

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İDİOPATİK EPİLEPSİLİ ADÖLESAN KIZ HASTALARDA**  
**MENSTRÜEL SIKLUSUN FARKLI DÖNEMLERİNİN**  
**ANTİEPİLEPTİK İLAÇ KAN DÜZEYİ VE**  
**ELEKTROENSEFALOGRAFİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Semra ATASOY YILMAZ**

**TRABZON 2016**

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İDİOPATİK EPİLEPSİLİ ADÖLESAN KIZ HASTALARDA**  
**MENSTRÜEL SIKLUSUN FARKLI DÖNEMLERİNİN**  
**ANTİEPİLEPTİK İLAÇ KAN DÜZEYİ VE**  
**ELEKTROENSEFALOGRAFI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Semra ATASOY YILMAZ**

**Tez Danışmanı**  
**Yrd. Doç. Dr. Sevim Şahin**

**TRABZON 2016**

## TEŞEKKÜR

Pediatri uzmanlık eğitimim boyunca verdikleri emek ve destekleri için tüm hocalarıma, özellikle bu tezi hazırlamamda çok büyük emeği, katkısı ve desteği olan tez hocam Yrd. Doç. Dr. Sevim ŞAHİN'e sabrından ve özverisinden dolayı, teşekkür ederim.

Tezime katkılarından dolayı sayın Prof. Dr. Ali CANSU'ya, Yrd. Doç. Dr. Tülay KAMAŐAK'a, istatistiksel değerlendirmeleri yapan ArŐ. Gör. Volkan KARABACAK'a, yaptığım çalışmada yer alan hastalarıma ve hastalarımın ailelerine,

İhtisasım süresince birlikte olduğum birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan, hemŐire ve personel arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca maddi ve manevi her türlü desteği sağlayan canım aileme, desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim sevgili eşime ve anneme en çok ihtiyaç duydukları dönemde zamanlarından çaldığım canım kızım ve canım oğluma teşekkür ederim.

## ÖZET

### İdiopatik Epilepsili Adölesan Kız Hastalarda Menstrüel Siklusun Farklı Dönemlerinin Antiepileptik İlaç Kan Düzeyi ve Elektroensefalografi Üzerine Etkileri

**Giriş ve Amaç:** Menstrüel siklusun belirli fazlarında epileptik nöbet aktivitesi artabilmektedir. Menstrüel siklusla ilişkili nöbetler, katamenial nöbet olarak tanımlanır. Katamenial epilepsinin (KE) etiolojisinde yer alan moleküler mekanizmalar tam bilinmemektedir. Bu çalışmada; menstrüel siklus ilişkili nöbet artışının, serum antiepileptik ilaç (AEİ) düzeyindeki değişikliklerden kaynaklanabileceği hipotezinden yola çıkarak, idiyopatik epilepsili adölesan kızlarda, menstrüel siklusun farklı dönemlerindeki serum AEİ düzeyi ve elektroensefalografi (EEG) bulguları incelenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na başvuran, menstrüel siklusları başlamış olan, idiyopatik epilepsi tanılı 27 adölesan kız hasta (yaş ortalaması 15.4±1.3 yıl) çalışmaya alındı. Hastaların menstrüel sikluslarının, menstrüel faz ve geç luteal fazında serum AEİ, östradiol (E2), progesteron (Pg) seviyelerine bakıldı ve EEG incelemeleri yapıldı.

**Bulgular:** Hastalar valproat (VPA) (n=16), levetirasetam (LEV) (n=9) ve karbamazepin (KBZ) (n=3) kullanmaktaydı. Hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle, KBZ için istatistiksel karşılaştırma yapılmadı. Menstrüel ve luteal dönemdeki VPA ve LEV düzeylerinde anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Ovulatuar ve anovulatuar sıklusa göre hastalar gruplandırıldığında, sadece anovulatuar sıklustaki hasta sayıları istatistiksel karşılaştırma için yeterliydi ve iki farklı dönemdeki VPA ve LEV düzeyleri anlamlı fark göstermedi ( $p>0.05$ ). Olası sıvı retansiyonu açısından, ilk serum örneği mensin 1. gününde alınan, VPA kullanan hastalarda (n=12) anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). İki hastaya KE tanısı kondu. Bunlardan birinde, menstrüel dönemdeki KBZ düzeyinde, luteal döneme göre %57 azalma saptandı. Ayrıca, menstrüel dönemdeki EEG'sinde patolojik bulgular mevcuttu. Diğer hastalarda, menstrüel siklusun her iki döneminde çekilen EEG incelemeleri normaldi.

**Sonuç:** Çalışmamız; VPA veya LEV kullanan idiyopatik epilepsili adölesan kızlarda, menstrüel ve luteal fazdaki serum AEİ düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını ortaya koymaktadır. Ancak, KE olarak değerlendirilen bir olgumuzun, menstrüel dönemdeki KBZ seviyesinde azalma ve patolojik EEG bulguları, KE tanılı hastalarda yapılacak benzer çalışmanın fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir.

## SUMMARY

### **The Effects of Different Phases of Menstrual Cycle on Blood Levels of Antiepileptic Drugs and Electroencephalography in Adolescent Girls with Idiopathic Epilepsy**

**Aim:** Increased seizure activity may be observed in certain phases of menstrual cycle due to unknown reasons. Menstrual cycle-related seizures are defined as catamenial seizures. Molecular mechanisms involved in the etiology of catamenial epilepsy (CE) are not precisely known, yet. In this study, based on the hypothesis that altered serum antiepileptic drug (AED) levels can be a factor, we aimed to investigate serum AED levels and electroencephalography (EEG) results from different phases of menstrual cycle in adolescent girls with idiopathic epilepsy.

**Materials and Methods:** A total of 27 adolescent girls (mean age:  $15.4 \pm 1.3$  years) who were admitted to Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology, diagnosed idiopathic epilepsy and were menstruating, were included in the study. Serum AED, estradiol (E2) and progesterone (Pg) levels at the menstrual and late luteal phases of the menstrual cycles were examined and EEG was performed.

**Results:** Sixteen patients were on valproate (VPA), nine patients were on levetiracetam (LEV), and three patients were on carbamazepine (CBZ) treatment. Due to small sample size, no statistical comparison was performed for CBZ. There was no significant difference in the VPA and LEV levels in the menstrual and luteal phases ( $p > 0.05$ ). The patients were classified according to the ovulatory and anovulatory cycle, only the number of patients in the anovulatory cycle was found to be sufficient for the statistical analysis. There was no significant difference in the VPA and LEV levels in different time periods ( $p > 0.05$ ). In patients who gave blood samples on the first day of the menstrual cycle, when menstrual fluid retention was expected, serum VPA ( $n=12$ ) levels at two phases were not found to be statistically significantly different ( $p > 0.05$ ). Two patients were diagnosed with CE. One of these patients, 57% reduction was seen in the CBZ level during the menstrual phase compared to the luteal phase. In addition, EEG showed pathological findings in the menstrual period. In the remaining patients, EEG findings in both phases of the menstrual cycle were normal.

**Conclusion:** Our study results showed no significant changes in serum AED levels at the menstrual and luteal phases in adolescent girls with idiopathic epilepsy using VPA or LEV. However, in one of the patients with CE, reduced CBZ levels during menstrual cycle and presence of pathological findings in EEG were interesting. Further studies are required to confirm these findings in patients with CE.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Epilepsi.....	3
2.1.1. Epilepsi tanım .....	3
2.1.2. Tarihçe .....	3
2.1.3. Epidemiyoloji .....	3
2.1.4. Patofizyoloji .....	4
2.1.5. Etyoloji.....	5
2.1.6. Genetik.....	5
2.1.7. Epilepsi Sınıflama.....	6
2.1.8. İdiopatik Jeneralize Epilepsiler.....	9
2.1.8.1. Çocukluk Absans Epilepsisi .....	9
2.1.8.2. Jüvenil Absans Epilepsi.....	10
2.1.8.3. Jüvenil Miyoklonik Epilepsi .....	10
2.1.8.4. Jeneralize Tonik Klonik Nöbetli Epilepsi .....	11
2.1.9. İdiopatik Parsiyel Epilepsiler.....	12
2.1.9.1. Selim Rolandik Epilepsi .....	12
2.1.9.2. Çocukluğun İdiopatik Oksipital Paroksizmlı Epilepsileri.....	13
2.2. Epilepside Antiepileptik İlaç Tedavisi .....	14
2.2.1. Valproik Asit.....	15
2.2.2. Karbamazepin .....	16
2.2.3. Levetirasetam.....	17
2.2.4. Sitokrom P 450 (CYP) Enzim Sistemi ve AEİ Farmakokinetiği.....	18

2.3. Epilepsi ve Hormonal Faktörler .....	19
2.3.1. Puberte ve Epilepsi .....	19
2.3.2. Menstrüel Siklus .....	20
2.3.3. Adölesanlarda Anovulatuvar Siklus .....	20
2.3.4. Katamenial Epilepsi.....	21
2.3.4.1. Katamenial Epilepsi Tedavisi.....	23
2.3.5. Östrojen ve Prokonvülzan Etkisi .....	23
2.3.6. Progesteron ve Antikonvülzan Etkisi .....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi ve Özellikleri .....	26
3.2. Araç, Gereçler ve Laboratuvar Yöntemleri.....	27
3.3. İstatistiksel Analizler.....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Hastaların Genel Özellikleri.....	29
4.2. Valproik Asit Kullanan Hastaların Sonuçları.....	31
4.3. Levetirasetam Kullanan Hastaların Sonuçları.....	34
4.4. Karbamazepin Kullanan Hastaların Sonuçları .....	37
4.5. Elektroensefalografi Bulguları .....	37
4.6. Katamenial Epilepsi Tanısı ile Değerlendirilen Hastalar .....	37
5. TARTIŞMA .....	39
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	47
6.1. Sonuçlar.....	47
6.2. Öneriler.....	48
7. KAYNAKLAR .....	49

## KISALTMALAR

<b>AEİ</b>	:	Antiepileptik İlaç
<b>BDNF</b>	:	Beyin Türevli Nörotrofik Faktör (BDNF)
<b>BRE</b>	:	Benign Rolandik Epilepsi
<b>ÇAE</b>	:	Çocukluk Absans Epilepsisi
<b>E2</b>	:	Östradiol
<b>EEG</b>	:	Elektroensefalografi
<b>FSH</b>	:	Folikül Stimulan Hormon
<b>GABA</b>	:	Gama Aminobütirik Asit
<b>GnRH</b>	:	Gonadotropin Releasing Hormon
<b>HPO</b>	:	Hipotalamo-Hipofizer-Ovarian
<b>ILAE</b>	:	International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği)
<b>İJE</b>	:	İdiopatik Jeneralize Epilepsiler
<b>JAE</b>	:	Jüvenil Absans Epilepsi
<b>JME</b>	:	Jüvenil Miyoklonik Epilepsi
<b>JTK</b>	:	Jeneralize Tonik- Klonik
<b>KBZ</b>	:	Karbamazepin
<b>KE</b>	:	Katamenial Epilepsi
<b>MR</b>	:	Manyetik Rezonans Görüntülemesi
<b>LEV</b>	:	Levetirasetam
<b>LH</b>	:	Luteinizan Hormon
<b>NMDA</b>	:	N-Metil-D-Aspartik Asit
<b>OPÇE-G</b>	:	Gastaut Tipi Oksipital Paroksizmlı Çocukluk Epilepsisi
<b>Pg</b>	:	Progesteron
<b>PS</b>	:	Panayiotopoulos Sendromu
<b>SHBG</b>	:	Seks Hormon Bağlayıcı Globülin
<b>SSS</b>	:	Santral Sinir Sistemi
<b>TPM</b>	:	Topiramet
<b>VPA</b>	:	Valproik Asid



## TABLolar DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 1. Epilepsi etiyojik sınıflaması.....	5
Tablo 2. ILAE 2010 epilepsilerin ve elektroklinik sendromların sınıflandırılması.....	8
Tablo 3. Hastaların klinik ve demografik verileri .....	29
Tablo 4. Hastaların nöbet şekilleri .....	30
Tablo 5. Hastaların günlük olarak kullandıkları AEİ dozları.....	30
Tablo 6. Menstrüel siklusun iki farklı döneminde bakılan VPA, E2 ve Pg düzeylelerinin karşılaştırılması (Ortalama±SD) .....	33
Tablo 7. Menstrüel siklusun iki farklı döneminde bakılan LEV, E2 ve Pg düzeylelerinin karşılaştırılması (Ortalama±SD) .....	36
Tablo 8. Menstrüel siklusun iki farklı döneminde bakılan KBZ, E2 ve Pg düzeylelerinin karşılaştırılması (Ortalama±SD) .....	37

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 1. Menstrüel siklustaki östrojen ve progesteron dalgalanmalarının nöbet sıklığı üzerine olan etkisi .....	22
Şekil 2. Yirmiyedi hastada kullanılan antiepileptik ilaç dağılımı .....	30
Şekil 3. Menstrüel sikluslarının anovulatuvar ve ovulatuvar olmamasına göre hastaların dağılımı.....	31



# 1. GİRİŞ

Epilepsi prevalansı ve tedavi yaklaşımı erkek ve kadınlarda aynı olmasına rağmen menstrüel siklus, üreme sağlık problemleri, gebelik komplikasyonları nedeni ile kadınlar erkeklere göre daha fazla nöbet geçirme riskine sahiptirler (1).

Menstrüel siklusla ilişkili (menstruasyon öncesi birkaç günde, menstruasyonun ilk gününde, ovulasyon öncesi ve siklus ortası dönemde ortaya çıkan) epileptik nöbet aktivitesindeki artış, ilk kez 1885 yılında Gowers tarafından katamenial nöbet olarak tanımlanmıştır (2). Epilepsi hastası olan kadınların %30-50'sinin, menstrüel dönem ile ilişkili nöbet geçirdikleri görülmüştür (1). Serum antiepileptik ilaç (AEİ) seviyelerinin dalgalanması, sıvı ve elektrolit denge değişikliği ve ovaryan hormonların fizyolojik değişikliği gibi, katamenial epilepsinin (KE) çok değişik mekanizmaları olabileceği düşünülmekle birlikte, yine de KE'nin etiolojisinde yer alan moleküler mekanizma hala bilinmemektedir (3, 4).

Menstrüel siklus kabaca iki fazdan oluşur. Ovulasyondan önceki, proliferatif fazda, artan östrojenlerin etkisi altında, endometriumun stromal ve epitelyal hücreleri hızla proliferasyona uğrar. Endometriyal siklusun ovulasyon sonrası sekresyon fazında korpus luteumdan büyük miktarda östradiol (E2) ve progesteron (Pg) salgılanır. Aylık siklusun sonlanmasından yaklaşık iki gün önce, korpus luteum hızla küçülür, ovaryum hormonları, E2 ve Pg sekresyonu hızla azalır. Menstruasyonun nedeni, işte bu E2 ve Pg, özellikle de Pg düzeyinde ani ortaya çıkan azalmadır.

Katamenial nöbetlerin patofizyolojisi üzerine çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Bu hipotezlerden biri, ovaryan steroid hormonların santral sinir sistemindeki nöronların uyarılabilirliği üzerine etkisi ile KE tablosunun ortaya çıkmasıdır (2). Östradiolün inhibitör özellikteki gama amino bütirik asit (GABA-A) reseptörlerini azalttığı (5), eksitatör özellikteki glutamat reseptörlerinin uyarılmasını artırdığı ve ayrıca eksitatör nöronlardaki sinapsların sayısını da artırdığı düşünülmektedir. Progesteron ise, GABA sentezini ve GABA-A reseptör sayısını artırarak, GABA'nın inhibisyon etkisini artırır. Bu nedenle E2, nöbet geçirme olasılığını artırırken, Pg ise nöbetler üzerine azaltıcı etki göstermektedir (6).

Literatürde, epilepsili kadın hastalarda, ovaryan hormonlar ile ilişkili nöbet sıklığındaki değişiklikler ve bunun moleküler mekanizmaları üzerine oldukça fazla

sayıda veri olmakla birlikte, menstrüel siklus ile ilişkili olarak AEİ düzeyindeki değişikliklere yönelik çalışma sayısı çok azdır (7-9). Oysa, geç luteal faz sırasında antikonvülzan serum seviyelerinde düşme olabileceği, menstrüel siklus ve nöbet ilişkisi üzerine öne sürülmüş olan bir diğer hipotezi oluşturmaktadır. Bunun nedeni olarak ta E2 ve Pg metabolizması ile antikonvülzan ilaçların metabolizması arasındaki yarış öne sürülmektedir. Birçok antikonvülzan ilaç gibi, Pg ve E2 de karaciğerde hepatik mikrozomal enzimler tarafından metabolize ve elimine edilirler. Premenstrüel dönemde E2 ve Pg'nin azalması ile antikonvülzan ilaç yıkımında görev yapacak enzim miktarında artış olabileceği, bunda serum AEİ düzeyinde azalmaya neden olarak, nöbet oluşmasına sebebiyet verebileceği ileri sürülmektedir (10).

Premenstrüel veya menstrüel dönemde sıvı retansiyonu nedeni ile volüm dağılımının artması da, serum ilaç düzeyinde düşmeye neden olabilecek bir faktör olabilir. Bununla birlikte, KE'li hastalardaki nöbet artışının sıvı retansiyonu ile ilişkisi ortaya konmamıştır (10).

Çalışmamızda, epilepsili hastalarda menstrüel siklusla ilişkili olarak AEİ düzeylerinin değişebileceği hipotezinden yola çıkarak, idiyomatik epilepsi tanısı almış adölesan kız hastaların menstrüel sikluslarının farklı dönemlerinde AEİ seviyesi ve EEG bulgularındaki değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Epilepsi**

#### **2.1.1 Epilepsi Tanım**

Beyinde aşırı veya senkronize anormal nöronal aktivitenin oluşmasına bağlı gelişen geçici bulgu ve/veya semptomlara epileptik nöbet denilmektedir. Epilepsi tanısını için hastanın en az iki epileptik nöbet geçirmesi gerekir. Epilepsi, beynin epileptik nöbetler yaratmaya eğiliminin artmasıyla karakterize nörobiyolojik, psikolojik, kognitif ve sosyal sonuçları olan bir durumdur (11).

#### **2.1.2. Tarihçe**

İlk çağlardan beri bilinmekle birlikte epilepsi; ilk kez milattan önce 460 yılında Hipokrat tarafından bir beyin hastalığı olarak tanımlanmıştır. Tarihte epilepsi ile ilgili ilk monograf olan “On the sacred disease” (Kutsal hastalık hakkında) adlı kitabında hastalığın beyin yerleşimli olduğunu belirtmiş ve epilepsiye “mal caduque” adını vermiştir (12,13). John Huglins Jackson, 19. yüzyılın sonlarında epilepsinin modern tanımını “sinir dokusunun arasına, aşırı, düzensiz deşarjı” olarak yapmıştır (14).

#### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Epilepsinin ortaya çıkma riski doğumdan 20 yaşına kadar yaklaşık %1 civarında olup bu oran 75 yaşında %3'e kadar çıkar. Böylelikle epilepsinin insidansı hayatın ilk 20 yılı içinde ve 65 yaşından sonra toplamda iki kez pik yapar (14).

Gelişmiş ülkeler için ortalama epilepsi prevalansının 6/1000 olduğu ve Dünya Sağlık Örgütü protokolu ile gerçekleştirilen prevalans çalışmalarında gelişmekte olan ülkelerde bu oranın ortalama 18.5/1000 olduğu hesap edilmektedir (15).

Türkiye için yapılan epilepsi yaygınlık çalışmaları sınırlı sayıdadır. Ankara'da yapılan bir çalışmada nöbet sınıflaması çok net yapılmamakla birlikte,

yaygınlık 1000’de 7.39 saptanmıştır (16). İstanbul’un kırsal bir bölgesi olan Silivri’de yapılan çalışmada ise yaygınlık 1000’de 10.2 saptanmıştır (17). Trabzonda 0-6 yaş arası çocuklarda yapılan çalışmada epilepsi prevalansı 1000’de 16.7 olarak tespit edilmiştir (18). Türkiye’de 0-16 yaş çocukları içeren başka bir çalışmada epilepsi prevalansı %0.8 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada epilepsisi olan erkek çocuklarda epilepsi yaygınlık oranı 1000’ de 9,5 ve kızlarda 1000’de 6.5 olarak tespit edilmiştir (19).

#### **2.1.4. Patofizyoloji**

Nöronal devreler; eksitatör ve inhibitör nöronlar ve bunların dendritleri, aksonları, sinapsları ve glial hücrelerinden oluşur. Mevcut nöronal ağda eksitatör ve inhibitör özellik taşıyan mekanizmalar dengeli olarak çalışmaktadır (20-21). Epileptik nöbet eksitatör ve inhibitör güçlerin dengesi eksitasyon lehine bozulduğunda oluşmaktadır. Bu duruma eksitatör yapıların, artmış deşarjı sonucunda baskın hale gelmesi yol açabileceği gibi, inhibitör deşarjların etkisinin azalması da neden olabilmektedir. Sonuçta ani olarak hipereksitabilite ortaya çıkmakta ve bu eksitasyon hipersenkron şekilde sürmektedir. Gamma aminobütirik asit, beyindeki temel inhibitör nörotransmitterdir. Glutamat ise beyindeki ana eksitatör nörotransmitterdir. Epilepside, bu nörotransmitterleri salgılayan nöronlardan başlayarak, bu nöronların etki ettikleri reseptörler ve reseptör aktivasyonu sonrasında çeşitli proteinlerin aracılık ettiği olaylara kadar birçok noktada defekt bulunabilmektedir. Sonuç olarak defektif GABA’erjik mekanizmalar inhibisyonun azalmasına ve artmış glutamaterjik mekanizmalar ise eksitasyonun artmasına neden olarak dengenin eksitasyon lehine bozulmasına yol açmaktadır.

Epilepsiye eğilim yaratan bir mekanizma da; epileptojenik odaktaki gliozisli hücrelerin, hücre dışı potasyum iyonlarını tamponlayamaması sonucunda hücre dışındaki potasyum iyonlarının artmasıdır. Bu mekanizmalar sonucunda, nöronların membran potansiyelleri bozulmakta, bu nöronlar normalden daha kolay depolarize olmakta, bir başka deyişle nöronda deşarj ve eksitasyon eşiği düşmektedir (22, 23).

### 2.1.5. Etiyoloji

Doğumsal yapısal anomaliler, genetik eğilim, santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları, metabolik hastalıklar, doğum öncesi yaşanan problemler, erken doğum, doğum esnasında ve sonrasındaki hipoksik olaylar, beynin vasküler hastalıkları, travma, sinir sisteminin harabiyetine neden olan hastalıklar gibi çok sayıda olay epilepsiye neden olabilir (24).

Epilepsi etiyolojik sınıflaması Tablo 1’de özetlenmiştir (25).

**Tablo 1.** Epilepsi Etiyolojik Sınıflaması

Prenatal Faktörler	Perinatal Faktörler	Postnatal Faktörler
1-Genetik nedenler	1-Hipoksi	1-SSS primer enfeksiyonları
Otozomal dominant	2-Enfeksiyon	2-Kafa travması
Otozomal resesif	3-Sarılık	3-İntakraniyal kanamalar
2-Metabolik hastalıklar	4-Prematürite	4-Serebrovasküler olaylar
3-Konjenital yapısal anomaliler		5-Diğer ensefalopatiler
- Nörokutanöz sendromlar		-Toksik alerjik
- SSS gelişim anomalileri		-Metabolik (hipoglisemi), elektrolit imbalansı
4-İntrauterin enfeksiyonlar		-Hiperpreksi
5-İntrauterin anoksi		-Anoksi
		-Depo hastalıkları
		-Pridoksin yetersizliği, bağımlılığı
		- Dejeneratif, mitekondriyal, peroksizomal hastalıklar

### 2.1.6. Genetik

Son yıllarda yapılan çalışmalarda epilepsi etiyolojisinde genetiğin %50 oranında sorumlu olduğu ileri sürülmekte ve özellikle de idiopatik epilepsili olguların etiyolojisinin genetik olduğu düşünülmektedir (26). Epileptik sendromların çoğunluğu karmaşık kalıtım özelliği gösterirken, kromozomal bozukluklarda ise epilepsi genel hastalık tablosunun bir parçasıdır. Bazı genetik anomaliler; kanal disfonksiyonuna, neokortikal yapının farklılaşmasına, reseptör etkinliği ve transport edilmek için üretilen proteinlerin değişimine ve bazı migrasyon anomalilerine sebep olmaktadır (27).

### 2.1.7. Epilepsi Sınıflama

Epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılması ilk kez 1981 yılında yapılmıştır. Epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılmasında temel olarak 1989 Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy, ILAE) sınıflandırması kullanılmaktadır (25)

Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Uluslararası Sınıflaması (ILAE, 1989):

1. Lokalizasyonla ilişkili (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar
  - İdiopatik (yaşa bağlı başlangıç) epilepsi: Belirgin bir nedeni olmamakla birlikte, genetik bir bağlantısı olabilir.
    - Çocukluk çağı iyi huylu sentrotemporal dikenli epilepsisi
    - Çocukluk çağı oksipital paroksizmlili epilepsisi
    - Primer okuma epilepsisi
  - Semptomatik epilepsi: Baş yaralanması, doğum esnasında beyin hasarı, inme, beyin enfeksiyonu ve nadiren beyin tümörü olarak nöbetin nedeni bilinmektedir.
    - Kronik progresif epilepsi
    - Özgül başlatılma tarzı olan nöbetlerle niteli sendromlar
    - Lob epilepsileri (temporal, frontal, pariyetal, oksipital lob epilepsileri)
  - Kriptojenik epilepsi: Doktorların hastalığın bir nedene bağlı olduğuna inandığı, ancak hastalık nedeninin belirlenemediği durumlardır.
2. Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler veya sendromlar
  - Jeneralize ve fokal nöbetlerin birlikte görüldüğü epilepsiler
    - Yenidoğan konvülziyonları
    - Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi
    - Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
    - Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken dalgalı epilepsi
    - Diğer belirlenemeyen epilepsiler
  - Net jeneralize veya fokal konvülziyon özelliği olmayanlar
3. Özel Sendromlar
  - Duruma bağlı nöbetler



- Febril konvülziyonlar
- İzole nöbet veya izole status epileptikus
- Akut metabolik veya toksik nedenlere (alkol, ilaçlar, eklampsi, nonketotik hiperglisinemi) bağlı nöbetler

Son yıllarda genetik, moleküler biyoloji ve nörogörüntüleme ile ilgili yapılan klinik ve laboratuvar çalışmalarından elde edilen bilgiler ışığında ILAE tarafından mevcut sınıflamalar sırasıyla 2001, 2006 ve 2010 yıllarında güncellenmiştir ve güncellenmiş bilgiler doğrultusunda epilepsilerin ve elektroklinik sendromların sınıflandırılması yayınlamıştır (Tablo 2), (28).



**Tablo 2. ILAE 2010 Epilepsilerin ve Elektroklinik Sendromların Sınıflandırılması**

---

**A-Başlangıç yaşına göre sıralanmış elektroklinik sendromlar**

**1-Yenidoğan dönemi**

- İyi huylu ailesel yenidoğan nöbeti
- Erken miyoklonik ensefalopati
- Ohtahara sendromu

**2- Süt çocukluğu**

- Süt çocukluğunun yer değiştiren fokal nöbetli epilepsisi
- West sendromu
- Süt çocuğunun miyoklonik epilepsisi
- İyi huylu süt çocukluğu epilepsisi
- Dravet sendromu
- İlerleyici olmayan hastalıklardaki miyoklonik ensefalopati

**3- Çocukluk çağı**

- Febril nöbet artı (FN+) (süt çocukluğu döneminde de başlayabilir)
- Panayiotopoulos sendromu
- Miyoklonik atonik (astatik) nöbetli epilepsi
- Çocukluk çağının iyi huylu sentrotemporal dikenli epilepsisi
- Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsi
- Geç başlangıçlı oksipital epilepsi
- Miyoklonik absanslı epilepsi
- Lennox-Gastaut sendromu
- Uykuda sürekli diken dalgalı epileptik ensefalopati
- Landau-Kleffner sendromu
- Çocukluk çağı absans epilepsi

**4-Ergenlik çağı-erişkinlik**

- Juvenil absans epilepsi
- Juvenil miyoklinik epilepsi
- Sadece generalize tonik klonik tarzda olan epilepsi
- Progressif miyoklonik epilepsiler
- İştisel özellikleri olan otozomal dominant epilepsi
- Diğer ailevi temporal lob epilepsileri

**B- Yaşla ilişkisi daha az olan**

- Değişken odaklı ailesel fokal epilepsiler
- Refleks epilepsiler

**C-Karakteristik özellik kümeleri**

- Hipokampal sklerozlu mezial temporal lob epilepsisi
- Rasmussen sendromu
- Hipotalamik hamartomlu jelastik nöbetler
- Hemikonvülzyon-hemipleji –epilepsi

**D-Yapısal ve metabolik nedenlere bağlı epilepsiler**

- Kortikal gelişim anormallikleri
- Nörokutenöz sendrom
- Tümör
- Enfeksiyon
- Travma

**E-Anjioma**

- Perinatal hasarlanma
- İnme
- v.b.

**F-Nedeni bilinmeyen epilepsiler**

**G-Geleneksel olarak epilepsinin bir formu kabul edilmeyen epileptik nöbet durumları**

- Yenidoğanın iyi huylu nöbetleri
  - Febril nöbetler
-

### **2.1.8. İdiopatik Jeneralize Epilepsiler**

Tüm epilepsilerin yaklaşık üçte birini kapsamakta ve bunların büyük kısmı da çocukluk ya da ergenlik döneminde başlamaktadır. Hastalarda başka bir patolojik durum olmamakla birlikte genetik yatkınlık mevcuttur. Tüm idiyopatik jeneralize epilepsi (İJE) formlarında ana nöbet tipleri; tipik absans, jeneralize tonik-klonik (JTK) ve miyoklonik nöbetlerdir. İdiopatik jeneralize epilepsilerin tanısında en verimli test elektroensefalografidir (EEG). Elektroensefalografi değişiklikleri normal bir biyoelektrik aktivite temelinde iktal ya da interiktal nitelikte jeneralize diken dalga ya da multipl diken dalga boşalımlarından oluşur. Bu boşalımalar sıklıkla hiperventilasyon ve aralıklı ışık uyarımı sırasında ya da uyku deprivasyonu sonrasında artarlar. Moleküler genetik çalışmalar son yıllarda İJE'lerde aday genler ve lokusların varlığını ortaya koymaya başlamışlardır. Gamma aminobütirik asit reseptörlerinin alt birimlerindeki genetik mutasyonlar İJE'lerin oluşmasında önemli görülmektedirler (29).

#### **2.1.8.1. Çocukluk Absans Epilepsisi**

Çocukluk absans epilepsisi (ÇAE); 4 ve 10 yaş arası çocuklarda başlayan (en sık 6-7 yaşlar), günde birçok kez olan absans nöbetlerle ve EEG'de iktal ya da interiktal 3 Hz civarında bilateral, yaygın, senkron ve simetrik diken dalgalarla şekillenen klinik tablodur. Absans nöbetleri çocuk derin soluk almaya başladığında da kısa sürede ortaya çıkar. Bu nedenle EEG'de hiperventilasyon sırasında hastalar çoğunlukla nöbet geçirirler. Nöbet sırasında gözlenen EEG değişiklikleri interiktal dönemde de görülebilir (29).

Çocukluk absans epilepsisinin kompleks otozomal dominant kalıtım gösterdiği öne sürülmüştür. Ancak absans tipi epilepsisi olan hastaların %15-44'ünde aile öyküsü tespit edilmiş olup, monozigot ikizlerin %75'inde diğer ikizde de ÇAE görülmüştür (30, 31). Çocukluk absans epilepsisi her ne kadar iyi gidişli kabul edilmekteyse de, çalışmalar bu hastalıkta tam iyileşmenin yaklaşık üçte iki oranında olduğunu göstermektedir. Tam iyileşme olmadığında, tabloya eklenen nöbetler sıklıkla miyoklonik nöbetler ya da sonraki yıllarda başlayan JTK nöbetlerdir (29).

### **2.1.8.2. Jüvenil Absans Epilepsi**

Nöbetlerin başlangıç yaşı 5-20 yaş arasında değişebilir ve en sık olarak da 9-13 yaşları arasında başlar. Çocukluk absans epilepsisine göre absans nöbetleri biraz daha seyrek ve süre olarak daha uzundur. Nöbetler sırasında istemli aktivite önce durur, sonrasında göz kapaklarında hafif miyoklonik hareketler olur ve otomatizma sık olarak gözlenir. Hastaların %80'i JTK nöbette geçirirler. Bu nöbetler nispeten nadirdir ve genellikle sabahları uyanırken ortaya çıkar. Hastaların %15-20'sinde miyoklonik nöbetler de bulunur. Jeneralize tonik klonik nöbetler ve miyokloniler çoğunlukla absanslardan 1-10 yıl sonra başlar. Jüvenil absans epilepside (JAE), EEG'nin zemin aktivitesi normaldir. Frontal bölgelerde belirgin, jeneralize 3,5-4 Hz diken veya çoklu diken ve yavaş dalga boşalmaları iktal ve interiktal dönemlerde görülür (29).

Jüvenil absans epilepsinin, kromozomun 21q22.1 lokalizasyonunda bulunan allel genlerde bozuklukla ilişkili olduğu görülmüştür (31). Jüvenil absans epilepsi tedaviye iyi yanıtlıdır (29).

### **2.1.8.3. Jüvenil Miyoklonik Epilepsi**

Tüm epilepsilerin %5-10'unu, İJE'lerin ise %20-27'sini oluşturur (29). Başlangıç yaşı en sık 12-18 yaş olmak üzere 8-26 yaşları arasında değişir. Jüvenil miyoklonik epilepsi (JME) tipik olarak miyokloni ve JTK nöbetlerle seyrederek ve tipik absans nöbetleri de bulunabilir. Absans varsa daha erken yaşlarda (ortalama 11.5 yaş), miyokloni ve JTK ise bir kaç yıl sonra (ortalama 15.5 yaş) başlamaktadır. Jeneralize tonik klonik nöbetler miyoklonilerden yaklaşık 6 ay-1 yıl sonra ortaya çıkmasına rağmen, hastaların hekime başvurması çoğunlukla ilk JTK nöbet ile olur. Jüvenil miyoklonik epilepside uyanma ile gelen miyokloniler en karakteristik ve baskın nöbet şeklidir. Bu nöbetler sıklıkla sabahları olmak üzere uyanmayı izleyerek ilk 0,5-1 saat içinde veya kısa bir uykudan uyandıktan sonra ortaya çıkarlar. Miyoklonilere bilinç kaybı eşlik etmez (29). Miyoklonik nöbetler; kimi zaman kollarda kısa, iki yanlı ancak her zaman simetrik olmayan, yineleyici olabilen, şiddetli ve ani çekme biçiminde silkinme hareketlerine neden olurken, kimi zaman da

bacakları etkiler ve hastanın düşmesine neden olur. Nöbetler arasında çekilen EEG genellikle en çok frontosantral bölgelerde olan, iki yanlı, simetrik, 3,5-6 Hz'lik diken boşalmaları ve çoklu diken dalgayı içeren boşalmalardan oluşur (30). Jüvenil miyoklonik epilepsi kompleks kalıtım yolu ile genetik geçiş göstermektedir (31). Tedaviye yanıt çok iyidir. Hastaların %80-90'ında tam nöbet kontrolü sağlanır. Ancak kalıcı remisyon çok nadirdir ve kural olarak hayat boyu tedavi gerekmektedir (29).

#### **2.1.8.4. Jeneralize Tonik Klonik Nöbetli Epilepsi**

Tek başına daha önce epilepsi sınıflamalarında yer alan, yalnız uyanma ile gelen grand mal nöbetli epilepsi ve uyku ile ilişkisi bulunmayan, gün içinde herhangi bir zamanda ortaya çıkabilen JTK nöbetleri kapsayan bir İJE formudur. Ayrı bir sendrom olup olmadığı tartışmalıdır. Görülme sıklığı tam olarak bilinmemektedir. İdiopatik jeneralize epilepsiler arasında %13-15 gibi bir sıklıkta olabilir. Başlangıç yaşı genelde 16-17 yaş olmakla birlikte, 6 yaş ile orta yaşlar arasında değişmektedir. (29).

İlk bulgu ani bilinç kaybıdır. Hasta yere düşer ve vücut gerilir (tonik evre). Bunu kol ve bacakların yineleyen sarsılma hareketleri izler (klonik evre); bu hareketler önce hızlı ve ritmiktir, sonra yavaşlar ve nöbet sona ererken daha düzensizdir. Gözler orbitalar içinde geriye doğru döner, solunumu hızlı ve derindir ve ağızda tükürüğün köpürmesine neden olur. İdrar ve gaitayı tutamama olabilir. Nöbete, nöbeti izleyen ve uyandırmanın güç olduğu bir uyku dönemi eşlik eder (30). Elektroensefalografi jeneralize, düzensiz, 3-4 Hz diken, çoklu diken ve yavaş dalga boşalmaları gösterir. Elektroensefalografi dışında tüm testler normaldir.

Ailelerde epilepsi öyküsü sıklığı fazladır ve EJM1 lokusu ile bağlantı bildirilmiştir. Nöbetler seyrek ve tedaviye iyi yanıt alınır. Nöbetleri tetikleyen faktörlerden sakınılmalı, uyku alışkanlıklarını değiştirmeyi gerektiren işlerden kaçınılmalıdır. Hastalar yaşam tarzını düzene koyarak nöbetsiz hale gelebilir (29).

### **2.1.9. İdiopatik Parsiyel Epilepsiler**

Çocukluk çağının selim parsiyel epilepsileri psikomotor gelişimi normal çocuklarda ortaya çıkan, prognozu iyi ve idiyopatik sendromlardır. İdiopatik parsiyel epilepsiler sık görülmekte olup, 2-13 yaşları arasında başlayan epilepsilerin yaklaşık %20'sini ve tüm parsiyel epilepsilerin %50'sini oluşturmaktadır (32).

Laboratuvar ve radyolojik görüntüleme incelemelerinde organik bir patoloji saptanmaz. Adölesan dönemi civarında nöbetler spontan olarak sonlanma eğilimi gösterir. Elektroensefalografide uykuda artış gösteren, özel morfolojili lokalize dikenler, diken dalgalar gözlenir. En tipik ve yaygın olarak bilinen formu sentro-temporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisidir (32).

#### **2.1.9.1. Selim Rolandik Epilepsi**

Çocukluk çağının selim sentro-temporal dikenli parsiyel epilepsisi, diğer ismiyle benign rolandik epilepsi (BRE); çocukluk çağının en çok görülen ve en iyi bilinen epilepsi sendromudur. Tüm çocukluk epilepsilerinin %15-25'ini oluşturmaktadır. İnsidans 0-15 yaş arasında 10-20/100,000'dir. Başlangıç 3-14 yaşları arasında olup en sık 7-10 yaşta ortaya çıkmakta ve erkeklerde daha sık görülmektedir (32). Tipik nöbet çocuğu uykudan uyandırır. Ağzın bir yanında parestezi olur; bunu aynı yanda yüz, ağız ve farenkste olan seğirmeler izler. Bu durum konuşmanın durması ve ağızdan salya akması ile sonuçlanır. Bilinç korunur (30). Benign rolandik epilepsinin interiktal EEG bulguları oldukça tipiktir. Olgularda normal bir temel aktivite üzerinde fokal sentro-temporal bölge yerleşimli, izole ya da diziler halinde, bi-fazik diken dalga veya diken yavaş dalgalar görülür. Hastaların bir kısmında uyanıklık EEG incelemesi normal olmakla birlikte uykuya dalarken ve yavaş uykuda tanımlanan EEG bulguları ortaya çıkabilir veya uyanıklık incelemesine göre belirgin artış gösterebilir (33). Kromozom 15q14 bağlantısı olduğuna dair bilgiler de mevcut olmakla birlikte, bu gün için BRE'nin geçiş paterni ve gen lokalizasyonu tam olarak belirlenememiştir. Ancak, bazı çalışmalar BRE'nin tipik EEG bulgusu olan sentro-temporal lokalizasyonlu dikenlerin, yaşa bağlı penetrans gösterdiğini, otozomal dominant geçişli olduğunu savunmaktadır (33, 34). Klinik

olarak semptomların başlangıcından 2-4 yıl sonra ve sıklıkla 16 yaşından önce nöbetler remisyona girer (35).

### **2.1.9.2. Çocukluğun İdiopatik Oksipital Paroksizmlili Epilepsileri**

Nöbetlerin başlangıç yaşına, uyku ve uyanıklıkla ilişkisine, semiyolojisine ve prognozuna göre değişkenlik gösteren iki ayrı sendrom mevcuttur (32).

#### **1. Çocukluğun Erken Başlangıçlı Selim Oksipital Epilepsisi**

Panayiotopoulos Sendromu (PS), BRE'den sonra çocukluk çağının ikinci sıklıkta görülen selim fokal epilepsi sendromudur. Nöbetlerin başlangıç yaşı 1-12 yaş arasında değişmekle birlikte, olguların %75'inde ilk nöbet sıklıkla 3-6 yaş arasında ortaya çıkmaktadır (32). Çocukların nöromotor gelişimleri normaldir. Nöbetler sıklıkla seyrek olup bazen tek nöbet görülebilir. Nöbetler olguların üçte ikisinde uykuda, üçte birinde ise sadece uyanıklık veya her iki durumda da görülür (36).

Panayiotopoulos sendromunun başlıca nöbet özelliğini otonom semptomlar oluşturmaktadır. Olguların yaklaşık %80'inde görülen iktal kusma PS'nin karakteristik nöbet tipidir. Uyanıklıkta ortaya çıktığında kusma öncesinde ya da esnasında bulantı, öğürme gibi semptomlar eşlik edebilir. Yine solukluk ya da solgunluk en sık görülen otonomik bulgudur. Diğer otonomik bulgular morarma, kızarma, midriyazis, öksürük, kardiy-respiratuvar ve termo-regülatör değişiklikler şeklinde sıralanabilir. Kusma kadar sık görülen bir diğer semptom da, sıklıkla nöbetin başında eşlik ettiği, %60-80 oranında görülen gözlerin versiv deviyasyonudur (32).

Panayiotopoulos sendromu ile ilişkili olarak EEG temel aktivitesi normaldir. İnteriktal EEG değişkenlik göstermekte olup sıklıkla oksipital odakların yanı sıra ekstraoksipital (sentro-temporal, frontal veya parietal bölge) yerleşimli, multifokal yüksek amplitüdümlü diken/keskin yavaş dalga aktivitelere rastlanmaktadır. Uyku sırasında ise epileptik aktivitelerin sıklığında ve lokalizasyonlarında artış gözlenmektedir. Uyku kayıtlarının normal olması son derece nadirdir (32). Uzun süreli nöbetlerin ve status epileptikus tablosunun sıklıkla görülmesine rağmen PS

selim bir epilepsi sendromudur. Olguların üçte birinde yalnız tek nöbet görülmekle birlikte çoğu olguda klinik seyirde iki ya da az sayıda nöbet izlenmektedir. Nöbetler başladıktan sonraki 1-2 yıl içinde sonlanmaktadır. Olguların üçte birinde tek nöbet görülmesi nedeni ile nöbet kısa ya da uzun süreli olsa da antiepileptik tedavi önerilmemektedir (37).

## **2. Çocukluğun Geç Başlangıçlı Oksipital Epilepsisi**

Gastaut tipi oksipital paroksizmlili çocukluk epilepsisi (OPÇE-G) olarak da bilinen bu tabloda nöbet başlangıç yaşı genellikle 8-10 yaş civarında olmakla birlikte, 3-16 yaş arasında değişebilmektedir. Gastaut tipi oksipital paroksizmlili çocukluk epilepsisi selim çocukluk çağı fokal nöbetlerinin yaklaşık %2-7'sini oluşturmaktadır. Olguların psikomotor gelişimleri normal olup nörolojik muayene ve görüntüleme yöntemlerinde patolojik bulgu saptanmaz (32).

Gastaut tipi oksipital paroksizmlili çocukluk epilepsisinin karakteristik nöbet tipi görsel nöbetlerdir. Görsel nöbetlerde; görsel halüsinasyonlar, körlük veya parsiyel görme kaybı olabileceği gibi nöbetlere duysal halüsinasyonlarda eşlik edebilir. Zorlu göz ve baş deviasyonu ya da baş deviasyonuna eşlik eden horizontal okülo-kloniler, hastaların %70'inde görülmektedir. Motor nöbetler, migren benzeri semptomlar ve daha az sıklıkla da otonomik bulgular görülebilmektedir (32).

Nöbetler genellikle spontandır, ancak ışık, televizyon veya video oyunları ile artabilir. Sekonder jeneralize nöbetler ise seyrek olarak daha çok uykuda veya uyanırken gözlenir (32).

### **2.2. Epilepside Antiepileptik İlaç Tedavisi**

Genel yaklaşım olarak en az iki ve daha fazla nöbetten sonra AEİ tedavisi başlanması önerilmektedir. Ancak tekrar riski yüksek hastalarda ikinci nöbet beklenmeden de ilaç başlanabilir. Bu hastalar; önceden beyin hasarı ya da nörolojik bozukluğu (serebral palsi, mental gerilik gibi) bulunanlar, ilerleyici nörolojik hastalığı olanlar ve EEG'de belirgin patoloji saptananlardır. Her hasta ayrı ayrı değerlendirilmelidir (38).



İlaç başlanırken antiepileptik tedavi ilkeleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Bunlar:

- Epilepsi tanısının doğru konulması
- Epileptik nöbet ve sendromların doğru sınıflandırılması
- Epilepsi sınıflandırmasına uygun olarak doğru AEİ seçimi
- Monoterapi, küçük doz ve ihtiyaca göre yavaş doz artımı
- Minimal etkin doz ayarlanması
- Nöbet sıklığının, AEİ tedavisi ile değişiminin değerlendirilmesi
- Antiepileptik ilaç yan etkilerinin monitorizasyonudur (39).

Genel olarak epilepside, verilen uygun ilk AEİ'la nöbet kontrolü %65-75 civarındadır. Tedavi alan hastalarda, iki yıl nöbetsiz kalma oranı %74 olarak bildirilmiştir. İyi bir antiepileptik tedaviden beklenen özellikler; yan etkisinin olmaması, iyi bir biyoyararlanımının olması, basit lineer kinetiğe sahip olması, ilaç etkileşimlerinin olmaması, proteinlere az veya hiç bağlanmaması, ilacı metabolize eden sistemleri etkilememesi, günde bir veya en fazla iki kerede kullanılabilmesi ve maliyetinin düşük olmasıdır. İlaç seçiminde monoterapiler denenip, ilaca yanıt görülmezse bu ilaçların kombinasyonları hastaya verilebilir (40).

### 2.2.1. Valproik Asit

Kimyasal yapısı 2-propil pentanoik asit veya dipropil asetik asit olarak da bilinen, basit dallı zincirli karboksilik bir asittir. İlacın aktif şekli valproat iyonudur (41). Valproik asit (VPA) voltaj bağımlı sodyum ve T tipi kalsiyum kanallarına etki edip GABA'erjik etkinliği artırır. Aynı zamanda GABA'nın yıkımından sorumlu GABA-transaminaz enzimini inhibe eder ve GABA sentezinde rol alan glutamik asit dekarboksilaz enzim etkinliğini artırır (41). Eksitator nörotransmitter olan aspartat miktarını azaltması ve inhibitör nörotransmitter olan glisin miktarını artırması da diğer etki mekanizmalarıdır. Nöron membranındaki potasyum kanallarını açarak hiperpolarizasyon yaptığı da gösterilmiştir (42, 43).

Valproik asit daha çok jeneralize nöbetler için kullanılır (30). Aynı zamanda parsiyel tipteki epilepsi nöbetlerinde, febril konvülziyonlarda ve kısmen West

sendromundaki fleksiyon spazmlarında da etkilidir. Ayrıca nöropatik ağrı, migren ve bipolar-şizoaffektif bozukluk tedavisinde de kullanılır (39). Oral alım sonrası emilimi iyidir. Yaklaşık %90'ı plazma proteinlerine bağlanır. Sadece %3 kadarı değişikliğe uğramadan atılır ve geri kalanı karaciğer tarafından aktif metabolite çevrilir. Valproik asit, sitokrom p450 sistemi tarafından metabolize edilir, ancak p450 sisteminin aktivitesini artırmaz (44). Valproik asit metabolitlerinin çoğunluğu, VPA'nın glukronid ve 3-oxo-valproik asit formuna dönüştürülmesiyle oluşur. Metabolitlerin bir kısmı güçlü antiepileptik etki gösterirken, bazıları VPA'nın hepatotoksik ve teratojenik etkisinden sorumludur (45). Terapötik aralığı 50-100 µg/ml olarak kabul edilir. Günlük doz kademeli olarak artırılarak 60 mg/kg'a çıkarılabilir (30).

Dozla ilişkili olarak tremor görülebilir ve bu istenmeyen etki doz ayarlaması ile geri döndürülebilir. Valproik asidin yüksek dozda kullanılması durumunda, öğrenme güçlüğü, bellekte zayıflama görülebilir. Yorgunluk, hiperaktivite, depresyona neden olabilir. Uykusuzluk yapabileceği gibi sedasyonda yapabilir (39). Mide bulantısı, anoreksi, dispepsi, diyare ve konstipasyon gibi gastrointestinal yan etkilere neden olabilir. Nadir olarak özellikle iki yaşın altındaki bebeklerde ciddi hepatotoksisiteye yol açabilmektedir. Çocuklarda daha sık görülmekle birlikte yüksek dozda kullanıldığında, hiperamonyemi sonucu ensefalopatiye hatta komaya yol açabilmektedir. Bununla birlikte karnitin yetmezliği bulunan çocuklarda kullanıldığında hipokarnitinemi ve ketozisin eşlik ettiği koma tablosunun geliştiği bildirilmiştir (45).

### **2.2.2. Karbamazepin**

Kimyasal yapısı bir iminostilben olan karbamazepin (KBZ) trisiklik antidepresan ilaç olan imipramin ile yapısal benzerlik göstermektedir. Karbamazepin sodyum kanallarının aksiyon potansiyeli oluşuktan sonra eski durumuna dönme hızını yavaşlatarak, aksiyon potansiyelinin tekrarlayıcı ateşlemelerini sınırlandırır. Parsiyel nöbetler ve primer veya sekonder JTK nöbetler için uygundur. Absans ve miyoklonik epilepside nöbet sıklığını artırdığı için kullanılmaması gerekmektedir. Metabolizması karaciğerdeki p450 enzim ailesinden CYP3A4, CYP2C9 ve CYP1A2

tarafından gerçekleştirilir. Tedaviye başlandıktan sonra kararlı duruma ulaşması ortalama 10 gündür (39, 40). Karbamezepinin toksisitesini önlemek amacı ile ilk doz, sürdürme dozunun 1/4'ü olmalıdır. Normal sürdürme dozu 4-12 ug/ml'lik kan düzeyini sağlayacak biçimde, günde 15-20 mg/kg'dır (30).

En sık görülen yan etkileri akut ve doza bağımlı olarak ortaya çıkan görme bulanıklığı, sersemlik, diplopi, ataksi ve denge bozukluğudur. Karbamezepin diğer antiepileptiklere göre mental fonksiyonları daha az etkilemektedir. Hastaların %5-10'unda sıklıkla tedavinin ikinci haftasında, bazen ateş ve lenfadenopatinin de eşlik ettiği deri döküntülerine rastlanır. Nadir olarak tedavi sırasında lökopeni, anemi ve trombositopeni gibi hematolojik yan etkiler görülebilir (39, 40). Periferik lökositlerde nadiren ilacın kesilmesini gerektirecek kadar (mutlak nötrofil sayısı <1000) bir düşüş görülmektedir (30). Düşük plazma osmolaritesi ile birlikte hiponatremi ve hepatotoksitate görülebilmektedir. Hipoosmolar hiponatreminin nedeni posterior hipotalamustan antidiüretik hormon salgılamındaki artış veya normal plazma konsantrasyonundaki antidiüretik hormona karşı böbrek duyarlılığının artması olduğu bildirilmiştir (39, 40).

### **2.2.3. Levetirasetam**

Yeni antiepileptik ilaçlardan biri olan ve 1999'da klinik kullanıma giren levetirasetam (LEV), pirasetamın S enantiomeridir. Levetirasetam N-tipi yüksek voltajlı-aktive kalsiyum kanallarını parsiyel olarak bloke eder ve böylece intranöronal depolardan kalsiyum salınımını azaltırken, aynı zamanda GABA ve glisin kanallarının negatif allosterik düzenleyici etkilerini de tersine çevirir (46, 47).

Levetirasetamın geniş bir etkinlik yelpazesi bulunmakta ve pek çok nöbet tipleri için özellikle de JME için etkili olmaktadır. Çocuklarda başlangıç dozu 10-20 mg/kg'dır ve hedef alınan doz 40-60 mg/kg'dır (30).

Levetirasetam karaciğer enzimleri tarafından metabolize olmaz, karaciğer enzimlerinin aktivitesini etkilemez ve plazma proteinlerine bağlanma oranı düşük olduğundan diğer antiepileptik ilaçlarla alındığında etkileşime girmez. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %10'un altındadır. Metabolizmasında, karaciğer p450 enzim sisteminin rolü yoktur (48).

Yorgunluk hissi, uyuklama, motor koordinasyon bozukluğu, sinirlilik, ajitasyon, ataksi, başağrısı, halsizlik, baş dönmesi ve nistagmus görülebilir (48). Bazı çocuklarda davranışsal problemler yapabilir. Pridoksin (100 mg/gün) eklenmesi ile bu problem giderilebilir (30). Kilo kaybı görülebilir (49).

#### **2.2.4. Sitokrom p450 (CYP) Enzim Sistemi ve AEİ Farmakokinetiği**

İlaçlar bilindiği gibi büyük ölçüde karaciğerde, böbreklerde, gastrointestinal sistemde, ciltte ve akciğerde çeşitli enzimlerle metabolize olurlar. Bu enzimler, hücrenin endoplazmik retikulumunda bulunur ve mikrozomal enzimler olarak bilinirler (50).

**Faz I enzimleri:** Öncelikli olarak oksidasyon, redüksiyon, hidroksilasyon ve demetilasyon işlemlerini yaparlar. Bu işlemlerle yabancı maddeler (bunlar 'xenobiotic' olarak bilinir) metabolizma yolunda faz II'ye hazırlanmış olur.

**Faz II enzimleri:** Glukronat veya sulfat ile konjugasyon ve asetilasyon işlemlerini yaparlar.

Faz I metabolizması büyük oranda p450 enzimleri ile gerçekleşir. Bunlar "hem" içeren proteinlerdir ve en çok karaciğerde bulunurlar. "Hem" içeren karaciğer pigmentlerinin, karbonmonoksit bağlandıktan sonra absorbe ettiği ışığa ait dalga boyunun nanometre olarak en yüksek değeri "450" rakamı ile ifade edilir (50).

Bu enzimler hepatositlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar. Karaciğer dışında barsaklarda, böbreklerde, akciğerde ve beyinde, büyük ölçüde de hücrelerin düz endoplazmik retikulumunda yer alırlar. Enzimler; hidroksilasyon, dealkilasyon, deaminasyon, N-oksidasyon ve sulfoksidasyon gibi oksidatif tepkimeleri katalize ederler. Metabolize edilen lipofilik maddeler, daha polar hidrofilik bileşiklere dönüşürler ve bu şekilde vücuttan atılmaları olanaklı hale gelir. Enzimler aminoasit sıralamasındaki benzerliklere göre gruplandırılırlar (50).

Bu gruplardan yalnızca üç tanesi ilaçların metabolizmasından sorumludur. Bunlar:

- p450 1 (CYP 1)

- p450 2 (CYP 2),
- p450 3 (CYP 3)

Alt gruplar büyük harflerle gösterilir (CYP3A gibi). Bu gruplarda her bir enzim ayrı ayrı sayılarla gösterilir (CYP3A4 gibi). CYP3A4 enzimi ilaçların önemli bir bölümünü metabolize eder. Karaciğer dışında gastrointestinal sistemde de bulunur. Tek bir hepatosit değişik p450 enzimlerini içerebilir. Bir enzim birden fazla ilacı metabolize edebileceği gibi, bir ilaç birden fazla enzimle de metabolize olabilir (50).

### **2.3. Epilepsi ve Hormonal Faktörler**

#### **2.3.1. Puberte ve Epilepsi**

Kız çocuklarında pubertenin ilk fiziksel belirtisi genellikle göğüs gelişimidir. Göğüs gelişimi normal kızlarda sekiz yaşından itibaren ve genellikle de 13 yaşından önce gözlenir. Göğüs gelişiminin başlaması ile menarş arasındaki süre ortalama iki yıldır (51).

Puberte boyunca steroid hormonlarının seviyesi artar ve menstrüel siklus başlar. Steroid hormonları nöbet duyarlılığını etkileyebileceği için, nöbet tipi ve sıklığı puberte boyunca kadın epilepsi hastalarında değişebilir (3).

Üreme hormonları nöronal eksitabiliteyi ve nöbetleri etkileyebilecek nöroaktif özelliklere sahiptir. Östradiol nöbetleri ağırlaştırırken, Pg nöbet aktivitesini inhibe edebilir (52). Menarş başladıktan sonraki ilk iki yıl, anovuluar siklus sıklıkla görülmekte olup, anovuluar siklusta luteal faz boyunca östradiolün progesterona oranı ovuluar siklusa göre daha yüksektir. Bu nedenle anovuluar siklusun daha fazla nöbete yol açabileceği düşünülmektedir (52,53). Aynı zamanda çalışmalar, epilepsisi olan kadın hastaların anovuluar sikluslarının normal popülasyona göre daha fazla olduğunu göstermiştir (52).

### **2.3.2. Menstrüel Siklus**

Menstrüel siklusun düzenliliği hipotalamus, hipofiz ve over arasındaki koordinasyona ve buna bağlı olarak hedef organ olan endometriumda meydana gelen döngüsel değişikliklere bağlıdır. Foliküler, ovulasyon ve luteal faz olmak üzere menstrüel siklusun üç fazı vardır. Plazma folikül stimulan hormon (FSH) bir önceki döngünün luteal fazının sonlarına doğru yükselmeye başlar ve folikül olgunlaşmasını sağlar. Bu fazda gelişen folikül gittikçe artan miktarda E2 salgılar ve luteinizan hormonun (LH) ovulasyon sırasındaki yükselişinden yaklaşık 12 saat önce E2 pik yapar. Östradiol seviyesindeki ani artış, ön hipotalamusta pozitif 'feed-back' etki ile LH/FSH artışına neden olur. Siklus ortasında görülen gonadotropin artışı, ovulasyona sebep olur. Ovulasyon sonrası yırtılan folikül, korpus luteum haline dönüşür. Luteal fazın başlangıcında serum E2 seviyesinde hızlı bir azalma olurken serum Pg seviyesinde artış olur. Gelişen korpus luteum, gittikçe artan miktarda Pg ve E2 salgılar ve bu hormonların düzeyleri ovulasyondan sonra yaklaşık yedinci günde zirveye ulaşır. Sonrasında, korpus luteumda regresyon olur ve serum hormon düzeyleri düşer. Siklusun 28. gününde, E2 ve Pg seviyeleri düşük seviyededir ve adet meydana gelir (54).

### **2.3.3. Adölesanlarda Anovulatuvar Siklus**

Puberte, hipotalamo-hipofizer-ovarian (HPO) aksıyla yönlendirilmektedir. Fetal yaşam döneminden başlayarak puberteye kadar hipofizde gonadotropik aktivite yoktur. Puberteden hemen önce HPO aksındaki 'feed-back' sistem, gonadal steroidlere fazla duyarlı olduğundan gonadotropinler baskılanmaktadır. Pubertede meydana gelen değişikliklerle hipotalamusun, gonadal steroidlere karşı 'negatif feed-back' sisteminde oluşan duyarsızlaşma sonucunda gonadotropinlerin kademeli bir şekilde arttığı bilinmektedir. Pubertede epizodik LH sekresyonu başlamakta, orta pubertede FSH düzeyleri sabitlenmekte, LH ve E2 seviyeleri ise geç puberteye kadar artmaya devam etmektedir. Bu matürasyon safhaları sırasında çoğunlukla ovulasyon olmamakta ve bu patern düzenli olarak gonadotropin-releasing hormone (GnRH)

sekrete edilene kadar devam etmektedir. Gonadotropin-releasing hormone sekresyonu düzene girdikten sonra, menstrüel siklus da düzen kazanmaktadır (55).

Adölesan dönemi; fiziksel, biyokimyasal, ruhsal ve sosyal yönden hızlı büyüme, gelişme ve olgunlaşma süreçleriyle çocukluktan yetişkinliğe geçiş dönemidir. Ergenlik çağı 12-18 yaş grubunu içerir. Ergenlik çağının genellikle kızlarda 10-12, erkeklerde ise 11-14 yaşlar arasında başladığı kabul edilmektedir (55).

Adölesanlardaki anormal uterin kanama nedenleri arasında, disfonksiyonel uterin kanamalar en çok karşılaşılan durumdur. Disfonksiyonel uterin kanamalar jinekolojik ve sistemik bir başka hastalık yokluğunda meydana gelen ve daha çok HPO aksındaki immatüriteye, psikojenik faktörlere bağlı gelişen irregüler bir kanama paternidir. Disfonksiyonel uterin kanamaların normal reproduktif özelliklerin gelişmesi esnasında fizyolojik bir geçiş dönemi olduğu düşünülmektedir (56). Menarştan sonraki 2-3 yıl içindeki menstrüel siklusların büyük çoğunluğu anovulatuardır. Disfonksiyonel uterin kanamalar tanımına uyan kanamaların, adölesanlarda daha çok bir geçiş dönemi bulgusu olduğu kabul edilmekte ve ancak ciddi bir anemi olursa veya yedi günden fazla sürerse patolojik olarak yorumlanması gerektiği kabul edilmektedir (53). Östrojen kırılma kanaması, anovulatuvar kanamalarda görülen ve disfonksiyonel uterin kanamaların en sık nedeni olan kanamalardır (11). Ortamda Pg etkisi yoktur, ancak bu durumda östrojen etkisi sürmektedir. Östrojen etkisiyle uyarılmış endometriumda, östrojen düzeylerinin endometrium gelişimini korumaya yetmemesi nedeniyle olur (57).

#### **2.3.4. Katamenial Epilepsi**

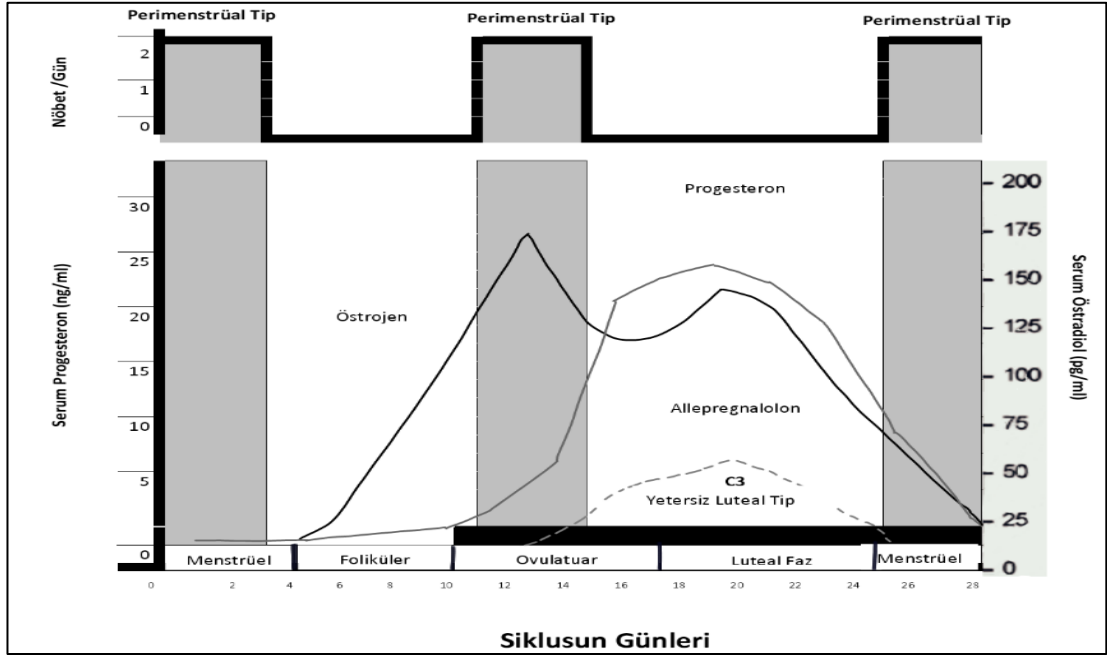
Katamenial kelimesi Yunanca kökenlidir ve katomenios, yani aylık anlımına gelmekte olup, menstrüel siklusun belirli günlerinde kümeleşen nöbetler demektir (3). Menstrüel siklusla ilişkili (menstruasyon öncesi birkaç günde, menstruasyonun ilk gününde, ovulasyon öncesi ve siklus ortası dönemde ortaya çıkan) epileptik nöbet aktivitesinde artış gözlenebilmektedir. Bu nöbetler, ilk kez 1885 yılında Gowers tarafından katamenial nöbet olarak tanımlanmıştır (58). Epilepsisi olan kadın hastalarda, menstrüel sikluslarının belirlenen fazlarında, nöbet sıklığında iki kat veya

daha fazla artış kayıt edilmesi katamenial epilepsi (KE) tanısı koydurmaktadır (59). Epilepsisi olan kadın hastalarda KE görülme oranı farklı kaynaklara göre %10 ile 70 arasında değişmektedir (60). Katamenial epilepsi daha sık olarak fokal epilepsi ve özellikle de temporal lop epilepsi ile ilişkili olmakla birlikte, tüm epilepsi türleri ile ilişkilidir (3).

Kadınların menstrüel siklusları 29 gün ve adet kanamasının ilk günü de 1. gün kabul edilerek menstrüel siklusu dört faza ayırdığımızda, menstrüel siklus dönemleri:

- Menstrüel faz (-3. günden +3. güne kadar)
- Foliküler faz (+4.günden +9. güne kadar)
- Ovulatuvar faz (+10.günden +16. güne kadar)
- Luteal faz (+17. günden - 4.güne ) olarak ayrılır.

Herzog ve ark. (1) katamenial nöbetin yoğunlaştığı üç döneme göre sınıflama yapmıştır. Perimenstrüel tip, menstruasyonun -3. gün ve +3. gün arasında, periovulatuvar tip, menstruasyonun +10. ve -13. günleri arasında, yetersiz luteal faz ise +9. günden bir sonraki menstrüel siklusun 2. gününe kadar olan zaman olarak değerlendirilmiştir Katamenial epilepside klinik olarak en fazla perimenstrüel formun görüldüğü bilinmektedir. (Şekil 1), (3).



**Şekil 1.** Menstrüel Siklustaki Östrojen ve Progesteron Dalganmalarının Nöbet Sıklığı Üzerine Olan Etkisi (3)



### **2.3.4.1. Katamenial Epilepsi Tedavisi**

Katamenial epilepsinin bugüne kadar spesifik bir tedavisi geliştirilememiştir. Antiepileptik ilaçlar KE'nin tedavisinde kullanılmaktadır. Epilepsisi olan kadınların üçte biri, birden çok AEİ kullanmaktadır. Bunun nedeni kısmen, KE'nin geleneksel AEİ tedavisine karşı dirençli olmasından kaynaklanmaktadır. Katamenial epilepsi için en ideal AEİ, ovaryan hormonların dinamik değişikliklerini etkilemeyen ve ciddi yan etkisi olmadan KE'yi en iyi şekilde kontrol altına alabilecek olan ilaçlardır. Epilepsisi olan kadınların tedavisinde AEİ farmakokinetiği, ilaç etkileşimleri ve kontraseptif kullanımı gibi dikkat edilmesi gereken hususlar vardır (3).

Siklik Pg kullanımının katamenial ve non-katamenial nöbeti olan bayan hastalarda etkili bir tedavi sağladığı kanıtlanmıştır. Bununla birlikte Pg tedavisi, vajinal kanama ve göğüs hassasiyeti gibi yan etkiler gösterebilir. Yüksek doz Pg tedavisi; sedasyon, emosyonel depresyon ve asteni gibi SSS yan etkilerine sahiptir. Oral kontraseptif, GnRH analogu olan triptorelin ve E2 reseptör antogonisti klomifen, KE hastalarında kısmen etkili bulunmuştur. Antiepileptik ilaçlardan lamotrijin ve klobazaminin KE tedavisinde etkili olduğu tespit edilmiştir. Asetazolamid, ampirik olarak katamenial ve dirençli epilepside (fokal ve generalize) yıllardan beri kullanılmaktadır. Ancak çok az çalışma asetazolamidin KE tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda allopregnonun sentetik 3-metil analogu olan ganakzolonenin, ileride KE için spesifik bir tedavi olabileceği düşünülmektedir (3).

### **2.3.5. Östrojen ve Prokonvülzan Etkisi**

Östrojenler 18 karbonlu steroidlerdir ve FSH etkisi altında olan granüloza hücreleri tarafından sentezlenir. Dolaşımda bulunan doğal östrojen hormonlarının başlıcası E2, östron ve östrioldür. Bunların içinde, seksüel olgunluğa erişmiş bir kadının kanında en fazla bulunan ve en etkili olan östrojen hormonu over kaynaklı E2'dir (61).

Folikül stimulan hormon etkisi ile foliküllerin geliştiği ve E2 hormonunun salındığı döneme rastlayan folikül evresi, menstrüel döngünün beşinci gününe doğru başlayıp, ovulasyona kadar devam etmektedir. Erişkin bir kadında bu dönemde normal serum E2 düzeyi 10-375 pg/mL'dir (61, 62).

Luteal evre ise folikül evresinden sonra gerçekleşen ovulasyonla başlayıp, 12-14 gün kadar devam eden ve kanamanın başlamasıyla sona eren dönemdir. Erişkin bir kadında bu dönemdeki serum E2 düzeyleri 15-260 pg/mL'dir (61, 62). Serumda E2'nin %97'den fazlası plazma proteinlerine bağlı olarak taşınmakta olup, bunun %60'ı albümine ve geri kalanı ise seks hormon bağlayıcı globülinlere (SHBG) bağlı haldedir. Hormonun sadece % 1-3 kadarı kanda serbest şekildedir. Östradiolun serbest ve albümine bağlı fraksiyonları biyolojik olarak aktiftir (63).

Çeşitli dokularda sentez edilebilen E2 hormonunun kadınlardaki en önemli sentez yeri overlerdir. Buradaki hormon sentezi, diğer steroid hormon sentezi yapan bezlerdeki gibi olup sentez kolesterolle başlamaktadır (61, 64, 65). Östrojenler; karaciğerde hidroksilasyon, oksidasyon, redüksiyon, metilasyon ve en son basamakta meydana gelen glukuronik asit ve sülfat konjugasyonu ile metabolize olmaktadır. Östradiol, östron ve bunlardan oluşan östriol, karaciğerde sülfirik asit ve glukuronik asitle birleşip, etkinliğini kaybetmektedir. Bu bileşiklerin büyük bir kısmı, safra içinde bulunmaktadır. Safra içerisinde bağırsaklara gelen bileşikler, enterohepatik dolaşıma katılırken, bir kısmı da böbreklerden idrarla atılmaktadır (61).

Östradiolün eksitatör etki mekanizması oldukça komplekstir. Bu mekanizma E2'nin, eksitatör aracılı nörotransmitter olan glutamat reseptör sayısını artırması ve GABA'erjik inhibisyonu azaltması ile olabilmektedir. Glutamat reseptörlerinin subtiplerine direkt ve indirekt etkisi sayesinde, hipokampal N-metil-D-aspartat (NMDA) dendritik sinapslarının artışını sağlamak ve NMDA reseptörlerinin modülasyonuna sebep olmaktadır. Glutaminerjik iletimini artıran beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) geni üzerinde etkisi olması nedeni ile de östrojen hipokampus içinde hipereksitabilite ve prokonvülzan etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (3).

### 2.3.6. Progesteron ve Antikonvülzan Etkisi

Progesteron sadece luteal fazda overden ve üreme çağındaki kadınlarda fetoplasental üniteden salgılanan, 21 karbonlu bir steroid hormondur. Ovulasyon sonrası ovaryumda oluşan korpus luteumdan salgılanır ve luteal fazın ortasında pik yapar (30 mg/gün) (66). Glukronid ile konjuge edilir ve pregnandiol glukronid olarak idrar ile atılır. Progesteronun %2'sinden azı serbestir ve %80'i albümine, %18'i transkortine, %1'inden azı SHBG'e bağlanır (67).

Progesteronun antikonvülzan özelliğini ilk kez 1942 yılında ortaya çıkaran kişi Hans Selye'dir (3). Nöbet duyarlılığının Pg tarafından etkilenmesinin iki mekanizması mevcuttur. Bunlar; Pg'nin, Pg reseptörüne bağlanması ve Pg'nin nörosteroidlere metabolizması ile GABA-A reseptör modülasyonunun sağlanmasıdır.

Beyinde Pg'nin, Pg reseptörüne bağlanması nöral gen ekspresyonunun aktivasyonunu sağlar (68). Ancak Pg'nin anti-nöbet etkisinin, klasik Pg reseptörü ile ilişkili olmadığına dair kuvvetli kanıtlar mevcuttur. İlk olarak Pg'nin anti-nöbet etkisi dakikalar içinde ortaya çıkar, bu ise hormonların ertelenmiş genomik aksiyonu ile tutarsızlık gösterir. İkincisi, progesteronun anti-nöbet etkisi, antogonisti olan RU486 ile bloke edilmemektedir (69). Progesteron reseptörü direkt olarak Pg'nin koruyucu etkisine katkıda bulunmasa da, indirekt olarak nöbet duyarlılığını değişik sinyal mekanizması ile etkileyebilmektedir. Son zamanlarda, beyinde Pg reseptörünün birçok hızlı sinyal mekanizması tanımlanmıştır. Ancak, nöbet duyarlılığında membran ilişkili Pg reseptörünün görevi henüz açıklanmamıştır (3).

Yapılan hayvan deneyleri sonucunda Pg'nin anti-nöbet etkisinin, metaboliti olan allopregnenolon üzerinden olduğu gösterilmiştir (3). Nörosteroid olan allepregnanolon, periferel dokularda ve beyinde progesterondan iki ardışık reaksiyon sonrası sentezlenir. Allopregnanolon nöbetlere karşı koruyucu etkisini, GABA-A reseptörüne bağlanarak, bu reseptörün etkisini güçlendirerek gösterir (70).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif, gözlemsel klinik çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınarak (Dosya No: 2015/1 24237859, Sayı: 245), Ocak 2015 – Mayıs 2015 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda yapıldı.

#### 3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi ve Özellikleri

Çalışma için, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde, menstrual siklusu başlamış, 12-18 yaş arasında, AEİ ilaç olarak LEV, VPA veya KBZ kullanan, idiopatik epilepsi tanısı ile izlemekte olan 80 hasta tespit edildi. Hastaların aileleri telefon numaralarından arandı. Hastaların 24'üne telefon numaralarından ulaşılamadı, 10'u çalışmaya katılmak istemedi ve 15'i de çalışma kriterlerine uyum sağlamadı. Bu nedenle çalışmaya 31 hasta alındı. Dört hasta ise, çalışma esnasında AEİ kullanımının düzenli olmaması nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya 27 hasta ile devam edildi. Çalışmaya alınan hastaların ailelerinden yazılı onam alındı. Çalışmamıza alığımız 27 hastadaki istatistiksel çalışmalar, hastaların toplamı ve ayrıca alt gruplar dikkate alınarak yapıldı. Buna göre istatistiksel karşılaştırmanın yapıldığı gruplar şunlardır:

1. Çalışmaya alınan 27 hastanın tümü dikkate alınarak, menstrüel dönemlerinin 1-3. ve 20-22. günleri arasında olmak üzere, iki farklı dönemde bakılan AEİ, E2 ve Pg seviyelerindeki değişimler değerlendirildi.
2. Yirmi yedi hasta, menstrüel dönemlerinin ilk günü ve 2-3. günleri arasında gelmiş olmalarına göre alt gruplara ayrıldı; menstrüel dönemlerinin iki farklı dönemlerinde bakılan VPA, LEV, KBZ, E2 ve Pg seviyelerindeki değişimler değerlendirildi.

3. Hastaların menstrüel dönemlerinin 20-22. gününde bakılan progesteron 5 ng/ml altında ise anovulatuvar siklus, üzerinde ise ovulatuvar siklus olarak değerlendirildi (3). Ovulatuvar ve anovulatuvar siklusta olmalarına göre hastalar alt gruplara ayrılarak, menstrüel dönemlerinin iki farklı dönemlerinde bakılan VPA, LEV, KBZ, E2 ve Pg seviyelerindeki değişimleri değerlendirildi.
4. Epilepsisi olan adolesan kız hastalarda, menstrüel sikluslarının belirlenen fazlarında, nöbet sıklığında iki kat veya daha fazla artış kayıt edilmesi katamenial epilepsi (KE) olarak değerlendirildi (58). Bu kriterlere uyan sadece iki hasta olduğu için, bu grupta istatistiksel çalışma yapılamadı. Bu olgular, ayrı bir başlık altında sunuldu.

#### **Çalışmaya Alınma Kriterleri**

- İdiyopatik epilepsi tanısı alan
- Kranial manyetik rezonans görüntülemesi (MR) normal olan
- Menstrüel siklusu başlayan
- 12-18 yaş arasında olan
- Antiepileptik ilaç olarak LEV, VPA, KBZ kullanan
- Çalışmaya alındığı tarihlerinde herhangi bir enfeksiyonu olmayan
- İlaçlarını düzenli kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

#### **Çalışmadan Dışlama Kriterleri**

- Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı alan
- İntrakranial tümörü olan
- Mental retardasyonu olan
- Kranial MR'da patolojik bulgu saptanan
- Organik nedenli epilepsisi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

#### **Çalışmaya Alınan Hastalardaki İncelemeler**

Östradiol ve Pg düzeylerinin, AEİ düzeyine olası etkilerini değerlendirebilmek amacı ile menstruasyon 1-3. ve 20-22. günleri arasında (hormonal değişikliklerin olmasını bekleyebileceğimiz iki farklı dönemde), serum VPA, KBZ, LEV ve eş zamanlı olarak E2 ve Pg düzeyleri ölçüldü. Levetirasem

dışındakiler aynı gün içinde çalışıldı. Serum örneklerinin alındığı günlerde, ayrıca EEG incelemeleri yapıldı. .

### **3.2. Araç, Gereçler ve Laboratuvar Yöntemleri**

Çalışmaya alınan hastalar VPA ve KBZ düzeyleri, Architect® i2000SR cihazı (Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Abbott Park, IL, ABD-2010) ve Architect VPA ve KBZ kitleri (Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Abbott Park, IL, ABD) kullanılarak, kemilüminesan mikropartikül enzim immün yöntem ile test edildi.

Levetirasetam düzeyi için alınan kanlar santrifüje edildikten sonra serum kısmı ayrıldı. Örnekler en fazla bir ay olmak üzere, çalışılacağı zamana kadar -80 derecede saklandı. Laboratuvara soğuk zincir ile ulaştırılarak, aynı gün içinde Shimadzu 6830 (ABD-2010) cihazında LC-MS/MS yöntemi kullanılarak çalışıldı.

Östradiol ve Pg ölçümü seperatör jelli tüpe kan örnekleri alınarak kemilüminesans immunassay yöntemi kullanılarak UniceI DxI-800 (ABD-2012) cihazında çalışıldı.

Hastalarımızın EEG'leri Nihon Kohden 1200 K (Japonya – 2013) cihazı kullanılarak çekildi.

### **3.3. İstatistiksel Analizler**

Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Bağımlı iki grup karşılaştırmalarında; sayısal değişkenler için normal dağılım sağlandığı koşulda iki eş arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığı koşulda Wilcoxon testi, kategorik değişkenler için Mc Nemar testi kullanıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

Hastaların menstrüel sikluslarının 1-3. ve 20-22. günlerinde bakılan AEİ seviyeleri arasındaki % değişimleri hesaplandı. Ayrıca VPA, LEV ve KBZ'nin medianları istatistiksel olarak hesaplanarak, menstrüel ve luteal dönemdeki medianlarının değişim yüzdesi hesaplandı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Hastaların yaşları 13-18 yıl arasında değişmekte olup ortalama  $15.44 \pm 1.36$  yıl idi. Epilepsi başlangıç yaşları 2-15 yaş arasında ve hastaların epilepsi tanısı ile izlem süreleri 6 ay-15 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların en son nöbetinin üzerinden geçen süre, 3 ay-3 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların çalışma öncesi dönemde nöbet kayıtları olmadığı için nöbet sıklıkları hakkında net bilgi edinilemedi. Hastaların klinik ve demografik verileri Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 3.** Hastaların Klinik ve Demografik Verileri (Ortalama  $\pm$ SD)

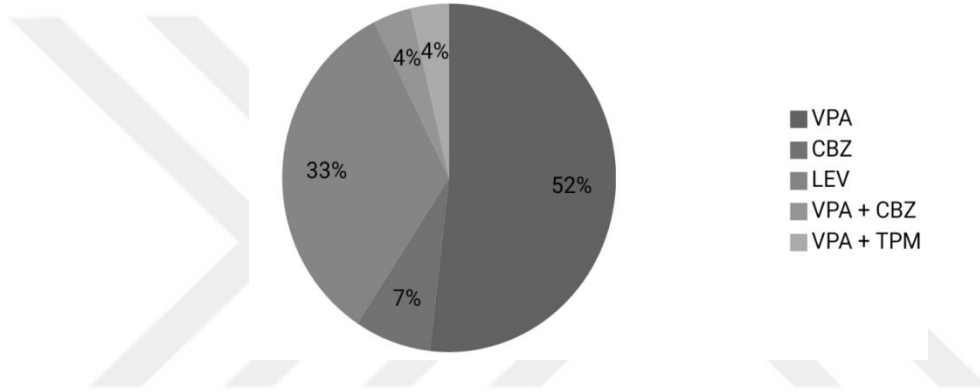
Demografik ve klinik özellikleri	n = 27
Yaş (yıl)	15.4 $\pm$ 1.3
Epilepsi başlangıç yaşı (yıl)	11.4 $\pm$ 4.2
Epilepsi süresi (yıl)	4.9 $\pm$ 4.67
<b>Tedavi</b>	
<b>Tekli AEİ kullananlar</b>	
VPA n(%)	14 (52)
KBZ n(%)	2 (7)
LEV n(%)	9 (33)
<b>Çoklu AEİ kullananlar</b>	
VPA + KBZ n(%)	1 (4)
VPA + TPM n(%)	1 (4)
Ovulatuvar siklus n(%)	6 (22)
Anovulatuvar siklus n(%)	21(78)
Menarş yaşı (yıl)	12.7 $\pm$ 0,89

Olguların ILAE 2010’a göre yapılan sınıflandırmaya göre 22’si (%82) JTK, biri (%4) JAE, ikisi (%8) myoklonik epilepsi, biri geç başlangıçlı oksipital epilepsi (Gastaut tip) (%4), biri bilinmeyen tip epilepsi (%4) tanısı ile takip edilmekte idi. Hastaların nöbet şekilleri Tablo 3’de verilmiştir.

**Tablo 4:** Hastaların Nöbet Şekilleri

Nöbet şekli	n	%
JTK	22	82
Myoklonik	2	8
JAЕ	1	4
Gastaut tip	1	4
Bilinmeyen	1	4

Çalışmaya alınan 27 hastanın biri AEİ olarak KBZ ve VPA, biri TPM ve VPA, ikisi yalnız KBZ, 14'ü yalnız VPA, dokuzu LEV kullanıyordu (Şekil 2).



**Şekil 2.** Yirmi Yedi Hastanın Kullandığı AEİ Dağılımı

Hastaların kullandıkları AEİ günlük dozları Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 5.** Hastaların Günlük Olarak Kullandıkları AEİ Dozları (Ortalama± SD)

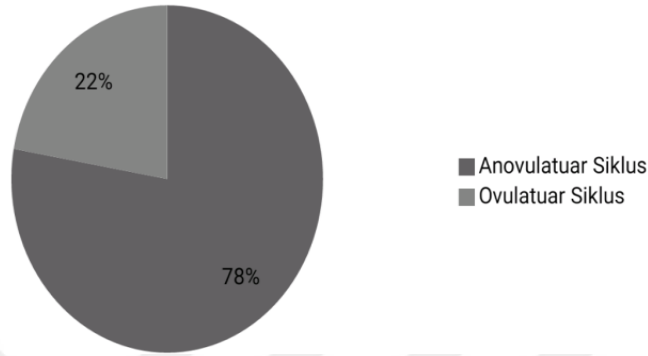
AEİ	n=27
VPA (mg/kg/gün) (n=16)	19,5±3.5
KBZ (mg/kg/gün) (n=3)	11,9±1.6
LEV (mg/kg/gün) (n=9)	31,7±7.7

Çalışmamızdaki hastalardan;

- Bir hasta migren
- Bir hasta metabolik sendrom
- Bir hasta sistemik lupus eritematozus
- İki hasta juvenil idiopatik artirit tanısı ile ilgili polikliniklerde takip edilmekte idi.



Yirmiyedi menstrüel siklusun altısı ovulatuvar, 21'i anovulatuvar sıklustu. Hastaların dokuzunda (%33) adet düzensizliği mevcuttu. Adet düzensizliği ile ovulasyon arasında ilişki yoktu. Hastaların menstrüel sikluslarının ovulatuvar ve anovulatuvar ayırımı Şekil 3'de gösterilmiştir.



**Şekil 3.** Menstrüel Sikluslarının Anovulatuvar ve Ovulatuvar Olmasına Göre Hastaların Dağılımı (n=27).

#### **4.2. Valproik Asit Kullanan Hastaların Sonuçları**

Çalışmaya alınan 27 hastanın 16'sı VPA kullanmakta idi. Valproik asit kullanan 16 hastada, menstrüel ve luteal fazda bakılan VPA seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Eş zamanlı bakılan E2 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark varken ( $p<0.05$ ), Pg düzeyinde fark yoktu ( $p<0.05$ ) (Tablo 6). Valproik asit median değerleri, luteal dönemde  $70.57 \mu\text{g/ml}$  ve menstrüel dönemde  $70.59 \mu\text{g/ml}$  idi. Menstrüel dönemdeki VPA median değerinde %1.2 artış tespit edildi.

VPA kullanan ve menstrüel dönemin ilk günü gelen hastalar: Valprok asit kullanan 16 hastanın altısı, sıvı retansiyonunun en fazla olmasını beklediğimiz, menstrüel siklusun ilk gününde geldi. Sıvı retansiyonunun VPA seviyesi üzerine olası etkisini görebilmek için yaptığımız değerlendirmede; menstrüel ve luteal dönem arasında VPA seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Eş zamanlı olarak bakılan E2 ve Pg seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 6). Bu altı hastanın VPA median değeri luteal dönemde  $79.05 \mu\text{g/ml}$ , menstrüel dönemde  $87.06 \mu\text{g/ml}$  idi. VPA medianında menstrüel fazda % 10.1 artış izlendi.

Valproik asit kullanan ve menstrüel dönemin 2-3. günü gelen hastalar: Menstrüel siklusun 2-3. günü ilk serum örnekleri alınan 10 hasta mevcuttu. Bu 10 hastanın menstrüel dönemin iki farklı döneminde bakılan serum VPA seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Eş zamanlı olarak bakılan E2 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilirken ( $p<0.05$ ), Pg seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 6). Bu hastalarda, luteal fazdaki serum VPA median değeri 60,01  $\mu\text{g/ml}$  ve menstrüel fazdaki VPA median değeri 62.2  $\mu\text{g/ml}$  idi. Menstrüel fazdaki VPA median değerinde, luteal döneme göre %3.6 artış saptandı.

Valproik asit kullanan ve ovulatuar siklusta olan hastalar: Valproik asit kullanan dört hastanın, menstrüel siklusun 20-22. gün bakılan  $\text{Pg}>5$  ng/ml olması nedeni ile ovulatuar siklusta oldukları tespit edildi. Ovulatuar siklusta olan hastaların serum VPA median değeri, luteal dönemde 70.7 mg/dl ve menstrüel dönemde 78.2 mg/dl idi. Menstrüel dönemde VPA median değerinde % 10.6 artış mevcuttu. Bu dört hasta için menstrüel siklusun iki farklı döneminde tanımlayıcı istatistiksel veriler verilmiş olup, n sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır (Tablo 6).

Valproik asit kullanan ve anovulatuar siklusta olan hastalar: Valproik asit kullanan 12 hastanın, 20-22. gün bakılan  $\text{Pg}<5$  ng/ml olması nedeni ile anovulatuar siklusta olduğu tespit edildi. Bu 12 hastanın menstrüel siklusun iki farklı döneminde bakılan VPA seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Eş zamanlı bakılan E2 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken ( $p<0.05$ ), Pg seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ )(Tablo 6). Bu hastaların VPA median değeri luteal dönemde 69  $\mu\text{g/ml}$  ve menstrüel dönemde 70.57  $\mu\text{g/ml}$  idi. Menstrüel dönemde VPA median değerinde % 2.1 artma tespit edildi.

**Tablo 6.** Menstrüel Siklusun İki Farklı Döneminde Bakılan VPA, E2 ve Pg Düzeylerinin Karşılaştırılması (Ortalama±SD)

	*VPA (µg/ml)	**VPA (µg/ml)	P	*E2(pg/ml)	**E2(pg/ml)	P	*Pg(ng/ml)	**Pg(ng/ml)	P
<b>Tüm hastalar (n=16)</b>	72.1±19.4	67.9±19.8	0.248	43.5±19.3	193±159	0.001	0.5±0.4	3.2±4.1	0.026
<b>Mens 1. gün (n=6)</b>	86.4±15.8	77.4 ± 9.1	0.314	52.8±24.7	205.3±194	0.075	0.8±0.5	4±5	0.207
<b>Mens 2-3. gün (n=10)</b>	63.1±16.5	62.2±16.7	0.661	37.9±14.2	185.8±145.5	0.007	0.3±0.2	2.7±3.6	0.074
<b>Ovulatuvar siklus (n=4)</b>	72.1±19.4	67.9±19.8	***	46.2±16.8	372.2±156.6	***	0.8±0.12	9.6±2.1	0.068
<b>Anovulatuvar siklus (n=12)</b>	69.7±21.2	68.8 ± 20	0.813	42.6±20.7	133.4±111.1	0.008	0.4±0.4	1.1±1.4	0.271

\* Menstrüel dönem

\*\* Luteal dönem

\*\*\* n sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır.

### 4.3. Levetirasetam Kullanan Hastaların Sonuçları

Çalışmaya alınan 27 hastanın dokuzu LEV kullanmakta idi. Levetirasetam kullanan dokuz hastanın menstrüel siklusun iki farklı döneminde bakılan serum LEV düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Menstrüel ve luteal fazda bakılan E2 değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark varken ( $p<0.05$ ), Pg değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 7). Levetirasetamın luteal fazdaki median değeri 6.06 mg/L ve menstrüel fazdaki median değeri 4.28 mg/L idi. İki farklı dönemde bakılan değerlere göre menstrüel dönemde LEV'in median değerinde %29 azalma tespit edildi.

Levetirasetam kullanan ve menstrüel dönemin ilk günü gelen hastalar: Levetirasetam kullanan dokuz hastanın dördü, sıvı retansiyonunun en fazla olmasını beklediğimiz, menstrüel siklusun ilk gününde geldi. Bu hastalarda, serum LEV düzeylerinin menstrüel dönemdeki median değeri 2,2 mg/L iken, luteal fazdaki median değeri 7.5 mg/L idi ve LEV median değerinde, menstrüel dönemdeki azalış % 70.6 idi. Menstrüel siklusun ilk günü gelen dört hasta için her iki dönem arasında tanımlayıcı istatistiksel veriler verilmiş olup, n sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır (Tablo 7).

Levetirasetam kullanan ve menstrüel dönemin 2-3. günü gelen hastalar: Levetirasetam kullanan dokuz hastanın beşi menstrüel dönemin 2-3. günleri arasında geldi. Bu hastalarda, menstrüel ve luteal dönemde bakılan serum LEV seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Eş zamanlı olarak bakılan E2 ve Pg seviyelerinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0.05$ )(Tablo 7). Bu hastaların luteal fazdaki LEV median değeri 6.06 mg/L ve menstrüel fazdaki median değeri 5.1 mg/L idi. İki farklı dönemde bakılan değerlere göre menstrüel dönemdeki LEV median değerinde % 14 azalma tespit edildi.

Levetirasetam kullanan ve ovulautuar siklusta olan hastalar: Levetirasetam kullanan iki hastanın, 20-22. gün bakılan  $Pg>5$  ng/ml olması nedeni ile ovulautuar siklusta oldukları tespit edildi. İki hastanın luteal fazdaki LEV ortalama değeri 4.77 mg/L ve menstrüel dönem LEV ortalaması 3.12 mg/L idi. Menstrüel fazdaki serum LEV düzeyinde, hasta sayısının azlığı nedeniyle sonucu genelleylebilmemiz mümkün olmamakla birlikte, % 34.5 azalma tespit edildi. Bu iki hasta için menstrüel siklusun

iki farklı döneminde tanımlayıcı istatistiksel veriler verilmiş olup, n sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır (Tablo 7).

Levetirasetam kullanan ve anovulatuvar siklusta olan hastalar: Levetirasetam kullanan dokuz hastanın yedisi anovulatuvar siklusta idi. Bu hastalarda, menstrüel siklusun iki farklı döneminde bakılan LEV seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Eş zamanlı bakılan E2 değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ( $p<0.05$ ), Pg seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 7). Bu hastaların LEV median değeri, luteal dönemde 6.18 mg/L ve menstrüel dönemde 5.18 mg/L idi. Menstrüel dönemde LEV'in median değerinde % 16 azalma tespit edildi.



**Tablo 7.** Menstrüel Siklusun İki Farklı Döneminde Bakılan LEV, E2 ve Pg Düzeylerinin Karşılaştırılması (Ortalama±SD)

	*LEV (mg/L)	**LEV (mg/L)	P	*E2(pg/ml)	**E2(pg/ml)	P	*Pg(ng/ml)	**Pg(ng/ml)	P
<b>Tüm hastalar(n=9)</b>	4.5 ±2.4	6.9±2.8	0.067	33.2±9.5	168.4±91.5	0.008	0.41±0.2	2.79±3.1	0.021
<b>Mens 1. gün (n=4)</b>	3.0 ±2.1	8.0±3.0	***	32.5±11.8	181.7±92.6	***	0.3±0.1	2.3±2.6	0.144
<b>Mens 2-3. gün (n=5)</b>	5.7±2.2	6.0±2.5	0.681	34±8.7	157.8±100	0.043	0.4±0.2	3.1±3.7	0.080
<b>Ovulatuvar siklus (n=2)</b>	3.1 ±0.8	4.7±1.4	***	28.3± 3.7	286.5±43.1	***	0.5±0.2	7.3±2.2	0.180
<b>Anovulatuvar siklus (n=7)</b>	4.9±2.7	7.5±2.8	0.118	34±10.4	134.7±69.9	0.018	0.3±0.2	1.4±1.7	0.063

\* Menstrüel dönem

\*\* Luteal dönem

\*\*\* n sayısı yetersiz olduğu için istatistik karşılaştırma yapılmamıştır.

#### 4.4. Karbamazepin Kullanan Hastaların Sonuçları

Karbamazepinin luteal fazdaki medianı 9.63 µg/ml ve menstrüel fazdaki medianı 9.51 µg/ml idi. İki farklı dönemde bakılan değerlere göre menstrüel dönemdeki KBZ'nin medianında luteal faza göre %1.2 azalma tespit edildi. Karbamazepin kullanan üç hastanın menstrüel ve luteal fazda bakılan KBZ, E2 ve Pg'nin istatistiksel verileri verilmiş olup, hasta sayısı yeterli olmaması nedeni ile istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır (Tablo 8).

Karbamazepin kullanan hastaların üçü de menstrüel sikluslarının 2-3. günü gelmiş olup, anovulatuvar siklus olarak değerlendirildiler.

**Tablo 8.** Menstrüel Siklusun İki Farklı Döneminde Bakılan KBZ, E2 ve Pg Düzeylerinin Karşılaştırılması (Ortalama±SD)

	Menstrüel Dönem	Luteal Dönem	p
<b>KBZ (mg/L) (n=3)</b>	7.9 ±3.5	10.8±2.5	***
<b>E2 (pg/ml) (n=3)</b>	23.8 ± 15.2	51.4 ± 41.2	***
<b>Pg (ng/ml) (n=3)</b>	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.1	***

\*\*\* n sayısı yetersiz olduğu için istatistik karşılaştırma yapılmamıştır.

#### 4.5. Elektroensefalografi Bulguları

Çalışmamızdaki hastaların menstrüel ve luteal dönemde çekilen EEG bulguları değerlendirildiğinde, menstrüel siklus ile ilişkili nöbet öyküsü olan bir hastada, menstrüel dönemde çekilen EEG; jeneralize epileptiform anomali ile uyumlu bulgular gösterirken, luteal dönemde çekilen EEG'de fotik uyarı ile aktive olan jeneralize epileptiform aktivite saptandı. Bunun dışındaki 26 hastanın menstrüel ve luteal dönemde çekilen EEG'lerinde patolojik bulgu saptanmadı.

#### 4.6. Katemenial Epilepsi Tanısı ile Değerlendirilen Hastalar

Çalışmaya alınan 27 hastanın 21'inde menstruasyon ilişkili nöbet öyküsü yokken, üç hasta menstrüel dönem ile nöbet arasında bir ilişki olup olmadığından emin değildi. Bir hasta menstruasyona yakın tarihlerde nöbet geçirdiğine dair bilgi

verdi, ancak bu dönemler kayıt altına alınmadığı için, hastayı KE tanısı ile değerlendiremedik ve çalışmamız dahilinde beş ay süresince de hastanın nöbeti olmadı.

Elimizdeki veriler doğrultusunda, menstrüel dönem ve nöbet ilişkisi tespit edilen iki hasta KE tanısı ile değerlendirildi.

**Olgu 1:** Karbamazepin kullanan, JTK tip epilepsi tanısı ile 1,5 yıldır takip edilen 14 yaşındaki hasta, düzenli olarak AEİ kullandığı dönemde iki kez ve çalışmamıza alındıktan sonra da bir kez olmak üzere, menstrüel dönemde JTK tarzında nöbet geçirmişti. Menstruasyon ve nöbet tarihlerinin kayıt altında olması nedeni ile bu hastayı KE tanısı ile değerlendirdik. Hastanın, menstrüel dönemde çekilen EEG'sinde jeneralize epileptiform aktivite ile uyumlu bulgular tespit edilirken, luteal dönemde çekilen EEG'de fotik uyarı ile aktive olan jeneralize epileptiform aktivite ile uyumlu bulgular mevcuttu. Hastanın menstrüel dönemde bakılan KBZ düzeyi 3.89 uq/ml ve luteal dönemde bakılan KBZ düzeyi 9.05 uq/ml idi.

**Olgu 2:** On altı yaşında, JTK tip epilepsi tanısı ile 5 aydır takip edilen, toplamda iki kere nöbeti olan ve bu iki nöbeti de menstrüel siklusun ilk gününde gerçekleşen hasta, KE tanısı ile değerlendirildi. Hasta çalışmaya alındığı tarihte VPA tedavisi almakta idi. Hastanın menstrüel dönemdeki VPA seviyesi, luteal dönemdekine göre anlamlı fark göstermedi. Menstrüel ve luteal dönemde çekilen EEG'leri normaldi.



## 5. TARTIŞMA

Katamenial nöbet; puberte döneminde de, menstrüel siklusu düzenli olan adölesanlarda olabilmektedir. Buna rağmen pubertenin, epilepsinin seyrini etkilediğine dair bir fikir birliği yoktur (3,58). Katamenial epilepside, AEİ ilaç seviyelerinin dalgalanması, sıvı ve elektrolit denge değişikliği ve ovaryan hormonların fizyolojik değişikliği gibi, çok değişik mekanizmalar etken olabilir (3). Ancak yine de KE'nin etiolojisinde yer alan moleküler neden hala bilinmemektedir (4).

Çalışmamız, menstrüel siklusun farklı dönemlerinde, AEİ düzeylerinde değişiklik olabileceği hipotezine dayanmaktadır. Çalışmamızda, menstrüel siklusun, serum VPA, KBZ, LEV düzeyine ve EEG bulguları üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir. Birçok antikonvülzan ilaç gibi Pg ve E2 karaciğerde hepatik mikrozomal enzimler tarafından metabolize ve elimine edilirler. Premenstrüel dönemde E2 ve Pg düzeylerinde azalma, daha fazla mikrozomal enzimin antikonvülzan ilaç yıkımında görev yapmasına, sonuç olarak antikonvülzan ilaç düzeyinde azalmaya neden olabileceği, bunun da nöbet oluşmasına eğilim oluşturabileceği öne sürülmüştür (10). Çalışmamızda, idiopatik epilepsili, adölesan kız hastalarda, menstrüel siklusun 1-3. günleri ve luteal faza denk gelen 20-22. günleri olmak üzere, iki farklı dönemde bakılan serum VPA ve LEV düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Karbamazepin kullanan üç hasta olması nedeni ile KBZ kullanan hastalarda bu değerlendirmeyi yapamadık. Ancak, perimenstrüel dönemde nöbet geçirme öyküsü olan ve KE olarak değerlendirilen bir hastamızda, bu hipotezi destekler şekilde, menstrüel dönemde bakılan serum KBZ seviyesi, luteal fazda bakılan düzeye göre %57 azalma göstermekteydi. Çalışmamızda, KE olarak değerlendirdiğimiz iki hastadan diğerinde ise, iki farklı dönemde bakılan serum VPA ve EEG bulgularında fark saptanmadı.

Katamenial epilepsi tanısı, menstrüel siklusun belirli zamanlarında kayıt altına alınan nöbet geçirme sıklığının iki kat veya daha fazla görülmesi ile konur (59). Çalışmamıza aldığımız hastaların üçünde menstrüel dönem ile ilişkili olarak nöbet sıklığında artış öyküsü net değildi. Bir hastanın öyküsünde, mentruasyona yakın dönemde nöbet geçirdiği bilgisi alınmıştı. Ancak kayıt altına almadığı ve

çalışma sürecimiz içinde nöbeti olmadığı için, bu hastayı KE tanısı ile değerlendirmedik. Nöbet geçirme tarihleri ve menstrüel dönemlerine ait kayıtlı verileri olan iki hastayı KE tanısı ile değerlendirdik. Dolayısıyla çalışmamız, KE tanılı hastalardaki, menstruel siklus ilişkili serum AEİ düzeylerindeki değişikliğe ilişkin bir yorumun yapılabilmesini mümkün kılmamaktadır. Duncan ve arkadaşlarının (68) yaptığı bir çalışmada, 40 epilepsili kadın hastanın 31'inde menstrüel dönem ile ilişkili nöbet geçirme öyküsü alınmasına rağmen, hastaların menstrüel dönemleri ve nöbet geçirme tarihleri kayıt alındıktan sonra sadece beş hasta KE tanısı ile değerlendirilmiştir.

İlaçların %50'sinden daha fazlasının metabolizmasından, CYP3A4 sorumludur. Karbamazepin dahil alfentanil, alprazolam, nitrazepam ve midezolamin metabolizmasında rol oynar. Bu enzim, aynı zamanda testesteron, Pg, kortizol, androstenedion ve E2 içeren endojen steroid metabolizmasında da rol oynamaktadır. Hormonal faktörler tarafından regüle edilen primer izoenzimidir (71). İn vitro yapılan çalışmalarda CYP3A üzerine östrojenin etkisi olduğu görülürken, in vivo ortamda CYP 3A substrat metabolizmasında menstrüel siklus boyunca herhangi bir değişiklik henüz tespit edilmemiştir (72). Yapılan çalışmalar sonucunda, CYP3A4 substratları seviyesi ile menstrüel siklusun dönemleri arasında bir ilişki klinik olarak kanıtlanmamıştır. Bununla birlikte sadece CYP2C9 ve CYP2C19 substratı olan fenitoinin ise serum konsantrasyonunun menstruasyon sırasında azaldığı görülmüştür (71).

Menstrüel dönemdeki AEİ düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalar çok azdır. Bu çalışmalardan birinde, Rosciszewska ve ark. (73) fenitoin ve fenobarbital kullanan 50 kadın epilepsi hastasını, uzun yıllar boyunca nöbet geçirme tarihlerini ve menstrüel dönemlerini kayıt altına aldırarak; menstrüel dönem ilişkili nöbet geçiren (n=29) ve menstrüel dönem ile ilişkili nöbet geçirmeyen (n=21) hastalar olarak iki farklı gruba ayırmış, kontrol grubu olarak da 50 sağlıklı kadını çalışmaya almışlardır. Menstrüel dönemde östrojen ve Pg seviyesindeki azalma, epilepsisi olan tüm hastalarda, sağlıklı kadınlara göre daha fazla tespit edilmiştir. Bununla birlikte KE'li kadın hastalarda menstrüel dönemin 27. ve 28. gününde bakılan serum fenitoin seviyelerinin, menstrüel siklusla ilişkili nöbeti olmayanlara göre daha düşük olduğu tespit edilirken, fenobarbital seviyelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Backstrom ve ark. (8) tarafından, uzun süreli AEİ tedavisi alan epilepsi hastalarında yapılan bir diğer çalışmada, serum fenitoin, KBZ, fenobarbital, beraberinde E2 ve Pg düzeyleri değerlendirilmiş, seks steroidleri ile AEİ seviyeleri arasında herhangi bir korelasyon olmadığı belirtilmiştir.

Kumar ve ark.(74) tarafından, KE'li fenitoin kullanan sekiz hasta ve kontrol grubu olarak da KE'li olmayan sekiz hasta ile yapılan çalışmada; KE'li grupta menstrüel ve ovulatuvar dönemdeki fenitoin seviyesindeki değişimin 3.44/3.25 micrograms/ml iken, diğer grupta bu değişimin 0.91+/- 2.03 micrograms/ml olduğu görülmüştür. Katamenial epilepsili hastaların ovulatuvar faza göre menstrüel dönemdeki fenitoin seviyelerindeki bu azalmanın, KE olmayan kadın hastalara göre daha fazla olduğu tespit edilirken, her iki grupta da AEİ seviyesinin terapötik aralık altına inmediği görülmüştür.

Shavit ve ark. (8) tarafından yapılan çalışmada; katamenial nöbetleri olan 17 hastanın 16'sında menstrüel dönemde serum fenitoin seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı azalma (%50) tespit edilirken, katamenial nöbeti olmayan yedi hastada menstrüel dönemdeki bu azalmanın daha az (%26) olduğu tespit edilmiştir. Bu azalma, artmış fenitoin klirensi ile ilişkilendirilmiştir.

Herzog ve ark.'nın (7) yaptığı başka bir çalışmada; VPA ile birlikte kombine oral kontraseptif kullanan ve kullanmayan, lamotrijin ile birlikte oral kontraseptif kullanan ve kullanmayan olmak üzere, 12'şer hastadan oluşan toplam dört grupta, menstrüel siklusta üreme hormonlarının en yüksek (orta luteal faz) ve en düşük olabileceği (erken foliküler faz) iki farklı dönemde AEİ seviyeleri karşılaştırılmıştır. Kombine oral kontraseptif kullanan her iki grupta da luteal faz ve erken foliküler faz karşılaştırıldığında, erken foliküler fazda VPA ve lamotrijindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p>0.01$ ). Valproik asidin medianında azalma %23.4 iken, lamotrijinde %31.3 tespit edilmiştir. Kombine oral kontraseptif kullanmayan gruplarda; erken folikler fazda lamotrojin median değerinde %31.3 düşüş kaydedilirken, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Valproik asitte ise erken foliküler fazda, mid luteal faza göre median değerinde %8.3 azalma kaydedilirken; dört grup karşılaştırıldığında AEİ seviyesindeki en az değişim kombine oral kontraseptif kullanmayan VPA kullanan hastalarda saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda, KE tanısı ile değerlendirdiğimiz iki olgumuzdan birinde, KBZ seviyesinde menstrüel dönemde %57 azalma kaydedildi ve aynı dönemde çekilen EEG'sinde patolojik bulgular tespit edildi. Elektroensefalografi üzerine olan bu etkinin, AEİ seviyesinin azalması mı, yoksa E2 ve/veya Pg'nin menstrüel dönemdeki değişiklikler ile mi ilişkili olduğunun ayırımını yapmak güçtür. El-Khayat ve ark. (3) yaptıkları bir çalışmada KE'li olan birçok hastada menstrüasyon boyunca sivri dalga deşarjlarında belirgin artış gözlenmiştir. Çalışmamızda, KE tanısı ile değerlendirdiğimiz diğer hastada, menstrüel dönemde VPA seviyesinde %10 artış saptanırken, hastanın menstrüel siklusun her iki döneminde çekilen EEG'leri normal idi. Çalışmaya aldığımız diğer 25 hastanın her iki dönemde çekilen EEG'lerinde patolojik bulgu saptanmadı.

Menarştan sonraki 2-3 yıl içindeki menstrüel siklusların büyük çoğunluğu anovulatuardır ve fizyolojik bir süreçtir (53). Yaptığımız çalışma adolesan hasta grubunu kapsadığı için; hastaların çoğu anovulatuar siklusta ve menstrüel siklusları düzenli olmayan hastalardı. Valproik asit, LEV kullanan ve anovulatuar siklusta olan hastalarda, her iki dönemde AEİ düzeylerinde herhangi bir fark görülmedi.

Hastalarımızın altısında (%22.2) ovulatuar siklus mevcuttu. Çalışmamızda ovulatuar siklustaki, dördü VPA ve ikisi LEV kullanan hastalarda, hasta sayısının az olması nedeni ile istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. Ovulatuar dönemde olan tüm hastaların menstrüel siklusun her iki döneminde çekilen EEG'leri normal idi.

Antiepileptik ilaç düzeylerinde düşme olabileceğine ilişkin hipotezimize dayanak oluşturan bir diğer bilgi, premenstrüel veya menstrüel dönemde su retansiyonu nedeni ile volüm dağılımının artmasıdır. Bununla birlikte, KE'li benzer sıvı birikimi olan kadın hastalarda nöbet artışının olduğuna dair bir bulgu yoktur (10).

Çalışmamızda, menstrüel dönemdeki su retansiyonu ile ilişkili olarak volüm dağılımının mensin ilk gününde daha fazla olabileceğini öngörerek, menstrüasyonun 1. gününde serum AEİ düzeylerini değerlendirdik. Valproik asit kullanan altı hastanın menstrüel ve luteal dönemdeki serum VPA düzeyleri arasında anlamlı fark saptamadık, LEV kullanan dört hastada, hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel karşılaştırma yapamadık. Literatürde, AEİ düzeyi ile menstrüel sıvı retansiyonu

arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlayamadık. Ancak, Ansell ve Clarke (75) tarafından yedisi perimenstrüel nöbeti olan 14 epilepsi hastası ve 10 sağlıklı kadın üzerinde yapılan çalışmada; vücut ağırlığı, sodyum metabolizması ve total vücut sıvısı miktarında, sağlıklı kişiler ve epilepsi hastaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadığı bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, nöbet insidansının piki ile maksimal ödem arasında bir korelasyon da gösterilememiştir.

Steroid hormonları nöbet duyarlılığını etkileyebileceği için, nöbet tipi ve sıklığı puberte boyunca kadın epilepsi hastalarında değişebilir. Jeneralize tonik-klonik epilepsi nöbetlerinin, adölesanlarda puberte öncesi ile karşılaştırıldığında artış gösterdiği bilinmektedir (3). Çocukluk absans epilepsisi ve BRE genellikle puberte döneminde iyileşir. Diğer epilepsi çeşitleri, özellikle de parsiyel epilepsiler puberte döneminde daha kötü seyreder. Juvenil miyoklonik epilepsi, genellikle bayanlarda puberte döneminde görülmektedir. Juvenil absans epilepsi pubertede ortaya çıkar ve daha sıklıkla kadınlarda görülmektedir (6).

Yapılan bir çalışmada, epilepsisi olan 39 çocuk hastanın 34'ünün puberte öncesi ve sonrasında aynı sayıda nöbet geçirme sıklığına sahip olduğu görülmüş olup, aynı zamanda da AEİ seviyeleri arasında puberte öncesi veya sonrasında herhangi bir fark tespit edilmemiştir (76). Başka bir çalışmada epilepsisi olan 62 hastanın nöbet görülme sıklığında, menarş ile %33'ünde artış, %33'ünde azalma ve geri kalanında herhangi bir değişiklik görülmemiştir (10).

Yaptığımız çalışmada yedi hastaya sekiz yaşından önce epilepsi tanısı konulmuştu. Hastaların epilepsi tanısı konulduğu tarihte pubertal gelişimini bilmediğimiz için puberte ile nöbet geçirme sıklığını değerlendiremedik. Aynı zamanda hastalar pubertenin başlangıç döneminden itibaren nöbet geçirme tarihlerini not etmedikleri için pubertal gelişimleri ile nöbet geçirme sıklığı arasındaki ilişkiyi değerlendiremedik.

Çalışmamızdaki 27 hastanın 14'ü (%51) menarştan sonra ilk nöbetini geçirmişti. Jeneralize tonik klonik epilepsisi olan 22 hastanın 11'i (%50), myoklonik epilepsisi olan iki hastanın ikisi ve geç başlangıçlı oksipital epilepsisi (Gastaut tip) olan bir hasta menarştan sonra ilk nöbetini geçirirken, absans tip epilepsisi olan hasta menarştan önce ilk nöbetini geçirmişti.

Çalışmamızda KE tanısı ile değerlendirdiğimiz iki hasta da; menstrüel sıklukluları başlayalı en az iki yıl olduktan sonra nöbet geçirmeye başlamışlardı. Aynı zamanda, her iki hastayı da menstrüel dönemde nöbet geçirme sıklıklarında artış olmaları nedeni ile perimenstrüel KE tanısı ile değerlendirdik.

Menarş epilepsinin varlığı ile ertelenmesine rağmen, polikistik over sendromu, hipgonadotropik hipogonadizm, anovuluar siklus, amenore, oligomenore ve düşük fertilitite oranı nöbet geçirme problemi yaşayan kadınlarda görülebilmektedir (10).

Hastalarımızın adölesan yaş grubunda olmaları nedeni ile düzensiz adet kanamaları olan hastaların durumu fizyolojik olarak değerlendirildi. Hastalarımızda polikistik over sendromu veya üreme hormonları ile ilişkili başka bir hastalık saptanmadı.

Katamenial epilepsi etiyolojisinde yer alan hipotezlerden en bilineni, E2 ve Pg'nin nörolojik sistem üzerine olan direkt etkileridir (77). Seks hormonları kan beyin bariyerini geçerek beyin üzerinde nöroaktif steroidler gibi hareket ederler (78). Östradiol GABA-A reseptörlerini azaltır, glutamat reseptörlerin uyarılmasını ve eksitator nöron sinapsların sayısını artırır. Progesteron ise GABA sentezini ve GABA-A reseptör sayısını artırarak, GABA'nın inhibisyon etkisini artırır. Bu nedenle E2 nöbet geçirmeye eğilim oluştururken, Pg nöbet inhibisyonu yapmaktadır (6).

Overektomi yapılmış olan sıçanlar üzerinde yapılan deneylerde, kortekse östrojen geçişinin, kortikal elektrografik aktiviteye veya nöbetin ortaya çıkmasına sebep olduğu görülmüştür. Bununla birlikte birçok çalışma kronik östrojen kullanımının antikonvülzan veya nöbet üzerine herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir. Logothetis ve arkadaşları (79), epilepsisi olan kadın hastalara intravenöz östrojen verilmesiyle interiktal epileptiform aktivitenin hızlanması arasında ilişki olduğunu ve perioovuluar katemenial alevlenmenin erken luteal faza kadar Pg ile karşılanmamış mid-siklus östrojenin dalgalanması ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (79).

Perimenstrüel ödemin KE'deki rolü için farklı teori; sıvı retansiyonuna bağlı olarak beyin üzerinde oluşan değişikliklerdir. İlk kez Hipokrat, epilepsisi olan bireylerin beyinlerinin 'olağan dışı nemli' olduğunu belirterek sıvı dengesi ve

nöbetler arasında ilişki olabileceğini ortaya çıkardı. Daha sonra eklampsi, üremi, travma ve akut alkolizmi içeren durumlardaki serebral ödemin nöbet ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Yaklaşık bir asır önce, subaraknoid sıvının doğrudan drenajının epileptik nöbetlerin tedavisi için başarı sağladığı bulundu. Yirminci yüzyılın başlarında epilepsisi olan hastalarda nöbetlerle su içme arasında ilişkiyi incelemek için birçok deney yapıldı. Bu hastalarda aşırı su içilmesi ve antidiüretik hormon olan vazopressinin nöbetleri provoke ettiği ve sıvı kısıtlamasının da nöbet sayısını azalttığı görüldü. Bununla birlikte epilepsisi olmayan kişilerde, su yüklemesinin böyle bir etkisi olmadığı görüldü. Geçmişte yapılan bu deneyler, nöronal hücre membranının, epilepsisi olan hastalarda defektif olduğunu düşündürmüştür (80).

Çalışmamızın, adet düzensizliğinin fizyolojik olduğu adölesanlar ile yapılmış olması nedeni ile hormonların yüksek ve düşük düzeyde olabileceğini tahmin ettiğimiz sabit günlerde serum düzeylerini değerlendirdik. Bu durum, menstrüel siklustaki hormonal değişiklikleri yeteri kadar yansıtamamış olabilir. Bununla birlikte KBZ kullanan, ovulatuar siklusta olan ve LEV kullanıp menstrüel siklusun ilk günü gelen hasta sayısı yeterli olmadığı için bu hastalarda ayrıca istatistiksel karşılaştırma yapamadık. Bunlar çalışmamızın kısıtlayıcı faktörlerini oluşturmaktadır. Ayrıca hastalarımız arasında, katamenial tipte nöbeti olanlar oldukça azdı. Bu nedenle, çalışmamızın sonuçları, KE tanılı hastaların durumunu yansıtmamaktadır.

Sonuç olarak; yaptığımız çalışmada, idiopatik epilepsili adölesan kız hastalarda, perimenstrüel ve luteal faz olmak üzere menstrüel siklusun iki farklı döneminde baktığımız VPA ve LEV seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptamadık. Karbamazepin kullanan sadece üç hasta olması nedeni ile KBZ için bu değerlendirmeyi yapamadık. Olası sıvı retansiyonu açısından, ilk serum örneği mensin 1. gününde alınan hastalardan, sadece VPA kullanan hastaların sayısı istatistiksel anlamlılık için yeterliydi. Bu hastalarda, menstrüel ve luteal fazdaki serum VPA düzeyleri, istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermedi. Çalışmamızdaki VPA ve LEV kullanan hastaların menstrüel ve luteal fazda bakılan AEİ seviyelerinde anlamlı bir fark bulunmaması ve bu dönemlerde çekilen EEG'lerinde patolojik bulgu saptanmaması nedeni ile; VPA ve LEV kullanan idiopatik epilepsili adölesan kız

hastalarda, menstrüel dönemlerinin farklı zamanlarında ayrıca değerlendirilmelerine gerek olmadığını düşünmekteyiz. Bununla birlikte, menstrüel siklusu düzenli olan ve KE ile değerlendirilen bir olgumuzda, menstrüel dönemde KBZ seviyesinde azalma ve EEG’de patolojik bulguların tespit edilmesi dikkat çekicidir. Bu nedenle, menstrüel siklus ve AEİ seviyesi arasındaki ilişkinin değerlendirileceği bir çalışmanın, KE tanısı alan yeterli sayıda hastada yapılmasının fayda sağlayabileceği kanısındayız.





## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

### 6.1. Sonuçlar

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda 22'si JTK, ikisi JME, biri JAE, biri Gastaut tip oksipital epilepsi, biri bilinmeyen tip epilepsi tanıları ile izlenmekte olan, yaşları 13-18 yıl arasında değişen (ortalama  $15.4 \pm 1.3$  yıl), menstrüel siklusu başlamış 27 hasta çalışmamıza alındı. Çalışmamızdaki hastaların 16'sı VPA, üçü KBZ ve dokuzu LEV kullanmakta idi. Bir hastamız, hem VPA, hem KBZ kullanmaktaydı. Hormonal değişikliklerin olmasını bekleyebileceğimiz, menstrüel siklusun perimenstrüel ve luteal faza denk gelen iki farklı döneminde (menstrüel siklusun 1-3. ve 20-22. günleri arasında) serum VPA, KBZ ve LEV düzeyleri ile birlikte serum E2 ve Pg düzeylerini değerlendirdik, ayrıca aynı günlerde EEG incelemesi yaptık.

1. Hastalardan edindiğimiz bilgiler ve elde ettiğimiz sonuçlara göre, iki hastayı KE tanısı ile değerlendirdik.
2. Katamenial epilepsi olarak değerlendirdiğimiz bir olgunun, menstrüel dönemdeki KBZ düzeyinde %57 azalma mevcuttu. Bu dönemde çekilen EEG'si de, luteal dönemde izlenmeyen bulgular göstermekteydi.
3. Çalışmaya alınan hastalarda; menstrüel ve luteal fazda bakılan VPA, KBZ ve LEV düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).
4. Menstrüel sıvı retansiyonuna bağlı AEİ düzeylerinde düşme bekleyebileceğimiz için menstrüel siklusun ilk gününde gelen hastalar ayrıca değerlendirildi. İstatistiksel farkın anlamlı olabileceği hasta sayısı, sadece VPA grubunda mevcuttu. Menstrüel ve luteal fazda bakılan VPA düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).
5. Seks steroidleri ile AEİ düzeyleri arasında olası ilişkiyi daha iyi değerlendirebilmek için ovulatuar ve anovulatuar siklustaki (menstrüel siklus 20-22.gün  $Pg < 5$  ng/ml) hastalar değerlendirildiğinde; VPA ve LEV kullanan, anovulatuar siklustaki hasta grupları, istatistiksel değerlendirme açısından yeterli sayıda hasta içermekteydi. Her iki grupta da menstrüel

ve luteal fazda bakılan VPA ve LEV düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

## 6.2. Öneriler

Bu çalışmadan çıkan sonuçlar; menstrüel siklusun menstrüel ve luteal fazları arasında VPA ve LEV düzeylerinde anlamlı bir değişikliğin olmayışıdır. Karbamazepin açısından bir sonuç belirtmemiz, sadece üç hastamızın olması nedeniyle mümkün olmamaktadır. Çalışmamızdaki VPA ve LEV kullanan hastaların menstrüel ve luteal fazda bakılan AEİ seviyelerinde anlamlı bir fark bulunmaması ve bu dönemlerde çekilen EEG'lerinde patolojik bulgu saptanmaması nedeni ile VPA ve LEV kullanan idiopatik epilepsili adölesan kız hastalarda, menstrüel dönemlerinin farklı zamanlarında ayrıca değerlendirilmelerine gerek olmadığını düşünmekteyiz. Ancak çalışmamızda KE olarak değerlendirdiğimiz iki hastadan birinde, perimenstrüel dönemde KBZ düzeyinde azalma ve EEG'de patolojik bulgu tespit etmemiz; KE olgularında çalışmanın yinelenmesinin yararlı olacağını düşündürmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia*. 1997; 38(10): 1082-8.
2. Newmark ME, Penry JK. Catamenial epilepsy: a review. *Epilepsia*. 1980; 21(3): 281-300.
3. Reddy DS. The role of neurosteroids in the pathophysiology and treatment of catamenial epilepsy. *Epilepsy Res*. 2009; 85(1): 1-30.
4. Akyol A, Tatarođlu C, Özkul A. A case with catamenial epilepsy: good response to phenobarbital. *J Neurol Sci*. 2006; 23(3): 224-6.
5. Murphy DD, Cole NB, Greenberger V, Segal M. Estradiol increases dendritic spine density by reducing GABA neurotransmission in hippocampal neurons. *J Neurosci*. 1998; 17(5): 831-44.
6. Morrell JM. Epilepsy in women. *Epilepsy*. 2002; 66(8): 1489-94.
7. Herzog AG, Blum AS, Farina EL, Maestri XE, Newman J, Hoch DB. Valproate and lamotrigine level variation with menstrual cycle phase and oral contraceptive use. *Neurology*. 2009; 72(10): 911-4.
8. Backstrom T, Jorpes P. Serum phenytoin, phenobarbital, carbamazepin, albumin; and plasma estradiol, progesterone concentrations during the menstrual cycle in woman with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 1979; 59(2-3): 63-71.
9. Shavit G, Lerman P, Korczyn AD, Kivity S, Bechar M, Gitter S. Phenytoin pharmacokinetics in catamenial epilepsy. *Neurology*. 1984; 34(7): 959.
10. Logsdon-Pokorny VK. Epilepsy in adolescents: hormonal considerations. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2000; 13(1): 9-13.
11. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P. Epileptic seizures and epilepsy: definition sproposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46(4): 470-2.
12. Aktin E. Epilepsinin tarihçesi. *Nöropsikiatri Arşivi*. 1965; 6(2): 57-65.
13. Doman G, Pelligra R. Ictogenesis: the origin of seizures in humans. A new look at an old theory. *Med Hypotheses*. 2003; 60(1): 129-32.
14. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM. *Neurology in clinical practice*. In: Bradley WG, editor. *The Epilepsies*. 3rd ed. Philadelphia: Butterworth Heinemann; 2000. p. 1745.

15. Yeni SN. Epilepsi epidemiyolojisi. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2008; 2(1): 9-16.
16. Bilgin Y. The epilepsy problem in society. *Ankara University Faculty of Medicine Magazine*. 1980; 33(4): 445-58.
17. Karaağaç N, Yeni SN, Şenocak M, Bozluolgay M, Savrun FK, Özdemir H. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia*. 1999; 40(5): 637-42.
18. Çan G, Bölükbaşı O, Torun P. The Epilepsy Prevalence and Risk Factors in 0-6 Age Group in Trabzon City Center. 5th National Public Health Congress; 12-16 October 1996; Istanbul, Turkey.
19. Serdaroğlu A, Özkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol*. 2004; 19(4): 271-4.
20. Pitkanen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009; 14(1):16-25.
21. Stafstrom CE. Epilepsy. In: Miller JW, editor. *Recognizing seizures and epilepsy insights from pathophysiology*. Madison: Wiley Blackwell Hoboken; 2014. p. 3-9.
22. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet*. 2006; 367(9509): 499-524.
23. Browne TR, Holmes GL. Handbook of Epilepsy. In: De Stefano F, editor. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 1-197.
24. Cansu A, Serdaroglu A, Yüksel D. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. *Seizure*. 2007; 16(4): 338-44.
25. Serin HM. Topiramate ve valproik asit tedavileri alan idiyopatik parsiyel ve jeneralize epilepsili çocuk hastalarda IL-1alfa, IL-1 beta, IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-10, TNF-alfa düzeylerinin incelenmesi [tez]. Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi; 2011.
26. Mochida GH. Cortical malformation and pediatric epilepsy: a molecular genetic approach. *J Child Neurol*. 2005; 20(4): 300-3.
27. Willmore LJ, Ueda Y. Genetics of epilepsy. *J Child Neurol*. 2002; 17 (Suppl 1): 18-27.
28. Barçın E, Aktekin B. State of the art approach to the classification of epileptic seizures and epilepsies. *Arch Neuropsychiatry*. 2014; 51(3): 189-94.
29. Dervent A, Gökyiğit A. Çocukluk ve ergenlikte başlayan idiyopatik jeneralize epilepsiler. *Epilepsi*. 2014; 20 (Ek 1): 13-22.

30. Fenichel GM. Fenichel's clinical pediatric neurology: a signs and symptoms approach. In: Ryan J, editor. Paroxysmal disorders. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 1-47
31. LJ Willmore. Genetics of epilepsy. J Child Neurol. 2002; 17 (suppl 1): 18-9.
32. Dörtcan N, Tekin Güveli B, Demirblek V. Çocukluğun idiyopatik parsiyel epilepsileri. Epilepsi. 2014; 20 (Ek 1): 6-12.
33. Doose H, Brigger-Heuer B, Neubauer B. Children with focal sharp waves: clinical and genetic aspects. Epilepsia. 1997; 38(7): 788-96.
34. Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B, Kämpfer F, Lässker U, Schwabe G. Centrottemporal spikes in families with rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14. Neurology. 1998; 51(12): 1608-12.
35. Loiseau P, Pestre M, Dartigues JF, Commenges D, Barberger GC, Cohadon S. Long-term prognosis in two forms of childhood epilepsy: typical absence seizures and epilepsy with rolandic (centrottemporal) EEG foci. Ann Neurol. 1983; 13(6): 642- 8.
36. Panayiotopoulos CP. The epilepsies: seizures, syndromes and management. Oxfordshire. In: Panayiotopoulos CP, editor. Benign childhood focal seizures and related epileptic syndromes. England: Bladon Medical Publishing; 2005. p. 223-69.
37. Covanis A, Ferrie CD, Koutroumanidis M, Oguni H, Panayiotopoulos CP. Panayiotopoulos syndrome and Gastaut type idiopathic childhood occipital epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4th ed. London: John Libbey Eurotext; 2005. p. 227-53.
38. Neşe A. Valproik asit veya karbamazepin kullanan epilepsili çocuk hastalarda oksidatif stres ve karnitin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması [tez]. Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2012.
39. Onat F, Eşkazan E. Antiepileptik ilaçlar. In: Bora İ, Yeni SN, Gürses C, editörler. Epilepsi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. s. 595-607.
40. Baykan B, Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A. Epilepsi[İnternet]. 2010[son güncelleme mart 2010; 25 nisan 2015 tarihinde erişildi]. Erişim adresi [www.itfnoroloji.org/ekitap.htm](http://www.itfnoroloji.org/ekitap.htm)
41. Panayiotopoulos CP. A clinical guideto epileptic syndromes and their treatment. In: Panayiotopoulos CP, editor. 2nd ed. London: Springer; 2009. p. 565-620.
42. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure aquantitative review. Neurology. 1991; 41(7): 965-72.

43. Conway JM, Kriel RL, Birnbaum AK. Pediatric neurology principles practise. In: Swaiman KF, Ashwal S, editors. Antiepileptic drug therapy in children: An Overview. 3th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p. 1105-30.
44. Engelborghs S, D'Hooge R, De Deyn PP. Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Belg.* 2000; 100(4): 201-13.
45. Bourgeois FD. The Treatment of epilepsy principles and practice. In: Wyllie E, editor. Valproate. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins; 2001. p. 843-53.
46. Grünewald R. Levetiracetam in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2005; 46 (Suppl 9): 154-60.
47. Wheless JW, Ng YT. Levetiracetam in refractory pediatric epilepsy. *J Child Neurol.* 2002; 17(6): 413-5.
48. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther.* 2000; 85(2): 77-85.
49. Koul R, Al-Futaisi A. Levetiracetam induced weight loss in two children. *J Pediatr Neurol.* 2008; 6(3): 257- 60.
50. Yüksek N. Sitokrom p450 Enzim Sistemi ve İlaç Etkileşimleri. 35. Ulusal Psikiyatri Kongresi; 6-12 Eylül 1999; Trabzon, Türkiye.
51. Ercan O. Adölesanın fiziksel gelişimi. Adölesan sağlığı II, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri sempozyum dizisi. 2008; 63(1): 13-8.
52. Herzog AG, Fowler KM, Sperling MR, Liporace JD, Kalayjian LA, Heck CN. Variation of seizure frequency with ovulatory status of menstrual cycles. *Epilepsia.* 2011; 52(10): 1843-8.
53. Sciarra JJ. Textbook of gynecol obstet. In: Kempers RD, editor. Dysfunctional uterine bleeding. Philadelphia: Lippincott Company; 1996. p. 1-14.
54. Oktay K, Bükülmez O, Arıcı A. Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. In: Günalp S, Yüce K. editörler. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996. s. 1119-44.
55. Frisk M, Wilholm O, De La Chapelle A, Hortling H. Hyperestrogenism - psyche and soma in teen-agers. *Acta Psychother.* 1984; 12(4): 284-98.
56. Edmonds DK. Dysfunctional uterine bleeding in adolescence. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 1999; 13 (2): 239-49.
57. Erdoğan E. Disfonksiyonel uterin kanama tedavisinde levonorgestrel salgılayan intrauterin sistem ve oral traneksamik etkinliğinin karşılaştırılması [tez]. İstanbul: Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği; 2008.

58. Demirkıran MK. Katamenial epilepsili iki olguda fenobarbital etkinliği. *Epilepsi*. 2003; 9(2): 88-90.
59. Reddy DS. Role of neurosteroids in catamenial epilepsy. *Epilepsy Res*. 2004; 62(2): 99-118.
60. Gilad R, Sadeh M, Rapoport A, Dabby R, Lampl Y. Lamotrigine and catamenial epilepsy. *Seizure*. 2008; 17(6): 531-4.
61. Bayraktar M. Endokrinoloji temel ve klinik. In: Kolođlu D, editör. *Endokrin over hastalıkları*. Ankara: Medical Network & Nobel; 1996. s. 669-84.
62. Aslan D. Tietz Klinik kimyada temel ilkeler. In: Aslan D, editör. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005. s. 955-1028.
63. Menteş G. İnsan biyokimyası. In: Onat T, Emerk K, Sözman EY, editörler. *Gonadlar ve steroid hormonları*. Ankara: Palme Yayıncılık; 2002. s. 491-501.
64. Burçak CG. İnsan biyokimyası. In: Onat T, Emerk K, Sözman EY, editörler. *Hormonlar*. Ankara: Palme Yayıncılık; 2002. s. 437-64.
65. Yılmaz B. Hormonlar ve üreme fizyolojisi. In: Yılmaz B, editör. *Dişı üreme hormonları*. Ankara. Feryal Matbaacılık; 1999. s. 407-30.
66. Fitzpatrick LA, Good A. Micronized progesteron clinical indications and comparision with current treatments. *Fertil Steril* 1999; 72(3): 389-97.
67. Grow DR. Metabolizm of endogenous and exogenous reproductie hormones obstet. *Gynecol Clim North Am*. 2002; 29(3): 425-36.
68. Duncan S, Read CL, Brodie MJ. How common is catemenial epilepsy? *Epilepsia*. 1993; 34(5): 827-31.
69. Mohammad S, Abolhassan A, Pourgholami MH. Evaluation of anticonvulsant profile of progesterone in male amygdala-kindled rats. *Epilepsy Res*. 1998; 30(3): 195-202.
70. Tsai MJ, O'Malley BW. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor suoferfamily members. *Annu Rev Biochem*. 1994; 63(1): 451-86.
71. McAuley JW, Anderson GD. Treatment of epilepsy in women of reproductive age. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41(8): 559-79.
72. Kashuba AD, Nafziger AN. Physiological changes during the menstrual cycle and their effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1998; 34(3): 203-18.

73. Rosciszewska D, Buntner B, Guz I, Zawisza L. Ovarian hormones, anticonvulsant drugs and seizures during the menstrual cycle in women with epilepsy. *J Neurol Psychiatry*. 1986; 49: 47-51.
74. Kumar N, Beher M, Ahuia GK, Jaikhani BL. Phenytoin levels in catamenial epilepsy. *Epilepsia*. 1998; 29(2): 155-8.
75. Ansell B, Clarke E. Epilepsy and menstruation; the role of water retention. *The Lancet*. 1956; 271(6955): 1232-5.
76. Diamantopoulos N, Crumrine PK. The effect of puberty on the course of epilepsy. *Arch Neurol*. 1986; 43(9): 873-6.
77. Reddy DS. Neuroendocrine aspects of catamenial epilepsy. *Horm Behav*. 2012; 63(2013): 254-66.
78. Murialdo G, Magri F, Tamagno G, Ameri P, Camera A, Colnaghi S. Seizure frequency and sex steroids in women with partial epilepsy on antiepileptic therapy. *Epilepsia*. 2009; 50(8): 1920-6.
79. Logothetis J, Harner R, Morrell F, Torres F. The role of estrogens in catamenial exacerbation of epilepsy. *Neurology*. 1959; 9(5): 352-60.
80. Schaefer F, Falcone T. Catamenial epilepsy: Pathophysiology, diagnosis and management. *Neurology*. 2003; 61(6): 2-15.