



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA PENİSİLİN İLE OLUŞTURULAN STATUS
EPİLEPTİKUS MODELİNDE İNTRAVENÖZ
PARASETAMOLÜN BEYİN ELEKTRİKSEL AKTİVİTESİNE
OLAN ETKİSİ

Dr. İbrahim MUMCUOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2011

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

**SIÇANLARDA PENİSİLİN İLE OLUŞTURULAN STATUS
EPİLEPTİKUS MODELİNDE İNTRAVENÖZ
PARASETAMOLÜN BEYİN ELEKTRİKSEL AKTİVİTESİNE
OLAN ETKİSİ**

Dr. İbrahim MUMCUOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç Dr. Semiha Gülsüm KURT

TOKAT

2011

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yakın çalışma olanağı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen değerli hocalarım, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Nöroloji AD Başkanımız ve tez danışmanım Doç. Dr. Semiha Gülsüm KURT'a, Nöroloji AD öğretim üyelerinden Yard. Doç. Dr. Hatice KARAER, Yard. Doç. Dr. Dürdane AKSOY ve Yard. Doç. Dr. Betül ÇEVİK'e, tezimin tasarım, deney ve yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen Fizyoloji AD Başkanı Doç. Dr. Fatih EKİCİ'ye ve Fizyoloji AD öğretim üyesi Dr. Duygu ÇAKIL'a rotasyonlarım eğitime katkıda bulunan tüm hocalarıma, tezimin deney aşamasında zamanını ve emeğini benden esirgemediği kullanan fizyoloji yüksek lisans öğrencisi ve hastanemiz pediatri hemşiresi Zeynep KASAP'a, 5 yıllık eğitim sürem boyunca birlikte çalıştığım tüm öğretim üyeleri, asistan arkadaşlarım, hemşire ve sağlık personeline, beni sevgiyle, özveriyle her zaman destekleyen aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Parasetamol (asetaminofen) çok yaygın olarak kullanılan analjezik ve antipiretik bir ajandır. Parasetamolün aktif metaboliti olan AM-404'ün (N-arachidonoyl-phenolamine) bazı deneysel epilepsi modellerinde endokannabinoid sistemi aktive ederek epileptik aktiviteyi azalttığı bildirilmiştir. Diazepam antikonvülzan etkileri olduğunu bilinen bir benzodiazepindir. Bu çalışmanın amacı, sıçanlarda penisiline bağlı gelişen epilepside parasetamol ve diazepamın etkilerini karşılaştırmalı olarak araştırmaktır.

Üretan (1,25 g/kg, intraperitoneal) anestezisi altındaki sıçanlar stereotaksiki cihazına yerleştirildi. Vücut ısısı bir ısıtıcı battaniye ile 37°C'de muhafaza edildi. Kraniyuma açılan bir delik içinden somatomotor kortekse 500 IU penisilin G enjeksiyonu ile epileptik odak oluşturuldu. Parasetamol (100 mg/kg, intravenöz), diazepam (5 mg/kg, intravenöz) ve diazepam+parasetamolün epileptiform aktivite üzerine karşılaştırmalı etkileri penisilin enjeksiyonunda 30 dakika sonra uygulanarak incelendi. Elektrokortigografi (ECoG) aktivitesi 2 saat süreyle izlendi.

İntrakortikal penisilin (500 IU) enjeksiyonu tüm gruplarda epileptiform aktivite oluşturdu. İstatistiksel analizler tek yönlü ANOVA ve Post Hoc LSD testi ile yapıldı.

Diazepam (5 mg/kg, intravenöz) penisilin enjeksiyonundan sonraki 40. dakikada epileptiform aktivitede istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma sağladı. Parasetamolün (100 mg/kg intravenöz) penisilin ile oluşturulan epileptiform aktiviteye etkisi yoktu. Ayrıca diazepam ve diazepam+parasetamol gruplarında antiepileptik etkileri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Bu çalışmanın sonuçları parasetamolün penisiline bağlı epileptiform aktiviteye etki etmediğine ve parasetamol ve diazepam arasında penisilin bağlı epilepsi aktivitesinde herhangi bir etkileşim olmadığına işaret etmektedir. Epilepside parasetamolün temel mekanizmalarının daha fazla araştırılmaya ihtiyacı vardır.

Anahtar Kelimeler: penisilin, epilepsi, asetaminofen, parasetamol, diazepam

SUMMARY

Paracetamol (acetaminophen) is a widely used analgesic and antipyretic agent. AM404 (N-arachidonoyl-phenolamine) the active metabolite of paracetamol was reported to reduce epileptic activity by activating the endocannabinoid system in some models of experimental epilepsy. Diazepam is a benzodiazepine with well known anticonvulsant effects. The objective of the present study was to investigate the effects of paracetamol and diazepam comparatively on penicillin induced epilepsy in rats.

Rats were anesthetized with urethane (1.25 g/kg, intraperitoneal) and placed in stereotaxic frame. Body temperature was maintained at 37°C by a heating blanket. The left cerebral cortex was exposed by cranial hole. The epileptic focus was produced by 500 units penicillin G injection into the somatomotor cortex. Paracetamol (100 mg/kg, intravenous), diazepam (5 mg/kg, intravenous) and diazepam + paracetamol were administered 30 minutes after penicillin injection and their effects were examined comparatively on epileptiform activity. The electrocorticography (ECoG) activity was monitored for 2 hours.

Intracortical injection of penicillin (500 units) induced epileptiform activity in all groups. Statistical analysis was estimated by one-way ANOVA and Post Hoc LSD tests. Diazepam (5mg/kg, intravenous) significantly decreased the epileptiform activity in the 40th minute after penicillin injection. The administration of paracetamol (100 mg/kg, intravenous) did not influence the penicillin induced epileptiform activity. Also no significant difference was found between antiepileptic effects of diazepam and diazepam + paracetamol groups.

The results of present study indicate that paracetamol did not influence the penicillin-induced epileptiform activity and there were no interactions between paracetamol and diazepam on penicillin induced epilepsy. Further investigations are needed concerning the fundamental mechanisms of paracetamol on epilepsy.

Keywords: penicillin, epilepsy, acetaminophen, paracetamol, diazepam

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	v
KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
GRAFİKLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epilepsi	3
2.1.1. Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Tanımlama	5
2.1.4. Sınıflandırma	9
2.1.5. Fizyopatolojisi	14
2.1.6. Ayırıcı Tanı	18
2.1.7. Epilepsi Hastasına Tedavi Yaklaşımı	19
2.1.7.1. Farmakolojik Tedavi	20
2.1.7.2. Non-farmakolojik Yaklaşım Seçenekleri	39
2.1.7.3. Cerrahi tedavi	40
2.1.8. Status Epileptikus	42
2.1.8.1. Sınıflandırma	43
2.1.8.2. Fizyopatolojik Değişiklikler	44
2.1.8.3. Status Epileptikusun Tedavisi	46
2.1.8.3.1. Konvülfif Status Epileptikus	46
2.1.8.3.2. Nonkonvülfif Status Epileptikus	48
2.1.8.3.3. Dirençli Status Epileptikus	48

2.2. Deneysel Epilepsi Modelleri	49
2.3. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar	51
2.3.1. Parasetamol	53
2.3.1.1. Farmakolojik Özellikleri	54
2.3.1.2. Farmakokinetiği ve Farmakodinamiği	55
2.3.1.3. Terapötik Kullanımı	60
2.3.1.4. İntravenöz Parasetamol	60
2.3.1.5. Komplikasyonlar ve Toksikoloji	61
2.4. Kanabinoidler	62
2.4.1. Endokanabinoid Sistem	62
2.4.1.1. Anandamide	63
2.4.1.2. 2-Arasidonilgliserol	63
2.4.2. Kanabinoidlerin Nöroprotektif Etkileri	64
3. MATERYAL ve METOD	65
3.1. MATERYAL	65
3.1.1. Deney hayvanları	65
3.1.2. Kullanılan Malzemeler ve Aletler	65
3.1.3. Kimyasal Maddeler ve Uygulanış Şekilleri	68
3.2. METOD	69
3.2.1. Anestezi	69
3.2.2. Cerrahi İşlem	69
3.2.3. Elektrofizyolojik Kayıtlar	69
3.2.4. Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi	71
3.2.5. İstatistiksel Analiz	72
4. BULGULAR	73
5. TARTIŞMA	78
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	81
KAYNAKLAR	82

KISALTMALAR

2-AG	: 2-araşidonilgliserol
9-THC	: 9-tetrahydrocannabinol
Ach	: Asetilkolin
ACZ	: Asetozolamid
AEA	: Araşidoniletanolamid
AEİ	: Antiepileptik İlaç
AM-404	: N-arachidonoyl-phenolamine
ASE	: Absans Status Epileptikus
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CBZ	: Karbamazepin
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
CLB	: Klobazam
CLZ	: Klonazepam
COX	: Siklooksijenaz
DAGL	: Diaçilgliserol lipaz
Dk	: Dakika
DSE	: Deneysel Status Epileptikus
DZP	: Diazem
EEG	: Elektroensefalografi
EPSP	: Eksitator Postsinaptik Potansiyel
ETX	: Etosüksimit
FAAH	: Fatty Acide Amide Hydrolase
FBM	: Felbamat
GABA	: Gama-aminobütirik asit
GBP	: Gabapentin
GSH	: Glutasyon
IPSP	: İnhibe Edici Postsinaptik Potansiyel
i.c	: İntrakortikal
İLAE	: International League Against Epilepsy
i.p	: İntraperitoneal
i.v	: İntravenöz
JKSE	: Jeneralize Konvülzif Status Epileptikus
LEV	: Levetirasetam
LTG	: Lamotrijin
MDZ	: Midazolam
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi

NAPE	: N-araşidonil Fosfatidil Etanolamin
NAPE-PLD	: N-açilfosfatidiletanolamin -selektif Fosfolipaz-D
NAPQI	: N-acetyl-p-benzoquinone imine
NMDA	: N-metil-D-Aspartat
NSAİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar
OXC	: Okskarbazepin
PDS	: Paroksizmal Depolarizasyon Şifti
PG	: Prostoglandin
PGL	: Pregabalin
PHB	: Fenobarbital
PHT	: Fenitoin
PRM	: Primidon
PGP	: Penisilin-G Potasyum
PTZ	: Pentilentetrazol
SE	: Status Epileptikus
SEM	: Standart Error of Mean
TGB	: Tiagabin
TPM	: Topiramat
VGB	: Vigabatrin
VPA	: Valproat Sodyum
ZNS	: Zonisamid

TABLolar DİZİNİ

Tablo

Tablo-1	:ILAE Komisyon Raporu: İktal Semiyoloji İçin Betimleyici Terminoloji Sözlüğü (ILAE-2001)	5
Tablo-2	:Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması (ILAE, 1981)	10
Tablo-3	:Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması (ILAE, 1989)	12
Tablo-4	:Semiyolojik Nöbet Sınıflaması	13
Tablo-5	:Epilepside Ayırıcı Tanı	19
Tablo-6	:Antiepileptik Tedavide Çözüm Bekleyen Başlıca Sorunlar	22
Tablo-7	:Nöbet Tipine Göre İlaç Seçenekleri	26
Tablo-8	:Epilepsi Sendromuna Göre İlaç Seçenekleri	27
Tablo-9	:Bazı Antiepileptiklerin Ortalama Tedavi Dozları, Plazma Konsantrasyonları ve Eliminasyon Yarı-Ömür Süreleri	29
Tablo-10	:İlaç Yan Etkileri	31
Tablo-11	:Status Epileptikus Sınıflandırılması	43
Tablo-12	:Status Epileptikus Tedavisi, Status Epileptikusa Genel Yaklaşım ve Tedavi Protokolü	47
Tablo-13	:Kimyasal Olarak İnduklenen Nöbet Modellerinden Bazıları	50
Tablo-14	:Parasetamol Sinonimleri	53
Tablo-15	:Gruplardan Alınan Kayıtların Diken Frekanslarının Her 10 dk'daki Ortalama Değerleri	74

RESİMLER DİZİNİ

Resim

Resim-1	:Sıçan kuyruk venine 24G intraket yerleştirilmesi	66
Resim-2	:Kullanılan Malzemeler ve Aletler	66
Resim-3	:Stereotaksi cihazı	66
Resim-4	:Mikrotur cihazı	67
Resim-5	:Elektrokortikografi cihazı	67
Resim-6	:Hamilton mikroenjektörü	67
Resim-7	:Sıçanın kafa derisi açılarak kafa kemiği üzerindeki tendon ve fasyalar uzaklaştırıldıktan sonra alınan görüntüsü	70
Resim-8	:Sıçan kafatası üzerine iğne elektrotlar ve mikroenjeksiyon için açılmış delikler ve elektrotların yerleşmiş görüntüsü	70
Resim-9	:Elektrotların yerleşmiş şekli (yakın plan)	71
Resim-10	:Beyin dalgalarının kaydında kullanılan program ve kayıt anından bir görüntü	72
Resim-11	:PGP (i.c) ile oluşturulan epileptiform aktivitesini incelemek için alınan ECoG kayıtlarının 30-31 dk arasından alınan örnekler	73
Resim-12	: PGP+Diazepam grubunda i.c PGP sonrası oluşturulan epileptiform aktiviteye 30. dk'da i.v uygulanan diazepamın etkisini incelemek için alınan ECoG kayıtlarından i.v parasetamol uygulanmasının 30-31 dk arası alınan örnekler	75
Resim-13	: PGP+Parasetamol+Diazepam grubunda i.c PGP sonrası oluşturulan epileptiform aktiviteye 30. dk'da i.v parasetamol ve ondan 10 dk sonra uygulanan i.v diazepamın etkisini incelemek için alınan ECoG kayıtlarından iv. parasetamol uygulanmasının 30-31 dk arası kayıt örneği	76
Resim-14	:PGP+Diazepam ve PGP+Parasetamol+Diazepam grublarında i.c PGP sonrası oluşturulan epileptiform aktivitenin 30. dk'da i.v parasetamol uygulanmasının 30-31 dk arası kayıt örnekleri. Gruplar arasında deney süresi boyunca antiepileptiform aktivitenin değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$)	77
Resim-15	:PGP+Parasetamol grubunda i.c PGP sonrası oluşturulan epileptiform aktiviteye 30. dk'da i.v uygulanan parasetamolün etkisini incelemek için alınan ECoG kayıtlarından iv. parasetamol uygulanmasının 30-31 dk arası alınan örnekler	77

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil

Şekil-1 : Parasetamol'ün açık kimyasal formülü	53
Şekil-2: Parasetamolün Biyotransformasyon ve Biyoaktivasyonu	56
Şekil-3: Parasetamolün İnsanlarda Dağılımı ve Metabolizması	59
Şekil-4: Endokanabinoidler ve kimyasal yapıları	63

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik

Grafik-1 :Gruplardan alınan kayıtların diken frekanslarının her 10 dk'daki ortalama değerleri şematik gösterimi (Tablo 15'den uyarlanmış) 74

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi; serebral nöronların bir bölümünün ya da tamamının senkronize olmuş anormal elektriksel davranış gösterdiği nöbetlerle seyreden bir hastalıktır. Beyindeki nöronların, genellikle sınırlı süreli, epileptik (aşırı ve/veya hipersenkron) aktivitesinin göstergesidir. Epileptik nöbetler, merkezi sinir sisteminin (MSS) inhibisyonu ile eksitasyonu arasındaki koordinasyonun bozulması durumunda ortaya çıkarlar (1, 2).

Epilepsi toplumda %0,7 oranında görülmektedir ve ilaç tedavisi uygulanan hastaların %20-30'unda nöbetler devam etmektedir. Mevcut olan pek çok antiepileptik ilaca (AEİ) rağmen, bulunacak yeni molekül ve ilaçların tedavideki boşluğu doldurmadaki gerekliliği kaçınılmazdır.

Status epileptikus (SE) insidansı %0,01-0,041 arasındadır (3-6). Antikonvülsan ilaçlar olguların %31-50'inde SE'ü sonlandırmakta başarısız kalmaktadır (7-9). Dirençli vakalarda, tedavi düzenlemeleri solunum depresyonu, arteriyel hipotansiyon ve immünosupresyon gibi ciddi yan etkilere neden olabilen sürekli intravenöz anestezikleri de kullanmayı gerektirebilir (10-12). Bu nedenle, jeneralize konvülsiv SE'de anestezi dikkatle uygulanmalıdır (13). Gama-aminobütirik asit (GABA) aracılı nöronal inhibisyon yapan benzodiazepinler, propofol ve barbitüratlar gibi genellikle SE'de etkin olduğu bilinen antikonvülsan ilaç tedavileri de etkisiz kalabilir (14-16). Antikonvülsan tedavilerin etkisiz kaldığı durumlarda alternatif tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir.

1987 yılında yapılan hem intraperitoneal (i.p) hem de intrakortikal (i.c) penisilin G potasyum (PGP) verilerik oluşturulan jeneralize ve fokal epilepsi modelinde bir grup nonsteroid antiinflamatuvar (NSAI) ile birlikte parasetamol (i.p 150-450 mg/kg) de çalışılmış; parasetamolün önemli ölçüde nöbet sıklığını azalttığı, diken aktivitesini ve nöbet başlangıcı geciktirdiği veya bloke ettiği ve elektrokortikal voltaj çıkışının hafiflediği gösterilmiştir (17). Benzer şekilde bir çalışmada Pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan epilepsi modelinde sıçanlarda parasetamolün nöbet aktivitesini azaltmada (300 veya 450 mg/kg) etkili olduğu gösterilmiştir (18).

Parasetamol son yıllarda endokannabinoid sistemi aktive eden bir ön ilaç olarak öne sürülmüştür (19). Analjezik ve ateş düşürücü olarak sık kullanılan ilacın, araşidonik asiti deasetilasyonu ve daha sonra konjugasyonu ile güçlü bir

endokannabinoid geri alım inhibitörü olan N-arachidonoyl-phenolamine (AM-404)'e dönüştüğü bildirilmiştir. AM-404'ün anandamid (ilk tesbit edilen endokannabinoidlerden biri) düzeylerini artırdığı rapor edilmiştir (20). Parasetamolün AM-404'e dönüşümünün (kannabinoid reseptör antagonistlerinin çeşitli ağrı modellerinde analjezik etkisini bloke ettiği gösterilerek) ağrıyı azaltmaktaki temel etkisi olduğu düşünülmektedir. Buna ek olarak, parasetamolün endokannabinoidlerin veannabinoid reseptörleri aracılığıyla olduğu düşünülen anksiyolitik özellikleri de bildirilmiştir (21). Daha önce endokannabinoidlerin in vitro SE-benzeri aktivite engelleyici etkileri olduğu gösterilmiştir (22). Ayrıca, AM-404'un nalokson ile oluşturulan nöbetleri de önlediği gösterilmiştir (23). AM-404'e dönüşen ve endokannabinoid düzeylerinde artışa sebep olan parasetamolün hipokampal nöron kültüründe düşük Mg^{+2} ile geliştirilen Deneysel SE (DSE) benzeri aktiviteye etkisinin ilk kez araştırıldığı bir çalışmada yüksek frekanslı diken aktivitesini azalttığı ve bu etkinin yaklaşık 30 dk devam ettiği gösterilmiştir (24). Hogestatt ve arkadaşlarının çalışmasında, sıçan beyinlerinde i.p 300 mg/kg parasetamol enjeksiyonundan 20 dk sonra yeterli AM-404 seviyelerinin saptanabileceği bildirilmiştir (25).

Bizim çalışmamızda i.c PGP uygulaması ile oluşturulan DSE hayvan modelinde i.v parasetamolün epileptik aktivite üzerine etkisi araştırılacaktır. Hipotezimiz, i.v parasetamolün PGP ile oluşturulan epileptik aktivitede daha önceki deneysel modellerde olduğu gibi azalmaya neden olacaktır. Parasetamol gibi ucuz, güvenli, kolay uygulanabilen bir ilacın, SE gibi morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan bir durumda sağlayacağı ek fayda çok önemli olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2.1.1. Epidemiyolojisi

Epilepsi çocukluk ve ergenlik döneminde en sık karşılaşılan nörolojik hastalıktır. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü özellikle gelişmekte olan ülkelerde epilepsinin önlenmesini ve kontrolünü amaçlayan projeler oluşturmuştur (26).

İnsidans az gelişmiş ülkelerde, gelişmiş ülkelere göre belirgin olarak sızdır. Gelişmiş ülkelerde epilepsi insidansı 20-80/100.000, gelişmekte olan ülkelere göre ise veri az olmakla birlikte 73,3-90/100.000 arasında değişmektedir (27).

Avrupa ve Kuzey Amerikada epilepsi insidansı erken çocukluk döneminde en yüksek düzeydedir. Yaş ilerledikçe insidans düşmektedir. İlk bir yılda 150/100.000, 5-9 yaşlarda 60/100.000, ileri çocukluk döneminde 45-50/100.000 olarak bildirilmiştir. Güney Amerika ve Asya da ise ileri çocukluk ve adolesan dönemde insidans daha sızdır.

Az gelişmiş ülkelerdeki yüksek insidansın sebebi tam olarak belirlenemese de doğum öncesi ve doğum sırasında yaşanan sorunların, kafa travmalarının, infeksiyon hastalıklarının daha sık olması suçlanmıştır. Bunlara ek olarak gelişmemiş ülkelere göre nöroşistiserkoz, AIDS ve sıtma gibi hastalıkların da epilepsi sıklığını artırdığı belirlenmiştir (28-30).

Günümüzde aktif epilepsi prevalansı ile ilgili 2,3-46/1.000 arasında veriler bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelere göre 4-10/1.000, gelişmekte olan ülkelere göre ise 1,3-46/1000 arasında değişen farklı sonuçlar bildirilmektedir (31).

Epilepsi prevalansı toplumlar ve coğrafyalar arasında değişir. Yapılan çalışmalarda epilepsi prevalansı Avrupa ve Kuzey Amerika'da ortalama %0,4-0,5 olarak belirtilmektedir. Afrika ve Güney Amerika'da yüksek prevalans değerleri bildirilmekte özellikle bazı bölgelerde bu değer %4,3'e kadar yükselmektedir (32).

Ülkemizde tüm yaş gruplarında yapılan bir prevalans çalışmasında Silivri'de %1,02, sadece çocuklar üzerinde yapılmış çalışmalarda ise İzmir'de %1,12, Malatya'da %0,797, Türkiye'nin tamamını kapsayan geniş tabanlı kesitsel bir çalışmada %0,8 olarak bulunmuştur (33-35).

Forsgren ve ark.'nın (36) 2004 yılında birçok Avrupa ülkesinde yapılmış çalışmaları derleyen, 900.000 çocuk ve ergeni kapsayan yayınında epilepsi prevalansı ortalama %0,5 (0,32-0,78) olarak hesaplanmıştır.

Gelişmekte olan ülkelerden Güney Amerika ülkelerinde çok yüksek prevalans değerleri bildirilmektedir. Burneo ve ark. (37) 2005 yılında tüm Güney Amerika ülkelerinde yapılmış 32 prevalans çalışmasını derlemişler ve ortalama prevalansı %0,178 (0,06-0,432) olarak bulmuşlardır.

Epilepsinin zaman içindeki seyrine bakılacak olursa; 1935-1984 yılları arasında Amerika Birleşik Devletlerinin Rochester kentinde 50 yıllık izlemde epilepsi insidansı sabit olarak seyretmiş ve 10 yaş altındaki prevalansı %40-50 azalmıştır. Bu düşüşün sebebi tam olarak belirlenemese de doğum öncesi ve doğum sırası bakım koşullarının iyileştirilmesinin etkisi olduğu düşünülmüştür (38, 39).

2.1.2. Tarihçe

Epilepsinin hikâyesi insanlığın tarihi kadar eskidir ve halen dünyanın birçok yöresinde bir takım sihirler, dini ayinler ve bilim dışı yöntemlerle tedavi edilmektedir (40).

Epilepsi ile ilgili tarihi ilk bilgiye M.Ö 2080 yılında yayımlandığı bildirilen Hammurabi Kanunlarında rastlamaktayız. Bu kanunda ateş ile konvulsiyon arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir (41).

Epilepsi konusunda ilk gerçek tanımı bundan yirmi beş asır önce Hipokrat'ın yaptığı görülmektedir. O epilepsinin orijininin beyinden geldiğini bildirmiş, Kutsal Hastalık anlamına gelen "On the Sacred Disease" tanımını kullanmış ve epilepsinin diyet ve ilaçların yardımı ile tedavi edilebileceğini söylemiştir (42).

"Epilepsia" sözcüğünün kaynağı yunanca "sürpriz" anlamındadır. Nöbetin ani ortaya çıkmasını ifade eder. İlk olarak Ambroise Pare tarafından Rönesans döneminde kullanılmıştır (43).

Yüzyıllar sonra Jackson; çalışmaları ile yeni bir dönem açarak epilepsinin ilk bilimsel tanımını yapmış ve epilepsiyi "beynin özellikle gri cevherinin akut ve lokal deşarjları" olarak tarif etmiştir (44).

Bu konudaki ilk model Fritsch ve Hitzig isimli iki alman araştırmacının 1870 yılında yayınladıkları köpekte motor kortksin elektriksel uyarımı ile oluşturulan konvulzyon deneyidir (45).

Gowers epilepsinin ilk sınıflamasını yapmıştır, (46) Hans Berger ilk defa 1929 yılında insanlarda elektroensefalografıyı (EEG) uygulamıştır (47).

1912 yılında Hauptmann tarafından fenobarbital (PHB) ve 1937 yılında Meritt ve Putman tarafından fenitoin (PHT) bulunarak antiepileptik tedavide yerlerini almışlardır (46).

2.1.3. Tanımlama

Epilepsi; beyindeki sinir hücrelerinin artmış uyarılabilirliğinden (nöronal hiperekstabilite) kaynaklanan bir klinik durumdur. Epilepsi nöbeti gri maddedeki artmış, hızlı ve lokal elektriksel boşalımlardan köken alır ve klinikte belli bir süreye sınırlı olarak, bilinç, davranış, duyu, hareket veya algılama fonksiyonlarına ilişkin stereotipik bir bozukluk gözlenir. Nöbetler zaman içinde her hasta için belli bir paternde, genellikle spontan olarak veya bazı tetikleyen faktörler zemininde tekrarlar. Nöbetler arasında hasta genellikle normal yaşantısını sürdürür. Nöbet aralıkları ve tipleri son derece değişken olmakla birlikte aynı hastada genellikle aynı bir veya belli birkaç nöbet tipi tekrarlama eğilimi gösterir (1).

Epilepsi konusunda ortak bir terminoloji oluşturmak için Uluslararası Epilepsi ile Savaş Deneği (International League Against Epilepsy) (İLAE) 2001 yılında “Epilepia” dergisinde iktal semiyoloji için betimleyici terminoloji sözlüğü olarak komisyon raporu yayımladı. Genel terimler ve epileptik nöbet semiyolojisini betimleyen terimler şeklinde ana başlık altında değerlendirilen rapor Tablo-1’da gösterilmiştir (2).

Tablo-1: İLAE Komisyon Raporu: İktal Semiyoloji İçin Betimleyici Terminoloji Sözlüğü (İLAE-2001) (48)
A.GENEL TERİMLER <ol style="list-style-type: none">1. Semiyoloji: Belirti ve bulgularla ilgili dil bilimi dalı2. Epileptik Nöbet: Beyindeki nöronların, genellikle sınırlı süreli, epileptik (aşırı ve/veya hipersenkron) aktivitesinin gösterisi (veya gösterileri)3. İktus: İnme veya epileptik nöbet gibi ani bir nörolojik olay4. Epilepsi:<ol style="list-style-type: none">a) Epileptik bozukluk: Tekrarlayıcı epileptik nöbetlerle nitelenen kronik bir durumb) Epilepsiler: Epileptik bozukluk olarak değerlendirilebilecek olan, kronik tekrarlayıcı

epileptik nöbetlerin görüldüğü bu durumlar

5. Fokal (Eşanl. parsiyel): Başlangıç semiyolojisinin, başlangıçta bir beyin hemisferinin yalnız bir kısmının aktivasyonunu gösterdiği veya buna uyan bir nöbet

6. Jeneralize (Eşanl. çift taraflı, bilateral): Başlangıç semiyolojisinin, her iki beyin hemisferin birden minimalden fazla tutulduğunu gösterdiği veya buna uyan bir nöbet

7. Konvülsiyon (Sara, convulsion): Aslında epilepsi ile özellikle ilgilenmeyen hekimler tarafından kullanılan bir terim. Uzun süreli veya kesik kesik olabilen, çoğunlukla çift taraflı, aşırı, anormal kas kasılmalarının olduğu olaylar.

B. EPILEPTİK NÖBET SEMİYOLOJİSİNİ BETİMLEYEN TERİMLER

Bunlar başka türlü belirtilmedikçe, nöbetlerin betimleyicileridir

1. Motor: Her biçimde kasları tutar. Motor olay, kas kasılmasında, bir harekete yol açacak artış (pozitif) veya azalma (negatif) biçiminde olmalıdır. Başka türlü belirtilmedikçe, aşağıdaki terimler "motor nöbet" veya "nöbet" için niteleme sıfatlarıdır, örn." tonik motor nöbet veya distonik nöbet" ve tanımları genellikle "...ile ilgilidir" biçiminde anlaşılabilir

1.1 Yalın (Elementary) Motor: Bir kasta veya kas kümesinde, genellikle stereotipik olan ve evrelerle ayrıştırılamayan, tek bir kasılma tipi. (Bununla birlikte, bkz. Tonik-Klonik, bir yalın motor dizi).

1.1.1 Tonik: Kas kasılmasında birkaç saniyeden dk'lara kadar süren uzun süreli bir artış.

1.1.1.1 Epileptik spazm: (Eski adı infantil spazm) (Ad) Genellikle miyoklonik bir hareketten daha uzun süren, fakat bir tonik motor nöbet kadar uzun süreli olmayan, yani yaklaşık 1 saniye süreli, başlıca proksimal kaslarda ve gövde kaslarında ani fleksiyon, ekstansiyon veya ekstansiyon fleksiyon karışımı. Sınırlı biçimleri olabilir: yüz buruşturma, baş sallama. Epileptik spazmlar sıklıkla kümelenmeler halinde ortaya çıkar.

1.1.1.2 Postüral: Çift taraflı simetrik veya asimetrik olabilen bir postür alma ("korunma postürü" gibi)

1.1.1.2.1 Versif: Uzun süreli, zorlamalı bir göz, baş ve/veya gövde dönmesi veya orta hattan yana kayma.

1.1.1.2.2 Distonik: Hem agonist hem de antagonist kaslarda, atetoid veya bükülme biçiminde hareketlere ve anormal postürlere yol açan uzun süreli kasılmalar.

1.1.2 Miyoklonik:(sıfat) Miyoklonus (ad): Değişik yerleşimli (aksiyal, proksimal, distal) kaslarda veya kas kümelerinde ani, kısa süreli (< 100 ms), istemsiz tek veya çok sayıda kasılmalar.

1.1.2.1 Negatif miyoklonik: Tonik kas aktivitesinin (öncesinde görünür miyokloni olmadan) 500 ms'den kısa bir süre kesilmesi.

1.1.2.2 Klonik: Düzenli bir biçimde 2-3 sn⁻¹ frekansında tekrarlayan, aynı kas kümelerini tutan, uzun süreli miyoklonus. Eşanl: ritmik miyoklonus.

1.1.2.2.1 Jakson tipi yayılma: (Ad) Klonik hareketlerin tek taraflı bitişik beden kısımlarında yayıldığı belirten geleneksel terim.

1.1.3 Tonik-Klonik: Bir tonik evreyi klonik evrenin izlediği bir dizi. Klonik-tonik-klonik gibi çeşitleri görülebilir.

1.1.3.1 Jeneralize Tonik-Klonik nöbet: (Eşanl: çift taraflı tonik-klonik nöbet, Eski adı "Grand Mal" Nöbeti)(Ad) Beden kaslarında, genellikle otonomik olayların eşlik ettiği, çift taraflı simetrik tonik kasılma, ardından çift taraflı klonik kasılmalar.

1.1.4 Atonik: Baş, gövde, çene veya ekstremiteler kasları tutan, bir-iki saniye veya daha uzun süren, öncesinde görünür miyoklonik veya tonik olayın olmadığı, ani kas tonusu kaybı veya azalması.

1.1.5 Astatik: Dik postürün, atonik, miyoklonik veya tonik bir mekanizmayla kaybı. (Eşanl: düşme nöbeti)

1.1.6 Senkron (Asenkron): Beden kısımlarında aynı anda veya aynı hızda ortaya çıkan (çıkmayan) motor olaylar.

1.2 Otomatizma: (Ad) Genellikle bilinç bozulduğunda ortaya çıkan ve genellikle kişinin sonradan hatırlayamadığı, az çok eş güdümlü, tekrarlayıcı motor aktivite. Sıklıkla bir istemli harekete benzer ve nöbet öncesinde sürdürülen motor aktivitenin uygun olmayan devamından oluşabilir. Aşağıdaki terimler "otomatizma"yı betimlemek için kullanılır.

1.2.1 Ağız ve yemeyle ilgili (Oroalimentary): Ağız şapırdatma, dudak büzme, çiğneme, yalanma, diş gıcırdatma veya yutkunma.

1.2.2 Yüz ifadesiyle ilgili (Mimetic): Bir duygu durumu, sıklıkla korkuyu andıran yüz ifadesi

1.2.3 El ve ayakla ilgili (Manual veya pedal):

1.2.3.1 Çift veya tek taraflı, başlıca distal kısımları belirtir.

1.2.3.2 Elleriyle arama, vurma, kurcalama hareketleri.

1.2.4 El hareketleriyle ilgili (Gestural):

1.2.4.1 Kendine veya çevreye dönük, arama veya yoklama hareketleri.

1.2.4.2 Konuşmaya daha fazla heyecan katmak için yapılan hareketlere benzer hareketler.

1.2.5 Hiperkinetik:

1.2.5.1 Ağırıklı olarak proksimal veya aksiyal kasları tutarak, pedal çevirme, kalça vurma, sallanma hareketleri gibi, düzensiz ardışık balistik hareketlere yol açar.

1.2.5.2 Sürdürülen hareketlerin hızlanması veya bir hareketin uygun olmayan bir biçimde çabuk yapılması.

1.2.6 Hipokinetik: Sürdürülen motor aktivitenin genliğinde ve/veya hızında azalma.

1.2.7 Disfazik: Anlama bozukluğu, anomi, parafazik hatalar veya bunların karışımı biçiminde görülen, ilgili primer motor veya duyuşal yollarda fonksiyon bozulması olmadan dili (lisanı) tutan iletişim bozukluğu.

1.2.8 Dispraksik: İlgili motor ve duyuşal sistemler sağlam, anlama ve işbirliği kurma sorunsuz olduğu halde, öğrenilmiş hareketleri kendiliğinden veya emirle veya taklitte yapmayı başaramama.

1.2.9 Jelastik (Gülme biçimindeki, Gelastic): Genellikle uygun duygulanım ifadesi olmadan, gülme veya kıkırdama patlamaları.

1.2.10 Dakristik (Ağlama biçimindeki, Dacrystic): Ağlama patlamaları.

1.2.11 Vokal (Ses biçimindeki, Vocal): Homurtu veya çığlık gibi, tek veya tekrarlayıcı sesler çıkarma.

1.2.12 Verbal (Söz biçimindeki, Verbal): Kelimeler veya kısa cümlelerden oluşan tek veya tekrarlayıcı sesler çıkarma.

1.2.13 Spontane (Kendi kendine, kendiliğinden, Spontaneous): Stereotipik, yalnız kendini ilgilendiren ve çevresel etkilerden bağımsız gibi görünen.

1.2.14 Interaktif (İlişki biçimindeki, Interactive): Stereotipik olmayan, kendinden fazlasını ilgilendiren ve çevreden etkilenen.

2. Motor Olmayan

2.1 Aura: (Ad) Belli bir hastada, gözlenebilir bir nöbetten önce gelen, öznel bir nöbet olayı; tek başına ise, bir duyuşal nöbet oluşturur.

2.2 Duyusal: Dış dünyadaki uygun uyaranların yol açmadığı bir algı yaşantısı. "Nöbet" veya "aura" için niteleme sıfatıdır.

2.2.1 Yalın (Elementary): Bir primer duyu türünü tutan, biçimlenmemiş tek bir olay, örn. somatik duyu, görme, işitme, koku, tat, karın veya başla ilgili.

2.2.1.1 Somatik duyuşal (Somatosensory): Karıncalanma, uyuşukluk, elektrik çarpması duyumu, ağrı, hareket duyusu, hareket ettirme isteği gibi duyumları içerir.

2.2.1.2 Görsel (görmeyle ilgili, Visual): Işık çakması, yanıp sönen ışıklar, ışıklı lekeler, basit paternler, skotomlar veya körlük.

2.2.1.3 İşitsel (işitmeyle ilgili, Auditory): Uğultu, davul sesleri veya tek perdeden sesler.

2.2.1.4 Kokuyla ilgili (Olfactory): Genellikle nafoş bir koku.

2.2.1.5 Tatla ilgili (Gustatory): Ekşi, acı, tuzlu, tatlı veya metalik gibi tat duyumları.

2.2.1.6 Epigastrik (karınla ilgili, Epigastric): Bulantı, boşluk, dolgunluk, sancı, sıkıntı, ağrı ve açlık gibi karın rahatsızlığı; bu duyum göğse veya boğaza yükselebilir. Bazı olaylar nöbete bağılı otonomik disfonksiyonu yansıtır.

2.2.1.7 Sefalik (başla ilgili, Cephalic): Göz kararması, karıncalanma veya baş ağrısı gibi başta olan duyum.

2.2.1.8 Otonomik: Kalp-damar, mide-barsak, terleme, sıcaklık ayarlanması fonksiyonlarını içeren otonomik sinir sistemi tutulumuyla uyumlu bir duyum. (Dolayısıyla, "otonomik aura"; krşl. "otonomik nöbet" 3.0)

2.2.2. Yaşantusal (Experiential): İllüzyon veya karışık halüsinasyon biçimindeki

duygulanım, bellek veya karışık algı olayları; tek başına veya birkaçı bir arada olabilir. Depersonalizasyon (kendi kendine yabancılaşma, “depersonalisation”) duygularını da içerir. Bu olaylar yaşamdakine benzer öznel niteliktedir, fakat kişi tarafından, yaşanan bağlamın dışında ortaya çıkmış olarak değerlendirilir.

2.2.2.1 Afektif (duygulanımla ilgili, Affective): Bileşenleri korku, depresyon, sevinç ve (nadiren) öfkeyi içerir.

2.2.2.2 Bellekle ilgili (Mnemonic): Aşinalık (déjà vu) ve yadırgama (jamais vu) duyguları gibi iktal dismneziyi yansıtan bileşenler.

2.2.2.3 Halüsinasyon (varsanı) biçimindeki (Hallucinatory): Görme, işitme, somatik duyu, koku veya tat olaylarını ilgilendiren dış uyaranların karşılığı olmaksızın, karma algıların oluşması. Örnek: insanların konuştuğunu “işitmek” ve “görmek”.

2.2.2.4 İllüzyon (yanılsama) biçimindeki (Illusory): Görme, işitme, somatik duyu, koku veya tat sistemlerini ilgilendiren gerçek algıların bozulması.

2.3 Diskognitif (bilişsel bozulma biçimindeki, Dyscognitive): Bu terim:

1. Biliş (cognition) bozukluğunun ağırlıklı veya en görünür özellik olduğu,
2. Aşağıdaki bileşenlerden ikisinin veya daha çoğunun etkilendiği veya
3. Bu bileşenlerin katkısının belirlenemediği olayları betimler.

Bilişin bileşenleri:

- Algı: Duyusal bilginin simgesel kavranışı
- Dikkat: Başlıca algı veya ödevin uygun seçimi
- Duygu-durum: Bir algının uygun duygulanım anlamı
- Bellek: Algıları veya kavramları belleme ve hatırlama yetisi
- Yürütme: Sonuçların kestirilmesi, seçimi, izlenmesi, motor aktivitenin başlatılması
- Motor sistemle bağlantılar: Praksi, konumsa

3. Otonomik Olaylar

3.1 Otonomik Aura: Kalp-damar, mide-barsak, terleme, sıcaklık ayarlanması fonksiyonlarını içeren otonomik sinir sistemi tutulumuyla uyumlu bir duyum. (Dolayısıyla, “otonomik aura”; krşl. “otonomik nöbet” 2.4.1.8)

3.2 Otonomik Nöbet: Kalp-damar, mide-barsak, terleme, sıcaklık ayarlanması fonksiyonlarını içeren otonomik sinir sisteminin nesnel olarak belgelenmiş ve fark edilebilir bir fonksiyon bozulması.

4. Somatotopik Niteleme Sıfatları

4.1 Taraf:

4.1.1 Tek taraflı (Unilateral): Motor, duyuusal veya otonomik bir olayın tam olarak ya da tama yakın olarak bir tarafı tutması.

4.1.1.1 Hemi-: Diğer betimleyicilere örnek, örn. hemiklonik.

4.1.2 Jeneralize (eşanlı: çift taraflı, bilateral): Motor, duyuusal veya otonomik olayın her iki tarafı minimalden daha fazla tutması. Motor bileşen aşağıdaki gibi daha da nitelenebilir:

4.1.2.1 Asimetrik: Davranışın niceliğinde ve/veya dağılımında iki taraf arasında belirgin fark olması.

4.1.2.2 Simetrik: Bu açılardan iki taraf arasında neredeyse eşitlik olması.

4.2 Beden Kısmı: Tutulan bölgeyi belirtir: yani kol, bacak, yüz ve diğerleri.

4.3 Orta Hatta Yakınlık (Centricity): Beden eksenine yakınlığı betimler

4.3.1 Aksiyal: Boynu da içermek üzere, gövdeyi tutar.

4.3.2 Proksimal Ekstremité: Omuzdan el bileğine, kalçadan ayak bileğine kadar tutar.

4.3.3 Distal Ekstremité: El, ayak ve/veya parmakların tutulumunu belirtir.

5. Nöbet Zamanı İçin Niteleme ve Betimleme Terimleri: Aşağıdaki terimler temel kullanıma uygun biçimde (ad, sıfat, fiil olarak) sıralanmıştır; başka türlü belirtilmemişse sıfattır.

5.1 Geçirme Sıklığı (Incidence): Belirli bir zaman döneminde geçirilen epileptik nöbet sayısını veya birim zamanda geçirilen gün sayısını belirtir.

5.1.1 Düzenli, düzensiz (Regular, Irregular): Olaylar arasında tutarlı (tutarsız) veya kestirilebilir (kestirilemez, rastgele) aralar olması.

5.1.2 Kümelenme (Cluster):

a) Ad: Hastanın belirli bir dönemde (genellikle bir veya birkaç gün içinde), daha uzun dönemlerdeki ortalama nöbet geçirme sıklığına göre daha sık nöbet geçirmesi.

b) Fiil: Nöbet geçirme sıklığının yukarıdaki gibi değişmesi.

5.1.3 Ortaya çıkarıcı (Provocative) etmen: Ad: Kronik epilepsili kişilerde nöbet geçirme sıklığını artırabilen ve epileptik olmayan kişilerde nöbetlere yol açabilen, geçici ve sporadik içsel veya dışsal öge.

5.1.3.1 Reaktif (tepkisel, Reactive): Araya giren hastalık, uykusuz kalma veya duygusal stres gibi geçici sistemik bozulmalarla birlikte ortaya çıkan.

5.1.3.2 Refleks: Özgün bir afferent uyararla veya hastanın aktivitesiyle uyarıldığı nesnel ve tutarlı biçimde kanıtlanmış olan. Afferent uyarılar yalın, yani biçimlenmemiş (ışık çakmaları, irkilme, tek perdeden bir ses) veya işlenmiş, yani biçimlenmiş olabilir. Aktivite yalın, örn. motor (bir hareket); veya işlenmiş, örn. bilişsel işlev (okuma, satranç oynama), veya bunların bir karışımı (yüksek sesle okuma) olabilir.

5.2 Uyku-Uyanıklık Durumuna Bağlı (State Dependent): Yalnızca veya ağırlıklı olarak, değişik uyuklama, uyku veya uyanma evrelerinde ortaya çıkan.

5.3 Katamenyal: Ağırlıklı olarak veya yalnızca menstrüasyon döngüsünün herhangi bir evresinde ortaya çıkan nöbetler.

6. Süre: İlk nöbet gösterilerinin, örneğin auranın başlangıcından, yaşantılanan veya gözlenen nöbet aktivitesinin bitişine kadar geçen zaman. Nöbetin belli belirsiz sezilmesini veya nöbet sonrası durumları içermez.

6.1 Status Epileptikus: Hastaların çoğunda bu tip nöbetlerin büyük çoğunluğunun durduğu, bir süre geçtiği halde klinik açıdan durma bulgularının görülmediği bir nöbet veya merkezi sinir sisteminin nöbetler arasındaki temel fonksiyonuna geri dönmeden geçirilen tekrarlayıcı nöbetler.

7. Siddet (Severity): Hasta ve gözlemciler tarafından nöbetin çok yönlü bir değerlendirilmesi. Gözlemcinin değerlendirmesinin başlıca yönleri: süre, motor tutulumun genişliği, nöbetler arasında çevreyle bilişsel etkileşimin aksaması, birim zamanda geçirilen en yüksek nöbet sayısı. Hastanın değerlendirmesinin başlıca yönleri: yaralanmanın genişliği, nöbetin duygu-durum, toplum içindeki yaşam ve iş açısından sonuçlarıdır.

8. Prodrom: Nöbet öncesindeki bir olay. Bir epileptik nöbetin başlangıcını haber veren, fakat nöbetin bir parçası olmayan, örn. yeri iyi belirlenemeyen bir duyum veya huzursuzluk gibi, öznel veya nesnel bir klinik değişiklik.

9. Postiktal (Nöbet sonrası, Postictal) Olay: Merkezi sinir sistemi fonksiyonunun, nöbetin klinik bulguları bittikten sonra görünen veya belirginleşen, geçici bir klinik anormallığı.

9.1 Taraf Belirtici (Lateralising) Olay (Todd veya Bravais Olayı): Görme, işitme veya somatik duyuya ilgili ihmal olayları da içinde olmak üzere, hareket, konuşma, somatik duyu ve/veya bütünleştirme fonksiyonlarıyla ilgili herhangi bir tek taraflı postiktal fonksiyon bozukluğu.

9.2 Taraf Belirtici Olmayan (Non-Lateralising) Olay: Biliş bozulması, amnezi, psikoz.

9.2.1 Biliş Bozulması: Algi, dikkat, duygu-durum, bellek, yürütme, praksi, konuşma işlevlerinden birini veya birçoğunu tutan, bilişsel başarıda düşüş.

9.2.2 Anterograd (ileriye dönük, Anterograde) Amnezi: Yeni bilgi belleme becerisinde aksama.

9.2.3 Retrograd (geriye dönük, Retrograde) Amnezi: Daha önce belenmiş bilgiyi hatırlama becerisinde aksama.

9.2.4 Psikoz: Uyanık bir kişide dış dünyanın yanlış yorumlanması; duygu-durum ve topluma katılmayla ilgili düşünce bozukluğunu içerir.

2.1.4. Sınıflandırma

Nöbet sınıflaması epilepsi araştırmalarıyla ilgilenen insanların temel ilgi alanlarından biridir. Epilepsi sık rastlanılan bir nörolojik hastalık olmasına rağmen epilepsi sınıflaması ile ilgili henüz tam bir görüş birliğine varılamamıştır (49, 50).

Bireylerde epileptik nöbetler ve epilepsi sendromları çok eksenli tanısall şema kullanılarak sınıflandırılmalıdır. Dikkate alınması gereken eksenler: nöbet tanımlanması (iktal fenomenoloji), nöbet tipi, sendrom ve etiyoloji olmalıdır. Nöbet tipi (tipleri) ve epilepsi sendromu, etiyoloji ve komorbidite belirlenmelidir. Çünkü epilepsi sendromunu doğru sınıflandırmadaki başarısızlık uygun olmayan tedaviye ve nöbetlerin devam etmesine neden olabilir. Epilepsili bireylere nöbet tipi, sendromu ve olası prognozuna dair bilgi verilmelidir (51).

Günümüzde epilepsi sınıflamasında ILAE'nin 1981 ve 1989 yıllarında yapmış olduğu epileptik nöbet sınıflaması kullanılmaktadır. ILAE sınıflamasının nörolog ve epileptologlar tarafından bile oldukça kompleks olduğu ve nöbet tanılması için pratik bir sınıflandırma olmadığı konusunda görüşler oldukça fazladır (52).

Tablo-2'de epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması (ILAE,1981), Tablo-3'de Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (ILAE,1989) gösterilmiştir (53).

Tablo-2: Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması, (ILAE, 1981) (54)		
I: Parsiyel Nöbetlerin Sınıflaması		
Klinik Nöbet Tipi	İktal EEG Bulguları	İnteriktal EEG Bulguları
<p>A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç kaybı yok)</p> <p>1. Minör belirtilerle giden</p> <p>a) İlerleme olmayan motor nöbetler</p> <p>b) İlerleyen motor nöbetler (Jacksonien)</p> <p>c) Versif</p> <p>d) Postural</p> <p>e) Fonatuar (vokalizasyon ya da konuşmanın durması)</p> <p>2. Somatosensoryel ya da özel duyuşsal belirtilerle giden (Basit hallüsinasyonlar; iğnelenme, ışık çakmaları, vızıltı v.b)</p> <p>a) Somatosensoryel</p> <p>b) Görsel</p> <p>c) İşitsel</p> <p>d) Koku</p> <p>e) Tat</p> <p>f) Vertijinöz</p> <p>3. Otonomik belirti ve bulgularla giden (epigastrik his, solukluk, terleme, kızarıklık, piloereksiyon, pupilla dilatasyonu)</p> <p>4. Psişik belirtilerle giden (yüksek serebral fonksiyonların bozulması); bu belirtiler bilinç bozulmaksızın nadiren görülürler ve çok daha sık olarak kompleks parsiyel nöbetler olarak deneyimlenirler.</p> <p>a) Disfazik</p> <p>b) Dismnezik (dêjá vu, jamais vu)</p> <p>c) Bilişsel (zaman duyuşunun bozulması, rüya durumu)</p> <p>d) Affektif (korku, kızgınlık v.b)</p> <p>e) İllüzyonlar (makropsi v.b)</p> <p>f) Yapılanmış hallüsinasyonlar (müzik, görüntü v.b)</p>	<p>İlgili kortikal temsil alanının üzerinden başlayan kontrlaterale fokal desarj</p>	<p>Fokal kontrlaterale desarj</p>

B. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç kaybı ile birlikte; bazen basit parsiyel bulgularla başlayabilir) 1. Basit parsiyel başlangıç sonrasında bilincin kaybolması a) Basit parsiyel özellikleri (A.1-4.) takiben bilinç kaybı b) Otomatizmalarla birlikte 2. Başlangıçta bilinç kaybının olması a) Sadece bilinç kaybının varlığı b) Otomatizmalarla birlikte	Unilateral ya da sıklıkla bilateral desarjlar temporal ya da frontotemporal bölgelerde focal ya da diffüz	Unilateral ya da bilateral genellikle asenkron fokus; genellikle temporal ya da frontal bölgelerde
C. Sekonder jeneralize nöbetlere (jeneralize tonik-klonik, tonik ya da klonik) dönüşen parsiyel nöbetler 1. Basit parsiyel nöbetlerin (A) jeneralize nöbetlere dönüşmesi 2. Kompleks parsiyel nöbetlerin (B) jeneralize nöbetlere dönüşmesi 3. Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete daha sonra jeneralize nöbete dönüşmesi	Yukarıdaki desarjların hızlı sekonder bilateral jeneralize olması	
II: Jeneralize Nöbetlerin Sınıflaması (Konvülfif veya Non-konvülfif)		
Klinik Nöbet Tipi	İktal EEG Bulguları	İnteriktal EEG Bulguları
A. 1. Absans nöbetleri 1. Tipik Absans a) Sadece bilinç kaybı ile b) Hafif klonik bileşenle birlikte c) Atonik bileşenle birlikte d) Tonik bileşenin birlikte e) Otomatizmalarla birlikte f) Otonomik bileşenle birlikte	Genellikle regüler ve simetrik, 3 Hz frekansında ancak 2-4 Hz'de olabilen diken yavaş dalga kompleksleri ve bazen de çoklu diken yavaş dalga kompleksleri; tüm bu anormallikler bilateraldir	Zemin aktivitesi genellikle normaldir, ancak diken ve diken yavaş dalga desarjları gibi paroksizmal anormallikler görülebilir; bu aktivite genellikle regüler ve simetrik.
2. Atipik Absans: Aşağıdaki gibi tipleri olabilir a) Tonüs değişiklikleri A.1'den daha belirgindir b) Başlangıcı ve bitişi ani değildir	EEG daha heterojendir: irregüler diken ve yavaş dalga kompleksleri, hızlı aktivite ya da diğer paroksizmal aktiviteler görülebilir, anormallikler bilateraldir ancak sıklıkla irregüler ve asimettiktir	Zemin aktivitesi genellikle anormaldir; diken ve diken-yavaş dalga kompleksleri gibi paroksizmal aktiviteler sıklıkla irregüler ve asimettiktir
B. Myoklonik Nöbetler :Myoklonik atımlar (tek ya da çoklu)	Çoklu diken-dalga ya da bazen diken-dalga veya keskin-yavaş dalgalar	İktal EEG'dekine benzer
C. Klonik Nöbetler	Hızlı aktivite (sn'de 10 Hz veya üzeri) ve yavaş dalgalar; nadiren diken-dalga desarjları	Diken-dalga ya da çoklu diken-dalga desarjları
D. Tonik Nöbetler	Düşük voltajlı, hızlı aktivite ya da frekansın azalıp amplitüdün arttığı 9-10 Hz'in üzerinde hızlı bir ritim	Bazen asimetri gösteren, az ya da çok ritmik keskin-yavaş dalga desarjları; zemin aktivitesi genellikle yasa göre anormal
E. Tonik-klonik Nöbetler	Tonik faz sırasında azalan frekans ve artan amplitüdeki 10 Hz ve üzerindeki ritim klonik faz sırasında yavaş dalgalarca kesintiye uğratılır	Çoklu diken-dalga, diken-dalga ya da bazen keskin-yavaş dalga desarjları
F. Atonik (astatik) Nöbetler Yukarıdaki nöbet tipleri ile birlikte de görülebilir (örn; B ve F ya da B ve D)	Çoklu diken-dalga, düşük ya da çok düşük amplitüdü (flat) hızlı aktivite	Çoklu diken-yavaş dalga
III: Sınıflandırılmayan Nöbetler (Yetersiz klinik Bilgi) Yeterli bilgi olmayışı nedeni ile yukarıdaki kategorilere dahil edilemeyen nöbetlerdir. Çığneme, ritmik göz hareketleri gibi bazı yenidoğan dönemi nöbetleri bunlardandır. a. Parsiyel: kısmi, bütünün bir bölümü b. Somato: vücut; sensoryel = duyu ile ilişkili		

<p>c. Otonomik: istem dışı hareketlerle ilişkili örneğin kalp hızı, terleme gibi</p> <p>d. Psişik: hem akli hem de beyni etkileyen</p> <p>e. Otomatizm; kişinin kontrolü altında olmayan yarı amaçlı hareketler. Örneğin yalanma, yutkunma hareketleri, elbiseleri çekiştirme ve sarhoş gibi yürüme şeklinde hareketler.</p> <p>f. Sekonder jeneralize: sınırlı bir bölgeden başlayıp yaygın hale dötüşen (genelde tonik-klonik nöbet oluşur)</p>		
---	--	--

Tablo-3: Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması (ILAE, 1989) (55)

<p>I. Lokalizasyona bağılı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar</p> <p>1.1. İdyopatik (yaş bağılı başlangıç)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Santrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi • Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi • Primer okuma epilepsisi <p>1.2. Semptomatik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temporal lob epilepsisi • Frontal lob epilepsisi • Parietal lob epilepsisi • Oksipital lob epilepsisi • Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası • Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar <p>1.3. Kriptojenik</p>
<p>II. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar</p> <p>2.1. İdyopatik (yaş bağılı başlangıç-yaş sırasına göre sıralanmıştır)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selim ailesel yenidoğan konvülsüyonları • Selim yenidoğan konvülsüyonları • Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi • Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi) • Jüvenil absans epilepsisi • Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal) • Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi • Diğer jeneralize idyopatik epilepsiler • Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler <p>2.2. Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre)</p> <ul style="list-style-type: none"> • West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Kraempfe) • Lennox-Gastaut sendromu • Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi • Miyoklonik absanslı epilepsi <p>2.3. Semptomatik</p> <p>2.3.1. Spesifik olmayan etyolojili</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erken miyoklonik ensefalopati • Supression-burst'lu erken infantil epileptik ensefalopati • Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler <p>2.3.2. Spesifik sendromlar</p>
<p>III. Fokal veya jeneralize olduğı belirlenemeyen epilepsiler</p> <p>3.1. Jeneralize ve fokal nöbetli epilepsiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yenidoğan konvülsüyonları

<ul style="list-style-type: none"> • Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi • Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi • Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu) • Diğer belirlenemeyen epilepsiler <p>3.2. Jeneralize veya fokal özelliği ayırdedilemeyenler (uykuda gelen grand mal nöbet olguları gibi)</p>
<p>IV. Özel (özgün) sendromlar</p> <p>4.1. Duruma bağlı nöbetler (Gelegenheitsanfaelle)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Febril konvülsiyonlar • İzole nöbet veya izole status epileptikus • Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler

Epilepsili hastaların uygun yönetimi için nöbet semiyolojisinin ayrıntılı anamnezi temel unsurdur. Nöbet sınıflamasında netliğe ulaşmak, tamamıyla semiyolojik kriterlere dayanmaktadır (56). ILAE sınıflamasının, interiktal EEG bulguları ve iktal EEG özelliklerinin katkısı olmaksızın kullanılmadığı, klinik iktal semiyoloji ile interiktal ve/veya iktal EEG bulgularının da her zaman bire bir karşılıklı olmaması görüşünden hareketle Hans Lüders ve Soheyl Noachtar 1998 yılında Semiyolojik Nöbet Sınıflaması'nı hazırlamışlardır (57-59).

Bu sınıflamada tüm nöbetler beş grupta toplanmıştır (Tablo-4). Semiyolojik nöbet sınıflaması özellikle iktal nöbet semiyolojisine dayanmaktadır, nöbet hasta ya da gözlemciler tarafından anlatılmış veya doğrudan video-monitörizasyon kayıtlarından incelenmiş olabilir. Hiç bir EEG bulgusu ya da test sonucu sınıflamayı etkilememektedir. Böylelikle semiyolojik sınıflama nöbetlerin tanılanması ile ilgili tüm karışıklıkların en az düzeyde inmesini sağlamıştır (59, 60).

Semiyolojik nöbet sınıflamasında terminoloji mümkün olduğunca az ve öz tutularak gündelik kullanımı kolaylaştıracak şekilde uyarlanmıştır. Semiyolojik nöbet sınıflaması aynı zamanda, nöbetleri sistematik olarak tanımlama olanağını sağlamaktadır. İktal semptomlar dört "alanı" etkiler. Bunlar; duysal alan, bilinç, otonomik alan ve/veya motor alanlardır (56). Bu önerilerin basitleştirilmiş bir sunumu Tablo-4'de görülmektedir.

<p>Tablo-4: Semiyolojik Nöbet Sınıflaması (56)</p> <p>1. Aura</p> <p>1.1. Somatosensoryel aura^a</p> <p>1.2. İşitsel aura^a</p> <p>1.3. Koku aurası</p> <p>1.4. Görsel aura^a</p>
--

- 1.5. Gustatuar aura
- 1.6. Otonomik aura^a
- 1.7. Abdominal aura
- 1.8. Psişik aura
2. Otonom bulgulu nöbet^a
3. Dialeptik nöbet^b
 - 3.1. Tipik dialeptik nöbet
4. Motor nöbet^a
 - 4.1. Basit motor nöbet^a
 - 4.1.1. Myoklonik nöbet^a
 - 4.1.2. Epileptik spazm^a
 - 4.1.3. Tonik-klonik nöbet
 - 4.1.4. Tonik nöbet^a
 - 4.1.5. Klonik nöbet^a
 - 4.1.6. Versif nöbet^a
 - 4.2. Kompleks motor nöbet^b
 - 4.2.1. Hipermotor nöbet^b
 - 4.2.2. Otomotor nöbet^b
 - 4.2.3. Jelastik nöbet
5. Özel Nöbetler
 - 5.1. Atonik nöbet^a
 - 5.2. Hipomotor nöbet^b
 - 5.3. Negatif myoklonik nöbet^a
 - 5.4. Astatik nöbet
 - 5.5. Akinetik nöbet^a
 - 5.6. Afazik nöbet^b
6. Paroksismal olay

^a : Sol/ sag/ aksiyal/ jeneralize/ bilateral asimetric

^b : Sol hemisfer/ sag hemisfer

2.1.5. Fizyopatolojisi

Beyinde epileptik boşalımların başlamasına, yayılmasına ve durmasına neden olan spesifik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Öne sürülen görüşler şöyle özetlenebilir:

- İyonik iletide bir bozukluğa yol açabilecek intrinsik nöronal membran ve moleküler kanal değişiklikleri; voltaja bağımlı Na⁺ kanalları gibi
- İnhibitör nörotransmitterlerde yetersizliğe ya da eksitator olanlarda fazlalığa yol açacak anormal nörotransmitter sentezi; GABA azlığı veya Glutamat fazlalığı gibi
- Nöronların ve glial hücrelerin iyon pompalama ve repolarizasyonlarını düzenleyen genetik kontrolün hücre içi enzim yetersizliği.

Epileptojenik odak olarak adlandırılan bölgede “pacemaker” hücreler yer almaktadır ve bu hücreler tam olarak bilinmeyen nedenlerle, artmış uyarılma ve anormal ateşlenme özelliği gösterirler, etraflarındaki hücreleri de bu ateşlenmeye ortak edebilirler. Epilepsili kişilerin hipokampus piramidal hücrelerinin CA1, CA2, CA4 nöronları “pacemaker” merkezler olabileceği kabul edilmektedir (61).

Hücre membranındaki potansiyelin devamı ve sinaps yoluyla yayılmasında rol oynayan kimyasal, hormonal ileticilerin epileptojenik aktivitede rol oynamaları olasıdır. Eksitator nörotransmitter olan asetilkolinin (Ach) epileptik nöbetler sırasında bol miktarda salgılandığı saptanmıştır. Ach'nin ventriküle injeksiyonu nöbetlere neden olmuştur. Endojen Ach serbestleşmesinin N-metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörleri ile modüle edildiği ve GABA agonistleri ile inhibe edildiği bildirilmiştir (62).

Öte yandan bilinen en önemli inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın eksikliği, epileptik nöbetlerin patogeneğinde önemle sorumlu tutulur. Deneysel oluşturulmuş epileptik nöbetlerde GABA'nın %50-60 oranında azaldığı, GABA'erin inhibitör sinapsların fonksiyon kaybının epileptik odağı oluşturduğu üzerinde durulmaktadır. GABA'nın iki mekanizma ile nöbetten sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bunlar:

Birincisi; sinapslardaki GABA konsantrasyonunun düşmesine bağlı nöronal inhibisyonda azalma.

İkincisi konsantrasyonu normal olmasına karşın GABA'nın kullanılamamasıdır.

Warlton, lityum ve pilokarpin enjeksiyonu ile oluşturulmuş DSE modelinde beyinde eksitator aminositlerin konsantrasyonlarının düşük, buna karşın GABA konsantrasyonunun ise beklenmedik bir şekilde özellikle nöbetin şiddetlendiği dönemde artmış olduğunu saptamıştır (63). Chapman ve ark. Bicucilline methiodide ile oluşturdukları epileptik nöbet modelinde de benzer sonuçlar elde etmişlerdir (64). Buna araştırmacılar, sinaptik bölgede GABA'nın geri alınımı veya metabolize olamaması nedeniyle GABA düzeyinin artmış olabileceği şeklinde açıklama getirmişlerdir (65).

Epileptik nöbet oluşumunda inhibitör aminoasitlerden taurinin konsantrasyonunun azalmış, glisin ise artmış olduğu saptanmıştır. Glisin,

glutamatın NMDA reseptörlerine cevabını artırır. Böylece ekstrasellüler alanda artmış olan glisin glutamatın eksitatör etkisini daha da artırmaktadır. Bu görüşe tezat oluşturacak Guilarte ve ark. yaptıkları çalışmada, pridoksin eksikliğiyle oluşturulmuş nöbetlerde korteks ve hipokampusta glutamatın düşmüş olduğunu, glisinin ise artmış olduğunu saptamışlardır (66).

Biyojenik aminlerin de epileptik nöbetlerin patogeneğinde önemli olduğu bilinmektedir. Siklik adenzin monofosfat (cAMP) artışının nöbetleri önlediği, siklik guanozin monofosfat (cGMP) artışının nöbetleri başlattığı, Adenzin ve biyojenik aminlerin ise MSS'de cAMP düzeyini yükselterek inhibitör etki gösterdikleri bilinmektedir. ACh ise guanil siklazı aktive ederek veya Na^+ - K^+ geçişini etkileyerek depolarizasyon oluşturmaktadır (67).

Na^+ - K^+ pompasının hücre içi Na^+ ve Ca^{+2} miktarını düzenlediği bilinmektedir. Hücre içi Ca^{+2} miktarı artışı, hücre hasarının en önemli göstergesi olup, nörotransmitter salınımı ve sinaptik iletiyi bozmaktadır. Nitekim epileptik nöbetlerin oluşumunda beynin en önemli pacemaker merkezi kabul edilen hipokampus CA3 piramidal hücrelerinde sınırlı Ca^{+2} artışının, NMDA'nın aktivasyonuna neden olduğu ve magnezyumun (Mg^{+2}) da bu reseptörler üzerinde Ca^{+2} geçişini modüle ettiği çeşitli araştırmalarda rapor edilmiştir (67).

Mg^{+2} , çeşitli ATPaz'ların (örn: Na^+ pompasını kontrol eden Na^+ - K^+ ATPaz) aktivatörüdür. Na^+ - K^+ ATPaz enzimi Na^+ girişini azaltır, intrasellüler K^+ depolanmasını artırır, membrandan Ca^{+2} akımını düzenler. Mg^{+2} ayrıca enerji bağımlı reaksiyonlarda nöromediatörlerin (aminler, aminoasidler) sentezi, serbestlemesi, geri alınımını ve depolanmasını artırır, inhibitör aminoasidlerin reseptörlerini aktive eder, eksitatör aminoasidlerin reseptörlerini bloke eder, güçlü epileptojenik ajanların katabolizması için gerekli taurinin hücre içine alınmasını artırır. cAMP ve cGMP oluşumu üzerine de etkilidir (67).

Epileptik nöbet oluşumunda iskemi ve hipoglisemi de önemlidir. Glikoz hem nörotransmitter yapımı, hem de Na^+ - K^+ ATPaz enzimi için gereklidir. İskemide metabolizmanın bozulması sonucu iskemik alanda daha fazla kan akımı ihtiyacı doğmakta ve o bölgenin eksitabilite eşiği düşmektedir.

Nedeni ne olursa olsun, epileptik nöronlarda paroksizmal depolarizasyon şifti (PDS) oluşmaktadır. Bu durumda membranı depolarize eden postsinaptik

potansiyelin anormal şekilde uzaması ve büyümesi sonucu nöronlar gruplar halinde ateşlenebilir. PDS'nin eksitator nörotransmitterler olan glutamat ve aspartat ile inhibitör nörotransmitter GABA sistemleri arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Bunun dışında membranlardaki iyon kanallarındaki bozuklukların da PDS'nin ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir. PDS eksitator bir postsinaptik potansiyele (EPSP) benzer. Ancak daha geniş amplitüdüdür. PDS çok sayıda ve hızlı aksiyon potansiyeli oluşturur. PDS'nin yarattığı ardışık yüksek frekanslı impuls dizileri bir nörondan diğerine yayılır ve böylece epileptik nöbet veya nöbet aktivitesi oluşur. Zengin komüssural bağlantılar nedeni ile deşarjlar bir hemisferde olmasına karşın, diğer hemisferin aynı alanında bir ayna fokus gelişebilir. Kortikotalamik yolla diensefalona yayılarak tonik klonik nöbetlere dönüşebilir (68, 69).

Epileptik nöbet oluşumu için ileri sürülen teorileri üç grupta toplayabiliriz:

1. Gibbs'in diffüz kortikal hipotezi: Serebral disritmiye bağlı ve jeneralize kortikal bozukluğun bir sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir.

2. Penfield'in sentransefalik epilepsi konsepti: Nöbetin mezensefalonda ve diensefalonda yerleşmiş, kortekse bilateral projeksiyon gösteren sentransefalik sistemin nöronlarından kaynaklandığı sanılmaktadır.

3. Gloor'un kortikoretiküler teorisi: Ortabeyin ve talamik retiküler sistemden çıkan uyarıların, diffüz hipereksitabl kortekste generalize diken dalga boşalmılarına yol açabileceği ve bu ilişkinin absans atağına sebep olabileceği vurgulanmaktadır. EEG'de bilateral olarak ortaya çıkan diken-dalgaların kaynağı araştırıldığında, yavaş dalgaların kortekse çıkmadan birkaç dk önce talamusta oluştuğu, dikenlerin ise korteksin derinliklerinde oluştuğu gözlenmiştir. Gloor ve ark. kedilere yüksek doz PGP vererek insan absans nöbetlerindeki gibi bilateral senkron diken dalga boşalmı oluşturmuşlardır. Bu çalışmada kortikal ve talamik nöronların osilasyonlarını göstererek kortiko-retiküler hipotezi desteklemişlerdir (70).

Bütün bu mekanizmalardan korteks, talamik nöronlar ve retiküler formasyon tek başına sorumlu değildir. Nöronal aktivitenin diken-dalga potansiyellerine dönüşümünü sağlayan mekanizma; kortikal hipereksitabilitenin yaygın artışı gibi görünmektedir.

GABA'erjik sistemin korunması, korteks ve talamusta ritmik şekilde diken depolarizasyonuna ve dalga esnasında oluşan nöronal sessizliğin korunmasına katkı sağlar. Gloor'un kortekse klorun iyontoforetik olarak injeksiyonu çalışmasında depolarizasyonların aralıklı, ancak güçlü olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı bir GABA'erjik sistem bu mekanizmanın daha etkin şekilde çalışmasını, inhibe edici postsinaptik potansiyeller (IPSP) arasında oluşan depolarizasyonların daha güçlü olmasını sağlar. Eksitatör aminoasitlerin ise kortikal aktiviteyi şiddetlendirdiği, böylece diken-dalga potansiyellerinin gücünü ve devamlılığını sağladığı anlaşılmaktadır. Glutamat-aspartat eksitasyonu ve GABA inhibisyonu diken-dalga boşalmalarının stabil hale geçmesini sağlar (71). Roberts; travma, tümör, serebral anjiom gibi durumlara bağlı olarak, lezyonla ilgili bölgelerde normal dolaşımın bozulması ve anoksik koşulların ortaya çıkmasının nöron hasarına yol açabileceğini, GABA'erjik nöronların metabolik hızlarının yüksek olması nedeniyle GABA'erjik nöron kaybının eksitasyon inhibisyon dengesini eksitasyon yönünde bozarak, nöbete yatkınlığı artıracağını öne sürmüştür (72).

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Epilepside tanı öncelikle klinik olarak konur ve dolayısıyla geçirilen atakların çok ayrıntılı olarak hasta ve görenler tarafından tarif edilmesine dayanır. Eğer olay şüpheli kalırsa yanlış bir etiket yapıştırmaktansa sadece gerekli araştırmaları yapıp izlemek daha doğru bir yaklaşımdır. Yanlış konan epilepsi tanısı hastayı ciddi biçimde çok boyutlu (ömür boyu epilepsi hastası sayılmak, doğru tedavinin gecikmesi, uzun süre antiepileptik ilaçların maddi yükü ve yan etki olasılıkları vb) sıkıntılarla karşı karşıya bırakmak demektir. Bu nedenle epilepsi tanısı koyarken ayırıcı tanıya çok önem vermek gerekmektedir (Tablo-5). Epilepside nöbet tiplerinin ne kadar çok çeşitli ve değişken olduğu düşünüldüğünde ayırıcı tanı yelpazesinde yer alan hastalıkların da ne kadar çok ve çeşitli olacağı açıktır. En sık karşılaşılan ve sorun yaratan diğer olasılıklar senkop ve yalancı nöbetlerdir. EEG tanıda çok yardımcı olabilir ama bazen yeterli bilgi sahibi olmayanlar tarafından yorumlandığında ciddi yanılgılara da yol açar. Örneğin yavaş dalgalar gibi spesifik olmayan bozuklukların epilepsi lehine yorumlanması sık rastlanan bir yanılgıdır. Bunun dışında epilepsisi olmayan normal kişilerde de %5'e varan oranda

epileptiform anomalilerin görülebildiği ve epilepsi olgularında ilk EEG' nin 1/3'lere varan oranda normal bulunabildiği unutulmamalıdır (73).

Tablo-5. Epilepside Ayırıcı Tanı (73)

<p>A. Çocukluk Çağı</p> <ol style="list-style-type: none">1. Senkop2. Siyanotik nefes tutma atakları1. Gece korkuları (Pavor nocturnus)2. Metabolik nedenlere bağlı şuur kaybı3. Migren (konfüzyonel durum, baziler migren)4. Kardiyak ritim bozuklukları (özellikle supraventriküler taşikardi)5. Tikler6. Titreme atakları (yenidoğan döneminde)7. Psikiyatrik kökenli nöbetler ve Münchausen sendromu (ebeveynler sorumlu olabilir)8. Hipnagogik miyokloniler9. Benign paroksizmal koreatetoz10. Yalancı nöbetler11. Gastroözofageal reflü12. Çocukluğun benign miyoklonisi
<p>B. Erişkin dönem</p> <ol style="list-style-type: none">1) Senkop<ol style="list-style-type: none">a) Refleks: postüral, valsolvaya bağlı, miksiyona bağlı vbb) Kardiyak: disritmi (kalp bloğu, taşikardi vb); valvüler (en sık aort stenozu); kardiyomiyopati; şanlı hastalıklar vbc) Perfüzyon yetmezliği: hipovolemi, otonom yetmezlik2) Psikojenik ataklar<ol style="list-style-type: none">a) Yalancı nöbetb) Panik atakc) Hiperventilasyon3) Geçici iskemik atak4) Migren5) Narkolepsi/katapleksi6) REM uyku davranış bozukluğu7) Huzursuz bacak sendromu8) Geçici global amnezi9) Akut konfüzyonel durumlar10) Hipoglisemi başta olmak üzere metabolik nedenler

2.1.7. Epilepsi Hastasına Tedavi Yaklaşımı

Epilepsili hasta nöroloji bölümü tarafından izlenmeli ve gerektiğinde temas kurabileceği bir nöroloji uzmanı olmalıdır. Epilepsili tüm hastaların, hayat tarzları ve tıbbi durumları ile uygun; hastanın ve ailenin de uzlaştığı bir tedavi planı olmalıdır. Epilepsi konusunda uzmanlaşmış hemşirelerin yetiştirilmesi ve hasta-aile bakım ve eğitiminde doktorları destekleyecek şekilde rol almaları sağlanmalıdır. Sağlık çalışanlarının, toplumu ve epilepsili hastalarla birlikte yaşayanları epilepsi

konusunda bilgilendirerek, bu konudaki önyargı ve yanlış inançlarla mücadele etme sorumlulukları da vardır (74).

2.1.7.1. Farmakolojik Tedavi

Antiepileptik tedavi yıllarca süren ve hatta hastaların önemli bir bölümünde yaşam boyu devam eden bir uygulamadır. Bu nedenle, böyle bir tedavi kararını alacak hekim bu uygulama sonucu gelişecek ve hastasının bütün yaşam modalitelerine yansıtacak bir dizi tıbbi, ekonomik ve sosyal sorunu dikkate almak zorundadır. Karşılaşılan bu sorunlar daha tanı sırasında başlarlar ve tedaviye karar verirken ve tedavi sürerken sıklıkla hekimi uğraştırırlar. Hatta tedaviye son verme aşamasında bile belli sorunların göz önünde bulundurulmaları gerekmektedir. Bu bakımdan, epilepsilerin medikal tedavisi oldukça zengin sorunsal olan bir tedavi alanıdır ve tedaviyi yüklenen hekimin hastasındaki nöbetlerin önlenmesinde kullanacağı uygun tedavi protokollerini sürdürürken, kaçınılmaz biçimde bu olası sorunlarla da uğraşması gerekmektedir (75).

Medikal Tedavinin Amacı

SE tedavisi ya da bir nöbet sırasında uygulanan tedavi bir yana bırakılacak olursa, antiepileptik tedavi genelde nöbet önleme tedavisidir (profilaktik tedavi). Çünkü günümüzde kullanılan antiepileptiklerin epileptik fenomenlerin başlayıp gelişmesine (epileptogeneze) etkili olduklarını gösterir yeterince inandırıcı kanıtlar bulunmamaktadır. Genellikle epilepsilerin medikal tedavisinin daha çok, oluşmuş epileptik mekanizmaların zaman zaman etkinliğe geçmesini (iktogeneze) baskılamak şeklinde olduğu görüşü daha fazla destek bulmaktadır. Bu açıdan bakıldığında antiepileptik tedavi semptomatik bir tedavidir ve sonuçta tedavinin hastalığın gidişine, en azından olguların büyük çoğunluğunda etkili olmadığı sanılmaktadır. Bunu destekleyen en tipik gözlemler juvenil miyoklonik epilepsi ile santrotemporal dikenli iyi gidişli çocukluk çağı epilepsinin gelişmesinde dikkati çeker. Bilindiği gibi juvenil miyoklonik epilepsili olguların büyük çoğunluğunda nöbetler ortaya çıktıktan sonra valproik asid (VPA) tedavisine çok iyi yanıt verirler ve hastaların çoğu bu tedavi altında uzun yıllar nöbet geçirmezler. Ancak, tedaviye ara verildiğinde

hastaların hemen tümünde nöbetlerin tekrar başladığı görülür. Buna karşılık, santrotemporal (rolandik) dikenli iyi gidişli çocukluk çağı epilepsisinde de tedaviye iyi yanıt alınmakla birlikte, puberte döneminde ilaç kesildiğinde nöbetlerin kaybolduğu görülür. Buna dayanarak bazı yazarlar seyrek ve özellikle uykuda gelen bu iyi huylu çocukluk çağı epilepsi nöbetlerinde antiepileptik tedaviye gerek görmemektedirler. Bununla birlikte, Gowers tarafından ileri sürülmüş ve geçirilen her nöbetin bir sonraki nöbeti kolaylaştırdığı ve epilepsinin gidişini ağırlaştırdığı savı günümüzde de, Reynolds ve ark. başta olmak üzere bazı yazarlarca desteklenmektedir (76, 77).

İlk jeneralize tonik-klonik nöbetten sonra AEİ kullanımının sonraki nöbet tekrarını azalttığını gösterir bazı çalışmalar bulunmakla birlikte, yukarıda da belirtildiği gibi, bütün epilepsiler ve epileptik sendromlar için benzer durum söz konusu değildir. Diğer yandan, Nijerya gibi geri kalmış ülkelerde hiç tedavi görmemiş kronik epilepsili hastalarda tedaviye başladıktan sonra, ikinci altı aylık tedavi süresi tamamlandığında nöbetleri tam kesilen hasta oranı %53 olarak ve %50 ve daha fazla nöbet azalması olan hasta oranı da %26 olarak bulunmuştur (78). Görüldüğü gibi, bu oranlar gelişmiş ülkelerde yeni tanısı konmuş epilepsilerdeki tedavi sonuçlarının benzeridir.

Antiepileptik tedaviye başlanırken amaçlanan bir diğer nokta nöbetlerin tümüyle baskılanmasının yanı sıra, istenmeyen ilaç etkilerinin en azda tutulmasıdır. Çünkü nöbetleri kaybolmuş fakat ilaçların yan etkileri nedeniyle yaşam kalitesi önemli ölçüde eksilmiş bir hastada başarılı bir tedaviden söz edilemez. Bu nedenle, antiepileptik tedavinin başarısının değerlendirilmesinde nöbetlerin tedaviden etkilenmesinin derecesinin yanı sıra uygulama sırasında gelişebilecek erken ve geç yan etkilerin tipleri ve dereceleri de dikkate alınmaktadır (75).

Antiepileptik İlaç Tedavisinin İlkeleri (Tablo-6)

Aşağıdaki tabloda akılcı bir antiepileptik tedavinin gerçekleşebilmesi için hekimin çözüm bulması gereken başlıca sorunları sıralanmaktadır. Tablodan izleneceği gibi, antiepileptik tedavi zengin bir sorunsala sahiptir ve tedaviyi belirleyen hekim yıllarca sürebilecek bir uygulamanın kararını aldığı bilincinde olmalıdır.

Tablo-6. Antiepileptik tedavide çözüm bekleyen başlıca sorunlar (79)

- Tedaviye ne zaman başlanmalı?
- Tek nöbet geçirmiş hastada ne yapmalı?
- Monoterapi mi? Politerapi mi?
- Tedaviye hangi ilaçla başlanmalı?
- Tedavide hangi farmasötik form kullanılmalı? Hangi doz ve doz aralıkları seçilmeli?
- Hastanın yaşı tedaviye nasıl yansıtacaktır?
- Hastanın tedaviye uyumu nasıl sağlanacaktır?
- Başlangıçtaki tedavi başarısız ise ikinci tedavi nasıl düzenlenecektir?
- İlaçlara dirençli hastalarda tedavinin değerlendirilmesi
- Tedavi hastanın yaşam modalitelerini nasıl etkileyecektir?
- EEG'nin tedaviyi izlemede yeri var mıdır?
- Gebelikte antiepileptik tedavi prensipleri
- Başka hastalıklarda tedavinin sürdürülmesi
- İlaç ölçümleri ve tedavinin izlenmesi
- Tedaviye ne zaman ve nasıl son verilecektir?

Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizması

AEİ'lerin nöbeti nasıl önlediği konusunda çeşitli görüşler vardır. Genellikle sinapslardaki iletimi engellemek suretiyle, yüksek frekanslı düzensiz deşarjların primer odaklarından yayılmasını bloke ederek, nöbet oluşumunu engelledikleri sanılmaktadır. AEİ'lerin bu nöronal etkinlikleri eksitasyon eşiğini yükselterek, refrakter periyodu uzatarak, presinaptik ve postsinaptik inhibisyonu potansiyalize ederek yaptıkları düşünülmektedir (80).

Çeşitli araştırmacılar AEİ'lerin bu etkilerinin çoğunu beyinde GABA etkinliğini farklı şekilde artırmalarına bağlamaktadır. Bunun dışında, son yıllarda antiepileptik etkiyi açıklamak amacıyla birçok mekanizma ortaya atılmıştır. Bunlar arasında çeşitli biyolojik modelleri (nöronal, genetik modeller), eksitator amino asitleri (fosforik asit türevleri, amino asit antagonistleri, beyin aspartat seviyesi), inhibitör amino asitler (GABA, glisin, taurin), reseptör modellerini (benzodizaepin reseptör modeli, opiyat ve nonopiyat peptid modelleri) ve iyon kanallarıyla ilgili modelleri saymak mümkündür. Bu modeller de dikkate alındığında, AEİ'lerin etki mekanizmalarını incelerken; uyarıyı azaltan ilaçların, inhibisyonu arttıran ilaçların ve modifiye hücre uyarılabilirliğini değiştiren ilaçların etki mekanizmalarını ayrı ayrı incelemek gerekir (102).

AEİ'lerin başlıca etki mekanizmaları şöyle özetlenebilir: (81, 82)

1. Nöron membranında yer alan voltaja bağlı Na⁺ kanallarını bloke ederek, yüksek frekanslı tekrarlayıcı aksiyon potansiyellerinin ateşlenmesini önleyenler: karbamazepin (CBZ), PHT, lamotrigin (LTG), okskarbazepin (OXC), VPA.

2. GABA ya bağımlı inhibisyonun allosterik yolla arttırılması: PHB, benzodiazepin (BZD), topiramet (TPM).

3. Sinir sisteminde Ca⁺² kanalları dendritler, hücre gövdesi ve sinir terminalleri olmak üzere geniş bir alana yayılmıştır. Bu kanallar N, P, T ve Q tipi olmak üzere ayrılır ve sinir sonlanmalarındaki nörotransmitter salınımını sağlarlar. Özellikle talamusta yer alan ve T tipi Ca⁺² kanalının jeneralize absans tipi oluşumunda rol aldığı ve bu nedenle etosüksimid gibi antiepileptiklerin T tipi Ca⁺² kanalını bloke ederek nöbeti engellediği düşünülmektedir

4. GABA transaminaz inhibisyonu: Vigabatrin (VGB) bir GABA analogudur ve yıkımını sağlayan GABA transaminaz enzimini irreversibl olarak inhibe eder.

5. Eksitator aminoasid olan glutamatın reseptörünü bloke ederek ya da bizzat glutamatın salınımını inhibe ederek etki edenler: TPM, LTG

Tedaviye Başlama Zamanı (83)

Bu soruya yanıt verebilmenin ve uygun bir tedaviye başlamanın ilk koşulu, hiç kuşkusuz hastada söz konusu olan tablonun doğru tanısından geçmektedir. Değerlendirmenin bu aşamasında ayırıcı tanıda ilkin epileptik fenomenlerle epileptik olmayan paroksizmal durumlar dikkate alınmaktadır. Bu bakımdan, doğru ve erken tanı, diğer hastalıklarda olduğu gibi, epilepside de başarılı tedavinin ön koşuludur.

Tanı sorunlarının ikinci aşaması epileptik nöbetlerin tipinin ve epileptik sendromun çerçevesinin belirlenmesidir. Bu belirlemeden sonra, hastanın nöbetlerinin tedavisinin gerekip gerekmediğine, gerekiyorsa günümüzde bulunan AEİ'lerden hangisinin kullanılacağına karar verilecektir.

Tanı koymanın son aşaması olarak, hastadaki epileptik nöbetlerin etiyolojik bakımdan aydınlatılması işlemi gelmektedir. Böylece hastadaki nöbetlerin bir yandan ekstraserebral provoke bir nöbet olup olmadığı, diğer yandan, serebral hangi nedene bağlı olduğu açığa çıkarılabilecektir. Tanımı gereği, hastalık olarak epilepsi MSS'ne ait nedenlerle epilepsi nöbetlerinin tekrarlaması ile karakterizedir

Tek Nöbet

Tedaviye başlamada sık karşılaşılan bir sorun hastanın hekime ilk nöbetle başvurduğunda yaşanır. Tanımı gereği, epilepsinden söz edebilmek için hastanın birden çok (genellikle benimsenen bir görüşe göre, iki yıl içinde iki ve üzerinde) nöbet geçirmiş olması gerekmektedir. Bu bakımdan, yakın zamanda (örneğin son 1 yıl içinde) özel bir provokasyona bağlı olmadan tek jeneralize tonik-klonik nöbet geçirmiş olarak hekime başvuran bir kişide, nöbetin etiyolojik yönden araştırılması sonucu serebral ya da ekstraserebral bir sürece bağlı olmadığını belirlenmesi koşulunda, antiepileptik tedaviye başlamamak genellikle benimsenen bir görüştür. Ancak, her epilepsi tablosunun bir ilk nöbetle başladığı unutulmamalıdır. Bu konuda gerçekleşmiş retrospektif ve prospektif çalışmalarda ilk nöbetten sonra nöbetin tekrarlama oranının, çalışmalara göre olguların %27'si (84) ile %84'ünde (85) meydana geldiği bildirilmekle birlikte; bu oranın çalışmaların çoğunda %50-59 arasında bulunduğu dikkati çekmektedir (86-89). Bu verilerin ışığında ilk nöbetini geçirmiş bir kişide nöbetlerin, genel olarak %50'den yüksek bir oranda tekrarlama riski bulunmaktadır. Risk derecesinin değerlendirilmesinde nöbetin sendromik belirlenmesinin yanı sıra, ayrıca hastanın EEG ve klinik nöropsikiyatrik bulguları ile BBT ve MRG verileri başta olmak üzere, diğer faktörlerin de dikkate alınması gerekir. Böylece, hekim ilk nöbetini geçirmiş hastasının nöbetlerinin tekrarlama risk olasılığını tahmin edecektir. Bu değerlendirme ile birlikte, hastanın mesleğine ve yaşam biçimine bağlı olarak tekrar nöbet geçirdiğinde doğabilecek tehlikeleri de göz önünde tutarak ilaç tedavisine başlama ya da başlamayıp ikinci nöbet olasılığını bekleme kararını verebilir.

AEİ'ların ilk nöbetten sonra başlanması aşağıdaki durumlarda düşünülmelidir:

- Hastada nörolojik defisit varsa
- EEG'de patolojik bulgular varsa
- Hasta ve/veya ailesi ikinci nöbet riskini göze almayı kaldıramıyorlarsa
- MRI da yapısal lezyon varsa

AEİ başlanmasına hasta ve aile arasında bilgilendirme yapıldıktan sonra karar verilmelidir. Bazen, risk-fayda oranı tam olarak bilgilendirildikten sonra bile bazı hasta ve ailelerin AEİ almayı kabul etmeyebilecekleri de bilinmelidir.

İlk nöbet sonrası hastanın tedavi başlansa da başlanmasa da takibi organize edilmelidir (74).

Profilaktik amaçla, yani hiç nöbet geçirmediği halde belli klinik ve paraklinik (EEG, radyolojik) bulgulara dayanarak antiepileptik kullanmamak gerekir. Plasebo kontrollü prospektif çalışmalarda gerek kafa travmasından, gerekse supratentorial cerrahi girişimden sonra PHT kullanılmasının, ancak hastalardaki ilk nöbetleri baskıladığı, fakat ileride oluşacak epileptojenik odağın gelişmesini engellemediği gösterilmiştir (86, 90).

Monoterapi/Politerapi

Yaklaşık yirmi yıldan beri bu konuda görüş birliği oluşmuştur ve yeni tanısı konmuş ve ilk kez antiepileptik kullanılacak epilepsili bir hastada tedaviye tek ilaçla başlamak kural sayılmaktadır (91). Gerçekten de, günümüzde uygun seçilmiş ve yeterli dozda kullanılacak bir AEİ ile hastaların %70-80 gibi büyük bir yüzdesinde tam nöbet kontrolü sağlanır. Bu dirençli olgularda tedaviye eklenecek ikinci antiepileptiğin sınırlı sayıdaki hastada nöbet kontrolüne katkısı olmaktadır. Buna karşılık, tedavide AEİ sayısının artması ile gebelerdeki teratojenesite dâhil, her türlü yan etki riski de artmakta ve tedavinin maliyeti yükselmektedir.

Yeni tedaviye başlanan epilepsili hastalarda monoterapi genel kuralına karşın, özellikle epilepsi merkezleri gibi çok sayıda kronik hastanın izlendiği kuruluşlarda tıbbi tedaviye dirençli olguların önemli bir yüzdesinde politerapi uygulamaları kaçınılmaz olmaktadır. Bununla birlikte, bu kombine AEİ kullanımında ilaç seçerken farmakokinetik olumsuz etkileşimlerden kaçınmak ve farmakodinamik açıdan sinerjik, fakat farklı mekanizmalarla benzer etki gösterebilecek ilaçları seçmek genel kuraldır.

İlk İlaç Seçimi

Aşağıdaki Tablo-7 ve Tablo-8’te başlıca nöbet tiplerine ve belli epileptik sendromlara etkili AEİ listeleri verilmiştir. Monoterapinin yetersiz kaldığı dirençli epilepsilerde farmakokinetik ve farmakodinamik bakımdan uygun AEİ kombinasyonları kullanılmak zorunda kalınmaktadır. Sendromik yaklaşımla antiepileptik tedavinin belirlenmesi ilaç seçimi bakımından olduğu kadar tablonun prognozu açısından da önem kazanmaktadır (74).

Tablo-7: Nöbet Tipine Göre İlaç Seçenekleri (74)					
Nöbet Tipi	İlk Seçenek İlaçlar	Düşünülebilinecek Diğer İlaçlar	Kaçınılması Gereken İlaçlar (Nöbetleri Arttırabileceğinden)		
Jeneralize Tonik Klonik	PHT ^a PHB ^a CBZ ^a LTG ^b LEV ^b	OXC PRM ^{a, c} TPM ^{a, b} VPA	ACZ CLB ^e CLZ	TGB ^e VGB	
Absans	ETX LTG ^b VPA		CLB ^e CLZ TPM ^a	PHT ^a OXC ^a GBP TGB ^e CBZ ^a VGB	
Myoklonik	LTG LEV ^b	TPM ^{a, d} VPA	CLB E CLZ Pirasetam	PHT ^a OXC ^a GBP TGB ^e CBZ ^a VGB	
Tonik	LTG ^b TPM ^a VPA		ACZ CLZ PHT ^a PHB ^a CLB ^e	CLZ LEV PRM ^{a, c}	CBZ ^a OXC ^a
Atonik	LTG ^b TPM ^a VPA		ACZ PHB ^a CLB ^e	CLZ LEV PRM ^{a, c}	PHT ^a CBZ ^a OXC ^a
Fokal (Sekonder Jeneralizasyon olsun veya olmasın)	PHT ^a PHB ^a CBZ ^a LTG ^b	LEV OXC ^{a, b} TPM ^{a, b} VPA	ACZ GBP CLB ^e	CLZ PRM ^{a, c} TGB ^e	
<p>^a: Karaciğer enzim indükleyici AEİ ^b: Metinde geçen durumlarda kullanılabilir ^c: Barbütirat isteniyorsa PHB daha önce düşünülmelidir. PHB ve levopropylhexedrin birleşeninden oluşan maliasin ülkemiz ve bazı avrupa ülkelerinde PHB olarak kullanılır. ^d: Çocuklarda infantların ağır myoklonik epilepsisinde ^e: Türkiye’de lisanslı değil</p>					
ACZ: Asetozolamid (Acethozolamide) ETX: Etosüksimit (Ethosuximide) DZP: Diazem (Diazepam) FBM: Felbamat (Felbamate) PHT: Fenitoin (Phenytoin) PHB: Fenobarbital (Phenobarbital) GBP: Gabapentin (Gabapentine)		CLB: Klobazam (Clobazam) CLZ: Klonazepam: (Clonazepam) LTG: Lamotrijin (Lamotrigine) LEV: Levetirasetam (Levetiracetam) CBZ: Karbamazepin (Carbamazepine) MDZ: Midazolam OXC: Okskarbazepin (Oxcarbazepine)	PRM: Primidon (Pirimidone) PGL: Pregabalin (Pregabalin) TGB: Tiagabin (Tiagabine) TPM: Topiramate (Topiramate) VGB: Vigabatin (Vigabatrine) VPA: Valproat sodyum (Valproate) ZNS: Zonisamid (Zonisamide)		

Tablo-8: Epilepsi Sendromuna Göre İlaç Seçenekleri (74)

Epilepsi Sendromu	İlk Seçenek İlaçlar	Diğer İlaçlar	Kaçınılması Gereken İlaçlar (Nöbetleri Arttırabileceğinden)
Çocukluk çağı absans epilepsisi	ETX LTG ^b VPA	LEV TPM ^a	PHT ^a OXC ^a GBP TGB ^e CBZ ^a VGB
Juvenil absans epilepsisi	LTG ^b VPA	LEV TPM ^a	PHT ^a OXC ^a GBP TGB ^e CBZ ^a VGB
Juvenil myoklonik epilepsisi	LTG ^b TPM ^a LEV VPA	ACZ CLB CLZ	PHT ^a OXC ^a GBP TGB ^e CBZ ^a VGB
Yalnızca jeneralize tonik klonik nöbetle giden idyopatik epilepsisi	LTG ^b TPM ^{a,b} LEV VPA CBZ ^a	ACZ CLZ PHT ^a OXC ^a PHB ^a PRM ^a CLB ^e	TGB ^e VGB
Fokal epilepsiler: Kriptojenik, semptomatik	PHT ^a OXC ^a CBZ ^a TPM ^{a,b} LTG ^b VPA LEV	ACZ CLZ PHB ^a PRM ^{a,c} CLB ^e TGB ^e	
İnfanıl spazm	Steroid VGB ^b	CLB ^e CLZ Nitrazepam TPM ^a VPA	CBZ ^a OXC ^a
Sentrotemporal dikenli iyi huylu epilepsisi	LTG OXC ^{a,b} CBZ ^a VPA	LEV Sultiam ^e TPM ^a	
Oksipital paroksizmlerle giden iyi huylu epilepsisi	LTG ^b OXC ^{a,b} CBZ ^a VPA	LEV TPM ^a	
İnfanıların ağır myoklonik epilepsisi	CLB ^e TPM ^{a,b} CLZ VPA	LEV Stiripentol ^e	CBZ ^a LTG OXC ^a VGB
Uykuda süregiden diken dalgalı epilepsisi	ETX LTG ^b CLB ^e VPA CLZ Steroidler ^d	LEV TPM ^a	CBZ ^a OXC ^a VGB
Lennox-Gastaut sendromu	LTG ^b TPM ^{a,b} VPA	CLZ LEV ETX CLB ^e	CBZ ^a OXC ^a
Landau-Kleffner sendromu	LTG ^b Steroidler ^d VPA	LEV TPM ^a	CBZ ^a OXC ^a
Myoklonik astatik epilepsisi	CLB ^e TPM ^{a,b} CLZ VPA	LTG LEV	CBZ ^a OXC ^a

<i>a: Karaciğer enzim indükleyici AEİ</i>		
<i>b: Daha önce metinde sayfa ... da geçen durumlarda kullanılabilir</i>		
<i>c: Barbütirat isteniyorsa PHB daha önce düşünülmelidir.</i>		
<i>d: Steroidler: prednizolon veya ACTH (adrenokortikotropik hormon)</i>		
<i>e: Türkiye’de lisanslı değil</i>		
ACZ: Asetozolamid (Acethozolamide)	CLB: Klobazam (Clobazam)	PRM: Primidon (Pirimidone)
ETX: Etosüksimit (Ethosuximide)	CLZ: Klonazepam: (Clonazepam)	PGL: Pregabalin (Pregabaline)
DZP: Diazem (Diazepam)	LTG: Lamotrijin (Lamotrigine)	TGB: Tiagabin (Tiagabine)
FBM: Felbamat (Felbamate)	LEV: Levetirasetam (Levetiracetam)	TPM: Topiramet (Topiramate)
PHT: Fenitoin (Phenytoin)	CBZ: Karbamazepin (Carbamazepine)	VGB: Vigabatrin (Vigabatrine)
PHB: Fenobarbital (Phenobarbital)	MDZ: Midazolam	VPA: Valproat sodyum (Valproate)
GBP: Gabapentin (Gabapetine)	OXC: Okskarbazepin (Oxcarbazepine)	ZNS: Zonisamid (Zonisamide)

Kullanılacak Dozlar ve Doz Aralıkları

AEİ erişkinler ve çocuklar için önerilen günlük ortalama dozları Tablo-9’te verilmiştir. Tanısı yeni konmuş hastalarda tedaviye, nöbetlerin sık geldiği olgular bir yana, genellikle düşük dozlardan başlamanın yararları bulunmaktadır. İlk, aynı klinik tablolara sahip olsalar bile bütün hastalardaki epileptik fenomenlerin şiddeti eşit değildir; ayrıca ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik profilleri de kişiler arasında önemli farklılıklar gösterir. Bu değişkenlere bağlı olarak aynı epileptik tabloya sahip olan ve aynı ilacı kilo başına ortalama yakın miktarlarda alan iki hastadan birinde nöbetler kontrol altına alınabilirken diğerinde devam etmekte ve daha yüksek ilaç dozlarına gereksinim olmaktadır. Benzer biçimde, bir ilacı kilo başına aynı dozlarda kullanan iki hastanın plazma ilaç düzeyleri arasında önemli farklılık oluşabilmektedir. Bu değişkenlerin varlığı tedavinin bireyselleştirilmesinin başlıca nedenidir. Böylece, nispeten düşük dozlardan başlamak ve gereğinde dozu artırmak, bir yandan fazla ilaç kullanımını engelleyeceği gibi, olası yan etkilerin de en azda kalmasını sağlar (75).

Ortalama konsantrasyonların altında plazma AEİ konsantrasyonları ile nöbetleri kontrolde olan hastalarda sürdürülmekte olan dozların artırılmasına gerek yoktur. Ancak, bu başlangıç dozları ile nöbetleri kontrol altına alınamayan hastalarda giderek doz artırılacaktır. Böyle basamaklı doz artırımının bir diğer olumlu yanı özellikle PHB, primidon, klonazepam, klobazam, LTG ve VPA gibi AEİ’lerin değişik yan etkilerine zamanla tolerans oluşabilmesi olanağıdır. Böylece, başlangıçta yüksek dozların oluşturacağı aşırı yan etkilere katlanmak ya da tedaviyi kesme durumu söz konusu olmayacaktır. Bu yaklaşım epilepsi tedavisinin her hasta özelinde bireyselleştirilmesi demektir.

Tablo-9 Bazı antiepileptiklerin ortalama tedavi dozları, plazma tedavi konsantrasyonları ve eliminasyon yarı-ömür süreleri				
İlaçlar	Erişkin dozu (mg/gün)	Çocuk dozu (mg/kg/gün)	Plazma Tedavi Konstras. (µg/ml)	Yarı-Ömür^(**)
Etosuksimid	750-1500	10-20	40-100	30-70
Fenitoin	250-400	4-8	10-20	12-100
Feobarbital	60-180	1-4	10-40	50-150
Gabapentin	900-1800	8-35		5-7
Karbamazepin	600-1800	15-20	5-11	6-24
Klonazepam	4-8	0.01-0.03		20-60
Klobazam	20-60	0.1-1.5		15-25
Lamotrijin	100-400	2-8		10-50 ^(***)
Okskarbazepin	900-2100	10-30		10-25
Primidon	500-1000	15-30	4-12	6-24
Tiagabin	16-65			5.4-8
Topiramet	200-800			18-23
Valproat	500-3000	10-40	50-100	6-17
Vigabatrin	1500-4000	50-150	---- ^(*)	5-7
Zonisamid	200-400	4-8	7-30	5-70
Progabid	1800-2400	30-50		2-4

^(*)---- ile gösterilen ilaçlarda plazma düzeyleri ile klinik etkileri arasında uyum bulunmadığından ölçüm yapılmamaktadır.
^(**)Eliminasyon yarı-ömür süreleri erişkin değeridir.
^(***)Kısa yarı-ömür süreleri fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin gibi enzim induksiyonu yapan ilaçlarla birlikte, uzun yarı-ömür süreleri valproat ile birlikte kullanılan hastalarda görülür; monoterapide yarı ömrü 24 saat dolayındadır.

Epilepsi tedavisinde devamlı ilaç kullanılması sırasında önemli bir faktör ilaçların doz aralıklarıdır. İki doz arasındaki süre olarak tanımlanan bu faktör ilacın plazmada birikmesini belirleyici olup, birikmenin meydana gelebilmesi için kurumsal olarak doz aralığının ilaç yarı-ömür süresinin 1,44'ünden daha kısa tutulması gerekir.

Yeni kullanılmaya başlanan bir AEİ'in etkisini değerlendirmede ve doz artırımını belirlenmesinde olduğu kadar, plazma ilaç düzeylerinin ölçümü için örnek alma bakımından da dikkat edilmesi gereken önemli bir farmakokinetik kavram "kararlı durum plazma konsantrasyonu"dur. Yaklaşık 5-6 yarı-ömürlük bir süre ilaç kullanıldıktan sonra bu kararlı durum plazma konsantrasyonuna ulaşılmış olma koşuludur. Bu nedenle, gerek tedavide doz artırımını düşünüldüğünde, gerekse plazma ilaç düzeyi değerlendirilmesi istendiğinde kararlı durum plazma konsantrasyonuna ulaşmak için gereken bu sürenin geçtiğinden emin olmak gerekmektedir.

Bu konuda yapılan bir yanlış yaklaşım, bazı hastalarda nöbetler kontrol altında iken, ölçüm yapıp plazma ilaç konsantrasyonu tabloda belirtilen ortalama değerlerin altında bulunduğu ilaç dozunu artırma uygulamalarıdır. Tedavinin bireyselleştirilmesi açısından böyle bir uygulamanın gereksizliği açıktır (75).

Hastanın Yaşının Önemi

Hastanın yaşı iki bakımdan tedaviyi belirleyici özelliğe sahiptir. İlk, yeni doğan çağından püberte sonuna kadar, MSS'nin ontojenetik gelişmesine uyarak, yaşamın değişik dönemlerinde farklı epileptik fenomenler oluşmaktadır. Böylece, yaşa göre değişen klinik epilepsi tabloları ortaya çıkar. Örneğin, yeni doğan döneminde erken miyoklonik ansefalopatinin, bir yaşına kadar West sendromunun (infantil spazmlar), ilk yaşlarda Lennox-Gastaut sendromu ve çocukluk çağı absans epilepsisinin (piknolepsi) başladığı ve rolandik dikenli ve oksipital paroksizimli iyi gidişli idiyopatik epilepsilerin okul çocukluğu döneminde, juvenil myoklonik epilepsi tablolarının püberte dolaylarında ortaya çıktığı bilinir. Yaşlılarda ise, vasküler ve tümöral süreçler sıklıkla yeni başlayan parsiyel ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerin nedenlerini oluşturur. Böylece, yaş faktörü ortaya çıkacak nöbet kalıplarını şekillendirdiğinden, dolayısıyla tedavide kullanılacak ilaçların hangileri olacağını da belli bir biçimde belirlemektedir.

Diğer yandan, hastadaki farmakokinetik ve farmakodinamik ilaç profili yaşla büyük değişiklikler gösterir. Özellikle ilaçların farmakokinetik profilleri yeni doğan döneminden ileri yaşlılık dönemine kadar tedavi belirlenirken daima dikkate alınması gereken bir etkidir ve özellikle de eliminasyon süreçlerinin bu konudaki rolü büyüktür. Bir çok ilacın yeni doğan döneminde karaciğerdeki zayıf enzimatik süreçlere bağlı olarak uzun olan eliminasyon yarı ömrü bu enzimatik süreçlerin giderek hızlanması ile 1-2 yaşlarında en kısa değerine ulaşır ve 2 yaşından itibaren azalarak 12-15 yaşlarında erişkindeki değerine düşer. Örneğin, yeni doğanlarda PHB'in ve VPA'in eliminasyon yarı-ömrüleri, sırasıyla ortalama 82-199 ve 17-40 saat iken çocuklarda, yine sırasıyla 21-75 ve 4-15 saatlere düşmektedir. Bu değerlerin Tablo-9'teki erişkin yarı-ömür sürelerinden daha kısa olduğu görülmektedir. Ayrıca, çocukluk döneminde karaciğer enzim sisteminin (özellikle sitokrom P450 sisteminin) endüklenme kapasitesi gençlerden ve erişkinlerden daha yüksektir. Bu özellik çocuklarda birçok ilacın devamlı kullanılması sırasında yarı ömrünün giderek kışalmasına yol açar. Bunun sonucu, başlangıçta nöbetleri kontrolde tutan ilaç dozu tedavinin devamı sırasında yetersiz kalmakta ve bir süre sonra doz artırımına gidilmesi gerekmektedir (75).

İleri yaşlılık döneminde de bedenin biyolojik işlevlerinde meydana gelen değişiklikler ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik profillerinde belli farkların oluşmasına yol açar. Bunlardan en önemlileri karaciğer dolaşımında ve metabolik aktivitesindeki düşme, böbrek temizleme kapasitesinde ve kan proteinlerinin miktarındaki azalma olup, farmakokinetik süreçlerle ilgili olanlardır. Bu nedenle yaşlılarda AEİ'lerin plazmadaki serbest fraksiyonlarında artma ve eliminasyon süreçlerinde azalma bekleneneğinden, yan etkilerinde olası bir artış gelişmemesi için dozlarında azaltma yapılması ve hastaların daha yakın izlenmeleri gerekmektedir.

Tedavinin Gerçekliği, Hasta Uyumu ve Yan Etkiler

Antiepileptik tedavi gibi, yıllarca hatta hastaların bazılarında yaşam boyu sürecek bir tedavide hastanın, hekimin önerilerine uymasında belli zorluklar bulunmaktadır. Bu nedenle tedaviye başlarken hasta ya da yakınına ilaçları devamlı ve düzenli kullanmanın önemi anlayabileceği bir biçimde anlatılmalıdır. İlacını devamlı ve önerilen dozda kullandığını söyleyen birçok hastanın plazma ilaç konsantrasyonunun ölçülmesi sonucu, gerçekte tedaviyi aksattıkları açığa çıkarılabilmektedir. Tedavide bilinerek yapılan bu aksamaların yanı sıra, ayrıca unutmaya bağlı olarak ilaç alınmaması durumları da olabilir. Yaşlı hastalarda daha sık karşılaşılan bu aksamaların çözümünde pratik bir yaklaşım günlük ilaç dozunun (şurup ve damla preparatlar dışında) sabah ayrı bir kutuya ayrılarak, ilaçların oradan kullanılmasıdır. Doğal olarak, gereksiz yere sık ilaç dozları şeklinde ve birden çok AEİ içeren bir tedavi protokolü uygulanmasının da uyum sorununu olumsuz etkileyeceği açıktır. Bu bakımdan tedavi protokolleri belirlenirken hastanın mesleği, yaşam biçimi, yaşı, ekonomik ve sosyal güvenlik olanakları ile olası diğer hastalıkları ve başka ilaç kullanımı gibi diğer değişkenler de dikkate alınmak zorundadır.

Tablo-10'de AEİ'lerin kullanımı sırasında mümkün olabilecek yan etkiler belirtilmiştir (74).

Tablo-10: İlaç Yan Etkileri (74)	
İlaç	Yan etkiler
Asetozolamid	İştahsızlık, depresyon, ekstremitelerde karıncalanma hissi, çok idrar, susama hissi, başağrısı, başdönmesi, yorgunluk, irritabilite, dalgınlık
Etosüksimid	Hafif ve çoğu zaman geçici yan etkiler, başağrısı dalgınlık, bulantı, kilo kaybı, irritabilite gibi

Fenitoin ^a	Deri döküntüsü gibi hipersensitivite reaksiyonu Sık görülen yan etkiler olarak dalgalılık, dengesizlik, konuşmada pelteklik (bunlar daha çok doza bağlı) Nadiren yüzde kabalaşma, diş eti büyümesi, kılınma Folik asit eksikliğine bağlı anemi gibi kan tablosuna olan yan etkiler olabilir Kaslarda seyirme, nadiren diskineziler, tremor, mental konfüzyon rapor edilmiştir
Fenobarbital ^a	Dalgalılık, uykululuk, mental depresyon
Gabapentin	Uycululuk ve başdönmesi, yorgunluk sık yan etkilerindedir Baş ağrısı da rapor edilmiştir
Karbamazepin ^a	Allerjik cilt döküntüleri, ürtiker olabilir Görme bulanıklığı, çift görme, bulantı, dengesizlik olabilir Başlangıç dozu yüksek tutulup birden verilirse bu yan etkiler daha da sık görülür
Klonazepam	Uycululuk, yorgunluk olabilir Bunlar genellikle geçicidir, doz azaltılmasına cevap verir Uzun süreli tedavide bazı epilepsilerde nöbet sıklığını arttırabilir
Lamotrijin	Tedavinin ilk 8 haftasında ortaya çıkan cilt döküntüsü (ilaç kesilmesiyle kaybolur) Dalgalılık, çift görme, baş dönmesi, baş ağrısı, uykusuzluk, yorgunluk, ajitasyon, konfüzyon, hallüsinasyonlar ve hipersensitivite reaksiyonu sırasında ateş diğer rapor edilen yan etkilerdendir
Levitatirasetam	Başdönmesi, somnolens en sık rapor edilen yan etkilerdir. İrritabilite, uykusuzluk, dengesizlik, tremor, baş ağrısı ve bulantı da olabilir
Okskarbazepin ^a	Sık görülen yan etkiler diplopi, baş ağrısı, ve bulantıdır Ciltte döküntü, dengesizlik ve konfüzyon da olabilir
Primidon ^a	Dalgalılık ve ilgisizlik, özellikle tedavinin başlangıcında, sık görülen yan etkilerdendir Çok nadiren ilaç kesilmesini gerektirebilen idiosinkratik reaksiyonlar olabilir
Pirasetam	%1-3 hastada kilo alımı, uykusuzluk veya uycululuk, sinirlilik, depresyon, diare veya döküntü gibi yan etkiler görülebilir
Valproat sodyum	Sedasyon ve tremor olabilir Geçici saç dökülmesi çoğu zaman doza bağlı rapor edilmiş ve 6 ayda geri gelir Kilo alımı olabilir Çok nadiren ciddi karaciğer etkilenmesi olabilir Yine nadiren pankreatit ve ensefalopati olabilir Karaciğer testleri değişmeden amonyak yüksekliği olabilir ve geçicidir İlaç kesilince düzelebilen kan diskrazileri olabilir Amenore ve adet düzensizlikleri yapabilir Gebelikte alındığında fetal malformasyon riski yüksektir
Topiramamat	Baş ağrısı, uycululuk, başdönmesi, pareteziler kilo kaybı olabilir Böbrek taşı riskini arttırır Hafıza, düşünme, konsantrasyon güçlükleri yapabilir Tedavinin ilk başlangıç ayında akut glokom-kırmızı göz veya akut miyopi ile kendini gösteren- gibi göze ait de yan etkileri vardır

Vigabatrin	Somnolens sık görülür Bulantı, ajitasyon, agresyon, irritabilite depresyon sıktır Nadiren psikoz bildirilmiştir Tedaviden aylar, yıllar sonra ortaya çıkabilen ve vakaların üçte birinde olan görme alan defektleri bildirilmiştir
^a <i>Karaciğer enzimlerini indükleyen ilaçlar</i>	

Başlangıçtaki Tedavi Başarısızlık Durumu

Monoterapi ile başlanmış bir AEİ tedavide hastanın kaldırabileceği doza kadar çıkılmasına ve yeterli süre uygulama yapılmasına karşın istenen nöbet kontrolü sağlanamazsa nöbetleri etkilemesi beklenen ikinci bir antiepileptiğe geçilecektir. Bu geçiş sırasında genellikle uygulanan yaklaşım, ilk ilaca alternatif olarak seçilen ikinci ilacı, giderek artan dozlarla (titre ederek) kararlı durum plazma konsantrasyonu oluşacak süre birincisi ile birlikte kullandıktan sonra, ilk antiepileptiği azaltarak kesmek biçimindedir. İkinci ilacın verilmesine başlandıktan sonra ilk antiepileptiğin hemen kesilmemesi ile nöbetlerde görülebilecek olası artış engellenebilmektedir.

Alternatif monoterapinin de sonuç vermediği ve dirençli epilepsiler olarak kabul edilen olgularda ikinci antiepileptiğin tedaviye eklenmesi şeklinde politerapi ile bu olguların çok sınırlı bir yüzdesinde tam nöbet kontrolü sağlanabildiği unutulmamalıdır (58). Ayrıca, doğru seçilmiş iki ilacı hastanın kaldırabileceği en üst dozlarında kullanarak yeterli nöbet kontrolü sağlanamamış hastalarda tedaviye eklenecek üçüncü antiepileptiğin daha iyi bir nöbet kontrolü sağlama olasılığı çok zayıftır. Buna karşılık, tedavi sırasında yan etkilerin ağırlaşması daha olasıdır. Bu nedenle politerapide hekimin, oluşacak yan etkilerin şiddeti ile nöbetlerdeki azalmanın derecesi arasındaki zarar-yarar hesabını iyi yapması gerekmektedir. Monoterapi alternatifleri ve politerapi uygulamalarından sonra, dirençli epilepsi tanısına karar vermeden önce tablonun epilepsi dışı paroksizmal bir hastalık olup olmadığı bir kez daha değerlendirilmelidir. Nöbetlerin epileptik olduğu kesin ise, dirençli epilepsi tanısında ısrar etmeden önce tablonun nöbet tipleri ve sendromik değerlendirilmesinin yeniden yapılmasında yarar vardır. Son olarak, tablonun etiyolojik tanısının da bir kez daha ele alınması yararlı olabileceğinden, özellikle parsiyel ve sekonder jeneralize epilepsilerde yakın tarihte değerlendirme yapılmamış ise, başta MR görüntüleme tekniği olmak üzere yardımcı laboratuvar incelemelerine yeniden başvurulmalıdır.

Dirençli Hastalarda Tedavi

Yukarıda belirtilen bütün akılcı yaklaşımlara karşın epilepsili hastaların ortalama %20 gibi bir bölümünde bugünkü ilaçlarla ve polifarmasi uygulamalarıyla da istenen iyileşme sağlanamamaktadır. İlaça dirençli epilepsiler olarak adlandırılan bu hastalarda diğer bir olanak son yıllarda önemi giderek artan epilepsi cerrahisi uygulamalarıdır. Bu dirençli epilepsilerin yaklaşık üçte biri gibi bir bölümü bugünkü olanaklarla cerrahi girişimden yarar görebilecek hastalardır. Bunlar arasında özellikle meziyal temporal lob epilepsisi sendromu olarak bilinen ve kompleks parsiyel epilepsi nöbetlerinin bulunduğu tablolarda uygun cerrahi girişimden sonra olguların %70-80'inde nöbetlerin tümüyle kesildiği görülmektedir (92). Bu sendrom dışında parsiyel ve jeneralize nöbetleri olan dirençli diğer epilepsilerde de cerrahi uygulamaları, meziyal temporal lob epilepsisinde olduğu kadar başarıyla olmamakla birlikte, bulunmaktadır.

İzlemde EEG'in Yeri

Gerek uyanıklık gerekse uyku EEG incelemelerinin epilepsinin epilepsi dışı paroksizmal hastalıklardan ayrılmasında ve epileptik nöbetlerin ve epileptik sendromların belirlenmesinde vazgeçilmez bir işlevi vardır. Ancak, epilepsi tanısı konmuş bir hastada AEİ uygulama sürerken yapılan EEG incelemelerinin hastalığın sonu hakkında tahminde bulunma değeri tartışmalı bir konudur. Tipik absans nöbetleri dışındaki diğer epileptik tablolarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde EEG'nin katkısı genellikle önemsizdir. Yalnızca, tipik absans nöbetlerinin tedaviye yanıtı, özellikle VPA kullanıldığında EEG'deki diken ve dalga boşalmalarının kaybolması ile iyi bir korelasyon içindedir. Epilepside tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde esas ölçüt nöbetlerin etkilenme derecesidir. Bazen, nöbetler tedavi ile ortadan kalkarken EEG bulguları devam edebilmektedir. Buna karşılık, tedaviye son verme bakımından devam eden (paroksizmal epileptiform aktivite, fokal epileptiform aktivite anlamında) patolojik EEG aktiviteleri olumsuz prognozu gösteren risk faktörlerinden biridir. Ancak, çocukluk çağının iyi gidişli idiyopatik parsiyel epilepsileri gibi bazı tablolar bu risk kapsamının dışındadırlar. Bu sonuncu tablolarda EEG'lerdeki çok belirgin, hatta deneyimsiz EEG yorumlayıcısında ağır epileptojenik bir etkinlik olarak nitelendirilebilecek epileptiform görünümlere karşın,

bazen ilaç alınmasa bile nöbetler ortaya çıkmamaktadır. Tedaviyi sonlandırma aşamasından önce çekilen sakin uyanıklık EEG'lerinin yorumlanması normal sınırlar için bulunduğu uyku EEG incelemesi yapılabilir. Böylece EEG'nin bilgi verme kapasitesi artmakta ve hekim değerlendirmesini daha fazla veriye dayanarak yapabilmektedir (74).

İlaç Düzeylerinin Ölçümü ve Tedavinin İzlenmesi

Birçok ilacın etkisi biyofazdaki (reseptörler düzeyindeki) ilaç konsantrasyonu ile belli bir ilişki içindedir ve biyofazdaki ilaç konsantrasyonu alınan ilaç miktarına ve ilacın farmakokinetik özelliklerine bağlıdır. Biyofazdaki ilaç konsantrasyonu doğrudan ölçülememekle birlikte, plazmadaki ilaç konsantrasyonu tarafından belirlenir ve plazma ilaç konsantrasyonu ile ilacın etkileri arasında ilişki kurma yaklaşımlarının temeli bu belirlemeye dayanmaktadır. Ancak bütün ilaçlar için plazma konsantrasyonları ile etkileri arasında böyle bir ilişkinin kurulamadığı unutulmamalıdır.

AEİ'lerden özellikle PHT, PHB, CBZ, VPA, etosüksimid, primidon ve zonisamid'in plazma konsantrasyonları ile tedavi edici ve toksik etkileri arasında kurulabilen ilişkiler pratikte bu ilaçların plazma konsantrasyonlarının ölçülmesi ile tedavilerinin izlenmesi olanağını vermektedir.

Başlıca AEİ'lerin en düşük ve en yüksek plazma tedavi konsantrasyonları Tablo-9'te verilmişti. Bu değerlerin arası tedavi aralığı olarak bilinir, ortalama ve göreceli bir özelliğe sahiptir. Çünkü burada verilmiş değerlerin altındaki plazma konsantrasyonlarından nöbetleri kontrolde olan hastalar olduğu gibi, en üst plazma tedavi değerlerini geçen plazma konsantrasyonlarında bile nöbetleri kontrole alınmayan hastalar bulunmaktadır.

AEİ'lerin plazma konsantrasyonları tedavinin izlenmesinde belli koşullarda hekimin kararlarında yol gösterici veriler sağlar. Tedavinin düzenlenmesinde serumda AEİ'lerin ölçülmesinden yararlanıldığı başlıca klinik durumlar şunlardır:

1) Saptanan epilepsi tablosunda uygun seçilen AEİ kullanmağa başladıktan sonra yeterli süre sonunda istenen nöbet kontrolü elde edilemediğinde ya da beklenmedik biçimde aşırı yan etkiler gözlemlendiğinde antiepileptiğin plazma konsantrasyonu ölçülmesi

2) Bilinci kapalı hastalar, küçük çocuklar ve ileri yaşlılar gibi yan etkilerin saptanması kolay olmayan olgularda da tablonun değerlendirilmesinde

3) Kullanılmakta olan farmasötik şekil ya da spesyalite değiştirildiğinde dozun ayarlanmasında

4) Klinik gidişte beklenmedik ağırlaşmalar; araya giren, özellikle böbrek, karaciğer ve gastrointestinal hastalıklar gibi başka hastalıklar ya da birden ortaya çıkan yan etkiler de serumda ilaç düzeyinin değerlendirilmesi

5) Gebelerde ve hastanın uyumundan kuşkulandığında bu ölçümlerden yararlanılmalıdır.

Bu konuda değinilmesi gereken son bir nokta ölçüm için kan örneğinin günün hangi döneminde alınacağı hususudur. Belirgin intoksikasyon durumları gibi acil koşullar dışında, bu örneğin sabah dozundan önce alınması uygundur. Ancak, PHB için, çok uzun eliminasyon yarı ömrü nedeniyle gün içinde büyük plazma konsanrasyon dalgalanmaları göstermediğinden bu kurala uyulmasına gerek yoktur, günün her saatinde örnek alınabilir (74).

Tedavinin Sonlandırılması

Her hasta özelinde yanıtlanması gereken bu soruya kesin bir süre belirlemek, özellikle tedavinin başlangıcında olanaksızdır. Bununla birlikte, aşağıda görüleceği gibi, bir dizi klinik ve paraklinik veriye dayanılarak tablonun sendromik çerçevesi çizilebilirse nöbetlerin belli bir süre sonra kesilip kesilemeyeceği konusunda açıklama yapılabilmektedir. AEİ'lerle ilgili yayınların meta-analiz değerlendirilmesinde ilaç kesildikten sonra birinci yıl olguların %25'inde nöbet nüksünün oluştuğu, bu oranın ikinci yılda %29'a çıktığı bildirilmiştir.

Çocuklukta nöbeti başlamış olguları konu alan çalışmaların büyük çoğunluğunda 4 yıllık ilaç tedavisi ile nöbet kontrolü sağlandıktan sonra, ilaç kesilmesini izleyerek nöbetleri görülmeyen olgu oranları ortalama %60-75 dolaylarında bulunmaktadır. Buna karşılık, erişkinlik döneminde nöbetleri başlamış hastalarla ilgili çalışmalarda nöbetlerin ilaçla (birçok çalışmada 4 yıl) kontrolünden sonra ilaç kesildiğinde nöbet nüks oranları %28-66 dolayında olduğu bildirilmiştir (93).

Çalışmalarda genellikle erişkinlikte başlayan nöbetlerin nüks oranının çocuklukta başlayanlarınkinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Bir meta-analiz çalışmasında ilaç kesilmesinden sonraki bu rölatif nüks oranı riskinin erişkinlikte başlayan nöbetlerde çocukta başlayan epilepsilerden 1,3 kat daha fazla olduğu, aynı oranın adolesan çağında başlayan epileptik nöbetlerde ise, çocukluk çağında başlayanlardan 1,79 kat olmak üzere, hem çocukluk hem de erişkinliktekinden daha yüksek olduğu bulunmuştur (94). Retrospektif bir klinik çalışmada nöbetleri pübertede başlayan epilepsili hastalardaki nöbet nüksünün risk oranı %49 olarak bildirilmiştir (95).

Belirtilen bu çalışmaların sonuçları görüldüğü gibi, yalnızca nöbet başlama yaşı dikkate alınarak yapılan değerlendirmelerdir. Buna karşılık, epilepsinin nöbet ve sendrom tipi, etiyojisi, EEG özellikleri, süresi, nöbet sıklığı ve tedavi edilmesi gibi bir dizi faktörün prognozla ilişkisini değerlendirirken bir epilepsi hastasında prognoz bakımından daha yüksek olasılıkla tahminde bulunabilme için tablonun sendromik belirlenmesi son derece önemlidir. Sendromik yaklaşımla prognozu değerlendirilen Sander'in çalışmasına göre epilepsiler 4 grupta toplanabilirler (96).

1. En iyi prognozu olanlar: Bu grupta tedaviye iyi yanıt veren ve kendiliğinden sonlanan sendromlar ve epileptik durumlar bulunmaktadır. Epileptik nöbetlerin ortaya çıktığı bütün hastaların %20-30'u bu grupta yer alır. Hastalarda seyrek nöbetler söz konusudur ve genellikle AEİ kullanımı gerekmemektedir. Kendiliğinden remisyonun görüldüğü bu tablolar arasında iyi gidişli yenidoğan nöbetleri, iyi gidişli çocukluk çağı idiyopatik parsiyel epilepsileri, çocukluk çağının benign miyoklonik epilepsisi ve özel aktivasyon biçimleri ile kolaylaştırılan bazı epilepsiler (akut semptomatik nöbetler, ilaçlarla oluşan nöbetler, febril konvulsiyonlar) yer almaktadır.

2. İyi prognozu olanlar: Epileptik nöbet geçiren bütün hastaların yaklaşık %30-40 kadarı bu grupta yer almaktadır. İyi prognoza sahip olan bu olgular genellikle kısa sürerler ve benign özelliktedirler. Nöbetler AEİ'lerle kolay kontrol altına alınır ve bazı olgularda spontan remisyonlar da görülebilmektedir. Remisyon bir kez elde edildikten sonra devamlı olmakta ve ilgili AEİ'ler başarıyla kesilebilmektedir. Bu grupta epileptik yatkınlığın kendiliğinden silinmesi olasılığı kadar, AEİ'lerin tedavi edici ya da nöbet baskılayıcı olabilmeleri de söz konusudur. Bu tablolar arasında bazı idiyopatik jeneralize epilepsiler (örn: çocukluk çağı absans epilepsisi, uyanma

sırasında jeneralize tonik-klonik nöbetlerle olan epilepsi, nörolojik bulguları olmayan hastalarda nonspesifik jeneralize tonik-klonik nöbetler) ile hem kriptojenik hem de semptomatik bazı lokalizasyonla ilişkili epilepsiler sayılabilir.

3. Prognozu belirsiz olanlar: Bu gruptaki epilepsilerin başlıca özellikleri uzun sürme eğilimleri ve prognozlarının belirsiz olmalarıdır. Epileptik nöbetlerin saptandığı hastaların yaklaşık %10-20 kadarını oluştururlar. Bu gruptaki hastalarda AEİ'ler tedavi edici olmaktan çok nöbet baskılayıcı sayılmaktadır. Hastalarda nöbetlerin remisyonu sağlanabilmekle birlikte AEİ'lerin kesilmesi ile nöbetler başlamaktadır. Tedavileri genellikle yaşam boyu sürer. Bu tablolara juvenil miyoklonik epilepsi ve lokalizasyonla ilişkili kriptojenik ve semptomatik epilepsilerin büyük çoğunluğu girmektedir. Lokalizasyonla ilişkili epilepsilerin bir kısmının cerrahi olarak tedavi edilebildiği unutulmamalıdır.

4. Kötü prognozu olanlar: Bu gruptaki hastalar epilepsi nöbetleri olan bütün olguların %20 kadarını oluşturmaktadır. Yoğun AEİ tedaviye karşın bu hastalardaki nöbetler baskılanamaz ve AEİ'lerin ancak paliatif etkileri söz konusudur. Bununla birlikte, bu hastalardan bazılarında nadiren de olsa düzelme görülebilmekte ve olgular "prognozu belirsiz olanlar" grubuna geçmektedirler. Ayrıca, bazı hastaların da cerrahi girişimden yararlanabildikleri unutulmamalıdır. Prognozun kötü olduğu bu gruba doğuştan nörolojik defisiti olan epilepsili hastalar (örn: tubero skleroz, Sturge-Weber sendromu, malformasyonlar, serebral felç), epilepsia parsiyalis continua, progressif miyoklonus epilepsileri ve diğer progressif nörolojik hastalıklar, infantil spazmlar, Lennox-Gastaut sendromu ile tonik/atonik nöbetlerin belirgin bulgu olduğu diğer tablolar, büyük yapısal lezyonların eşlik ettiği lokalizasyonla ilişkili epilepsiler ve bazı lokalizasyonla ilişkili kriptojenik epilepsiler girmektedir.

Son olarak, hastada nöbetlerin sona erdiğine karar verildiğinde ilaçların kesilmesi konusuna değinmek gerekmektedir. Bu konuda, genellikle benimsenen yaklaşım, aylarca sürecek bir zaman dilimi içinde ilaçların dozları azaltılarak tedavinin kesilmesi biçimindedir. Özellikle çocuklarda ilaçlar 6 aydan daha kısa sürede kesildiğinde nüks oranında artış olduğu bildirilmiştir. Ayrıca barbitürat ve benzodiazepin kullanan hastalarda böyle bir uygulamaya, ilaç yoksunluk sendromuna bağlı nöbetleri engelleme bakımından mutlaka uyulmalıdır. Birden çok AEİ kullanan hastalarda ilkin ilaçlardan birinin azaltılmaya başlanması ve bunun sonlanması

ardından gidişin değerlendirilerek, gerektiğinde ikinci ilaç dozu azaltılmaya gidilmesi uygundur. Bütün bu işlemler için geçirilecek sürenin 6 aydan az olmaması pratik bakımdan yeterli sayılabilir (74).

2007 yılında Türk Nöroloji Derneği, Epilepsi Çalışma Grubu tarafından yayınlanan Epilepsi Rehberinde ilaç kesimi şöyle önerilmiştir: İlaçları kesme veya ilaçlara devam kararı öncesi doktor-hasta ve aile riskleri ve faydaları her yönüyle tartışmalı ve bu tartışmada hastanın hayat tarzı, nöbet tipi, epilepsi sendromu ve ilaç kesilince olabilecek nöbet riski ayrıntılı konuşularak hastanın bunları anladığından emin olunmalıdır. AEİ kesimi nöroloji uzmanının yönetiminde veya rehberliğinde olmalıdır. AEİ tedavisinin devamı veya kesilmesinin risk ve yararları en az 2 yıl boyunca nöbetsiz kalan bireylerde tartışılmalıdır. Nöbetsiz bir bireyde AEİ tedavisi kesileceği zaman, bu yavaş yavaş yapılmalı (en az 2-3 ay) ve bir seferde hiçbir ilaç kesilmemelidir. Benzodiazepinler veya fenobarbütürat gibi ilaçların kesiminde, ilaç kesilme belirtileri ve nöbet tekrarlama olasılığını önlemek için, ilaç kesim planı en az 6 ay ve daha uzun bir zamana yayılmalıdır. Eğer ilaç azaltılıp kesilirken nöbet tekrarlarsa buna dair de bir plan oluşturulmalıdır (nöbetin olduğu dozdan bir önceki doza dönmek ve hemen doktoru bilgilendirmek gibi) (75).

2.1.7.2. Non-farmakolojik Yaklaşım Seçenekleri (75)

Epilepsi merkezleri, multidisipliner yaklaşımın olduğu, medikal ve cerrahi tedavinin gerektirdiği araştırmaları ve bu tedavileri gerçekleştirmeye uygun alt yapı ve uzmanları barındıran yerler olmalıdır. Epilepsi merkezlerinde nöropsikolog, psikiyatrist, nöroloji, nöroradyoloji, nöroşirürji, epilepsi konusunda uzmanlaşmış hemşire, nöroanestezi, sosyal hizmet uzmanı, fizyoterapist gibi multidisipliner uzmanlar olmalı ve MRI, video-EEG monitorizasyonu gibi alt yapı yeterliliği olmalıdır.

Psikolojik Yaklaşım

Erişkinlerde uygun AEİ tedavisinin nöbet kontrolünde yetersiz kaldığı düşünülüyorsa, AEİ'lerin yanında psikolojik yaklaşımlar (relaksasyon, kognitif davranışsal terapi, biofeedback) hayat kalitesini artırabilir. Psikolojik yaklaşımlar,

ilaca dirençli fokal epilepsili çocuklarda kullanılabilir. Psikolojik yaklaşımların nöbet sıklığını etkiledikleri kanıtlanmamış olup, farmakolojik tedaviye bir alternatif değildirler.

Ketojenik Diyet

Erişkin epilepsili bireylerde ketojenik diyet önerilmemektedir. İlaça dirençli epilepsisi olan çocuklarda ek tedavi olarak ketojenik diyet önerilebilir.

Vagal Sinir Stimülasyonu

Vagal Sinir Stimülasyon epilepsi cerrahisi konusunda özelleşmiş bir merkezde değerlendirilip, resektif cerrahiye aday olmayan ve ilaca dirençli nöbetleri devam edenlerde, nöbet sıklığını azaltmaya yönelik ek tedavi olarak endikedir. Fokal dirençli nöbetlerde (sekonder jeneralizasyon olsun veya olmasın) veya dirençli jeneralize nöbetlerde uygulanabilir.

Nöropsikolojik Değerlendirme

Nöropsikolojik değerlendirme, öğrenme yeteneği ve kognitif disfonksiyonu değerlendirmenin önemli olduğu bireylerde özellikle dil ve hafızayı dikkate alarak yapılmalıdır (75).

2.1.7.3. Cerrahi tedavi

İlk zamanlar cerrahi girişim çok sınırlı hastada tedavi amacıyla kullanılmış ancak son yıllarda tanı yöntemlerinin gelişmesi ile daha fazla ilgi görmeye başlamıştır. Epilepsilerin büyük bir kısmı kolaylıkla kontrol altına alınabilse de %5-10 kadarı ilaç tedavisine dirençli olmaktadır. Bu grubun yaklaşık 1/3'ünün cerrahi ile düzelebileceği gösterilmiştir. Özellikle gelişmiş ülkelerde epilepsi cerrahisi için kurulan merkezlerin sayısı hızla artmakta yeni yöntemler geliştirilmekte ve standart AEİ tedavisinden yararlanamayan daha çok sayıda hastanın bu girişimden faydalanması sağlanmaktadır (97, 98).

Bu nedenle hastasını epilepsi cerrahisi merkezine sevk eden bir hekimin; ilaç tedavisine dirençli kavramının neyi ifade ettiğini ve cerrahi tedavinin hangi hastalara uygulanabileceğini iyi bilmesi gerekmektedir. Ancak tedavide kullanılan ilaçlara yenilerinin eklenmesi, hastanın ilaçla tedaviye dirençli olarak kabul edilebilmesi için gereken süreyi uzatmaktadır. Ancak gerçekten her yeni ilacın denenmesi gerekli midir? Son zamanlarda kabul gören inanç cerrahinin son durak olmadığı şeklindedir. İlaçlara dirençli olup cerrahi girişimle çok başarılı sonuçların alındığı epilepsi sendromlarının tanınmaya başlanması bu olayın boyutlarını ve ufkunu genişletmiştir.

Epilepsi cerrahisi multidisipliner yaklaşım gerektiren bir ekip çalışması ile gerçekleştirilir. Nörolog, hastayı çocuk nöroloğu, nöroşirurjen, nöropsikolog, psikiyatrist, patoloğ, nöroadyolog ile birlikte değerlendirmelidir. Hastalardan ayrıntılı nöbet anamnezi almak ve nöbet takvimi tutmalarını istemek çok önemlidir. interiktal ve iktal EEG kayıtları uzun süreli, dijital, senkron video-EEG çekimleriyle gerçekleştirilmeli (sfenoid elektrodu gibi ek elektrodlar kullanılabilir), hastalara kognitif test, psikiyatrik görüşme uygulanmalı, özel sekanslarla yüksek rezolüsyonlu MRI gerekirse SPECT, MR spektroskopisi yapılmalıdır (99).

Tüm bu uzun süreli ayrıntılı incelemeler sonucunda tüm veriler birbirleriyle uyumlu ise hasta operasyona yollanabilir. Özellikle cerrahiyle düzelebilen epilepsi sendromlarında %70'den fazla iyileşme beklenmektedir.

İyi seçilmiş ve incelenmiş uygun hastalarda cerrahinin son durak değil aksine öncelikle tercih edilmesi gereken bir yöntem olduğu unutulmamalıdır.

Cerrahi İle Tedavi Edilebilen Epilepsi Sendromları (100)

Mesiyal temporal lob epilepsisi: Cerrahi ile düzelebilen tablolara prototip olarak kabul edilebilecek olan bu tablo, hipokampal sklerozla ilişkili, ilaç tedavisine dirençli temporal lob nöbetleri ile karakterize olup, sıklıkla yaşamın ilk on yılında başlar ve ciddi psikososyal sorunlara yol açar.

Lezyonel parsiyel epilepsiler: Cerrahi olarak tedavi edilen epilepsiler grubunda yer alan ikinci sendrom ise ek bir nörolojik sekel oluşturmaksızın kolaylıkla çıkarılabilen lezyonlara bağlı olarak gelişen durumlardır. Bunlar neoplazm, hamartom, vasküler malformasyon, travmatik skarlar ve migrasyon anomalileri gibi konjenital bozukluklardır.

Diffüz hemisferik epilepsiler: Rasmussen ensefaliti, Sturge-Weber sendromu ve hemimegalensefali gibi epilepsi hastalıkları bir hemisfere sıklıkla sınırlı kalan diffüz hemisferik lezyonlarla ilişkilidir. Bunlar sıklıkla anormal hemisferden kaynaklanan unilateral veya bilateral olabilen ağır epilepsi nöbetlerine yol açarlar.

Yeni doğan ve küçük çocuklarda sekonder jeneralize epilepsiler: Özellikle West sendromunda, nadiren de Lennox-Gastout sendromunda görülmektedir

Daha ileri yaştaki sekonder jeneralize epilepsiler: ilaç tedavisine dirençli ancak fokal rezeksiyonla düzelecek parsiyel nöbetleri veya anormal kortikal bölgeyle ilişkili jeneralize nöbetleri olmayan hastalarda korpus kallozotomi önerilebilir.

2.1.8. Status Epileptikus

SE, sebep olduğu yüksek oranda morbidite ve mortalite nedeniyle nörolojik acillerden birisidir. Amerika’da yılda 250.000 SE vakası bildirilmektedir ve yaklaşık yılda 30.000 SE’ye bağlı ölüm görülmektedir (101, 102).

ILAE’nin 1981 epileptik nöbetler sınıflandırmasına göre SE herhangi tipte bir epileptik nöbet aktivitesinin 30 dk’dan daha fazla devam etmesi ya da nöbetlerin, aralarında nörolojik durumun düzelmesine olanak tanımayacak kadar sık olarak tekrarlaması veya iki ve daha fazla nöbetin aralarında hasta bilinci açılmadan seriler halinde gelmesi hali olarak tanımlanmıştır (54). Ancak son yıllarda 5-10 dk’yı geçen konvülsif nöbetlere SE gibi yaklaşılması görüşü yaygın olarak desteklenmektedir (103).

Akut tekrarlayıcı nöbetler de acil ünitelerinde sıkça karşılaşılan bir durum olmaları nedeniyle SE ile ilgili bir konuda yer almalıdır. Akut tekrarlayıcı nöbetler belirli bir süre içerisinde (tipik olarak çocuklarda saatler ve yetişkinlerde bir, iki gün) hastanın olağan nöbet sıklığından farklı bir şekilde nöbetlerin gruplaşarak tekrarlaması olarak tanımlanır. SE’tan farklı olarak bu nöbetler arasında şuur ve nörolojik durum normale döner, ancak bu nöbetler de hastanın günlük hayatını ciddi ölçüde bozar ve zaman zaman SE’ya ilerleyebilirler (104).

Tablo-11’de nöbet tiplerine göre SE sınıflandırması yer almaktadır (110). Bu sınıflandırmada yer alan jeneralize tonik-klonik nöbet statusu mortalite ve morbidite riski açısından önemli bir acil problem olarak her hekimin tanıyabileceği bir tablo olmasına karşın kompleks parsiyel ve absans nöbetlerinin tanınması güçlükler arz

eder. Bu nöbetlerde hastalarda akut başlangıçlı, dk'lar, saatler ve hatta nadiren günler boyu devam eden konfüzyonel bir durum oluşur (twilight state). Hasta önceden epileptik ise bu durumu tanımak mümkündür, ancak o güne kadar epileptik olduğuna dair bir bilgi yoksa teşhis bir hayli güçtür. Hekimin SE olasılığını akla getirmesi ve buna yönelik EEG tetkiki istemesi gerekir (105).

2.1.8.1. Sınıflandırma

Günümüze kadar pek çok sınıflandırma yapılmıştır. SE, 1983 yılında nöbet semiyolojisine, 1994'de epileptik sendrom sınıflamasına ve patofizyolojiye göre sınıflandırılmıştır. Tablo-11'de verilen sınıflama ise, 1997'de Wasterlain ve ark.'nın terapötik yaklaşıma göre önerdikleri sınıflama şeklindedir (106).

Tablo-11: Status Epileptikus Sınıflandırılması (110)	
<p>JENERALİZE KONVÜLSİF SE</p> <p>Tonik-klonik İdiopatik veya lezyonal epilepsi İlaç kesilimi Metabolik beyin hastalığı Progressif myoklonik epilepsi Juvenil myoklonik epilepsi Akut intermittan porfiri</p> <p>Tonik İdiopatik veya lezyonal epilepsi Lennox-Gastaut Sendromu</p> <p>Myoklonik Hipoksik İskemik Ensefalopati İdiopatik veya lezyonal epilepsi Metabolik beyin hastalığı Progressif Myoklonik Epilepsi Atipik veya myoklonik astatik petit mal Çocukluk çağı ensefalopatileri</p>	<p>NONKONVÜLSİF SE</p> <p>Parsiyel Kompleks Status İdiopatik veya lezyonal epilepsi Metabolik beyin hastalığı Progressif Myoklonik Epilepsi Akut İntermittan Profiri</p> <p>Nonkonvulsif Jeneralize Elektrik Status</p> <p>Petit mal status (spike wave stupor) Absans epilepsi Myoklonik absans epilepsi</p> <p>Yavaş Dalga Uykusunda Elektriksel Status (ESES)</p> <p>BASİT PARSİYEL SE Unilateral status Parsiyel motor status Epilepsia partialis continua</p>

SE hastalarını 3 gruba ayırarak inceleyebiliriz:

- Birinci grupta ilk nöbeti SE tablosu olanlar,
- İkinci grupta kronik epileptik olup herhangi bir aşamada statusa girenler,
- Üçüncü grupta ise beyni etkileyen akut bir hadise geçiren ve buna bağlı (provoke) SE tablosuna giren hastalar yer alır (107).

Hauser ve ark.'ların çalışmasında birinci grupta yer alan hastaların oranı %35, ikinci grubun oranı %42, üçüncü grubun oranı ise %23 olarak bildirilmiştir (109).

SE'un ilk nöbet olarak izlenmesi daha çok çocuklarda meydana gelir. Yenidoğan dönemi ve süt çocukluğu SE riskinin ve buna bağlı morbiditenin önemli ölçüde yüksek olduğu dönemlerdir. Kronik epileptik hastaların ise %1,3-1,6'sının hastalığının herhangi bir aşamasında SE tablosuna girebileceği bildirilmektedir (108).

Bu çarpıcı oran bize, epilepsi hastalarına AEİ kesmenin taşıdığı riskler konusunda yoğun bir eğitimin verilmesinin SE insidansını düşürülebileceğini göstermekte olup, bu eğitimin önemini vurgulamaktadır. Ateşli haller, alkol kullanımı, akut alkol ve madde bırakma gibi haller SE'ü kolaylaştıran faktörlerdir. Serebrovasküler olaylar, MSS enfeksiyonları, neoplazmlar, akut metabolik bozukluklar, kafa travmaları semptomatik SE olgularında sık görülen etyolojik sebeplerdir. SE'ta mortalite yaş, statusun süresi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak %8-32 arasında değişmektedir. Çocuklarda bu oran daha düşüktür, yaşlılarda ise %50'lere varabilir. En yüksek mortalite semptomatik olgulardadır ve bunlarda ölüm SE kadar alta yatan sebebe de bağlıdır. Eğer SE bir saatten fazla sürerse mortalite %32, 30 dk'dan az sürerse %2,7 civarındadır. Çocuklarda, özellikle uzamış SE'de nörolojik sekel olasılığı artar (109).

Her yaşta görülse de küçük yaşta ve ileri dönemlerde daha sık görülür. SE, idiopatik veya semptomatik olarak ayrılabilir. Semptomatik vakaların idiopatik vakalara oranı 3/1 olarak verilmektedir.

2.1.8.2. Fiziopatolojik Değişiklikler

Glutamat; primer eksitator nörotransmitter olup NMDA reseptörü de dahil olmak üzere depolarizasyonla aktive edilen birçok nöronal reseptöre bağlanır. Bunların sonucu olarak oluşan nöron içine Ca^{+2} girişi depolarizasyonu ve nöbetleri daha da artırır. Glutamat ayrıca Na^{+} ve Ca^{+2} hücre içine girmesi için kanalları açan reseptörleri de aktive eder. Bu aşırı nörotransmisyon sonucunda daha fazla nöronal hasar oluşur. GABA ise çok sıklıkla beyinde inhibitör nörotransmitter olarak rol alır. Ancak aşırı miktarda artmış GABA uyarısı $GABA_A$ ve $GABA_B$ reseptörlerinin her ikisi üzerinde de aktivite artışına yol açar. Presinaptik yerleşimli $GABA_B$ reseptörleri $GABA_A$ reseptörlerini feedback mekanizmayla inhibe ederek paradoksal olarak nöbetlerin artmasına neden olurlar. Ach, adenosin ve nitrik oksiti de içine alan diğer

nörotransmitterler, SE'nin başlama ve devamında önemli rol oynayabilirler (110, 111).

Jeneralize tonik-klonik nöbet statusu sırasında sistemik bir takım değişiklikler oluşur. İki temel faza ayrılarak incelenebilen bu değişiklikler, tedavinin planlanmasında da belirlerler (113, 114).

1. Faz Kompansasyon fazı (0-30 dk)

SE'un başlangıcında meydana gelen sistemik değişiklikler değişen koşulları kompanse edici niteliktedir. Kan basıncı, kardiyak hız ve output artmasıyla serebral kan akımı artar ve böylece nöbet aktivitesi ile artmış olan serebral metabolizmanın kompanse edilebilmesi mümkün olur. Serebral kan akımının artışı, artmış endokrin ve sempatik aktivite ile birlikte glukozun yeterli miktarda dokuya iletilmesini sağlar. Otonom belirtiler ortaya çıkar: terleme, hiperpireksi, bronşiyal sekresyon, salivasyon, kusma v.b. Kompansasyon fazı 20-30 dak'ya kadar uzayabilir.

2. Faz Dekompansasyon fazı (20-60 dk)

Bu faz artmış serebral metabolizmayı karşılayan fizyolojik mekanizmaların yetersizliği ile yaklaşık olarak statusun başlangıcından 30-60 dk sonra başlar. Progresif olarak serebral oteregülasyon bozulur, böylece serebral kan akımı giderek kan basıncına bağımlı bir hale gelir. Hipotansiyon gelişebilir ve ileri aşamalarda çok ciddi düzeylere varabilir. Kan basıncının azalması serebral kan akımını ve serebral metabolizmayı düşürür. Böylece epileptik serebral dokunun yüksek ihtiyaçları artık karşılanamaz. 60 dk'dan fazla sürmüş SE'de metabolik ve iskemik tahribat başlar ve nöronal kayıp olur. Kayıptan nörotransmitter eksitotoksitesitesi ve aynı zamanda artmış intrasellüler Ca^{+2} seviyelerinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Hayvan ve insanda uzamış SE özellikle serebellumun pürkinje hücrelerinde ve hipokampusun piramidal nöronlarında kayba yol açar. AEİ'lar, özellikle enfüzyon hızları yüksekse hipotansiyonu kolaylaştırır. Uzamış SE tedavisinde bu nedenlerle pressör ajanlar gerekir. Sistemik ve serebral hipoksi, pulmoner hipertansiyon ve kardiyak aritmiler SE'un bu döneminde siktir. Uzamış SE'ta intrakranyal hipertansiyon ve sistemik hipotansiyonunun kombine etkileri, bozulmuş serebral sirkulasyona ve serebral ödeme sebebiyet verir. SE'un başlangıcından itibaren metabolik ve respiratuar laktik asidoz hemen her zaman bulunur. Diğer metabolik değişkenler hipoglisemi,

hiperkalemi ve hiponatremidir. SE uzadıkça bunlar daha sık görülürler ve daha şiddetli olurlar. Hiperkalemi kardiyak aritmilere neden olur. Myoglobinüriye ve dehidratasyona bağlı tubuler nekroz ve seyrek olarak fulminan böbrek yetersizliği ve akut karaciğer harabiyeti oluşabilir. Tekrarlayıcı konvulsif hareketlere bağlı rabdomyoliz SE'un erken dönemlerinde ortaya çıkabilir. Dissemine intravasküler koagülasyon nadir görülen fakat ciddi bir komplikasyondur. Daha nadir görülen diğer komplikasyonlar akut pankreatit, kırıklar, pulmoner ve idrar yolu enfeksiyonları, tromboflebit, serebral hemorajidir. Bütün bu sistemik değişiklikler morbiditeyi ve mortaliteyi arttırmalar ve etkin bir biçimde tedavi edilmeyi gerektirirler (110).

2.1.8.3. Status Epileptikusun Tedavisi

SE en az 5 dk ve üzeri devam eden klinik ve/veya elektrografik epileptik aktivite olarak tanımlanmalıdır. Sıklıkla hekim, hasta ve hasta yakınları tarafından süre tanımlanması konusunda yanlış değerlendirme yapılabilir ve tek nöbet SE olarak değerlendirilmemelidir. SE motor aktivitenin olmasına bağlı olarak konvulsif ve nonkonvulsif alt başlıklarında tanımlanabilir.

2.1.8.3.1. Konvülzif status epileptikus

Jeneralize konvülzif SE (JKSE) acil müdahale edilmesi gereken bir tıbbi durumdur. JKSE'nin tedavisi destekleyici bakım, nöbet aktivitesinin damar içi yolla verilen AEİ ile sonlandırılması, nöbet nüksünün önlenmesi, tabloyu oluşturan nedenlerin düzeltilmesi, komplikasyonların önlenmesi ve gelişen komplikasyonların tedavisi gibi basamakları içerir (Tablo-12) (112).

Bir yandan da hastanın epilepsi hastası olup olmadığı, kullandığı AEİ'lar ve dozları, tedavide aksama ve/veya araya giren başka bir tedavi olup olmadığı öğrenilmelidir. Ardından da endojen metabolik bozukluk, intoksikasyon, infeksiyon veya yeni bir yapısal lezyon varlığı gibi SE'ye yol açabilecek nedenler öncelikle araştırılmalıdır.

Tablo-12: Status Epileptikus Tedavisi
Status Epileptikusa Genel Yaklaşım ve Tedavi Protokolü (112)

1. Hava yolu, solunum ve dolaşım gibi yaşamsal fonksiyonları sağlayın (ABC)
2. Oral/nazal maske ile oksijen verirken, bir yandan entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacını değerlendirin
3. Uygun damar yolu açın, gerekli diagnostik ve destek amaçlı kan testleri için kan örneği alın (glukoz, üre, elektrolitler, transaminazlar, kan gazları, AEİ düzeyleri ve toksisite taraması)
4. Hasta hipoglisemikse, diabeti biliniyorsa, SE nedeni henüz bilinmiyorsa
 - a. Erişkin 50 ml glukoz %50 ve 250 mg Thiamin i.v
 - b. Çocuk 2 ml/kg %25 glukoz verin
5. Nöbet kontrolü
 - a. Birinci seçenek: Benzodiazepin*
 - Diazepam*: 0,2 mg/kg IV, 5 mg/dk, toplam doz 20 mg
 - Lorazepam: 0,1 mg/kg IV, 2 mg/dk, toplam doz 10 mg**
 - Klonazepam: 0,01-0,02 mg/kg IV, 0,5 mg/dk, toplam doz 4 mg
 - ✓ Diazepam gerekirse 5 dk sonra bir kereye mahsus olmak üzere bir doz daha tekrarlanabilir. Maksimum 30 mg
 - ✓ Diazepam nöbetleri durdurursa bile tekrarı önlemek için fenitoin verin
 - ✓ Tekrarlayan dozlarda solunum depresyonu açısından dikkatli olun
 - b. Nöbetler devam ediyorsa:
 - Fenitoin: 18-20 mg/kg IV, erişkin <50mg/dk, yaşlı <25 mg/kg, çocuk <1mg/kg/dk
 - Fosfenitoin*: 15-20 mg/kg IV, erişkin <150 mg/dk, çocuk <3mg/kg/dk**
 - ✓ Nöbetler devam ediyorsa 5 mg/kg daha ek doz verilebilir (maksimum doz: 30 mg/kg) İnfüzyon sırasında kardiyak monitorizasyon yapın
 - ✓ Hipotansiyon ya da aritmi gelişirse infüzyonu durdurun veya infüzyon hızını yavaşlatın
 - ✓ Fenitoin uygulanmasında infüzyon sıvısı olarak serum fizyolojik solüsyonu kullanılması gerekir, fenitoinin glukoz içeren solüsyonlarda çöker ve damar içi nekrozlara yol açabilir.
 - c. Nöbetler devam ediyorsa:
 - Fenobarbital: 20 mg/kg i.v (100 mg/dk),
 - Valproat: 15 mg/kg i.v bolus(minimum 5 dk), 1 mg/kg/saat i.v perfüzyon
 - ✓ Bu aşamada apne riski yüksek olduğundan entübasyon ve mekanik ventilasyon için hazırlanın
 - d. Nöbetler hala devam ediyorsa dirençli SE olarak ele alın
 - ✓ Hastayı entübe edin, mekanik ventilatör ile solunumu sağlayın
 - Thiopental: yavaş bolus 3-5 mg/kg IV, 1-5 mg/kg/saat ya da
 - Propofol: yavaş bolus 1-2 mg/kg IV, 2-5 mg/kg/saat ya da
 - Midazolam*: yavaş bolus 0,1-0,2 mg/kg, 0,03-0,06 mg/kg/saat
 - ✓ Doz titrasyonunu klinik nöbetsizlik ve/veya EEG'de burst supresyon paterninin izlenmesine göre yapın
 - ✓ Bu sırada kan basıncını monitorize edin, infüzyon hızını azaltarak ve/veya sıvı ve vazopresör ajanlarla hipotansiyonu düzeltin
 - e. Nöbetler hala devam ediyorsa
 - Lidokain: 2-3 mg/kg i.v bolus (<50mg/dk), 3 mg/kg/saat
 - İzofloran: tidal volümün %0,8-3'ü konsantrasyonunda inhalasyon yolu ile birlikte
 - Ketamin: 2 mg/kg i.v bolus, 10-50 mg/kg/dk i.v perfüzyon
 - f. Eğer hasta epileptik ve öncesinde AEİ kullanıyorsa nazogastrik sonda ile kullandığı AEİ verin
 - g. Elektrografik nöbetleri takip edin. Klinik olarak nöbet durduktan sonra 1-2 saat daha EEG monitorizasyona devam edin, devamlı monitorizasyon yapılamıyorsa sonraki her 2

<p>saat için de 30'ar dk EEG incelemesi yapın. Bu süre içinde kas gevşetici uygulamayın</p> <p>h. Nöbetler durduktan 12 saat sonra Midazolam/Thiopentali kesin ya da Propofölü azaltmaya başlayın. Bu dönemde de EEG monitorizasyonuna devam edin. Nöbetler tekrarlırsa infüzyona tekrar başlayın, 12-24 saat, eğer hasta hala cevapsızsa daha uzun aralıklarla bu basamağı tekrarlayın. Ayrıca bu süreç içinde altta yatan neden ve tetikleyen faktör mutlaka araştırın ve tedavi edin.*** Yine bu süreç içinde hipotansiyon, hipertermi, rabdomiyoliz gibi komplikasyonlar gelişirse tedavi edin</p> <p>i. Entübasyon sırasında nöromuskuler blok yapan ajanlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Kas aktivitesinin durdurulması nöbetleri tanımayı güçleştirdiğinden kısa etki süreli vekuroniyum (0,1mg/kg) tercih edilmelidir. Gerektiğinde neostigmin (50-70 mikrog/kg) nöromuskuler blokajı geri çevirmede kullanılabilir.</p>
<p>*: <i>Rektal diazepam, bukkal, sublingual ya da intranasal ya da IM midazolam, IM fosfenitoin</i></p> <p>**<i>: Türkiye 'de bulunmayan ilaçlar</i></p> <p>***<i>: Dirençli SE'de 18 aydan küçük çocuklarda ve izoniazid intoksikasyonu düşünülen erişkinlerde pridoksin verilmelidir.</i></p>

Nöbetler hızla durup hasta açılrsa bile diğer tedavi basamaklarına geçilip, etyolojik araştırmalara ve hastayı izlemeye devam edilmelidir. SE tedavi edildiği takdirde en az 24 saat daha nüks olabileceği düşünülerek gözleme devam edilmelidir.

2.1.8.3.2. Nonkonvülzif status epileptikus

NKSE'de prensip olarak SE tedavisi uygulanır. Şüphelenildiği durumda EEG ile kesin tanı konduktan sonra akut tedavide kısa süreli benzodiazepinlerden diazepam damar içi yolla uygulanır. EEG'nin yapılamadığı durumlarda tedavi denemesi yapılması da önerilir. Absans SE (ASE) için tanı kesinse PHT zararlı bile olabilir. ASE'de benzodiazepin tedavisine cevap genelde kalıcıdır. Nöbetin devam ettiği durumlarda intravenöz VPA benzodiazepin sonrası tedavi için uygundur (116).

2.1.8.3.3. Dirençli Status Epileptikus

İlk iki veya üç sayıda AEİ tedavisine yanıt vermeyen tablolar dirençli SE olarak tanımlanır. Dirençli SE tablosunda genellikle solunumsal, kardiyovasküler sorunlar ve bunlarla ilişkili sistemik komplikasyonlar izlenir ve bu durum hastaların entübe edilmesini, mekanik ventilasyon uygulanmasını ve sonuçta yoğun bakım ünitesinde izlenmesini gerektirir. Dirençli SE tedavisinde yüksek doz barbitüratlar (pentobarbital, thiopental, PHB), midazolam, lorazepam gibi yüksek doz benzodiazepinler, propofol, ketamin diğer anestetikler kullanılır. Artık ülkemizde de bulunan VPA'nın flakon formunun damar içi yolla uygulanması da dirençli SE tedavisinin yeni protokollerinde yer almaya başlamıştır.

Bu durumda bir hasta yoğun bakım ünitesine nakledilmesi ve bu tedavilerden birisinin uygulanması gerekmektedir. Yoğun bakım ünitesi olmayan bir yerde SE hala devam ediyorsa yoğun bakım ünitesine nakledilene kadar damar içi yolla PHB uygulanabilir.

Tedavi algoritması izlenirken, bir anestezi uzmanının görüşü alınmalıdır. Yoğun bakım ünitelerinde invazif-noninvazif kan basıncı, ritm, pCO₂ ve saturasyon monitorizasyonunun yapılması gerek SE tablosunun gerekse tedavisinin komplikasyonlarının saptanması ve önlem alınmasında önemli bilgiler sağlar. Tedavi sırasında sıklıkla ileus, akciğer ve diğer infeksiyonlar, ateş, lokal doku infeksiyonları nedeniyle intravenöz yolun kaybedilmesi tedavinin engellenmesine yol açmaktadır.

Devamlı EEG monitorizasyonu ile serebral fonksiyonların izlenmesi özellikle anestetik ilaçların doz titrasyonunda, nöromusküler blokaj yapan ajan uygulanmış hastalarda, klinik olarak nöbet durmuş ancak uyanıklık kusuru devam eden hastalarda ve şuur kaybı olan, NKSE düşünülen hastalarda çok önemlidir.

Arter kan gazı incelemesi ile hastanın pH takibi de yapılabilir. Ancak yaşamı tehdit eden boyutlara ulaşmadıkça asidoz tedavi edilmeye çalışılmamalıdır, çünkü asidozun kalıcı hasar oluşturduğuna dair bilgi yoktur ve fazla bikarbonat verilmesi de metabolik alkalozu neden olacaktır.

Tedaviye yanıt alındığı takdirde nöbetler baskılandıktan uygun bir süre sonra (12-24 saat) ilacın dozu %25-50 oranlarında azaltılarak nüks olup olmadığı izlenmelidir. Çoğunlukla PHT yüklenmesi sonrasında plazma düzeyi 20-25 µg/l düzeyine ulaşıldığında diğer ajanların kesilmesi denir. Bazen diğer AEİ'lerin devamlı infüzyonunun kesilmesinden önce PHB ile yüklemek de gerekebilir.

Medikal tedavi uygulamalarına yanıtız dirençli SE tedavisinde iyi seçilmiş olgularda bazı fokal rezeksiyon veya multipl subpiyal transseksiyon gibi epilepsi cerrahisi girişimleri uygulanabilmektedir (116).

2.2. Deneysel Epilepsi Modelleri

İnsandaki farklı epilepsi tipleri ile benzer görünümde olan gerek genetik, gerekse kimyasal ajanlar kullanılarak ve lezyon oluşturularak çok sayıda farklı deneysel model geliştirilmiştir (113). Günümüzdeki hayvan çalışmalarının çoğu

sıçanlarda yapılmaktadır (114). Epilepsinin hayvan modelleri, sıklıkla hem normal hem de anormal beyin fonksiyonunun temel nöronal mekanizmalarını araştırmak amacıyla kullanılmaktadır (115). Epilepsinin hücrel mekanizmalarını araştıran çalışmalar hipersenkronizasyonun mekanizmasının anlaşılmasına, hücrel ve ağ uyarılabilirliğinin değerlendirilmesine odaklanmıştır (116).

Elliden fazla nöbet modeli bulunmakla birlikte başlıca kullanılan nöbet modellerini; basit parsiyel nöbetler, kompleks parsiyel nöbetler, jeneralize tonik klonik nöbetler, jeneralize absans nöbetler ve SE modelleri olarak sınıflandırabiliriz (117).

Kimyasal olarak indüklenen nöbet modelleri lokal ve sistemik olarak uygulanan kimyasallara göre sınıflandırıldığında (Tablo-13), lokal uygulanan kimyasalların ya basit parsiyel akut nöbetleri ya da basit parsiyel kronik nöbetleri oluşturduğu, sistemik uygulanan kimyasalların ise kompleks parsiyel veya jeneralize tonik klonik nöbetlere neden olduğunu genel olarak söylenebilmektedir (118).

Tablo-13. Kimyasal Olarak İndüklenen Nöbet Modellerinden Bazıları			
Lokal konvülsanlar		Sistemik konvülsanlar	
Kimyasallar	Nöbet modeli	Kimyasallar	Nöbet
PGP	BP-akut	Kainik Asit	KP
Tetanus toksini	KP-kronik	Bikukullin	JTK
Striknin	BP-akut	Bemegrid	JTK
Alümin	BP-kronik	Isoniazid	JTK
Kobalt	BP-kronik	Methionine Sulfoksimin	JTK
Tungstik asit	BP-kronik	Pentilenetetrazol	JTK
Demir		Pikrotoksin	JTK

JTK: Jeneralize tonik-klonik, BP: Basit parsiyel, KP: Kompleks Parsiyel

Basit parsiyel nöbetlerin hayvan modelleri: İnhibitör amino asit blokerlerinin (PGP, bikukullin, pikrotoksin, striknin) bölgesel veya odaksal olarak uygulanması, kortikal olarak implante edilen metaller (alümin jel, kobalt, çinko, demir), akut odaksal elektrik uyarımı, eksitatör (glutamat agonistleri; kainat, domoik asit, quisqualat, NMDA, Ach agonistleri, lityum+pilokarpin) ajanların bölgesel veya odaksal olarak uygulanması, GABA yoksunluğu, kriyojenik hasar oluşturma ile geliştirilir.

Kompleks parsiyel nöbet modelleri: Tetanus toksini, sistemik veya intrahipokampal kainik asit enjeksiyonu, sistemik quisqualik asit, sistemik domoik

asit, sistemik pilokarpin veya soman uygulaması, area tempesta enjeksiyonları, kindling, parsiyel nöbetleri gösteren diğer genetik modeller (Otx-/-fare, transgenik ‘‘jerky’’ fare, Ihara mutant sıçan ve diğer mutant fareler) şeklindedir.

Jenerealize nöbet (tonik, tonik- klonik, absans) modelleri: Maksimal elektroşok nöbetleri (MES), kimyasal konvülsanlar ile oluşturulan modeller, genetik modeller şeklindedir.

Kimyasal konvülsanlar ile oluşturulan nöbetler: Glutamat agonistleri (domoik asit, NMDA, quisqualik asit, kainik asit), GABA antagonistleri (PTZ, bikukullin, piktotoksin), glutamik asit dekarboksilaz inhibitörleri (tiosemikarbazid, 3-merkaptopropionik asit, alliglisin) ve diğer ajanlar (flurotil, oubain, risinin, 4-deoksipiridoksin, teofilin, sitrikinin) kullanılmaktadır.

Genetik modeller: Fare modelleri (weaver, diğer mutant ırklar vb.), sıçan modelleri (GEPRs, NODA, Flathead (fh/fh)) ve çeşitli hayvanlardan oluşan modeller (Drosophila mutantları, monogolian gerbil, epileptik köpekler) bulunmaktadır.

2.3. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

Tıpta ve romatizmal hastalıklarda çok sık kullanılan NSAİİ; antiinflamatuvar, analjezik, antipiretik ve antiagregan özellikleri vardır. Genellikle semptomatik, kısmen de tedavi edicidir. NSAİİ‘ın prototipi aspirin olup 100 yıldan beri kullanılmaktadır. NSAİİ, steroidlerin güçlü antiinflamatuvar etkilerinin gösterilmesinden 3 yıl sonra 1949’da fenilbutazonun bulunması ile kullanıma girmiştir. NSAİİ esas etkilerini PG sentezini baskılayarak gösterirler (119, 120).

NSAİİ Etki Mekanizması

1. PG sentezini azaltmak (Siklooksijenaz enzim inhibisyonu),
2. Lizozomal enzim salınımını azaltmak,
3. Kompleman aktivasyonunun inhibisyonu,
4. Serbest oksijen radikallerinin inhibisyonu,
5. Kininlerin aktivite ve artışını baskılamak ve serotonin salınımını azaltmak,
6. Lipooksijenaz inhibisyonu ile lökotrienlerin sentezini azaltmak,
7. Enflamatuvar hücrelerin fonksiyonlarını, çoğalmalarını baskılamak,

8. Bazı antiinflamatuvar proteoglikan sentezini azaltır, kıkırdak kaybını hızlandırır.
9. Bazılarını kıkırdak yıkımını artıran enzimleri inhibe ederler.

Araşidonik Asit Metabolizması

Hücre membranında bulunan fosfolipidler Fosfolipaz-A₂ enzimi ile arşidonik asitlere dönüştürülür. Steroidler, Fosfolipaz-A₂'yi inhibe ederek potent bir Antiinflamatuvar etki gösterirler. Araşidonik asitler siklooksijenaz (COX) enzimi ile endoperoksitlere dönüşür (PGE₂, PGI₂, TXA₂). Bunların ağrı, ateş, inflamasyon, pıhtılaşma, ovulasyon, doğumun başlaması, kemik metabolizması, gastrik mukoza, yara iyileşmesi, sinirlerin gelişmesi, damar tonus artışı, immün cevap ve böbrek fonksiyonlarında önemli rolleri vardır. TXA₂ trombositlerde sentezlenir ve onların agregasyonunu sağlar. PGI₂ damar duvarında sentezlenir ve potent vazodilatatördür, trombosit agregasyonunu inhibe eder. PG'ler ise inflamasyon, ağrı, ateş, lokal kıkırdak ve kemik yıkımını aktive eder (119).

Araşidonik asitler, Lipooksijenaz enzimi ile lökotrienlere dönüştürülür. Lipooksijenaz enzimi nötrofil, eozinofil, monosit, bazofil ve mast hücrelerinde bulunur.

COX₁ ve COX₂ Enzimleri

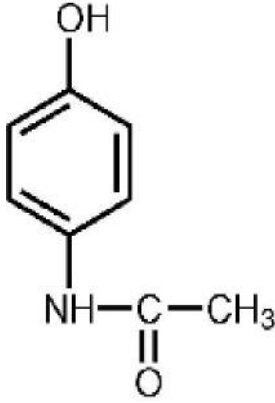
1991'de Simon ve ark. COX enziminin 2 izoformunu (COX₁ ve COX₂) bulmuşlardır. COX₁ birçok dokuda yapısal olarak bulunur ve hemostatik ve sitoprotektif prostanooidlerin sentezinden sorumludur (Gastrik mukoza, endotel, trombositler, böbrekler gibi). NSAİİ'lerin yan etkilerinin birçoğu yapısal PG'lerin inhibisyonuna bağlı olarak gelişir.

COX₂ enzimi ise inflamasyondan sorumlu PG sentezini sağlar. Lökositler, damar düz kas hücreleri, romatoid sinoviositleri ve beyin nöron hücrelerinde bulunur ve mitojenler, sitokinler ve endotoksinlerce aktive edilir. Ancak beyin, böbrek, uterus ve hatta azda olsa GİS'de de yapısal olarak bulunmaktadır. Spesifik COX₂ inhibitörlerinde antitrombositler etki bulunmaz, çünkü TXA₂'nin sentezinden COX₁

sorumludur. COX₁ enzimini COX₂'ye göre daha fazla inhibe eden klasik NSAİİ'in yan etkilerinin daha fazla olması aşikârdır. (119, 120).

2.3.1. Parasetamol

(Asetaminofen, N-asetil-p-aminofenol, C₈H₉NO₂ (CH₃CONHC₆H₄OH))



Şekil 1. Parasetamol'ün açık kimyasal formülü

Tablo-14: Parasetamol Sinonimleri (121)	
4'-hydroxyacetanilide;	4-Acetamidophenol;
Tylenol;	Acetaminofen;
Paracetamol;	Acetaminophen;
Paracetamolo;	P- Acetaminophenol;
Paracetamole;	N-acetyl-p-aminophenol;
P-acetamido-Phenol;	P-Acetylamino Phenol;
4'-hydroxyacetanilide;	P-hydroxyacetanilide;
n-(p- Hydroxyphenyl)-Acetamide;	Paracetamol; 4-hydroxy Acetanilide;
N-(4-hydroxyphenyl)-Acetamide;	4-hydroxyanilid Kyseliny Octove;
P-acetamidophenol;	N-(4-hydroxyphenyl) Acetamide;

Parasetamol (asetaminofen) kömür katrani analjeziği diye adlandırılan fenasetinin aktif metabolitidir. Parasetamol, N-asetil-p-aminofenol, APAP isimleriyle de bilinir. Beyaz kristalize yapıda ve molekül ağırlığı 151,17 gramdır. Bir grup ağrı kesici ve ateş düşürücü etkiye sahip ilacın da etken maddesidir. Analjezik ve antipiretik etken olarak aspirine etkili bir alternatiftir, aspirinden farklı olarak antiinflamatuvar etkisi zayıftır. Parasetamol iyi tolere edildiği için, aspirinin yan etkilerinden çoğunu taşımaz ve reçetesiz alınabilir. Parasetamol akut doz aşımında,

hepatik ve/veya renal hasar sonucu ölüme yol açabilmektedir. Evlerde yaygın kullanımı ve reçetesiz kolaylıkla alınabilmesi gibi sebeplerle, parasetamol içeren ilaçlarla intihar veya kaza sonucu ölümler sıklıkla görülmektedir (122-124).

80 olguda yapılan bir çalışmada, intihar olgularında sıklıkla neden parasetamolün tercih edildiği konusunda şu sonuçlar elde edilmiştir: Olgulardan %50'si bu ilaca ulaşımın kolay olduğu, %29'u tehlikeli olduğunu, %4'ü ise ucuz olduğunu belirtmişlerdir (125).

Parasetamol içeren ilaçların temeli asetanilit'in kullanımı ile atılmıştır. Tıp dünyasına, 1886'da antipiretik etkisini tesadüfen keşfeden Cahn ve Hepp tarafından "antifebrin" adıyla kazandırılmış ama fazlasıyla toksik olduğu gözlenmiştir. Daha az toksik bileşenler arayışıyla, vücudun bu bileşene, asetanilit oksidize ettiği düşüncesiyle para-aminofenol denenmiştir. Bunun sonucunda toksisitenin azalmadığı gözlenmiştir. Daha sonra para-aminofenol'ün kimyasal türevleri denenmiştir. Bunlardan biri olan fenasetin (asetofenetidin) uygun görülerek 1887'de terapi alanına sunulmuştur. Fenasetin nefropatiyle ilişkilendirilene kadar analjezik karışımlarda yoğun biçimde kullanılmıştır. 1893'te Von Mering, parasetamolün fenasetin içinde bulunmaması gerektiğini belirten bir bildiri yayınladı. Bunun üzerine fenasetin parasetamolden ayrıldı. Popülaritesi 1949'da hem Asetanilit'in hem de Fenasetin'in temel aktif metaboliti olduğunun anlaşılması ile artmıştır (126-128).

2.3.1.1. Farmakolojik Özellikleri

Parasetamol, zayıf antiinflamatuvar özelliكتedir. Bunun nedeni olarak, vücutta antiinflamatuvar etki gösteren bileşiklere, dönüşümü sağlayan, araziidonik asitin prostaglandin-H₂'e (stabil olmayan bir molekül) dönüşümünden sorumlu, COX enzimlerinin okside formunun parasetamol tarafından inhibe edilmemesi gösterilmiştir. Klasik antiinflamatuvar etkili ilaçlar, örneğin NSAİİ'lar, bu basamağı bloke ederek etkilerini gösterirler (126).

Klinik uygulamada parasetamol NSAİİ'la tipik olarak gözlenen ve periferik COX₁ inhibisyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen yan etkileri oluşturmaz. Yakın zaman önce beyin ve kalp gibi spesifik dokularda yüksek oranda bulunan üçüncü bir COX tanımlanmıştır. Selektif olarak parasetamol ya da NSAİİ gibi analjezik antipiretik ilaçlarla inhibe olmakta fakat COX₂ selektif inhibitörleri ile

inhibe olmamaktadır. COX₃'ün parasetamolun ağrı ve ateşi azaltmada kullandığı bir primer santral mekanizmayı temsil etmesi olasıdır (129).

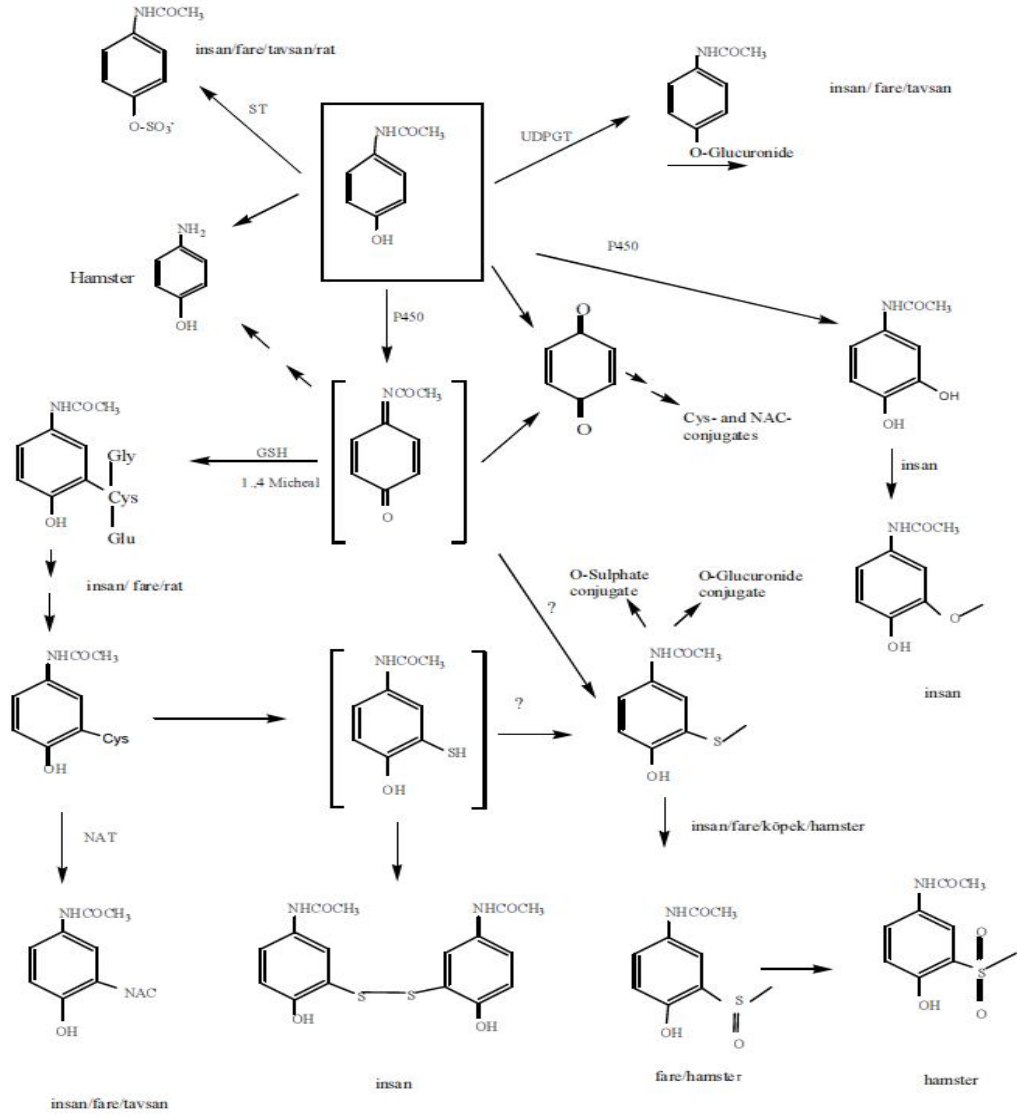
Parasetamolün etki mekanizmasının PG sentezi inhibisyonu dışında santral mekanizmalar kullanıyor olması da olasıdır. Sonuç olarak parasetamolün olasılıkla COX₃ yoluyla ve muhtemelen serotonerjik sistemlerin aktivasyonu üzerinden gerçekleşen bir etki alanı olduğu hipotezi, etki mekanizmasını açıklayan en olası hipotezdir (130).

Ağrı kesici özelliği ile ilgili yapılan çalışmalarda ise parasetamolün endojen kannabinoid sistemini modüle etme özelliği gösterdiği belirtilmektedir. Parasetamol, endojen kannabinoidlerin/vaniloid anandamidlerin nöronlar tarafından tutulumunu inhibe eden AM-404'e metabolize olur. Anandamidin nöronlar tarafından tutulumu, vücudun ana ağrı reseptörünün aktivasyonu sonucu oluşur. Bununla beraber AM-404 anestetikler gibi (lidocaine, procaine v.b) sodyum kanallarını inhibe ederek de ağrı kesici özellik gösterdiği belirtilmektedir (126, 127).

Tek veya tekrarlanan terapötik dozların kardiyovasküler ve solunum sistemleri üzerinde etkisi yoktur. Asit baz dengesi değişmez, ilaç gastrik rahatsızlık, erozyon veya salisilatların kullanımından sonra oluşan kanamalara da yol açmaz. Parasetamolül plateletler, kanama zamanı veya ürik asit salgısı üzerinde etkisi yoktur (128).

2.3.1.2. Farmakokinetiği ve Farmakodinamiği

Parasetamol, oral yolla alındığında gastrointestinal bölgede hızla ve tamamen emilir. Plazma konsantrasyonu 30-60 dk'a zirveye ulaşır ve plazmadaki yarılanma ömrü terapötik dozdan sonra 2-4 saat kadardır. Oral yolla alımında biyoyararlılığı %80 olarak bildirilmiştir. Rektal yolla alımında da, oldukça iyi fakat yavaş absorblandığı ve biyoyararlılığının %30-40 olduğu bildirilmektedir. Parasetamol, çoğu vücut sıvılarına eşit olarak dağıtılır, dağılım hacmi 0,9 l/kg olarak bildirilmiştir. Plazma proteinlerine tutunması uzun süreli değildir (131).



Şekil-2. Parasetamolün Biotransformasyonu ve Biyoaktivasyonu (132)

Parasetamolün farmakokinetiği, tek uygulamayı ve 24 saat içinde tekrarlanan uygulamaları takiben, 2 gr'a kadar sabittir. Parasetamolün 1 gr, 15 dk'lık i.v infüzyonu sonucunda gözlenen doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 30 µg/ml'dir. Parasetamolün dağılım hacmi yaklaşık 1 l/kg'dır ve plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanmaz. Parasetamolün 1 gr'nın infüzyonunu takiben, 20. dk'dan itibaren serebrospinal sıvıda anlamlı parasetamol konsantrasyonları gözlenmiştir (128).

Enjektabl formunun varlığı farmakokinetik ve dinamiği hakkında bilgilerin artmasını sağlamıştır. Ağrı kesici etkisini uygulamayı takiben 5-10 dk içinde gösterir. Maksimum analjezik etkiye 1 saatte ulaşılır ve bu etki genellikle 4-6 saat sürer.

Parasetamol verilmesini takiben 30 dk içinde ateşi düşürür ve antipiretik etkisi en az 6 saat sürer (133).

Parasetamolün biyotransformasyonu, majör ve minör olmak üzere iki yol izler. Toksik dozda parasetamol alımında toksisiteye sebep olan parasetamolün minör yolağında oludan aktif metaboliti N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI)'dir. Şekil-2'de parasetamolün majör ve minör biyotransformasyon yolları ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir.

Glukuronidasyon ve sülfasyon konjugasyonu sonucu oludan metabolitler ve ilacın konjuge olmayan formları, vücut için toksik olmayıp idrarla dışarı atılmaktadır. Sitokrom P450'ye bağlı oksidasyonda oludan aktif metabolit NAPQI reaktif elektrophilik yani serbest radikal oluşumuna neden olma özelliğine sahiptir, toksiktir. Parasetamol terapötik dozda alındığında, NAPQI glutatyon ile bağlanarak detoksifiye edilmekte ve merkapturik asit ve sistein konjugatları olarak idrarla atılmaktadır.

Parasetamolün biyotransformasyonu ve biyoaktivasyonu büyük ölçüde karaciğerde ve bir kısımda böbrekte üç temel mekanizma ile gerçekleşmektedir. Bunlar glukuronidasyon, sülfasyon ve mikrozomal oksidasyondur (sitokrom P450'ye bağlı oksidasyon). Buna göre karaciğere gelen parasetamolün bir kısmı majör yol ile üridin difosfoglukronil transferaz enzimi kullanılarak parasetamolün glukuronid konjugatına, sülfotransferaz enzimi ile de sülfat konjugatına dönüştürülür. Karaciğerde oluşan bu konjugatların bir kısmı safraya bir kısmı kan dolaşımına geçer. Minör yol ile sitokrom P450 enzimi kullanılarak karaciğerde oludan NAPQI toksik metabolitin bir kısmı protein arilasyonu oluşturur bir kısmı ise glutatyon konjugatına dönüşerek safraya gönderilir. Oluşan glutatyon konjugatının bir kısmı ise parasetamolün sisteinilglisin konjugatına ve daha sonrada parasetamol sistein konjugatına dönüşerek kan dolaşımına geçer. Böbreklere ulaşan parasetamol ise prostaglandin endoperoksit sentetaz enzimi kullanılarak N-asetil-p-benzosemiquinone'e dönüştürülür oluşan bu radikal böbreklerde NAPQI'ya dönüşerek karaciğerde minör yolağa katılır. Parasetamolün insan vücudunda dağılımı ve metabolizması ayrıntılı olarak Şekil-3'de gösterilmiştir.

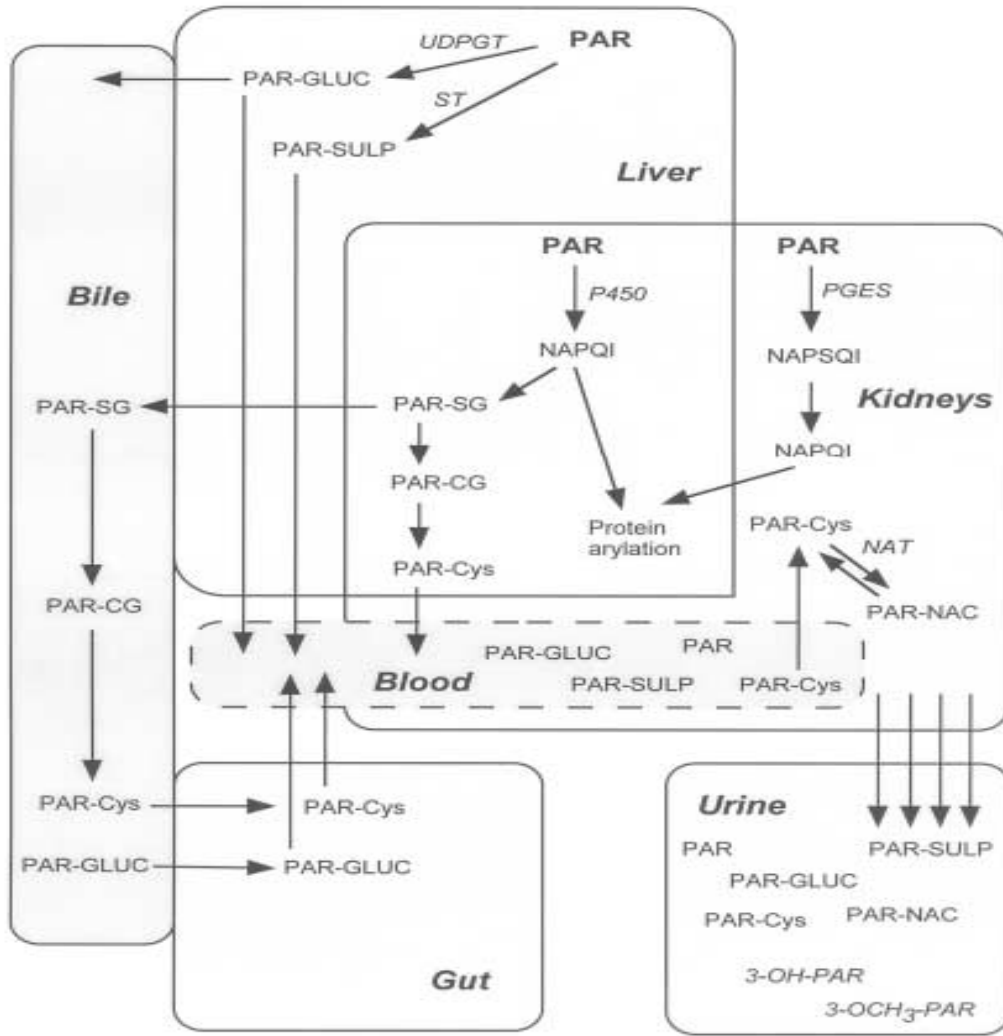
Terapötik dozda parasetamol alımından sonra, ilacın %90-100'ü ilk gün içinde glukoronik asit (glukoronat konjugatı, %47-62), sülfirik asit (sülfat konjugatı,

%25-36), sistein konjugatı ve merkaptürik asit konjugatı (%5-8) olarak hepatik konjugasyondan hemen sonra idrarla geri atılır. Parasetamolün %1 kadarı da idrarla değişmeden atılır. Parasetamolün idrarla atılan metaboliti 3-OH-PAR ve 3-OCH₃-PAR'dır (134, 135).

Glutasyon kolaylıkla hidrojen iyonu verebilen bir bileşiktir. Bu özelliği ile dokuları peroksidatif zarardan korur, ayrıca içerdiği sülfür grubu ile detoksifikasyona da katılır. Amino asitlerin grup translokasyonu ve membrandan taşınmalarında da görevlidir. Peroksidatif zararı ortadan kaldırma sırasında glutasyon peroksidaz enzimi görev alır. İndirgenmesinde ise NADPH kullanan glutasyon redüktaz enzimi görev yapar.

Toksik dozda parasetamol alımından sonra, hepatik glutasyon ve sülfat depolarını tüketen miktarda, toksik metaboliti olan NAPQI'e dönüşür. Detoksifikasyon kapasitesi sınırlı olduğu için sitokrom P450'ye bağlı oksidasyon ve dolayısıyla minör yol ile oluşan NAPQI oluşumu artar. NAPQI, vücuttaki depo glutasyon ile zararsız hale getirilmeye çalışılır. Bu arada glutasyon depoları tükenir. Arta kalan serbest haldeki NAPQI eritrositlerdeki demire ve karaciğer hücrelerindeki makromoleküllere bağlanarak methemoglobinemi, alyuvar patalojisi ve sentrilobuler karaciğer hasarına yol açmaktadır. Hepatik toksikasyon için karaciğer glutasyon depolarının %70'inden fazlasının kaybolması gerektiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, yetişkinlerde parasetamolün birincil metabolize yolu glukoronid konjugasyonu iken bebek ve çocuklarda sülfat konjugasyonu olarak gösterilmiştir. Çocuklarda ilacın glukuronidasyon kapasitesi yetişkinlerden daha düşüktür (136.-139)

Fare ve sıçanlarla yapılan çalışmalarda, parasetamolün oksidasyon metabolizmasında yer alan sitokrom P450 enzimlerinin türü nedeni ile metabolizmada yer alan ve non-toksik olan 3-OH-parasetamolün önemli ölçülerde oluşması, sıçanın fareye oranla parasetamole bağlı hepatotoksisiteye daha düşük duyarlılık göstermesine neden olabildiği belirtilmektedir (136).



Şekil-3. Parasetamolün İnsanlarda Dağılımı ve Metabolizması (132)

Ciddi böbrek yetmezliği olan vakalarda (kreatinin klirensi < 30 ml/dk) eliminasyonu kısmen gecikir. Bu nedenle ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulamalar en az 6 saat ara ile yapılır.

Parasetamolün farmakokinetiği ve metabolizması yaşlılarda değişmez. Bu nedenle doz ayarlaması gerekli değildir. Parasetamolün platelet agregasyonu, kanama zamanı ya da ürik asit salınımı üzerine etkisi yoktur (133).

Çalışmalar parasetamolün tek ya da tekrarlayan terapötik dozlarının kardiyovasküler ya da solunum sistemleri üzerine etkisinin olmadığını ve asit baz değişikliklerinin oluşmadığını göstermiştir (133). Tek başına kronik parasetamol kullanımını nefrotoksisite riski taşımaz. NSAİİ'dan farklı olarak terapötik dozlarda uygulanan parasetamolün akut renal toksisite yapıcı özelliği yoktur. NSAİİ kullanan

hastalarda kardiyak dekompanzasyon riskinin iki katına çıktığı ve belirgin bir doza bağlı etki görüldüğünü öne sürülmüştür. Bunun da NSAİİ'nin renal toksisitesi ile ilgili olduğu öne sürülmektedir (140).

Veriler günde 4 gr'a kadar olan dozlarda parasetamolün olumlu bir renal güvenilirlik profili olduğunu ve hatta altta yatan renal hastalığı olanlarda ilk seçenek analjezik olarak tercih edilmeye devam ettiğini göstermektedir (141).

2.3.1.3. Terapötik Kullanımı

Terapötik dozda, parasetamol genellikle iyi tolere edilir. Analjezik veya antipiretik amaçlı kullanımlarda aspirinin ve birçok NSAİİ'nin yerini almıştır. Parasetamolün yetişkinlerde, uygun oral dozu 325-1000 mg'dir (rektal alınırsa 650 mg). Günlük toplam doz 4 gr'ı geçmemelidir. Çocuklar için, tek doz 40-480 mg'dir. Yaşa ve kiloya bağlı olarak 24 saatte 5 dozdan fazla verilmemelidir (126, 134).

2.3.1.4. İntravenöz Parasetamol

İ.v parasetamolün olumlu lokal güvenilirlik profili hasta uyumunu artırır (142). Parasetamol içeren diğer ilaçlarda olduğu gibi, ender olarak hipotansiyon, hepatik transaminazlarda artış, çok nadiren trombositopeni, lökopeni, nötropeni, basit deri döküntüsü ya da ürtikerden anaflaktik şoka kadar giden hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir ve tedavinin kesilmesini gerektirmektedir.

İ.v parasetamolün pik plazma konsantrasyonunun oral dozlardan sonra elde edilene göre çok daha fazla olduğu bunun da kan beyin bariyerini daha fazla ilacın geçmesine olanak verdiği bulunmuştur. Bu da serebrospinal sıvı da yüksek parasetamol konsantrasyonu ile sonuçlanır. İ.v parasetamol ile oral formun tersine 2 gr'a kadar tavan etki gözlenmemiştir. Parasetamolle oluşturulan analjezi olasılıkla kan beyin bariyerini geçme ve MSS'de yüksek konsantrasyonlara ulaşma yeteneğinin sonucudur. Oral parasetamol pek çok ameliyat sonrası ağrıda etkin ve iyi tolere edilebilen bir ajandır. Ancak oral tedavilerin kullanımını öneren düzenlemeler, orta şiddetli ağrılarda ya da cerrahi uygulamadan 1-2 gün sonra ikinci basamak tedavi ile sınırlı olduğunu göstermektedir.

İ.v bir formun kullanıma sunulması, parasetamolün postoperatif ağrı kontrolünde potansiyel rolünü artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada oral parasetamolle karşılaştırıldığında, parenteral olarak uygulanan parasetamolün daha hızlı bir analjezik etki başlangıcına sahip olduğu, etkin olduğu, daha uzun etki süresine sahip olduğu sonuçlarına varılmıştır (142, 143).

2.3.1.5. Komplikasyonlar ve Toksikoloji (133, 144)

Akut aşırı dozda, parasetamolün en ciddi yan etkisi, doza bağlı potansiyel olarak ölümcül hepatik nekrozdur. Renal tübüler nekroz ve hipoglisemik koma da olunabilir. Parasetamolün aşırı dozunun hepatoselüler yaralanmaya ve ölüme yol açtığı durumlarda olunan mekanizma, onun toksik reaktif metaboliti NAPQI'ye dönüşümünü içerir. Normal koşullarda bu ara ürün glutatyon (GSH) ile konjugasyon yaparak elimine edildikten sonra merkaptürük asite metabolize olarak idrarla atılır. Fakat aşırı dozda, vücudun antioksidan savunmasında önemli bir faktör olan hepatik GSH seviyesi %70'den fazla azalır. GSH azalmasında reaktif ara ürün, kovalan bağ ile hücre makro moleküllerine bağlanır. Bunun sonucu olarak enzimatik sistemlerin fonksiyonu engellenir. Aktif metabolit, GSH'a bağlanarak atılamadığından dokulardaki sitozol proteinlerine bağlanarak hücrenel nekroz oluşturur.

Toksik dozda parasetamol alımında, klinik bulgular üç evredir. Birinci evrede oral alımdan bir veya birkaç saat sonra bulantı, kusma, anoreksi ve diaforezi gözlenir. İkinci evrede bu semptomların şiddeti azalır, hepatik enzimler ile bilirubin seviyelerinde aşırı yükselmeler gözlenir. Protrombin zamanında yükselme de bunlara eşlik eder. İdrar, renal hasar, ilacın diüretik etkisi ve dehidratasyondan dolayı azalır. Üçüncü evre 3-5 gün sonra olunur. Sarılıkla birlikte hepatonekroz, hipoglisemi, ensefalopati ve miyokardiyopati görülür. Hepatik yetmezlik ve nekroz ölüme neden olur.

Cilt tahrişi ve diğer alerjik reaksiyonlar nadiren görülür. Tahriş genellikle eritamatöz veya ürtikerdir ama bazen daha ciddi olabilir ve ilacın yol açtığı ateş ve mukozal lezyonlar da enlik edebilir. Bilinç bozukluğu plazma parasetamol düzeyi 1 mg/ml'nin üzerinde olduğunda gözlenir.

Literatürde toksisiteyi artıran etkenler olarak; glutatyon tüketimi (diyetle ön tedavi, düşük protein diyeti), hepatik sitokrom P450'nin indüklenmesi

(alkol tüketimi, PHB kullanımı), oksidatif strese hepatik cevabın azalması (E vitamini azalması) bildirilmiştir. Toksikiteyi azaltan etkenler ise; antioksidanlar (E vitamini), hepatik enzim inhibitörleri (simetidin), redükleyici ajanlar (askorbik asit) olarak belirtilmektedir.

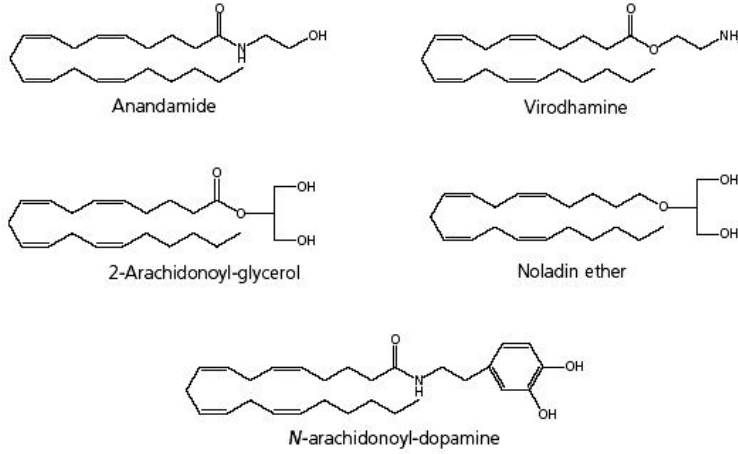
2.4. Kanabinoidler

Kenevir bitkisi “Cannabis sativa” yaklaşık 4000 yıldır bilinci değiştirici etkilerine bağlı olarak rahatlatıcı amaçla kullanılan bir bitkidir. Bu bitkinin çiçeklerinde ve yapraklarında kanabinoidler adı verilen yaklaşık 60 terpenofenolik bileşen içeren bir reçine gizlidir. En fazla madde çiçeklerin tepelerinde bulunurken, daha az olarak yapraklarda ve çok az da gövde ve köklerinde bulunur. Kanabinoidlerin ortak ismi olan marijuhana (esrar); bugün dünya çapında sokak ilacı olarak en çok kullanılan maddedir (145). En çok bilinen ve en fazla miktarda elde edilen kanabinoidler; 9-tetrahydrocannabinol (9-THC), 8-tetrahydrocannabinol, cannabinol ve cannabidiol’dur (Sekil-4) (146).

2.4.1. Endokanabinoid Sistem

Kanabinoid reseptörlerinin keşfi onların doğal ligandlarının olabileceği fikrine dikkat çekmiş ve kısa bir süre sonra da endokanabinoidler tanımlanmıştır. Endokanabinoidler kanabinoid reseptörlerine bağlanma ve onları aktive etme yeteneğine sahip bileşiklerdir. Gerektiğinde membran lipid prekürsörleri olan N-araşidonil-fosfatidiletanolamin ve sn-1-ail-2-araşidonilgliserol’lerin yıkılmasıyla sentezlenirler ve sonra intraselüler hidroliz enzimleriyle inaktive edilirler (147). İzole edilen önemli endokanabinoidler; araşidoniletanolamid (AEA) (Anandamide), 2-araşidonilgliserol (2-AG), O-araşidonil etanolamin, 2- araşidonil-gliserol ester ve N-araşidonil-dopamin’dir (Sekil-4).

Kanabinoid reseptörleri, endokanabinoidler ve onları sentezleyen enzimlerle [N-ailfosfatidiletanolamin -selektif fosfolipaz D (NAPE-PLD) ve diaçilgliserol lipaz (DAGL)], yıkan enzimler [yağ asidi amid hidrolaz (FAAH) ve monoaçilgliserol lipazlar] endokanabinoid sistemin ana bileşenlerini oluştururlar (147).



Şekil-4: Endokanabinoidler ve kimyasal yapıları

Endokanabinoid sistemin fizyolojik rolü tam olarak açıklanamamakla birlikte, yapılan çalışmalar bu sistemin ağrının azaltılmasında, işleyen hafızanın zayıflamasında, iştahın artmasında, emzirmede, kardiyovasküler düzenlemede, embriyonun implantasyonu ve gelişmesinde, psikomotor kontrolde ve immün cevabın düzenlenmesinde fonksiyonları olduğunu göstermektedir (148).

AEA ve 2-AG üzerinde en çok çalışılan iki endokanabinoiddir.

2.4.1.1. Anandamide

Keşfedilen ilk endojen kanabinoid olan AEA, ilk olarak 1992’de domuz beyinde tanımlandı. Bu madde 9-THC ile benzer etkiler gösteriyordu ama daha az potent ve daha kısa ömürlüydü (149).

AEA, intraselüler Ca^{+2} artışı ve/veya nörotransmitter reseptörlerinin aktivasyonu sonucu, NAPE-spesifik Fosfolipaz-D enzimi tarafından fosfolipid prekürsörü olan N-araşidonil fosfatidil etanolamin (NAPE)’in hidroliziyle oluşur. Hidrofobik yapısından dolayı plazma membranında sentezlendiği düşünülüyor. AEA yüksek afiniteli Na^{+2} taşıyıcısı tarafından hücre içine taşınır ve burada hızla FAAH tarafından hidrolize edilerek araşidonik asit ve etanolamine çevrilir (150).

2.4.1.2. 2-Arasidonilgliserol

2-AG de iyi tanımlanmış bir endojen kanabinoid reseptör ligandıdır. İlk olarak intestinal dokuda tanımlanmıştır. Beyindeki düzeyi oldukça yüksektir. 2-AG

primer olarak Diaçilgliserol (DAG) prekürsörlerinden DAGL etkisi ile oluşur. FAAH enziminin 2-AG’u da hidrolize ettiği, bunun yanında monoaçilgliserol lipazlar olarak bilinen diğer enzimler de kortikal nöronlarda 2-AG’un hidrolizinde rol oynadıkları bilinmektedir.

Endokanabinoidler postsinaptik nörondan salınırlar, retrograd olarak presinaptik membrana hareket ederek buradaki CB reseptörlerini aktive ederler. CB reseptörlerinin aktivasyonu presinaptik membranda Ca^{+2} kanallarının inhibisyonuna, sonuç olarak da nöronal aktivitenin ve nörotransmitter salınımının baskılanmasına yol açar (150).

2.4.2. Kanabinoidlerin Nöroprotektif Etkileri

Yapılan birçok çalışmada elde edilen kanıtlar ortaya koyuyor ki, insanlarda ve hayvan nöbet modellerinde kanabinoidler doza bağlı antiepileptik özellikler göstermektedir (151).

Kannabinoidler nörokoruyuculuk kapasiteleri ile giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Endojen bir kannabinoid olan 2-AG hem sistemik olarak hem de beyinde bulunabilir, hasar sonrası sıçanlarda beyinde koruyucu etkisi gösterilmiştir. Kannabinoid sisteminin DAE’de de nöral koruma sağladığı bildirilmiştir. Theiler ensefalomyelitinin WIN 55,212-2, ACEA ve JWH-015 gibi sentetik kannabinoidlerle tedavisinde nörolojik defisitlerde anlamlı oranda düzelme sağlanmış, mikroglial aktivasyonu, MHC Sınıf-II antijen ekspresyonunu ve spinal kordu infiltre eden CD_{4+} T-hücrelerinin sayısını azaltmıştır. Kannabinoidlerle tedavi edilen MS hastalarında objektif klinik düzelme gösterilmiştir (152).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. MATERYAL

3.1.1. Deney hayvanları

Deney Hayvanları etik kurulu tarafından uygun bulunan (2011 tarih ve 685 nolu) bu çalışmada 28 adet 12-16 haftalık, 200±50 gr, erkek Wistar Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarından temin edildi, standart laboratuvar koşullarında (12 saat gündüz-12 saat gece olacak şekilde ışıklandırma, oda ısısı 20-22°C) bulunduruldu. Plastik kafeslerde yedişerli gruplar halinde tutuldu. Yeterli miktarda yiyecek ve içecek sağlandı. Deneysel araştırma standartlarına uymayan sıçanlar çalışma dışında bırakıldılar. İşlem sonunda tüm hayvanlar intrakardiak hava enjeksiyonu ile sakrifiye edildi. Hayvanların işlem sırasında rektal yoldan vücut ısıları mönitörize edildi ve elektrikli battaniye (Harward Homeothermic Blanket System) ile 37 °C'de sabit tutuldu.

Hayvanlar 1'den 28'e kadar numaralandırıldıktan sonra basit rastgele örnekleme yöntemi ile 7'şerli 4 gruba ayrıldı. Gruplar:

1. Grup (Kontrol Grubu) : Herhangi bir ilaç verilmedi. İ.v 1 ml SF uygulandı
2. Grup: (100 mg/kg i.v parasetamol)
3. Grup: (5 mg/kg i.v diazepam)
4. Grup: (100 mg/kg i.v parasetamol+5 mg/kg i.v diazepam)

1, 2 ve 3. grupta i.v uygulamalar i.c PGP uygulanmasından 30 dk sonra uygulandı. 4. Grupta ise i.v parasetamol i.c PGP uygulanmasından 30 dk sonra, i.v diazepam parasetamol uygulamasından 10 dk sonra uygulandı. İ.v uygulamalar sıçanların kuyruk venine 24G intraket yerleştirilerek yapıldı (Resim-1).

3.1.2. Kullanılan Malzemeler ve Aletler:

Kullanılan malzeme ve aletler Resim-2'de toplu olarak gösterildi.

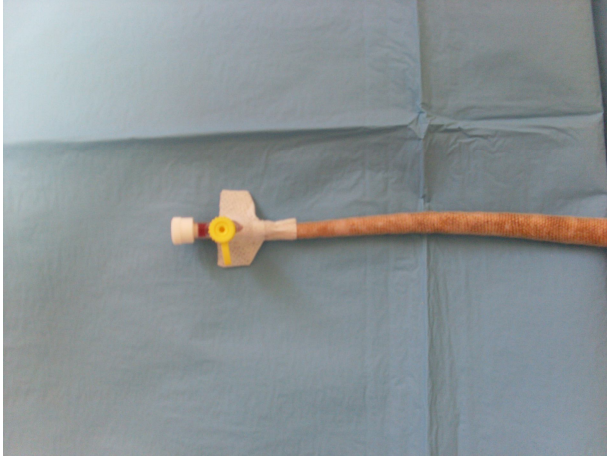
Stereotaksi cihazı: Rodent Stereotaxic Instruments®,Harvard Apparatus, ABD (Resim-3)

Mikrotur cihazı: TECH2000 Microtoque-II 35,000 RPM (Resim-4)

Elektrokortikografi cihazı: Biopac System MP150 (Resim-5)

Elektrikli battaniye: Harward Homeothermic Blanket System

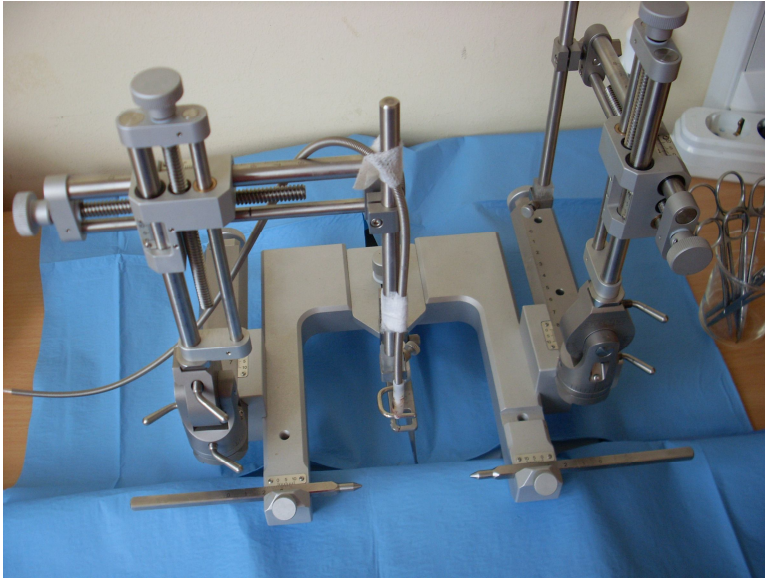
Hamilton mikroenjektörü 20 µl (Hamilton® 710 series syringe, ABD) (Resim-6)



Resim-1: Sıçan kuyruk venine 24G intraket yerleştirilmesi.



Resim-2: Kullanılan Malzemeler ve Aletler



Resim-3: Stereotaksi cihazı



Resim-4: Mikrotur cihazı



Resim-5: Elektrokortikografi cihazı



Resim-6: Hamilton mikroenjeksiyonu

3.1.3. Kimyasal Maddeler ve Uygulanış Şekilleri

Üretan : (Carbamic acid ethyl ester, Ethyl carbamate, Ethylurethane)

Moleküler formülü: $\text{NH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

Moleküler ağırlığı: 89,09 g/mol

Uygulanma şekli: PGP uygulamasından 30 dk önce 1,25 g/kg dozda (%25'lik solüsyon) i.p yolla uygulandı. Çözücü olarak distile su kullanıldı.

Penisilin G Potasyum : (Benzylpenicillin potassium)

(Penicilline G Pot 1000 İu 1 Flakon İ.E Ulagay)

Moleküler formülü: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{KN}_2\text{O}_4\text{S}$

Moleküler ağırlığı: 372,48 g/mol

Uygulanma şekli: Epileptiform aktivite oluşturmak üzere 500 ünite (IU) doz ve 200 IU/µl şeklinde, toplam 2.5 µl hacim içerisinde sol beyin korteksine, bregmadan 3 mm lateral, 2 mm posteriyor ve 4 mm ventral koordinatlarda Hamilton mikroenjektörü kullanılarak verildi. Çözücü olarak distile su kullanıldı.

Parasetamol : (Asetaminofen, N-asetil-p-aminofenol)

Perfalgan 10 Mg/Ml 100 Ml 12 Flakon Bristol Myers Squibb

Moleküler formülü, $\text{CH}_3\text{CONHC}_6\text{H}_4\text{OH}$

Moleküler ağırlığı: 151,17 gram/mol

Uygulanma şekli: 2 ve 4. gruba i.c PGP uygulamasından 30 dk sonra 100 mg/kg dozunda sıçan kuyruk venine yerleştirilen 24G intraket ile i.v 1 dk yavaş infüzyon şeklinde uygulandı.

Diazepam: (7-chloro-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin)

(Diazem 10 Mg 10 Ampul Deva İlaç)

Moleküler formülü: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$

Moleküler ağırlığı: 284,75 mg/mol

Uygulanma şekli: 3. gruba i.c PGP uygulamasından 30 dk sonra, 4. gruba i.v parasetamol uygulanmasından 10 dk sonra 5 mg/kg dozunda sıçan kuyruk venine yerleştirilen 24G intraket yolu ile i.v 1 dk yavaş infüzyon şeklinde uygulandı.

3.2. METOD

3.2.1. Anestezi

Bütün invaziv işlemler anestezi altında yapıldı. Deneysel araştırma standartlarına uymayan sıçanlar çalışma dışında bırakıldı. Anestezi, deneyden hemen önce hazırlanan 1.25 g/kg dozda ve i.p yolla verilen üretan (%25'lik solüsyon) ile sağlandı. Çözücü olarak distile su kullanıldı.

3.2.2. Cerrahi İşlem

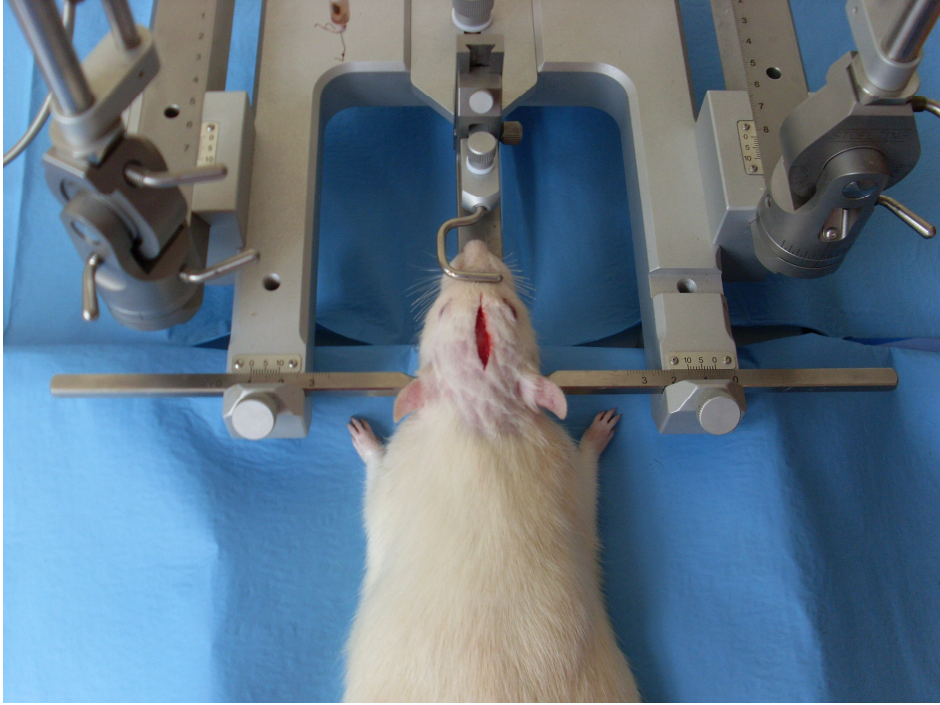
Anestezi oluşturulduktan sonra kafa üzerindeki tüyler traş edildi ve hayvanlar stereotaksik cihaza sabitlendi. Kafa derileri orta hatta kulak ön hizasından itibaren rostrokaudal yönde 4-5 cm uzunluğunda kesilerek açıldı. Kafa kemiği üzerinde bulunan tendon ve faysalar uzaklaştırıldıktan sonra varsa küçük kanama odakları elektrokoter ile önlendi. Ortaya çıkan kafatası kemiğine bir tur motoru ile sol hemisfer tarafına 1 tanesi kayıt (pozitif), 1 tanesi referans (negatif), 1 tanesi i.c PGP uygulaması için olmak üzere 3 adet 2 mm çapında delik aşağıda belirtilen koordinatlarda açıldı.

Bir numaralı delik (kayıt elektrot için) bregmadan 1 mm anterior ile sagittal sütür 2 mm lateral kesişimine, iki numaralı delik (referans elektrot için) bregma 5 mm posterior ile sagittal sütür 2 mm lateral kesişimine, üç numaralı delik (i.c PGP uygulaması için) bregma noktasından 3 mm lateral ile 2 mm posterior kesişimine açıldı. Delikler açılırken yalnız kafa kemiğinin delinmesine beyin zar ve dokusunun zarar görmemesine özen gösterildi (Resim-7).

3.2.3. Elektrofizyolojik Kayıtlar

Elektrotlar ile alınan aktivite Biopac System MP150 elektrokortikografi cihazı veri kayıt sistemine online olarak aktarıldı (Resim-5). Biopac System MP150 ile korteksten elde edilen analog sinyaller sayısal hale dönüştürüldükten sonra bir USB kablosu yardımıyla bilgisayara nakledildi. Beyin aktivitesi AcqKnowledge® (v:3,02) yazılımı ile online olarak görüntüledi ve deney sonrası analiz için bilgisayara kaydedildi. Beyne yapılan i.c enjeksiyonlar, bregma noktasından 3 mm

lateral, 2 mm posteriyor ve 4 mm ventrale Hamilton mikroenjektörü aracılığıyla gerçekleştirildi. Enjeksiyonlarda enjektör ucunun damarı zedelememesine dikkat edildi.



Resim-7: Sıçanın kafa derisi açılarak kafa kemiği üzerindeki tendon ve fasyalar uzaklaştırıldıktan sonra alınan görüntüsü.



Resim-8: Sıçan kafatası üzerine iğne elektrotlar ve mikroenjeksiyon için açılmış delikler ve elektrotların yerleşmiş görüntüsü.



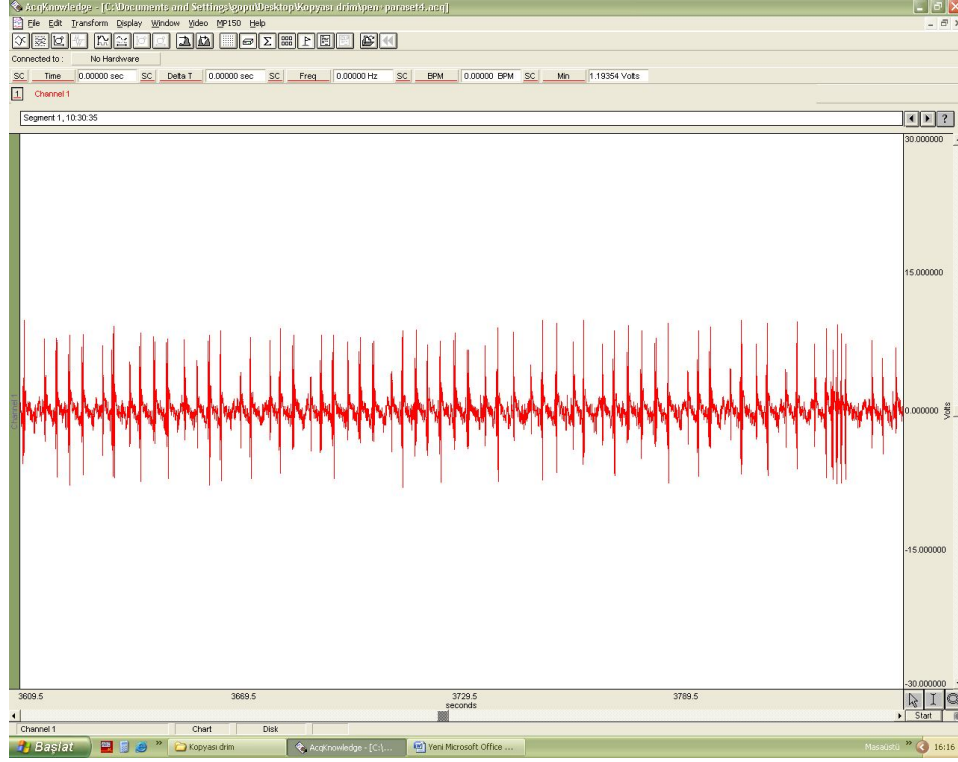
Resim-9: Elektrotların yerleşmiş şekli (yakın plan).

3.2.4. Elektrofizyolojik Kayıtların Değerlendirilmesi

DSE, anestezi altında i.c PGP enjeksiyonu ile geliştirildi. Kontrol grubu dâhil tüm hayvanlarda bu işlem uygulandı. PGP, epileptiform aktivite oluşturulmak üzere 500 ünite (İU) doz ve 200 IU/ μ l şeklinde, toplam 2,5 μ l hacim içerisinde sol kortekse açılan üçüncü delikten (Bregma'dan 3 mm lateral, 2 mm posterior noktası) 4-5 mm ventral yönde Hamilton mikroenjektörü kullanılarak i.c verildi.

Öncelikle deneylerde kullanılan tüm sıçanların bazal aktivite kayıtları alındı. İ.c enjeksiyonun, sıçanların beyin aktivitesinde bir değişikliğe neden olup olmadığını görmek için SF (2,5 μ l) i.c olarak PGP enjeksiyonlarının yapıldığı koordinatlar kullanılarak somatomotor kortekse uygulandı. SF grubunun kayıtları, bazal aktivite kayıtları ile karşılaştırıldığında beyin ECoG aktivitesinde bir değişikliğin olmadığı görüldü. PGP enjeksiyonundan sonra 2-4 dk içinde ECoG'da bilateral dikenler (spike) ve diken-dalga kompleksleri ile karakterize olan epileptiform aktivite oluştu. Oluşan dikenlerin frekansı 20-30 dk içinde kararlı bir düzeye ulaştı ve bu aktivite 3-4 saat kadar devam etti (Resim 10). PGP enjeksiyonu ile oluşan epileptiform aktivitenin kararlı duruma gelmesi 20-30 dk içinde gerçekleştiğinden diken frekansı değerleri incelenirken, PGP enjeksiyonunun 20. ve 30. dk arasındaki 10 dk dönemden elde edilen değerlerin ortalaması 1. dk değeri olarak kaydedildi,

devamında 10'ar dk'lık aralarla, 1 dk'lık dilimlerin diken frekansı ortalamaları alındı. İstatistikler, alınan 1 dk'lık dilimlerin değerleri kullanılarak yapıldı ve grafiklerdeki zaman göstergeleri de buna göre ayarlandı.



Resim-10: Beyin dalgalarının kaydında kullanılan program ve kayıt anından bir görüntü

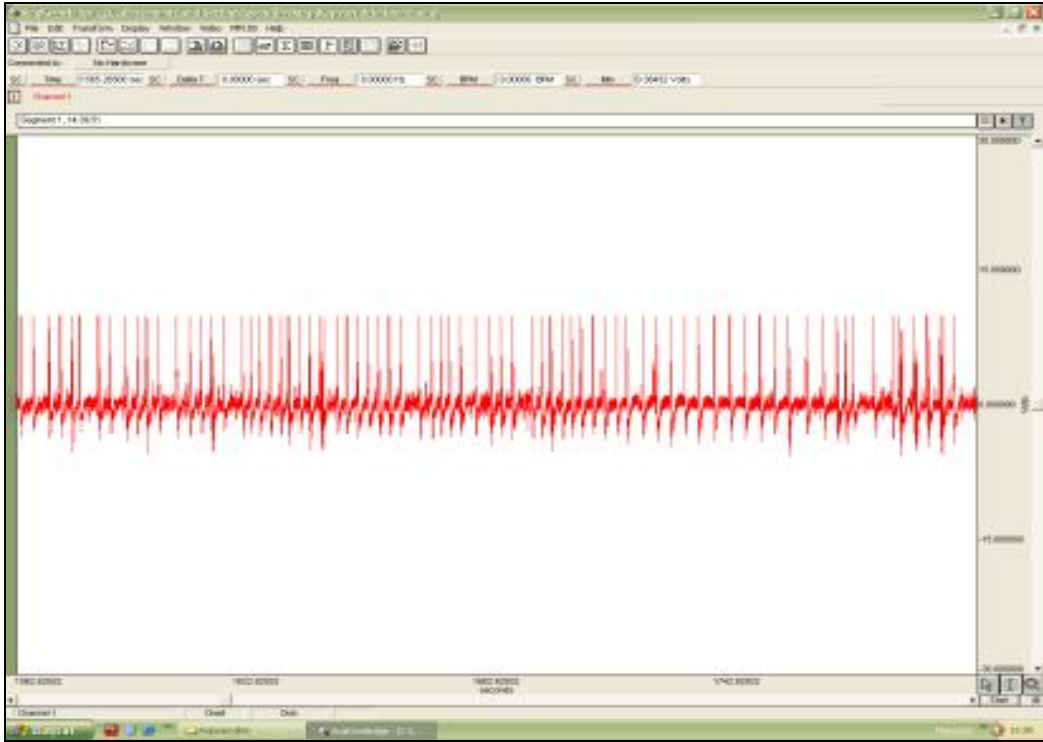
3.2.5. İstatistiksel Analiz

Alınan elektrofizyolojik kayıtlar AcqKnowledge® (v:3,02) yazılımı ve bu yazılımın makro özellikleri sayesinde birer dk'lık dilimlere ayrıldı. Dk başına düşen dikenlerin sayısı hesaplatıldı (Resim-10). Bu işlemler tüm hayvanlardan elde edilen kayıtlar için tekrarlandı. Tüm elektrofizyolojik kayıtlar rakamsal verilere dönüştürüldükten sonra bu veriler SPSS v12.0 yazılımı kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi. Bütün grupların diken frekansı değerlerinin analizi için ANOVA ve Post Hoc LSD testi kullanıldı. Grafik ve metin içerisinde kullanılan deney gruplarına ait değerler ortalama±SEM (Standart Error of Mean) olarak ifade edildi. Testlerden elde edilen sonuçlara göre p değeri 0,05'in altında olan farklılıklar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda i.c PGP ile oluşturulan DSE modelinde i.v parasetamol, iv diazepam ve iv parasetamol+diazepamın oluşan diken frekansına etkisi incelendi.

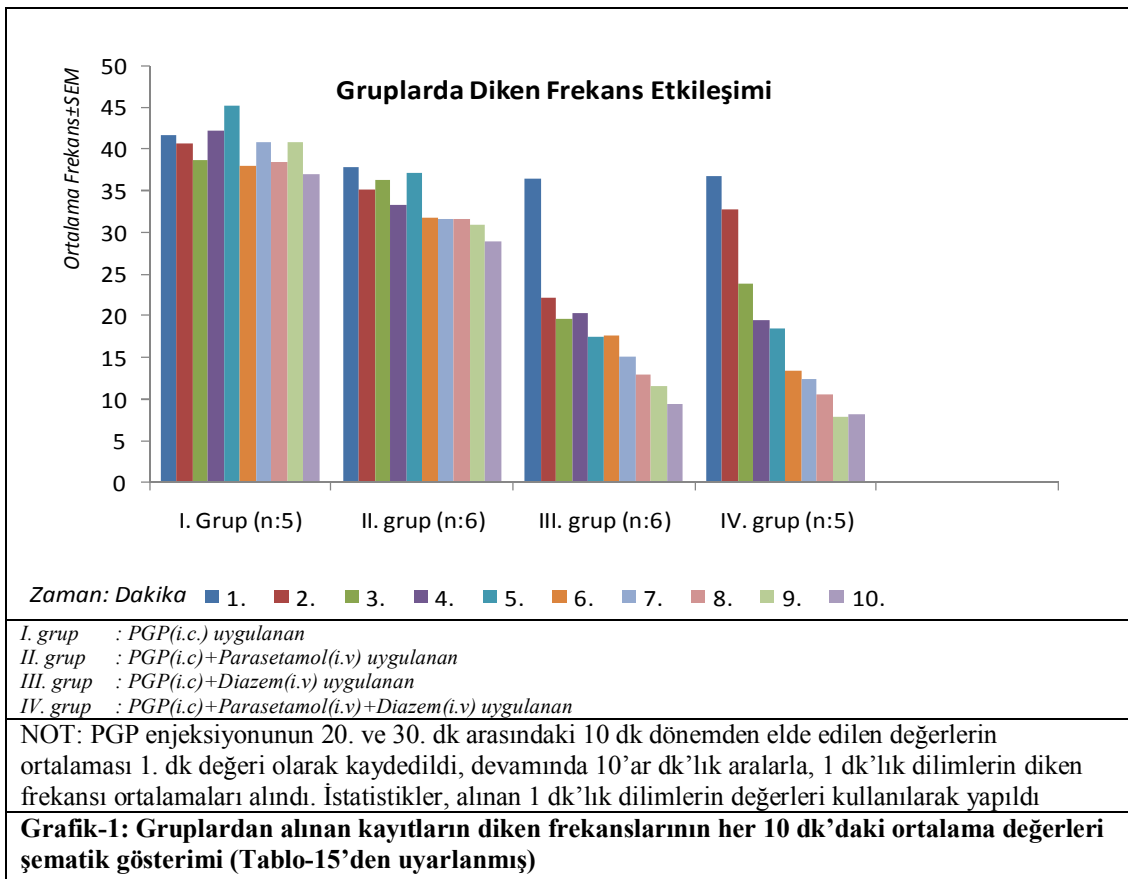
İ.c PGP eneksiyonu bütün gruplarda epileptiform aktivite oluşturdu. PGP eneksiyonunu takiben 3-5 dk içinde bilateral diken ve diken dalga kompleksleri ile karakterize epileptiform aktivite başladı. Oluşan epileptiform aktivite ortalama 30 dk içinde kararlı hale geldi ve ortalama 3-4 saat devam etti (Resim-11).



Resim-11: PGP (i.c) ile oluşturulan epileptiform aktivitesini incelemek için alınan ECoG kayıtlarının 30-31 dk arasından alınan örnekler.

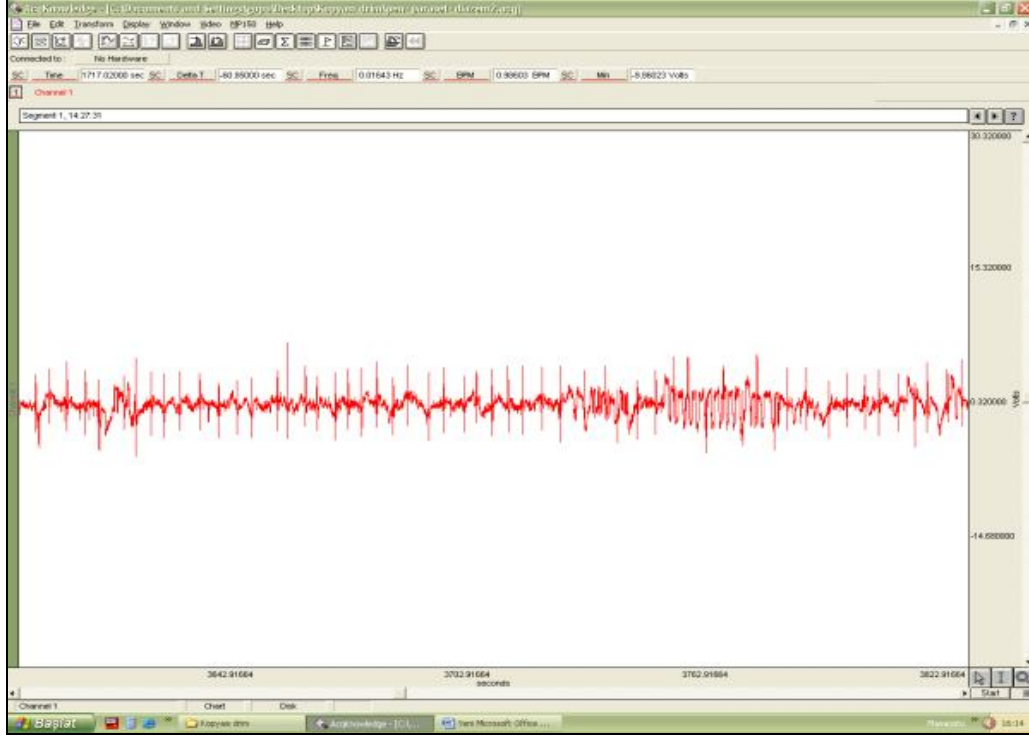
PGP eneksiyonu ile oluşan epileptiform aktivitenin kararlı duruma gelmesi 20-30 dk içinde gerçekleştiğinden diken frekansı değerleri incelenirken, PGP eneksiyonunun 20. ve 30. dk arasındaki 10 dk dönemden elde edilen değerlerin ortalaması 1. dk değeri olarak kaydedildi, devamında 10'ar dk'lık aralarla, 1 dk'lık dilimlerin diken frekansı ortalamaları alındı. İstatistikler, alınan 1 dk'lık dilimlerin değerleri kullanılarak yapıldı ve grafiklerdeki zaman göstergeleri de buna göre ayarlandı. Tablo-15 ve Grafik-1'de gruplardan alınan kayıtların diken frekanslarının her 10 dk'daki ortalama değerleri ortalama frekans \pm SEM gösterilmiştir.

Tablo-15: Gruplardan alınan kayıtların diken frekanslarının her 10 dk ortalama değerleri (ortalama frekans±SEM)						
Gruplar	Ortalama+SEM					
	1.dk	2.dk	3.dk	4.dk	5.dk	N
I. grup	41,60±4,19	40,60±3,50	38,60±5,40	42,20±4,51	45,20±4,01	5
II. grup	37,83±4,57	35,17±5,19	36,33±5,37	33,33±6,31	37,17±5,43	6
III. grup	36,50±3,99	22,17±2,781	19,66±3,61	20,33±4,20	17,50±4,18	6
IV. grup	36,80±2,27	32,80±3,67	23,80±4,51	19,40±3,60	18,40±2,69	5
	Ortalama+SEM					
	6.dk	7.dk	8.dk	9.dk	10.dk	N
I. grup	38,00±4,42	40,80±6,17	38,40±8,37	40,80±8,37	37,00±8,03	5
II. grup	31,83±8,38	31,50±10,11	31,50±9,87	30,83±9,70	28,83±9,58	6
III. grup	17,67±4,89	15,17±5,29	12,83±6,22	11,50±6,31	9,33±5,43	6
IV. grup	13,40±1,17	12,40±2,01	10,60±2,99	7,80±3,44	8,20±3,43	5
I. grup	: PGP(i.c.) uygulanan					
II. grup	: PGP(i.c.)+Parasetamol(i.v) uygulanan					
III. grup	: PGP(i.c.)+Diazem(i.v) uygulanan					
IV. grup	: PGP(i.c.)+Parasetamol(i.v)+Diazem(i.v) uygulanan					
NOT: PGP enjeksiyonunun 20. ve 30. dk arasındaki 10 dk dönemden elde edilen değerlerin ortalaması 1. dk değeri olarak kaydedildi, devamında 10'ar dk'lık aralarla, 1 dk'lık dilimlerin diken frekansı ortalamaları alındı. İstatistikler, alınan 1 dk'lık dilimlerin değerleri kullanılarak yapıldı						



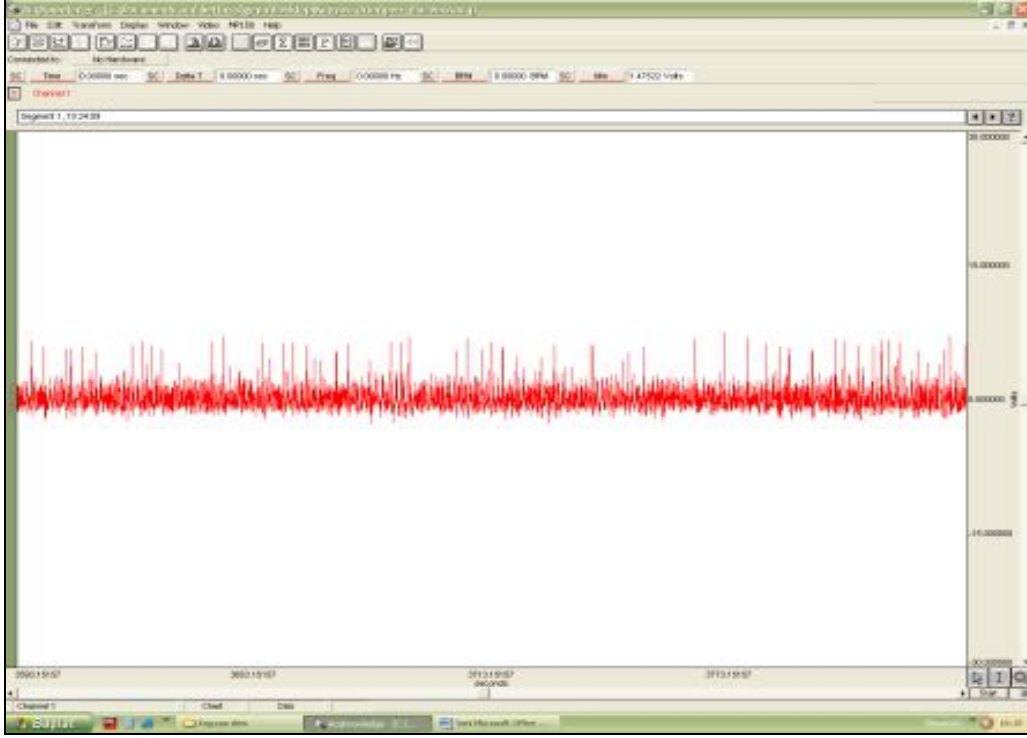
PGP+Diazepam grubunda i.c PGP enjeksiyonu sonrası 30. dk'da diazepam 5 mg/kg dozda sıçan kuyruk veninden i.v olarak uygulandı. Diazepam epileptiform aktiviteyi kontrol grubuna göre diazepam enjeksiyonu sonrası 10. dk'dan itibaren istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde düşürdü ($p<0,05$). 10. dk diken ortalama frekansı (diken/dk, ort±SEM) kontrol grubunda $40,60\pm3,5$ iken, diazepam grubunda $22,17\pm2,8$ idi (Tablo-15, Grafik-1, Resim-12). Epileptiform aktivite düşüşündeki istatistiksel anlamlılık deney sonuna kadar devam etti.



Resim-12: PGP+Diazepam grubunda i.c PGP sonrası oluşturulan epileptiform aktiviteye 30. dk'da i.v uygulanan diazepamın etkisini incelemek için alınan ECoG kayıtlarından i.v parasetamol uygulanmasının 30-31 dk'ları arası alınan örnekler

PGP+Parasetamol+Diazepam grubuna parasetamol i.c PGP enjeksiyonu sonrası 30. dk'da (100 mg/kg, i.v); diazepam ise parasetamol enjeksiyonu sonrası 10. dk'da (10 mg/kg, i.v) uygulandı. PGP i.c enjeksiyonu sonrası PGP+Parasetamol+Diazepam uygulanan grupta diken frekans değerleri (diken/dk, ort±SEM) parasetamol enjeksiyonundan sonraki 30. dk'dan itibaren istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştü ($p<0,05$). Epileptiform aktivite düşüşündeki istatistiksel anlamlılık deney sonuna kadar devam etti. 30. dk diken ortalama frekansı (diken/dk, ort±SEM) kontrol grubunda $42,20\pm4,5$ ve PGP+Parasetamol+Diazepam grubuna grubunda $19,40\pm3,6$ idi (Tablo-15, Grafik-1, Resim-13).



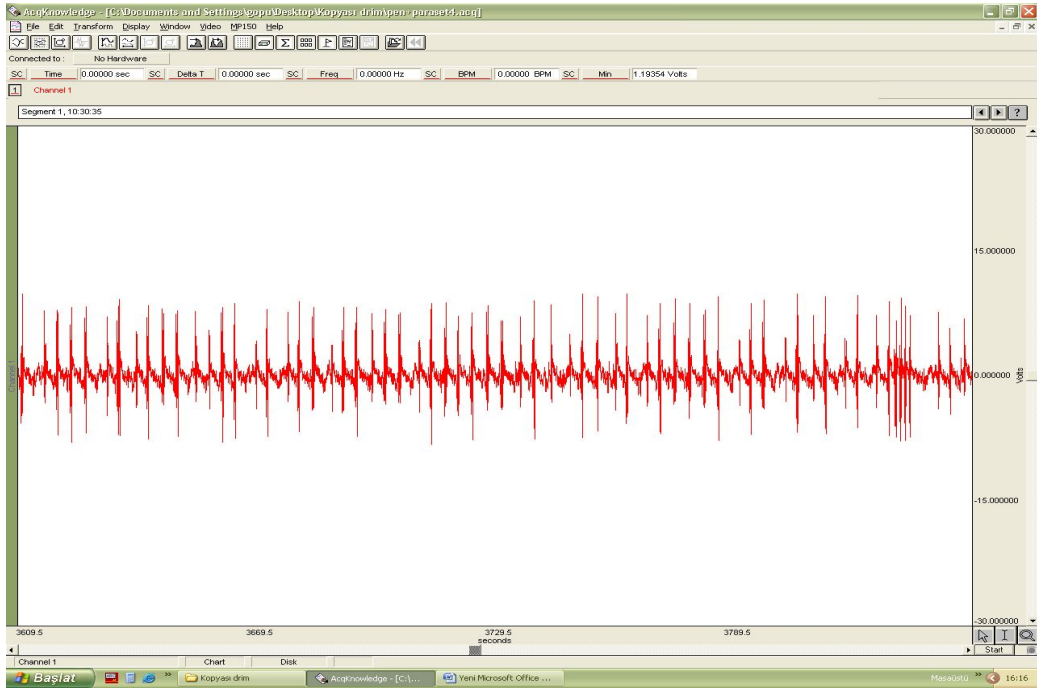
Resim-13:PGP+Parasetamol+Diazepam grubunda i.c PGP sonrası oluşturulan epileptiform aktiviteye 30. Dk'da i.v parasetamol ve ondan 10 dk sonra uygulanan i.v diazepamın etkisini incelemek için alınan ECoG kayıtlarından iv. parasetamol uygulanmasının 30-31 dk'ları arası kayıt örneği

PGP+Diazepam uygulanan grup ile PGP+Parasetamol+Diazepam uygulanan grup arasında deney süresi boyunca antiepileptiform aktivitenin değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo-15, Grafik-1, Resim-14).

PGP+Parasetamol grubuna i.c PGP enjeksiyonu sonrası 30. dk'da parasetamol 100 mg/kg dozda i.v uygulandı. Alınan 90 dk kayıt boyunca epileptiform aktivitede kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). 10. dk diken ortalama frekansı (diken/dk, ort \pm SEM) kontrol grubunda $40,6\pm 3,5$ iken PGP+Parasetamol grubunda $35,17\pm 5,2$ idi (Tablo-15, Grafik-1, Resim-15).



Resim-14: PGP+Diazepam ve PGP+Parasetamol+Diazepam grublarında i.c PGP sonrası oluşturulan epileptiform aktivitenin, i.v parasetamol uygulanmasının 30-31 dk'ları arası kayıt örnekleri. Gruplar arasında deney süresi boyunca antiepileptiform aktivitenin değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).



Resim-15: PGP+Parasetamol grubunda i.c PGP sonrası oluşturulan epileptiform aktiviteye 30. dk'da i.v uygulanan parasetamolün etkisini incelemek için alınan ECoG kayıtlarından i.v parasetamol uygulanmasının 30-31 dk'ları arası alınan örnekler

5. TARTIŞMA

Sunulan çalışmada PGP ile oluşturulan epileptik aktivite üzerine parasetamolün (100 mg/kg, i.v), bilinen ve klinikte kullanılan bir AEİ olan diazepam ile karşılaştırılmalı olarak etkileri incelendi

Sunulan çalışmada; deney hayvanlarına PGP'in 500 IU, i.c olarak enjeksiyonundan sonra 2-4 dk içinde epileptik dikenler ve diken-dalga kompleksleri görülmeye başlandı. Epileptiform aktivite 30 dk içinde kararlı hale geldi ve 3 saatten uzun sürdü. PGP enjeksiyonundan epilepsi oluşumuna kadar geçen sürede deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Yine PGP enjeksiyonundan sonraki 30 dk içinde deney grupları arasında kaydedilen epileptik aktivitenin diken frekansı açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

PGP uygulanarak oluşturulan epileptiform aktivite ve özellikleri ile ilgili literatürde pek çok çalışma mevcuttur (153, 154). Ülkemizde yapılan birçok çalışmalarda bu sonuç teyit edilmiştir (155.-158). Sunulan çalışmada PGP'in i.c enjeksiyonuyla oluşturulan epileptiform aktivitenin özellikleri literatürden elde edilen bilgilerle uyumludur. PGP ile oluşturulan DSE modeli, insanda gözlenen nöbetlere kısmen benzemektedir (159).

Edinilmiş epilepsi vakalarında, beyinde nöbet indüksiyonuna zemin hazırlayan fiziksel ve/veya biyokimyasal değişiklikler olur. Bu süreç boyunca MSS'de oluşan anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler birleşerek 'epileptogenezis' adı verilen kronik epileptik duruma yol açarlar. Günümüzde bilinen antiepileptik ilaçların hiçbiri bu epileptogenez sürecini önlemede etkili değildir (160).

Epilepsi çalışmalarında kullanılan deneysel model çeşidi oldukça fazladır. Bunlar arasında konvulsan ajanlarla (PTG, bikukulin, pikrotoksin, PGP vs.) kimyasal olarak oluşturulan, elektriksel uyarımlarla ve genetik olarak epilepsiye yatkın hayvan türleriyle oluşturulan modeller oldukça sık kullanılmaktadır (161). Edmonds ve ark.'a göre (159), deneysel epilepside penisilin modelinin avantajları şunlardır;

1. PGP balıktan insana kadar tüm omurgalı canlılarda fokal nöbetlere neden olur.
2. Nöbet hızlı oluşur ve kolay kaydedilebilir. Aktivite uygulamadan sonra en fazla 15 dk içinde baslar ve birkaç saat değişmeden devam eder.
3. Lokal uygulama sonrası patomorfolojik değişikliklere nadiren rastlanır.

4. Odaktan yayılan aktivitenin hızı ve nöbetin klinik dışı vurumunun şiddeti direkt olarak uygulanan PGP'in dozuna bağlıdır.
5. Oluşan nöbet antikonvulsan ilaçlara dirençli değildir
6. Oluşan nöbet PGP uygulamasından 24 saat sonra tamamen ortadan kalkar (159).

Deneyimizde elde ettiğimiz PGP aktivitesinde yukarıda belirtilen kriterlerle uyumsuzluk saptanmadı.

Literatürde 1987 yılında yapılan hem i.p hem de i.c PGP verilerek oluşturulan jeneralize ve fokal epilepsi modelinde bir grup NSAİ ile birlikte parasetamol (i.p 150-450 mg/kg) de çalışılmış ve önemli ölçüde nöbet sıklığını azalttığı, diken aktivitesini ve nöbet başlangıcını geciktirdiği veya bloke ettiği ve elektrokortikal voltaj çıkışını hafiflettiği gösterilmiştir (17). Benzer başka çalışmada da PTZ ile oluşturulan epilepsi modelinde sıçanlarda parasetamolün (300 veya 450 mg/kg) nöbet sıklığını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (18).

Parasetamolün son yıllarda endokannabinoid sistemi aktive eden bir ön ilaç olduğu öne sürülmüştür (19). Araşidonik asitin deasetilasyon ve daha sonra konjugasyon ile güçlü bir endokannabinoid geri alım inhibitörü olan AM-404'e dönüştüğü bildirilmiştir. AM-404, anandamid (ilk tesbit edilen endokannabinoidlerden biri) düzeylerini artırdığı rapor edilmiştir (20). Parasetamolün AM-404'e dönüşümünün (kannabinoid reseptör antagonistlerinin çeşitli ağrı modellerinde analjezik etkisini bloke ettiği gösterilerek) ağrıyı azaltmaktaki temel etkisi olduğu düşünülmektedir. Buna ek olarak, parasetamolün endokannabinoidlerin veannabinoid reseptörleri aracılığıyla olduğu düşünülen anksiyolitik özellikleri de bildirilmiştir (21). Daha önce endokannabinoidlerin in-vitro SE-benzeri aktivite engelleyici etkileri olduğu gösterilmiştir (22). Ayrıca, AM-404'un nalokson ile oluşturulan nöbetleri de önlediği gösterilmiştir (23). AM-404'e dönüşen ve endokannabinoid düzeylerinde artışa sebep olan parasetamolün hipokampal nöron kültüründe düşük Mg^{+2} ile geliştirilen DSE benzeri aktiviteye etkisinin ilk kez araştırıldığı bir çalışmada yüksek frekanslı diken aktivitesini azalttığı ve bu etkinin yaklaşık 30 dk devam ettiği gösterilmiştir (24). Hogestatt ve arkadaşlarının çalışmasında, sıçan beyinlerinde i.p 300 mg/kg parasetamol enjeksiyonundan 20 dk sonra yeterli AM-404 seviyelerinin saptanabileceği bildirilmiştir (25).

Bu nedenlerle sıçanlarda PGP ile oluşturulan SE üzerine etkilerini araştırmak üzere; AEİ'lar içinde alternatif bir yaklaşım tespit edilebilmesi amacıyla i.v parasetamol seçilmiştir.

Çalışmamızda PGP ile oluşan oluşan epileptiform aktivitenin diken frekansına bakıldığında; yalnızca parasetamol uygulanan grubun, kontrol grubu ile istatistiksel anlamlı bir farkı olmadığı görüldü. Bununla beraber, PGP+Diazepam ile PGP+Parasetamol+Diazepam gruplarının diken frekansında kontrol ve parasetamol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak belirgin bir azalma oluşturduğu; yine PGP+Diazepam ile PGP+Parasetamol+Diazepam gruplarının kendi aralarında diken frekansına etkileri açısından istatistiksel bir fark olmadığı görülmüştür.

Geçmiş yıllarda yapılan PGP ile oluşturulan epilepsi modellerinde parasetamol önleyici tedavi olarak dşnlmş, nöbet aktivitesi başlamadan önce uygulanmış, i.p uygulama ile 150 mg/kg dozunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde antiepileptik aktivite görülmüştür. Bununla birlikte 300-450 mg/kg gibi çok yüksek dozlarında daha belirgin olmak üzere nöbet aktivitesinin başlama süresini uzattığı, yüksek frekanslı diken aktivitesini azalttığı ve bu etkinin yaklaşık 30 dk devam ettiği gösterilmiştir (24).

Ayrıca çalışmada oluşan epileptiform aktiviteye parasetamolün etkisi yalnız diazepam ve diazepam ile birlikte gruplar oluşturularak karşılaştırılmıştır. Diazepam anti epileptiform etkisi kesin olarak bilinen ve birçok çalışmada karşılaşırmalı gruplarda kullanılan bir ilaçtır. PGP i.v uygulanması ile oluşan epileptiform diken frekansının diazepam ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalması bilimndiği için parasetamolün diken frekansına etkinin karşılaştırılmasının anlamlı olacağı için parasetamol grubu ile diazepam grubu oluşturulmuştur.

Sunulan çalışmada bir seferde sıçanlara i.v olarak uygulanabilecek maksimum doz hesabı ile parasetamol dozu hesaplandı. Halen lkemizde i.v kullanıma hazır parasetamol formu olan ilaç (Perfalgan-BMS) 10 mg/ml konsantrasyonda 100 mg/kg olarak hesaplanarak uygulandı. Etkinin nceki çalışmalarla paralel çıkmamasında zorunlu doz kısıtlamasının da önemi olduğu kanaatindeyiz.

Sıcaklık değişikliklerinin de nöbetler ve epileptik aktivite üzerinde belirgin etkileri olduğu iyi bilinmektedir. Hayvan deneylerinde 39,5-42°C vücut sıcaklıkları ile oluşturulan hipertermi epileptik nöbet oluşumu kolaylaştırırken (162,163), 28-31°C hipoterminin de insanlarda (164, 165) ve in vivo hayvan çalışmalarında (166, 167) epileptik aktiviteyi anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir. DSE hayvan modelinde ve insanlarda jeneralize SE sırasında da ısı kontrolündeki bozukluklara bağlı olarak hipertermi gelişmektedir (168).

İnsanlarda yapılan karşılaştırmalı bir klinik çalışmada yüzeysel vücut soğutulması, başın soğutulması, nazofaringeal soğutma, parasetamol ve barbitürat kullanımı değerlendirilmiş ve parasetamolün diğer yöntemlere göre intrakranial sıcaklığı daha belirgin düşürdüğü görülmüş. Ayrıca parasetamol baş sıcaklığını rektal sıcaklıktan daha çok düşürmekte olduğu görülmüştür (169).

Bu çalışmada uygulanan ürethan anestezisine bağlı olarak zaten hipotermi gelişeceği için sıçanlarda hipotermiyi önlemek amacıyla vücut ısısı sabit tutulmuştur. Daha önceki çalışmalarda parasetamolün nöbet aktivitesini azaltmada belki de hipotermik etkiside bir faktördür. Sıçanlarda anestezi etkisi olmaksızın oluşturulacak epilepsi modellerinde kafa içi sıcaklık ölçülerek nöbet aktivitesini azaltıcı etkinin hipotermiye bağlı olup olmadığı gösterilebilir.

Bu bağlamda parasetamolün farklı dozlarda, farklı uygulama şekilleri ile ve farklı epilepsi modelleri kullanılarak daha ileri çalışmalar yapılmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak parasetamol (100 mg/kg, i.v) uygulaması anestezi altındaki sıçanlarda PGP (500 IU, i.c) ile oluşturulan nöbet aktivitesini azaltmada etkili bulunmamıştır. Diazepam (5 mg/kg, i.v) PGP (500 IU, i.c) ile oluşturulan nöbet aktivitesini diazepam uygulamasının 10. dk'dan itibaren anlamlı bir şekilde azaltmıştır. Bununla birlikte Parasetamol (100 mg/kg, i.v) + Diazepam (5 mg/kg, i.v) PGP (500 IU, i.c) ile oluşturulan nöbet aktivitesini parasetamol uygulamasının 30. dk'dan itibaren anlamlı bir şekilde azaltmıştır. Yine Diazepam (5 mg/kg, i.v) grubu ile Parasetamol (100 mg/kg, i.v) + Diazepam (5 mg/kg, i.v) grubu arasında anti epileptik aktivite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu bağlamda parasetamolün farklı dozlarda, farklı uygulama şekilleri ile ve farklı epilepsi modelleri kullanılarak daha ileri çalışmalar yapılmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Baykan B, Bebek N, Gürses C ve ark. 2010 <http://www.itfnoroloji.org/epilepsi/Epilepsi.htm>
2. Epilepsi Rehberi, Türk Nöroloji Derneği, Epilepsi Çalışma Grubu,2007;27-30
3. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B. ve ark. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (Epistar). *Neurology*(2000)55:693-697
4. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* (1996)46:1029-1035
5. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G ve ark. (1998) Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 50:735-741
6. Knake S, Rosenow F, Vescovi M. ve ark. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia*(2001)42:714-718
7. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K ve ark. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:534-9
8. Mayer SA, Claassen J, Lokin J ve ark. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol* 2002;59:205-10
9. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY ve ark. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epileptiucs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:792-8
10. Chesnut RM, Marshall LF. Management of severe head injury. In: Ropper AH, ed.Ropper AH, ed. *Neurological and neurosurgical intensive care*. New York: Raven Press 1993:203-46
11. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG ve ark. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002;43:146-53
12. Rashkin MC, Youngs C, Penovich P. Pentobarbital treatment of refractory status epilepticus. *Neurology* 1987;37:500-3
13. Kaplan PW. Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus. *Seminars in Neurology* 1996;16:33-40
14. Aminoff MJ. Do nonconvulsive seizures damage the brain? -No. *Archives of Neurology* 1998;55:119-120
15. Rogawski MA, Löscher W.The neurobiology of antiepileptic drugs.*Nat Rev Neurosci*. 2004 Jul;5(7):553-64
16. Treiman DM. GABAergic Mechanisms in Epilepsy, *Epilepsia*, 2000;42(Suppl.3):8-12
17. Wallenstein MC. Attenuation of Penicillin Models of Epilepsy by Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Experimental Neurology*, 1987(98):152-160
18. Wallenstein, MC. Differential effect of prostaglandin synthctase inhibitor pretreatment on pentylenetetrazol-induced seizures in rat. *Arch. Int. Pharmacodyn*. 1985;275(1):93-104
19. Abdel-Halim MS, Sjöquist B, Anggård E. Inhibition of prostaglandin synthesis in rat brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1978Oct;43(4):266-72

20. Ashton J. Prodrugs for indirect cannabinoids as therapeutic agents. *Curr Drug Deliv* 2008;5:243-7
21. Umathe S, Manna S, Utturwar K ve ark. Endocannabinoids mediate anxiolytic-like effect of acetaminophen via CB1 receptors *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1191-9
22. Deshpande L, Blair R, Ziobro J ve ark. Endocannabinoids block status epilepticus in cultured hippocampal neurons. *Eur J Pharmacol* 2007;558:52-9
23. Solbrig M, Adrian R, Baratta J ve ark. A role for endocannabinoids in viral-induced dyskinetic and convulsive phenomena. *Exp Neurol* 2005;194:355-62
24. Deshpande LS, DeLorenzo RJ. Acetaminophen inhibits status epilepticus in cultured hippocampal neurons. Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins. 2010 *NeuroReport* 22:15-8
25. Hogestatt E, Jonsson B, Ermund A ve ark. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acetylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem* 2005;280:31405-12
26. Schoenberg BS. Recent studies of the epidemiology of epilepsy in developing countries: A coordinated program for prevention and control. *Epilepsia* 1987;28:721-2
27. International League Against Epilepsy. Epilepsy in developing countries. *Epilepsia* 1997;38(10):1143-51
28. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12:245-53
29. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005;4:627-34
30. Burneo JG, Tellez – Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systemic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res* 2005;66:63-74
31. Michael VJ. Seizures in childhood. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004:1993-2009
32. Arzimanoglou A. General aspect. In: Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J (Eds.). *Aicardi's Epilepsy in Children* 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004:396
33. Karağaç N, Yeni SN, Şenocak M ve ark. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia* 1999;40:637-42
34. Aydın A, Ergor A, Ergor G ve ark. The prevalence of epilepsy amongst children in Izmir, Turkey. *Seizure* 2002;11:392-6
35. Karabiber H, Yakıncı C, Durmaz Y ve ark. Prevalence of epilepsy in 3637 children of primary school age in the province of Malatya, Turkey. *J Trop Ped* 2001;47:188-9
36. Forsgren L, Beghi E, Oun A ve ark. The epidemiology of epilepsy in Europe: A systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12:245-53
37. Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systemic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res* 2005;66:63-74

38. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1934-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-68
39. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. Secular trends and birth cohort effect in unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1995;36:575-9
40. Janz D. When should antiepileptic drug treatment be terminated? In: Wolf P, Dam M, Janz D, and Dreifuss F. Eds, *Advances in Epileptology. The Xth Epilepsy International Symposium*. New York, Raven Pres, 1987:365-72
41. Ozer IJ. Images of epilepsy in literature. *Epilepsia* 1991;32:798-809
42. Griffin J, Wyles M. *Epilepsy Towards Tomorrow*. London, England: Office of Health Economics; 1991
43. Adasal, R: *Ruh Hastalıkları ve Cinsel Bozukluklar. Örnekek Matbaası, Ankara, 1954:239*
44. Wolf P. Epilepsy and catalepsy in Anglo-American literature between romanticism and realism: Tennyson, Poe, Eliot and Collins. *J. Hist. Neurosci.* 2000;9(3):286-293
45. Swinyard EA. Electrically induced convulsions. In: Purpura DB, Penry JK, Tower D, et al. eds. *Experimental Models of Epilepsy: A Manual for the Laboratory*, New York: Raven Pres. 1972:433-458
46. Gowers WR. *Epilepsy and Other Chronic Convulsive Disorders*. London: Churchill, 1881
47. Karbowski K. Hans Berger (1873-1941), *J Neurol* (2002)249:1130-31
48. Engel Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*.2001;42:796-803
49. Bolluk B, Yiğit A. Epileptology classifications. *Türkiye Klinikleri, J Neurol* 2004;2(2):102-6
50. Özmen M, Aydın N. Treatment and Approach to Childhood Epilepsy. *Türkiye Klinikleri J Pediatr-Special Topics* 2003;1(2):136-43
51. *Epilepsi Rehberi, Türk Nöroloji Derneği, Epilepsi Çalışma Grubu,2007:8*
52. İşler A, Tekgül H. Epileptik Nöbetlerde Alternatif Bir Sınıflama: Semiyolojik Nöbet Sınıflaması *Türkiye Klinikleri J. Neur* 2010;5(2):61-68
53. *Epilepsi Rehberi, Türk Nöroloji Derneği, Epilepsi Çalışma Grubu,2007:27-30*
54. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
55. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399
56. Noachtar S, Peters AS. Semiology of epileptic seizures: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009;15(1):2-9
57. Luders H, Acharya J, Baumgartner C ve ark. A new epileptic seizure classification based exclusively on ictal semiology. *Acta Neurol Scand* 1999;99(3):137-41

58. Luders H, Acharya J, Baumgartner C ve ark. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998;39(9):1006-13
59. Benbadis S, Luders H. Classification of epileptic seizures. comparison of two systems. *Neurophysiol Clin* 1995;25(5):297-302
60. Parra J, Augustijn BP, Geerts Y ve ark. Classification of epileptic seizures: A comparison of two systems. *Epilepsia* 2001;42(4):476-82
61. Zaidel DW, Esiri M, Oxbury JM. : Regional differentiation of cell densities in the left and right hippocampi of epileptic patients. *J Neurol.*1993;240:322
62. Alberch J, Arenas E, Arroyos AR ve ark: Excitatory amino acids release endogenous acetylcholine from rat striatal slices: Regulation by Gammaaminobutyric acid. *Neurochem Int.*1990;1:107
63. Walton NY, Gunawan S, Treiman DM: Brain Amino acid Concentration Changes during status epilepticus induced by lithium and pilocarpine. *Experimental Neurology.*1990;108:61
64. Chapman A.G, Meldum BS, Siesjo BK: Cerebral metabolic changes during prolonged seizures in rats. *J Neurochem.*1977;28:1025
65. Cain DH, Boon P, Bevan M: Failure of Aspartame to Affect Seizuresusceptibility in kindled rats *Neuropharmacology.*1989;28:433
66. Guilarte TR: Regional changes in the concentrations of Glutamate, Glycine, Taurine and GABA in the Vitamin B6 Deficient developing rat brain: Association with neonatal seizures. *Neurochemical Research.*1989;14:889
67. Durlach JP, Rouhani S, Bara S ve ark. The control of central neurol Hyperexcitability in Magnesium Deficiency. *Nutrients and Brain Function. Central neurol Excitability and magnesium Deficiency,*1987:48
68. Engel J, Kuhl DE, Phelps ME ve ark. Comparative localization of epileptic foci in patial epilepsy by PCT and EEG. *An Neurol.*1982;12:529
69. Green JD, Petsche H: Hippocampal electrical activity. IV. Abnormal electric activity. *Electroencephalogr. Clin Neurophysion.*1961;13:868
70. Gloor P, Fariello RG: Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epileps. *TINS* 1988;11:63
71. Roberts E: GABA-related phenomena, models of nervous system functin, and seizures. *Ann Neurol.* 1984;16(suppl):77-8
72. Engel Jr: *Seizures and Epilepsy.* Philadelphia, FA Davis Co, 1989
73. Baykan B, Bebek N, Gürses C ve ark. 2010 <http://www.itfnoroloji.org/epilepsi/Epilepsi.htm>
74. *Epilepsi Rehberi, Türk Nöroloji Derneği, Epilepsi Çalışma Grubu,* 2007;37-36
75. Eşkazan E. *Epilepsilerde Tıbbi Tedavi İlkeleri Ve Nöbet Önleme Tedavisi,* İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Epilepsilerde Tanı ve Tedavi Sempozyumu İstanbul,1998:57-80
76. Gowers WR. *Epilepsy and other chronic convulsive disorders.* London: Churchill, 1881.
77. Raynods EH, Elwes RDC, Shorvon SD. Why does epilepsy become intractable? Prevention of

- chronic epilepsy. *Lancet*,1983(II):852.
78. First Seizure Trial Group. Randomized clinical trial of the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993;43:478-483
 79. Feksi AT, Kaamugisha J, Gatiti S ve ark. Comprehensive primary health care antiepileptic drug treatment in rural and semi-urban Kenya. *Lancet*,1991;337:406-7
 80. Çalış Ü. Antiepileptik İlaçlar; Farmasötik Kimya, 2. Baskı, Hacettepe Üniversitesi, Ankara,2004:331-52
 81. Deckers CL, Genton P, Sills GJ ve ark. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003;53:1-17
 82. Shank RP, Gardocki JF, Vaught JL. TPM: preclinical evaluation of a structurally novel anticonvulsant. *Epilepsia* 1996;37:148-61
 83. Perucca E. Principles of Drug Treatment. In Shorvon S. Dreifuss F.Fish D. Thomas D. eds. *The Treatment of Epilepsy*. London I Blackwell Science,1996:152-168
 84. Hauser W, Anderson V, Loewenson R ve ark. Seizure recurrence after a single unprovoked seizure. *N Engl J Med* 1982;307:522-8
 85. Goodbridge DMG, Shorvon SD. Epileptic seizures in a population of 6000. II. Treatment and prognosis. *Br Med J* 1983;287:645-7
 86. Blom S, Heijbel J, Bergfors PG. Incidence of epilepsy in children: a follow-up study three years after the first seizure. *Epilepsia* 1978;19:343-350
 87. Camfield P, Camfield CS, Dooley JM ve ark. Epilepsy after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1985;35:1657-60
 88. Annegers FJ, Shirts SB, Hauser WA ve ark. Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure. *Epilepsia* 1986;27:43-50
 89. Hopkins A, Garman A, Clarke C. The first seizure in adult life: value of clinical features, electroencephalography, and computerised tomographic scanning in prediction of seizure recurrence. *Lancet* 1988;(I):721-6
 90. North JB, Penhall RK, Hanieh A ve ark. Phenytoin and postoperative epilepsy :a double blind study. *J Neurosurg* 1983;58:672-7
 91. Genton P, Roger J. Antiepileptic Drug Monotherapy Versus Polytherapy: A Historical Perspective. *Epilepsia* 1997;38(Suppl.5):1-5
 92. Engel J Jr, Van Ness P, Rasmussen TB ve ark. Outcome with respect to epileptic seizures. In Engel J Jr (ed) *Surgical Treatment of the Epilepsies*, 2 nd ed. Raven Press, New York, 1993:609-921
 93. Gross-Tsur V, Shinnar S. Discontinuing Antiepileptic Drug Treatment. In Wyllie E. (ed) *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*, 2 nd ed. Williams &Wilkins. Baltimore, 1996:799-807
 94. MRC Vitamin Study Research Group (Wald N). Prevention of neural tube defects: result of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-137

95. Pestre M, Loiseau P, Dartigues JF ve ark. Arret du traitement dans les crises epileptiques de l'adolescence. *Reu Neurol (Paris)* 1987;143:40-6
96. Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies. *Epilepsia* 1993;34:1007-6
97. Engel J, Pedley T. Eds. *Epilepsy A Comprehensive textbook*. Lippincott-Raven. 1998
98. Engel JJr. Ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. Raven Press, 1993
99. Engel JJr. Update on surgical treatment of the epilepsies. *Neurology* 1993;43:1612-7
100. Hopkins A, Shorvon S. *Epilepsy*. Chapman & Hall Medical 1995
101. DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR ve ark. Epidemiology of status epilepticus, *J. Clin. Neurophysiol.* 12-1995:316-325
102. Dodson WE, Shinnar S, Treiman DM ve ark. The treatment of convulsive status epilepticus: recommendation of the Epilepsy Foundation of America's working group of status epilepticus, *JAMA* 270;1993
103. Treiman MD. Status epilepticus. In: Wyllie E (eds). *The Treatment of Epilepsy Principles and Practice*. Third edition. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins 2001;681-97
104. The role of benzodiazepins in acute seizures. *Epilepsia* 1998,39,(suppl. I):32-4
105. Dam M, Gram L. *Comprehensive Epileptology*, Raven press, New York, 1991:252
106. Yeni SN, Erişkinde Status Epileptikus Ve Tedavisi İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Epilepsilerde Tanı ve Tedavi Sempozyumu, İstanbul, 1998:93-101
107. Wasterlain CG: Recurrent seizures in the developing brain are harmful. *Epilepsia* 1997(38):728-73
108. Hauser WA. Status epilepticus; Frequency, etiology and neurologic sequale. In: Delgado-Escuato AV, Wasterlain C, Treiman DM ve ark. *Status epilepticus: Mechanisms of brain damage and treatment*. *Advances in Neurology*, vol. 34, New York; Raven Press, 1983;3-13
109. Hopkins A, Shorvon S, Caswcino G. *Epilepsy*, Chapman and Hall, London, 1995:331-50
110. Holmes GR, Stafstrom CE. The Epilepsies. In David BR (eds). *Child and Adolescent Neurology* St Louis: Mosby 1998;183-234
111. Sander JW. The Use of Antiepileptic Drugs-Principles and Practice. *Epilepsia* 2004;45(6):28-34
112. Epilepsi Rehberi, Türk Nöroloji Derneği, Epilepsi Çalışma Grubu, 2007;11-12, 37-8
113. GGarcia ME, GMorales I, MGuiu J. Experimental models in epilepsy. *Neurologia* 2010;25:181-8
114. Galanopoulou AS, Moshé SL. The epileptic hypothesis: developmentally related arguments based on animal models. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 7):37-42
115. Engel JJ, Schwartzkroin PA. What Should Be Modeled? In: Pitkanen A, Schwartzkroin PA, Moshe SL, (eds): *Models of Seizures and Epilepsy*. San Diego, Elsevier Academic Press, 2006;1-14
116. Contreras D. *Experimental models in epilepsy*. Elsevier Academic Press, USA. *Revista de Neurologia* 2000;30:370-6
117. Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Brain Res Rev* 1989;14:245-78

118. McCandless DW, FineSmith RB. Chemically induced models of seizures. *Animal Models of Neurological Disease, II Metabolic Encephalopathies and the Epilepsies*. 1992:Vol 22
119. Uçar A. *Farmakoloji, Atlas Kitapevi*, 2.Baskı, Ankara, 2001:129-30
120. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. Pelikan Yayıncılık, 17. Baskı, Ankara, 2009:837-8
121. Paracetamol. [http:// www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim396.htm# SectionTitle:1.3](http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim396.htm#SectionTitle:1.3)
Synonyms
122. Federal Aviation Administration. (<http://jag.cami.jcabi.gov/toxicology/DrugDetail.asp?did=2>)
Erişim T: 14.06.2011
123. Acetaminophen.http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=1983&loc=ec_res.
Erişim T: 24.06.2011
124. Acetaminophen. <http://chemicaland21.com/lifescience/phar/ACETAMINOPHEN.htm>. Erişim T: 24.06.2011
125. Hawton K, Ware C, Mistry H ve akr. Patients choose paracetamol for self poisoning and their knowledge of its dangers. *BMJ. (Electronic Journal)*, 1995;310:164. <http://www.bmj.com/cgi/content/full/310/6973/164> Erişim T:24.06.2011
126. Paracetamol (Acetaminophen).(<http://www.worldofmolecules.com/drugs/tylenol.htm>) Erişim T: 14.06.2011
127. Paracetamol <http://encyclopedia.stateuniversity.com/pages/16710/paracetamol.html> Erişim T: 14.06.2011
128. Bosch ME, Sanchez AJR, Rojas FS ve akr. Determination of Paracetamol: Historical Evolution. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2006;42:291-321
129. Blantz RC. Acetaminophen: Acute and chronic effects on renal function. *American Journal Kidney Disease* 1996;28(Suppl.I):53-6
130. Carlsson KH. Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents metamizol (dipyrone), lysine acetylsalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurons evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents pain. *British Journal of Anesthesia* 1988;32:313-26
131. Paracetamol: http://www.who.int/ipcs/poisons/pim_paracetamol.pdf Erişim T:14.06.2011
132. Goldfrank LR, Flomenbaum N, Howland MA ve akr. *Goldfrank's Toxicology Emergencies*. 8th. Ed. Chapter 34: Acetaminophen New York: McGraw-Hill Professional Publishing, 2006:523-43
133. Insel PA. Analgesic-antipiretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Goodman and Gilman (Eds). *The pharmacological basis of therapeutics*, London, McGraw H.9th edition, 1996;617-57
134. Sirtori C, Kuhlmann J, Tillement JP ve akr. *Clinical Pharmacology*. Italy: Companies; 2000,383:862-71
135. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. Pelikan yayıncılık, 17. Baskı, Ankara, 2009:849-50
136. Bessems JGM, Vermeulen PE. Paracetamol (Acetaminophen)-Induced Toxicity: Molecular and Biochemical Mechanisms, Analogues and Protective Approaches. *Critical Reviews in Toxicology*. 2001;31:55-138
137. Anantharaman V. Paracetamol Poisoning. *Singapore Med J*, 1993;34:292-4

138. Josephy DP. The Molecular Toxicology of Acetaminophen. *Drug Metabolism Reviews*, 2005;37:581-94
139. Abukhalaf KI, Deutsch DA, Bayorh M ve akr. Non Steroidal Antiinflammatory Drugs, Alcohol and Drug Interactions. Mozayani A, Raymon LP, *Handbook of Drug Interactions A Clinical and Forensic Guide*, 1st Ed. New Jersey: Humana Press, 2004:358-60, 414-6
140. Page J, Henry D. Consumption of NSAID's and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med*. 2000;160:777-84
141. Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2 specific NSAIDs and non-NSAID analgesic. *American Journal Therapeut* 2000;7(2):63-74
142. Lange MP, Irene JG, Payen-Champenois C ve akr. Acetaminophen (paracetamol): Comparable analgesic efficacy but beter local safety that its prodrug, propacetamol, for postoperative pain after third molar surgery. *Anesthesia Analgesia* 2005;101:90-6
143. Piguet V, Desmeules J, Dayer P. Lack of acetaminophen ceiling effect on R-III nociceptive flexion Reflex. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1998;53:321-24
144. Filandrinos D. Acetaminophen Poisoning. <http://www.courses.ahc.umn.edu/pharmacy/6124/handouts/Acetaminophen.pdf> Erişim T: 14.06.2011
145. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999;58:315-48
146. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet* 1998;352:1611-6
147. DiMarzo V, Petrosino S. Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:129-40
148. akıl D. Memantin ve Kanabinoidlerin Etkileşiminin Penisilin ile Oluşturulan Deneysel Epilepsideki Rolü. *Uzmanlık Tezi, Samsun, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, 2009*
149. Hirst RA, Lambert DG, Notcutt WG. Pharmacology and potential therapeutic uses of cannabis. *British Journal of Anaesthesia* 1998;81:77-84
150. Rea K, Roche M, Finn DP. Supraspinal modulation of pain by cannabinoids: the role of GABA and glutamate. *British Journal of Pharmacology* 2007;152:633-48
151. Carlini EA, Cunha JM. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J. Clin. Pharmacol.* 1981;21:417-27
152. Kurne A, Aydın ÖA, Anlar B. Otoimmün nörolojik hastalıklarda immünomodülatuvar tedaviler (DERLEME) *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005;36:222-32
153. Sullivan HC, Osorio I. Aggravation of penicillin-induced epilepsy in rats with locus ceruleus lesions. *Epilepsia* 1991;32:591-6
154. Walden J, Straub H, Speckmann EJ. Epileptogenesis: Contributions of calcium ions and antiepileptic calcium antagonists. *Acta Neurologica Scandinavica* 1992;150:41-6.
155. Ayyıldız M, Yıldırım M, Agar E ve ark. The effect of leptin on penicillininduced epileptiform activity in the rats. *Brain Research Bulletin* 2006; 68(5):374-37
156. Ayyıldız M, Coskun S, Yıldırım M ve ark. The Effects of Ascorbic Acid on penicillin -induced Epileptiform Activity in Rats. *Epilepsia*, 2007; 48(7):1388-95

157. Bosnak M, Ayyildiz M, Yildirim M ve ark. The role of nitric oxide in the anticonvulsant effects of pyridoxine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsy Research* 76(1):49-59
158. Kozan R, Ayyildiz M, Yildirim M ve ark. The effects of ethanol intake and withdrawal on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Brain Research Bulletin*.2006; 71(1-3):111-5
159. Edmonds HL, Stark GJ, Hollinger AM. The effects of diphenylhydantoin, phenobarbital, and diazepam on the penicillin-induced epileptogenic focus in the rat. *Experiment Neurol* 1974; 45:377-86
160. Temkin SA. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia*, 2001,42:515-24
161. Marangoz, C. Deneysel epilepsi modelleri. *O.M.Ü. Tıp Dergisi* 1997;14(3):147-16
162. Liebrechts MT, McLachlan RS, Leung LS. Hyperthermia induces age-dependent changes in rat hippocampal excitability. *Ann. Neurol.* 2002, 52:318-26
163. Lundgren J, Smith ML, Blennow G ve ark. Hyperthermia aggravates and hypothermia ameliorates epileptic brain damage. *Exp. Brain Res.* 1994, 99:43-55
164. Karkar KM, Garcia PA, Bateman LM ve ark. Focal cooling suppresses spontaneous epileptiform activity without changing the cortical motor threshold. *Epilepsia*, 2002,43:932-5
165. Orłowski JP, Erenberg G, Lueders H ve ark. Hypothermia and barbiturate coma for refractory status epilepticus *Crit Care Med.* 1984 Apr;12(4):367-72
166. Liu Z, Gatt A, Mikati M ve ark. Effect of temperature on kainic acid-induced seizures. *Brain Res.* 1993,631:51-8
167. Maeda T, Hashizume K, Tanaka T. Effect of hypothermia on kainic acid-induced limbic seizures: an electroencephalographic and 14C-deoxyglucose autoradiographic study. *Brain Res.* 1999, 818:228-35
168. Holtkamp M, Schmitt FC, Buchheim K ve ark. Temperature regulation is compromised in experimental limbic status epilepticus. *Brain Res.* 2007;1127(1):76-9
169. Mellergaard P. Changes in human intracerebral temperature in response to different methods of brain cooling. *Neurosurgery* 1992,31:671-7