİ önerilmez (7). Yapılan çalışmalarda ilk nöbet; absans, myoklonik, kompleks parsiyel ya da epileptik bir sendroma eşlik ediyorsa, 2-12 aylık bir dönemde 2 ya da daha çok değişik tipte nöbet geçirmiş ise, hiçbir neden yok iken nöbet geçirmiş ise, aile öyküsü, nörolojik muayene bulguları, EEG bulguları ve radyolojik bir bulgu sonrası ilk kez nöbet geçirmiş ise, AEİ başlanması önerilir (8, 11, 48).

Uygun bir sınıflandırma ile epilepsili hastaların çoğunda, tek bir AEİ ile yan etki oluşmaksızın nöbetler kontrol altına alınabilmektedir (65).

Tedaviye mümkünse, tek ilaçla ve düşük dozda başlanmalı, nöbetler kontrol altına alınıncaya ya da yan etkiler ortaya çıkıncaya kadar doz artırılmalıdır. Tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler bakılmalı ve sonuçlara göre AEİ seçimi yapılmalıdır (46).

AEİ başlanmasına karar verildikten sonra ilaç seçimi, ilacın nöbeti kontrol etmedeki başarısına, ilacın yan etkisine, farmakokinetik özelliklerine, ilaç etkileşimlerine, özel durumu olan hastaların özelliklerine, tedavinin maliyetine göre yapılmalıdır. En iyi AEİ, nöbetleri en iyi kontrol eden ve hastada istenmeyen etkisi en az olandır (11).

Kullanılan AEİ ile nöbetin kontrol edilememesinin en önemli nedenleri; epilepsinin yanlış sınıflandırılması, ilacın uygun dozda kullanılmaması, tanının yanlış değerlendirilip, gerçekte epilepsi olmayan başka nedenlerin epilepsi olarak değerlendirilmesidir (98).

4.1.10.ANTİ EPİLEPTİK İLAÇLAR :

4.1.10.1.Fenitoin

Etki Mekanizması : Nöron depolarizasyonunda önemli rol oynayan, membrandan hücre içerisine sodyum ve kalsiyum girişini azaltır. Böylece nöron ve

diğer eksitabl hücrelerin membranını stabilize eder, stimölasyon eşiğini yükseltir, rekrakter periyodu uzatır, sinatik aşırımı inhibe eder ve posttetanik potansiyalizasyonu güçlü bir şekilde deprese eder. Bu nöronal etkilerinden dolayı deşarjların primer odaktan SSS'nin normal bölgelerine yayılmasını inhibe etmek suretiyle, epileptik nöbetlerin oluşmasını önlediği kabul edilmektedir (50).

Kullanım Alanı : Jeneralize tonik-klonik nöbetler ve kompleks parsiyel nöbetlerde endikedir (50).

Yan Tesirleri : En sık görölen yan tesirler, nörolojik belirtilerdir. Bunların çoğu, ilacın yüksek dozda vestibüloserebellar sistemde disinhibisyon yapmasına bağlıdır. Nistagmus, ataksi, dizartri, duyuşal polinöropati, uykusuzluk hali, sinirlilik ve tremorlar görölebilir. Plazma konsantrasyonu 40 mg/ml'nin üstünde ise, deliryum ve koma oluşabilir. Uzun süre ve yüksek dozda verilmesinin, belleği, zihinsel konsantrasyonu, mental ve motor işlemlerin hızını bozduğu tartışmalı olmakla beraber genellikle kabul edilmektedir. Bunların yanında gingiva hipertrofisi, allerjik belirtiler, hematolojik bozukluklar, D vitamini eksikliğii, mide şikayetleri ve hırşutismus görölebilir (50).

4.1.10.2.Fenobarbital

Etki Mekanizması : Fenitoinin aksine, nöronal membran üzerine belirgin bir stabilizan etki yapmaz. Primer odaktan çıkan deşarjların beyinden yayılmasını önlemek suretiyle, epilepsi nöbetlerini önlediği sanılmaktadır. Elektriksel deşarjlara bağlı stimölasyon eşiğini yükseltir. Nöron membranındaki Gama amino bütirik asit (GABA) -A reseptör kompleksi üzerindeki barbitürat bağlanma yerini aktive ederek Cl kondüktansını artırması ve böylece inhibüsyon yapması antiepileptik etkisinde rol oynayabilir (50).

Kullanım Alanı : Sekonder jeneralize olsun veya olmasın, bütün parsiyel epilepsiler, tonik-klonik veya tonik ya da myoklonik nöbetler şeklindeki jeneralize epilepsilerde kullanılır (50).

Yan Tesirler : Sedasyon, uyuşukluk hali, baş dönmesi, ataksi, nistagmus ve bazen diplopi yapar. Kişilik bozukluğu yapabilir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda uzun süre verildiğinde, zeka ve diğer kognitif fonksiyonların gelişmesini bozabilir. Bu gibi nörolojik ve psişik yan tesirlerinin dışında; allerjik belirtiler, hematolojik belirtiler, raşitizm, osteomalazi ve K avitaminozu yapabilir (50).

4.1.10.3.Primidon

Fenobarbitalin dezoksi türevidir. Vücutta büyük kısmı fenobarbitale dönüşür. Fenobarbitalin kullanıldığı epilepsi türlerinde kullanılır (50).

4.1.10.4.Karbamazepin

Etki Mekanizması : Nöronlarda voltaja bağımlı Na kanallarının aktivitesini bloke eder ve nöronal deşarjın sıklığını azaltır (46). Antiepileptik etkisinin yanı sıra antimanik ve antidepresan etkinlik de gösterir (50).

Kullanım Alanı : Parsiyel ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere oldukça etkilidir (46, 20). Absans nöbetleri ve myoklonik nöbetleri hariç bütün nöbet tiplerine karşı kullanılırlar (50).

Yan Tesirler : Bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık, diare ve kabızlık gibi etkiler en sık görülen gastrointestinal bozukluklardır. Uyuşukluk, sersemlik, ataksi, baş dönmesi, diplopi ve nistagmus gibi nörolojik bozuklukların yanısıra antikolinerjik yan etkiler, alerjik cilt bozuklukları, kemik iliği depresyonu, lenfadenopati ve dilüsyonel hiponatremi görülebilir. Daha nadiren hipertansiyon, sol ventrikül yetmezliği ve kardiyovasküler kollaps gibi ciddi kalp-damar bozukluklarına da neden olabilirler (46, 50, 98).

4.1.10.5.Okskarbazepin

Karbamazepinin 11-keto türevidir. Karbamazepinin aksine mikrozomal oksidanları (bir tipi dışında) indüklemeyiz. Bu nedenle diğier antiepileptik ilaçlarla veya karbamazepinin etkileştiğı diğier ilaçların çoğı ile etkileşime girmez. Karbamazepinin kullanıldığı yerlerde kullanılır. Yan tesirleri karbamazepininkine benzerdir (50).

4.1.10.6.Ethosüksimid

Etki Mekanizması : Anti epileptik etki mekanizması halen aydınlatılamamıştır. Diğier bazı anti epileptik ilaçların aksine, nöron membranlarının voltaja bağılı sodyum kanallarını bloke etmezler veya GABA'erjik etkinliğı

artırmazlar (50). Nöronal kalsiyum kanallarını bloke ederek etki ettiği üzerinde durulmaktadır (38).

Kullanım Alanı : Absans nöbetlerde en çok tercih edilen ilaçtır. Absans tipi epilepsiden başka, fenitoin veya fenobarbital ile yeterli derecede kontrol altına alınamayan JTK nöbetlerde bu ilaçlarla birlikte kullanılırlar ve onların etkinliğini artırılırlar (50).

Yan Tesirler : Bulantı, kusma, iştahsızlık, uyuşukluk, letarji, öfori, Parkinson sendromu belirtileri, baş ağrısı, fotofobi ve baş dönmesi gibi gastrointestinal ve nörolojik belirtiler en sık görülen reaksiyonları teşkil eder. Bunların yanında allerjik belirtiler, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni, eozinofili ve aplastik anemi yapabilir (50).

4.1.10.7.Sodyum Valproat

Etki Mekanizması : Yapısı bakımından SSS'nin ana inhibitör nöromediatörü olan GABA'ya benzer. GABA'nın yıkımı azaltması yanında nöronal ve glial uptake'ni inhibe ettiği de gösterilmiştir. Bu etkiler sonucu, GABA'nın postsinaptik etkinliğini artırır. Nöron membranındaki potasyum kanallarını direkt etkisi ile açarak hiperpolarizasyon yaptığı da gösterilmiştir (50).

Kullanım Alanı : Bütün epilepsi türlerine karşı etkilidir (50).

Yan Tesirler : En sık görülen yan tesirleri; bulantı, kusma, karın krampı ve diare gibi gastrointestinal bozukluklardır. Sedasyon ve uyuşukluk hali oluşturabilir. Trombosit agregasyonunu inhibe edebildiği için, kanama zamanını uzatabilir. Seyrek olarak lökopeni, pansitopeni ve saç dökülmesi yapabilir. Hepatotoksik etki potansiyeli vardır. Hiperamonyemi ve buna bağlı ensefelopatinin yanında pankreatit de bildirilmiştir. Teratojenik olduğu için gebelere verilmesinden mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır (50).

4.1.10.8.Klonazepam

Etki Mekanizması : Benzodiazepin türevi bir anti epileptiktir. GABA-A-benzodiazepin reseptör kompleksi üzerindeki reseptörlerine bağlanarak onu aktive eder. Bu şekilde klorun hücre içine girişini sağlayarak hiperpolarizasyona neden olurlar (50).

Kullanım Alanı : Bu ilaç etosüksimide cevap vermeyen absans olguları ile myoklonik nöbetlere, infantil spazmlara ve atonik nöbetlere etkilidir. Bunlardan başka JTK nöbetlere ve status epileptikusa da etkilidir (50).

Yan Tesirler : Uyuşukluk hali, ataksi, nistagmus, dizartri, agresif davranışlar, huzursuzluk ve hiperkinezi ile nadiren de solunum depresyonu yapabilir (50).

4.1.10.9.Diazepam

Etki mekanizması klonazepam gibidir. Diğer benzodiazepinler gibi postanoksik myoklonik epilepsi, atonik epilepsi ve absans tipi nöbetlerde kullanılır. Status epileptikusun tedavisinde en tercih edilen ilaçtır (50).

4.1.10.10.Gabapentin

Etki Mekanizması : GABA analogudur. Anti epileptik etki mekanizması aydınlatılmamıştır. Nöron membranında GABA-A reseptörü klorür kanalı kompleksine bağlanmaz, henüz niteliği belirlenmemiş bir membran proteinine bağlanır (50).

Kullanım Alanı : Diğer ilaçlara yeterli cevap vermeyen parsiyel epilepsilere veya sekonder JTK nöbetlere karşı etkilidir. Diğer ilaçlara ilave olarak kullanılır (50).

Yan Tesirler : Başlıca uyuklama, baş dönmesi, ataksi ve nistagmus görülür (50).

4.1.10.11.Vigabatrin

Etki Mekanizması : GABA'yı aktive eden GABA-transaminazı irreversible olarak inhibe edip GABA erjik aşımı güçlendirir (50).

Kullanım Alanı : Sekonder olarak jeneralize olan veya olmayan parsiyel nöbetlere karşı, hasta diğer AEİ'lara karşı dirençli ise onlara ilave olarak kullanılır. İnfantil spazm tedavisinde oldukça etkilidir (38).

Yan Tesirler : En sık uyuşukluk, ataksi, baş dönmesi, baş ağrısı, irritabilite ve ajitasyon görülür. Psikoz, kilo alımı ve granülositopeni, daha nadir görülen yan tesirleridir (50).

4.1.10.12.Lamotrigine

Etki Mekanizması : Fenitoin gibi nöronların voltaja bağımlı hızlı sodyum kanallarını inhibe eder. Böylece hızlı deşarj yapan nöronların membranını stabilize ederek, deşarjları durdurur. Kısmen eksitator sinir uçlarından glutamat ve aspartat salıverilmesini de inhibe eder (50).

Kullanım Alanı : Diğer ilaçlara dirençli, sekonder olarak jeneralizasyon gösteren veya göstermeyen nöbetlere karşı diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılır. Tek başına kullanımı da mevcuttur (50).

Yan Tesirler : En sık görülen yan tesiri cilt döküntüleridir. Diğer yan tesirleri arasında baş dönmesi, baş ağrısı, ataksi, bulantı, kusma, uyuklama, görme bulanıklığı ve diplopi bulunur (50).

4.1.10.13.Felbamat

Etki Mekanizması : Anti epileptik etki mekanizması kısmen aydınlatılmıştır. Glutamat-NMDA reseptörlerinin glisin bağlanma yerini bloke edebilir, böylece endojen glisine bağılı eksitator etkinliği azaltır. Ayrıca nöronların membranal kalsiyum kanallarını ve hızlı sodyum kanallarını inhibe eder (50).

Kullanım Alanı : Parsiyel nöbetlere ve sekonder olarak jeneralize olan tonik-klonik nöbetlere karşı kullanılır. Çocuklardaki infantil spazmlara, absans ve lennox-gastaut sendromuna karşı da etkilidir (50).

Yan Tesirler : En sık iştah azalması, kilo kaybı, uykusuzluk, bulantı, kusma, diare ve baş dönmesi görülür (50).

4.1.10.14.Topiramamat

Etki Mekanizması : Birkaç etki mekanizması vardır. Bunlar arasında ; voltaja bağımlı sodyum kanal inhibisyonu, kainat/AMPA reseptör inhibisyonu ve GABA'nın etkisini artırmak sayılabilir (50).

Kullanım Alanı : Basit ve kompleks parsiyel nöbetlerle, sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerde monoterapi veya ek ilaç olarak kullanılabilir (50).

Yan Tesirler : Somnolans, mental yavaşlama, yorgunluk, konfüzyon, sersemlik, ataksi ve konsantrasyon bozukluğu en sık görülen yan tesirleridir (38).

4.1.10.15.Tiagabin

Etki Mekanizması : SSS’de ana inhibitör mediatör olan GABA’nın nöron ve glial hücrelere geri alımını inhibe ederek, GABA aktivitesini artırır (50).

Kullanım Alanı : Çocuk ve erişkinlerde dirençli basit ve kompleks parsiyel nöbetlerde kullanılır (50).

Yan Tesirler : Sersemlik, yorgunluk, somnolans, bulantı, irritabilite, tremor, karın ağrısı, depresyon ve konfüzyondur (50).

4.2.OTONOM SİNİR SİSTEMİ

Otonom sinir sistemi (OSS) vücudun vejetatif fonksiyonlarından sorumlu çok sayıda ganglionlar ve pleksuslarla bir seri serebrospinal çekirdek ve sinirlerden oluşmuştur. Visseral ya da vejetatif sinir sistemi olarak da bilenen OSS; kan basıncı, sindirim sistemi motilitesi ve her türlü salgı, idrar çıkarma, terleme, vücut ısısı ve birçok başka faaliyetin kontrolüne yardım eder (4, 40).

OSS; santral sinir sisteminden çıkış yerine, periferik ganglionların dağılımına, iç organlar üzerine fizyolojik etkileri arasındaki farklara ve farmakolojik ajanlara verdikleri yanıtlara göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre OSS’nin parasempatik (kraniosakral), sempatik (torakolomber) ve enterik komponentleri vardır. Ancak enterik komponentin ayrı bir gurup olarak kabul edilmesi halen kesinleşmemiştir (4).

OSS başlıca omurilik, beyin sapı ve hipotalamusta lokalize olan merkezler tarafından aktive edilir. Aynı zamanda serebral korteks kısımları, özellikle limbik korteks impulsları daha alt merkezlere iletebilir ve bu yolla otonom kontrolü etkiler. OSS sık sık visseral refleksler yolu ile de etki gösterir. Yani, otonom ganglionları, omuriliğe, beyin sapına veya hipotalamusa giden duyusal sinyaller doğrudan visseral organlara geri dönen ve onların aktivitelerini kontrol eden uygun refleks yanıtları ortaya çıkarabilirler (40).

4.2.1.Sempatik Sinir Sistemi : Sempatik sinirler omurilikte, C8 ve L2 segmentleri arasından kaynaklanırlar ve buradan ilk önce hepatik zincire ve daha sonra sempatik sinirler tarafından stimüle edilen doku ve organlara geçerler. Sempatik sinir sisteminin genel organizasyonuna bakıldığında; vertebral kolonun her iki tarafında uzanan paravertebral sempatik ganglion zinciri, çöliak ve hipogastrik

ganglionlar ile bu ganglionlardan çıkıp, farklı iç organlara giden sinirlerden oluşur. Omurilikten stimüle edilen dokuya kadar her sempatik yol, biri preganglioner nöron, biri de postganglioner nöron olmak üzere iki nörondan oluşur. Preganglioner nöronun hücre gövdesi, omuriliğin intermediolateral boynuzunda bulunur ve aksonun omuriliğin anterior kökünden ilgili spinal sinire geçer (1, 40, 51). Postganglioner nöron ise sempatik zincir ganglionlarından birinden ya da prevertebral ganglionların birinden başlar ve farklı organlardaki hedeflerine doğru ilerler (40).

Omuriliğin farklı segmentlerinden kaynağını alan sempatik yollar, aynı segmentlerden çıkan somatik spinal sinir liflerinin vücutta dağıldıkları bölgelere dağılmak mecburiyetinde değildir. Bunun yerine, omurilikten ayrılan sempatik liflerden T1'den çıkanlar genellikle sempatik zinciri yukarı doğru geçerek kafaya; T2'den çıkanlar boyuna; T3,T4,T5 ve T6'dan çıkanlar toraksa, T7, T8,T9, T10 ve T11'den çıkanlar abdomene ve T12, L1 ve L2'den çıkanlar bacaklara dağılırlar (40).

4.2.2.Parasempatik Sinir Sistemi : Parasempatik lifler merkezi sinir sistemini 3,7,9 ve 10. kranial sinirler, 2. ve 3. sakral spinal sinirler, bazen de 1. ve 4. sakral sinirler üzerinden terk ederler (1, 40). Parasempatik sinir sisteminin kranial kısmı, beyin sapındaki kranial çekirdeklerdeki nukleuslarından başlarlar (1).

3.sinir içindeki parasempatik lifler pupillanın sfinkterine ve gözün silier kaslarına gider. 7. sinirden gelen lifler, gözyaşı lifine, nazal beze, submandibuler bezlere, 9. sinirden gelenler ise parotit bezine geçerler (40).

Tüm parasempatik sinir liflerinin yaklaşık %75'i vagus siniri içinde seyrederek, vücudun tüm göğüs ve karın bölgelerine dağılır. Vagus sinirleri kalbe, akciğerlere, özofagusa, mideye, ince bağırsakların tümüne, kolonun proksimal yarısına, karaciğere, safra kesesine, pankreasa ve uterusun üst bölümlerine giden parasempatik sinirleri besler (40).

Sakral parasempatik sinirler, medulla spinalisin her iki yanındaki sakral pleksusu S2 ve S3 kökleri düzeyinde terk ederler (40, 86). Sakral parasempatik lifler inen kolona, rektuma, mesaneye ve üreterlerin alt bölümüne dağılırlar (1, 40).

4.2.3.Otonom Sinir Sisteminin Kontrolü : Bulbus, pons ve mezensefalon'un retiküler maddelerindeki birçok alanlarında, traktus solitarius ve diğer pek çok özgül nukleuslar arteriyel basınç, kalp atım hızı, gastrointestinal

kanaldaki bezlerin sekresyonu, gastrointestinal peristaltizm ve idrar torbasının kontraksiyon derecesi gibi çeşitli otonom fonksiyonları kontrol eder. Gerçekten beyin sapının orta pons düzeyinin üstünden kesilmesi arteriyel basıncın bazal kontrolünü normal seyrinde bırakırken daha yüksek sinirsel merkezlerin, özellikle hipotalamusun, kan basıncı modüle etme etkisini ise engeller (40). Dolayısıyla OSS santral sinir sistemi ile hem anatomik hem de fonksiyonel olarak sıkı bir ilişki içerisinde. Keza OSS'nin periferik bölümünün çalışmasını kontrol eden santral bölge çekirdeklerinin bir kısmı beyin sapında yerleşmiştir (51). Bu merkezlerin kontrolü, beynin daha yukarı bölgelerinden özellikle hipotalamus hatta serebrumdan gelen sinyaller ile kontrol edilir (40, 51). Örneğin hipotalamusun uygun alanlarının uyarılması, medüller kardiovasküler kontrol merkezlerini, arteriyel basıncı normalin 2 katına çıkarmaya yetecek kadar aktive eder. Benzer şekilde diğer hipotalamik merkezler, vücut ısısı, tükürük ve gastrointestinal aktivitenin azalması veya artması ya da idrar torbasının boşalması gibi aktiviteleri kontrol eder. Bu nedenle beyin sapındaki otonom merkezler beynin daha üst seviyelerinde başlayan kontrol aktiviteleri için bir ara istasyon görevi görürler (40).

Otonom sinir sistemini supranükleer seviyede kontrolü başlıca; frontal lob korteksi, limbik lob ve amigdaladaki nukleuslar ve hipotalamus tarafından gerçekleştirilir (1).

4.2.4.Otonom Sinir Sisteminin Genel Fonksiyonları : İnsan vücudunda OSS sempatik ve parasempatik aktivite açısından bir denge halindedir. Genel olarak sempatik sistem savunma ve hücum gibi şiddetli kas hareketlerine ihtiyaç duyulduğunda ilgili organların yüksek bir seviyede çalışması gereken durumlarda aktive eder (85). Dolayısıyla sempatik sistem, fiziksel veya mental stresle uyarıldığı için bu sistemin amacının stres durumlarında vücuda fazladan bir etkinlik sağlamak olduğu söylenebilir (40). Parasempatik sistem bir yandan vücutta anabolizan aktivitelerin harekete geçmesini sağlayarak enerji üretilmesini ve bu enerjinin depolanmasını sağlarken, diğer yandan bazı organların bazal bir düzeyde çalışmasını sağlar. Bu nedenle parasempatik sistem genel olarak istirahat ve sindirim sistemi fonksiyonları ile ilgilidir (85).

4.2.5.Otonom Sinir Sisteminin Değerlendirilmesi : Otonom işlev bozukluğunu açığa çıkarmak için invazif ve noninvazif birçok test kullanılmaktadır

(63). Kullanılan bu testlerin bir kısmı laboratuvar bir kısmı ise elektrofizyolojik testlerden oluşur (4). Noninvazif testlerde çelişkili sonuçlar elde edildiğinde otonom disfonksiyonu doğrulamak, anormalliğin lokalizasyonunu daha kesin ortaya koymak veya araştırma amacıyla invazif testler kullanılabilir (63).

Bu testleri şöyle sıralayabiliriz :

1- Sabah-Akşam Kortizol Düzeyleri : Adrenal yetmezliğin seviyesini gösterebilmek için kullanılır (4).

2- Plazma Katekolamin Konsantrasyonları : Sempatik ganglion sonrası sinir uçlarından salınan norepinefrin sempatik aktivitenin net bir göstergesidir (4).

3- Doku Biyopsisi : Özellikle amiloid birikimini göstermek için yapılır. Bu amaçla rektal, subkütan yağ dokusu veya sural sinir biyopsisi alınabilir (4).

4- Diğer Biyokimyasal Testler : Ani yüz kızarması varlığından vazoaaktif intestinal peptit, fabry hastalığı olasılığında lökosit-alfa-galaktosidaz bu testlere örnek olarak verilebilir (4).

5- Pupillografi : Pupiller anormalliği olan hastalarda laboratuvar araştırmalarının yanı sıra pupillografi de yapılabilir (4). Gözde pupil çapı ve pupil siklus zamanını araştırmak suretiyle OSS hakkında fikir edinilebilir (41, 60, 64). Gözlerdeki kuruluk gözyaşı üretimi açısından schirmer testi ile konjuktival boyama yönünden Rose-Bengal testi ile kontrol edilir (4).

6- Organ Tutulumuna Yönelik Özgün Testler : Sistometrografi, sfinkter elektromyografisi ve gastrointestinal motilite testleri yapılabilir (1, 4).

7- Özel Çalışmalar : Uzamış tilt, fenilefrin ve isoproterenol infüzyonları yapılır ve sonuçlar değerlendirilir (4).

8- Kardiyovasküler Reflekslere Dayalı Testler : Otonom disfonksiyonun değerlendirilmesinde kardiyovasküler reflekslere dayalı bir çok noninvazif test geliştirilmiştir. Bu testler fizyolojik ve farmakolojik temellere dayanan normal-anormal sınırları kesin belirlenen basit ve kolay uygulanabilir nitelik taşırlar (4).

4.2.6.Kardiyak Otonom İşlev Testleri

4.2.6.1 Kalp hızı değişiklikleri

Kalp hızını otonom sempatik ve parasempatik denge, humoral mekanizmalar ve kalbin iletimini sağlayan dokusunu intrinsek ritmi sağlar. Kalp hızı, birçok

olaydan etkilenir. Sırt üstü yatar pozisyon, hareket etmek, eğilme, uyku bu olaylar arasında sayılabilir. 24 saatlik monitorizasyonlarda kalp hızının değişken olduğu normal kişilerde gösterilmiştir. Kalp hızı değişiklikleri değişik yöntemlerle değerlendirilebilir (4).

1- Normal İstirahatte Kalp Hızı : Hasta sırt üstü 20 dakika yatmadan önce ve yattıktan sonra maksimum ve minimum kalp hızı arasındaki fark değerlendirilir (4).

2- Derin Sonunumla Kalp Hızı Değişiklikleri : Derin inspiryumla normal insanlarda kalp hızı atımları arasında uzunluk değişir. Buna sinüs aritmisi denir ve bu uzunluk inspiryumda artarken ekspiryumda azalır. Solunum değişikliklerinin, kalp hızına en fazla etkisi 5-6 kez/dk. soluk alıp-verme ile ortaya çıkar. Bu esnada olan değişkenlik R-R İnterval Variation (RRIV) olarak tanımlanır (4). RRIV kalbin otonom-başlıca parasempatik sistem-fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan çok yararlı noninvazif testlerden biridir. Kalp hızı temel olarak vagal aktivite ile belirlenir (4, 63). İspirasyon sırasında kardiyak vagal etkinin azalması nedeniyle kalp hızı artar. Birçok değişik R-R varyasyon ölçümleri yapılmaktadır. Bunlardan bir tanesi; 1dk derin solunum sırasında en kısa ve en uzun R-R intervali arasındaki farkın hesaplanmasıdır. Diğer yöntem ise; istirahat sırasında kayıt yapılan kalp hızının derin solunum sırasında elde edilen değerle karşılaştırarak aradaki farkın hesaplanmasıdır (1, 63). Bütün yaş guruplarında derin soluma ile RRIV artar (4). Yaş ilerledikçe bu değişkenliğin ve testin duyarlılığının azaldığı dikkati çeker (4, 32, 37, 59). Bu standart testler dışında daha az kullanılan bazı yöntemlerle de RRIV kaydedilir. Vektör analizi yönteminde ekstrensek kalp hızı değişkenliği zamandan bağımsız değerlendirilir. Power Spectral Yoğunluk Analizi, otonom işlevlerin değerlendirilmesi için tüm özelliklere sahip bir yöntemdir. Bu testte istirahatte ve duruş değişikliği ile oluşan RRIV ölçülür. Sonuç aşırı düşük, düşük ve yüksek frekans bantlarındaki verileri içerir. İstirahatte oluşan yüksek frekanslı pik solunumun neden olduğu kalp hızı değişikliklerini yani esas olarak parasempatik aktiviteyi, düşük frekanslı pik ise hem sempatik hem de parasempatik sistemlerin aktivitesini temsil eder (4).

3- Valsalva Oranı : Dinlenmiş ve sırt üstü yatar pozisyonda olan hastanın burnuna gaz kauçuk bir klip konur, 15 saniye boyunca ucunda civalı bir manometre bulunan bir boruya üflemesi ve bu sürede glottisi açık bırakmak

amacıyla civa sütununu 40-45mmHg düzeyinde tutması istenir. Ağızdan alınan nefes tutulur. Ağız ve burun kapatılır. Bu aşamalarda hemodinamik değişiklikler ortaya çıkar (4). Valsalva manevrası sonrasında en kısa 2 kalp vuruşu arasındaki farkın en uzun R-R aralığına bölünmesiyle elde edilir. Valsalva oranı, sempatik ve parasempatik sistem ile ilişkilidir. Hastanın yaşı ve duruşu, soluk verme basıncı, eforun süresi, soluk hacmi ve kullanılan ilaçlar bu oranı etkileyen faktörlerdir. Genellikle 40 yaş altı kişilerde 1.4'ten büyüktür (4, 63). Kalp ve akciğer hastalarında bu oran küçülür (4).

4- Duruş Değişikliklerine Kalp Hızı Yanıtı : Sırt üstünde ayağa kalkma, sırt üstü uzanma, ayakta durma, çömelme, öksürme veya atropin uygulaması esnasında kalp hızı değişikliği değerlendirilir (4). Ani ayağa kalkma esnasında kalp hızı 10-20 vuru/dk. artar. Bu cevap yaşla azalır. Ayağa kalkışta kalp hızı en yüksek değerine 15. vuruşta ulaşır ve yavaşlayarak 30. vuruş civarında nisbeten sabitleşir. Bu dakikalardaki değerleri oranlaması 30/15 oranı olarak adlandırılır ve parasempatik sistem işlevini değerlendirir. Bu oran sağlıklı genç erişkinlerde 1.04'ün üzerindedir ve yaşla azalır (4, 63).

4.2.6.2.Kan Basıncı Değişiklikleri :

1- Postür Değişikliği : Otonom sistem değerlendirilmesinde mutlaka yapılması gereken bir testtir. Hasta en az 10 dk. süre ile sırt üstü yattıktan sonra kan basıncı ölçülür. Sonra hemen ayağa kaldırılır. Kan basıncı ölçümleri hemen ayağa kalkışta yapılır ve izleyen 5 dakika boyunca 1 dk. ara ile tekrarlanır (4). Sistolik basınçta 20-25 mmHg, Diyastolik basınçta 10-15mmHg üzerindeki düşüş patolojiktir (1, 4, 61, 63). Yaş, kullanılan ilaçlar ve hipovolemi durumlarında aşırı kan basıncı düşmesi olabilir (4).

2- Sabit El Kavrama : Bilindiği gibi sabit kas kasılması, sistolik ve diastolik kan basıncında ve kalp hızında artışa neden olur (1, 4, 63). Uyarı izometrik egzersiz halindeki kastan ve merkezi verilen emirden kaynaklanır. Efferent impulslar kasa ve kalbe hareket ederler. Bu da kasta vazokonstriksiyona, kalp hızı, kan basıncı ve kardiyak atım hacminde artışa neden olur. Kasın sempatik aktivitesi zamana ve efora bağlı olarak artar. Normal cevap diyastolik basınçta 15 mmHg'lik bir artışın olmasıdır (4).

3- Valsalva Manevrası : Manevranın son aşamasında sistolik kan basıncının artmaması, ikinci aşamada ortalama kan basıncının istirahattaki değerinin %50'sinin altına inmesi anormaldir (4).

4.2.7.Sempatik İşlev Bozukluğunun Değerlendirilmesi :

1- Kantitatif Sudomotor Akson Refleks Testi (KSART) : Derideki asetilkolinin iyontoforez yoluyla değerlendirildiği ve postganglionik sudomotor aksonun aracılık ettiği bir akson refleks testtir. KSART preganglionik hastalıklar, santral hastalıklar ve spinal kord hastalarında sıklıkla normal yanıtlar verir. Ülkemizde KSART incelemesi henüz yapılmamaktadır (4).

2- Termoregülatuvar Ter Testi : Sempatik sudomotor ile ilgili merkezi ve periferik yapıları değerlendiren bir yöntemdir. Birincil otonom yetmezlik, nöropati, myelopati ve cerrahi sempatektomiler sonrası gelişen nöropati gibi ikincil otonom yetmezliklerde ve deri-ter bezi işlev bozukluklarında otonom sistemin değerlendirilmesini sağlar (4).

3- İstirahat Anındaki Ter Çıkışı : İstirahatte ter aktivitesinin varlığı, normalde oda sıcaklığında eşik altında olan deri sıcaklığında ter bezi aktivitesini gösterir. Kantitatif olarak bilgi vermez (4).

4- Teletermografi ve İnfraruj Termometre : Teletermografi ile deri ısısının dağılımı değerlendirilir. Çok pahalı bir yöntemdir. Diğer bir yöntem ise, infraruj termometre ile deri ısısının ölçümüdür (4).

5- Sempatik Deri Yanıtı (SDY) : Derinin spontan ya da uyarılmış elektrik aktivitesinin ölçümü, sudomotor işlevlerin değerlendirilmesinde kolay uygulanabilir bir tanı yöntemidir. SDY; avuç içi ve ayak tabanındaki derinin elektrik potansiyelinde internal ya da eksternal olarak verilen bir uyarana karşı uyandırılan anlık ve kalıcı olmayan değişikliktir. Bu uyarılar derin soluma, öksürme, irkilme, ağırlı uyaran verme gibi internal olabilir. Ya da periferik sinirlerden elektriksel uyaran verilebilir. Deri elektrik aktivitesi ter bezleri ile komşu epidermal ve dermal yapılardan kaynaklanır Son efferent yolları torakolomber korttan orijin alır ve postganglionik myelinsiz sempatik liflerde sonlanır. Bu refleks merkezi sinir sistemi yolları ile çok sinapslıdır ve henüz iyi bilinmemektedir (4).

SDY latansı uyarı yeri ya da uyarı tipinden etkilenmez. Ancak, kayıt yerine göre latanslar değişir. Örneğin, ayak tabanından elde edilen latanslar her

zaman üst ekstremiteye göre daha uzundur. Ardı sıra verilen 10 uyarıya yanıt alınmadığında yanıt yok kabul edilir. SDY sonuçları ile sudomotor işlev bozukluğu tanısı koymadan önce çok sayıda uyaran verilerek değerlendirme yapılmalıdır. Yanıtın var ya da yok olması yeterli kabul edilir (4).

SDY kolay uygulanabilirliği ile değişik nöropatilerde erken otonom tutulumun taranmasında yararlı bir testtir. Disotonominin erken tanısı için çok yararlıdır (4).

6- Lazer Doppler Akım Ölçümü : Vazomotor, veno-arteriol ve nörojenik kızarıklık refleks cevapları esnasında kan akımını ölçerek periferik, başlıca sempatik vazomotor işlevleri değerlendiren bir yöntemdir (4).

Görüldüğü gibi OSS'nin incelenmesi, varsa tutulum bulgularının açığa çıkarılması için oldukça ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır. Özellikle otonomik belirtilerin her zaman iyi tanınmıyor olması, klinisyenin öykü alma ve fizik muayene sonrası şüphelenip, ileri tetkik istemesiyle aşılabılır. Ülkemizde çok sayıda otonomik refleks laboratuvarının olmaması da diğer bir zorluk nedenidir. Özellikle KSART incelemesi henüz yapılmamaktadır. Non-invazif kolay uygulanabilir olması, bir teknisyen tarafından yapılabilmesi kısa sürede tamamlanabilmesi gibi nedenlerden dolayı SDY ve RRIV gibi elektrofizyolojik yöntemlerin daha yaygın olarak kullanılmasını sağlamıştır (4).

V. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Şubat 2005 ile Mart 2006 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Nöroloji Polikliniğine tetkik ve tedavi amacıyla baş vuran hastalar arasından ILAE'nin yaptığı sınıflandırmaya uygun olarak antiepileptik tedavi almayan, EEG'de sağ hemisferinde epileptik aktivitesi olan 17 hasta ile sol hemisferinde epileptik aktivitesi olan 18 hasta ve 20 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu alındı. Bu gruplara OSS fonksiyon testleri olarak RRIV ve SDY uygulandı.

Gerek hasta grubuna gerekse kontrol grubunu oluşturacak olan vakalardan çalışma öncesinde yazılı onay belgesi alındı.

Her hastada ayrıntılı anamnez (özellikle epilepsi nöbeti açısından), fizik ve nörolojik muayene, rutin kan incelemeleri, EEG, BBT veya Kranial MRI incelemeleri yapıldı. Epilepsi dışında diğer sistemlere ait önemli bir hastalığı olan (diabetes mellitus, polinöropati ve akciğer hastalığı olanlar başta olmak üzere), kafa travması, intrakranial malformasyon, antiepileptik veya başka türde kronik ilaç kullanımı ve epilepsi nedeni olabilecek diğer hastalıkları olanlar çalışmaya alınmadı. EEG'de sağ veya sol hemisferde epileptik aktivite veya odak olan hastalar çalışmaya dahil edildi. EEG'de belirgin odağı olmayan hastalar ile primer jeneralize epileptiform aktivitesi olanlar çalışmaya alınmadı.

Hasta ve kontrollerin OSS fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kliniğimiz elektromyografi (EMG) laboratuvarında Dantec Keypoint modeli 4 kanallı bir EMG cihazı kullanıldı. 25C oda ısısında, deri ısısını stabilize etmek amacıyla hastalar ve kontroller 20 dakika önce içeri alındı. SDY ölçümlerinde Ag/AgCl disk elektrotları ile iki kanalda aktif elektrotlar el ayası ve ayak tabanında, referans elektrotlar el sırtı ve ayak üstünde, toprak elektrot el bileğinde olacak şekilde yapıldı. Filtreler 0.1-30 Hz, duyarlılık 1mV/div, süpürüm hızı 5 sn idi. Kayıtlama yapılan tarafın karşısındaki median sinire tek supramaksimal elektriksel uyaran verildi. Uyarının tekrar tekrar uygulanmasında yanıtın alışma eğilimi göstermesi ve amplitüde düşme olması nedeniyle iki uyaran arası aralık 20 sn'den uzun tutuldu.

RRIV kayıtlamasında aktif elektrot kalbin apeksinde, referans elektrot klavikula üzerinde, toprak elektrot el bileğinde olacak şekilde yapıldı. Filtreler 0.8-80 Hz, duyarlılık 500 mikroV/div, süpürüm hızı 200 msn/div idi. İlk QRS kompleksini tetikleyen potansiyel olmak üzere ikinci QRS kompleksinin bu tetikleyen potansiyele

göre zamansal değişimi (R-R interval variation = RRIV) görüntüleyebilmek amacıyla üst üste 20 kayıtlama yapıldı. İstirahat sırasında 5 kez ve hiperventilasyon sırasında 2 kez test tekrarlandı. RRIV yüzde olarak hesaplandı.

Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. $P > 0.05$ istatistiksel olarak anlamsız, $P < 0.05$ ise anlamlı olarak kabul edildi.

VI. BULGULAR

Çalışmaya aldığımız hastaların ve kontrol grubunun özellikleri şu şekildedir.

Hasta grubu:

Hasta sayısı: 35

Erkek:15 (%42,8)

Kadın:20 (%57,2)

Yaş: Minimum: 8

Maksimum:56

Sağ Odaklı Epilepsi: 17 (Erkek 8 Kadın:9)

Yaş Ortalaması: 17.41 ± 12.75

Sol Odaklı Epilepsi: 18 (Erkek:7 Kadın:11)

Yaş Ortalamaları: 19.38 ± 12.83

Kontrol Grubu

Sayı: 20

Erkek: 10 (%50)

Kadın: 10 (%50)

Yaş: Minimum:8

Maksimum: 34

Yaş Ortalaması: 14.75 ± 11.03

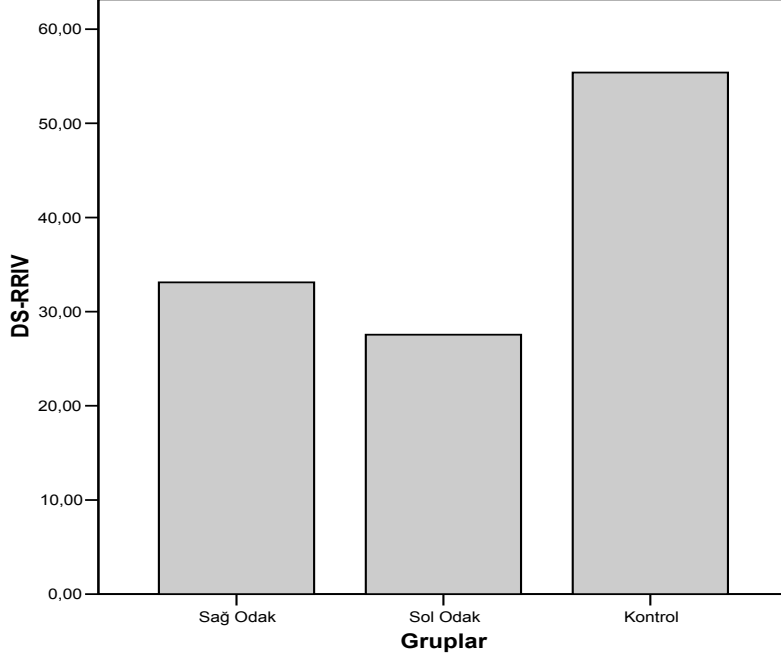
Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet değişiklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P > 0.05$).

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunda RRIV ve SDY değerleri

		Sayı	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	Sağ odak	17	17.41	12.76
	Sol odak	18	19.38	12.88
	Kontrol	20	14.75	7.03
	Toplam	55	17.09	11.03
NS-RRIV(%)	Sağ odak	17	23.35	8.12
	Sol odak	18	23.22	12.36
	Kontrol	20	26.25	9.83
	Toplam	55	24.36	10.18
DS-RRIV(%)	Sağ odak	17	33.11	12.36
	Sol odak	18	27.55	14.11
	Kontrol	20	55.40	24.82
	Toplam	55	39.40	21.88
Ü-L-SDY (msn)	Sağ odak	17	1.11	0.34
	Sol odak	18	0.94	0.42
	Kontrol	20	0.84	0.34
	Toplam	55	0.96	0.38
A-L-SDY (msn)	Sağ odak	17	1.63	0.37
	Sol odak	18	1.64	0.77
	Kontrol	20	1.73	0.67
	Toplam	55	1.67	0.62
Ü-A-SDY (mV)	Sağ odak	17	3.97	2.36
	Sol odak	18	3.07	1.50
	Kontrol	20	2.26	1.21
	Toplam	55	3.05	1.84
A-A-SDY (mV)	Sağ odak	17	1.59	1.40
	Sol odak	18	1.61	0.56
	Kontrol	20	1.17	1.29
	Toplam	55	1.30	1.14

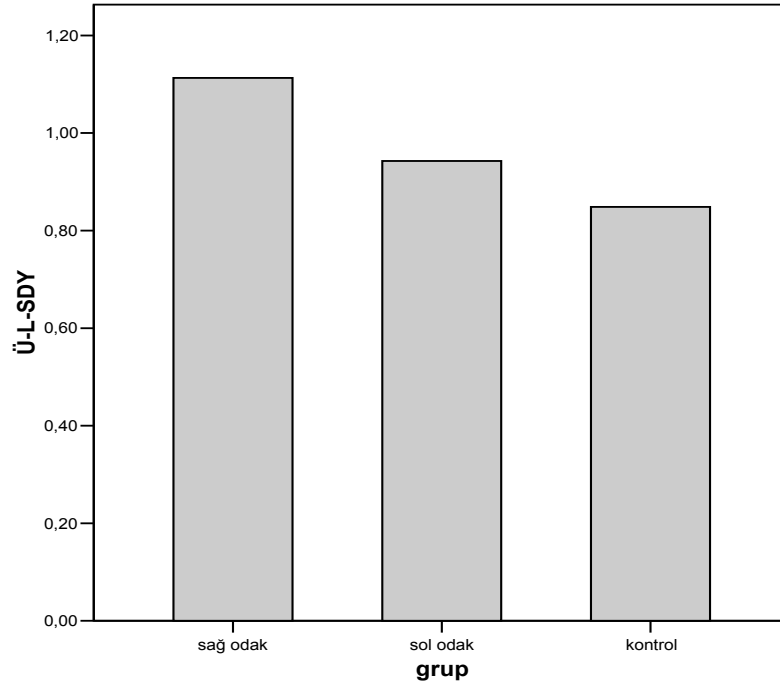
Sağ ve sol odaklı epilepsili hastaların karşılaştırılmasında RRIV ve SDY ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0.05$).

Sağda epileptik aktivitesi olan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında normal solunum RRIV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0.05$). Derin solunum RRIV değerleri arasında ise, sağ odaklı hastaların değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0.05$).



Şekil 1: Sağ Odak-Kontrol Grubu DS-RRIV

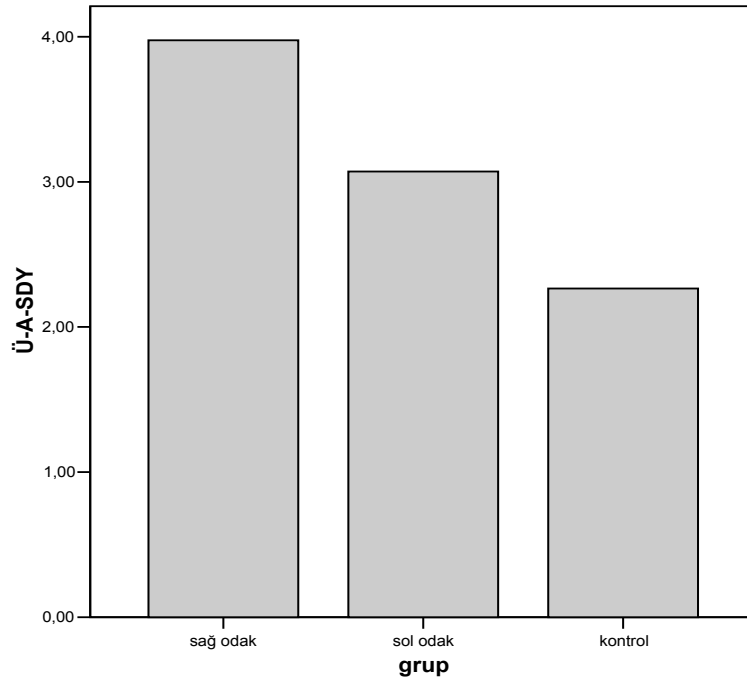
Sağ odaklı hastalarla kontrol grubu arasında SDY ölçümü olarak el latansları karşılaştırıldığında epileptik hastalarda latans uzamış ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0.05$).



Şekil 2: Sağ Odak-Kontrol Grubu Ü-L-SDY

Ayak latansları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$)

El amplitüdüleri sağ odaklı hastalarla kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında, el amplitüdüleri kontrol grubundan daha yüksek ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$).



Şekil 3: Sağ Odak- Kontrol Grubu Ü-A-SDY

Ayak amplitüdüleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$).

Solda epileptik odağı bulunan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, sol epileptik odaklı hastalarda derin solunum RRIV değeri kontrol grubundan daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$). (Şekil 1)

Sol epileptik odaklı hastalarla kontrol grubu arasında normal solunum, el latansı, el amplitüdü, ayak latansı ve ayak amplitüdüleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0.05$).

VII. TARTIŞMA

Beynin kortikal bölgelerinin insanlardaki periferik otonomik cevapları nasıl değiştirdiği ve kontrol ettiği hususundaki bilgilerimiz henüz sınırlıdır (27). Epileptik nöbet sırasında kalp hızında artma veya azalmalar rapor edilmiştir (26). Bazı epileptik nöbetlere eşlik eden çeşitli otonomik semptomların kortikal, limbik ve hipotalamik sistemlerle bağlantılı olduğu iddia edilmiştir. Grand mal epilepsi nöbetleri boyunca ortaya çıkan apne, HT, piloereksiyon, ciltte kırmızı lekeler, pupil dilatasyonu, taşikardi ve SUDEP' lilerin %15-17' sinden sorumlu olabilecek ciddi kardiyak aritmilere yönelik literatürde sayısız çalışma bulunmaktadır (30, 39, 47, 61, 92).

Nöbetle bağlantılı otonomik hipo veya hiperaktivite solunum, gastrointestinal ve ürogenital sistemlerin yanısıra en önemlisi de kardiyovasküler sistem fonksiyonlarını değiştirir (15, 35, 45, 84). Kalp hızı ve kan basıncı iktal boşalımlarla birlikte ya da öncesinde sıklıkla artarken bradiaritmi ve hipotansiyon daha nadir görülen fenomenlerdir (10, 18, 26, 31, 35,). Annegers ve Coan ani beklenmeyen ölümlerin epilepsi olmayanlara göre epilepsili bireyler arasında 40 kez daha sık olduğunu gösterdiler (6). Epileptik nöbetler ve bazı epileptik hastalardaki ani ve beklenmeyen ölümlerden sorumlu ciddi kardiyak aritmilere eşlik eden çeşitli otonomik semptomlar rapor edilmiştir (39, 92). SUDEP'e yol açan kesin mekanizmalar henüz bilinmemektedir (6, 68, 71, 91). SUDEP periiktal bir olay olarak düşünülmüş olup solunum veya kardiyovasküler disfonksiyonla birlikte ya da tek başına otonomik kardiyak düzenleyici sistemin tutulumu olarak değerlendirilmiştir (49, 57, 71, 81). Sempatik ve parasempatik kardiyovasküler aktivite dengesizliği SUDEP'in potansiyel bir nedeni olarak görülmektedir (52, 58, 66).

Naritoku ve arkadaşlarının ratlarda yapmış olduğu bir çalışmada tekrarlayan nöbetlerin nörokardiyak sistemlerde özellikle de uygun otonomik cevapları belirleyen parasempatik sistemde uzun süreli nöral anormallikleri indükleyebildiğini göstermiştir. Bu anormallikler kardiyak aritmi ve SUDEP'in patofizyolojisine katkıda bulunabilir (67). Muhtemelen anormal kardiyak fonksiyonla sonuçlanan anormal nöral regülasyon epilepsideki SUDEP'in altında yatan nedendir (90).

İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda SSS'nin, kardiyak dolaşım üzerinde kontrol etkilerinin olduğunu göstermiştir (15, 36, 55, 56, 89). Deneysel hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar merkezi otonomik ağın bileşenlerini tanımlamada bize yardımcı olmasının yanı sıra kardiyovasküler kontroldeki kortikal ve subkortikal merkezler arasındaki ilişkileri kavramamıza da yardımcı olmuştur (15, 22). Hayvan deneylerinde serebral hemisferin belli bölgelerinin elektrikle ayrıştırılması sonucunda OSS aktivitesindeki değişiklikler zamanla bloke olmuştur (36, 89).

İnsanlar üzerinde buna benzer olarak yürütülen çalışmalar sınırlı sayıda (27). İnsula, medial prefrontal korteks, anterior cingulate korteks ve medial temporal lobun uyarımı kan basıncında ve kalp atımlarında değişiklikler ortaya çıkarmıştır. İnsula anatomik ve fonksiyonel olarak hipotalamus, orbital ve ventromedial prefrontal korteks ve amigdala gibi otonomik merkezler ile ilişkilidir. İnsanlarda insulanın intraoperatif elektriksel stimülasyonu ile kardiyovasküler cevaplar arasında lateralizasyon görülmüştür. Sağ insulanın stimülasyonu ile taşikardi ve hipotansiyon, sol insulanın stimülasyonu ile bradikardi ve hipotansiyon ortaya çıkmıştır (74).

Harper ve arkadaşları fonksiyonel görüntüleme yöntemlerini kullanarak otonomik cevaplarda değişiklikler oluşturan çeşitli manipülasyonlarla (örneğin valsava manevrası ve soğuk uyarılarla oluşan hipertansiyon gibi) serebellum, hipotalamus, amigdala, hipokampal korteks ve orbitofrontal korteksin artmış aktivitesini rapor ettiler (42). Sempatik uyarı ve sağ insula arasındaki ilişki açık olmasına rağmen fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında çeşitli stimülasyonlarla ortaya çıkarılan insula aktivitelerinde sürekli bir lateralizasyon rapor edilememiştir (21, 75).

Critchley ve arkadaşları kan basıncı ve kalp atım oranına cevap veren beyin bölgelerini araştırmak için gönüllülerde PET yöntemini kullanarak merkezi kardiyovasküler kontrolün nöroanatomisini araştırdılar. Sonuçta sağ insula aktivitesi ile ortalama arteriyel kan basıncı ve kalp hızındaki yükselme arasında pozitif bir ilişki buldular. Sol insulanın aktive olması durumunda ise tersi bir durum söz konusuydu (27). Bu sonuçlar kan basıncı ve kalp hızının artması ile birlikte olan emosyonel stres veya anksiyete durumlarında yapılmış olan önceki çalışmalarla da uyumluydu (21, 62).

Otonomik aktiviteyi yansıtan bölgeleri ele alırsak bunlar; medial temporal lob yapıları (amigdala, uncus, hipokampus ve parahipokampal gyrus) orbitofrontal ve

ventromedial prefrontal korteks ile yüksek sempatik ve düşük parasempatik uyarının sunulduğu durumları gösteren bazı insula bölgeleridir (27).

Stimülasyon ve ablasyon deneylerinde hipotalamik fonksiyonları limbik sistemin modüle ettiği gösterilmiştir. Limbik yapıların özellikle amigdala ve periamigdaloid piriform korteksin elektriksel stimülasyonu sempatik ve parasempatik yollar ile yönlendirilen kardiyovasküler cevaplar gibi otonomik değişikliklere neden olmuştur (87). Öte yandan singulat gyrus ve orbitofrontal korteksin elektriksel uyarımı kalp hızını değiştirmiştir (74).

İnsuler korteks, amigdalanın santral nükleusu ve hipotalamusun bazı yapıları (paraventriküler nükleus, lateral hipotalamik alan ve dorsomedial nükleus) preganglionik sempatik-parasempatik visseromotor çıktıları yapan santral otonomik ağa etki eder (15). Mezial temporal ve frontal alanlar santral otonomik ağla ilişkidir. Böylece serebrumun bu bölgelerinden kaynaklanan iktal deşarjlar otonomik değişiklikleri indükleyebilir. Temporal lob parsiyel nöbetleri sırasında kardiyak ritim değişiklikleri ortaya çıkar (87).

Otonomik fonksiyonlara suprabulber kontrolün sağ/sol asimetrisi deneysel çalışmalarla desteklenmiştir (27, 28). Sol insuler korteksin intraoperatif stimülasyonu bradikardi ve hipotansiyon yaparken sağ insuler korteksin uyarılması ise taşikardi ve hipertansiyon ortaya çıkardı (74). Öte yandan intrakarotid amobarbital infüzyonu ile unilaterale hemisferik inaktivasyon yapıldığında solda taşikardi gelişirken sağda ise bradikardi gözlemlendi (97).

Kompleks parsiyel epilepsili geniş bir hasta grubunda amobarbital testi ile kardiyak etkilerin değerlendirildiği bir çalışmada sağ hemisferin, kalp hızına vagal sistem üzerinden ayrıcalıklı bir etkisi olduğunu ortaya çıkardı (3).

Epileptik nöbet esnasında çeşitli otonomik belirtiler tanımlanmıştır (10, 13, 18, 29). Otonomik semptomlar sıklıkla epileptik nöbet esnasında ya diğer nöbet semptomları ile birlikte ya da krizin öncü belirtileri olarak görülürler (35). Bu otonomik semptomlar nöbetin basit motor reaksiyonlarından değil, santral otonomik ağın aktivasyonundan kaynaklanır. Otonomik semptomlar; kardiyovasküler değişiklikler, solunum değişiklikleri, gastrointestinal semptomlar, deri semptomları, pupiller semptomlar, genital semptomlar, seksüel semptomlar ve üriner semptomlar şeklinde olabilir (13).

Epileptik nöbet sırasında kalp hızında artma veya azalmalar rapor edilmiştir (26). En sık görülen kardiyak ritim değişikliği taşikardidir (18). Bununla birlikte

bazıları senkop ya da sinüs arrestine götüren iktal bradikardi raporları da mevcuttur. İktal bradikardi epizodlarının çoğu temporal lob orijinli nöbetlerle birlikte (88). Kardiyak disritmilerin geniş bir çeşitlilikle nöbetlerle ilişkili olduğu raporlanmış ve onlardan bazılarının hayatı tehdit ettiği rapor edilmiştir (88).

Epilepsili hastalarda kalp hızı, kan basıncı ve diğer otonomik fonksiyonlardaki iktal değişiklikler detaylı olarak tanımlanmıştır. Fakat kardiyovasküler otonomik regülasyondaki muhtemel interiktal değişiklikler hakkında çok az şey bilinmektedir (9). Gösterilen interiktal otonomik değişiklikler arasında en çok sempatik kardiyovasküler tonusta artış tanımlanmıştır (29, 33, 36). Epileptik hastalarda interiktal peryot boyunca gelişen otonomik disfonksiyon bulgularının muhtemelen epileptik deşarjların bir sonucu olduğu rapor edilmiştir (10, 47). Epilepsili hastalarda interiktal otonomik fonksiyonlar normal kontroldeki aynı fonksiyonlarla karşılaştırıldığında farklı sonuçlar elde edilmiştir (29, 36).

Toichi ve arkadaşları temporal lob epilepsili (TLE) 2 hastanın EEG ve klinik bulgularının otonom fonksiyonlarla ilişkisini gözden geçirdiler. Parasempatik otonom fonksiyonların kabul edilebilir ölçümü olarak RRIV' u kullandılar. Sonuçta klinik ve EEG'nin düzelmesi ile paralel olarak parasempatik kardiyovasküler indekste düzelmeler saptadılar. Bu iki hastanın epilepsi açısından klinik durumları kötü olduğunda parasempatik fonksiyonları düşüktü. Tedavi ile ya da kendiliğinden klinik durumlarında düzelmeler olduğunda ise parasempatik fonksiyonlarda düzelmeler saptadılar (88).

Isojarvi ve ark. 37 yeni teşhis almış ve tedavi almayan ve 47 uzun dönemdir antiepileptik tedavi alan hastalarda interiktal otonomik fonksiyonları araştırmıştır. Bu hastalarla 50 sağlıklı kontrol grubunda normal solunum, derin solunum ve valsalva manevrasına kalp hızı değişimini araştırmışlar. Önceden tedavi almayan grup ile kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır. Uzun süredir antiepileptik kullanan hastalarda sempatik ve parasempatik sistemde disfonksiyon tespit etmişlerdir. İlginç olarak primer jeneralize epilepsililerde parasempatik, parsiyel epilepsililerde sempatik disfonksiyon ağırlıklı olarak bulunmuştur (47).

Berilgen ve ark. 23 jeneralize ve 9 parsiyel epilepsili hastada RRIV ve SDY araştırmışlardır. Bu değerleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırmışlardır. Jeneralize epileptik hastaların tedavi öncesi RRIV ve SDY değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında; hasta grubun tedavi öncesi derin solunum RRIV değeri kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulundu. Jeneralize grupta tedavi sonrası

da bu anormallik devam ediyordu. Parsiyel epileptik hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası derin solunum RRIV değerleri kontrol grubundan farklı değildi. Jeneralize epileptik hastalarda SDY değerleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Parsiyel epileptik hastaların tedavi öncesi SDY değerleri karşılaştırıldığında; üst ekstremitelerde SDY latansı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrası üst ekstremitelerde SDY latansında ise anlamlı derecede düşüş saptanmıştır. Bu bulgu ile tedavi sonrası sempatik fonksiyonda düzelme olduğunu belirtmişlerdir (16).

İnteriktal EEG anormallikleri ile otonomik fonksiyonlar arasındaki korelasyon Faustmann ve Ganz tarafından yapılan çalışmada açıkça tanımlanmıştır. Bu çalışmada anormal interiktal EEG' li primer jeneralize hastalar, normal interiktal EEG' li hastalar ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu vardı. Normal interiktal EEG' li hastalarla kontrol grubu arasında benzer kalp hızı değişiklikleri varken anormal interiktal EEG' li grupta anormal kalp hızı değişiklikleri elde etmişlerdir (33).

Primer jeneralize epilepsili hastalarda yapılan çalışmalarda RRIV değerleri kontrol gruplarına göre anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar parasempatik disfonksiyonu akla getirmektedir (30, 33, 47).

TLE, OSS aktivitesi değişiklikleri ile bağlantılıdır (35, 45). Bazı çalışmalarda TLE' li hastalarda parasempatik kalp hızı modülasyon değişiklikleri rapor edilmiştir (10, 61, 89). Temporal lob alanlarından yayılan iktal ve interiktal epileptojenik aktivite amigdala, insuler ya da orbitofrontal korteks, singulat gyrus ve onun yan yolları gibi santral otonomik kontrole komşu yapılardaki kardiyovasküler modülasyona müdahale edebilir (35). Hilz ve arkadaşları bu etkileri TLE cerrahisi öncesi ve sonrasında araştırmışlardır. 18 TLE' li hastayı, TLE cerrahisinden 3-4 ay önce ve sonrasında kalp hızı, sistolik kan basıncı ve solunum yönünden monitorize ettiler. TLE cerrahisi sonrası interiktal epileptojenik deşarjların, kardiyovasküler otonom kontrolü içeren beyin alanları üzerindeki azalan etkilerinin sonucu olabilecek sempatik kardiyovasküler modülasyon ve barorefleks sensitivitesinde azalma buldular (43). Yine çeşitli çalışmalarda anterior amigdala ve hipokampal alanların rezeksiyonu ile barorefleks gibi kalp hızının ve kan basıncının da otonomik modülasyonunun etkilendiği gösterilmiştir (15, 84).

Çeşitli çalışmalar sempatik ya da parasempatik kardiyovasküler kontrolün hemisferik lateralizasyonunu akla getirmiştir (5, 12, 27, 74, 95, 97). Kardiyovasküler

sistem üzerine sağ ve sol hemisferin farklı etkileri olduğuna dair kanıtlar olmasına rağmen araştırmalar farklı sonuçlar doğurmuştur (79).

Saleh ve arkadaşları TLE' li 27 hastada subdural elektrodla kayıt yaptılar. Böylece epileptik fokus net olarak saptandı. 16 sağ temporal ve 11 sol temporal odaklı hastaların preiktal ve iktal kalp hızları analiz edildi. Nöbet esnasında her iki grupta kalp hızında anlamlı artışlar gözlemlendi. Preiktal taşikardi sağ odaklı grupta anlamlı iken sol odaklı grupta anlamlı bulunmadı. Sonuç olarak sempatik kardiyak kontrolün sağ hemisferik lateralizasyon gösterdiği sonucuna varıldı (79).

Hilz ve arkadaşları ilaca dirençli epilepsili 15 hastada sağ ve sol intrakarotid amobarbital prosedürü (IAP) uygulama sırasında ve öncesinde baro refleks duyarlılığı, kan basıncı ve otonomik kalp hızını analiz ettiler. Sağ hemisferik inaktivasyonla kalp hızının artması ve kan basıncının azalması indüklenmiştir. Sol hemisferik inaktivasyonuyla ise baro refleks sensitivitesinde (BRS) yaklaşık %30 azalma ve kan basıncı ve kalp hızında artış saptadılar. Sonuçlar daha önceden IAP' leri ile elde edilmiş olan sol hemisferde BRS regülasyonu ile parasempatik ve sağ hemisferde sempatik etkinin belirgin olduğu çalışmalarla uyumludur (44).

Kalp hızı değişikliklerine sağ ve sol hemisferik interiktal deşarjların farklı etkilerde bulunduğu not edilmiş ve interiktal deşarjlarla kardiyak cevaplar arasındaki lateralizasyon tanımlanmıştır (74, 97). Bu lateralizasyon hayvan çalışmaları, kortikal stimülasyona ait çalışmalar ve serebral yaralanması olan hastalardaki çalışmalarla desteklenmiştir. Ratlarda sol insuler korteksin elektriksel stimülasyonu, kalpte sempatik etkiye sebep olmuşken, insanlardaki benzer çalışmalarda sağ insuler korteksin sempatik kardiyak cevaba neden olduğu gösterilmiştir (74). Serebral hemisferik lateralizasyon üzerine yapılan çalışmaların bir bölümünde parasempatik cevabın daha çok sol hemisferden kaynaklandığı söylenirken (97), diğer bir çalışmada ise sağ hemisferden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (54). Yine sol frontal subaraknoid kanamalı hastalar sağ frontal lob lezyonu olanlarla karşılaştırıldığında, daha fazla bradikardi oluşmuşken, temporoparietal hemorajili hastalar arasında fark bulunamamıştır (94).

Zaatreh ve arkadaşları 20 sağ ve 20 sol odaklı epilepsili hastada epileptiform aktivite ile kalp hızındaki değişiklikleri araştırdılar. Anormal kalp hızı değişikliği ile EEG bulguları arasında bir ilişki saptayamadılar. Bu sonucu bazı teknik sınırlamalara bağladılar. Bunlar yüzeysel EEG' nin kullanımı sonucu epileptik bölgenin tam olarak lokalize edilememesi ve epileptik bölge lokalizasyonunda yanlış sonuç vermesi idi.

Buna ek olarak kardiyak döngü süresince kalp atımı ile interiktal deşarjlar arasındaki ilişkiyi tam olarak belirleyemediklerini not ettiler (96).

Hilz ve arkadaşlarının daha önceki IAP uygulayarak yapmış oldukları bir çalışmada Zamirini ve Yoon' un yapmış oldukları çalışmalar gibi sempatik modülasyonun sağ hemisferde ve parasempatik modülasyonun sol hemisferde daha bariz upregülasyonu ile santral otonomik modülasyonun bir hemisfer spesifik lateralizasyonu göstermiştir. Ancak kalp hızı ve kan basıncı üzerinde daha sonraki yaptıkları diğer bir çalışmada ise sağ ve sol hemisferde epilepsi cerrahisi öncesi ve sonrası arasında bir lateralizasyon saptayamadılar. Bunu şu şekilde izah etmişlerdir. IAP sadece nöbet foküsü olan beyin alanlarını değil, sağ ya da sol hemisferin tamamını inaktive ediyorken cerrahi rezeksiyon ise sadece epileptojenik foküsten yayılan impulsları azaltır. Sempatik ve parasempatik çıktılarının hemisfer spesifik farklılıklarının cerrahiden etkilenmek zorunda olmadıklarını vurgulamışlardır (43).

Epileptik olsun veya olmasın serebral otonomik kontrolde kardiyak serebral hemisferik lateralizasyon üzerine yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmı kortikal beyin bölgelerinin uyarılarak kalpteki değişikliklerin ölçümü şeklindeydi. Bir kısmında epileptik aktivite ile kan basıncı ve kalp hızı ile değerlendirilmesi kullanıldı. Çalışmaların bir başka şeklinde korku, heyecan durumlarında fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin kullanılıp, değişen kardiyak cevaplarla beyin aktivitelerindeki değişiklikler tanımlanmış ve bir lateralizasyon kurulmuştur. Bir başka çalışmada ise sağ veya sol kafa travmalı ya da intrakranial hemorajili hastalar üzerinde tamamen gözleme dayalı yöntemler kullanılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı birbirlerini desteklerken diğer bir kısmında ise farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır.

İnsan ve hayvanlar üzerinde farmakolojik deneyler yoluyla kanıtlanmış olarak parasempatik fonksiyonun kabul edilebilir bir ölçümü RRIV'dir (88). Bizim çalışmamızda da RRIV testi kullanıldı. Sağ ve sol epileptik aktiviteli hastalar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında anlamlı bir farklılık bulunamadı. Hastaların tümü kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sağ ve sol epileptik aktiviteli hastalarda RRIV değerleri kontrol grubundan daha düşük ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Epilepsili hastalarda ister jeneralize olsun isterse parsiyel olsun otonomik disfonksiyonun varlığı bugün tüm dünyada kabul edilmektedir. Bizim sonuçlarımızda da olduğu gibi her iki grupta RRIV değerlerinin kontrol grubundan daha düşük olması bunu desteklemektedir. Toichi ve ark., Faustman ve ark., Berilgen

ve ark., Hilz ve ark. ve daha birçok araştırmacı tarafından yapılmış olan çalışmalarda da otonomik disfonksiyon gösterilmiş olup bunlar bizim çalışmalarımızla uyumludur. Zaatreh ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada interiktal EEG bulguları ile kardiyovakler otonomik rerlasyon arasında bir lateralizasyon gösterilemedi. Anormal interiktal EEG'li grup ile kontrol grubu arasında benzer sonuçlar elde edildi. Hilz ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada da bu çalışmadaki gibi bir lateralizasyon bulgusu gösterilemedi. Buna karşın Saleh ve ark., Hilz ve ark., Zamirini ve ark., Yoon ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmalarda sempatik kardiyak modülasyonun sağ hemisferde, parasempatik modülasyonun ise sol hemisferde olduğu gösterilmiştir. Bizim sonuçlarımız her iki grup arasında bir lateralizasyonu gösteremedi. Bizim seçmiş olduğumuz hastalar yeni teşhis almış ve ilaç tedavisi olmayan gruplardan oluşuyordu. Epileptik hastalardaki interiktal peryot boyunca gelişen otonom disfonksiyonlardan epileptojenik deşarjlar sorumlu tutulmuştur. Naritoku ve ark.'nın ratlarda yapmış oldukları çalışmada nöbetler tekrarlama eğilimi kazandıklarında uzun dönemde nrokardiyak sistemde daha fazla nöral anormallikleri indkleyebildikleri gösterilmiştir. Yine Ansakorpi ve ark.'nın dirençli ve iyi kontrol edilen TLE'li hastalarda kalp hızı dinamiklerini karşılaştırdıkları bir çalışmada da; dirençli TLE'li grupta daha düşük sonuçlar bulmuşlardır. Belkide bizim vakalarımızın yeni vakalar olması bu sürecin tam olarak oluşmadığını gösteriyor olabilir. Yine yüzeyel EEG'nin kullanılmış olması nedeniyle epileptik odağın tam olarak gösterilememesi veya diğer hemisferde muhtemel başka bir odağı göstermemiş olabilir.

Epilepsili hastalarda otonomik fonksiyonlar üzerine yapılmış olan çalışmaların çoğunda kardiyak sempatik veya parasempatik indekste araştırmalar yapılmışken, SDY üzerinde daha az durulmuştur. SDY, bilindiği üzere çeşitli uyarılara karşı ter bezlerince üretilen bir potansiyeldir. SDY sempatik sinir lifleri fonksiyonları hakkında elektrofizyoloji laboratuvarlarında kolayca gösterilebilen tek elektrofizyolojik testtir.

Elektrofizyolojik testler bir sinirdeki duysal ve motor iletimin ollmesine izin verir. Ancak sadece myelinize ve hızlı iletim yapan sinirler ollr. Bu noninvaziv testler myelinsiz veya yavaş iletim yapan liflerin düzeyine erişemez. Myelinsiz aksonlar sadece intranöronal iğne elektrotlarıyla saptanabilen düşük amplitdl sinyaller üretir. Bu metodla kutanöz kan damarları ve ter bezlerince üretilen sempatik aktivite sinyalleri kayıt edilebilir. Ancak mikronronografi zaman

alan, yetenek gerektiren ve invaziv bir girişim olduğundan rutin kullanımı pratik değildir. Sempatik deri aktivitesi sudomotor fonksiyonlara aracılık eder. Sempatik deri cevabı otonom sinir sistemi tarafından düzenlenen sudomotor aktivite tarafından tetiklenir. SDY oluşumundan sorumlu mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli uyaranlarla tetiklenmesi afferent ve efferent yollarının olduğunu düşündürmektedir. SDY periferik otonomik nöropatinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (82).

Drake ve ark. 50 epilepsili hastada ve kontrol grubunda interiktal otonom disfonksiyonları araştırmışlardır. Bu hastaların 20'sinde SUDEP riski mevcuttu. SSR latansı hastalarda kontrol grubundan önemli oranda yüksek bulunmuştur. SUDEP risklilerde de benzer farklar bulunmuştur. SDY amplitüdüleri hastalarda kontrollere göre daha yüksek olarak bulunmuştur (30).

Çalışmamızda sağ epileptik ve sol epileptik grup arasında SDY açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($P > 0.05$). Sol epileptik grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($P > 0.05$). Sağ epileptik grup ile kontrol grubu karşılaştırılmasında ise; sağ üst ekstremitel el latansları kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzamıştı ve bu istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ($P < 0.05$). Sağ üst ekstremitel el amplitüdüleri kontrol grubundan yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı.

Çalışmamızda Drake ve ark. ile Berilgen ve ark. gibi epilepsili hastalarda SDY değerlerinde değişiklikler ortaya çıktı. İlginç olarak Berilgen ve ark. tarafından yapılan çalışmada primer jeneralize epilepsi grubunda SDY değerlerinin kontrol grubundan farklı olmadığı gösterilmiştir. Beyinde epileptik bir odağın gösterilemediği primer jeneralize epilepsilerde SDY değerlerinde kontrol grubu ile benzer sonuçların elde edilmesi, bir hemisfer spesifik lateralizasyonu destekleyebilir. Çalışmamızda gösterememiş olsakta; önceki yıllarda kalbin otonom fonksiyonları üzerine yapılan çalışmaların çoğunda sempatik kardiyovasküler regülasyon sağ hemisfer spesifik gibi gözükmektedir. Bu sonuç akıllara acaba sadece kardiyak değil, genel sempatik fonksiyonların sağ hemisfere spesifik olduğunu getiriyor. Yine aynı çalışmada antiepileptik tedavi ile bu yanıtlarda düzelme gözlenmesi, interiktal deşarjların azalması ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır.

VIII. KAYNAKLAR

1. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Disorders of the Autonomic Nervous System. Adams RD (Ed). Principles of Neurology. Seventh ed, New York: McGraw-Hill 2001; 550-585.
2. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Epilepsy and other seizure disorder. Adams RD (Ed). Principles of Neurology. Seventh ed, New York: McGraw-Hill 2001; 331-365.
3. Ahern GL, Sollers JJ, Lone RD, Lobiner DM, Hering Am, Weinand ME, Hutzler R, Thayer JF. Heart rate and heart rate variability Changes in the intracarotid sodium amobarbital test. University of Arizona USA. Epilepsia: 2001; 912-921.
4. Akyüz G, Türkoğan D. Otonom sinir sistemi elektrofizyolojisi. Akyüz G. (Editör). Elektrodiagnoz. Ankara. Öncü Basımevi 2003; 437-463.
5. Al-Aweel IC, Krishnamurthy KB, Hausdorff JM, Mietus JE, Ives JR, Blum AS, et al. Postictal heart rate oscillations in partial epilepsy. Neurology 1999; 53: 1590–2.
6. Annegers JF, Coan SP. SUDEP: overview of definitions and review of incidence data. Seizure 1999; 8: 347–52. Review.
7. Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. Neurology. 1988; 38: 1407-10.
8. Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA. Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. Mayo Clin Proc. 1996; 71: 570-5. Review.
9. Ansakorpi H, Korpelainen JT, Huikuri HV, Tolonen U, Myllyla VV, Isojarvi JI. Heart rate dynamics in refractory and well controlled temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 72: 26-30.
10. Ansakorpi H, Korpelainen JT, Suominen K, Tolonen U, Myllyla VV, Isojarvi JI. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 2000; 41: 42-7.
11. Aysun S. Epilepsi Tedavisi. Katkı pediatri dergisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü Yayını. Ankara 1994; 15: 529-552.
12. Barron SA, Rogovski Z, Hemli J. Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction. Stroke. 1994; 25: 113–6.
13. Baumgartner C, Lurger S, Leutmezer F. Autonomic symptoms during epileptic seizures. Epileptic Disord. 2001; 3: 103-16. Review.

14. Bellur S, Camacho A, Hermann B, Kempthorne WJ, McCanne T. Autonomic responsiveness to affective visual stimulation in temporal lobe epilepsy. *Biopsychiatry*. 1985; 20: 73-8.
15. Benarroch EE. Overview of the organization of the central autonomic network. In: Benarroch EE, editor. *Central autonomic network: functional organization and clinical correlations*. Armonk (NY): Futura Publishing Company; 1997. p. 3–28.
16. Berilgen MS, Sari T, Bulut S, Mungen B. Effects of epilepsy on autonomic nervous system and respiratory function tests. *Epilepsy Behav*. 2004; 5: 513-6.
17. Bilir E, Işık E. Epilepsi ve Ruhsal Sorunlar. *Organik Psikiyatri*. Erdal Işık (Ed). Ankara 1999; 277-319.
18. Blumhardt LD, Smith PE, Owen L. Electrocardiographic accompaniments of temporal lobe epileptic seizures. *Lancet*. 1986; 1: 1051-6.
19. Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Jankovic J. *Neurology in clinical practice. The neurological disorders. The Epilepsies*. Fourth Ed. Butterworth-Heinemann 2004; 1953-1992.
20. Britton JW, So EL. Selection of antiepileptic drugs: a practical approach. *Mayo Clin Proc*. 1996; 71: 778-86. Review.
21. Buchel C., Morris J., Dolan R.& Friston K. Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron* 20. 1998; 947-957.
22. Cechetti DR. & Saper CB. Role of the cerebral cortex in autonomic function. In *Central Regulation of Autonomic Functions*, ed. Loevy A.D. & Spyer K.M. Oxford University Press, Oxford, UK. Pp. 208-223.
23. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501.
24. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985; 26: 268-278.
25. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–399.
26. Coulter DL. Partial seizures with apnea and bradycardia. *Arch Neurol*. 1984 ; 41: 173-4.
27. Critchley HD, Corfield DR, Chandler MP, Mathias CJ, Dolan RJ. Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *J Physiol*. 2000; 523: 259–70.
28. Critchley HD, Melmed RN, Featherstone E, Mathias CJ, Dolan RJ. Brain activity during biofeedback relaxation: a functional neuroimaging investigation. *Brain* 2001; 124: 1003–12.

29. Devinsky O, Perrine K, Theodore WH. Interictal autonomic nervous system function in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1994; 35: 199-204.
30. Drake ME Jr, Andrews JM, Castleberry CM. Electrophysiologic assessment of autonomic function in epilepsy. *Seizure*. 1998; 7: 91-6.
31. Epstein MA, Sperling MR, O'Connor MJ. Cardiac rhythm during temporal lobe seizures. *Neurology*. 1992; 42: 50-3.
32. Eric V.S, Martin A.N. Autonomic analysis of heart rate variation: I. Method and reference values in healthy controls. *Muscle & Nerve*. 1989; 12: 993-1000.
33. Faustmann PM, Ganz RE. Central cardio-autonomic disorganization in interictal states of epilepsy detected by phase space analysis. *Int J Neurosci*. 1994; 78: 43-7.
34. Fisch BJ. Normal EEG'nin tanımlanması ve beyin işlevleri ile ilişkisi. *Spehlmann'ın EEG El Kitabı*. Turgut Yayıncılık, 1998; 159-174.
35. Freeman R, Schachter SC. Autonomic epilepsy. *Semin Neurol*. 1995; 15: 158-66. Review.
36. Frysinger RC, Engel J, Harper RM. Interictal heart rate patterns in partial seizure disorders. *Neurology*. 1993; 43: 2136-9.
37. Fuenmayor AJ, Rosales JG, Fuenmayor AM. Relationship between autonomic nervous system test results, ejection fraction and inducibility of sustained ventricular arrhythmias by means of electrophysiological studies. *Cardiology*. 1996; 87: 200-4.
38. Gilroy J (2000). *Epilepsy in Basic Neurology*. Third Edition, Mc Graw-Hill Companies, 85-121.
39. Gleizer MA, Karlow VA,. Autonomic dysfunction in patients with temporal lobe epilepsy. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im SS Korsakova*: 1988; 88: 11-15.
40. Guyton AC, Hall JE . *Otonom sinir sistemi: böbreküstü bezi medullası*. Textbook of Medical Physiology. 9. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 1996; 769-781.
41. Hamilton W, Drewry RD Jr. Edge-light pupil cycle time and optic nerve disease. *Ann Ophthalmol*. 1983; 15: 714-21.
42. Harper RM., Gozal D., Bandler R., Spriggs D., Lee J. & Alger J. Regional brain activation in humans during respiratory and blood pressure challenges. *Clinical Experimental Pharmacology and Physiology* 25. 1998; 483-486.
43. Hilz MJ, Devinsky O, Doyle W, Mauerer A, Dutsch M. Decrease of sympathetic cardiovascular modulation after temporal lobe epilepsy surgery. *Brain*. 2002; 125: 985-95.
44. Hilz MJ, Dutsch M, Perrine K, Nelson PK, Rauhut U, Devinsky O. Hemispheric influence on autonomic modulation and baroreflex sensitivity. *Ann Neurol*. 2001; 49: 575-84.

45. Hilz MJ, Dütsch M, Kolsch C. Epilepsy and autonomic diseases. Review. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1999; 67: 49–59.
46. Hopkins A, Shorvons S, Cascino G. The drug treatment of epilepsy. In: *Epilepsy*. Hopkins A (Ed) Chapman & Hill Medical, London 1995: 171-213.
47. Isojarvi JI., Ansakorpi H, Suominen K, Tolonen U, Repo M, Myllyla VV. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 420-426.
48. Jeffrey W, Britton JW, Elson L. Selection of antiepileptic drugs: A practical approach. *Mayo Clinic Proc.* 1996; 71: 778-786.
49. Johnston SC, Siedenberg R, Min JK, et al. Central apnea and acute cardiac ischemia in a sheep model of epileptic sudden death. *Ann Neurol* 1997; 42: 588–94.
50. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Antiepileptik İlaçlar. Ankara: Feryal Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.: 2002; 1008-1025.
51. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Otonom Sinir Sistemi İle İlişkili İlaçlar. Ankara: Feryal Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.: 2002; 1044-1069.
52. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256–62.
53. Lane RD, Wallace JD, Petrosky PP, Schwartz GE, Gradman AH. Supraventricular tachycardia in patients with right hemisphere strokes. *Stroke*. 1992; 23: 362-6.
54. Lather CM, Schraeder PL, Carnel SB. Neural mechanism in cardiac arrhythmias associated with epileptogenic activity: The effect of phenobarbital in the cat: *Life Sci*. 1984; 34: 1919-1936.
55. Lathers C.M., Schraeder P.L. Autonomic dysfunction in epilepsy: characterization of autonomic cardiac neural discharge associated with pentylenetetrazol-induced epileptogenic activity. *Epilepsia* 23. 1982; 633-647.
56. Lathers CM, Schraeder PL, Weiner PL. Synchronization of cardiac autonomic neural discharge with epileptogenic activity: The Lockstep phenomenon. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*: 1987; 67: 247-259.
57. Leestma JE, Annegers JF, Brodie MJ, et al. Sudden unexplained death in epilepsy: observations from a large clinical development program. *Epilepsia* 1997; 38: 47–55.
58. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *New Engl J Med* 1976; 294: 1165–70.
59. Martin A.N, Eric V.S. Automatic analysis of heart rate variation: II. finding in patients attending an EMG Laboratory. *Muscle Nevre*. 1989; 12: 1001-1008.

60. Martyn CN, Ewing DJ. Pupil cycle time: a simple way of measuring an autonomic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986; 49: 771-4.
61. Massetani R, Strata G, Galli R, Gori S, Gneri C, Limbruno U, Di Santo D, Mariani M, Murri L. Alteration of cardiac function in patients with temporal lobe epilepsy: different roles of EEG-ECG monitoring and spectral analysis of RR variability. *Epilepsia*. 1997; 38: 363-9.
62. McGuire P.K., Bench C.J., Frith C.D., Marks I.M., Frackowiak R.S. & Dolan R.J. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *British Journal of Psychiatry* 164. 1994; 459-468.
63. Mcleod JG. Evaluation of the autonomic nervous system. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. Third Ed, New York; Churchill Livingstone: 1992; 421-432
64. Miller SD, Thompson HS. Edge-light pupil cycle time. *Br J Ophthalmol*. 1978; 62: 495-500.
65. Murthy JM, Yangala R, Srinivas M. The syndromic classification of the International League Against Epilepsy: a hospital-based study from South India. *Epilepsia*. 1998; 39: 48-54.
66. Myers GA, Martin GJ, Magid NM, Barnett PS, Schaad JW, Weiss JS, et al. Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death: comparison to other methods. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986; 33: 1149–56.
67. Naritoku DK, Casebeer DJ, Darbin O. Effects of seizure repetition on postictal and interictal neurocardiac regulation in the rat. *Epilepsia*. 2003; 44: 912-6.
68. Natelson BH, Suarez RV, Terrence CF, Turizo R. Patients with epilepsy who die suddenly have cardiac disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 857–60.
69. Neyzi O. *Pediatric Cilt 2. Konvülsiyonlar*. Prof. Dr. Olcay Neyzi, Prof. Dr. Türkan (Yüksel) Ertuğrul (Editör) *Tayf Ofset*. 2002; 1343-1353.
70. Newmark ME. Genetic of the epilepsies. In *pediatric epileptology*. Dreifus FE. , John Wright PSG; in Boston-London. 1983; 94: 103.
71. Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG, Thiblin I, Tomson T. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Lancet*. 1999; 353: 888–93.
72. Oğul E. *Epilepsi. Temel ve Klinik Nöroloji*. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1996; 171-192.
73. Oğuz Y, Yalıtıkaya K, Balkan S. *Epilepsi. Nöroloji Ders Kitabı*. Palme yayıncılık, 3.Baskı, Ankara. 1998; 219-237.
74. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*. 1992; 42: 1727-32.
75. Phillips ML, Young AW, Senior C, Brammer M, Andrew C, Calder AJ, Bullmore ET, Perrett DI, Rowland D, Williams SC, Gray JA, David AS. A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*. 1997; 389: 495-8.

76. Plaster NM, Uyama E, Uchino M Et. Al. Genetic localisation of familial adult myoclonic epilepsy (FAME) gene to chromosome 8q24. *Neurology* 1999; 53: 1180.
77. Renda Y. Jeneralize Epilepsiler. *Katkı pediatri dergisi*. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü Yayını. Ankara 1994; 6: 464-475.
78. Robert H.A. , Haslam M.D. Nonfebril seizures. *Pediatrics in review*. 1997; 18:39-49.
79. Saleh Y, Kirchner A, Pauli E, Hilz MJ, Neundorfer B, Stefan H. Temporal lobe epilepsy: effect of focus side on the autonomic regulation of the heart rate? *Nervenarzt*. 2000; 71: 477-80.
80. Sander J.M., Hart Y.M (1999). What is epilepsy? *Epilepsy: Questions and Answers*. England: Merit Publishing International, 13-14.
81. Schraeder PL, Lathers CM. Paroxysmal autonomic dysfunction, epileptogenic activity and sudden death. *Epilepsy Res*. 1989; 3: 55-62.
82. Shahani B.T., Halperin J.J., Boulu P.H., Cohen J. Sympathetic skin response: a method of assessing unmyelinated axon disfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984; 87: 536-542.
83. Sperling MR, Feldman H, Kinman J, et al. Seizure control and mortality in epilepsy. *Ann Neurol*. 1999; 46: 45–50.
84. Spyer KM. Central nervous control of the cardiovascular system. In: Mathias CJ, Bannister R, editors. *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 45–55.
85. Taner D, Atasever A, Durgun B. Otonom Sinir Sistemi. *Fonksiyonel Nöroanatomi*. 1. Baskı, Ankara: Metu Pres. 1998; 232-247.
86. Terzioğlu M. *Fizyoloji Ders Kitabı*. 3. Baskı, İstanbul: Prof. Dr. N. Terzioğlu Basım Atölyesi. 1989; 412-426.
87. Tinuper P, Bisulli F, Cerullo A, Carcangiu R, Marini C, Pierangeli G, Cortelli P. Ictal bradycardia in partial epileptic seizures: Autonomic investigation in three cases and literature review. *Brain*. 2001; 124: 2361-71. Review.
88. Toichi M, Murai T, Sengoku A, Miyoshi K. Interictal change in cardiac autonomic function associated with EEG abnormalities and clinical symptoms: a longitudinal study following acute deterioration in two patients with temporal lobe epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1998; 52: 499-505.
89. Tomson T, Ericson M, Ihrman C, Lindblad LE. Heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 1998; 30: 77-83.
90. Tomson T. Mortality in epilepsy. *J Neurol*. 2000; 247: 15-21. Review.

91. Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, Rarick J, So E, Ahman P, et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 2001; 56: 519–25.
92. Wannamaker BB. Autonomic nervous system and epilepsy. *Epilepsia*. 1985;26Suppl1:S31-9
93. Yalaz K. Çocukluk çağı nöbetlerine genel bakış. *Katkı pediatri dergisi*. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü Yayını. Ankara 1994; 6: 447-453.
94. Yamour BJ, Sridharan MR, Rice JF, Flowers NC. Electrocardiographic changes in cerebrovascular hemorrhage. *Am Heart J*. 1980; 99: 294-300.
95. Yoon BW, Morillo CA, Cechetto DF, Hachinski V. Cerebral hemispheric lateralization in cardiac autonomic control. *Arch Neurol* 1997; 54: 741–4.
96. Zaatreh MM, Quint SR, Tennison MB, D'Cruz O, Vaughn BB. Heart rate variability during interictal epileptiform discharges. *Epilepsy Res*. 2003; 54: 85-90.
97. Zamrini EY, Meador KJ, Loring DW, Nichols FT, Lee GP, Figueroa RE, Thompson WO. Unilateral cerebral inactivation produces differential left/right heart rate responses. *Neurology*. 1990; 40: 1408-11.
98. Zupanc ML. Update on epilepsy in pediatric patients. *Mayo Clin Proc*. 1996; 71: 899-916. Review.

IX. ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Palu' da doğdum. 1983-1988 yılları arasında Elazığ 60. Yıl ilkokulunda okudum. 1988-1991 yılları arasında Elazığ 100. Yıl ortaokulunda okudum. 1991-1994 yılları arasında Elazığ lisesinde okudum. 1995 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 2001 yılında mezun oldum. Mezun olduktan sonra 3 ay Bitlis- Ahlat' ta çalıştım. 2001 yılında Fırat Üniversitesi Nöroloji bölümünü kazandım ve halen bu bölümde çalışmaktayım.