



T. C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

KOMPLEKS PARSİYEL NÖBETLERİ OLAN TEMPORAL LOB  
EPİLEPSİLİ HASTALARDA İNTERİKTAL  
KARDİYOVASKÜLER OTONOMİK FONKSİYONLARIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SEÇİL KÜÇÜK

KAYSERİ-2006



T. C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

KOMPLEKS PARSİYEL NÖBETLERİ OLAN TEMPORAL LOB  
EPİLEPSİLİ HASTALARDA İNTERİKTAL  
KARDİYOVASKÜLER OTONOMİK FONKSİYONLARIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SEÇİL KÜÇÜK

Danışman  
Prof. Dr. ALİ ÖZDEMİR ERSOY

KAYSERİ 2006

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No

KISALTMALAR.....	i
TABLO LİSTESİ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
TANIM VE TARİHÇE.....	3
EPİDEMİYOLOJİ.....	4
ETYOLOJİ.....	5
EPİLEPSİLERİN SINIFLANDIRILMASI.....	5
KOMPLEKS PARSİYEL EPİLEPSİLER.....	9
TEMPORAL LOB EPİLEPSİLER.....	10
HİPOKAMPUSUN YAPISI.....	12
EPİLEPSİ HASTALARINDA TEDAVİ.....	14
OTONOM SİNİR SİSTEMİ.....	14
SANTRAL OTONOMİK ALAN.....	17
OTONOMİK VE KARDİYOVASKÜLER FONKSİYONLAR ÜZERİNDE NÖBETLERİN ETKİLERİ.....	19
OTONOMİK FONKSİYONLAR ÜZERİNDE İLAÇ TEDAVİSİNİN ETKİLERİ.....	20
EPİLEPSİDE ANİ BEKLENMEDİK ÖLÜM VE OTONOMİK DİSFONKSİYON.....	20
KARDİYOVASKÜLER OTONOM FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	21
GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA.....	42
SONUÇLAR.....	52
KAYNAKLAR.....	54

## KISALTMALAR

<b>DKBF</b>	: Diastolik Kan Basınç Farklılığı
<b>EABÖ</b>	: Epilepside Ani Beklenmedik Ölüm
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EMG</b>	: Elektromiyografi
<b>HS</b>	: Hipokampal Skleroz
<b>ILAE</b>	: International League Against Epilepsy
<b>KBZ</b>	: Karbamazepin
<b>KHD</b>	: Kalp Hızı Değişkenliği
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MTLE</b>	: Mezial Temporal Lob Epilepsi
<b>MTLE-HS</b>	: Hipokampal Sklerozla İlişkili Mezial Temporal Lob Epilepsi
<b>MTLN</b>	: Mezial Temporal Lob Nöbet
<b>MTS</b>	: Mezial Temporal Skleroz
<b>OKVF</b>	: Otonomik Kardiyovasküler Fonksiyon
<b>OSS</b>	: Otonom Sinir Sistemi
<b>PSD</b>	: Power Spectral Dansite
<b>PSS</b>	: Parasempatik Sinir Sistemi
<b>RRIV</b>	: R-R İnterval
<b>SKBF</b>	: Sistolik Kan Basınç Farklılığı
<b>SSS</b>	: Sempatik Sinir Sistemi
<b>TLE</b>	: Temporal Lob Epilepsi
<b>VK</b>	: Varyasyon Katsayısı

## TABLO LİSTESİ

Sayfa No

<b>Tablo I :</b> ILAE tarafından bildirilen epileptik nöbetlerin sınıflandırılması .....	6
<b>Tablo II :</b> ILAE tarafından bildirilen epilepsi ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması .....	7
<b>Tablo III :</b> Sempatik ve parasempatik sistemin işlevleri.....	16
<b>Tablo IV :</b> Çalışmaya alınan TLE hasta grubunun klinik özellikleri.....	33
<b>Tablo V :</b> Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı.....	33
<b>Tablo VI :</b> TLE olgularının kullanmış oldukları antiepileptik ilaçların dağılımı.....	34
<b>Tablo VII :</b> Epilepsili olguların ortalama ilaç kan düzeylerini gösteren tablo.....	34
<b>Tablo VIII:</b> Hipokampal sklerozu olan ve olmayan olgu grupları ile kontrol grubu arasında normal solunum ve derin solunumla ölçülen RRIV VK'larının karşılaştırılması.....	35
<b>Tablo IX :</b> Sağ ve sol HS olan olgu grupları ile kontrol grubu arasında normal solunum ve derin solunumla ölçülen RRIV VK'larının karşılaştırılması.....	36
<b>Tablo X :</b> Nöbetleri dirençli ve iyi kontrol altında olan TLE olgu grupları ile kontrol grubu arasında normal solunum ve derin solunumla ölçülen RRIV VK'larının karşılaştırılması.....	36
<b>Tablo XI :</b> Hastalık süresi 10 yıldan uzun ve 10 yıldan kısa olan TLE olgu grupları ve kontrol grubunun normal solunum ve derin solunum sonrası ölçülen RRIV VK'larının karşılaştırılması.....	37
<b>Tablo XII :</b> Karbamazepin kullanan ve kullanmayan Temporal Lob epilepsi olgu grupları ve kontrol grubunun normal solunum ve derin solunum sonrası ölçülen RRIV VK'larının karşılaştırılması.....	38
<b>Tablo XIII :</b> Hipokampal sklerozu olan ve olmayan TLE olguları ve kontrol grubunda ayağa kalkma yöntemi ile ölçülen ortalama SKBF ve DKBF değerlerinin karşılaştırılması.....	38
<b>Tablo XIV :</b> Sağ ve sol HS olan olgular ve kontrol grubunda ayağa kalkma yöntemi ile ölçülen ortalama SKBF ve DKBF değerlerinin karşılaştırılması.....	39
<b>Tablo XV :</b> Nöbetleri dirençli olan ve iyi kontrol altında olan TLE olguları ve kontrol grubunda ayağa kalkma yöntemi ile ölçülen ortalama SKBF ve DKBF değerlerinin karşılaştırılması.....	40
<b>Tablo XVI :</b> Hastalık süresi 10 yıldan uzun olan ve 10 yıldan kısa olan TLE olguları ve kontrol grubunda ayağa kalkma yöntemi ile ölçülen ortalama SKBF ve DKBF değerlerinin karşılaştırılması.....	40
<b>Tablo XVII :</b> Karbamazepin kullanan ve kullanmayan TLE olguları ve kontrol grubunda ayağa kalkma yöntemi ile ölçülen ortalama SKBF ve DKBF değerlerinin karşılaştırılması.....	41

## ÖZET

**Amaç:** Temporal Lob Epilepsili (TLE) hastalarda otonomik kardiyovasküler fonksiyonların (OKVF) interiktal dönemde değerlendirilmesi ve hipokampal skleroz (HS), sağ ve sol HS, hastalık süresi, karbamazepin (KBZ) kullanımı, nöbet sıklığı gibi çeşitli klinik ve nöroradyolojik özelliklerin OKVF'lar üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığını belirlemek.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya kompleks parsiyel nöbetleri olan 60 TLE hastası alındı. TLE hastalarının 40'ında (%66.7) HS (20 sağ 20 sol HS) vardı. Karbamazepin (KBZ) kullanan 41(%68.3), nöbetleri dirençli olan 33(%55) ve hastalık süresi 10 yılın üzerinde olan 25(%41.7) hasta vardı. Otonomik kardiyovasküler fonksiyonlarının değerlendirilmesi için, normal solunum ve derin solunumla RR intervallerin varyasyon katsayısının (RRIV VK) ölçümü ve ayağa kalkmaya kan basıncı cevaplarının ölçülmesi [ (ortalama sistolik kan basınç farklılığı (SKBF) ve ortalama diastolik kan basınç farklılığı (DKBF)] kullanıldı.

**Sonuçlar:** Normal solunumla elde edilen ortalama RRIV VK değerleri sağlıklı kontrollerden farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ). Derin solunum sonrası ölçülen ortalama RRIV VK değerleri, TLE'li hastalarda sağlıklı kontrollerden daha düşüktü ( $p<0.001$ ). Ayağa kalkmaya kan basıncı cevapları TLE'li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık gösterdi ( $p<0.05$ ). OKVF'lar ile hastaların klinik ve nöroradyolojik özellikleri arasında bir ilişki bulunmadı ( $p>0.05$ ). Sağ ve sol HS olan hastalar birbirleri ile karşılaştırıldığında otonomik kardiyovasküler kontrolün hemisferik lateralizasyonu açısından farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ).

**Tartışma:** Bulgularımız kompleks parsiyel nöbetleri olan TLE hastalarında interiktal dönemde otonomik kardiyovasküler düzenleyici sistemin fonksiyon bozukluğunu göstermiştir. Sonuçlarımıza göre OKVF'ların bozukluğu HS varlığı, hastalık süresi, dirençli epilepsi ve KBZ kullanımı ile ilişkili olmayıp epilepsinin kendisi ile bağlantılı görünmektedir. Epilepsili hastalarda OKVF'ları değerlendirmek üzere daha fazla hasta sayısı ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** İnteriktal Otonomik Fonksiyonlar, Temporal Lob Epilepsi, Kalp Hızı Değişkenliği, Otonom Sinir Sistemi, Hipokampal Skleroz.

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study has been to evaluate interictal autonomic cardiovascular functions (ACVF) in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) and to determine if there has been any influence of some clinical and neuroradiologic properties such as, hippocampal sclerosis (HS) presence, right and left HS, duration of the disease, using of carbamazepine (CBZ), seizure frequency.

**Methods:** The study has been performed with 60 TLE patients with complex partial seizures. When we consider some clinical and neuroradiologic properties of the patients, 40(%66.7), 33(%55), 41(%68.3), 25(%41.7) patients have HS ( 20 right HS and 20 left HS ), refractory epilepsy, treatment with CBZ and disease duration longer than 10 years, respectively. For the assessment of autonomic cardiovascular functions, coefficient of variation of R-R interval (CV RRIV) during normal and deep breathing and blood pressure responses to standing [systolic blood pressure difference (SBPD) and diastolic blood pressure difference (DBPD) ] have been investigated.

**Results:** CV RRIV during normal breathing have not showed any difference between the patients and the control subjects ( $p>0.05$ ). CV RRIV with deep breathing has been found to be lower in patients with TLE than in control subjects ( $p<0.001$ ). Blood pressure responses to standing have showed significant difference between the patients and the control subjects ( $p<0.05$ ). There has been no correlation between the autonomic cardiovascular dysregulation and the clinical and neuroradiologic properties of the patients ( $p>0.05$ ). No significant difference has been found in the cerebral hemispheric lateralization of autonomic cardiac control on comparing the patients with right and left HS ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Our results have showed some dysfunction of the cardiovascular autonomic regulation in patients with TLE during interictal period. According to our findings, autonomic cardiovascular dysfunction seems to be associated with epilepsy itself rather than HS, CBZ usage, seizure frequency and duration of epilepsy. In the future, further studies which involve more patients are needed to clearly determinate functions of autonomic cardiovascular system in patients with epilepsy

**Key Words:** Interictal Autonomic Function, Temporal Lobe Epilepsy, Heart Rate Variation Autonomic Nervous System, Hippocampal Sclerosis.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi; beyindeki nöronların paroksizmal, aşırı ve anormal deşarjlarıyla karakterize, kronik gidişli bir semptomlar kompleksidir (1,2). Bu anormal deşarjlar şuur değişiklikleri, motor ve duysal belirtiler, otonomik ya da psişik semptomlara yol açabilir (1-3).

Parsiyel ve generalize tonik klonik nöbetler otonom sinir sistemindeki (OSS) kalp hızı ve ritmi, kan basıncı, solunum oranı ve paterni, pupiller genişlik, vazomotor ve sudamotor aktivite, gastrointestinal motilite, sfinkter tonusu ve glandüler sekresyonlardaki çeşitli değişikliklerle ilişkilidir (4). Epilepsili hastalarda, otonomik kardiyovasküler düzenleyici sistemin disfonksiyonu, ambulatuar elektrokardiyogram (EKG) kayıtlarından kalp hızı değişikliğinin analizi ve kardiyovasküler reflekslerin ölçülmesiyle gösterilmiştir (5). Otonomik kardiyovasküler fonksiyonlar (OKVF) farklı kortikal, orta beyin ve beyinsapı alanları tarafından regüle edilmektedir. En önemli kortikal alan temporal lobun iç kısmında insular korteks olup, bu bölge temporal lob epilepsisinde (TLE) sıklıkla hasarlanmaktadır. İnsular korteks lezyonu kan basıncı, kalp hızının regülasyonu ve kardiyak aritmi ile ilişkilidir. TLE'de mezial temporal sklerozun (MTS) kardiyovasküler otonomik regülasyon üzerinde etkisi çok fazla bilinmemektedir (5). Muhtemelen nöbetlerin otonomik etkileri limbik alanlardan hipotalamik alanlara



stimülatör etkinin geçmesine bağlı olup, hipotalamik bölge ile zengin bağlantıları olan limbik yapılardan tekrarlayıcı iktal ve interiktal epileptiform deşarjlar nöbetler arasında otonomik fonksiyonları değiştirmektedir (4,6). Ayrıca epilepsili tüm hastalardaki mortalite genel popülasyondakinden ortalama 2-3 kat daha fazladır. Bu hastalarda oluşan ölümler epilepsi ile doğrudan ilişkili olabilir. Örneğin; epilepsi nöbetine bağlı geçirilen travmalar, status epileptikus gibi. Ayrıca ilaçlara bağlı gelişebilecek yan etkiler sonucu da ölümler olabilir. Diğer bir ölüm biçimi ise açıklanamayan ani ölümlerdir. Epilepsi ile ilişkili en sık ölüm biçiminin bu olduğu düşünölmektedir. Bu hastalardaki ölümlerin %10-15'ini ani, açıklanamayan ölümler oluşturmaktadır (6-8). Bu vakalardaki ölümlerin kardiyovasküler OSS'nin disfonksiyonu nedeni ile olabileceği belirtilmiştir (7).

Ayrıca çeşitli çalışmalarda otonomik kardiyovasküler kontrolün hemisferik lateralizasyonu ileri sürölmüştür. Sempatik otonomik kontrolün sağ hemisferde, parasempatik otonomik kontrolün ise sol hemisferde dominant olduğunu ileri süren çalışmalar olmakla birlikte hangi hemisferin sempatik ya da parasempatik aktivitede baskın olduğu konusunda yoğun tartişmalar vardır (9-11).

Epilepsili hastalarda otonomik kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu ve ilişkili faktörleri araştıran çalışmaların sonuçlarının çelişkili olması ve otonomik kardiyovasküler disfonksiyonun ani, beklenmedik ölümlerin patogeneğinde önemli bir faktör olarak belirtilmesinden dolayı bu çalışmamızda; kompleks parsiyel nöbetleri olan TLE'li hastalarda OKVF'ların interiktal dönemde değerlendirilmesi, TLE hasta grubunda hipokampal skleroz (HS), dirençli epilepsi, hastalık süresinin uzun olması ve karbamazepin (KBZ) tedavisinin OKVF'lar üzerinde etkilerinin araştırılması ile birlikte sağ ve sol hipokampal sklerozu olan hastalar arasında sempatik sinir sistemi (SSS) ve parasempatik sinir sisteminin (PSS) fonksiyonlarını değerlendiren testler ile lateralizasyon açısından bir farklılık olup olmadığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

# GENEL BİLGİLER

## EPİLEPSİNİN TANIM VE TARİHÇESİ

Epilepsi, değişik etyolojik nedenlere bağlı olarak tekrarlayıcı, anormal ve aşırı nöron değarjları ile ortaya çıkan, sıklıkla spontan olarak izlenen epilepsi nöbetleri ile karakterize bir durumdur. Nöbetler anormal değarjlar sonucu bilinç değişiklikleri, motor ve duysal semptomlar, otonomik ya da psöşik belirtiler şeklindeki klinik bulgularla belirlenebileceği gibi elektroensefalografik (EEG) kayıtlarla da belirlenebilir (1-3).

Epilepsi eski çağlardan beri bilinmektedir. Kelime olarak Yunanca ‘Kavramak, yakalamak, ele geçirmek’ anlamına gelen ‘Epi’ üstünde üstünden ve ‘lipsis’ tutmak tutup sarsmak kelimelerinden türemiş, buna karşın nöbet kelimesinin karşılığı olarak ‘seizure’ tutmak, yakalamak, ele geçirmek anlamındaki İngilizce ‘to seize’ fiilinden gelmiştir (12,13). Yunan literatüründe M.Ö 5. yüzyıla ait kaynaklarda epilepsiden söz edilmekle birlikte Babil ve Mısır’a ait kaynaklarda da tanımlanmış olması hastalığın en az 2400 yıldan beri tanınmakta olduğunu göstermektedir (14,15).

Eski Mezopotamya uygarlığı, eski Mısır ve Yunan dönemlerine bakıldığında, epilepsi ruhsal bir hastalık olarak kabul edilmiş, kötü tanrıçaların ya da kötü ruhların bir büyüü olduğu düşünülerek kutsal bir hastalık olarak da nitelenmiştir (12). Epilepsiyi bir beyin hastalığı olarak ilk kez tanımlayan Hipokrat’ın, epilepsi ile ilgili ilk monograf olan ‘Kutsal

Hastalık Hakkında' adlı kitabında hastalığın beyin yerleşimli olduğu bildirilmiştir (12). Charles Locock 1857'de kadınlardaki histeri nöbetlerinin tedavisi sırasında kullanılan potasyum bromürün katamenial epilepsi nöbetlerinde etkili olduğunu göstermiştir (12).

Epilepside farmakoterapi 1912'de Alfred Hauptman'ın halen günümüzde de kullanılan fenobarbitali epilepsi tedavisinde kullanması ile anlam kazanmıştır. Daha sonraki çalışmalarda 1921'de Gayel ve Wilder açlıkta nöbetlerin seyrekleştiğini, bu durumun asidoza bağlı olduğunu, yağdan zengin karbonhidrattan fakir diyetin asidoza yol açarak nöbetleri azalttığını bildirmişlerdir. Merrit ve Putnam 1937'de difenilhidantoini antikonvülzan olarak kullanmışlardır. Hans Berger 1929'da EEG'nin temel felsefesini geliştirerek beyin araştırmalarında bir çığır açılmasını sağlamıştır ve 1930-1940'lı yıllarda EEG'nin daha da gelişmesi ile Wilder Penfield ve Herbert Jasper, Montreal'de invazif nörofizyolojik çalışmalarla beyin araştırmalarına çok önemli katkılarda bulunmuşlardır . (12) Bu ilerlemeler epilepsinin temel mekanizmalarının anlaşılması, tanı ve tedavinin geliştirilmesinde dev adımlar atılmasını sağlamıştır.

## **EPİLEPSİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ**

Epilepsi rölatif olarak yaygın bir nörolojik bozukluktur. Ancak bölgesel popülasyon farklılıkları kadar metodolojik yaklaşımlar, dışlama kriterleri ve vakaların tanımlanması ile ilgili problemler epilepsi hastalarında insidans ve prevelans oranlarını kıyaslayan çalışmalarını güçleştirmektedir. Yaş grupları, sosyoekonomik düzey, kırsal ya da kentsel kesimde yaşamak insidans ve prevelansı etkilemektedir (16,17). Epilepsinin prevalansı 4-8/1000 arasındadır. Çoğu gelişmiş ülkede insidans oranı 40-70/100.000 olup gelişmekte olan ülkelerde oranlar 100-190/100.000 kadar yüksek olabilmektedir (13).

Sekonder jeneralize olan ya da olmayan parsiyel nöbetler en sık nöbet tipi olup bunu jeneralize tonik klonik nöbetler takip eder. Absans, tonik, atonik ya da myoklonik gibi diğer nöbet tipleri rölatif olarak daha az görülürler. Fokal epilepsiler ülkemizde gerçekleştirilen çeşitli çalışmalarda da yüksek oranda bulunmuştur (18,19). Çoğu çalışmada epilepsi insidansı bimodal bir yaş dağılımı gösterir. Çocuklarda yetişkinlerden daha yaygındır. Oranlar, ilk dekad süresince azalmakla birlikte, özellikle bir yaşın altında ilk dekada yüksektir. Yine yetişkinlik süresince düşmeye devam eder ve 60 yaşından sonra sekonder bir artış gösterir (13). Kırk yaşın altındaki epilepsili yeni olguların ortalama %50'si parsiyel orjinli ve

%50'si de generalize kaynaklıdır. Kırk yaş sonrasında parsiyel epilepsilerin dağılımı %75'lere ulaşır. Beş yaş öncesi tüm çocukların %2-5'i febril nöbet deneyimine sahiptir (3). Erkeklerde kadınlardan 1-2.4 kez daha fazla görülmektedir (13).

## **EPİLEPSİNİN ETYOLOJİSİ**

Epileptik nöbetlerin çoğu organik bir zemine dayanır ve hastalığın seyrini etkileyecek kadar önemli olabilir. Örneğin tümör gibi beyinde yer kaplayan lezyon olabilir. Fakat dokusal tutulumun gösterilemeyeceği minör bir lezyon infantil çağda serebral biyoelektriksel aktiviteyi bozabilir, böyle bir lezyon görüntüleme yöntemleri ile gösterilmese bile progresif bir süreç ile süregelen bir klinik sorun olarak nöbetlerin nedeni olabilir (1). Hastane ve klinik temelli popülasyon çalışmalarında, epilepsili hastaların yalnızca yaklaşık olarak 1/4 -1/3'ünde etyolojik faktörler belirlenebilmektedir (13). Perinatal bozukluklar, mental retardasyon, serebral palsi, kafa travması, santral sinir sistemi enfeksiyonları, serebrovasküler hastalıklar, Alzheimer hastalığı, alkol ve eroin kullanımı epilepside artmış bir risk ile ilişkilidir (13).

## **EPİLEPSİLERİN SINIFLANDIRILMASI**

Epilepsi çeşitli nedenlerle ve belirtilerle ortaya çıkan heterojen bir grup bozukluktan oluşur. Bugün için uluslararası olarak kabul edilen iki klasifikasyon sistemi kullanılmaktadır. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE, International League Against Epilepsy) 1969 yılında bir sınıflandırma yapmış ve 1981 yılında bu sınıflandırmayı yeniden düzenleyerek yayınlamıştır. Bu sınıflandırmaya göre nöbetler parsiyel, jeneralize ve sınıflandırılmayan nöbetler şeklinde klasifiye edilmiştir (13,14).

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

Parsiyel nöbet; korteksin sınırlı bir alanından kaynaklanan nöbetlere denir. Basit ve kompleks parsiyel nöbet arasındaki fark, kompleks parsiyel nöbette bilincin kapalı olmasıdır (3).

**Tablo I.** ILAE tarafından bildirilen epileptik nöbetlerin sınıflandırılması

**1-Parsiyel nöbetler (fokal başlangıçlı nöbetler)**

**A-Basit parsiyel nöbetler (şuurda bozulma yok)**

- a) Motor belirtilerle
- b) Duyumsal ya da özel duysal semptomlarla
- c) Otonomik belirti ve bulgularla
- d) Psikik bulgularla

**B-Kompleks parsiyel nöbetler (şuurda bozulma ile birlikte)**

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

**C- Parsiyel başlayıp sekonder jeneralize olan nöbetler**

**2- Jeneralize nöbetler**

- a) Absans nöbetler
- b) Myoklonik nöbetler
- c) Klonik nöbetler
- d) Tonik nöbetler
- e) Tonik klonik nöbetler
- f) Atonik nöbetler

**3- Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler**

ILAE 1989'da epilepsi ve epilepsi sendromlarının uluslararası sınıflandırılmasını önermiştir. Bu sınıflama epilepsinin temel belirtisi olan nöbetlerden başka birçok unsuruda içermektedir. Bu unsurlar nöbetlerin tipi, etyolojisi, anatomisi, ortaya çıkarıcı etmenler, başlangıç yaşı, şiddeti, süregenliği, günlük ritmi ve bazen prognozudur (13,20).

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

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

Hastanın bir arada veya ardı ardına hem fokal hem jeneralize nöbetleri ve EEG bulguları olduğu duruma fokal ya da generalize olduğu belirsiz epilepsiler denir.

İdiyopatik epilepsi; herediter yatkınlık dışında bir sebebi olmayan epilepsilere denir.

Semptomatik epilepsi; sebebi bulunan epilepsilere denir.

Kriptojenik epilepsi; semptomatik olduğu düşünüldüğü halde sebebi bulunamayan epilepsilerdir (20).

**Tablo II.** ILAE tarafından bildirilen epilepsi ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması

**Lokalizasyon ile ilişkili (fokal, lokal, parsiyel)**

**- İdiyopatik (primer olarak)**

Sentrot temporal dikenli iyi huylu çocukluk çağı epilepsisi

Oksipital paroksizimli çocukluk çağı epilepsisi

Primer okuma epilepsisi

**- Semptomatik (sekonder olarak)**

Temporal lob epilepsisi

Frontal lob epilepsisi

Parietal lob epilepsisi

Oksipital lob epilepsisi

Çocukluk çağının kronik progresif epilepsi parsiyalis contiunue'si

Spesifik provakasyon yöntemleri ile oluşan nöbetler ile karakterize sendromlar

- **Kriptojenik**

**Jeneralize nöbetler**

- **İdiyopatik (primer olarak)**

Benign neonatal familyal konvülziyonlar

Benign neonatal konvülziyonlar

İnfantların benign myoklonik epilepsisi

Çocukluk çağının absans epilepsisi (piknolepsi)

Juvenil absans epilepsi

Juvenil myoklonik epilepsi

Uyanıklıkta grand mal nöbetlerle birlikte olan epilepsi

Diğer idiyopatik jeneralize epilepsiler

Spesifik aktivasyon yöntemlerinin provoke ettiği epilepsiler

- **Kriptojenik ya da semptomatik**

West sendromu (infantil spazm)

Lennox-Gastaut sendromu

Myoklonik astatik nöbetli epilepsi

Myoklonik absanslı epilepsi

- **Semptomatik (sekonder olarak)**

- Spesifik olmayan nedenler

Erken myoklonik epilepsi

Süpresyon bürst ile birlikte erken infantil epileptik ensefalopati

Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

- Spesifik sendromlar

Birçok hastalık durumları ile birlikte epileptik nöbetler

### **Karar verilemeyen epilepsiler**

Hem jeneralize hem de fokal nöbet

Neonatal nöbetler

İnfant döneminin ciddi myoklonik epilepsisi

Slow wave uyku sırasında sürekli diken dalgalarla birlikte epilepsi

Kazanılmış epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)

Diğer karar verilemeyen epilepsiler

### **Özel sendromlar**

Durumla ilişkili nöbetler

Febril konvülsiyonlar

İzole nöbetler yada izole status epileptikus

Alkol, eklampsi, ilaçlar ve non-ketotik hiperglisemi gibi faktörler

Sadece akut ya da toksik olaylardan dolayı görülen nöbetler

## **KOMPLEKS PARSİYEL EPİLEPSİLER**

Kompleks parsiyel nöbetler, jeneralize tonik klonik aktivite olmaksızın bilinç kaybıyla karakterizedir. İki temel özelliği uyanıklığın parsiyel ya da tamamen kaybı ve geçirilen nöbete amnezi olmasıdır. Buradaki bilinç kaybı, uyanıklığın korunduğu halde sözel anlama, motor ve sözel çıkışın geçici bloke olduğu durumlardan ayırt edilmelidir. Kompleks parsiyel nöbetlerin çoğu temporal lobdan kaynaklanmaktadır. Epilepsi monitörizasyon ünitelerindeki çalışmalar kompleks parsiyel nöbetlerin %10-30'unun ekstratemporal lob kaynaklı olduğunu geri kalanların ise temporal lob orjinli olduğunu göstermektedir (13). Kompleks parsiyel nöbetlerin aura, bilinç bozukluğu ve otomatizmler olmak üzere üç komponenti vardır.



## TEMPORAL LOB EPİLEPSİLER

Temporal lob epilepsi, genel olarak temporal lobdan kaynaklanan basit ve kompleks parsiyel nöbetlerle karakterize epilepsiler olarak tanımlanabilir. TLE'ler ILAE tarafından önerilen sınıflamaya göre ikiye ayrılmaktadır. Mesial temporal lob epilepsisi (MTLE); mesial temporal lob yapılardan kaynaklanan epilepsiler ve neokortikal temporal lob epilepsisi (NTLE) veya lateral temporal lob epilepsisi; mesial temporal lob dışında kalan yapılardan kaynaklanan epilepsiler (13). Son yıllarda cerrahi merkezlerinde yapılan klinik ve elektrofizyolojik çalışmalarla alt grupların da tanımlanması mümkün olmuştur. Stereoelektroensefalografi ile 55 hastadan kaydedilen 187 nöbetin incelendiği bir çalışmada hastalar elektrofizyolojik bulgularına göre Medial (nöbet başlangıcı mesial yapılara sınırlı), Lateral (nöbet başlangıcı lateral yapılara sınırlı) ve Medio-Lateral (nöbet başlangıcı hem mesial hem de lateral yapıları içeriyor) olmak üzere 3 grupta incelenmiştir (21,22).

### **Medial Grubun Klinik Özellikleri:**

Daha genç yaşta başlangıç, çocuklukta febril nöbet hikayesi, hipokampal skleroz,  
Başlangıçta epigastrik duyum, visero duysal belirtiler, korku, rüya hali,  
Daha uzun nöbet süresi (>1dk),  
İletişim kaybının geç olması,  
Geç oroalimenter ve üst ekstremitte otomatizmalarıdır.

### **Lateral Grubun Klinik Özellikleri:**

Daha geç yaşta başlangıç, neokortikal temporal lob nöbeti,  
Başlangıçta duysal illüzyon, halusinasyon (daha çok işitsel),  
İletişimin başlangıçta kaybı,  
Nöbetlerin daha kısa sürmesi,  
Sekonder generalizasyonun sık görülmesidir.

### **Medio- lateral grubun Klinik Özellikleri:**

Başlangıç subjektif belirtiler (medial grup gibi),  
Uzun süren nöbetler,

İletişimin erken kaybı,

Erken oroalimenter, verbal ve vokal otomatizimlerdir.

Etyolojik faktörler göz önüne alındığında ise temporal lob kaynaklı 3 tip epilepsiden söz edilebilir .

1) Temporal lob dışında veya lobun mesial bölgeye uzak kısımlarından kaynaklanan iktal deşarjların hızlı yayılımı ile mesial bölgeye ait klinik özellikler gösteren nöbetlerle seyreden epilepsiler.

2) Mesial temporal lobun hemen içinde veya çok yakınında yerleşmiş yapısal lezyonlarla ilişkili epilepsiler ( hamartom, glial tümör, AVM, kortikal dispilazi gibi) .

3) Hipokampal sklerozla ilişkili mesial temporal lob epilepsiler (MTLE-HS).

## **HİPOKAMPAL SKLEROZLA İLİŞKİLİ MESİAL**

### **TEMPORAL LOB EPİLEPSİSİ**

#### **(MTLE-HS)**

Hipokampal sklerozun, TLE'nin yıllardır en önemli patolojik komponenti olduğu bilinmektedir. Biriken veriler HS'la ilişkili TLE'nin farklı bir sendrom şeklinde seyrettiğini göstermektedir (23).

Cerrahi serilerde ilaca dirençli epilepsisi olan hastaların %70'inde HS olduğu görülmüştür. Bu da ilaca dirençli temporal lob epilepsilerinin çoğunun MTLE olduğunu düşündürmektedir (24). Bu bozukluğun temelinde hipokampüsdeki özgün nöron kaybı ve geride kalan hücrelerin sinaptik reorganizasyonunun rolü olduğu düşünülmektedir (22,25,26).

**Klinik nöbet özellikleri:** Nöbetlerin başlangıcı genellikle ilk on yılın sonuna doğrudur ve başlangıçta antiepileptik tedaviye iyi yanıt verir. Hastalar ilk birkaç yılı iyi geçirmelerine rağmen ergenlik veya erken erişkin dönemde medikal tedaviye dirençli hale gelirler (27). Bu hastalar içinde medikal tedaviye dirençli nöbetlerin büyük çoğunluğunda komplike febril nöbet veya diğer tetikleyici faktörlerin mevcudiyeti söz konusudur (27). Mesial temporal lob nöbetlerinde (MTLN) auralar oldukça sık olup %90'dan fazlasında görülür. Auralar kompleks

parsiyel nöbetin ilk bulgusu olarak veya izole basit parsiyel nöbetler şeklinde oluşur. Epigastriumda sıklıkla yükselme hissinin eşlik ettiği visseral duyular en sık görülen aura tipini oluşturur. Bu tip nöbetlerin diğer bir özelliği genellikle bilinç kaybının olmasıdır. Ayrıca donma kalma ‘motor arrest’, dalma ve pupiller dilatasyon ile nöbetler başlayabilir. Nöbet bu aşamada kalabilir (temporal lob absans) ya da MTLN’inin belirgin bir kısmını oluşturan otomatizimler gelişebilir. En sık izlenen otomatizimler oroalimenter otomatizimlerdir. Bunlar MTLN’lere özgü olmamakla birlikte oldukça karakteristiktir ve dudak şapırdatma, çiğneme, yalanma, yutkunma ve dış gıcırdatma hareketlerini içerir (1,13).

## HİPOKAMPUSUN YAPISI

Hipokampus temporal lobun iç kısmında yer alır ve biri diğerinin içine girmiş iki kortikal laminadan oluşur. Bunlar cornu ammonis ve gyrus dentatusdur (22).

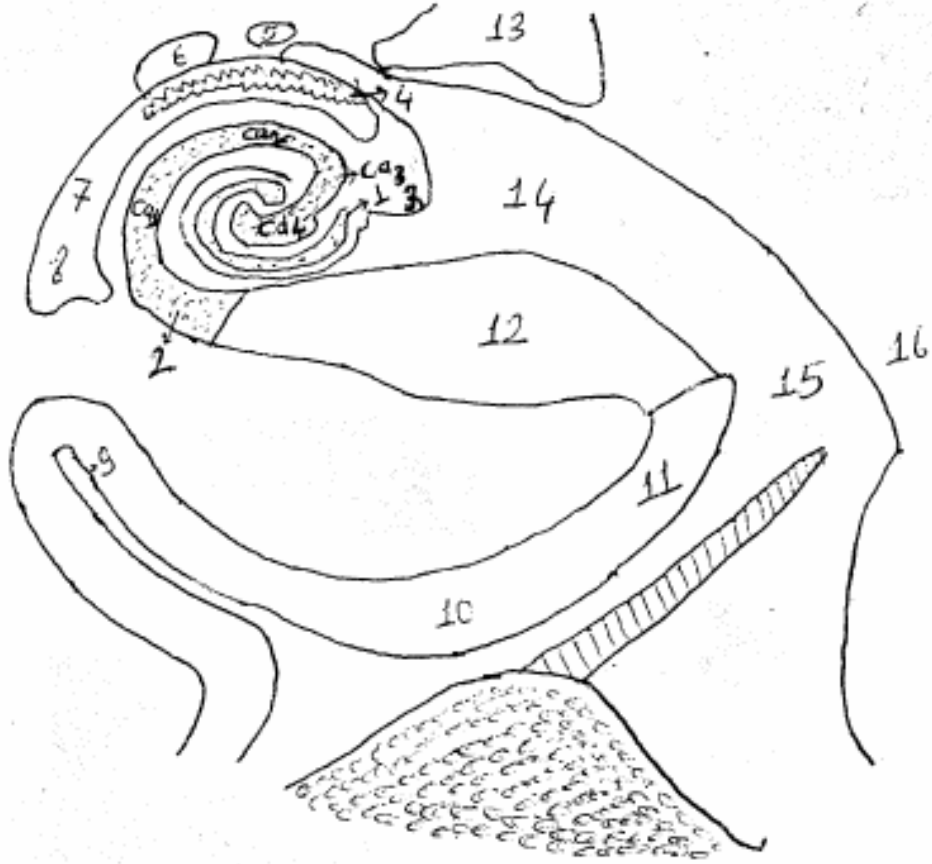
**Cornu ammonis (CA)** : Subiculum ile parahipokampal gyrusu birleştiren bir transisyonel kortektir. Pramidal nöronların farklı görüntülerine uygun olarak cornu ammonis 4 bölüme ayrılabilir. Subiculuma birleşik olan CA1, ventriküler kavite ile temasta olanlar CA2 ve CA3, gyrus dentatus ile kapalı olarak temasta olan CA4’dür.

**Gyrus dentatus:** Temelde küçük yuvarlak hücreleri içeren, dorsal olarak konkav ve ufak bir laminadır. Cornu ammonis, gyrus dentatus ve subiculum, limbik sistemin bir parçası olan hipokampal formasyonun fonksiyonel bir ünitesini oluşturmak üzere birleşmişlerdir (28).

### Hipokampal sklerozda klasik patolojik bulgular:

- 1) **Nöron kaybı:** Sırasıyla CA1, CA4 ve CA3 deki nöronlarda %50’den fazla hücre kaybı olurken, CA2 ve dentat granüler bölgenin göreceli korunması.
- 2) **Gliosiz:** Fibröz astrositlerin nöron kaybı olan alanlarda yayılması ve sodyum kanallarının yoğunlaşarak nöron benzeri aksiyon potansiyeli oluşturması.
- 3) **Reorganizasyon:** Yosunsu hücrelerin dejenerasyonu iç moleküler tabakayı serbestleştirir ve granüler hücrelerden gelişen kollaterallerce işgal edilir. Bu duruma ‘sprouting filizlenme’ adı verilir.
- 4) **Dentate (granüle hücre) dispersiyonu:** Olguların %50’sinde genişlemiş granüler hücreler, bilaminer tabakalanma ve yaygın granüler hücre sınırı şeklinde ek bulgular görülebilir (23).

Şekil 1 : Hipokampusun yapısı



- |                                      |                                       |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 1-Gyrus dentatus                     | 9-Kolleteral sulkus                   |
| 2-Cornu ammonis                      | 10-Parahipokampal gyrus               |
| 3-Fimbria                            | 11-Entorhinal area                    |
| 4-Fissura chroidea                   | 12-Subiculum                          |
| 5-Stria terminalis                   | 13-Lateral geniculate body            |
| 6-Caudatus nukleus'un kuyruk kısmı   | 14-Transfer fissura'nın lateral kısmı |
| 7-Lateral ventrikülün temporal hornu | 15-Ambient cisterna                   |
| 8-Kolleteral eminense                | 16-Crus serebri                       |

## **EPİLEPSİDE TEDAVİ**

Epilepsi hastalarında başlıca iki tedavi yöntemi olup; bunlar:

- 1) ilaç tedavisi
- 2) cerrahi tedavidir.

Epilepsi tedavisinde oldukça fazla miktarda ilaç kullanılmaktadır. Her geçen gün yeni yeni ilaçlar tedavi programına katılmakta olup; bunlardan biri olan KBZ, etkisini voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek, depolarize nöronlarda aksiyon potansiyellerinin yüksek frekanslı ateşlenmesini engelleyerek gösterir. Başlıca yan etkileri; ataksi, nistagmus, baş dönmesi, diplopi, görme bulanıklığı, baş ağrısı, paresteziler, tremor, aşırı duyarlılık reaksiyonları (ürtiker, Stevens Johnson Sendromu), lökopeni, aplastik anemi, trombostopeni ve eozinofiliye yol açabilir. Bradikardi, dal blokları ve Adams Stokes sendromu gibi kardiyovasküler yan etkiler seyrek görülür. Hipotansiyon ve senkop ataklarına sebep olabilir (13,29).

Epilepsili hastaların yaklaşık olarak %20-30'u antikonvülzan ilaçlara yanıt vermez. İlaç tedavisi nöbet kontrolünü sağlamada başarısız olduğu zaman uygun bir şekilde seçilmiş hastalarda cerrahi ile nöbet kontrolü sağlanabilir (13).

## **OTONOM SİNİR SİSTEMİ**

Otonom sinir sistemi, salgı bezlerinin, dolaşım sisteminin, iç organların işlevlerini ve bu gibi bilinç dışı işlevleri yöneten bir sistemdir. Otonomik aktivitenin santral kontrolünde frontal korteks, limbik sistem (hipokampus, amigdala ve olfaktor korteks) ve hipotalamus yer almaktadır. Frontal korteks mesane ve barsak fonksiyonlarının kontrolünde rol oynarken limbik sistem duygusal ve dürtüsel davranışlardan sorumludur. Hipotalamus ise duygusal davranışlar, beden ısısı, beslenme ve salgı fonksiyonlarından sorumludur (1,13).

Otonom sinir sistemi, etkileri çoğu kez birbirine zıt olan, istemsiz kontrol altında çalışan, sempatik ve parasempatik sistem olarak adlandırılan iki kısımdan oluşmaktadır (1,13,30).

Parasempatik lifler 3, 7, 9 ve 10'uncu kranyal sinirlerden ve 2, 3 ve 4'üncü sakral sinirlerden çıkarlar. Kranyal lifler gözde iris ve silier kasları, göz yaşı ve tükürük bezlerini, farinks, özefagus, gastrointestinal traktus düz kaslarını ve bezlerini, kalb, karaciğer ve safra kesesini inerve eder. Sakral lifler ise kolonun distal kısmı ve rektumu, mesane ve cinsel organları inerve ederler. Parasempatik lifler asetilkolin aracılığı ile fonksiyon gösterirler ve pupil konstriksiyonu, salgı bezinden salgı salınması, kalp hızında yavaşlama, barsak hareketlerinde artma ve sfinkterde gevşemeyi sağlarlar.

Sempatik lifler omuriliğin birinci torakal segmentinden ikinci lomber segmentine kadar omurilikten çıkarlar. Salgı bezlerini, damarlar ve barsakların düz kaslarını, ekstremiteler, kalp, bronşlar, mesane ve gözü inerve ederler. Ter bezlerini inerve eden lifler asetilkolin aracılığı ile etki ederken (kolinerjik), diğer tüm sempatik lifler katekolaminleri kullanırlar (alfa ve beta adrenerjik) (1,13). Pupil dilatasyonu, piloereksiyon, sindirim yollarında hareketi azaltma, mesane ve barsak sfinkterlerinde kontraksiyon, yüzeysel kan damarlarında konstriksiyona neden olur. Ayrıca beta adrenerjik etki ile bronşiyal düz kaslarda gevşeme ve kalp atım hızında artışa yol açarlar.

**Tablo III :** Sempatik ve parasempatik sistemin işlevleri.

<b>ORGAN</b>	<b>PARASEMPATİK</b>	<b>SEMPATİK</b>
<b>Göz</b>	<b>Akomodasyon</b>	
<b>Pupilla</b>	<b>Pupil konstriksiyonu</b>	<b>Pupil dilatasyonu</b>
<b>Tükrük bezi</b>	<b>Sekresyon</b>	
<b>Kalp</b>	<b>Kontraktilite azalması</b>	<b>Kontraktilite artışı</b>
	<b>Atım yavaşlaması</b>	<b>Atım hızlanması</b>
	<b>Koroner akımda azalma</b>	<b>Koroner akımda artma</b>
<b>Mide, barsak, rektum, kolon</b>	<b>Artmış peristaltizm</b>	<b>Azalmış peristaltizm</b>
	<b>Sekresyon</b>	<b>Sekresyon azalması</b>
	<b>Anal tonüste inhibisyon</b>	<b>Vazokonstriksiyon</b>
	<b>Defekasyon</b>	<b>Sifinkterde kontraksiyon</b>
<b>Genital organlar</b>		
<b>Erkek</b>	<b>Vasodilatasyon ve ereksiyon</b>	<b>Ejekülasyon</b>
<b>Kadın</b>	<b>Vasodilatasyon</b>	<b>Uterus kontraksiyonu</b>
<b>Ekstremiteler</b>		<b>Vasokonstriksiyon</b>
		<b>Piloereksiyon</b>
		<b>Terleme</b>
<b>Akciğer</b>		<b>Bronş dilatasyonu</b>
<b>Adrenal bez</b>		<b>Sekresyon</b>
<b>Safra kesesi</b>	<b>Eksitasyon</b>	<b>İnhibisyon</b>
<b>Mesane</b>	<b>Mesane kontraksiyonu</b>	<b>Mesane tonüsünde inhibisyon</b>
	<b>İnternal sifinkter inhibisyon</b>	<b>Sfinkter kontraksiyonu</b>
	<b>İşeme</b>	

## SANTRAL OTONOMİK ALAN

Santral otonomik alan, beynin internal düzenleyici sisteminin bütünleyici bir komponenti olup, temel yaşam ve adaptasyon için viseromotor, nöroendokrin ve kompleks motor düzenleyici kontrol mekanizmalarını içerir. Bu alan preganglionik sempatik ve parasempatik girişleri kontrol eden, beyin sapı, diensefalon ve telensefalon arasındaki bağlantılardan oluşur (31).

Santral otonomik alan amigdala, anterior insula, anterior cingulat korteksi içeren kortikal limbik alanlar ve posterior orbitofrontal korteksi içerisine almaktadır. Bu alanlar doğrudan hipotalamus, periaquaduktal gri madde, ponsdaki parabrachial bölge, solitary tract nükleusu ve ventrolateral medullayı içeren santral otonomik alanların subkortikal bölgeleri ile bağlantılıdır (10,31 )

### **Santral otonomik alanı oluşturan komponentler aşağıda sıralanmıştır:**

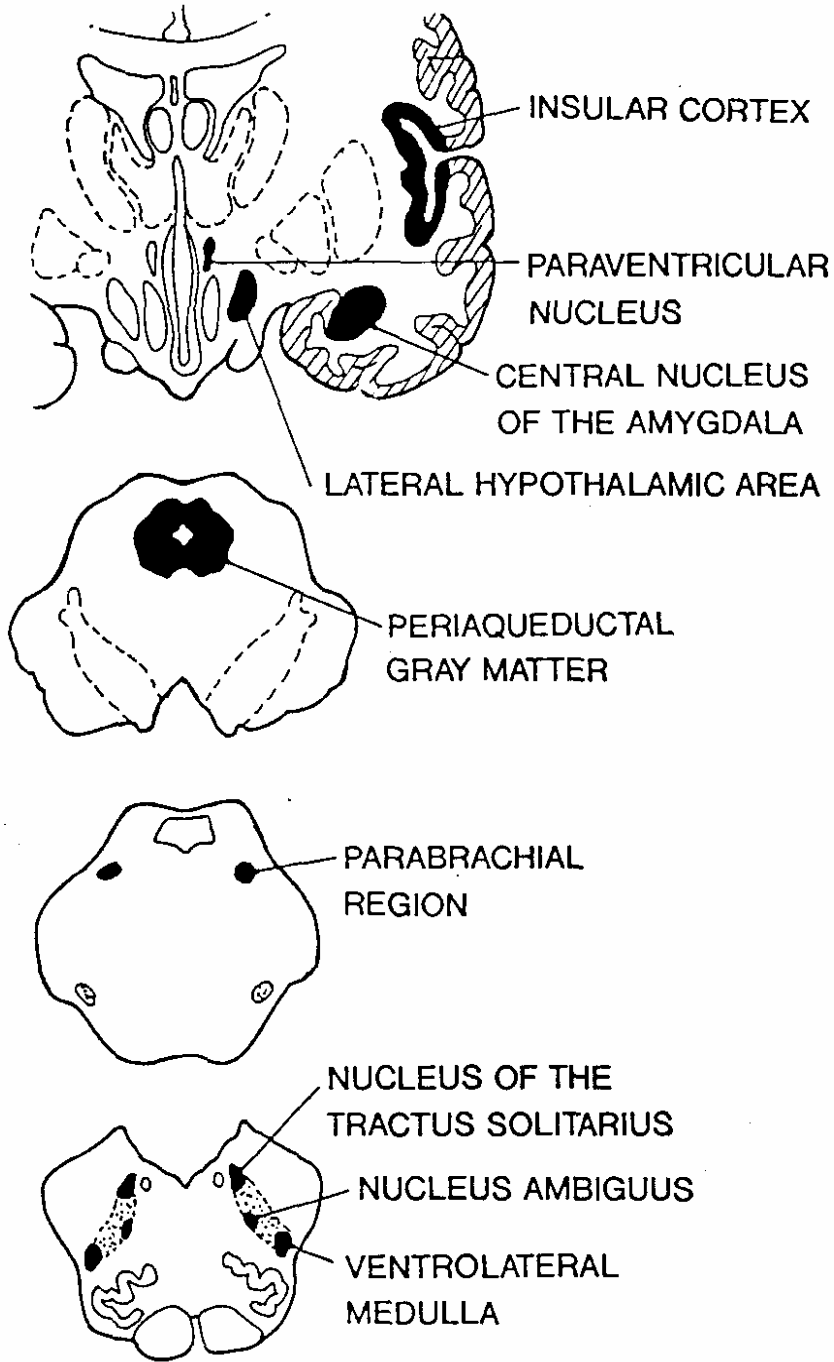
- İnsular ve medial prefrontal korteks,
- Orta beyinde periaquaduktal gri madde,
- Hipotalamus,
- Amigdalanın santral nükleusu ve stria terminalisin bed nücleusu,
- Ponsdaki parabrachial ‘ Kölliker Fuse’ bölgesi,
- Nükleus traktus solitarius ve
- Medullar intermediate retiküler bölge, özellikle ventrolateral medulladır.

### **Santral otonomik alanın fonksiyonel karakteristikleri :**

- Otonomik ve respiratuar motor nöronların tonik eksitasyonu,
- Spinal preganglionik ünitlerin koordinasyonu,
- Kardiyovasküler ve diğer otonomik cevapların refleks düzenlenmesi,
- Hemostaz, emosyonel değişiklik ve stres yanıtının oluşmasında otonomik, nöroendokrin ve davranışsal cevapların oluşturulmasını sağlar.



**Şekil 2 :** Santral otonomik ağın en önemli alanları ve onların beyindeki lokalizasyonları



# OTONOMİK VE KARDİYOVASKÜLER FONKSİYONLAR ÜZERİNDE NÖBETLERİN ETKİLERİ

Parsiyel ve jeneralize epilepsiler iktal, postiktal ve interiktal periyot süresince otonomik fonksiyonları değiştirirler. Otonomik fonksiyonlardaki değişim kendisini sempatik, parasempatik ve adrenal medullar sistemin etkilenmesi şeklinde gösterebilir (10). Otonomik değişiklikler basit parsiyel nöbetlerin en yaygın semptomudur ancak tanınmayabilir. Nöbetler tipik bir şekilde kalp hızı ve kan basıncını artırarak, sempatik sinir sistemini aktive ederler. Bununla birlikte parsiyel bir nöbet süresince parasempatik aktivasyon ya da sempatik inhibisyon da oluşabilir (10). Nöbetlerin OSS'ni etkilemesi sonucu kalp hızı ve ritminde değişiklikler, kan basıncı, solunum ritmi ve paterni, pupiller büyüklük, vasomotor ve sudamotor aktivite, gastrointestinal motilite, sfinkter tonusu ve glandüler sekresyonlarda değişiklikler ortaya çıkmaktadır. İnsanlarda ve hayvanlarda limbik, hipotalamik ve beyin sapı alanlarının elektriksel stimülasyonu benzer otonomik değişiklikler oluşturmaktadır (4). Özellikle amigdalanın stimülasyonunun kardiyovasküler otonomik düzenleyici sistemde değişikliklere neden olduğu bilinmektedir (7). Böylelikle nöbetlerin otonomik etkilerinin limbik alanlardan hipotalamik alanlara geçen stimülatör etkiden oluşması olasıdır (4). Sonuçta kortikal limbik yapılara yayılan ya da bu alanlardan gelişen spontan nöbetler otonomik fonksiyonları değiştirebilirler (10). Nöbetlerin etkileri sonucunda oluşan otonomik değişiklikler:

**Kardiyovasküler değişiklikler:** Sinüzal taşikardi, bradikardi, EKG değişiklikleri, ST depresyonu, T dalgasının inversiyonu, total AV blok, atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, ventriküler prematür depolarizasyon ve dal blokları olabilir.

**Respiratuar değişiklikler:** Apne, takipne, hipopne, stridor, respiratuar sekresyonlarda değişiklik ve sonuçta nörojenik pulmoner ödem oluşabilir.

**Gastrointestinal değişiklikler:** Abdominal bölgeye lokalize visseral auralar, iktal kusmalar görülebilir.

Ayrıca, flashing, solukluk, terleme ve piloereksiyon gibi kütanöz belirtiler, pupil değişiklikleri, seksüel hisler, orgazm hissi ve iktal üriner inkontinans gelişebilir. Postiktal otonomik değişiklikler nöbetlerin en tehlikeli etkileri arasındadır. Nörolojik fonksiyonlar nöbet sonrası depresedir. Nöbetler inhibitör motor, emosyonel ya da otonomik fonksiyon alanlarından geliştiği zaman bu sistemlerin postiktal hiperaktivitesi oluşabilir (10). İnteriktal

dönemde ise epileptojenik deşarjlarla, minimal elektrografik nöbet aktivitesinin varlığında bile OSS'nin aktivitesi değişebilmektedir (32).

## **OTONOMİK FONKSİYONLAR ÜZERİNDE İLAÇ TEDAVİSİNİN ETKİLERİ**

Antiepileptik ilaçlar otonomik fonksiyonları değiştirebilirler (10). Epilepsinin kendisine ek olarak antiepileptik ilaçların da özellikle karbamazepinin, kardiyovasküler sistemin otonomik kontrolünü değiştirebildiği ileri sürülmüştür. Ancak otonomik fonksiyonlar üzerinde antiepileptik ilaçların etkilerinden epilepsinin kendi başına olan etkisini ayırt etmek güçtür (7). Antikolinergik özelliklere sahip karbamazepin ve fenitoin gibi bazı antiepileptiklerin aşırı dozları fatal kardiyak aritmilere neden olabilir. Topiramamat ve zonisamid vücut ısısını tehlikeli seviyelere yükselterek, hipohidrozise sebep olabilir (10). Karbamazepinin ani kesilmesi uykuda sempatik aktiviteyi artırabilir (10).

## **EPİLEPSİDE ANİ BEKLENMEDİK ÖLÜM (EABÖ) VE OTONOMİK DİSFONKSİYON**

Epilepsili hastalarda ölüm nedenlerini, epilepsi dışında başka belirlenmiş bir hastalık, status epileptikus, intihar girişimi, bir nöbet sonrası tesadüfen oluşan ölümler ve ani, beklenmedik ölümler oluşturmaktadır. Ani, beklenmedik ölüm fenomeni, epilepsi dışında başka bir nedenin gösterilemediği ölümleri ifade etmektedir (33,34). Epilepsili kişilerdeki ani, beklenmedik ölümler epilepsideki ölümlerin %10'dan daha fazlasını oluşturmakta olup yıllık insidansının en azından 1/500 ile 1/1000 arasında olduğuna inanılmaktadır (33,35).

EABÖ'de rol oynadığı varsayılan mekanizmalar, nöbet deşarjları ile uyarılan, otonom sinir sistemi yolu ile aktive olan kardiyak aritmi, solunum aresti, nörojenik pulmoner ödem ve asfiksidir (32,35). Ayrıca yapılan çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, genç yaş, erkek cinsiyet, nöbet sıklığı, kronik epilepsi, semptomatik epilepsi, strüktürel beyin lezyonu, posttravmatik epilepsi, erken başlangıçlı epilepsi, mental retardasyon, stresli yaşam, belirli antiepileptik ilaçlar, politerapi, antiepileptik ilaç tedavisine zayıf uyum, psikotropik

ilaç kullanımı, alkol ve uyku gibi çeşitli faktörlerin de EABÖ'ün mekanizmasında rol oynadığına inanılmaktadır (33,35).

## **KARDİYOVASKÜLER OTONOMİK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Otonomik fonksiyonların test edilmesi klinik nörofizyolojinin önemli bir sahasıdır. Otonomik fonksiyonları ölçen pek çok test vardır. Bu testler kan basıncı kontrolü, kalp atım hızındaki değişiklikler, terleme, deri ısısı, barsak ve pupilla fonksiyonlarının incelenmesini kapsar ( 1,13,36).

### **Otonomik fonksiyon testleri:**

- 1- Kardiyak ve vasküler otonomik regülasyon testleri
- 2- Termoregülatuar fonksiyon testleri
- 3- Diğer grup testler
  - Ekzokrin fonksiyon ve pupiller regülasyon testleri
  - Gastrointestinal sistem otonomik regülasyon testleri
  - Genitoüriner sistem otonomik regülasyon testleri

Kardiyovasküler otonom sistemi değerlendirmek için birçok test tanımlanmıştır. Bu testler kalp hızı değişkenliğini, baroreseptör fonksiyonları ve postural değişkenliği, soğuk pressör ve egzersize karşı kardiyovasküler yanıtları ölçerler.

## **KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ**

**Kalp Hızı Değişkenliğinin Tanımı :** Kalp atışlarında hem ardı sıra atımlar (RR) arasındaki intervalde hem de ardı sıra anlık kalp hızında osilasyonlar vardır. Kalp hızı değişkenliği bu iki osilasyonu tanımlamaktadır. Böylece hem RR interval değişkenliğine hem de anlık kalp hızındaki değişime **kalp hızı değişkenliği** (KHD) denir. Vagal sinir fonksiyonları insanlarda doğrudan ölçülemez. Böylece KHD'nin değerlendirilmesi kardiyak vagal fonksiyonların en yaygın olarak kullanılan indirekt ölçüm yöntemidir (37). Normal

günlük aktiviteler sırasında vurudan vuruya değişim (RR interval uzunluğunda değişiklik) oluşur. Bu değişim humoral mekanizmalar ve kardiyak pace maker dokunun intrinsik ritmiyle olduğu kadar kısmen de sempatik innervasyonun hızlandırıcı etkisi ve parasempatik innervasyonun yavaşlatıcı etkisi arasındaki denge ile belirlenir. Kişiler supin pozisyonunda olduklarında yalnızca minimal sempatik aktivite ile birlikte parasempatik aktivite baskındır (38)

**Respirasyonla kalp hızı değişkenliği (Sinüs aritmisi) :** Respirasyona bağlı KHD sinüs aritmisi olarak bilinir. Derin solunumla KHD kardiyak vagal sinir fonksiyonlarının en yaygın ve en basit ölçümünü sağlayan bir testtir. İlk kez 1975’de kantitatif olarak gösterilmiştir (37). Normalde kalp hızı inspiyumla artar, expiryumla azalır. Değişim primer olarak vagus tarafından idare edilir (37). Heyecan durumlarında, vagusun kesilmesi ya da dondurulması ile ve parasempatik blokaj ile sinüs aritmisi kaldırılır. Sinüs aritmisi yaşla azalır, yavaş solunum hızlarında artar, hiperventilasyon ve hipokapni ile azalır. Kardiyak bozukluk, pulmoner hastalık ve merkezi sinir sistemi depresyonunda azalır (38 ).

## **STANDART SİTUMULUSA CEVAPTA KALP HIZI DEğİŞKENLİğİ** **( Kardiyovasküler refleks testler)**

**1- Derin solunumla kalp hızı değişkenliği:** Derin solunum süresince RR intervalleri sinüzoidal bir biçimde değişir. Bu değişimde RR intervalleri inspiyasyon süresince uzar ekspirasyon süresince kısalır. Bu varyasyon dakikada altıncı solunumda en belirgin olup başlıca parasempatik kardiyak sinirler tarafından belirlenir. Yaşla cevap azalır (38). İstirahat ve derin solunumla azalmış KHD parasempatik vagal fonksiyonların deprese olduğunu gösterir (39,40).

**2- Valsalva manevrası ve valsalva oranı:** Sempatik adrenerjik kardiyovasküler fonksiyonun bütünlüğünü test etmek için kullanılır. Hasta sırt üstü ya da baş 30 derece kalkmış pozisyonda yatarken bir sifingomanometreye bağlı bir ağızlıktan 40mmHg rezistansa karşı 15-20 saniye üfler. Sonra gevşek bir şekilde yatar. Manevra esnasında intratorasik ve intraabdominal basınç artar ve hemodinamik ve kardiyak fonksiyonlar değişir. Valsalva cevabı komplekstir. Kalp hızındaki değişiklikler başlıca parasempatik sinirlerle oluşturulur (37,38).

**3- Ayağa kalkmaya hemodinamik yanıt ve kalp hızı cevabı:** İnsanda ayağa kalkma durumunda 600 – 900 ml kan santral sirkülasyondan kapasitans damarlara hızla geçer. Kapiller hidrostatik basıncın artmasına bağlı olarak kapiller sıvı progresif olarak ekstravasküler boşluğa geçer. Böylece plazma volümü %10 azalır. Bu durum venöz dönüş, kardiyak çıkış ve kan basıncında düşmeye yol açar. Bu düşme baroreseptörleri aktive eder. Periferik sempatik aktivasyona bağlı periferik vasküler direnç artar; vagal çekilme ve sempatik aktivasyona bağlı olarak kalp hızı artar. Net etki kalp hızında artma ve kan basıncının ayağa kalkma öncesi değerlere yakın düzeyde tutulmasıdır (37).

**4- ‘Tilt table’ testine hemodinamik yanıt:** Altmış derecelik pasif ‘tilt’ i takiben 5 dakika boyunca kan basıncı ve kalp hızı ölçülür. Cevaplar otonomik kardiyovasküler reflekslerin bütünlüğünü gösterir.

**5- Soğuk pressör testi:** Hastanın eli +4 derecedeki suya 60 sn süre ile daldırılır ve bu durumda kan basıncı yükselir. Refleksin afferenti somatik, efferenti sempatiktir. Eski bir test olup normal kişilerin bazılarında da kan basıncı yükselmediğinden dolayı sensitivitesi azdır.

**6- İzometrik egzersiz:** Hasta el dinamometresini maksimal gücünün %30’ u düzeyinde 4 dk boyunca sıkar. Kan basıncı ve kalp hızının yükselmesi gerekir. Parasempatik aktivite azalır, sempatik aktivite artar.

## **KLİNİK ELEKTROFİZYOLOJİ LABORATUVARINDA KALP HIZI DEĞİŞİKLİĞİNİN İNCELENMESİ**

Klinik elektrofizyoloji laboratuvarında standart EMG cihazı kullanılarak güvenilir bir şekilde kalp hızı değişim incelemesi yapılabilir. Uygulaması kolay ve çabuk olan bu test için sinyal tetiklemeli süpürme ve ‘delay line’ kullanılması ve traselerin süperempoze edilmesi yeterlidir. RR interval değişim kayıtları için EMG cihazı sensitivite 0.2 mV/ divizyon, frekanslar 20-50 Hz, süpürme hızı 0.2 sn / divizyon olacak şekilde ayarlanır. Aktif ve referans elektrotlar her iki elin dorsal yüzüne konur. Trigger mode ve uygun süpürme hızı kullanılarak iki QRS dalgası simültan olarak ekran üzerinde görünür. Gözlenen birinci potansiyel kompleksi tetikleyici potansiyel olarak alınır ve ikinci potansiyelin ortaya çıkışındaki varyasyon RR interval değişkenliğini temsil eder. Yirmi dalga kaydedilir ve süperempoze edilir. RR interval değişkenliği % olarak  $RRIV (\%) = a / b \times 100$  formülü ile hesaplanır (a en

yakın ve en uzak R dalgaları arasındaki mesafe, b en yakın ve en uzak R dalgalarının orta noktası ile trigger dalgası arasındaki mesafe). Bu yöntem vagal tonusu değiştirdiği bilinen diğer manevralar ( 'tilt', ayağa kalkma, hiperventilasyon, valsalva manevrası gibi ) sırasında da KHD`ni değerlendirmede kullanılabilir (40).

## KALP HIZI DEğIşKENLİğİ ÖLÇÜMLERİ

**A) Zaman tabanlı yöntemler:** Bu yöntemle kalp hızı veya ardışık normal kompleksler arasındaki interval tayin edilir. Sürekli EKG kaydıyla her bir QRS kompleksi bulunur ve sinüs nodu depolarizasyonundan kaynaklanan QRS kompleksleri arasındaki tüm intervaller (R-Rintervaller) tayin edilir. Basit zaman ölçümlü değişkenler şunlardır (37).

- Ortalama R-R interval
- Ortalama kalp hızı
- En uzun ve en kısa R-R interval arasındaki fark
- Gece ve gündüz arası kalp hızı farkı

Diğer zaman tabanlı ölçümler ise daha önce de anlatıldığı gibi, respirasyona bağlı KHD, 'tilt'e bağlı KHD ve valsalvaya bağlı KHD sayılabilir. Kompleks zaman tabanlı KHD ölçümleri iki yöntemle yapılır. Bunlar istatistiksel yöntemler ve geometrik yöntemlerdir. İstatistiksel yöntemle elde edilen değişkenler şunlardır :

- SDNN ( RR intervallerinin standart deviasyonunun ortalaması)
- SDANN (Ortalama RR intervallerin standart deviasyonu)
- RMSSD (Ardısıra RR intervallerinin karelerinin toplamının ortalamasının karekökü )
- CV ( Ortalama RR interval varyasyon katsayısı)

Geometrik yöntemler ise RR interval serileri geometrik patern olarak gösterilebilir. Örneğin, RR interval sürelerinin örnek yoğunluk dağılımı, komşu RR interval farklarının örnek yoğunluk dağılımı gibi(37).

**B) Kalp hızındaki dalgalanmaların spektral analizi:** Kalp hızında respiratuar siklusla ilgili flüktüasyonlar vardır. Power spectral dansite (PSD) denilen analizde 'power 'in

spektrumu yapılıncı kalp hızında 3 ayrı frekansta flüktüasyonlar saptanır. PSD parametrik ve nonparametik olmak üzere iki şekilde hesaplanır (41).

### **Spektral komponentler:**

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

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

Spektral komponentlerden HF respiratuar sinüs aritmiyi yansıtır ve başlıca parasempatik aktivite ile ilişkilidir. LF'nin yorumu biraz daha tartışmalıdır. Sempatik modülasyonun belirleyicisi olduğu düşünülmüştür. Bazı yazarlar hem sempatik hem de vagal etkilere ait bir parametre olduğunu iddia etmiştir. LF/HF oranı sempatovagal denge ya da sempatik modülasyonu yansıtmaktadır (41,42).

## **KAN BASINCI REGÜLASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Kalp hızı değişikliğini değerlendirmek için farklı metodlar tanımlanmıştır (38,43). Bunların genellikle kalbin vagal parasempatik kontrolünü yeterli bir şekilde yansıttığı düşünölmekle beraber sempatik fonksiyonların değerlendirilmesi için bu metodlar sınırlıdır. Böylece klinik bir nörofizyoloji laboratuarında otonomik refleks fonksiyonların değerlendirilmesi ortostatik bir test içerir. Ayakta pozisyonda stabil bir kan basıncı periferik vazokonstrüksiyon aracılığı ile sempatik olarak oluşturulur. Ortostatik değişiklik süresince kan basıncı ölçümleri, üst ekstremiteden manuel ya da otomatik olarak sfingomanometre ile ölçülebilir ya da devamlı perfüzyon kontrollü volüm ölçümleri ile Penaz tekniği, Finapres ya da Portapres teknikleri ile ölçülebilir. Ortostatik provakasyon pasif olabilir (ör; tilt table üzerinde olduğu gibi) ya da aktif olabilir (supin pozisyonundan kişinin ayağa kalkması). Değerlendirme için sıklıkla bazal kan basıncı farklılığı kullanılmaktadır. Çünkü bu farklılıklar istirahat kan basıncı değerlerinin geniş bir oranı üzerinde bazal değerlerden bağımsızdır ve böylece absölü, gerçek değerlerden daha az kişiler arası varyasyon gösterir.



Standart otonomik fonksiyon testleri için genel olarak kabul edilmiş normal değerler yoktur. Kan basıncını ölçen teknik ve kullanılan protokoldeki farklılıklardan dolayı her laboratuvar kendi normal verilerini elde etmelidir. Bununla birlikte ortostatik hipotansiyon terimi ayağa kalkıldıktan 3 dakika sonra sistolik ya da diastolik kan basıncının 20 mmHg ya da daha fazla azalması olarak tanımlanmıştır. Bu teknik bir terimdir, klinik semptomlardan bağımsızdır (43).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Nöroloji Kliniğinde takip edilen, 1981 ILAE sınıflamasına göre kompleks parsiyel nöbetleri olan, 1989 ILAE sınıflamasına göre semptomatik lokalizasyonla ilişkili epilepsi grubunda yer alan 60 TLE olgusu dahil edildi. Çalışma Erciyes Üniversitesi Etik Komitesi tarafından onaylandı ve katılan kişilerin aydınlatılmış onamları alındı.

### **Bu çalışmanın kapsamına alınan olgularda aranan nitelikler :**

- Onbeş yaşından büyük olması,
- Temporal lob kompleks parsiyel epilepsi tanısının olması,
- Çalışmaya katılmayı kabul etmesidir.

### **Aşağıdaki nitelikte olan olgular ise çalışma kapsamına alınmadılar:**

- Otonom sinir sistemini etkilediği bilinen, epilepsi dışında başka bir hastalığın semptom ve belirtilerinin olması, (diabetes mellitus, kronik renal yetmezlik, Guillain Barre Sendromu, multipl skleroz, siringomyeli, primer otonomik yetmezlik gibi)
- Antiepileptik dışında başka ilaç alımının olması,
- Alkol kullanım öyküsünün olması,
- Kadın olguların, gebelik ve laktasyon döneminde olması,

- Kraniyal magnetik rezonans görüntüleme (MRG) hipokampal skleroz dışında lezyon olması.

Çalışmaya alınan tüm olguların anamnezleri alındıktan sonra, fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Olguların anamnez ve klinik bulguları göz önüne alınarak nöbet tipi belirlendi. Nöbet tipine uygun olarak verilen antiepileptik ilacın yeterli dozda ve düzenli kullanımına rağmen ayda en az bir kez nöbeti tekrarlayan olgular dirençli TLE grubunda kabul edilirken, antiepileptik ilaç tedavisinin başlanmasından itibaren nöbetsiz olanlar veya yılda en fazla iki nöbeti olanlar nöbetleri iyi kontrol altında olan TLE olarak kabul edildi. Çalışma kapsamına giren tüm olguların tam kan sayımları ve biyokimya testleri yapıldı. Kardiyovasküler otonomik fonksiyon testleri yapılmadan önce ilaç kan düzeyi tespit edilerek, 10-20 sistemine göre rutin interiktal EEG'leri çekildi. Tüm olgularda kraniyal ve hipokampal MRG tetkiki gerçekleştirildi.

**MRG:** MRG görüntüleme incelemeleri 1.5 tesla gücünde bir sigma ünitesinde yapılmıştır. Gradient eko sekansında, 3 boyutlu görüntüleme teknikleri ile T1 ve T2 ağırlıklı kesitler hipokampus uzun eksenine dik (oblik koronal) ve hipokampus uzun eksenine paralel (oblik aksiyel) olarak elde edilmiştir. Bütün olgularda aşağıdaki protokole göre çekim yapıldı.

- 1- T1 aksiyel görüntüler; 5mm kalınlıkta ve 0.5mm aralıklı kesitler,
- 2- T2 aksiyel görüntüler; 5mm kalınlıkta ve 0.5mm aralıklı kesitler,
- 3- T1 koronal görüntüler; 3mm kalınlıkta ve 0.3mm aralıklı kesitler,
- 4- T2 koronal görüntüler; 3mm kalınlıkta ve 0.3mm aralıklı kesitler ve
- 5- IR- TSE FLAIR yöntem ile alınan görüntüler; 6mm kalınlıkta ve 1.2mm aralıklı kesitler şeklinde alındı.

Olguların interiktal dönemde OKVF'larını değerlendirmek için, kardiyovasküler otonomik fonksiyon testlerinden KHD ve postural kan basıncı değişikliği çalışması yapıldı. Kardiyovasküler otonom fonksiyon testleri standart koşullar altında gerçekleştirildi. Bütün ölçümler 9-16 saatleri arasında, sessiz bir odada ve 20C°-23C° de yapıldı. Bütün olgulara testlerin yapılmasından önceki üç saat içerisinde kahve, nikotin almamaları, yemek yememeleri, test öncesinde mesanenin boşaltılması ve testlerin yapılmasından önceki 12-14 saatlik süreçte alkol alımından kaçınılması söylendi. Ayrıca yapılan testler arasındaki süre,

kalp hızı ve kan basıncı normal seviyeye döndükten sonra diğer teste geçilmesi şeklinde standardize edildi (4,36,38,44).

**Kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi:** Nörofizyoloji laboratuvarında, Medelec Synergy marka iki kanallı EMG cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Teste başlamadan önce olgular 20 dakika istirahat ettirildi. RR interval değişim kayıtları için EMG cihazı, sensitivite 0.2mV/divizyon, frekanslar 20 ve 50 Hz, süpürme hızı 0.2 sn/divizyon olacak şekilde ayarlandı. Hasta oturur pozisyonda iken normal solunum esnasında aktif elektrod kalbin apeksi üzerine ve referans elektrod ise klavikula üzerine yerleştirilerek kayıt yapıldı. Trigger mode ve uygun süpürme hızı kullanılarak iki QRS dalgası eş zamanlı olarak ekran üzerinde görüldü. Bu şekilde beş grup halinde, 20 dalga ekran üzerine kaydedildi. İki QRS dalgasının (QRS1 ve QRS2) başlangıçları arasındaki süre ekrandan ölçülerek, 20 RR interval (RRIV) değeri 5 kez ölçüldü. Ölçülen değerlerle, zaman tabanlı yöntem kullanılarak ortalama RRIV varyasyon katsayısı (VK) aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$\text{RRIV VK} = [\text{RRIV standart deviasyon} / \text{RRIV ortalama}] \times 100 \quad (36,38).$$

Bu şekilde normal solunum sırasında ortalama RRIV VK hesaplandıktan sonra, olgulara 2 dakika süre ile derin solunum yaptırıldı. Yukarıda açıklandığı şekilde, ancak iki grup halinde, 20 dalga ekran üzerine kayıt edildi. Böylelikle 20 RRIV değeri 2 kez ölçülerek yine aynı yöntemle, yukarıdaki formül kullanılarak derin solunumla ortalama RRIV VK hesaplandı.

Bu şekilde zaman tabanlı yöntemin kullanılarak, RRIV VK'nın hesaplanması ile istirahat kalp hızı üzerinde standart deviasyonun etkisi minimuma çekilmiş olup KHD'ni etkileyebilecek ektoptik atım ve diğer artefaktların etkisi de azaltılmıştır (4,36,38).

**Postural kan basıncı değişikliğinin değerlendirilmesi:** Nörofizyoloji laboratuvarında sifingomanometre yardımıyla manuel olarak gerçekleştirildi. Yirmi dakikalık istirahat periyodu sonrasında, supin pozisyonda, sistolik ve diastolik kan basınçları mmHg olarak ölçüldü. Daha sonra olgular aktif olarak ayağa kaldırıldı ve dik pozisyonda 3 dakika bekletildikten sonra yeniden sistolik ve diastolik kan basınç değerleri ölçüldü.

Ortostatik hipotansiyon, 'American Autonomic Society' ve 'American Academy of Neurology' kriterlerine göre sistolik kan basıncının en az 20 mmHg ve diastolik kan basıncının en az 10 mmHg düşmesi olarak kabul edildi (45).

Postural kan basıncı değişikliğinin değerlendirilmesi için sistolik ve diastolik kan basınçlarının ayakta ölçülen değerleri ile supin pozisyonunda ölçülen değerleri arasındaki fark

hesaplandı. Bu farklılıklar büyük bir kan basıncı değerleri genişliğinde, istirahat kan basıncı değerlerinden bağımsızdır. Yani kan basınç farklılığı değerleri kişiler arasında gerçek, absöü kan basıncı değerlerinden daha az varyasyona sahiptir. Bu sebeple sistolik ve diastolik kan basıncı farklılık değeri, hastaların aktif ayağa kalkmaya karşı oluşan kardiyovasküler kan basıncı değışikliğini değerlendirmek için güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir (38). Sistolik kan basınç farklılığı (SKBF) ve diastolik kan basınç farklılığı (DKBF) aşğıdaki formülle hesaplanmıştır:

$$\mathbf{SKBF} = \text{Ayakta sistolik kan basıncı} - \text{Supin pozisyonda sistolik kan basıncı}$$

$$\mathbf{DKBF} = \text{Ayakta diastolik kan basıncı} - \text{Supin pozisyonda diastolik kan basıncı}$$

İstirahatte ve aktif ayağa kalkma sonrası ölçülen sistolik ve diastolik kan basınçları aynı ise;

$$\mathbf{SKBF \text{ ve } DKBF} = 0,$$

Aktif ayağa kalkma sonrası ölçülen sistolik ve diastolik kan basıncı istirahatte ölçülen değerlere göre artış gösteriyorsa ;

$$\mathbf{SKBF \text{ ve } DKBF} = \text{pozitif ( + )},$$

Aktif ayağa kalkma sonrası ölçülen sistolik ve diastolik kan basıncı istirahatte ölçülen değerlere göre azalma gösteriyorsa;

$$\mathbf{SKBF \text{ ve } DKBF} = \text{negatif ( - ) olarak bulunmuştur.}$$

Ayakta pozisyonda stabil bir kan basıncı periferik vasokonstrüksiyon aracılığı ile sempatik olarak oluşturulur (38). Böylece postural kan basıncı değışikliğinin ölçülmesi ile otonomik sempatik kardiyovasküler sistemin fonksiyonu değerlendirilmiştir.

**Kontrol Grubu:** Herhangi bir nörolojik veya dahili hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet uyumlu 20 sağlıklı kişi, kontrol grubu olarak seçildi.

**İstatistiksel Yöntem:** Bu çalışmada istatistiksel değerlendirmeler, SPSS 11.5 programı ile yapılmıştır. Yaş ortalamalarını karşılaştırmak üzere bağımsız gruplar için student t test, gruplardaki cinsiyet dağılımı için X<sup>2</sup> test kullanıldı. Hasta grupları birtakım klinik ve nöroradyolojik alt gruplara (HS'u olan ve olmayan, KBZ kullanan ve kullanmayan, nöbetleri dirençli olan ve iyi kontrollü olan, hastalık süresi 10 yıldan uzun ve 10 yıldan kısa olan, sağ HS ve sol HS'u olan) ayrılıp, sağlıklı kontrol grubu ile kovaryans analiz (ANCOVA) testleri ile karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmalar normal ve derin solunumla RRIV VK ve ayağa kalkmaya cevap olarak görülen SKBF ve DKBF için gerçekleştirildi. Bu karşılaştırmalarda, yaşın otonom fonksiyonlar üzerine etkisini ortadan kaldırmak için yaş kovaryant olarak alındı. Hasta grupları yukarıda belirtilen aynı özellikler açısından kendi aralarında yine kovaryans analiz (ANCOVA) testleri kullanılarak karşılaştırıldı. P< 0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## **BULGULAR**

Çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Nöroloji Kliniğinde, kompleks parsiyel nöbetleri olan, Temporal Lob Epilepsi tanısı ile izlenen, çalışmaya alma kriterlerine uygun olan 60 olgu dahil edildi. Olgular MRG’de hipokampal sklerozu olan ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Sklerozu olan grupta 20 hastada sol, 20 hastada da sağ HS vardı.

Çalışmaya alınan olguların klinik ve demografik özellikleri Tablo IV ve tablo V’te görülmektedir.

**Tablo IV :** Çalışmaya alınan TLE olgu grubunun klinik özellikleri

TLE olgu grubunun özellikleri	n ( % )
Hastalık süresi,	
>10 yıl	25(% 41.7)
< 10 yıl	35(%58.3)
İlaç kullanımı	
KBZ kullanan	41(% 68.3)
KBZ kullanmayan	19(%31.7)
Nöbet kontrolü	
Dirençli olan	33(% 55)
İyi kontrol altında olan	27(%45)
Hipokampal görüntüleme	
Hipokampal skleroz olan	40(%66.7)
Hipokampal skleroz olmayan	20 (%33.3)
Elektroensefalografi	
Normal	34(%56.7)
Patolojik	26(%43.3)
İlaç kullanım sayısı	
Monoterapi	23 (%38.3)
Politerapi	37(%61.7)

**Tablo V:** TLE olguları ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

	TLE grubu n = 60	Kontrol grubu n = 20
Yaş ( ortalama ±SD)	28.83 ± 9.79	27.85 ± 8.32
Cinsiyet, Kadın, n(%)	24 (%40)	8 (%40)
Cinsiyet,Erkek, n (%)	36 ( %60)	12 (%60)

TLE olgu grubunun yaş aralığı 16-57 arasında değişiyordu. TLE olgu grubu ve kontrol grubu yaş ortalaması yönünden karşılaştırıldığında  $t = 0.45$   $P > 0.005$

TLE olgu grubu ve kontrol grubu cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında  $\chi^2 = 0$

Temporal lob epilepsi ve kontrol grubunda bulunan olguların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel fark tespit edilmedi (Tablo V).



**Tablo VI:** TLE olgularının kullanmış oldukları antiepileptik ilaçların dağılımı.

Kullanılan Antiepileptik ilaç	Kullanan hasta sayısı	
	(n)	(%)
Karbamazepin	15	25
Okskarbamazepin	4	6.7
Fenitoin	3	5
Valproik asit	1	1.7
KBZ+DiğerAEİ kombinasyonu	26	43.3
KBZ' siz AEİ kombinasyonu	11	18.3

AEİ: antiepileptik ilaç,

Çalışmaya alınan bütün olguların tam kan sayımı ve kan biyokimyası değerleri, fizik ve nörolojik muayeneleri normaldi. Çalışılan ilaç kan düzeyleri ortalaması normal sınırlarda olup KBZ kan düzeyi  $8.15 \pm 2.58$  (normal referans aralığı 4-12 mg/dl), fenitoin kan düzeyi  $12.42 \pm 0.64$  (normal referans aralığı 10-20 mg/dl) ve valproik asit kan düzeyi  $62.84 \pm 8.72$  (normal referans aralığı 50-100 mg/ dl) idi. Monoterapi alan hasta sayısı 23 (%38.3) ve politerapi alanların sayısı 37 (%61.7) olarak bulundu. Hastalarımızın EEG'lerinden 34'ü (% 56.7) normal sınırlarda iken, 26'sı (%43.3) patolojik olarak bulundu.

**Tablo VII:** Epilepsili olguların ortalama ilaç kan düzeyleri

İlaç kan düzeyi	ortalama $\pm$ SD	referans aralığı
Karbamazepin	$8.15 \pm 2.58$	4-12mg/dl
Fenitoin	$12.42 \pm 0.64$	10-20mg/dl
Valproik asit	$62.84 \pm 8.72$	50-100mg/dl

Hipokampal sklerozu olan ve olmayan olgu grubu ile sağlıklı grubun istirahatte normal solunumla ölçülen ortalama RRIV VK değerleri arasında istatistiksel fark bulunmadı. Derin solunum sonrası ölçülen ortalama RRIV VK değerleri HS' u olan ve olmayan hasta gruplarında sağlıklı gruptan daha düşüktü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ) (Tablo VIII). Ancak HS' u olan ve olmayan her iki hasta grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında hem istirahatte normal solunumla hem de derin solunum sonrası ölçülen ortalama RRIV VK değerleri HS' u olan grupta daha düşüktü, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

**Tablo VIII:** HS' u olan ve olmayan olgu grupları ile kontrol grubu arasında normal solunum ve derin solunumla ölçülen RRIV VK' larının karşılaştırılması.

RRIV VK	HS olan grup n=40 (ortalama±SD)	Kontrol grubu ile karşılaştırma P*	HS olmayan grup n =20 (ortalama±SD)	Kontrol grubu ile karşılaştırma p°	Kontrol grubu n=20 (ortalama±SD)	F
Normal solunum	4.64 ± 2.45	0.188	5.77± 2.86	0.758	5.61 ± 2.42	1.75
Derin solunum	4.67 ± 2.14	<0.001	5.56 ± 3.00	<0.001	9.57 ± 4.22	19.56

p\* = HS olan grup ile sağlıklı grubun karşılaştırılması p° = HS olmayan grup ile sağlıklı grubun karşılaştırılması.

Sağ ve sol HS' u olan olguların normal solunum ile ölçülen ve derin solunum sonrası ölçülen ortalama RRIV VK değerleri kontrol grubundan daha düşüktü. Aralarındaki fark derin solunum sonrası ölçülen değerler için istatistiksel olarak anlamlıyken, istirahatte ölçülen değerler için istatistiksel olarak anlamlı değildi ( Tablo IX). Ayrıca sağ ve sol HS' u olan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, istirahatte ve derin solunum sonrası ölçülen ortalama RRIV VK değerleri sol HS' u olan grupta daha düşüktü ancak aralarında istatistiksel olarak fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo IX :** Sağ ve sol HS`u olan olgu grupları ile kontrol grubu arasında normal solunum ve derin solunumla ölçülen RRIV VK`larının karşılaştırılması.

RRIV VK	Sağ HS olan grup n= 20 (ortalama±SD)	Kontrol grubu ile karşılaştırma p*	Sol HS olan grup n =20 (ortalama±SD)	Kontrol grubu İle karşılaştırma p°	Kontrol grubu n =20 (ortalama±SD)	F
Normal solunum	5.18 ± 3.03	0.662	4.09 ± 1.60	0.065	5.61 ± 2.42	13.53
Derin solunum	5.15 ± 2.34	<0.001	4.18 ± 1.85	<0.001	9.57 ± 4.22	11.28

p\* = Sağ HS olan grup ile sağlıklı grubun karşılaştırılması p° = Sol HS olan grup ile sağlıklı grubun karşılaştırılması

Nöbetleri dirençli olan ve nöbetleri iyi kontrol altında olan TLE olgu grupları ile kontrol grubunun normal solunum ile ölçülen ortalama RRIV VK değerleri arasında istatistiksel fark bulunmadı. Derin solunum sonrası ölçülen ortalama RRIV VK değerleri, nöbetleri dirençli olan ve iyi kontrol altında olan hasta gruplarında sağlıklı gruptan daha düşük bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001) (Tablo X) . Nöbetleri dirençli olan ve iyi kontrol altında olan olgu grupları, istirahatte ve derin solunum sonrası ölçülen ortalama RRIV VK değerleri için kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı (p>0.05).

**Tablo X :** Nöbetleri dirençli ve iyi kontrol altında olan TLE olgu grupları ile kontrol grubu arasında normal solunum ve derin solunumla ölçülen RRIV VK`larının karşılaştırılması

RRIV VK	Nöbetleri dirençli grup n=33 (ortalama ±SD)	Kontrol grubu İle karşılaştırma p*	Nöbetleri iyi kontrollü grup n =27 (ortalama±SD)	Kontrol grubu ile karşılaştırma p°	Kontrol grubu n =20 (ortalama±SD)	F
Normal solunum	4.58 ± 2.70	0.188	5.54± 2.49	0.188	5.61 ± 2.42	1.36
Derin solunum	4.97 ± 2.81	<0.001	4.95 ± 2.03	< 0.001	9.57 ± 4.22	18.55

p\* = Nöbetleri dirençli olan TLE grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması

p° = Nöbetleri iyi kontrol altında olan TLE grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Hastalık süresi 10 yıldan uzun olan ve kısa olan TLE olgu grupları ile kontrol grubunun istirahatte ölçülen ortalama RRIV varyasyon katsayısı değerleri arasında istatistiksel fark bulunmadı. Derin solunum sonrası ölçülen RRIV VK, hastalık süresi 10

yıldan uzun ve kısa olan olgu gruplarında kontrol grubundan daha düşük bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.001$ ) (Tablo XI) . Hastalık süresi 10 yıldan uzun ve kısa olan her iki grup kendi aralarında karşılaştırıldığında hastalık süresi 10 yıldan uzun olan grupta ortalama RRIV VK değerlerinin daha düşük olduğu görüldü ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

**Tablo XI:** Hastalık süresi 10 yıldan uzun ve 10 yıldan kısa olan TLE olgu grupları ve kontrol grubunun normal solunum ve derin solunum sonrası ölçülen RRIV VK'larının karşılaştırılması

RRIV VK	Hastalık süresi >10yıl TLE n =25 (ortalama±SD)	Kontrol grubu ile karşılaştırma p*	Hastalık süresi <10 yıl TLE n =35 (ortalama±SD)	Kontrol grubu ile karşılaştırma p°	Kontrol grubu n =20 (ortalama±SD)	F
Normal solunum	4.12 ± 1.78	0.093	5.65± 2.96	0.994	5.61 ± 2.42	2.18
Derin solunum	4.74 ± 2.91	<0.001	5.12 ± 2.13	<0.001	9.57 ± 4.22	18.56

p\*= Hastalık süresi >10 yıl olan grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması, p° = Hastalık süresi < 10 yıl olan grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Karbamazepin kullanan ve kullanmayan TLE olgu grupları ile kontrol grubunun istirahatte ölçülen ortalama RRIV VK arasında istatistiksel fark bulunamadı. Derin solunum sonrası ölçülen RRIV VK ortalama değerleri KBZ kullanan ve kullanmayan olgu gruplarında kontrol grubundan daha düşük bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.001$ ) (Tablo XII) . KBZ kullanan ve kullanmayan olgu gruplarının istirahat ve derin solunum sonrası ölçülen RRIV VK değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

**Tablo XII:** KBZ kullanan ve kullanmayan TLE olgu grupları ve kontrol grubunun normal solunum ve derin solunum sonrası ölçülen RRIV VK'larının karşılaştırılması

RRIV VK	KBZ kullanan grup n = 41 (ortalama±SD)	Kontrol grubu ile karşılaştırma p*	KBZ kullanmayan grup n = 19 (ortalama ± SD)	Kontrol grubu ile karşılaştırma p°	Kontrol grubu n =20 (ortalama±SD)	F
Normal solunum	5.19± 2.49	0.546	4.64± 2.94	0.359	5.61 ± 2.42	0.43
Derin solunum	4.95 ± 2.64	<0.001	4.99 ± 2.12	<0.001	9.57 ± 4.22	18.71

p\* = KBZ kullanan olgu grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması, p° = KBZ kullanamayan grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Olguların postural kan basıncı değişikliği değerlendirildiğinde, 'American Autonomic Society ve American Academy of Neurology' kriterlerine göre ortostatik hipotansiyon olguların 13'ünde (% 21.6) saptandı.

HS'u olan ve olmayan TLE olgularının ayağa kaldırılma yöntemiyle ölçülen ortalama SKBF ve ortalama DKBF değerlerinin negatif olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise bu ortalama değerler pozitif olarak saptandı. Olgu grupları ve kontrol grubu ortalama SKBF ve ortalama DKBF yönünden karşılaştırıldığında bu ortalamaların istatistiksel olarak birbirinden anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi (Tablo XIII). HS'u olan ve olmayan Temporal lob epilepsili iki olgu grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında, HS'u olmayan hasta grubunda aktif ayağa kalkma sonrası ölçülen ortalama SKBF ve DKBF değerlerinin daha negatif olduğu ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi (p>0.05).

**Tablo XIII:** HS'u olan ve olmayan TLE olguları ve kontrol grubunda ayağa kalkma yöntemi ile ölçülen ortalama SKBF ve DKBF değerlerinin karşılaştırılması

	HS olan TLE grubu n=40	Kontrol grubu ile karşılaştırma p*	HS olmayan TLE grubu n =27	Kontrol grubu ile karşılaştırma p°	Kontrol grubu n=20	F
SKBF (ortalama±SD)	-3.03±13.10	0.001	-5.18± 15.77	<0.001	10.00±5.61	9.21
DKBF (ortalama ± SD)	-0.30±12.11	0.041	-4.07± 13.93	0.003	6.50 ±6.70	3.75

p\* = HS olan TLE grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması p° = HS olmayan grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması.

Sağ ve sol HS’u olan olguların ayağa kaldırılma yöntemiyle ölçülen ortalama SKBF ve ortalama DKBF değerlerinin negatif olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise bu ortalama değerler pozitif olarak saptandı. Olgu grupları ve kontrol grubu ortalama SKBF ve DKBF yönünden karşılaştırıldığında bu ortalama değerlerin istatistiksel olarak birbirinden anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi (Tablo XIV). Sağ ve sol HS’u olan olgu grupları ortalama SKBF ve DKBF yönünden karşılaştırıldığında ise, sol HS’u olan grupta bu ortalama değerlerin daha negatif olduğu izlenirken iki grup arasındaki bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ).

**Tablo XIV:** Sağ ve sol HS`u olan olgular ve kontrol grubunda ayağa kalkma yöntemi ile ölçülen ortalama SKBF ve DKBF değerlerinin karşılaştırılması

	Sağ HS olan grup n=20	Kontrol grubu ile karşılaştırma p*	Sol HS olan grup n =20	Kontrol grubu ile karşılaştırma p°	Kontrol grubu n =20	F
SKBF (ortalama±SD)	-2.00 ± 14.36	0.005	-4.00 ± 12.31	0.001	10.00 ±5.61	6.17
DKBF (ortalama±SD)	-1.50 ± 11.82	0.042	-2.00 ± 11.96	0.029	6.50 ± 6.70	2.48

p\* = Sağ HS olan grupla kontrol grubunun karşılaştırılması, p° = Sol HS olan grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Nöbetleri dirençli olan ve iyi kontrol altında olan TLE olgularının ayağa kaldırılma yöntemiyle ölçülen ortalama SKBF ve ortalama DKBF değerlerinin negatif olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise bu ortalama değerler pozitif olarak saptandı. Olgu grupları ve kontrol grubu ortalama SKBF ve ortalama DKBF yönünden karşılaştırıldığında bu ortalama değerlerin istatistiksel olarak birbirinden anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi (Tablo XV). Ayrıca nöbetleri dirençli ve iyi kontrol altında olan iki grup kendi aralarında karşılaştırıldığında aktif ayağa kalkma sonrası ölçülen ortalama SKBF ve DKBF değerlerinin nöbetleri iyi kontrol altında olan hastalarda daha negatif olduğu görüldü. Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo XV:** Nöbetleri dirençli olan ve iyi kontrol altında olan TLE olguları ve kontrol grubunda ayağa kalkma yöntemi ile ölçülen ortalama SKBF ve DKBF değerlerinin karşılaştırılması

	Nöbetleri dirençli grup n=33	Kontrol grubu ile karşılaştırma p*	Nöbetleri iyi kontrollü grup n =27	Kontrol grubu ile karşılaştırma p°	Kontrol grubu n =20	F
SKBF (ortalama±SD)	-3.03± 13.10	0.001	-5.18± 15.77	<0.001	10.00±5.61	9.03
DKBF (ortalama±SD)	-0.30± 12.11	0.051	-4.07± 13.93	0.003	6.50 ± 6.70	4.61

p\*= nöbetleri dirençli olan grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması, p° = nöbetleri iyi kontrol altında olan grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Hastalık süresi 10 yıldan uzun olan ve 10 yıldan kısa olan TLE olgularının ayağa kaldırılma yöntemiyle ölçülen ortalama SKBF ve ortalama DKBF değerlerinin negatif olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise bu ortalama değerler pozitif olarak saptandı. Olgu grupları ve kontrol grubu ortalama SKBF ve DKBF yönünden karşılaştırıldığında bu ortalama değerlerin istatistiksel olarak birbirinden anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi (Tablo XVI). Hastalık süresi 10 yıldan uzun ve kısa olan iki grup kendi aralarında kıyaslandığında ortalama SKBF ve DKBF değerlerinde istatistiksel olarak fark bulunmadı (p>0.05).

**Tablo XVI:** Hastalık süresi 10 yıldan uzun olan ve 10 yıldan kısa olan TLE olguları ve kontrol grubunda ayağa kalkma yöntemi ile ölçülen ortalama SKBF ve DKBF değerlerinin karşılaştırılması.

	Hastalık süre >10 yıl n=25	Kontrol grubu ile karşılaştırma p*	Hastalık süre <10 yıl n =35	Kontrol grubu ile karşılaştırma p°	Kontrol grubu n =20	F
SKBF (ortalama±SD)	-2.00±14.43	0.003	-5.42±14.21	<0.001	10.00 ± 5.61	9.53
DKBF (ortalama±SD)	-3.20±11.44	0.013	-1.14±14.09	0.021	6.50 ± 6.70	3.81

p\* = Hastalık süresi >10yıl olanlarla kontrol grubunun karşılaştırılması, p°= Hastalık süresi < 10yıl olan grubun kontrol grubu ile karşılaştırılması,

Karbamazepin kullanan ve kullanmayan TLE olgularının ayağa kaldırılma yöntemiyle ölçülen ortalama SKBF ve ortalama DKBF değerlerinin negatif olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise bu ortalama değerler pozitif olarak saptandı. Olgu grupları ve kontrol grubu ortalama SKBF ve DKBF yönünden karşılaştırıldığında bu ortalama değerlerin istatistiksel olarak birbirinden anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi (Tablo XVII). KBZ kullanan ve kullanmayan iki olgu grubu kendi aralarında kıyaslandığı zaman, aktif ayağa kalkma sonrası ölçülen ortalama SKBF ve DKBF değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

**Tablo XVII:** KBZ kullanan ve kullanmayan TLE olguları ve kontrol grubunda ayağa kalkma yöntemi ile ölçülen ortalama SKBF ve DKBF değerlerinin karşılaştırılması

	KBZ kullanan grup n = 41	Kontrol grubu ile karşılaştırma p*	KBZ kullanmayan grup n =19	Kontrol grubu ile karşılaştırma p°	Kontrol grubu n =20	F
SKBF (ortalama±SD)	-4.14± 13.95	<0.001	-3.68± 15.35	0.002	10.00±5.61	8.79
DKBF (ortalama±SD)	-1.95± 13.45	0.010	-2.10± 12.28	0.039	6.50 ± 6.70	3.73

p\*= KBZ kullanan grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması, p°= KBZ kullanmayan grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Çalışmamızda yer alan olgu grubunda monoterapi alanların sayısı 23 (%38.3), politerapi alanların sayısı 37 (%61.7) olarak bulundu. Monoterapi ve politerapi şeklinde tedavi uygulanan olguların, normal solunum ve derin solunum sonrası ölçülen ortalama RRIV VK değerleri ve aktif ayağa kalkma sonrası ölçülen ortalama SKBF ve DKBF değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı.

Temporal lob kompleks parsiyel epilepsi grubunda yer alan olguların 34'ü (%56.7) normal EEG bulgularına sahipken, 26 olguda EEG'de patolojik aktivite saptandı. EEG'de patoloji olan ve olmayan olgular çalışmamızda kullanılan kardiyovasküler otonom fonksiyon testlerinde ölçülen değerler için kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi.



## TARTIŞMA

Epileptik nöbetler kan basıncı ve kalp hızında değişiklikler, apne, hiperventilasyon, kardiyak aritmi gibi otonom sinir sistemi fonksiyonlarında değişiklikler ile ilişkili olabilir (7,46,47).

Stroke ya da epilepsili hastalarda ve aynı zamanda intrakraniyal tümörlü, serebral travmalı ya da ensefalitli hastalarda yapılan çalışmalar otonomik kardiyovasküler modülasyon üzerinde suprabulber etkilerin klinik kanıtlarını verir. Nöbetler süresince taşikardi ya da bradiaritmi gibi kardiyovasküler bozukluklar sık bulgular olup epileptojenik beyin alanı ve otonom kontrolün merkezleri arasındaki etkileşimi gösterir (9).

Literatüre bakıldığında interiktal dönemde epilepsili hastalarda otonom disfonksiyon gelişimini rapor eden çalışmaların sonuçları arasında uyumsuzluk olup, etkilenen organlar ve OSS'nin etkilenen kısmının neresi olduğu konusunda farklı görüşler vardır (48). İnteriktal dönemde TLE'li hastalarda yapılmış bir çalışmada azalmış KHD gösterilirken (7), farklı bir çalışmada parsiyel epilepsili hastalarda interiktal dönemde normal OKVF'lar gösterilmiştir (4). Ayrıca nöbet kontrolü, ilaç tedavisi, hastalık süresi gibi çeşitli klinik faktörlerin epilepsili hastalarda otonomik kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olup olmadığını araştıran çalışmaların sonuçları da tartışmalıdır. Bu konuda yapılmış bazı çalışmalarda interiktal olarak saptanan otonomik kardiyovasküler disfonksiyonun KBZ tedavisi ile ilişkili olduğu söylenirken (7,44), bazılarında ise otonomik fonksiyon bozukluğunun hastalığın süresi, şiddeti ya da kullanılan antiepileptiklerle ilişkili olmadığı söylenmiştir (46,49).

Epilepsili hastalarda OKVF bozukluğu ve ilişkili faktörlerin ne olduğuna ait bilgilerin tartışmalı olması nedeniyle çalışmamızda, TLE'li hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda

standart sitümuluslara kalp hızı ve kan basıncı cevaplarının ölçülmesi ile, otonomik kardiyovasküler düzenleyici sistemin fonksiyonları üzerinde TLE'nin etkilerinin araştırılması ve ayrıca, HS, KBZ kullanımı, hastalık süresinin uzun olması ve dirençli epilepsinin otonomik kardiyovasküler disfonksiyon ile ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Daha önce bu konuda yapılmış olan çalışmalarda, otonomik kardiyovasküler disfonksiyonla ilişkili olabilecek faktörlerin biri ya da bir kaçı çalışılmışken bizim çalışmamız bu faktörlerin çoğunun otonomik disregülasyonla ilişkisini incelemiştir. Bu bakımdan çalışmamız önceki çalışmalara göre daha kapsamlı görünmektedir.

Epilepsili bütün hastalardaki mortalite genel popülasyondakinden ortalama 2-3 kez daha fazladır. Bu kısmen epileptik nöbetlerle ilişkili olarak oluşan ölümler, intihar ve kazalar nedeniyledir. Ölümlerin %10-15'i ise ani, beklenmedik ölümler şeklinde görünmektedir (7). Epilepsili hastalarda ani, beklenmedik ölümlerle ilişkili risk faktörleri ortaya atılmıştır. Bunlar; düşük antiepileptik ilaç kan düzeyi, antiepileptiklerin sayısının fazla olması, belirli antiepileptik ilaçlar (karbamazepin), erkek cinsiyet, epilepsinin uzun süresi, yılda olan epileptik nöbetlerin sayısı, strüktürel beyin lezyonu, mental retardasyon ve stresli yaşam gibi faktörlerdir. Fakat bunların hiçbirinin temel mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır (8,35,46).

Otonomik disfonksiyon gelişimi ile yaşamı tehdit eden aritmiler ve EABÖ'ler arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (46). Çalışmamızda TLE'li hastalarda OKVF'ların değerlendirilmiş olması EABÖ'lerin patogenezinin anlaşılmasına yardımcı olması açısından da önemlidir.

Otonomik kardiyovasküler disfonksiyonun dirençli epilepside daha yaygın görüldüğü, aynı zamanda nöbetleri iyi kontrol altında olan hastalarda da olabileceği ve ayrıca parsiyel ve jeneralize nöbetlerin interiktal dönemde otonomik fonksiyonları değiştirebileceği bilinmektedir (10,35,46). Biz çalışmamıza hem nöbetleri dirençli olan hem de iyi kontrol altında olan hastaları dahil ettik. Bununla birlikte yalnızca TLE'li hastaları çalışmamıza aldık. Çünkü hastalar ve sağlıklı kontroller arasında daha anlamlı bir kıyaslama yapmak için homojen bir grup oluşturmak istedik.

Otonomik kardiyovasküler kontrolün hemisferik lateralizasyonu ileri sürülmüştür. Sağ hemisferin sempatik sistem, sol hemisferin ise parasempatik sistem fonksiyonları üzerinde baskın olduğunu savunan görüşler olmasına rağmen, bu konu tartışmalı olup birbirleriyle zıtlık gösteren sonuçlar vardır (10). Bu sebeple çalışmamıza hem sağ hem de sol hipokampal sklerozu olan hastalar alınmış ve bu iki hasta grubunda interiktal olarak otonomik

kardiyovasküler fonksiyonlar değerlendirilmiştir. Bu yönü ile çalışmamızın kardiyak otonomik disfonksiyon gelişme riskinin yüksek olduğu hasta subgruplarının belirlenmesine de yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda, interiktal dönemde, TLE'li hastalarda OKVF'ları değerlendirmek üzere, normal solunum sırasında KHD ve derin solunum sonrası KHD'nin ölçümü (ortalama RRIV VK) ve ayağa kalkmaya postural kan basıncı değişikliğinin ölçümü (ortalama SKBF ve DKBF) kullanılmıştır. KHD'nin ölçümü için zaman tabanlı yöntem kullanılarak ortalama RRIV VK hesaplanmıştır. Ortalama RRIV standart deviasyonunun, RRIV'lerin ortalamasına bölünmesi ile hesaplanan varyasyon katsayısının kullanılması ile, KHD'nin ölçümü üzerinde etkili olabilecek ektojik atım ve diğer artefaktların etkisi ve istirahat kalp hızı üzerinde standart deviasyonun etkisi minimuma çekilmiştir (36). Çalışmamızın sonucunda TLE'li olgularda, normal solunumla elde edilen ortalama RRIV VK değerlerinin sağlıklı kontrollerden farklılık göstermezken, derin solunum sonrası ölçülen ortalama değerlerin sağlıklı kontrollerden düşük olup aradaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ayağa kalkma yöntemi ile ölçtüğümüz ortalama SKBF ve DKBF değerlerinin sağlıklı kontrollerde pozitif iken, TLE'li olgu grubunda negatif olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. OKVF bozukluğu açısından HS'u olan ve olmayanlar, KBZ kullanan ve kullanmayanlar, hastalık süresi uzun olan ve olmayanlar, nöbetleri dirençli olan ve olmayanlar arasında bir farklılık tespit edilememiştir. Ancak HS'u olan olgu grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, HS'u olmayanlara göre ve hastalık süresi 10 yıldan uzun olan olgu grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hastalık süresi 10 yıldan kısa olan olgulara göre, istirahat ve derin solunum sonrası ölçülen ortalama RRIV VK değerlerinde daha fazla azalma vardı. Sonuçta elde ettiğimiz veriler, interiktal dönemde kompleks parsiyel nöbetleri olan TLE hastalarında otonomik kardiyovasküler düzenleyici sistemin fonksiyon bozukluğunu göstermiştir. Ayrıca HS'u olan ve hastalık süresi uzun olan olgular otonomik kardiyovasküler disfonksiyona daha eğilimli görünmektedir.

Strüktürel beyin lezyonlarının sıklıkla kardiyak regülasyonu etkilediği iyi bir şekilde bilinmektedir (7,50,51). Mesial temporal lob yapılar kalp hızı ve arterial kan basıncı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. İnsanlarda hem amigdala hem de hipokampusdeki tek hücre deşarjları kardiyak siklus ve kalp hızındaki değişikliklerle düzenlenmektedir. Hipokampus ve amigdaladaki epileptojenik sklerotik değişiklikler normalde kardiyak kontrol mekanizmaları üzerinde kullanılan etkinin ortadan kalkması ya da değişmesine neden olabilir ve sonuçta

alışılmadık kardiyak interval paternlerine yol açabilirler (4,5). Potansiyel olarak yaşamı tehdit eden vagotonik kardiyovasküler disfonksiyonun tek taraflı mesiotemporal epileptojenik deşarjlar ile ilişkili olduğu da söylenmiştir (7,32).

Literatüre bakıldığında, temporal lobtaki fokal anatomik değişiklikler ile kardiyovasküler düzenleyici fonksiyonların ilişkisi TLE'li hastalarda daha önceden az sayıda çalışılmış olup, TLE'de mesial temporal sklerozun kardiyovasküler otonomik regülasyon üzerinde etkisi çok fazla bilinmemektedir (5). Bu nedenle çalışmamıza hem HS'u olan hem de HS'u olmayan hastalar alınmış olup, HS dışında kraniyel görüntüleme lezyonu olan hastalar dışlanmıştır. Böylelikle HS ile OKVF bozukluğunun ilişkisine bakılmıştır. Çalışmamızda, hem HS'u olan hastalar hem de HS'u olmayan hastalarda, istirahat ve derin solunum sonrası KHD ve ayağa kalkma sonrası postural kan basıncı değişikliğinin ölçülmesi ile interiktal otonomik kardiyovasküler disfonksiyon gösterilmiştir. Ancak istirahat ve derin solunum sonrası ölçülen ortalama RRIV VK değerinin, kontrol grubu ile kıyaslandığı zaman, HS'u olan hastalarda HS'u olmayanlara göre daha fazla azalma gösterdiği, fakat iki hasta grubu arasındaki bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlenmiştir.

Bizim bilgilerimize göre, TLE'li hastalarda HS ile OKVF'lar arasındaki ilişkiyi inceleyen tek çalışma olarak Hanna Ansakorpi ve ark.'nın (5) yaptıkları çalışmada; TLE'li 39 hasta (HS olan 8 ve HS olmayan 31 hasta) ve 72 kontrol grubunda, standart kardiyovasküler refleks tesler ve 24 saatlik EKG kayıtları ile kalp hızının spektral ve dinamik ölçümlerinin analizi kullanılarak, TLE'li hastalarda azalmış KHD gösterilmiştir. Bu çalışmada, KHD'deki azalma hem HS'u olan ve hem de HS'u olmayan her iki hasta grubunda izlenmiş olup, HS'u olan hasta grubunda bu azalmanın daha belirgin olduğu ancak farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ortaya konmuştur.

Hanna Ansakorpi ve ark.'nın sonuçları bizim sonuçlarımız ile uyumluydu. Mevcut bulgular kardiyovasküler düzenleyici fonksiyonların değişmesi üzerinde epilepsi ile ilişkili strüktürel değişikliklerden ziyade fonksiyonel değişikliklerin daha önemli olabileceğini düşündürmektedir. Ancak HS'u olan ve olmayan hastalar azalmış KHD'de kendi aralarında anlamlı bir farklılık göstermeseler de, KHD'deki azalmanın daha belirgin olduğu HS'u olan hastaların, otonomik kardiyovasküler düzenleyici sistemin fonksiyon bozukluğuna daha eğilimli oldukları söylenebilir. Bizim çalışmamızda, Hanna Ansakorpi ve ark.'nın (5) yaptığı çalışmaya göre, HS'u olan hastaların ve toplam hasta sayısının daha fazla olmasının (sırasıyla 40 ve 60) sonuçlarımızı güçlendirebileceğini düşünüyoruz.

Klinik çalışmalar, epilepsili hastalarda interiktal dönemde otonomik kardiyovasküler regülasyonun değiştiğini göstermekle birlikte, kardiyovasküler cevaplarda gözlenen azalmanın epilepsi ve interiktal deşarjlara ya da entiepileptiklerle tedaviye bağlı olup olmadığı konusu tartışmalıdır (7,42,44,49,52-54). Antiepileptik ilaçların çeşitli çalışmalarda kardiyovasküler regülasyonu değiştirdiği bildirilmiştir (4,44). Örneğin; fenitoinin antiaritmik özelliğinin olduğu iyi bir şekilde bilinmektedir. Hayvanlarda fenitoin kardiyak sempatik sinirlerin hiperaktivitesini baskılar ve böylece serebrojenik kardiyak aritmileri ortadan kaldırır. Epilepsili hastalarda serebrojenik aritmeye karşı koruyucu olabilir (44,55). Buna karşılık fenitoinin intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmasının kardiyak depresyona yol açarak hipotansiyon ve atrioventriküler bloğa yol açabileceği de bilinen bir yan etkisidir. Bu nedenle AV blok ve sinoatrial blokta intravenöz yolla verilmesi kontrendikedir. Öte yandan karbamazepin otonomik fonksiyonları değiştirebilir (56). OSS'ni periferik ya da santral düzeyde etkileyip etkilemediği açık olmamakla birlikte KBZ santral ve periferik sinirlerin iletim hızını yavaşlatır (57,58). Ayrıca hipotalamik–hipofizer düzeyde endokrin fonksiyonları değiştirebilir. Bu durum hipotalamik fonksiyonların santral regülasyonunu etkileyebileceğini gösterir (4,44,59,60). Ratların locus cereleusunda noradrenerjik nöronların ateşlenme oranını artırır (4,61). Köpeklerde KBZ, atrioventriküler iletim zamanını uzatır ve ventriküler ektopik aktiviteyi inhibe eder. Ayrıca KBZ otonom sinir sistemindeki sempatik tonusu artırabilir (4,44). İnsanlarda KBZ nadiren klinik olarak önemli kardiyak iletim bozukluklarına neden olur. Bu durum bradikardi ya da Stokes Adams atağıyla sonuçlanabilir (4,62).

Karbamazepin kompleks parsiyel nöbetlerin tedavisinde kullanılan en yaygın antiepileptik ilaçtır. OKVF'lar üzerindeki etkilerinin halen tartışmalı olması (4,7,54) ve bizim hasta popülasyonumuzda en yaygın olarak kullanılan ilaç olmasından dolayı çalışmamızda KBZ'in OKVF'lar üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

Bulgularımız, KBZ kullanan ve kullanmayan her iki olgu grubunda da derin solunum sonrası ölçülen ortalama RRIV VK değerlerinde ve ayağa kalkma sonrası ölçülen ortalama SKBF ve DKBF değerlerinde bir azalma olduğunu göstermiştir. Karbamazepin kullanan ve kullanmayan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında ölçülen ortalama değerlerde bir farklılık tespit edilmemiştir. Bu sonuçlar bize, KHD ve postural kan basıncı değişkenliği üzerinde KBZ tedavisinin bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Ansakorpi ve ark.'nın (49) TLE'li 44 hastada (14'ü karbamazepini monoterapi olarak, 8'i politerapi olarak alan), interiktal dönemde otonomik kardiyovasküler sistemin

fonksiyonlarını değerlendirmek üzere, zaman tabanlı ve frekans tabanlı ölçümlerle gerçekleştirdikleri çalışmada, azalmış KHD'nin herhangi bir antiepileptik ilaç tedavisi ile ilişkili olmadığı ve KBZ tedavisinin OKVF'lar üzerinde etkisiz olduğu gösterilmiştir.

Benzer şekilde Ronkainen ve ark. (46) yaptıkları çalışmada, TLE'li 37 hastada (10'u karbamazepini monoterapi şeklinde 8'i politerapi şeklinde alan), 24 saatlik EKG kaydının ve KHD'nin spektral ölçümünün kullanılması ile interiktal KHD'nin sirkadiyan ritmini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, Temporal lob epilepsinin, gece boyunca daha belirgin olan KHD'de azalma ile ilişkili olduğu ve ayrıca KHD'nde belirlenen bu azalmanın herhangi bir antiepileptik ilaç tedavisi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmalardaki bulguların bizim sonuçlarımızla uyumlu olduğu görülmektedir.

Ancak literatürde bizim sonuçlarımızla uyumsuz çalışmalar da vardır. Yeni tanı konmuş epilepsili hastalarda otonomik kardiyak kontrol üzerinde KBZ'in etkilerini değerlendirmek üzere, KHD'nin spektral analizini kullanan bir çalışmada, karbamazepinin hem sempatik hem de parasempatik fonksiyonları süprese edebileceği gösterilmiştir (42). Isojarvi ve ark.'nın (44) 84 epilepsili hastada yaptıkları çalışmada hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemi aracılığı ile oluşan kardiyovasküler cevapların epilepsili hastalarda azalmış olduğu, mevcut değişikliklerin KBZ tedavisi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir

Epilepsinin kendisinin neden olduğu etkilerden antiepileptik ilaç tedavisinin etkilerini ayırt etmek oldukça zordur. Bununla birlikte kardiyovasküler otonomik kontrol üzerinde antiepileptik ilaçların ve epilepsinin etkileri, epilepsili hastalarda, ani, beklenmedik ölümün artmış riskinin önemli bir nedeni olarak belirtilmiştir (44). Bizim sonuçlarımız, antiepileptik ilaç olarak KBZ tedavisinin kalp hızı ve kan basıncı cevapları üzerinde etkisiz olduğunu göstermekle birlikte antiepileptik ilaçların kardiyovasküler düzenleyici sistem üzerinde etkili oldukları ihtimalini tamamiyle dışlayamaz. Çünkü bizim KBZ kullanan hasta grubumuz tamamiyle homojen değildi ve karbamazepini monoterapi ya da politerapi şeklinde alan hastalardan oluşuyordu. Bu konuda, hasta sayısı daha çok ve karbamazepini monoterapi şeklinde alan daha fazla hasta sayısı ile yapılmış çalışmaların daha fazla bilgi verebileceğini düşünüyoruz.

Literatüre bakıldığında, otonomik disregülasyon ve epilepsinin şiddeti ve süresi ile ilişkisine dair farklı görüşler olup bu konuda yayınlanmış az sayıda bilgi vardır. Bu konudaki belirsizlikler ve etyopatogenezi henüz tam olarak anlaşılmamış olan epilepsideki ani beklenmedik ölümler için ileri sürülen risk faktörleri arasında yer almalarından dolayı,

çalışmamızda otonomik kardiyovasküler disfonksiyon ile hastalığın süresi ve şiddeti arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hastalık süresi 10 yıldan uzun ve 10 yıldan kısa olan olguların, derin solunum sonrası ölçülen ortalama RRIV VK ve ayağa kalkma sonrası ölçülen ortalama SKBF ve DKBF değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak azalma göstermiştir. Ancak hastalık süresi 10 yıldan uzun olan ve kısa olan iki grup kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık bulunmamakla birlikte, ortalama RRIV VK değerlerinin hastalık süresi 10 yıldan uzun olan olgularda 10 yıldan kısa olanlara göre daha fazla azalma gösterdiği belirlenmiştir. Benzer şekilde nöbetleri dirençli olan olgular ve nöbetleri iyi kontrol altında olan olgularda, derin solunum sonrası ölçülen ortalama RRIV VK ve ayağa kalkma sonrası ölçülen ortalama SKBF ve DKBF değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmış olduğu görüldü. Nöbetleri dirençli ve iyi kontrollü her iki olgu grubu kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Ronkainen ve ark. (46) yaptıkları çalışmada dirençli temporal lob epilepsili 17 hasta ve nöbetleri iyi kontrol altında olan 20 hastada ve 37 sağlıklı erişkinde KHD'ni zaman tabanlı yöntemle ve spektral analizi kullanarak değerlendirmişlerdir. KHD'nin hem dirençli hem de nöbetleri iyi kontrol altında olan hastalarda azalmış olduğunu buldular. Kardiyovasküler disregülasyonun hastalığın süresi ve şiddeti ile ilişkili olmadığını, temporal lob epilepsinin kendisi ile ilişkili olduğunu ileri sürdüler.

Ansakorpi ve ark.'nın (49) zaman tabanlı ve frekans tabanlı ölçümleri kullanarak, 19'u dirençli, 25'i iyi kontrol altında olan TLE'li hastalarda ve 34 sağlıklı kişide gerçekleştirdikleri çalışmada, KHD'nin hem nöbetleri dirençli olan hem de nöbetleri iyi kontrol altında olan hastalarda azalmış olduğunu, ancak KHD'deki azalma yönünden her iki hasta grubu karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı farklılık olmadığını buldular. Bu her iki çalışmanın da sonuçları bizim bulgularımız ile uyumlu olup, hastalığın süre ve şiddeti ile otonomik kardiyovasküler düzenleyici sistemin fonksiyon bozukluğu arasında bir ilişki kurulamamıştır. Bununla birlikte hastalık süresi 10 yıldan uzun olan olgularımızda 10 yıldan kısa olan olgulara göre istirahat ve derin solunum sonrası ölçülen RRIV VK değerlerinde daha fazla azalma olması, hastalık süresi uzun olan hastalarda OKVF bozukluğuna daha fazla eğilim olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda hastalık süresi 10 yıldan uzun olan hastalarımızın sayısı 10 yıldan kısa olanların sayısına göre daha azdı. Hastalık süresi ve otonomik kardiyovasküler disfonksiyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve bu konuda daha detaylı bilgi için, daha çok hasta sayısı ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla

birlikte mevcut sonuçlarımız, otonomik disfonksiyonun muhtemelen temporal lob epilepsinin kronik natürü ile ilişkili olup ve bir kindling olarak devamlı nöbetler ile otonomik fonksiyonların kötüleşmesine bağlı olabileceğini savunan görüşleri desteklemektedir (7).

Sempatik ya da parasempatik otonomik kardiyovasküler kontrolün sağ ya da sol hemisferik limbik yapılara lateralizasyonu üzerine çalışmalar bulunmaktadır. Hangi hemisferin sempatik hangisinin parasempatik aktivitede dominant olduğu konusunda tartışmalar vardır (9,10). Bununla ilgili farklı çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Çeşitli otörler sempatik kardiyovasküler kontrolün sağ hemisferde dominant olduğu kararına varmışlardır.

Sağlıklı gönüllülerde pozitron emisyon tomografisi kullanılarak yapılan bir çalışmada, stresli iş süresince sağ insulada bölgesel kan akımında bir artış gösterilmiştir ve stressiz bir iş sırasında ise sol insular aktivasyon kan basıncı ve kalp hızında azalma ile meydana gelmiştir (9).

Oppenheimer ve ark. (63) kompleks parsiyel nöbetli hastalarda intraoperatif elektriksel insular sitümülasyonu kullanarak kalp hızı ve kan basıncının sempatik modülasyonunda sağ hemisferde dominansiyi göstermişlerdir.

Precerrahi değerlendirme yapılan başka bir çalışmada, TLE'li 8 hastada intrakarotid amobarbital enjeksiyonu sonucunda kardiyak otonomik kontrolde serebral lateralizasyon olduğu ve sağ serebral hemisferin dominant olarak sempatik aktiviteyi düzenleyici rol aldığı ileri sürülmüştür (64).

Bu çalışmalar sempatik sistem için sağ hemisferde dominansiyi destekliyordu. Buna karşılık Ali Haydar Erciyas ve ark.'nın (39) serebrovasküler hastalıklı hastalarda yaptıkları çalışmada sağ hemisferik lezyonu olan hastalarda parasempatik vagal aktivitenin daha fazla süprese olduğunu buldular. Böylece parasempatik aktivite üzerinde sağ hemisfer etkisinin daha baskın olduğu sonucuna vardılar.

Baron ve ark. (65) sağ hemisferik stroklu hastalarda KHD'nin azaldığını göstererek parasempatik modülasyon üzerinde sağ hemisfer dominansisini gösterdiler.

Kardiyak otonomik kontrol üzerinde hemisferik lateralizasyon olduğu ileri sürülmüş olup, sempatik ve parasempatik sistemin modülasyonunda hangi hemisferin dominant olduğu konusunda yukarıda da bahsettiğimiz şekilde farklı sonuçlar ortaya atılmıştır. Bizim çalışmamızda sağ ve sol HS'u olan olgular serebral hemisferik lateralizasyonu değerlendirmek üzere seçilmiş ve her iki olgu grubunda kontrol grubu ile



karşılaştırıldığı zaman, derin solunum sonrası ölçülen ortalama RRIV VK ve ayağa kalkma sonrası ölçülen ortalama SKBF ve DKBF değerlerinde anlamlı olarak azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak sağ ve sol HS'ü olan olgular kendi aralarında karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık göstermemekle birlikte, sol HS'ü olan olgularda ölçülen ortalama değerlerin daha fazla azalmış olduğu görüldü. Elde ettiğimiz bu sonuca göre, hem sempatik hem de parasempatik modülasyon üzerinde sol hemisfer etkisinin daha fazla olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda gerek parasempatik vagal sistemi değerlendirdiğimiz ortalama RRIV VK değerlerindeki azalma ve gerekse sempatik adrenerjik sistemin fonksiyonunu değerlendirdiğimiz ortalama SKBF ve DKBF değerlerindeki azalma ile hastalık süresi, struktürel beyin lezyonu olarak HS, nöbet sıklığı ve KBZ kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak HS'ü olan grupta HS'ü olmayanlara göre ve hastalık süresi 10 yıldan uzun olan grupta 10 yıldan kısa olan gruba göre istirahat ve derin solunum sonrası ölçülen KHD değerlerinde daha fazla azalma vardı. Bu durum bize, HS'ü olan ve hastalık süresi uzun olan olguların otonomik kardiyovasküler disfonksiyona ve bu nedenle ani beklenmedik ölümlere daha eğilimli olduklarını düşündürmektedir.

Böylece bulgularımız, kardiyovasküler düzenleyici sistemin fonksiyonlarındaki değişikliğin hastalığın süresi, şiddeti, antiepileptik ilaç tedavisi ve struktürel değişikliklerden ziyade epileptik sürecin kendisi ile ilişkili fonksiyonel değişikliklere bağlı olduğunu savunan görüşleri desteklemektedir (46,49,54).

Pozitron emisyon tomografi kullanılarak yapılmış bir çalışmada, epileptik fokusun yanındaki bölgede interiktal hipometabolizma gösterilmiştir. Bu durum interiktal fonksiyonel değişikliklerin oluştuğunu ileri sürmektedir. İnteriktal hipometabolizma; nöronal kayıp, aşırı inhibisyon ve diğer anatomik ya da fonksiyonel değişiklikler nedeni ile olabilir (4). Benzer patofizyolojik değişiklikler çalışmamızda interiktal dönemde bulduğumuz kalp hızı değişkenliği ve postural kanbasıncı cevaplarındaki azalmayı açıklayabilir.

TLE'de kalp hızı cevaplarındaki değişikliğin prognostik değeri bilinmemektedir. Bununla birlikte TLE'li hastalarda bulduğumuz cevaplara benzer kalp hızı cevaplarındaki değişiklikler myokard infarktüsülü hastalarda ani ölüm ve artmış kardiyak aritmi ile ilişkilendirilmiştir. Miyokard infarktüsünü takiben azalmış KHD'nin neden olduğu ani ölüm riski iyi bilinen bir fenomendir. Ayrıca bu değişiklikler myokard infarktüsü öncesinde bile koroner arter hastalığı olan hastalarda kötü prognoz belirtisi olarak gösterilmiştir (66,67). Azalmış KHD'nin diyabetik ve alkolik hastalarda da beş yıllık mortaliteyi artırdığı

gösterilmiştir (7,39,49,68-70). Böylece azalmış kalp hızı cevapları şeklindeki otonomik disfonksiyon temporal lob epilepside kötü prognoz belirtisi olabilir.

Sonuçta, epilepsili hastalarda otonomik kardiyovasküler disfonksiyon ve bununla ilişkili faktörleri araştırmak üzere, daha fazla hasta sayısı ile yapılmış ve daha homojen hasta gruplarını içeren çalışmalara ihtiyacın olduğuda bilinmelidir.

## SONUÇLAR

1. Kompleks parsiyel nöbetleri olan TLE olgu grubunda interiktal dönemde, derin solunum sonrası ölçülen ortalama RRIV VK değerleri sağlıklı kontrollerden daha düşük bulundu ( $p<0.001$ ). Yatar pozisyonundan ayağa kalkma sonrası ölçülen ortalama SKBF ve DKBF değerleri sağlıklı kontrol grubunda pozitif iken TLE olgu grubunda negatif olarak bulundu ( $p<0.05$ ). Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olup, interiktal dönemde kompleks parsiyel nöbetleri olan TLE hastalarında otonomik kardiyovasküler düzenleyici sistemin fonksiyon bozukluğunu göstermektedir.
2. İnteriktal dönemde otonomik kardiyovasküler sistemin fonksiyon bozukluğu açısından HS'U olan ve olmayanlar, KBZ kullanan ve kullanmayanlar, hastalık süresi 10 yıldan uzun ve 10 yıldan kısa olanlar, sağ ve sol HS'U olanlar ve nöbetleri dirençli olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Bu sonuç bize; OKVF'lar üzerinde HS, KBZ kullanımı, hastalık süresinin uzun olması ve nöbetlerin dirençli olmasının bir etkisinin olmadığını göstermiştir.
3. HS'u olan olgu grubunda HS'u olmayanlara göre ve hastalık süresi 10 yıldan uzun olan olgu grubunda hastalık süresi 10 yıldan kısa olanlara göre, istirahat ve derin solunum sonrası ölçülen ortalama RRIV VK değerlerinde daha fazla azalma vardı. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ( $p>0.05$ ), HS'u olan ve hastalık süresi uzun olan olguların, otonomik kardiyovasküler düzenleyici sistemin fonksiyon bozukluğuna daha eğilimli olabileceklerini düşündürmektedir.
4. Sol HS'u olan olgu grubunda istirahat ve derin solunum sonrası ölçülen ortalama RRIV VK değerleri sağ HS'u olan olgu grubundan daha düşüktü. Yine sol HS'u olan olgu grubunda ayağa kalkma sonrası ölçülen ortalama SKBF ve DKBF değerleri sağ HS'u olan olgulara göre daha negatifti. Sağ ve sol HS'u olan olgular arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ( $p>0.05$ ), hem sempatik hem de parasempatik modülasyon üzerinde sol hemisfer etkisinin daha fazla olduğu ve sol

HS'u olan olguların otonomik kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna daha eğilimli olabilecekleri söylenebilir.

5. İnteriktal dönemde kompleks parsiyel nöbetleri olan TLE'li olgularımızda bulduğumuz kalp hızı değişkenliğinde azalma şeklinde benzer cevaplar myokard enfarktüsü hastalarda ani ölüm ve artmış kardiyak aritmi ile ilişkilendirilmiştir. Böylece azalmış kalp hızı cevapları şeklindeki otonomik disfonksiyon TLE'de kötü prognoz belirtisi olabilir.

## **KAYNAKLAR**

- 1- Ropper AH, Brown RH. Adam's and Victor's Principles Of Neurology ( 8th ed). McGraw- Hill, New York 2005, pp 271-99.
- 2- Browne TR, Holmes GL. Handbook of Epilepsy (2nd ed). Lippincott Williams, Philadelphia 1999, pp 1-17.
- 3- İbrahim Bora. Epilepsi. İçinde: Erhan Oğul (ed). Klinik Nöroloji (Birinci baskı). Nobel & Güneş, İstanbul 2002, ss 131-57.
- 4- Dewinsky O, Perine K, Theodore WH. Interictal autonomic nervous system function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 199-204.
- 5- Ansakorpi H, Korpelainen JT, Tanskanen P, et al. Cardiovascular regulation and hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45: 933-39.
- 6- Evrengül H, Tanrıverdi H, Dursunoglu D, et al. Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Research* 2005; 63: 131-39.
- 7- Ansakorpi H, Korpelainen JT, Suominen K, Tolonen U, Myllylä VV and Isojärvi JTT. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 42-7.
- 8- Zenteno JT, Ronquillo LH, Wiebe S. Sudden unexpected death in epilepsy: Evidence-based analysis of incidence and risk factors. *Epilepsy Research* 2005; 65: 101-15.
- 9- Hilz MJ, Dütsch M, Perrine K, Nelson PK, Rauhut U and Devinsky O. Hemispheric influence on autonomic modulation and baroreflex sensitivity. *Ann Neurol* 2001; 49: 575-84.
- 10- Orrin Devinsky. Effects of seizures on autonomic and cardiovascular function. *Epilepsy Currents* 2004; 4: 43-6.

- 11- Oppenheimer S. The anatomy and physiology of cortical mechanisms of cardiac control. *Stroke* 1993; 24: 13-5
- 12- Goldenson ES. Historical perspective. In: Engel J, Pedly TA (eds), *Epilepsy*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, pp 15-36.
- 13- Williams H, Lesser RP, Lesser T. The Epilepsies. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds), *Neurology in clinical practice* (3rd ed). Butterworth-Heinemann, Woburn 2000, pp 1745-77.
- 14- Wolf P. Epilepsy and catalepsy in Anglo- American literature between romanticism and realism: Yennyson, Poe, Eliot and Collins. *J His Neurosci* 2000; 9: 286-93
- 15- Oğuz Erdiñç, *Epilepsinin Tarihçesi*. İçinde: Çiğdem Özkara, Dilek Ataklı, *Epilepsi*. 5US yayınları, İstanbul 2001, ss 5-15
- 16- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991; 32: 429-45.
- 17- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453- 68.
- 18- Özkara C, Ataklı D, Baybas S, et al. Evaluation of patients with epilepsy: an outpatient clinic based study. *Seizure* 1996; 5: 109-13.
- 19- Karaağaç N, Yeni SN, Senocak M, et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia* 1999; 40: 637-42.
- 20- Aytaç Yiğit, *Epilepsi ve epilepsi Sendromlarının Sınıflaması*. İçinde: Çiğdem Özkara, Dilek Ataklı, *Epilepsi*. 5US yayınları, İstanbul 2001, ss 39-43
- 21- Maillard L, Vignal JP, Gavaret M, et al. Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia* 2004; 45: 1590-9.
- 22- Ayşe Kutlu, Çiğdem Özkara, *Lokalizasyonla İlişkili Semptomatik epilepsiler*. İçinde: Çiğdem Özkara, Dilek Ataklı, *Epilepsi*. 5US yayınları, İstanbul 2005, ss 359-65
- 23- Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45: 695-714.
- 24- Yasuda CL, Tedeschi H, Evandro LP, et al. Comparison of short-term outcome between surgical and clinical treatment in temporal lobe epilepsy: A prospective study. *Seizure* 2005; 30:1-6.

- 25-** Çiğdem Özkara. Unilateral MTS' de Güncel Kavramlar. *Epilepsi* 2004; 10: 27-8
- 26-** Gülcan Purcu, Candan Gürses, Nerses Bebek ve ark. Temporal lob epilepsili hastalarda multidrug resistans gen polimorfizmi sonuçları. *Türk Nöroloji Dergisi* 2005; 6: 61
- 27-** French JA, Williamson PD, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 1993; 34: 774-80.
- 28-** Methern GW, Babb TL, Armstrong DL. Hippocampal sclerosis. In: Engel J, Pedly TA (eds), *Epilepsy*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, pp 133-55.
- 29-** Porter RJ, Meldrum BS. Overview: Antiepileptic drugs. In: Engel J, Pedly TA (eds), *Epilepsy*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, pp 1381-89.
- 30-** Wannamaker Braxton B. Autonomic nervous system and epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26: 31-9.
- 31-** Benarroch Eduardo E. The central autonomic network: Functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 988-1001.
- 32-** Schraeder PL, Lathers CM. Paroxysmal autonomic dysfunction, epileptogenic activity and sudden death. *Epilepsy Research* 1989; 3: 55-62.
- 33-** Lathers CM, Schraeder PL, Boggs JG. Sudden unexplained death and autonomic dysfunction. In: Engel J, Pedly TA (eds), *Epilepsy*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, pp 1943-55.
- 34-** Codrea (Tigaran) SP, Pedersen SD, Baandrup U, Dam M and Charles AV. Sudden unexpected death in epilepsy. *The American journal of forensic medicine and pathology* 2005; 26: 99-105.
- 35-** Opeşkin K, Berkovic SF. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a controlled prospective study based on coroners cases. *Seizure* 2003; 12: 456-64.
- 36-** Low PA, Pfeifer MA. Standardization of autonomic function. In: Low PA (ed), *Clinical autonomic disorders* (2nd ed). Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, pp 287-95
- 37-** Freeman R. Noninvasive evaluation of heart rate variability In: Low PA (ed), *Clinical autonomic disorders* (2nd ed). Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, pp 297-307.
- 38-** Baron R, Ewing DJ. Heart rate variability. In: Deuschl G, Eisen A (eds), *Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: Guidelines of the*

international federation of clinical neurophysiology (2nd ed). Amsterdam, Elsevier 1999, pp 283-86

- 39-**Erciyas AH, Topalkara K, Topaktaş S, Akyüz A and Dener S. Suppression of cardiac parasympathetic function in patients with right hemispheric stroke. *European Journal of Neurology* 1999; 6: 685-90.
- 40-**Shahani BT, Day TJ, Cros D, Khalil N, Kneebone CS. RR Interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. *Arch Neurol*; 47: 659-64.
- 41-**Karemaker JM. Analysis of blood pressure and heart rate variability. In: Low PA (ed), *Clinical autonomic disorders* (2nd ed). Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, pp 309-21.
- 42-**Persson H, Ericson M, Tomson T. Carbamazepine affects autonomic cardiac control in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Research* 2003; 57: 69-75.
- 43-**Braune S, Elam M, Baron R, Low PA. Assessment of blood pressure regulation. In: Deuschl G, Eisen A (eds), *Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: Guidelines of the international federation of clinical neurophysiology* (2nd ed). Amsterdam, Elsevier 1999, pp 287-91.
- 44-**Isojarvi JT, Ansakorpi H, Suominen K, Tolonen U, Repo M and Myllylä VV. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 420-6.
- 45-**Bradley JG, Davis KA. Orthostatic Hypotension. *Am Fam Physician* 2003; 68: 2393-8
- 46-**Ronkainen E, Ansakorpi H, Huikuri HV, Myllylä VV, Isojärvi JIT and Korpelainen JT. Suppressed circadian heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1382-86.
- 47-**Opherk C, Coromilas J, Hirsch LJ. Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. *Epilepsy Research* 2002; 52: 117-27.
- 48-**Berilgen MS, Sari T, Bulut S and Mungen B. Effect of epilepsy on autonomic nervous system and respiratory function tests. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5: 513-16.
- 49-**Ansakorpi H, Korpelainen JT, Huikuri HV, Tolonen H, Myllylä VV and Isojärvi JIT. Heart rate dynamics in refractory and well controlled temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology Neurosurgery and psychiatry* 2002; 72: 26-30.



- 50-** Pentland B, Ewing DJ. Cardiovascular reflexes in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1987;26: 46-50.
- 51-** Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV and Myllylä VV. Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction. *Stroke* 1996; 27: 2059-63.
- 52-** Frysinger RC, Engel J, Harper RM. Interictal heart rate pattern in partial seizure disorders. *Neurology* 1993; 43: 2136-39.
- 53-** Massetani R, Strata G, Galli R, et al. Alteration of cardiac function in patients with temporal lobe epilepsy: different roles of EEG-ECG monitoring and spectral analysis of RR variability. *Epilepsia* 1997; 38: 363-9.
- 54-** Tomson T, Ericson M, Ihrman C and Lindblad LE. Heart rate variability in with epilepsy. *Epilepsy Research* 1998; 30: 77-83.
- 55-** Lathers CM, Schraeder PL. Autonomic dysfunction in epilepsy: characterization of autonomic cardiac neural discharge associated with pentylenetetrazol- induced epileptogenic activity. *Epilepsia* 1982; 23: 633-47.
- 56-** Druschky A, Hilz MJ, Hopp P, et al. Interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by (123)I metaiodobenzylguanidine-SPECT. *Brain* 2001; 124: 2345-6
- 57-** Traccis S, Monaco F, Sechi GP, Moglia A, Mutani R. Long-term therapy with carbamazepine effect on nerve conduction velocity. *Eur Neurol* 1983; 22: 410-6
- 58-** Mervaala E, Keranen T, Tiihonen P, Riekkinen P. The effects of carbamazepine and sodium valproate on SEPs and BAEPs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 68: 475-8
- 59-** Isojarvi JI, Myllylä VV, Pakarinen AJ. Effect of carbamazepine on pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone, and metoclopramide in epileptic patients. *Epilepsia* 1989; 30: 50-6
- 60-** Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ, Myllylä VV. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. *Arch Neurol* 1992; 49: 133-5
- 61-** Olpe HR, Jones RS. The action of anticonvulsant drugs on the firing of locus coeruleus neurons: selective, activating effect of carbamazepine. *Eur J Pharmacol* 1983; 15: 107-10.

- 62-** Boesen F, Andersen EB, Jensen EK and Ladefoged SD. Cardiac conduction disturbances during carbamazepine therapy. *Acta Neurol Scand* 1983; 68: 49-52.
- 63-** Oppenheimer SM, Gelb A, Giryin JP and Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992; 42: 1727-32.
- 64-** Yoon BW, Morillo CA, Cechetto DF and Hachinski V. Cerebral hemispheric lateralization in cardiac autonomic control. *Arch Neurol* 1997; 54: 741-44.
- 65-** Baron SA, Rogovski Z, Hemli J. Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction. *Stroke* 1994; 25: 113-6
- 66-** Bigger JT Jr, Kleiger RE, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC; Miller JP. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 208-15
- 67-** Huikuri HV; Koistinen MJ, Yli-Mayry S, et al. Impaired low- frequency oscillations of heart rate in patients with prior acute myocardial infarction and life-threatening arrhythmias. *Am J Cardiol* 1995; 76: 56-60
- 68-** Yokoyama A, Takagi T, Ishii H, et al. Impaired autonomic nervous system in alcoholics assessed by heart rate variation. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 761-5
- 69-** Johnson RH, Robinson BJ. Mortality in alcoholics with autonomic neuropathy. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 476-80
- 70-** Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980; 49: 95-108

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Anabilim Dalımız Araştırma Görevlisi Seçil KÜÇÜK, "Kompleks Parsiyel Nöbetleri Olan Temporal Lob Epilepsili Hastalarda Interiktal Kardiyovasküler Otonomik Fonksiyonların Değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 07.12.2006

İmza:

Başkan : Prof. Dr. Ali Özdemir ERSOY

Üye : Prof. Dr. Ali SOYUER

Üye : Prof. Dr. Meral MİRZA

Üye : Prof. Dr. Abdullah TALASLIOĞLU

Üye : Prof. Dr. Mustafa BAŞTÜRK