EPİLEPSİ

ISSN 1300-7157

Cilt / Volume 27 Sayı / Number 1 Yıl / Year 2021

www.epilepsidergisi.com
www.epilepsijournal.com

Web of Science, Emerging Sources Citation Index (ESCI), ProQuest, CINAHL, EBSCO, Gale, DOAJ, CINAHL, TÜBİTAK-ULAKBİM Türk Tıp Dizini, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini'nde dizinlenmektedir.

Indexed in Web of Science, Emerging Sources Citation Index (ESCI), ProQuest, CINAHL, EBSCO, Gale, DOAJ, CINAHL, TUBITAK-Turkish Medical Index, Turk Medline, Turkish National Citation Index.

TÜRK EPİLEPSİ İLE SAVAŞ DERNEĞİ'NİN YAYIN ORGANIDIR
JOURNAL OF THE TURKISH EPILEPSY SOCIETY

EPİLEPSİ

ISSN 1300-7157

TÜRK EPİLEPSİ İLE SAVAŞ DERNEĞİ'NİN YAYIN ORGANIDIR
JOURNAL OF THE TURKISH EPILEPSY SOCIETY

Cilt / Volume 27 Sayı / Number 1 Yıl / Year 2021

Editör *(Editor-in-Chief)*

Seher Naz YENİ

Department of Neurology, İstanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Yardımcı Editörler *(Associate Editors)*

Sibel VELİOĞLU

Department of Neurology, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Trabzon, Turkey

Gülnihal KUTLU

Department of Neurology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Kemal TUTKAVUL

Department of Neurology, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Türk Epilepsi ile Savaş Derneği Adına Sahibi
(On behalf of Turkish Epilepsy Society Owner)

Seher Naz YENİ

Teknik Editörler *(Technical Editors)*

Sibel VELİOĞLU

Department of Neurology, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Trabzon, Turkey

Demet KINAY

Department of Neurology, Okmeydanı Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Ebru Apaydın DOĞAN

Department of Neurology, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey

Özden KAMIŞLI

Department of Neurology, İnönü University Turgut Özal Medical Center, Malatya, Turkey

Hakan KALEAĞASI

Department of Neurology, Mersin University Faculty of Medicine, Mersin, Turkey

Danışma Kurulu - *Consulting Editors*

A. Veysi DEMİRBİLEK
Department of Neurology, İstanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Anna-Elina LEHESJOKI
Department of Medical and Clinical Genetics, University of Helsinki, Helsinki, Finland

Athanasios COVANIS
Department of Neurology, Children's Hospital "Agia Sophia" Athens, Greece

Ayşe SERDAROĞLU
Independent, Ankara, Turkey

Ayşen GÖKYİĞİT
Department of Neurology, İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Ayşın DERVENT
Independent, İstanbul, Turkey

Aytaç YİĞİT
Department of Neurology, Hisar Hospital, İstanbul, Turkey

Baki ARPACI
Department of Neurology, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Mental Health and Neurological Disorders Training and Research Hospital

Barış BAKLAN
Department of Neurology, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

Barış KORKMAZ
Department of Neurology, İstanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul Turkey

Berrin AKTEKİN
Department of Neurology, Yeditepe University Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Betül BAYKAN
Department of Neurology, İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Canan Aykut BİNGÖL
Department of Neurology, Yeditepe University Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Candan GÜRSES
Department of Neurology, İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Cengiz YALÇINKAYA
Department of Neurology, İstanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul Turkey

Charlotte DRAVET
Childhood Epilepsy Unit at the Policlinico A. Gemelli of the Catholic University of America in Rome, Italy

Christoph HELMSTAEDTER
University of Bonn, Epileptological Clinic, Bonn, Germany

Cıvan IŞLAK
Department of Radiology, İstanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul Turkey

Çiğdem ÖZKARA
Department of Neurology, İstanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul Turkey

Deniz ŞAHİN
Turkey

Destina YALÇIN
Department of Neurology, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Dilek ATAKLI
Department of Neurology, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Mental Health and Neurological Disorders Training and Research Hospital

Dilek YALNIZOĞLU
Department of Neurology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Emilio PERUCCA
University of Pavia and Director of the Clinical Trial Centre at the C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

Erhan BİLİR
Department of Neurology, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Esat EŞKAZAN
Department of Neurology, Bilim University Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Fehim ARMAN
Department of Neurology, Acıbadem University Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Filiz ONAT
Department of Medical Pharmacology, Marmara University Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Füsun ERDOĞAN
Department of Neurology, Erciyes University Faculty of Medicine, Kayseri, Turkey

Giuliano AVANZINI
Division of Neurophysiology and Experimental Epitleptology, Italy

Güzide TURANLI
Department of Neurology, İstanbul Medipol Hospital, İstanbul, Turkey

Hacer BOZDEMİR
Department of Neurology, Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Sivas, Turkey

Handan Işık Özışık KARAMAN
Department of Neurology, Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine, Çanakkale, Turkey

Hande ÇAĞLAYAN
Department of Molecular Biology and Genetics, Boğaziçi University, İstanbul, Turkey

Hikmet YILMAZ
Department of Neurology, Celal Bayar University Faculty of Medicine, Manisa, Turkey

Holger LERCHE
Department of Neurology and Epileptology, Hertie Institut, Germany

Imad NAJM
Cleveland Clinic Epilepsy Center, Director, USA

İbrahim BORA
Department of Neurology, Uludağ University Faculty of Medicine, Bursa, Turkey

Işın BARAL KULAKSIZOĞLU
Department of Psychiatry, İstanbul University Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

İbrahim ÖZTURA
Department of Neurology, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

İrsel TEZER
Department of Neurology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Kadriye AĞAN
Department of Neurology, Marmara University Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Lütfü HANOĞLU
Department of Neurology, Medipol Hospital, İstanbul, Turkey

Mehmet KAYA
Department of Physiology, İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Mehmet YILDIRIM
Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Basic Medical Sciences, Trabzon, Turkey

Meral TOPÇU
Department of Pediatric Neurology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Mine ÖZMEN
Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Mustafa UZAN
Department of Neurology, İstanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Naci KOÇER
Department of Radiology, İstanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Nana TATISHVILI
Department of Neurology, Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

Nerses BEBEK
Department of Neurology, İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Neşe DERİCİOĞLU
Department of Neurology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Nilgün ARAÇ
Department of Neurology, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

Nilgün CENGİZ
Department of Neurology, Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Samsun, Turkey

Nurbay ATEŞ
Department of Physiology, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli, Turkey

Oğuz Osman ERDİNÇ
Department of Neurology, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskişehir, Turkey

Pavel MARES
Department of Physiotherapy and Sport Medicine, Charles University, Praha, Czech Republic

Péter HALÁSZ
National Institute of Psychiatry and Neurology, Budapest, Hungary

Peter WOLF
Epilepsy Hospital Filadelfia, Denmark

Roberto SPREAFICO
University of Turin, Italy

Semih AYTA
Department of Pediatric Neurology, Haseki Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Serap SAYGI
Department of Neurology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Sibel VELİOĞLU
Department of Neurology, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Trabzon, Turkey

Sofia KASRADZE
Institute of Neurology and Neuropsychology, Georgia

Soheyl NOACHTAR
Department of Neurology Ludwig-Maximilians-University Munich, Germany

Tamer DEMİRALP
Department of Physiology, İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul Turkey

Tanvir SYED
UHMP Neurology, Neurologist, USA

Torbjorn TOMSON
Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Karolinska, Sweden

Uğur ÖZBEK
Department of Medical Genetics, Acıbadem Hospital, İstanbul, Turkey

Yasemin BİÇER GÖMCELİ
Department of Neurology, Antalya Training and Research Hospital, Antalya, Turkey

Zeki GÖKÇİL
Department of Neurology, Doğu Akdeniz University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Türk Epilepsi ile Savaş Derneği Yönetim Kurulu
Executive Committee of the Turkish Epilepsy Society

Başkan *(President)*	S. Naz YENİ
2. Başkan *(2. President)*	Nerses BEBEK
Sekreter *(Secretary)*	İrem YILDIRIM
Sayman *(Accountant)*	Ebru ALTINDAĞ
Üyeler *(Members)*	Sibel VELİOĞLU Semih AYTA Kezban ASLAN KARA

ISSN 1300-7157

DÖRT AYDA BİR YAYINLANIR
PUBLISHED THREE TIMES A YEAR

Yazı İşleri Müdürü *(Publishing Manager)*
Dr. Seher Naz YENİ

Yazışma Adresi *(Correspondence Address)*
Türk Epilepsi ile Savaş Derneği *(The Turkish Epilepsy Society)*
Maslak 42, AOS 55. Sok., No: 2/42, Maslak Sitesi A Blok, Da: 277, Sarıyer, İstanbul, Turkey

İrtibat: Hafize KELEŞ
Tel-Faks: (+90 212) 529 77 80
E-posta: dernek@turkepilepsi.org.tr

Yayın Türü *(Type of Publication)*
Yaygın süreli *(Periodical)*

Yayın Koordinasyonu *(Coordination)*
KARE Yayıncılık – KARE Publishing

Sayfa Tasarım *(Design)*
Edibe ÇOMAKTEKİN

Baskı *(Press)*
Yıldırım Matbaacılık

Basım Tarihi *(Press Date)*
Şubat (*February*) 2021

Baskı Adedi *(Circulation)*
1350

Web of Science, Emerging Sources Citation Index (ESCI), CINAHL, EBSCO, Gale, Index Copernicus, DOAJ, CINAHL, TÜBİTAK-ULAKBİM Türk Tıp Dizini, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini'nde dizinlenmektedir.

Indexed in Web of Science, Emerging Sources Citation Index (ESCI), CINAHL, EBSCO, Gale, Index Copernicus, DOAJ, CINAHL, TUBITAK-Turkish Medical Index, Turk Medline, Turkish National Citation Index.

Epilepsi - Journal of Turkish Epilepsy Society

Editorial

Dear colleagues,

As I write this editorial, we are finalizing our preparations for World Epilepsy Day, designated by the International League Against Epilepsy (ILAE) as the second Monday of February. The awareness campaign initiated five years ago, emphasizing prejudices and social problems related to epilepsy, continues. Among the activities of this year, we created and shared some great videos on social media with important messages. I would like to express our thanks to UCB Pharma for their unconditional support of this campaign. I encourage you to take a look at www.epilepsiicinbak.com and to follow our Instagram account.

Unfortunately, the new year has brought more bad news about antiepileptic medications. While still dealing with restrictions on the use of sodium valproate in women of childbearing age and uncertain legislation in this regard, the ILAE recently issued a warning about lamotrigine. An announcement is available on the association website. In brief, the drug should not be administered to patients over 60 years of age without a cardiac evaluation, and a cardiac evaluation should be considered in younger patients according to cardiac risk factors. We will follow developments on this topic.
We look forward to seeing you in person again as soon as possible, and meanwhile, we invite you to join our virtual National Epilepsy congress on May 28-30, 2021.

Best wishes to you all.

Prof. S Naz Yeni, M.D.
Editor-in-Chief

Editör'den



Değerli meslektaşlarım,

Bu yazıyı kaleme aldığım günlerde Dünya Epilepsi Günü etkinlikleri için hazırlanmaktaydık. Şubat ayının ikinci pazartesi ILAE tarafından Epilepsi günü olarak belirlenmiştir. Epilepsiye olan önyargıların, sosyal sorunların vurgulandığı farkındalık kampanyamızı değişik etkinliklerle beş yıldır sürdürmekteyiz. Bu kampanyada bize koşulsuz destek olan UCB Pharma şirketine de teşekkürlerimizi iletmek isterim. Bu sene etkinlik kapsamında, çok güzel mesajları olan videolar hazırlandı ve sosyal medyadan paylaşıldı. Epilepsi için bak (www.epilepsiicinbak.com) sayfasını, instagram hesabını takip edebilirsiniz.

Son yıllarda, nöbet ilaçları ile ilgili kötü haberler artmakta. Na Valproat'ın doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanımındaki kısıtlamalar ve bu konuda biz hekimlerin karşılaştığı belirsiz bir mevzuatla halen uğraşmakta iken yeni yılda ILAE'den bir de lamotrigine ile ilgili uyarı geldi. Bu uyarıyı dernek web sitemizde duyuruyoruz ancak burada da kısaca bahsedecek olursak, 60 yaş üzeri hastalarda kardiyak değerlendirme yapmadan ilacın verilmemesi ve 60 yaş altında ise kardiyak risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak kardiyolojik değerlendirmenin düşünülmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Konuyu gündemde tutmaya çalışacağız.

Değerli meslektaşlarım, sağlıklı günlerde fiziki kongrelerde tekrar görüşmek dileğiyle sizleri 28–30 Mayıs 2021'de gerçekleştireceğimiz Ulusal Epilepsi Sanal Kongremize bekliyoruz.

Prof. Dr. S. Naz Yeni
Baş Editör

EPİLEPSİ

Cilt / Volume 27 Sayı / Number 1 Yıl / Year 2021

İÇİNDEKİLER / *CONTENTS*

Dergi Editörü'nden v
Yazarlara Bilgi vii
Instructions to Authors x

DERLEME / *REVIEW*

Writing and Reporting of Scalp Electroencephalography
Saçlı Deri Elektroensefalografisi Yazımı ve Raporlanması
YILDIZ O, YILMAZ ÖZ B, YENİ SN 1

KLİNİK VE DENEYSEL ÇALIŞMALAR / *ORIGINAL ARTICLES AND EXPERIMENTAL STUDIES*

Compliance of Patients with Epilepsy to Treatment and Affecting Factors
Epilepsi Hastalarının Tedaviye Uyumları ve Etkileyen Faktörler
AKOLUK S, OVAYOLU N 8

Transient Imaging Findings Related to Status Epilepticus
Status Epileptikus ile İlişkili Geçici Görüntüleme Bulguları
İLGEN USLU F, BEBEK N 15

The Evaluation of Brain Volume in Children with Epilepsy on Magnetic Resonance Imaging by Stereological Method
Epilepsili Çocuklarda Beyin Hacminin Manyetik Rezonans Görüntüleri Üzerinde Stereolojik Yöntemle Değerlendirilmesi
ADANIR SS, CİHAN ÖF, ÖZÇELİK AA 23

The Association Between Epilepsy and Autoimmune Diseases
Epilepsi ve Otoimmün Hastalıkların Birlikteliği
ISSI ES, İLHAN ALGIN D, ERDİNÇ OO 32

Probable Risk Factors for Epilepsy Development Following Febrile Seizure: A Retrospective, Observational Study
Febril Nöbetlerden Sonra Epilepsi Gelişimi İçin Olası Risk Faktörleri: Geriye Dönük Gözlemsel Bir Çalışma
HANCI F, TÜRAY S, KOCABEY H, KABAKUS N 39

Short-term Results of The Add-on Lacosamide Therapy in Patients with Drug-resistant Focal Onset Seizures
Fokal Başlangıçlı Nöbetleri Olan Dirençli Epilepsi Hastalarında Lakozamid Ekleme Tedavisinin Kısa Dönem Sonuçları
EREN F, DİRİCAN AC, GÜL F, TEKİN B, ATAKLI D, BAYBAŞ S 47

Reflex Triggering Properties in Genetic Generalized and Focal Epilepsies by Questioning and Neuropsychological Electroencephalography Activation Methods
Sorgulama ve Elektroensefalografide Nöropsikolojik Aktivasyon Yöntemleri ile Genetik Jeneralize ve Fokal Epilepsilerde Refleks Tetiklenme Özellikleri
UR ÖZÇELİK E, ATAKLI D, GÖRKEM ŞİRİN N, KÖKSAL A, BEBEK N, BAYKAN B 52

OLGU SUNUMLARI / *CASE REPORTS*

Treatment of Vagus Nerve Stimulator Pocket Infection without Removal of the Hardware
Vagus Sinir Stimülatörü Cep Enfeksiyonunun Cihaz Çıkarılmadan Tedavisi
BLAHA M, TICHY M 62

A Rare Side Effect of Lamotrigine: Hallucination
Lamotrijine Bağlı Nadir Bir Yan Etki: Halüsinasyon
KÖMÜRCÜ HF 66

Photosensitive Temporal Lobe Epilepsy: A Case Report
Fotosensitif Temporal Lob Epilepsisi: Olgu Sunumu
YALÇIN AD, SÜRMELİ R 68

EDİTÖRE MEKTUP / *LETTER TO THE EDITOR*

Letter to the editor for the article 'Super-refractory Condition Epilepticus: A Rare Case Associated with Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus
'Nöropsikiyatrik Sistemik Lupus Eritematozus ile İlişkili Süper Refrakter Status Epileptikus: Nadir Görülen Bir Olgu' Makalesine İlişkin Editöre Mektup
ÖNDER H 71

Yazarlara Bilgi

EPİLEPSİ

EPİLEPSİ Dergisi, Türk Epilepsi ile Savaş Derneği'nin yayın organıdır. Epilepsi hastalığı konusunda bilimsel birikime katkısı olan klinik ve deneysel çalışmaları, editöryel yazıları, klinik olgu sunumlarını ve bu konulardaki teknik katkılar ile son gelişmeleri yayınlar. Derleme türü yazılar sadece dergi editöryel kurulu tarafından belirlenmiş konular üzerinde, belirlenmiş yazarlara davetiye gönderilmek suretiyle kabul edilir. Dergi yılda dört sayı yayınlanır (Mart, Haziran, Eylül, Aralık). Türkçe ve İngilizce tam metinlere Genel Ağ (Internet) ulaşımı ücretsizdir (www.turkepilepsi.org.tr/jvi.aspx?plng=tur).

YAZILARIN TESLİMİ

Epilepsi Dergisi online gönderilen yazıları kabul etmektedir. Ancak makalelerin daha geniş kitlelere ulaşabilmesi için İngilizce olması tavsiye edilir. Kullanıcılar yazılarını göndermeden önce derginin internet sitesini (http://www.epilepsidergisi.com) ziyaret ederek bir hesap oluşturmalıdır.

İSTENEN DOSYA TÜRLERİ VE MİNİMUM YAZI TESLİM GEREKLİLİKLERİ

Elektronik gönderim sistemiyle yazıların tesliminden önce aşağıdaki formatlama özelliklerine göre ayrı ayrı MS Word (.doc) ve Adobe (.pdf) dosyaları hazırlanmalıdır. Başvuru mektubu ve başlık sayfası olmayan hiçbir yazı kabul edilmeyecektir.

1. *Başvuru mektubu:* Her türden yazının gönderimi mutlaka bir başvuru mektubunu içermelidir. Başvuru mektubunda yazar(lar) başlık, yazının türü ve yazının gönderim kategorisi ve gönderilen çalışmanın daha önce bir bilimsel bir toplantıda sunulup sunulmadığını belirtmelidir. Bu başvuru mektubu yazı EPİLEPSİ Dergisi tarafından incelenme sürecindeyken başka bir yerde yayınlanmayacağı veya yayınlanmak üzere değerlendirilmeyeceğine ilişkin bir açıklama içermelidir. Ayrıca başvuru mektubunun alt kısmında yazışmadan sorumlu yazarın tam adı, adresi, telefon numarası ve e-posta adresi dahil iletişim bilgileri verilmelidir. Başvuru mektubu yazışmadan sorumlu yazar tarafından imzalanmalı, tarayıcıdan geçirilmeli, yazının diğer dosyalarıyla birlikte jpg veya .pdf formatında sunulmalıdır. Başvuru mektubu aşağıdaki gibi düzenlenmelidir:

a. Başlık, yazının türü.

b. İncelenme sürecindeyken başka bir yerde yayınlanmayacağı veya yayınlanmak üzere değerlendirilmeyeceğine ilişkin bir açıklama.

c. Yazışmadan sorumlu yazar(lar)ın tam adı, adresi, telefon numarası ve e-posta adresi dahil iletişim bilgileri.

d. Yazışmadan sorumlu yazarın imzası.

2. *Başlık Sayfası:* Gönderilen tüm yazı türleri başlık sayfası dosyasına dahil edilmelidir. Lütfen başlık sayfanızı aşağıdaki unsurları da içeren ayrı bir elektronik dosya şeklinde hazırlayın.

a. Yazının başlığı.

b. Yazar (Yazarların listesi) lütfen yazarların tam adlarını ve her bir yazar için en fazla iki akademik dereceyi belirtin. Bir kurumda üyelik gibi onursal bağlantıları bu listeye dahil etmeyin.

c. Her bir yazarın çalıştığı anabilim dalı veya bölüm, kurum, şehir ve ülke gibi bağlantıları.

d. Yazışmalardan sorumlu yazarın (yazarların) tam adı, adresi, telefon numarası ve e-posta adresi gibi iletişim bilgilerini kaydedin.

e. Fon tedariki veya başka mali destek hakkında bilgi verilmelidir.

f. *Çıkar çatışması beyanı:* Başlık sayfasının en alt kısmında çıkar çatışması beyanı bulunmalıdır. Lütfen, her bir yazar için ICMJE önerilerine (ICMJE Recommendations) uygun biçimde tüm potansiyel çıkar çatışmaları listesi kaydedilmelidir. Çıkar çatışması yoksa lütfen "Çıkar çatışmaları: Beyan edilmemiştir" ibaresini koyun.

3. *Özetler:* Özetler sayfasına yazar(lar) sırasıyla özet ve anahtar sözcükler (en az 3 sözcük) yazılmalıdır. Anahtar sözcüklerin Medical Subject Headings (MeSH) (http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html) standartlarına uygun ve Türkiye Bilim Terimleri'nden (http://www.bilimterimleri.com) seçilmiş olması gerekmektedir.

4. *Ana Metin:* Gönderilen her yazı türü için bir ana metin dosyası bulunmalıdır. Bu dosya başlık, özetler sayfası, yazınızın ana metni ve tek bir elektronik dosya haline getirilmiş kaynaklar bölümünü içermelidir. Kaynaklar bölümünden sonra tablolar da ayrı sayfalar halinde bu dosyaya konulabilir veya tercihinize göre ayrıca elektronik ortama yüklenebilir. Ana metnin yapısı yazının türüne göre farklılık gösterir.

a. Tablolarla birlikte veya yalnız başına özetler, anahtar sözcükler, ana metin, kaynakları içeren bu birleşik dosya orijinal yazının kimliklerin gizlenmiş olduğu versiyonudur. Yazarların adları, akademik ünvanları, kurumları ve adresleri yazılmaz. Yazının değerlendirme süreci istisna olmak üzere, yazara (yazarlara) ilişkin herhangi bir bilgi içeren yazılar farkına varılır varılmaz rededilecektir.

5. *Tablolar:* Verileri özetleyen tablolar herhangi bir şablon kullanmaksızın net biçimde formatlandırılmalıdır. Tablolardaki veriler tümüyle metin içinde belirtilmemelidir.

a. Tablolar ardışık sırayla numaralandırılmalıdır.

b. Metinde her bir tabloya referans verilmiş olunmalıdır.

c. Her bir tablonun numarası ve başlığı tablodan önce her sayfanın başına yazılmalıdır.

d. Tablolar kaynaklar bölümünden sonra ayrı sayfalar halinde bu dosyaya konulabilir veya tercihinize göre ayrıca elektronik ortama yüklenebilir. Tablolar MS Word (.doc) formatında yüklenmeli ve elektronik dosya buna göre adlandırılmalıdır (Tablolar_xxx_vx.doc). Tablolar pdf, jpeg veya başka bir formatta yüklenmemelidir.

e. Tabloları asıl ilgi çekici karşılaştırmalar yatay olarak soldan sağa (standart okuma sırası) olacak şeklinde hazırlayın. Her bir sütun ve yatay sırada sayıları ve uygun görüldüğünde toplam sayıları belirtin.

6. *Şekiller:* Yazıda şekiller varsa, her yazı türü için her bir Şekil ayrı bir dosya halinde yüklenmelidir. Şekil/görüntülerdeki bilgiler tümüyle tekrar edilmemeli, metinde şekil/görüntüye gönderme yapılmalıdır.

a. Teknik gereklilikler

i. Şekil alt yazıları kaynaklar bölümünden sonra ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

ii. Yazı gönderimi sırasında şekillerin hepsi metin dosyasından ayrı bir dosyaya yüklenmeli ve buna göre adlandırılmalıdır (Şekil 1_xxx; Şekil 2_xxx).

iii. Şekillerin içine herhangi bir alt yazı veya başlık dahil edilmemelidir.

iv. Resimler JPEG, EPS veya TIFF formatında saklanmalıdır.

v. Lütfen fotograflar ve şekilleri en azından 300 nokta/inç çözünürlükte gönderin. TIFF veya EPS formatında gönderilen şekilleri son derece kolay işlemekteyiz.

b. İçeriğe ilişkin gereklilikler

i. Verilerin özetlerini gösteren grafikler (örn: pasta grafikleri ortalamaların çubuk grafikleri) yerine, verilerin dağılımını (örn: serpme grafikleri, tek yönlü grafikler, kutu grafikleri) gösteren grafikleri tercih etmekteyiz. Araştırma sonuçları için genellikle pasta grafikleri kullanılmamalıdır.

ii. İkişer ikişer eşleşen veriler toplanmışsa (öncesi ve sonrası veya aynı nesnenin 2 farklı ölçümü) verilerin bu içsel eşleşmesini gösteren bir grafik formatını seçin. Bu veriler yine eşleşmeli gösterilmelidir.

iii. Arka planda kılavuz çizgiler ve bilgilendirme amaçlı olmayan başka formatlar (örn: fazladan 3-boyutlu formatlar, arka plan gölgelendirme) kullanmaktan kaçının. Veriler 3-boyutlu ifade edilmeye uygun değilse grafikler de 3-boyutlu olmamalıdır.

iv. Grafikler içine yatay ve dikey çizgiler çizmeyin.

v. Farklı farklı ölçümleri devamlı bir çizgi şeklinde değil tek tek noktalar halinde gösterin.

vi. Uygun yerlerde standart hata yerine (SE), %95 GA güven aralıkları kullanın.

vii. Grafiklerde eksenler "0" noktasından başlamalı, başlamıyorsa bu durum eksende boşlukla gösterilmelidir.

viii. Olabilirlik oranları bir logaritmik ölçek üzerinde göstermelisiniz.

ix. Sağkalım eğrileri risk altındakilerin sayısını x ekseni altında göstermelisiniz.

c. Etik gereklilikler

i. Fotoğrafın sahibi ve/veya fotografı çekilen hasta onam formunu imzamalıdır. İzin alınmadan başka kaynaklardan şekiller kopyalanmamalıdır.

7. Açıklamalar, izinler ve imzalar

a. *Çıkar Çatışması Formu:* Esas ilgilenilen konuya (hastaların iyilik hali veya araştırmanın geçerliliği) ait mesleki bir karar ikincil bir ilgi kaynağından (örn maddi kazanç) etkilenebildiğinde çıkar çatışması söz konusudur. Finansal ilişkiler kolayca saptanabilir. Ancak kişisel ilişkiler veya rekabetler, akademik yarışmalar veya entelektüel inanışlar nedeniyle de çatışmalar oluşabilmektedir. Çatışma gerçek veya potansiyel olabilir. En güvenli süreç Editöre tam olarak beyan etmekten geçer. Çatışmaları açıklamamak bir Erratum (yazım hatası) hatta yazının geri çekilmesine yol açabilmektedir. EPİLEPSİ Dergisine gönderilen yazıların hepsinde potansiyel veya halen mevcut çıkar çatışmaları olduğu düşünülen tüm ilişkilerin beyan edilmiş olması gerekir. Yazarların hepsinden çıkar çatışmalarını beyan etmeleri istenir.

b. *Hasta Onam Formu:* Hayatta olan tanımlanabilir bir hastaya ait kişisel bilgilerin yayınlanması hasta veya hamisinin açıkça onam vermesini gerektirir. Yazarlardan Kaynaklar menüsündeki Formlar, Şablonlar ve Örnekler sayfasında bulunan standart bir hasta onam formunu kullanmalarını bekleriz.

c. *Telif Hakkının Nakli Formu:* Yazarların tümünden telif hakkının nakli formunu doldurmaları istenir.

YAZININ FORMATLANMASI

Yazının formatı 2019 Aralık'ta güncellenmiş ICMJE Tıp dergilerinde Bilimsel Çalışmaların Yürütülmesi, Raporlanması, Yayına hazırlanması ve Yayınlanması (ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals) kriterlerine uyumlu olmalıdır. Derginin formatına uymayan yazılar daha fazla gözden geçirilmeden düzelti için yazara iade edilecektir. O halde zaman ve emek kaybından kaçınmak için dergi gönderim kuralları dikkatlice gözden geçirilmelidir.

Yazının çatısı WAME kılavuzlarıyla (guidelines of WAME) uyumlu olmalıdır.

Genel Format

1. *Genel Yazı Stili:*

o Yazı Microsoft Word™ formatında tek sütun halinde yazılmalıdır. Tıbbi jargonlardan kaçınmak için her çaba gösterilmelidir.

2. *Tanıtıcı Bilgilerin Gizlendiği İlk Gözden Geçirme:* Yazarların adları ve akademik ünvanlar, kurumlar ve adresler gibi tanımlayıcı bilgiler gizlenir. Yazara (yazarlara) ait herhangi bir bilgi içeren yazılar rededilecektir.

3. *İlaçlar:* İlaçların jenerik adları kullanılmalıdır. Dozlar ve uygulama yolları belirtilmelidir. Ana metinde bir ilaç, ürün, bilgisayar donanım veya yazılımından söz edildiğinde, ürünün adı, üreticisi, firmanın bulunduğu il ve ülke gibi ürün bilgileri aşağıdaki formata göre parentez içinde belirtilmelidir ["Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, ABD)]"

4. *Kısaltmalar:* En gerekli olanlar dışında kısaltma kullanılmasını teşvik etmemekteyiz. Yazar için kolaylık olabilmesine rağmen kısaltmalar genellikle okuyucunun yazıyı kolayca anlamasını engeller. Kısaltmaların tümü ilk kez kullanıldığı anda tanımlanmalı (hem özette, hem de ana metinde) ve kısaltmalar tanımlamadan sonra parentezler içinde gösterilmelidir. Yazarlar başlık ve özette kısaltmalar kullanmaktan kaçınmalı, ana metinde de kullanımları sınırlandırılmalıdır. (http://www.epilepsidergisi.com/?p=yazarlarabilgi)

5. *Ondalık noktalar veya virgüller:* Ondalık sayılar tam sayılardan noktalarla ayrılmalıdır. Yazı boyunca ondalık sayılar için virgül kullanmayınız.

6. *Kaynaklar:* Kaynaklar metin içinde ilk kez yazıldığı sırayla art arda numaralandırılmalıdır (6 yazardan sonra ve ark. kullanın). Özetleri kaynak göstermekten veya kamu kaynaklarında mevcut olmayan esaslı bilgiler sağlamadıkça "kişisel konuşmadan" alıntı yapmayın. Kaynak göstermeye ilişkin örnekler aşağıda gösterilmiştir:

o Makale: Gülgönen S, Demirbilek V, Korkmaz B, Dervent A, Townes BD. Neuropsychological functions in idiopathic occipital lobe epilepsy. Epilepsia 2000;41(4):405-11.

o Kitap: Bart ML. Current practice of epilepsy. 1st ed. St. Luis, MO: Mosby; 1991.

o Kitaptan bölüm: Henriksen O. Classification of seizures and epilepsies. In: Wallace S, editor. Epilepsy in children. 1st ed. London: Chapman & Hall Madical; 1996. p. 143-52.

o Kurslar ve konferanslar (yayınlanmamış): Bebek N, Velioğlu S, Kutlu G, Yeni SN. The sensitivity of spike activity on EEG. Course lecture presented at: International Epilepsy Congress, June 7, 2010, İstanbul.

o Internet: Kutlu G. Juvenile myoclonic epilepsy and management. Turkish League against Epilepsy. Web site. Available at: http://www.epilepsy.org accessed August 26,1999.

o Kişisel İletişim: Kişisel iletişimlerin kullanımından kaçınmalıdır. Gerektiğinde, kaynaklar bölümüne o kişinin adı, akademik ünvanı, iletişimin ay ve yılı ilave edilmelidir. Yazıya referans gösterilen kişinin izin mektubu eklenmelidir.

YAZI TÜRLERİ VE SPESİFİK FORMATLAMA KILAVUZLARI

Makalenin türü, formatlama ve yazının sözcük sayısı dahil kullanılması gereken kılavuzları belirlediğinden yazı gönderiminde ilk adım makalenin türünün tanımlanmasıdır.

Araştırma Makalesi: Epilepside temel bilimler ve klinik araştırmalara ait özgün çalışmalar: Bu makaleler randomize kontrollü çalışmalar, gözleme dayalı çalışmaları (kohort, olgu-kontrollü veya kesitsel), tanısal doğruluk çalışmaları, sistematik derlemeleri ve metaanalizleri, randomize olmayan davranışsal ve halk sağlığı girişimsel çalışmaları, deneysel hayvan çalışmaları veya başka klinik ve deneysel çalışmaları içerebilir. Araştırma makaleleleri aşağıda belirtilen sayfaları, bölümleri ve yukarıda gerekli dosya türleri bölümünde tanımlanmış dosyaları içermelidir:

1. *Özetler Sayfası:* Hem İngilizce hem de Türkçe özetlerin olması gerekir. Özetler 250 sözcüğü geçmemeli ve aşağıdaki alt başlıklar halinde yapılandırılmalıdır: Amaçlar, Gereç ve Yöntemler (çalışma tasarımıyla birlikte), Bulgular ve Sonuç (olgu kontrollü çalışma, kesitsel çalışma, kohort çalışması, randomize kontrollü çalışma, tanısal doğruluk çalışmaları, metaanalizler, ve sistematik derleme, hayvan deneyleri, randomize olmayan davranışsal ve halk sağlığı girişimsel çalışmaları vs). İstatistiksel analize göre bulgularınızın önemini vurgulayın ideal olarak etki büyüklüğü ve başlıca sonuçlar için güven aralıklarını da bulgulara dahil edin.

2. *Ana Metin:* Ana metin şu alt başlıklar halinde yapılandırılmalıdır: Giriş, Gereç ve Yöntemler, Bulgular, Tartışma, Teşekkür, Kaynaklar, Tablolar ve Şekil Alt Yazıları.

a. *Giriş:* Üç paragraflı yapı kullanılmalıdır. Çalışma konusuna ilişkin arka plan bilgileri (1. paragraf), çalışmanın bağlamı ve çıkarımları (2. paragraf), çalışmanın varsayımları ve hedefleri (3. paragraf). Arka plan: Ortamı oluşturan ve sizi konuyu araştırmaya sevk eden koşullar veya tarihsel bağlamı tanımlayın. Bağlam: Araştırmanızın niçin önemli olduğunu, potansiyel çıkarımlarının neler olduğunu, ilk paragrafta ortaya atılan konularla ilişkisini, bu spesifik araştırmanın niçin bir sonraki mantıksal adım olduğunu, çalışmanın hedeflerini anlatın ve araştırmanın spesifik amacını veya varsayımını ve birincil sonuç ölçümünüzü açıkça belirtin.

b. *Gereç ve Yöntemler:* Yöntem bölümü özgün araştırma makalelerinin

en önemli bölümlerinden biri olup yeterince detaylandırılmalıdır. Araştırma yöntemi, çalışma örneği, uygulanmış analizler, kullanılan ticari istatistik programları, ölçüm ve değerlendirmelerin ayrıntıları (örn: biyokimyasal test cihazları ve kitlerin markası ve modeli) tümüyle açık ve net biçimde belirtilmelidir. Prospektif çalışmalar için yerel etik komite ve diğer onay veren yetkili kurumların adları da Yöntemler bölümünde verilmelidir. Yöntemler bölümü mantıksal ve ardışık alt başlıklar şeklinde düzenlenmelidir.

c. *Bulgular:* Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri ve hipotez testinin ana ve ikincil bulguları da kaydedilmelidir. Bu bölümde bulguları yorumlamaktan ve literatür bulgularını tartışmaktan kaçınılmalıdır. Analizlerde edinilmiş olabildiğince çok veriyi bir bütün olarak mümkünse grafikler halinde sunun. Testlerde kullanılan istatistikler temelinde bulguların önemini vurgulayın. Bunun için ideal olarak her bir sonuç için etkinin büyüklüğü ve ilişkili %95 güven aralıklarından yararlanın.

d. *Tartışma:* Çalışmanın birincil ve ikincil sonuçları kısaca sunulmalı, literatürdeki benzer bulgularla karşılaştırılmalıdır. Bu bölümde yoğun arka plan bilgileri vermektem kaçınılmalıdır. Yalnızca sonuçlarınızın yorumlanmasıyla doğrudan ilişkili yayınlanmış makaleleri göz önünde bulundurun ve bunları çalışma bağlamına dahil edin. İstatistiksel anlamı klinik önemden fazla vurgulamayın. Bulgularınızı araştırmanızda açıkça incelemediğiniz toplumlar ve koşullara uyarlamayın. Yöntemler ve Bulgular bölümlerinde formel bir maliyet-etkililik analizi sunmadıysanız maliyet ve ekonomik yarar konularında iddialarda bulunmayın. Bir sonraki aşamanın ne olduğunu spesifik olarak belirtmeden. "Daha fazla araştırma gereklidir" önerisinde bulunmayın. İsterseniz "Geriye baktığımızda …" ile başlayan bir paragraf ilave edip içtenlikle çalışmayı tekrarlama fırsatı verilseydi neleri farklı yapmak isterdiniz konusunu tartışarak başkalarının da deneyimlerinizden bir şeyler öğrenebilmesini sağlayabilirsiniz.

e. *Limitasyonlar:* Çalışmanın limitasyonları tartışma sonunda ayrı bir paragraf içinde "Limitasyonlar" altbaşlığı altında belirtilmelidir. Sonuçlarınızın içsel ve dışsal geçerliliğini tehdit eden etmenler de dahil olmak üzere çalışmanızın limitasyonlarını açıkça tartışın. Mümkünse her bir yanlılığın boyut ve yönünü ve sonuçların yorumlanmasını nasıl etkileyebildiğini inceleyin.

f. *Sonuç:* Çalışmanın bulguları ışığında net bir sonuca varılmalıdır. Çalışma sonuçlarının güncel klinik uygulamalar üzerine potansiyel etkileri tek bir cümleyle belirtilmelidir. Çalışmanın sonuçlarıyla desteklenmeyen çıkarımlarda bulunmaktan kaçınılmalıdır.

g. *Teşekkür:*

h. *Kaynaklar:* Kaynaklar ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

i. *Şekil Alt yazıları:* Şekil alt yazıları ayrı bir sayfada ana metin içinde belirtilmeli ve bu sayfa ana metin dosyasının sonuna konmalıdır.

j. *Tablolar:* Ana metin dosyasının sonuna ayrı sayfalar veya ayrı bir dosya şeklinde konmalıdır.

k. *Şekiller:* Ana metin dosyasının içine konmamalı ve yukarıda gerekli dosya türleri bölümünde tanımlandığı gibi ayrı dosyalar halinde yüklenmelidir.

l. *Etik ve İnceleme Kurulunun Onayı:* Yazınız orijinal araştırma ise bir kurumsal inceleme veya etik kurul tarafından onaylandığı veya muaf tutulduğunu doğrulamanız istenecektir. EPİLEPSİ Dergisi onaylanmamış veya muaf tutulmamış yazılara daha fazla dikkate almayacaktır. (Yalnızca daha önce IRB (bağımsız etik kurul) onay veya muafiyeti bulunan üçüncü tarafların anonim veri tabanlarının analizleri bu kapsamın dışındadır.)

Olgu Raporları: Nöroloji/epilepsi pratiğinde nadiren rastlanılan ve eğitsel değeri olan klinik olgular veya komplikasyonların kısa anlatımlarıdır. Mevcut literatürde daha önce belgelenmemiş klinik durumları, klinik belirtileri veya komplikasyonları, bilinen tedavi rejimlerinin raporlanmamış yan veya advers etkileri konusunda ileri araştırmayı tetikleyebilen bilimsel bulgular göz önünde bulundurulacaktır. Olgu raporlarının özetleri 150 sözcüğü geçmemeli, ayrı bir sayfaya yazılmalı ve yapılandırılmamalıdır. Olgu serilerinin ana metni aşağıdaki alt başlıklar altında yapılandırılmalıdır: Giriş, Olgu Sunumları, Tartışma ve Kaynaklar.

Kısa Rapor: İlk elde edilen veriler, bulgular veya ileri araştırmaların gerekliliğini gösteren küçük çaplı çalışmaların orijinal raporları. Özetler 250 sözcüğü geçmemeli ve araştırma makalesi şeklinde yapılandırılmalıdır. Limitasyonları, en fazla 6 yazar, 4000 sözcük (kaynaklar, tablolar ve şekil alt yazıları dahil) 15 kaynak, 4 tablo ve/veya şekli içerir. Bu kısıtlamalardan başka, araştırma makalelerin tüm formatları, onay, etik ve yazım kılavuzları kısa raporlar için de geçerlidir.

Derleme Makalesi: Derleme türündeki makaleler, sadece derginin editörleri tarafından belirlenen konularda belirlenen yazar(lar) davet edilmek suretiyle kabul edilmektedir. Derleme, güncel epilepsi uygulamasına ilişkin ulusal ve uluslararası literatürü gözden geçiren kapsamlı makalelerdir. Diğer yazarlar derleme makalelerini göndermeden önce editörle iletişime geçmelidir. Derleme makalesi en fazla 2 yazarlı olmalı, kaynaklar, tablolar ve şekil altyazıları dahil 4000 sözcüğü geçmemelidir. Kaynakların sayısı sınırlandırılmamıştır.

Editöre Mektup: EPİLEPSİ Dergisi veya başka dergilerde yayınlanmış makalelere ilişkin düşünceler, yorumlar ve önerileri içerir. Mektuplar en fazla 1.000 sözcük içermelidir. Bu tek yazarlı yazılar için en fazla 5 kaynağın referans gösterilmesine izin verilir. Özet yazılması gerekmemektedir.

YAZAR KATKI VE İNSAN VE HAYVAN HAKLARI BİLDİRİMİ

Bilimsel katkı ve sorumluluklar, ilgili herhangi bir finansal ya da çıkar çatışması varsa belirtilmelidir. Sorumlu yazar, çalışmanın ve yayının hazırlanmasına katkıda bulunan yazarların adlarını içeren formu imzaladıktan sonra yayıncıya göndermelidir. İnsan deneyleri rapor edilirken, yazarlar prosedürlerin 1975 Helsinki Deklerasyonu-2000, 2008 yılında revize edilen- uyarınca insan deneylerinden (kurumsal ve ulusal) sorumlu etik standartlara uygun olarak olup olmadığı belirtmelidir. Hayvanlar üzerindeki deneyler rapor edilirken, yazarlar laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanımı için kurumsal ve ulusal rehberi uygulayıp uygulamadığını belirtmelidir. Lütfen makale ile ilgili detayları doldurduğunuz formun (Yazar Katkı ile İnsan ve Hayvan Hakları Bildirimi Formu) çıktısını alın ve formu imzaladıktan sonra faks veya elektronik olarak yayıncıya gönderin.

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM BİLDİRİMİ

Bilimsel amaç için gerekli olmadığı sürece, yazılı açıklamalarda, fotoğraflarda ve soy ağacında hastaların isimleri, baş harfleri veya hastane numaralarını içeren tanıtıcı bilgiler yayınlanmamalıdır ve hasta (ailesi ya da vasisi) yayınlanması için yazılı bilgilendirilmiş onam vermelidir. Bu amaç için bilgilendirilmiş onam, tanımlanabilir bir hastaya yayınlanacak makalenin gösterilmesini gerektirir. Yazarlar, yazıma destek sağlayan kişileri belirtmeli ve bu destek için fon kaynağını açıklamalıdır. Tanıtıcı detaylar eğer gerekli değil ise göz ardı edilmelidir. Lütfen makale ile ilgili detayları doldurduğunuz ve hasta veya yakınına formu imzalamalarını rica ettiğiniz formun (Bilgilendirilmiş Onam Bildirimi Formu) çıktısını alın, faks ile veya elektronik olarak yayıncıya gönderin.

TELİF HAKLARI VE ÇIKAR ÇATIŞMASI BİLDİRİMİ

Yazarlar makalede bahsedilen materyal ile ilgili herhangi bir finansal kuruluş ile herhangi bir çıkar çatışması olmadığını belirtmelidir. Kabul edilen makaleler için, tüm yazarlar tarafından imzalanmış telif hakkı formu gönderilmelidir. Lütfen makale ile ilgili detayları doldurduğunuz formun (Telif Hakkı Devir Formu ve Çıkar Çatışması) çıktısını alın ve formu imzaladıktan sonra faks veya elektronik olarak yayıncıya gönderin.

YAYIN ÜCRETİ

EPİLEPSİ erişime açık bir dergidir. Online olarak derginin web sayfasından yazılara ücretsiz olarak ulaşılmaktadır. Dergiye gönderilen yazılar için yazarlardan herhangi bir makale çalışma ücreti talep edilmez.

Instructions to Authors

EPILEPSI

EPILEPSI is an official publication of the Turkish Epilepsy Society. It is a peer-reviewed periodical that considers for publication clinical and experimental studies, case reports, technical contributions, and letters to the editor. Published four times a year (March, June, September, and December). Free full-text articles in Turkish and English are available at www.turkepilepsi.org.tr/jvi.aspx?plng=eng.

SUBMITTING MANUSCRIPTS

EPİLEPSİ accepts online manuscript submission. Users should visit journal's web site and create an account before submitting their manuscripts.

REQUIRED FILETYPES AND MINIMUM SUBMISSION REQUIREMENTS

Before submission via electronic submission system, a number of separate MS Word (.doc) and Adobe (.pdf) files should be prepared with the following formatting properties. No submissions will be accepted without a Cover Letter and a Title Page.

1. *Cover Letter:* A cover letter file should be included in all types of manuscript submissions. On the cover letter, the author(s) should present the title, manuscript type and manuscript category of the submission, and whether the submitted work had previously been presented in a scientific meeting. The cover letter should contain a statement that the manuscript will not be published or evaluated for publication elsewhere while under consideration by EPILEPSI Journal. In addition, the full name of the corresponding author and his/her contact information including the address, phone number and e-mail address should be provided at the bottom of the cover letter. The cover letter should be signed by corresponding author, scanned and submitted in .jpg or .pdf format with other manuscript files. The order of a cover letter should be as follows:

a. Title, manuscript type.
b. Statement that the manuscript will not be published or evaluated for publication elsewhere while under consideration.
c. Corresponding author(s) full name, contact information including address, phone, and e-mail address.
d. Signature of the corresponding author.

2. *Title Page:* A title page file should be included in all types of manuscript submissions. Please prepare your title page as a separate electronic file, including the following elements:

a. Title of the manuscript
b. Author(s) list, please list their full names and up to 2 academic degrees per author; do not include honorary affiliations, such as fellow status in an organization.
c. Affiliation(s) of each author, including department or division, institution, city, country.
d. Corresponding author(s) full name, contact information including address, phone, and e-mail address.
e. Funding or other financial support should be acknowledged.
f. Conflict of interest statement: A conflict of interest statement should be provided in bottom of the title page. Please list of all potential conflicts of interest for each author, in accordance with ICMJE recommendations. In case of no conflicts of interests, please provide a statement such as: "Conflicts of Interest: None declared".

3. *Abstracts:* On the abstracts page, the author(s) should present abstract and keywords (at least three) in this order. Turkish and English keywords should be chosen from Medical Subject Headings (MeSH) (http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html) and Türkiye Bilimler Terimleri (http://www.bilimterimleri.com).

4. *Main Text:* A main text file should be included in all types of manuscript submissions. This file should include title, abstracts page, main text of your manuscript, and the references section combined into a single electronic file. Tables can be included in this file as separate pages after References section, or may be uploaded separately as you prefer. Structure of the main text differs between manuscripts types.

a. This combined file with the sections of abstracts, keywords, main text, references with/without tables should be a blinded version of the original manuscript. The names of the authors', and any identifying information including the academic titles, institutions and addresses must be omitted. Apart from the stage of the manuscript evaluation process, manuscripts submitted with any information pertaining to the author(s) will be rejected as soon as it is noticed.

5. *Tables:* Tables summarizing the data should be clearly formatted without using any templates. Data presented in the tables should not be included in its entirety in the text.

a. Tables must be numbered consecutively.
b. Each table must be referred to in the text.
c. Number and title of each table should be written at the top of each page before the table.
d. Tables can be included in main text file as separate pages after references section, or may be uploaded separately as you prefer. If you prefer a separate file, tables should be uploaded in MS Word (.doc) format and the electronic file should be named accordingly (Tables_xxx_vx.doc). Tables should not be uploaded as pdf, jpeg or else.
e. Arrange tables so that the primary comparisons of interest are horizontal, left-to-right (the standard reading order). Provide the N for each column or row and marginal totals where appropriate.

6. *Figures:* If the manuscript includes figures then each figure should be uploaded as a separate file in all types of manuscript submissions. The information contained in the figure/image should not be repeated in its entirety, however reference to the figure/image must be referred in the text.

a. Technical requirements

i. Figure legends should appear on a separate page after the references section.
ii. During submission, all figures must be uploaded in a separate file from the text file and should be named accordingly (Figure1_xxx; Figure2_xxx).
iii. No legends or titles should be included in the figures.
iv. Pictures should be saved in JPEG, EPS or TIFF format.
v. Please submit photographs and figures with a resolution of at least 300 dots per inch. Figures are easiest for us to process if submitted in TIFF or EPS format.

b. Content requirements

i. We prefer graphics that show the distribution of data (eg, scatterplots, 1-way plots, box plots) to those showing summaries of data (eg, pie charts, bar graphs of means). Pie charts generally should not be used for research results.
ii. If the data collected are paired (eg, pre and post, or 2 different measures on the same subject), then choose a graphical format that conveys the inherent pairing of the data.
iii. Avoid background gridlines and other formatting that do not convey information (eg, superfluous use of 3-dimensional formatting, background shadings). Graphs should not be 3-D unless the data are.
iv. Omit internal horizontal and vertical rules.
v. If measurements are discrete, display as discrete points rather than a continuous line.
vi. 95% CIs should be provided whenever appropriate (rather than SE)

vii. For graphs, axes should begin at zero; if they do not, a break should be shown in the axis.

viii. Odds ratios should be displayed on a logarithmic scale.

ix. Survival curves should include number at risk below x axis

c. Ethical requirements

i. The owner and/or subject of the photograph must sign the patient consent form.

ii. Figures should not be reproduced from other sources without permission

7. Statements, permissions, and signatures:

a. Conflict of Interest Form: A conflict of interest exists when professional judgment concerning a primary interest (such as patients' welfare or validity of research) may be influenced by a secondary interest (such as financial gain). Financial relationships are easily identifiable, but conflicts can also occur because of personal relationships or rivalries, academic competition, or intellectual beliefs. A conflict can be actual or potential, and full disclosure to The Editor is the safest course. Failure to disclose conflicts might lead to publication of an Erratum or even to retraction. All submissions to EPİLEPSİ must include disclosure of all relationships that could be viewed as presenting a potential or actual conflict of interest. All authors are required to provide a conflict of interest statement and should complete a standard form.

b. Patient Consent Form: Publication of any personal information about an identifiable living patient requires the explicit consent of the patient or guardian. We expect authors to use a standard patient consent form.

c. Copyright Transfer Form: All authors are required to provide a copyright transfer from with complete a standard form.

MANUSCRIPT FORMATTING

Manuscript format must be in accordance with the ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2019). Papers that do not comply with the format of the Journal will be returned to the author for correction without further review. Therefore, to avoid loss of time and work, authors must carefully review the submission rules.

Manuscript structure should be complient with the guidelines of WAME.

General Format

1. General Style:

o The manuscript should be typed in a Microsoft Word™ file, single-column format, Every effort should be made to avoid medical jargon.

2. For the Blind Initial Review: The names of the authors', and any identifying information including the academic titles, institutions and addresses must be omitted. Manuscripts submitted with any information pertaining to the author(s) will be rejected.

3. Drugs: Generic names for drugs should be used. Doses and routes for the drugs should be stated. When a drug, product, hardware, or software mentioned within the main text product information, including the name of the product, producer of the product, city of the company and the country of the company should be provided in parenthesis in the following format: "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)"

4. Abbreviations: We discourage the use of any but the most necessary of abbreviations. They may be a convenience for an author but are generally an impediment to easy comprehension for the reader. All abbreviations in the text must be defined the first time they are used (both in the abstract and the main text), and the abbreviations should be displayed in parentheses after the definition. Authors should avoid abbreviations in the title and abstract and limit their use in the main text. (http://www.epilepsijournal.com/?p=Instruction_to_Authors)

5. Decimal points or commas: Decimal numbers should be separated from the integers with points. Commas should not be used in decimals throughout the manuscript.

6. References: References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text (6 authors then "et al"). Avoid referencing abstracts, or citing a "personal communication" unless it provides essential information not available from a public source. Examples of Referencing are as follows:

o Article: Gülgönen S, Demirbilek V, Korkmaz B, Dervent A, Townes BD. Neuropsychological functions in idiopathic occipital lobe epilepsy. Epilepsia 2000;41(4):405-11.

o Book: Bart ML. Current practice of epilepsy. 1st ed. St. Luis, MO: Mosby; 1991.

o Book Chapter: Henriksen O. Classification of seizures and epilepsies. In: Wallace S, editor. Epilepsy in children. 1st ed. London: Chapman & Hall Madical; 1996. p. 143-52.

o Courses and Lectures (unpublished): Bebek N, Velioğlu S, Kutlu G, Yeni SN. The sensitivity of spike activity on EEG. Course lecture presented at: National Epilepsy Congress, June 7, 2010, İstanbul.

o Internet: Kutlu G. Juvenile myoclonic epilepsy and management. Turkish League against Epilepsy. Web site. Available at: http://www.epilepsy.org accessed August 26,1999.

o Personal Communication: Use of personal communications should be avoided. If necessary, the person's name, academic title, and the month and year of the communication should be included in the reference. A letter of permission from the person referred to should accompany the manuscript.

o Please check Resources for Authors page for more information.

MANUSCRIPT TYPES AND SPECIFIC FORMATTING GUIDELINES

Identification of article type is the first step of manuscript submission because article type dictates the guidelines that should be used, including formatting and word limits of the manuscript. The main categories are outlined below:

Research Article: Original studies of basic or clinical investigations in epilepsy. These articles can include randomized controlled trials, observational (cohort, case-control or cross-sectional) studies, destructive studies, diagnostic accuracy studies, systematic reviews and meta-analyses, nonrandomized behavioral and public health intervention trials, experimental animal trials, or any other clinical or experimental studies. Submission of research articles should include below mentioned pages, sections and files as defined above in required filetypes section:

1. Abstracts Page: Both English and Turkish (if relevant) abstracts are required. Abstracts should not exceed 250 words and should be structured with the following subheadings: Objectives, Material and Methods (with design), Results, and Conclusion (case control study, cross sectional study, cohort study, randomized controlled trial, diagnostic accuracy study, meta-analysis and systemic review, animal experimentation, non-randomized study in behavioral sciences and public health, etc.). In your results emphasize the magnitude of findings over test statistics, ideally including the size of effect and its confidence intervals for the principal outcomes.

2. Main Text: The main text should be structured with the following subheadings: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Acknowledgments, References, Tables, and Figure Legends.

a. Introduction: A three-paragraph structure should be used. Background information on study subject (1st paragraph), context and the implications of the study (2nd paragraph) and the hypotheses and the goals of the study (3rd paragraph). Background: Describe the circumstances or historical context that set the stage and led you to investigate the issue. Context: Describe why your investigation is consequential. What are its potential implications? How does it relate to issues raised in the first paragraph? Why is this specific investigation the next logical step? Goals of the study: Clearly state the specific research objective or hypothesis and your primary outcome measure.

b. Material and Methods: The method section, is one of the most important sections in original research articles, and should contain sufficient detail. The investigation method, study sample, analyses performed, commercial statistical programs used, details of

measurement and evaluation (e.g.: make and model of biochemical test devices and kits) should all be clearly stated. The names of local ethics committee or other approving bodies should be provided in Methods section for prospective studies. The Methods section should be organized with logical and sequential subheadings.

c. *Results:* The demographic properties of the study population, the main and secondary results of the hypothesis testing must be provided. Commenting on the results and discussing the literature findings should be avoided in this section. Present as much data as possible at the level of the unit of analysis, graphically if possible. Emphasize the magnitude of findings over test statistics, ideally using size of effect and associated confidence intervals for each outcome.

d. *Discussion:* The main and secondary results of the study should briefly presented and compared with similar findings in the literature. Providing intensive background information should be avoided in this section. Consider only those published articles directly relevant to interpreting your results and placing them in context. Do not stress statistical significance over clinical importance. Avoid extrapolation to populations or conditions that you have not explicitly studied in your investigation. Avoid claims about cost or economic benefit unless a formal cost-effectiveness analysis was presented in the Methods and Results sections. Do not suggest "more research is needed" without stating what the specific next step is. Optionally, you may include a paragraph "In retrospect, . . ." to candidly discuss what you would do differently if given the opportunity to repeat the study, so others can learn from your experience.

e. *Limitations:* The limitations of the study should be mentioned in a separate paragraph subtitled as the "Limitations" in the end of the discussion. Explicitly discuss the limitations of your study, including threats to the internal and external validity of your results. When possible, examine the magnitude and direction of each bias and how it might affect the interpretation of results.

f. *Conclusion:* A clear conclusion should be made in the light of the results of the study. The potential effects of the results of the study on the current clinical applications should be stated in a single sentence. Inferences that are not supported by the study results should be avoided.

g. *Acknowledgments:*

h. *References:* References section should be in a separate page.

i. *Figure Legends:* Figure legends should be included in the main text in a separate page and this page should be the at the end of the main text file.

j. *Tables:* At the end of the main text file as separate pages or as a separate file.

k. *Figures:* Should not be included in the main text file and should be uploaded as separate files as with the properties describes above in required filetypes section:

l. *Ethics or Review Board Approval:* If your manuscript involves original research, you will be asked to verify approval or exemption by an institutional review or ethics board. EPİLEPSİ Journal will be unable to further consider manuscripts without approval or formal exemption. (The only exceptions are for analyses of third party anonymized databases which already have pre-existing IRB approval or exemption.)

Case Reports: Brief descriptions of clinical cases or the complications that are seldom encountered in neurology/epilepsy practice and have an educational value. Consideration will be given to articles presenting clinical conditions, clinical manifestations or complications previously undocumented in the existing literature and unreported side of adverse effects of the known treatment regimens or scientific findings that may trigger further research on the topic. Abstracts of case reports should mainly include information about the case, should not exceed 150 words, must be on a separate page and should be unstructured. The main text of Case Series should be structured with the following subheadings: Introduction, Case Presentations, Discussion and References.

Brief Report: Original reports of preliminary data and findings or studies with small numbers demonstrating the need for further investigation. Abstracts should not exceed 250 words and structured as research articles. Limitations include: maximum 6 authors, 4000 words (including references, tables, and figure legends), 15 references, 4 tables and/or figures. Besides these constraints, all the formatting, approval, ethics and writing guidelines of research articles also applies to brief reports.

Review Article: The editors may invite authors to comment on specific topics related to the study of epilepsy. Other authors should contact the editor prior to submission of review articles. Maximum 2 authors, 4000 words (including references, tables, and figure legends). There is no limit to the number of references.

Letter to the Editor: Opinions, comments and suggestions made concerning articles published in EPİLEPSİ Journal or other journals. Letters should contain a maximum of 1,000 words and 5 references are allowed for these single author submissions. No abstract is required.

AUTHOR CONTRIBUTION & STATEMENT OF HUMAN AND ANIMAL RIGHTS

Scientific contribution and responsibilities, any financial or other conflict of interest should be mentioned. Corresponding author should include the names of the authors who contributed to the preparation of the study and the manuscript and send to publisher after signing the form. When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000 and 2008. When reporting experiments on animals, authors should be asked to indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed. Please print out the form (Author Contribution & Statement of Human and Animal Rights Form) fill in the details about the article and sent to publisher by fax or electronic submitting system after signing the form.

STATEMENT OF INFORMED CONSENT

Patients have a right to privacy that should not be infringed without informed consent. Identifying information, including patients' names, initials, or hospital numbers, should not be published in written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) gives written informed consent for publication. Informed consent for this purpose requires that a patient who is identifiable be shown the manuscript to be published. Authors should identify Individuals who provide writing assistance and disclose the funding source for this assistance. Identifying details should be omitted if they are not essential. Please print out the form (Statement of Informed Consent Form), fill in the details about the article, ask the patient or next of kin to sign the form, and sent to publisher by fax or electronic submitting system after signing the form.

COPYRIGHT & STATEMENT OF CONFLICT OF INTEREST

Authors should also state that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript. Transfer of copyright form which is signed by all authors must be sent for accepted manuscripts. Please print out the form (Conflict of Interest & Transfer of copyright form), fill in the details about the article and sent to publisher by fax or electronic submitting system after signing the form.

PUBLISHING FEE

EPİLEPSİ is an open access journal. Manuscripts can be reached from the web page of journal without any fees. No additional fee or article processing charges (APC) is required from the authors for accepted manuscripts.

Epilepsi 2021;27(1):1-7 DOI: 10.14744/epilepsi.2020.54366

REVIEW

Writing and Reporting of Scalp Electroencephalography

Onur YILDIZ,[1] Başak YILMAZ ÖZ,[2] Seher Naz YENİ[2]

[1]Department of Neurology, Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Samsun, Turkey
[2]Department of Neurology, İstanbul University-Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Summary

Electroencephalography (EEG) is the gold standard for analyzing electrophysiological processes involved in epilepsy, as well as in several other dysfunctions of the central nervous system. Firstly, to properly interpret the EEG record, one must clearly have in mind the elements of a normal EEG. Secondly, to assist in producing useful information for clinical and research purposes, it is recommended to use standardized terminologies and to follow an orderly EEG reporting approach. The EEG report gives a clinical interpretation in light of the diagnosis and must meet the expectations of the clinician. The EEG terminology should be understandable to other physicians who are not specialized in EEG. The review aims to provide a standardized format for reporting the results of adult routine scalp EEG.

Keywords: Electroencephalography; reporting; scalp.

Cite this article as: Yıldız O, Yılmaz Öz B, Yeni SN. Saçlı Deri Writing and Reporting of Scalp Electroencephalography. Epilepsi 2021;27:1-7.

Giriş

Elektroensefalografi (EEG) raporu, değerlendirilen EEG trasesinin en öz ve anlaşılır biçimde, tetkiki isteyen kişiye yansıtılmasıdır. Klinik ve araştırma amaçlı yararlı bilgiler üretmeye yardımcı olması için, raporlamada standart terminoloji ve düzenli bir yaklaşım izlenmesi önerilir. Tetkiki isteyen hekim EEG'nin teknik yönleri ve terminoloji konusunda uzman olmayabilir ve bu nedenle rapor klinik sorulara net cevaplar vermeli ve kolayca anlaşılabilmelidir. Özetle bir EEG raporunun amacı; başka bir klinisyenin EEG traselerine bakmaksızın, yazılı rapordaki kaydın normalliği veya anormalliği, anormal ise derecesi ile ilgili bir sonuca varmasını mümkün kılan eksiksiz ve objektif bir rapor üretilmesidir.[1]

Bu derlemenin amacı, yetişkin rutin saçlı deri EEG sonuçlarını raporlamak için standart bir format sağlamaktır ve Amerikan Klinik Nörofizyoloji Derneği'nin EEG raporlama kılavuzu (Tatum, 2016)[2] temel alınarak hazırlanmıştır. Rutin saçlı deri EEG raporlaması için standart format beş bölümden oluşmalıdır: geçmiş, teknik tanımlama, EEG tanımlanması, izlenim, klinik korelasyon.

Geçmiş– İlk bölüm, hastanın kişisel bilgileri ve sevk nedenini içermekle birlikte rutin saçlı deri EEG'nin yorumlanmasına yardımcı olan klinik bilgileri de içerir. Kişisel bilgiler kısmı en azından hasta adı ve soyadı, cinsiyeti, hastane kayıt ve/veya kimlik numarası, doğum tarihi ve kayıt esnasındaki yaşını içermelidir. Ardından hasta ilgili kısa tıbbi öykü, son nöbet tarihi, düzenli kullandığı antiepileptik ve psikotrop ilaçlar, nörogörüntüleme sonuçları ve eğer varsa kraniyal ameliyat bilgisi rapora eklenmelidir.[2] Bölümün eksiksiz doldurulabilmesi için EEG isteğinde bulunan hekimin hastanın durumu ile ilgili bilgileri detaylı bir şekilde istek kağıdına yazması gerekmektedir. EEG okuyucusu yorumunu bu klinik bilgiler doğrultusunda yapmaya çalışacaktır. EEG istek sebebi ayrıca yazılmalıdır ve Tablo 1'deki endikasyonlardan biri seçilebilir.[3]

Teknik tanımlama– EEG raporunun bu bölümü hastanın EEG kaydı başlanılmadan önceki hazırlık döneminde yapılanları içermelidir. İlk olarak EEG çekiminin kayıt tipi ve eş zamanlı video çekiminin olup olmadığının belirtilmesi ile başlanılmalıdır. Kayıt tipi örnekleri "rutin EEG, uyku EEG, kısa süreli video-EEG, uzun süreli video-EEG, yoğun bakım kayıt izlemi vb." şeklindedir.[3] Elektrotların yerleşimi tanımlanırken standart uluslararası 10-20 (veya 10-10) sistemi veya diğer kayıt sistemleri, eğer mevcut ise ek elektrotlar (örn.


Dr. Onur YILDIZ

Corresponding author
Onur YILDIZ, M.D.
e-mail dronuryildiz@hotmail.com

Received 16.01.2020
Accepted 11.03.2020
Online date 25.01.2021

Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

© 2021 Turkish Epilepsy Society

Saçlı Deri Elektroensefalografisi Yazımı ve Raporlanması

Özet

Elektroensefalografi epilepside yer alan elektrofizyolojik süreçlerin yanı sıra santral sinir sisteminin diğer bazı işlev bozukluklarının analizi için altın standarttır. Öncelikle, kaydı doğru bir şekilde yorumlayabilmek için normal elektroensefalografi unsurlarını açıkça akılda tutmak gerekir. Klinik ve araştırma amaçlı yararlı bilgiler üretmeye yardımcı olması için, raporlamada standart terminoloji ve düzenli bir yaklaşım izlenmesi önerilir. Elektroensefalografi raporu, yönlendiren hekim tarafından yöneltilen sorular ışığında klinik bir yorum verir ve klinisyenin beklentilerini karşılamalıdır. Elektroensefalografinin terminolojisi, elektroensefalografide uzman olmayan diğer doktorlar tarafından anlaşılabilir olmalıdır. Bu derlemenin amacı, yetişkin rutin saçlı deri elektroensefalografi sonuçlarını raporlamak için standart bir format sağlamaktır.

Anahtar sözcükler: Elektroensefalografi; raporlama; saçlı deri.

T1/T2, sfenoidal veya subtemporal elektrotlar) ve kraniyum defektleri nedeniyle olan modifikasyonlar belirtilmelidir. Teknik açıklama örneği şu şekilde verilebilir: "Bu çekim eş zamanlı video çekimi içeren 21 kanallı dijital EEG kaydı ve tek kanallı elektrokardiyogramı içerir. Elektrotlar, 10-20 (veya 10-10) Uluslararası Sistemine göre yerleştirilmiştir."[2] Çalışmanın süresi yazılmalı ve eğer çekim süresi kısalmış veya uzamış ise sebebi belirtilmelidir.[4]

Hastanın çekim öncesindeki bilinç durumu, uyanıklığı ve kooperasyonu (uyanık, iyi koopere, kısmi koopere, koopere değil, uykulu, uykuda, yanıtsız, koma) not edilmelidir.[3] Bu bilgi EEG'nin yorumlanmasına ve elektroklinik korelasyonun oluşturulmasına yardımcı olur. EEG kaydı sırasında veya öncesinde premedikasyon yapılmış ise ilacı ve dozu içerecek şekilde rapora eklenmelidir (örn. "kayıttan önce diazepam 5 mg verildi").[2] Açlık ve uyku deprivasyonu gibi fizyolojik faktörlerin varlığı mutlaka raporda belirtilmelidir. Uyku EEG çekimi esnasında uykunun spontan veya medikasyon ile ortaya çıkıp çıkmadığı raporda belirtilmelidir.[5]

Elektroensefalografi tanımlanması– Bu bölüm, mümkün olduğunca objektif bir şekilde, arka plandaki elektroserebral aktivitenin bir tanımını ve kayıtta izlenen anormal dalga formlarının tüm temel özelliklerini içermelidir. Amaç, EEG raporunu okuyan başka bir elektroenselografın "normal" veya "anormal" bir sonuca varmak için arka plan etkinliğinin ve EEG'nin en belirgin özelliklerinin eksiksiz, nesnel ve düzenli bir tanımını sağlamaktır. Bir anormallik tespit edildiğinde, anormallik derecesi belirtilmeli, normal değişkenler de tanımlanmalıdır.[2] Kayıt süresince mevcut dalga formlarını açıklamak için teknik terminoloji ve metrikler kullanılmalıdır.[6]

Rutin saçlı deri EEG, posterior dominant ritim veya baskın zemin aktivitesinin tam bir açıklaması ile başlamalıdır. Arka plan aktivitesinin frekansı, amplitüdü, lokalizasyonu, sürekliliği, reaktivitesi, ritmisitesi ve simetrisi yazılmalıdır. Posterior dominant ritmin tanımlaması, hastanın en uyanık olduğu durumda frekans (Hz veya c/s) ve amplitüd (μV) birimleri ile belirtilmelidir.[2] Amplitüd için "düşük (<20 μV)", "orta (20-70 μV)" veya "yüksek (>70 μV)" voltajlı gibi terimler kullanılabilir, ancak sayısal olarak ölçülmelidir.[3] Her dalganın frekansı ve amplitüdü kayıt sırasında değişkenlik gösterdiği için tek bir frekans veya amplitüd değeri yerine daha geniş aralıklı olarak yazmak daha doğrudur (örn. 9-10 Hz, 60-70 μV).[5] Zemin aktivitesinin tanımlanmasında, göz açma-kapama ya da istemli ekstremite hareketine olan cevap yer almalıdır. Bu durumu açıklarken, yanıtın simetrik mi yoksa asimetrik mi olduğu, tam veya inkomplet baskılanma mı veya etkilerin sürdürülüp sürdürülmediği sorularına cevap vermelidir.[4] Eğer kayıt hemisferler arası asimetri gösteriyor ise her bir hemisferin özellikleri ayrı ayrı tanımlanmalıdır. Özellikle ensefalopati veya koma olgularında EEG reaktivitesini değerlendirmek için, hangi ek stimülasyon yöntemlerinin (dokunma, ses, el ile göz açma, burun gıdıklaması, sternal basınç uygulama) gerçekleştirildiği ve buna olan yanıtı belirtmek

Tablo 1. Elektroensefalografi endikasyonları

Epilepsi ilişkili endikasyonlar	Diğer tanısal endikasyonlar
• Klinik epilepsi veya nöbet şüphesi	• Bilinç durumunda değişiklik
• Epilepsi tanısı konulmuş bir hastanın sınıflandırılması	• Ensefalit
• Nöbet paterninde değişiklikler	• Demans
• Nonkonvülzif status epileptikus şüphesi	• Serebrovasküler hastalık
• Status epileptikusun izlenmesi	• Beyin ölümü
• Antiepileptik tedavi kesim planı	• Psikojenik nonepileptik nöbetler
• Cerrahi değerlendirme	

önemlidir.[4] Bazı normal kayıtlarda dahi net bir şekilde tanımlanmış bir dominant ritim bulunmayabilir ve böyle bir durum raporda belirtilmelidir. Nondominant aktivitelerin tanımlanmasında dominant aktivitelerin tanımlanmasındakine benzer özellikler kullanılır.[1] Voltaj atenüasyonu veya augmentasyonu, bursit süpresyon paterni veya elektroserebral inaktivite gibi görülen özel arka plan aktiviteleri, normal zemin aktivitesini tarif etmek için kullanılan aynı terminoloji kullanılarak detaylandırılmalıdır.[2]

Zemin aktivitesinin tanımlanmasının ardından belirgin anormal özellikler not edilmelidir. Paroksismal anormallikler çoğu zaman öznel bir şekilde ifade edilir ve bireysel raporlama tasarımlarına göredir. Bildirilen bir anormalliğin anlık görüntülerinin EEG raporuna dahil edilmesi önerilir ve böylece anormallik olarak neyin tanımlandığının anlaşılmasını kolaylaştırır. İnteriktal epileptiform deşarjlar mevcutsa lokalizasyonu, morfolojisi (örn. diken, keskin, çoklu diken ± yavaş dalga), paterni (örn. tekli, sürekli, rastgele, ritmik, periyodik) ve görülme sıklığı (örn. nadir, aralıklı, ara sıra, sık, sürekli) raporda belirtilmelidir.[2] Tanımda ayrıca olayın Hz cinsinden frekansı, amplitüdü ve görülme süresi de eklenmelidir. Bir fokal anormallikten bahsederken, lokalizasyonu (örn. anterior temporal) veya daha net olarak bir elektrot yerleşimi (örn. T3) tanımlanmalıdır.[4] Anormallik epizodik olduğunda, her epizot arasında periyodisitenin varlığına veya yokluğuna dikkat edilmeli, epizotlar arası süre belirtilmelidir.[1] Bilateral izlenen epileptiform olaylar tanımlanırken amplitüd simetrisi (örn. >%50), senkroni (örn. primer bilateral senkroni veya sekonder bilateral senkroni) ve olayın zamansal paterni (örn. bursitler şeklinde, uzun süreli devam eden ya da sporadik) dahil edilmelidir.[2] Yavaş dalgalar görüldüğünde dalganın şekli, frekansı, amplitüdü, lokalizasyonu, ritmi, simetrisi, sürekli ya da aralıklı olup olmadığı, uykuda veya uyanıklıkta görülüp görülmemesi ve hastanın yaşı için normal ya da anormallik derecesi not edilmelidir.[5] Tüm patolojik aktivitelerin görülme sıklığı tanımlanır iken "nadir (<1 saat), aralıklı (1/5 dakika-1 saat), ara sıra (1 dakika-1/5 dakika), sık (1/10 saniye-1 dakika), çok sık-sürekli (>1/10 saniye)" ifadeleri kullanılabilir.[3]

Video kaydı, rutin saçlı deri EEG gerçekleştirmek için kullanılan çoğu sistemin rutin bir parçasıdır. Rapora video açıklamalarının dahil edilmesi, elektroklinik nöbetler ve artefaktların değerlendirmesi amacıyla önemlidir. Bir elektroklinik nöbet varlığında o esnada izlenen görüntüler tanımlanmalı ve raporun klinik izlenim kısmına eklenmelidir. Klinik olayın tanımı, süresi, hastanın yanıt ve farkındalık düzeyi Uluslararası Epilepsi Nöbet Sınıflandırma Sisteminin kullandığı terminoloji doğrultusunda yazılmalıdır.[2] Epileptik nöbet tipleri mevcut "The International League Against Epilepsy (ILAE)" nöbet sınıflaması (Fisher ve ark., 2017),[7] semiyoloji ise ILAE iktal semiyoloji için tanımlayıcı terminoloji sözlüğüne (Blume ve ark., 2001)[8] göre tanımlanmalıdır.[3]

EEG kaydı sırasında ulaşılan tüm uyku aşamaları ve mimarisi normal olduğu koşullarda dahi rapora eklenmelidir. Verteks keskini ve iğcikler gibi normal uyku elemanlarında asimetri veya azalma gibi anormal paternlere dikkat edilmelidir. Uykuda görülen paroksismal veya epileptiform anormallikler açık bir şekilde yazılmalıdır. Uykuda görülen ancak klinik önemi tam olarak bilinmeyen 14&6 Hz dikenler, 6 Hz diken ve yavaş dalgalar, küçük keskin diken ve midtemporal teta gibi epileptiform olmayan aktiviteler ise tercihen yazılabilir. [5]

Hiperventilasyon ve aralıklı fotik stimülasyon, rutin saçlı deri EEG sırasında anormallikleri tetiklemek için kullanılan rutin aktivasyon yöntemleridir. Normal ve anormal cevaplar dahil olmak üzere, hiperventilasyonun ve fotik stimülasyonun etkileri tanımlanmalıdır. Hiperventilasyon veya fotik stimülasyon yapılamaz ise nedeni belirtilmelidir. Aktivasyon prosedürleri sırasında veya sonrasında rutin saçlı deri EEG'de yavaşlama veya herhangi bir epileptiform bozukluk ile karşılaşılırsa anormalliklerin aktivasyon yöntemi ile olan ilişkisi tanımlanmalıdır. Hiperventilasyon esnasında özellikle genç hastalarda görülen, jeneralize yavaşlama gibi normal fizyolojik yanıtlar iyi değerlendirilmeli ve patolojik olarak yorumlanmamalıdır.[5] Fotik stimülasyon sırasında eğer bir anormallik ortaya çıktı ise hangi frekansta ortaya çıktığı ve göz açma-kapama ile olan ilişkisi raporda belirtilmelidir.

Elektroensefalograf, klinik önemi göz önüne alındığında fizyolojik paternleri ve anlamı belirsiz paternleri rapora eklemelidir. Elektrokardiyografide (EKG) özellikle önemli bir anormallik varsa belirtilmeli ama iskemi gibi yorumlayıcı ifadelerden kaçınılmalıdır.[4] Ayrıca tüm iktal nöbetlerde EKG şeridi gözden geçirilmeli ve anormallikler bildirilmelidir.[9] Artefaktlar hemen hemen her rutin saçlı deri EEG'de mevcuttur. Serebral aktiviteyi taklit ettikleri zaman, sıra dışı veya aşırı olduklarında (trase ve elektrotların >%50'si), kaydın yorumlanmasını engellediklerinden dolayı raporlanmalıdırlar.[2]

İzlenim– İzlenim (veya yorumlama), EEG bulgularının kısa bir özeti ve sentezidir. Öncelikle yönlendiren klinisyen için yazılmıştır ve bu nedenle mümkün olduğu kadar özlü olmalı ve herhangi bir klinisyen tarafından kolayca anlaşılabilir olmalıdır. Başka bir EEG okuyucusunun kaydı kavrayabileceği ve daha sonraki bir tarihte raporu inceleyebileceği şekilde yazılmalıdır. Çoğu klinisyen, bir önceki bölümde anlatılan tanımlamaları okumaktan kaçınır, dolayısıyla izlenim bölümü anlaşılır ve kısa cümlelerle oluşturulmalıdır. Bu bölüm çok uzunsa ve klinik tablo ile alakalı görünmüyorsa, klinisyen ilgisini kay-

bedecek ve kayıt raporu daha az kullanışlı hale gelecektir.[1] İlk olarak kaydın "normal" mi yoksa "anormal" mi olduğuna dair net bir ifade ile başlanmalıdır. EEG anormal olduğunda, sonuçların basitleştirilerek ve anormalliklerin önem derecesine göre sıralanacak şekilde yazılması arzu edilir. Birkaç tür anormal özellik ile uğraşırken, kayıtta en

Tablo 2. Klinik korelasyon örnekleri*

- "Normal bir interiktal elektroensefalografi, epilepsi tanısını dışlamaz veya desteklemez."
- "Fokal yavaşlama, ipsilateral hemisferin ak maddesini içeren altta yatan bir lezyonu göstermektedir."
- "Zemin aktivitesinin difüz yavaşlaması (derecesi belirtilmeli), toksik-metabolik veya sistemik nedenlere bağlı difüz kortikal disfonksiyon, nörodejeneratif bozukluklar veya kortikal yaralanmalara bağlı görülebilir."
- "Jeneralize diken ve yavaş dalgalar, epilepsi tanısı olan bir hastada jeneralize bir mekanizma anlamına gelir, ancak aynı zamanda klinik nöbetlerden bağımsız olarak kalıtsal bir özelliği de temsil edebilir."
- "Sol anterior temporal diken dalgalar, epilepsi klinik tanısı olan bir hastada fokal hipersenkronizasyonu gösterir ve temporal lob kökenli fokal başlangıçlı nöbetler için yüksek risk taşır."
- "Normotermik kardiyak arrest sonrası bursit süpresyon paterni (anestezik ilaçların yokluğunda), nörolojik sonuçlar açısından kötü bir prognoz göstergesidir."

*Bu tablo "American Clinical Neurophysiology Society Guideline 7: guidelines for EEG reporting"den yararlanarak hazırlanmıştır.

Tablo 3. Elektroensefalografi (EEG) rapor basamakları

GEÇMİŞ	1- Kişisel bilgiler: Adı-soyadı, cinsiyeti, kayıt numarası, doğum tarihi ve kayıt esnasındaki yaşı. 2- Kısa tıbbi geçmiş: Kısa tıbbi öykü, son nöbet tarihi, antiepileptik ve psikotrop ilaçlar, nörogörüntüleme sonuçları ve kraniyal cerrahi bilgisi. 3- İstek sebebi: Tablo 1'de gösterilmiştir.
TEKNİK TANIM	1- EEG kayıt tipi: Rutin EEG, uyku EEG, kısa süreli video-EEG, uzun süreli video-EEG, yoğun bakım kayıt izlemi vb. 2- Kayıt özellikleri: "Bu çekim eş zamanlı video çekimi içeren 18 kanallı dijital EEG kaydı ve tek kanallı elektrokardiyogramı içerir. Elektrotlar, 10-20 Uluslararası Sisteme göre yerleştirildi." 3- Kayıt süresi: Çalışmanın süresi yazılmalı ve eğer çekim süresi kısalmış veya uzamış ise sebebi belirtilmeli. 4- Bilinç durumu ve uyanıklık: Uyanık, iyi koopere, kısmi koopere, koopere değil, uykulu, uykuda, yanıtsız, koma. 5- Fizyolojik durumu: Açlık, uyku deprivasyonu. 6- Premedikasyon: Çekim öncesi veya esnasında uygulanan ilaç dozu ile birlikte belirtilmeli.
EEG TANIMI	1- Zemin aktivitesi ve reaktivitesi: Frekansı, amplitüdü, lokalizasyonu, sürekliliği, reaktivitesi, ritmisitesi ve simetrisi yazılmalı. 2- İnteriktal bulgular: - Lokalizasyonu, morfolojisi (diken, keskin, çoklu diken ± yavaş dalga), paterni (tekli, sürekli, rastgele, ritmik, periyodik) ve görülme sıklığı (nadir, aralıklı, ara sıra, sık, sürekli), - Jeneralize aktivitelerde primer bilateral senkroni veya sekonder bilateral senkroni terimleri kullanılabilir. 3- İktal patern: EEG ve video görüntüleri tanımlanmalı. 4- Uykunun yeterliliği:Verteks keskini ve iğciklerde asimetri/azalma ve paroksismal veya epileptiform anormalliklerdeki artış değerlendirilmeli. 5- Hiperventilasyon ve IFS: Normal/anormal yanıt, yapılamaz ise sebebi belirtilmeli. 6- Fizyolojik paternler veya anlamı belirsiz paternler: 7- Artefakt: Trase ve elektrotların >%50'si etkilenmiş ise raporlanmalı.
İZLENİM	"Bu EEG normaldir/anormaldir." şeklinde net bir ifade ile başlanılmalı. Anormal ise en belirgin patolojiler önem sırasına göre sıralanmalı.
KLİNİK KORELASYON	1- Normal: 2- Anormal: Tablo 2'de gösterilmiştir.

belirgin olan iki veya üç ana özellikle sınırlı kalınmalıdır. İzlenimdeki tüm anormallikler tekrar sıralanırsa, daha önemli olanların vurgusu kaybedilir. Örneğin; (1) sol fokal temporal elektrografik nöbet, (2) sol anterior temporal diken ve yavaş dalga, (3) sol temporal delta yavaşlaması ve (4) zemin aktivitesinde hafif derecede yavaşlama, şeklinde bir izlenim kısmı oluşturulabilir. Eğer önceki EEG'ler mevcutsa, önceki izlenimlere göre karşılaştırma yapılabilir.[1,2,4]

Klinik korelasyon– Klinik korelasyon, EEG'nin nihai çevirisidir ve bu bölümde EEG okuyucusu bulgularının klinik tabloya uyup uymadığını tartışmalıdır. EEG'ye başvuru nedenine ve hasta yönetimine yardımcı olmak için tüm veriler birleştirilmelidir. Tercihen, "diken yavaş dalgalar" gibi daha evrensel olarak kullanılan terimler haricinde, birkaç teknik EEG terimini içermelidir ve bir pratisyen hekim veya hemşire gibi yardımcı bir sağlık çalışanı tarafından okunduğunda kolayca anlaşılmalıdır.[2,4] Eğer EEG normal

Tablo 4. Anormal EEG örneği

T.C. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Hasta Adı-Soyadı: B.D
Cinsiyet: E
Yaş: 16

Kayıt tarihi: 04.01.2020
Rapor tarihi: 06.01.2010
H. Protokol No:

Tıbbi geçmiş: 15 gün önce jeneralize tonik klonik nöbet, son 6 aydır özellikle sabahları ortaya çıkan, kollarında ani sıçrama atakları. Beyin manyetik rezonans görüntülemesi normal.

İstek sebebi: Klinik epilepsi şüphesi, jüvenil miyoklonik epilepsi?

TETKİK

Kayıt tipi: Tetkik rutin uyanıklık ve 1 saat uyku amaçlı çekilmiştir.

Kayıt özellikleri: Bu çekim eş zamanlı video çekimi içeren 18 kanallı dijital EEG kaydı ve tek kanallı elektrokardiyogramı içerir. Elektrotlar, 10-20 Uluslararası Sisteme göre yerleştirildi.

Bilinç durumu ve uyanıklık: Uyanık ve iyi koopere

Fizyolojik durumu: Uyku deprive

EEG BULGULARI

Tüm tetkik süresince temel biyoelektriksel aktivitenin pariyeto-oksipital yerleşimli 9-10 Hz frekanslı, orta amplitüdlü alfa dalgalarından kurulu olduğu gözlenmiştir. Tanımlanan aktivitenin göz açmakla bloke olduğu dikkati çekmiştir.

Frontal elektrotlarda belirgin, simetrik, yüksek amplitüdlü, 4-5 Hz frekansta, diken, çoklu diken-yavaş dalga deşarjları sık aralıklarla izlenmiştir.

Çoklu dikenler ile video kaydında eş zamanlı izlenen jeneralize miyoklonik atımlar.

Yüzeyel NREM evreleri izlenmiş, uykunun fazik elemanları yeterli olarak değerlendirilmiştir.

Hiperventilasyon esnasında tanımlanan aktivitelerde artış izlenmiştir.

YORUM

Bu EEG anormaldir.

Anormalliklerin derecesi;

1- Primer bilateral hipersenkroni
2- Çoklu dikenler ile eş zamanlı miyoklonik jerkler

KLİNİK KORELASYON

Klinik ve elektrofizyolojik bulgular jüvenil miyoklonik epilepsi tanısını desteklemektedir.

Dr. Onur YILDIZ **Dr. Başak YILMAZ ÖZ** **Prof. Dr. Seher Naz YENİ**

ise klinisyenin sorusuna net şekilde cevap veren ifadeler kullanılabilir. Örneğin; "fokal veya lateralize anormallik tespit edilmedi", "epileptiform anormallik tespit edilmedi" ve "elektrografik nöbet ya da status epileptikusun kanıtı yok" gibi ifadeler eğer klinik istek açık ise klinik korelasyonda kullanılabilir.[2]

"Serebral disfonksiyon" tabiri raporu okuyan sağlık çalışanına çok güçlü bir ifade gibi gelebilir ve dolayısıyla klinik bağlamda gerçekçi olabilmesi için yeterli klinik bilgi mevcut olduğunda kullanılmalıdır. Örneğin; "kayıt, serebral fonksiyondaki hafif derecedeki bozuklukları gösterir" gibi bir cümle uygun olabilir. EEG raporlarında "ile uyumludur" terimi sıklıkla kullanılır. Açıkçası, pratikte herhangi bir EEG herhangi bir klinik tablo ile uyumlu olabilir. Dolayısıyla bu terim yararlı değildir ve birkaç istisna dışında kullanılmamalıdır. Bu tür EEG anormalliklerinin klinik durumla bağlantılı olarak sıklıkla bulunabileceği, ancak bunun mutlaka göstergesi olmadığı gerçeğinden söz etmek akıllıcadır. Sadece EEG çekimi sırasında eş zamanlı video kayıtlama ile gösterilen ve spesifik klinik ile ilişkili olduğu bilinen elektriksel bir anormallik gösterdiğinde bu ifade kullanılabilir. Böyle bir duruma, bilateral senkron 3 Hz diken dalga deşarjı ile birlikte tipik absans nöbetinin video kaydı esnasında izlenmesi örnek olabilir.

Tanısal klinik izlenim ile EEG bulgularının çelişkili göründüğü durumlarda, EEG raporunda tutarsızlığın bazı olası nedenleri raporda belirtilmelidir. Elektroensefalograf hiçbir koşulda ilaçta veya diğer klinik yaklaşımlarda değişiklik önermemelidir. Klinik korelasyon bir başka EEG önerilerek devam edebilir. Örneğin; "Klinik tablo göz önüne alındığında uyku kaydı faydalı olabilir" veya "Klinik nöbetten kısa bir süre sonra kayıt çekildiğinden, kalıcı veya geçici yavaş dalga odağının belirlenmesinde takip EEG'ler yardımcı olabilir."[1] Bazı yaygın senaryolar hastadan hastaya tutarlı olacaktır. Bireysel raporlama stilleri ve ifadeler değişkenlik gösterse de Tablo 2'de kullanılabilecek klinik korelasyon örnekleri verilmiştir.[2]

Son yıllarda dijital EEG cihazları ile eş zamanlı rapor yazma olanağı sağlayan bilgisayar ara yüz programları sunulmaktadır. 2013 yılında SCORE isimli programın ilk sürümü Avrupa'da yayınlanmış ve Uluslararası Klinik Nörofizyoloji Derneği ve ILAE tarafından onaylanarak önerilere açılmıştır. Elektroensefalograf EEG kaydında gözlediği aktiviteyi ILAE ve Amerikan Klinik Nörofizyoloji Derneği kılavuzlarına göre önceden belirlenmiş terimler listesinden seçim yapabilmekte ve en son aşamada rapor oluşturulmaktadır. Bu sayede serbest metin formatı yerine standart terminolojiyi içeren raporlar oluşturulmakta, ayrıca klinik araştırmalar için de veri tabanı sağlanmasına katkıda bulunulmaktadır. SCORE programı Avrupa Klinik Nörofizyoloji ve Uluslararası Klinik Nörofizyoloji Kongrelerinde tartışılmış, sonrasında ilk olarak Türkçe'nin de olduğu birçok dil çevirisi ile ticari olarak kullanıma sunulmuştur. Standart terminoloji nonkonvülzif status epileptikus kriterleri (Beniczky, 2013)[3] geliştirilmesine de katkıda bulunmuştur.[10] Ayrıca zemin aktivitesi, "intermittant" anormallikleri ve artefaktı otomatik olarak analiz eden ve bunun sonucunda rapor oluşturan yazılım programları da mevcuttur.[11]

Sonuç olarak; EEG raporlanmasında standart terminoloji ve düzenli bir yaklaşım izlenmeli, tüm sağlık çalışanlarının anlayabileceği bir dil kullanılmalı ve özellikle rapor "normal veya anormal" olarak ele alınarak bulguların klinik tabloya nasıl uyup uymadığı tartışılmalıdır.

Tablo 3'te bir EEG raporu için standart bir düzen ana hatlarıyla verilmiştir.[1,2] Tablo 4'te anormal bir EEG rapor örneği verilmiştir.[1,2]

Hakem Değerlendirmesi– Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması– Yoktur.

Yazarlık Katkıları– Konsept: O.Y., B.Y.Ö., S.N.Y.; Dizayn: O.Y., B.Y.Ö., S.N.Y.; Literatür Arama: O.Y., B.Y.Ö.; Yazan: O.Y.

Kaynaklar

1. ACNS. Guideline 7: Guidelines for writing EEG reports. Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society 2006;23(2):118.
2. Tatum WO, Selioutski O, Ochoa JG, Clary HM, Cheek J, Drislane FW, et al. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 7: Guidelines for EEG Reporting. Neurodiagn J 2016;56(4):285–93.
3. Beniczky S, Aurlien H, Brøgger JC, Hirsch LJ, Schomer DL, Trinka E, et al. Standardized computer-based organized reporting of EEG: SCORE - Second version. Clin Neurophysiol 2017;128(11):2334–46.
4. Kaplan PW, Benbadis SR. How to write an EEG report: dos and don'ts. Neurology 2013;80(1 Suppl 1):S43–6.
5. Bora İ, Yeni N. EEG atlası. 2nd ed, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016. p. 475–82.
6. Kane N, Acharya J, Benickzy S, Caboclo L, Finnigan S, Kaplan PW, et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017. Clin Neurophysiol Pract 2017;2:170–85.
7. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia

2017;58(4):522–30.

8. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J., Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia 2001;42(9):1212–8.
9. Marcuse LV, Fields MC, Yoo JJ. Rowan's Primer of EEG E-Book. Elsevier Health Sciences; 2015. p. 175–9.
10. Brogger J, Eichele T, Aanestad E, Olberg H, Hjelland I, Aurlien H. Visual EEG reviewing times with SCORE EEG. Clin Neurophysiol Pract 2018;3:59–64.
11. Shibasaki H, Nakamura M, Sugi T, Nishida S, Nagamine T, Ikeda A. Automatic interpretation and writing report of the adult waking electroencephalogram. Clinical neurophysiology 2014;125(6):1081–94.

Epilepsi 2021;27(1):8-14 DOI: 10.14744/epilepsi.2020.46363

ORIGINAL ARTICLE

Compliance of Patients with Epilepsy to Treatment and Affecting Factors

Salih AKOLUK,[1] Nimet OVAYOLU[2]

[1]Department of Nursing, Ağrı Provincial Health Directorate, Tutak District State Hospital, Ağrı, Turkey
[2]Department of Internal Medicine Nursing, Sanko University Faculty of Health Sciences, Gaziantep, Turkey

Summary

Objectives: Ensuring patient compliance in the treatment of epilepsy is crucial for the treatment success. Therefore, this study was performed to evaluate the compliance of patients with epilepsy to therapy.

Methods: A total of 325 patients diagnosed with epilepsy after admission to the polyclinic were included in the study. A questionnaire and the Morisky treatment compliance scale were used for data collection. Data were analyzed using the Pearson chi-square and Fisher's exact tests.

Results: In this study, 58.2% of the patients were males, 28.5% were university graduates, 32.4% were unemployed, 40.6% were using single drugs, and 31.4% of them had disease duration of >10 years. It was determined that 82.5% of the patients went for regular checkups, and 59.7% of them had a seizure frequency of <1 seizure per month. Additionally, in terms of treatment compliance, 27.7% of the patients were high, 58.5% were moderate, and 13.8% were low. Furthermore, there was a significant difference in the level of compliance to treatment according to age, gender, education and income status, place of residence, occupation, number of drugs used, information about the drug, and the state of the drug being measured.

Conclusion: It was determined that the majority of patients with epilepsy had a moderate treatment compliance and that there was a relationship between the level of treatment compliance and many parameters. In line with these results, it may be recommended to evaluate patients' compliance levels and factors affecting compliance at certain intervals and to especially support patients with low compliance levels.

Keywords: Affecting factors; epilepsy; nursing; patient compliance.

Cite this article as: Akoluk S, Ovayolu N. Compliance of Patients with Epilepsy to Treatment and Affecting Factors. Epilepsi 2021;27:8-14.

Giriş

Epilepsi; kortikal nöronlardaki anormal ve aşırı elektriksel deşarj sonucu ortaya çıkan, ani, tekrarlayıcı, tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş nöbetler ile karakterize bir durumdur.[1] Epilepsinin insidansı ve prevalansı toplumdan topluma ve gelişmişlik seviyesine göre değişmekle birlikte, prevalansı 6.38/1000, kümülatif insidansı 67.7/100.000 olarak bulunmuştur.[2] Epilepsi tedavisinde ilk sırada önemli olanlar, tanının doğru konması ve ilaçla tedaviye gerek olup olmadığının belirlenmesidir.[3] İlaçla tedaviye karar verildikten sonra, bu tedavi yıllarca hatta hastaların bazılarında yaşam boyu sürebilmektedir. Bu nedenle hastanın tedaviye uyumu sağlık personelinin sık karşılaştığı ve tedavi başarısını etkileyen bir durumdur. Ayrıca birçok hastalığın aksine kendinde ya da yakınında epilepsi hastalığı bulunanlarda hastalığı saklamak ve utanılacak bir durum olarak algılamak oldukça yaygındır. Bu nedenle hasta ve hasta yakınları, epilepsinin evrensel ve tedavi edilebilir bir hastalık olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.[4,5] Nöbetleri ortadan kaldırmak, nöbetlerin sıklığını mümkün oldukça azaltmak, uzun dönemli tedavi ile ilişkili yan etkilerden kaçınmak ve hastanın normal psikososyal ve iş uyumunu korumasına ya da yeniden sağlamasına yardım etmek epilepsi tedavisinin temel hedeflerindendir.[6] Ancak epilepsi hastalarının yaşamlarının nasıl etkilendiği, hastalıklarını algılayışları ve tedaviye uyumları yeterince ilgilenilmeyen konulardır. Bu nedenle bu çalışma, epilepsi hastalarının ilaç tedavisine uyumları ve uyumlarına etki edebilecek faktörleri değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.



Dr. Salih AKOLUK

Corresponding author
Salih AKOLUK, M.D.
e-mail salihakoluk@gmail.com

Received 27.03.2020
Accepted 17.07.2020
Online date 22.01.2021

Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

© 2021 Turkish Epilepsy Society

Epilepsi Hastalarının Tedaviye Uyumları ve Etkileyen Faktörler

Özet

Amaç: Epilepsi tedavisinde hasta uyumunun sağlanması, tedavinin başarısı açısından oldukça önemlidir. Bu çalışma, epilepsi hastalarının ilaç tedavisine uyumunu değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Nöroloji polikliniğine başvuran ve epilepsi tanısı konan 325 hasta araştırma kapsamına alınmıştır. Veri toplama aracı olarak soru formu ve Morisky tedaviye uyum ölçeği kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde Pearson ki-kare ve Fisher Exact testleri kullanılmıştır.

Bulgular: Hastaların %58.2'sinin erkek, %28.5'inin üniversite mezunu, %32.4'ünün işsiz, %31.4'ünün hastalık süresinin 10 yıldan fazla olduğu, %40.6'sının tek ilaç kullandığı, %82.5'inin düzenli kontrole gittiği ve %59,7'sinin nöbet sıklığının ayda birden az olduğu saptanmıştır. Hastaların %27.7'sinin yüksek, %58.5'inin orta, %13.8'inin ise düşük düzeyde tedaviye uyum gösterdiği belirlenmiştir. Tedaviye uyum düzeyi ile yaş, cinsiyet, öğrenim ve gelir durumu, yaşanılan yer, meslek, kullanılan ilaç sayısı, ilaçla ilgili bilgi alma ve ilacın kan düzeyini ölçtürme durumu arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Epilepsi hastalarının çoğunluğunun tedaviye orta düzeyde uyum gösterdiği ve tedaviye uyum düzeyi ile birçok parametre arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda hastaların uyum düzeylerinin ve uyumu etkileyen faktörlerin belli aralıklarla değerlendirilmesi ve özellikle uyum düzeyi düşük olan hastaların desteklenmesi önerilebilir.

Anahtar sözcükler: İlişkili faktörler; epilepsi; hemşirelik; hasta uyumu.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, bir devlet hastanesinin nöroloji polikliniğine, 22 Mart 2017-18 Mayıs 2017 tarihleri arasında başvuran hastalar ile yapıldı. Araştırmanın evrenini, 2016 yılı içerisinde hastaneye başvuran 2060 epilepsi hastası oluşturdu. %95 güven aralığında, ±%5 örnekleme hatası ile istatistiksel tahminlerin yapılabilmesi için, uygun örneklem büyüklüğü 323.92 olarak hesaplandı ve çalışma 325 hasta ile tamamlandı. Çalışmaya; 18 yaş üstünde olan iletişim kurulabilen, mental yetersizliği, ileri derecede görme, işitme engeli bulunmayan, bilinen başka bir nörolojik sistem hastalığı olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dâhil edildi. Çalışma öncesi hastaneden izin ve etik kurul onayı alındı. Hastalara çalışmanın özellikleri ve amaçları anlatılarak, onay formunu okuyup imzalamaları sağlandı.

Veri toplama araçları ve istatistiksel analiz– Veriler soru formu ve Morisky Tedaviye Uyum Ölçeği ile toplandı. Soru formu araştırmacılar tarafından ilgili literatürler incelenerek ve uzman görüşü alınarak hazırlandı.[7,8] Bu form; hastaların sosyodemografik özellikleri, hastalık süresi, kontrollere gelme sıklığı ve epileptik nöbetler ile ilgili 30 sorudan oluşturuldu. Morisky Tedaviye Uyum Ölçeği ise dört adet iki seçenekli (evet/hayır) kapalı uçlu sorudan oluşmaktadır. Soruların tümüne "hayır" denmişse ilaç uyumu yüksek, bir veya iki soruya "evet" denmişse ilaç uyumu orta, üç veya dört soruya evet denmişse ilaç uyumu düşük olarak değerlendirildi. Ülkemizde geçerlilik güvenilirlik çalışması Yılmaz (2004)[9] tarafından yapıldı. Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Pearson ki-kare ve Fisher Exact testleri kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların sosyodemografik ve hastalık özelliklerine ilişkin bulgular– Hastaların %44.6'sının 18-29 yaş grubunda, %58.2'sinin erkek, %31.0'ının lise mezunu, %51.1'inin bekâr, %32.4'ünün işsiz olduğu, %57.5'inin şehir merkezinde yaşadığı, %88.6'sının sosyal güvencesinin bulunduğu ve %65.8'inin gelirinin giderinden az olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %31.4'ünün epilepsi süresinin 10-19 yıl arasında olduğu, %78.2'sinin ailesinde epilepsi hastası olmadığı, %93.2'sinin hastalıkla ilgili bilgi aldığı, %82.5'inin doktor kontrolüne gittiği ve %59.7'sinin son bir ayda bir nöbet geçirdiği tespit edilmiştir (Tablo 1, 2).

Hastaların tedaviye uyum düzeyleri ile bazı özellikleri arasındaki ilişkinin dağılımına ait bulgular– Hastaların %27.7'sinin yüksek, %58.5'inin orta ve %13.8'inin düşük düzeyde tedaviye uyum gösterdiği belirlenmiştir. Tedaviye uyum düzeyi ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki olduğu ($p=0.001$), tedaviye yüksek düzeyde uyum gösteren hastaların %52.2'sinin, orta düzeyde uyum gösterenlerin ise %45.8'inin 18-29 yaş grubunda olduğu ve yüksek düzeyde uyum gösteren hastaların %48.9'unun erkek, %51.1'inin kadın ($p=0.001$), orta düzeyde uyum gösteren hastaların ise %66.3'ünün erkek, %33.7'sinin kadın olduğu saptanmıştır. Hastaların öğrenim durumunun da tedaviye uyum düzeylerini etkilediği ($p=0.000$), tedaviye yüksek düzeyde uyum gösteren hastaların %26.7'sinin ilköğretim ve yine %26.7'sinin üniversite mezunu olduğu tespit edilmiştir. Medeni durumun tedaviye uyum düzeyini etkilemediği ($p=0.157$), ancak meslek ile tedaviye uyum düzeyi arasında anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p=0.005$). Tedaviye yüksek düzeyde uyum gösteren hastaların %67.8'inin il merkezinde yaşadığı ($p=0.000$), %78.9'unun gelirinin giderinden

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik özelliklerinin dağılımı

Özellikler	Sayı	%
Yaş		
18-29	145	44.6
30-41	95	29.2
42-53	43	13.2
54-65	22	6.8
65 ve üzeri	20	6.2
Cinsiyet		
Erkek	189	58.2
Kadın	136	41.8
Öğrenim durumu		
Okur yazar	26	8.0
Okur yazar değil	38	11.8
İlköğretim	67	20.7
Lise	100	31.0
Üniversite	92	28.5
Medeni durum		
Evli	159	48.9
Bekar	166	51.1
Meslek		
Öğrenci	90	27.7
Memur	44	13.5
İşçi	45	13.8
Serbest meslek	16	4.9
Emekli	25	7.7
İşsiz	105	32.4
Yaşadığı yer		
Şehir merkezi	187	57.5
İlçe	91	28.0
Köy	29	8.9
Kasaba	18	5.6
Sosyal güvence		
Var	288	88.6
Yok	37	11.4
Ekonomik durum		
Gelir gidere eşit	85	26.2
Gelir giderden az	214	65.8
Gelir giderden fazla	26	8.0
Toplam	325	100.0

Tablo 2. Hastaların hastalığa ilişkin özelliklerinin dağılımı

	Sayı	%
Hastalık süresi (yıl)		
0-9	170	52.3
10-19	102	31.4
20-29	36	11.1
30 ve üzeri	17	5.2
Ailede başka epilepsi hastasının varlığı		
Baba	17	5.2
Anne	19	5.8
Kardeş	35	10.8
Hayır	254	78.2
Hastalıkla ilgili bilgi alma durumu		
Evet	303	93.2
Hayır	22	6.8
Hastalıkla ilgili bilgi aldığı kaynak		
Doktor/Hemşire	293	96.7
Kitap-dergi, televizyon, radyo, internet	63	27.3
Tıbbi tedavi dışında yöntem kullanma durumu		
Evet	88	27.1
Hayır	237	72.9
Tıbbi tedavi dışında kullanılan yöntem (n= 88)		
Hocaya/türbeye gitme	66	76.3
Şifalı sular	22	23.7
Kontrole gitme durumu		
Evet	268	82.5
Hayır	57	17.5
Kontrole gitmeme nedeni (n= 57)		
Kontrole gerek duymama	23	40.4
Kendini iyi hissetme	23	40.3
Yaşadığı yerde uzman doktor olmaması	11	19.3
Son bir ayda geçirilen nöbet sayısı		
Bir nöbet	194	59.7
Bir nöbetten fazla	77	23.7
Nöbet geçirmedim	54	16.6

az olduğu (p=0.000) ve sosyal güvence ile tedaviye uyum düzeyi arasında ilişki olmadığı (p=0.275) belirlenmiştir. Yine tedaviye yüksek düzeyde uyum gösteren hastaların %54.4'ünün tek ilaç kullandığı (p=0.001), %93.3'ünün ilaçla ilgili sorun yaşadığında doktora danıştığı saptanmıştır (p=0.003) (Tablo 3).

Hastaların kullandığı antiepileptik ilaçlara ilişkin özellikler ile tedaviye uyum düzeyi arasındaki ilişkiye ait bulgular– Tedaviye yüksek düzeyde uyum gösteren hastaların %96.7'sinin kullandığı ilacın adını bildiği, ancak hastaların kullandıkları ilacın dozunu ve sıklığını bilme ile tedaviye uyum düzeyi arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır

Tablo 3. Hastaların tedaviye uyum düzeyleri ile sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Yüksek uyum	Orta uyum	Düşük uyum	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Yaş	18-29	47 (52.2)	87 (45.8)	11 (24.4)	X^2=26.440
	30-41	28 (31.1)	56 (29.5)	11 (24.4)	p=0.001
	42-53	7 (7.8)	28 (14.7)	8 (17.8)	
	54-65	4 (4.4)	11 (5.8)	7 (15.6)	
	65 ve üzeri	4 (4.4)	8 (4.2)	8 (17.8)	
Cinsiyet	Erkek	44 (48.9)	126 (66.3)	19 (42.2)	X^2=13.069
	Kadın	46 (51.1)	64 (33.7)	26 (57.8)	p=0.001
Öğrenim durumu	Okur yazar	5 (5.6)	12 (6.3)	9 (20.0)	X^2=30.636
	Okur yazar değil	20 (22.2)	16 (8.4)	2 (4.4)	p=0.000
	İlköğretim	24 (26.7)	38 (20.0)	7 (15.6)	
	Lise	17 (18.9)	66 (34.7)	17 (37.8)	
	Üniversite	24 (26.7)	58 (30.5)	10 (22.2)	
Medeni durum	Evli	42 (46.7)	89 (46.8)	28 (62.2)	X^2=3.698
	Bekar	48 (53.3)	101 (53.2)	17 (37.8)	p=0.157
Meslek	Öğrenci	28 (31.1)	51 (26.8)	11 (24.4)	X^2=25.314
	Memur	5 (5.6)	31 (16.3)	8 (17.8)	p=0.005
	İşçi	12 (13.3)	23 (12.1)	10 (22.2)	
	Serbest meslek	6 (6.7)	5 (2.6)	5 (11.1)	
	Emekli	3 (3.3)	17 (8.9)	5 (11.1)	
	İşsiz	36 (40.0)	63 (33.2)	6 (13.3)	
Yaşadığı yer	Şehir merkezi	61 (67.8)	114 (60.0)	12 (26.7)	X^2= 31.824
	İlçe	26 (28.9)	47 (24.7)	18 (40.0)	p=0.000
	Köy	3 (3.3)	17 (8.9)	9 (20.0)	
	Kasaba	0 (0.0)	12 (6.3)	6 (13.3)	
Sosyal güvence	Var	78 (86.7)	167 (87.9)	43 (95.6)	X^2=2.585
	Yok	12 (13.3)	23 (12.1)	2 (4.4)	p=0.275
Ekonomik durum	Gelir gidere eşit	15 (16.7)	48 (25.3)	22 (48.9)	X^2=22.828
	Gelir giderden az	71 (78.9)	126 (66.3)	17 (37.8)	p=0.000
	Gelir giderden fazla	4 (4.4)	16 (8.4)	6 (13.3)	
Kullanılan ilaç sayısı	Tek ilaç	49 (54.4)	69 (36.3)	14 (31.1)	X^2=23.715
	İki ilaç	25 (27.8)	95 (50.0)	21 (46.7)	p=0.001
	Üç ilaç	16 (17.8)	24 (12.6)	7 (15.6)	
	Üç ilaçtan fazla	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (6.7)	
İlaç ile ilgili sorun yaşadığında yapılan uygulama	İlacı kullanmayı bırakırım	6 (6.7)	12 (6.3)	7 (15.6)	X^2=15.692
	Doktora danışırım	84 (93.3)	171 (90.0)	33 (73.3)	p=0.003
	İlacı kullanmaya devam ederim	0 (0.0)	7 (3.7)	5 (11.1)	

(p=0.807). Yine tedaviye yüksek düzeyde uyum gösteren hastaların %75.6'sının kullandığı ilaç ile ilgili bilgi aldığını ifade ettiği (p=0.004), %91.1'inin ilaçların kan düzeyini ölçtürdüğü, ancak ilaçların kan düzeyini ölçtürme (p=0.019) ve hastalığın iyileşeceğine inanma ile tedaviye uyum düzeyi arasında (p=0.741) bir ilişki olmadığı belirlenmiştir (Tablo 4).

Tartışma

Epilepsi hastalarının tedaviye uyumunun değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışmada hastaların çoğunluğunun genç, erkek ve işsiz olduğu belirlendi. Bu konuyla ilişkili yapılan başka bir çalışmada da gelişmekte olan ülkelerde hastalığın başlama zamanının geç çocukluk ve genç eriş-

Tablo 4. Hastaların kullandığı antiepileptik ilaçlara ilişkin özellikler ile tedaviye uyum düzeylerinin karşılaştırılması

	Yüksek düzeyde uyum		Orta düzeyde uyum		Düşük düzeyde uyum		p
	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır	
Antiepileptik ilacın adını bilme	87 (96.7)	3 (3.3)	167 (87.9)	23 (12.1)	27 (60.0)	18 (40.0)	X^2=35.259; p=0.000
İlacın dozunu ve sıklığını bilme	87 (96.7)	3 (3.3)	185 (97.4)	5 (2.6)	43 (95.6)	2 (4.4)	X^2=0.428; p=0.807
İlaç hakkında bilgi alma	68 (75.6)	22 (24.4)	124 (65.3)	66 (34.7)	40 (88.9)	5 (11.1)	X^2=11.002; p=0.004
İlacın kan düzeyini ölçtürme	82 (91.1)	8 (8.9)	152 (80.0)	38 (20.0)	33 (73.3)	12 (26.7)	X^2=7.914; p=0.019
Hastalığın iyileşeceğine inanma	46 (51.1)	44 (48.9)	104 (54.7)	86 (45.3)	26 (57.8)	19 (42.2)	X^2=0.600; p=0.741

kinlik döneminde, gelişmiş ülkelerde ise genç ve yaşlılarda eşit oranda görüldüğü belirtilmiştir.[10] Li ve ark.nın[11] 2008 yılında yaptıkları kapsamlı bir çalışmada, epilepsi hastalarının %80'inin lise ve daha düşük eğitime sahip olduğu, bu çalışmada da hastaların çoğunluğunun lise düzeyinde eğitim aldığı belirlenmiştir. Literatürde gelir düzeyi açısından yapılan çalışma sonuçlarının farklılık gösterdiği görülmektedir.[7,8,12] Bu çalışmada ise hastaların gelirinin giderinden düşük olduğu ve bu sonucun tedaviye uyumu etkilediği; ayrıca bekâr oranının da yüksek olduğu ancak bu durumun tedaviye uyumla ilişkili olmadığı belirlendi. Yapılan farklı bir çalışmada da epilepsi hastalarının çoğunlukla bekâr olduğu tespit edilmiştir.[13]

Bilindiği gibi ilaç uyumu, etkin tedavinin temel belirleyicisidir. Dünya Sağlık Örgütü ilaç uyumunu "sağlık hizmeti verenlerin tavsiyelerine, bireyin uyma derecesi" olarak tanımlamaktadır. Özellikle epilepsi, ilaç uyumu ile başarılı bir şekilde kontrol altına alınmaktadır ve hastaların çoğu (neredeyse %70'i) günde bir antiepileptik ilaçla nöbetsiz hale gelebilmektedir. Bununla birlikte, ilaç tedavisine uyumsuzluk, sadece bireyin sağlığını değil, sağlık sistemini de olumsuz etkilemektedir.[14] Ayrıca tedaviyi başarısızlığa götüren en önemli nedenlerden birisi yine hastalarda ilaç uyumunun iyi olmamasıdır.[7] Çünkü ilaç uyumsuzluğunun ölüm riskinin artmasına ve planlanmamış sağlık hizmetinin verilmesine katkıda bulunduğu ve bu uyumsuzluğun %26 ile %79 arasında değiştiği bildirilmiştir.[15] Bu araştırmada Morisky Tedaviye Uyum Ölçeği'ne göre hastaların %58.5'inin tedaviye "orta düzeyde uyum" gösterdiği, cinsiyet ile tedaviye uyum düzeyleri arasındaki farkın anlamlı olduğu ve tedaviye yüksek düzeyde uyum gösteren hastaların %51.1'inin kadın olduğu saptandı. Ayrıca hastaların yaşının, öğrenim durumunun, mesleğinin, yaşadığı yerin ve ekonomik durumunun da tedaviye uyum düzeyini etkilediği tespit edildi. Almanya'da antiepileptik ilaç alan hastaların üçte birinin ilaç uyumunun zayıf olduğu ve bu durumun bazı demografik özelliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.[16] Ülkemizde yapılmış olan başka bir çalışmada ise hastaların sosyodemografik özellikleri ile tedavi uyum ölçeği arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.[7] Eğitim düzeyi yüksek bireylerde yapılan birçok çalışmada, hasta ve hasta yakınlarının epilepsi hakkında bilgilerinin eksik olduğu ve verilen antiepileptik tedavilere yeterince uyum göstermedikleri bildirilmiştir.[11,17–20] Bu çalışmada da hastaların epilepsiyi tanımlarken zorlandıkları ve kendilerini tam olarak ifade edemedikleri gözlendi. Yapılan birebir görüşmelerde bazı hastaların epilepsiyi beyindeki sinir bozukluğu olarak tanımlarken, aynı zamanda ruh hastalığı olarak da kabul ettikleri belirlendi. Ülkemizde yapılan epilepsi hastalarının sağlıklı grupla karşılaştırıldığı bir çalışmada da hem kontrol hem de epilepsi grubunun, bilgilerini yetersiz olarak değerlendirdikleri ve kontrol grubundakilerin epilepsiye dair bilgiye daha çok sağlık profesyonelleri dışındaki kaynaklardan ulaştıkları belirlenmiştir.[21] Oysa epilepsi hakkında hastaların sağlık profesyonelleri tarafından bilgilendirilmesi onların korkularını azaltabilir ve kendilerine zarar vermelerini engelleyebilir. Ayrıca bu durum tedaviye uyum sağlamalarına da yardımcı olabilir.[20,22,23]

İlaç dışı tedavi uygulamalarında, kişinin bulunduğu toplum ve dini inançlarının etkisinin olduğu, Müslüman olan toplumlarda epilepsi hastalarının hocaya ve türbeye gitmeyi tercih ettikleri, muska taktıkları, şifalı sular içtikleri, batı ülkelerinde yoga yaptıkları, vitamin kullandıkları; Tayvan'da ise geleneksel Çin tıbbını kullandıkları belirlenmiştir.[24–26] Bu çalışmada da hastaların %27.1 gibi oldukça yüksek bir oranının da tıbbi tedavi dışında yöntemlere başvurdukları, en çok hocaya/türbeye (%73.6) gittikleri ve şifalı suları denedikleri saptandı.

Mameniskiene ve ark.nın[22] yaptıkları çalışmada, hastaların epilepsi, ilaç tedavisi ve hastalığın etiyolojisi konusunda yeterli bilgiye sahip olmadıkları bildirilmiştir. Farklı çalışmalarda da hastalar, hastalık ve tedavisi konusunda daha fazla bilgilendirilmek ve tedavide daha çok söz sahibi olmak istediklerini ifade etmişlerdir.[27,28] Başka bir çalışmada da hastaların bilgi alma konusunda sağlık personeli ile yeterli iletişimi kuramadıklarından yakındıkları tespit edilmiştir.[29] Epilepsili yetişkinlerde antiepileptik ilaç uyumunun önündeki engellerin gözden geçirildiği bir sistematik incelemede

ise hastaların ilaç kullanımına yüksek oranda uyumsuzluk gösterdiği, bu uyumsuzluğun kötü ilaç yönetimi, doktor-hasta ilişkisinin ve algılanan sosyal desteğin yetersizliği gibi faktörlerle ilişkili olduğu saptanmıştır.[30] Bu çalışmada da hastalarla yapılan birebir görüşmelerde, hastaların kontrole gelmelerinde sağlık personelinin yapmış olduğu eğitimlerin büyük katkısı olduğu belirtilmiştir. Ayrıca kullandığı antiepileptik ilacın adını bilenlerin, ilaç hakkında bilgi sahibi olanların, ilaçla ilgili herhangi bir sorun yaşadığında doktora danışanların, ilacın kan düzeyini ölçtürenlerin ve iyileşeceğine inananların tedaviye "yüksek düzeyde uyum" gösterdiği saptanmıştır.

Bu çalışmada monoterapi kullananların uyum düzeyinin daha yüksek olduğu, yapılan çalışmalarda da hastaların çoğunluğunun monoterapi aldığı, iki veya daha fazla ilaç kullananların uyum düzeyinin ise daha düşük olduğu belirlenmiştir.[10,11,16] Bu sonuçlara göre monoterapi ile daha başarılı sonuçlar alındığı, kullanılan ilaç sayısı arttıkça hastaların tedaviye uyumunun güçleşebileceği ve yüksek düzeyde uyum ile nöbetlerin daha rahat önlenebildiği söylenebilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları– Hastaların tedaviye uyum düzeyinin sadece ölçekle değerlendirilmesi, kullandıkları ilacın kan düzeyine bakılamaması nedeniyle bu verinin ölçek puanı ile kıyaslanamaması araştırmanın en önemli sınırlılığını oluşturmaktadır.

Sonuç– Epilepsi hastalarının daha çok genç yaş grubunda, erkek, lise mezunu ve işsiz olduğu, tedaviye orta düzeyde uyum gösterdiği belirlendi. Tedaviye uyum düzeyi ile yaş, cinsiyet, öğrenim ve gelir durumu, yaşanılan yer, meslek, kullanılan ilaç sayısı, ilaçla ilgili bilgi alma ve ilacın kan düzeyini ölçtürme durumu arasında ilişki olduğu, ancak sosyal güvencenin tedaviye uyumu etkilemediği belirlendi. Bu sonuçlar doğrultusunda; hastaların uyum düzeylerinin ve uyuma etki eden faktörlerin periyodik aralıklarla değerlendirilmesi, elde edilen veriler doğrultusunda uygun planlamaların yapılması ve tedavi planlarının basitleştirilerek, tedaviye uyumda daha başarılı sonuç veren monoterapinin tercih edilmesi önerilebilir.

Teşekkür– Osmaniye Devlet Hastanesi çalışanlarına ve çalışmaya katılan hastalara teşekkür ederiz.

İzinler– Osmaniye Devlet Hastanesinden 53925594/774.9 sayılı bilimsel çalışma konulu 22/03/2017 tarihli ve 96930410-774.9-1730 sayılı komisyon kararına istinaden "Epilepsi Hastalarının Tedaviye Uyumları ve Etkileyen Faktörler" başlıklı çalışma gerçekleştirilmiştir. Gaziantep Üniversitesi 2017/31 karar numaralı, 06.02.2017 tarihli izin ile çalışma başlatılmıştır.

Etik Komite Onayı– Etik kurul onayı alındı.

Hakem Değerlendirmesi– Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması– Yoktur.

Yazarlık Katkıları– Konsept: S.A., N.O.; Dizayn: S.A., N.O.; Kontrol: S.A., N.O.; Veri Toplama veya İşleme: S.A.; Analiz ve Yorumlama: S.A., N.O.; Literatür Arama: S.A., N.O.; Yazan: S.A., N.O.

Kaynaklar

1. Bora Hİ, Yeni SN, Gürses C. Epilepsi. 1st ed, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p. 707–34.
2. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology 2017;88(3):296–303.
3. Yavuz V, baykan B. Epilepsi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Klinik Gelişim Dergisi 2015;6(1):39–43.
4. Eşkazan E ÖÇ, Özyurt E. Epilepsilerde Tanı ve Tedavi. İstanbul: Güncel Tıp Yayınları; 1998.
5. Mısırlı H. Quality of life for patients with epilepsy. Journal of the Turkish Chapter of ILAE. 2003;9(1):42–6.
6. Rowland LP, Mazzoni P, Pearson TS. Merrit's Neurology. 2nd ed., Güneş Tıp Kitabevleri; İstanbul. 2009.
7. Gulay B, Kendirli MT, Demir S, Sonkaya AR, Ozdag MF. Epilepsi hastalarında ilaç tedavisine uyumun yaşam kalitesi üzerine etkileri. Epilepsi 2018;24(1):8–14.
8. Şenol MG, İlknur G, Toğrol E, Olgun N, Saraçoğlu M. Epilepsi hastalarında antiepileptik ilaç tedavisine uyumu etkileyen etmenler. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2009;11(1):21–31.
9. Yılmaz S, Buzlu S. Antipsikotik kullanan hastalarda ilaç yan etkileri ve ilaç uyumu. Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi 2012;20(2):93–103.
10. Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. Lancet 2012;380(9848):1193–201.
11. Li X, Sundquist J, Sundquist K. Socioeconomic and occupational risk factors for epilepsy: a nationwide epidemiological study in Sweden. Seizure 2008;17(3):254–60.
12. Coşar DA. Epilepsili hastalarda yaşam kalitesi ve etkileyen faktörlerin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2016.
13. Elliott JO, Charyton C, Sprangers P, Lu B, Moore JL. The impact of marriage and social support on persons with active epilepsy. Epilepsy Behav 2011;20(3):533–8.
14. Hamedi-Shahraki S, Eshraghian MR, Yekaninejad MS, Nikoobakht M, Rasekhi A, Chen H, et al. Health-related quality of life and medication adherence in elderly patients with epilepsy. Neurol Neurochir Pol 2019;53(2):123–30.
15. Malek N, Heath CA, Greene J. A review of medication adherence in people with epilepsy. Acta Neurol Scand 2017;135(5):507–15.
16. Gollwitzer S, Kostev K, Hagge M, Lang J, Graf W, Hamer HM. Nonadherence to antiepileptic drugs in Germany: A retrospec-

tive, population-based study. Neurology 2016;87(5):466–72.
17. Neni SW, Latif AZ, Wong SY, Lua PL. Awareness, knowledge and attitudes towards epilepsy among rural populations in East Coast Peninsular Malaysia: a preliminary exploration. Seizure 2010;19(5):280–90.
18. Mushi D, Hunter E, Mtuya C, Mshana G, Aris E, Walker R. Social-cultural aspects of epilepsy in Kilimanjaro Region, Tanzania: knowledge and experience among patients and carers. Epilepsy Behav 2011;20(2):338–43.
19. Ferrari CM, de Sousa RM, Castro LH. Factors associated with treatment non-adherence in patients with epilepsy in Brazil. Seizure 2013;22(5):384–9.
20. Elsayed MA, El-Sayed NM, Badi S, Ahmed MH. Factors affecting adherence to antiepileptic medications among Sudanese individuals with epilepsy: A cross-sectional survey. J Family Med Prim Care 2019;8(7):2312–7.
21. Aydemir N, Ünsal P, Özkara Ç. Epilepsisi olan bireylerin epilepsiye dair sahip oldukları tutum, bilgi ve bilgi kaynakları. Epilepsi 2011;17(3):90–6.
22. Mameniskiene R, Sakalauskaite-Juodeikiene E, Budrys V. People with epilepsy lack knowledge about their disease. Epilepsy Behav 2015;46:192–7.
23. England MJ, Liverman CT, Schultz AM, Strawbridge LM. Epilepsy across the spectrum: promoting health and understanding. A summary of the Institute of Medicine report. Epilepsy Behav 2012;25(2):266–76.
24. Velioglu SK, Bakirdemir M, Can G, Topbas M. Prevalence of epilepsy in northeast Turkey. Epileptic Disord 2010;12(1):22–37.
25. Degirmenci Y, Canbaz Kabay S, Yilmaz Z, Bakar C, Ozisik Karaman HI. Perception of epilepsy in Turkey in the light of two different cities. Acta Clinica Croatica 2013;52(1):59–66.
26. Farrukh MJ, Bakry MM, Hatah E, Jan TH. Association between complementary and alternative medicines (CAM) usage and self-perceived cognitive impairment among epilepsy patients. Archives of Pharmacy Practice 2020;1:124.
27. Kralj-Hans I, Goldstein LH, Noble AJ, Landau S, Magill N, McCrone P, et al. Self-Management education for adults with poorly controlled epILEpsy (SMILE (UK)): a randomised controlled trial protocol. BMC Neurol 2014;14:69.
28. Bellon M, Pfeiffer W, Maurici V. Choice and control: how involved are people with epilepsy and their families in the management of their epilepsy? Results from an Australian survey in the disability sector. Epilepsy Behav 2014;37:227–32.
29. Ninnoni JPK. A qualitative study of the communication and information needs of people with learning disabilities and epilepsy with physicians, nurses and carers. BMC Neurol 2019;19(1):12.
30. O' Rourke G, O' Brien JJ. Identifying the barriers to antiepileptic drug adherence among adults with epilepsy. Seizure 2017;45:160–8.

Epilepsi 2021;27(1):15-22 DOI: 10.14744/epilepsi.2020.40469

ORIGINAL ARTICLE

Transient Imaging Findings Related to Status Epilepticus

Ferda İLGEN USLU,[1] Nerses BEBEK[2]

[1]Department of Neurology, Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey
[2]Department of Neurlogy, İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Summary

Objectives: We aim to draw attention to transient imaging findings related to epileptic seizures, which is a rare condition that is often overlooked and may even lead to misdiagnosis.

Methods: Records of 106 patients with seizures were reviewed and patients with transient magnetic resonance imaging (MRI) findings were detected. Seizure type and transient imaging findings (TIF) features were analyzed retrospectively.

Results: Status epilepticus (SE) was found in 45 of the 106 patients who had epileptic seizures, and 9 of them had TIF. The average age of the patients was 52.9 years (28–78). The first seizure was a SE in eight (89%) patients. Three (33.3%) had a focal SE, four (44.4%) had a generalized tonic-clonic SE, whereas two (22.2%) evolved from a focal seizure to a bilateral tonic-clonic seizure. All patients with focal features had a seizure semiology that was compatible with the TIF side. In cranial MRI, cortical changes were detected in six, thalamic changes in one, cortical and thalamic changes in one, and leptomeningeal enhancements in one patient. These changes returned to normal in all patients within two weeks. Two patients died due to non-SE causes, whereas other patients resumed their daily routines.

Conclusion: MRI findings after SE are rare but if detected, are an important indicator with localization and lateralization values, contributing to the semiological findings and localization. It is often confused with conditions that are its differential diagnosis. Knowing the MRI changes associated with SE is important to avoid misdiagnosis, understand its pathophysiology, and determine the prognosis.

Keywords: Cranial magnetic resonance imaging; prognosis; status epilepticus; transient imaging findings.

Cite this article as: İlgen Uslu F, Bebek N. Transient Imaging Findings Related to Status Epilepticus. Epilepsi 2021;27:15-22.

Giriş

Status epileptikus (SE) yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili, ciddi komplikasyonları olan nörolojik bir acil durumdur. İnsidansı 100.000 kişide 1.3-40 arasında değişmektedir. 2019 yılında yayınlanan ve 2015 SE kriterlerine göre belirlenen dört yıllık bir hasta çalışmasında SE insidansı 100.000'de 36.3 olarak bildirilmiştir.[1–3]

Tanı için altın standart klinik ve elektroensefalografidir (EEG). Ancak acil durumlarda, EEG'ye her zaman kolayca erişilemeyebilir. Kılavuzlarda yeni başlayan, klinik olarak şüpheli SE'de nörogörüntüleme hem etiyolojinin belirlenmesi hem de tanının desteklenmesi açısından önerilmektedir.[4] SE'de beyin görüntüleme; tanı, lokalizasyon, patofizyoloji ve prognoz hakkında bilgi verebilir. Uzun süreli SE'de EEG duyarlılığı zamanla azaldığından, görüntüleme epileptik alanların saptanmasında önemli ipuçları sağlayabilir.

Anatomik ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında peri-iktal değişiklikler nadir olmakla birlikte iyi bilinmektedir. Nöbet aktivitesine bağlı beyin dokusundaki değişiklikleri ilk kez 1892 yılında Horsley gözlemlemiş ve beyin ameliyatı sırasında fokal motor nöbetleri olan hastanın gözle görülür şekilde fokal kortikal hiperemik epileptik odağının olduğunu bildirmiştir.[5] Daha sonra bu gözlem bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile desteklenmiş, akut hipodensite/hiperintensite, geçici hiperperfüzyon ve hafif ödem akut nöbetlerden sonra kaydedilmiştir.[6] Bu geçici ve geri dönüşümlü MRG sinyal değişiklikleri hem deneysel epilepsi çalışmalarında hem de klinik olgu raporlarında bildirilmiş ve genellikle birkaç hafta içinde düzelmiştir. Çalışmaların çoğunda geçici sinyal değişik-


Dr. Ferda İLGEN USLU

Corresponding author
Ferda İLGEN USLU, M.D.
e-mail ferdailgen@yahoo.com

Received 27.04.2020
Accepted 29.06.2020
Online date 25.01.2021

Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

© 2021 Turkish Epilepsy Society

Status Epileptikus ile İlişkili Geçici Görüntüleme Bulguları

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, çoğunlukla gözden kaçan ve hatta yanlış tanıya neden olabilecek nadir bir durum olan epilepsi nöbetlerine bağlı geçici görüntüleme bulgularına dikkat çekmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada nöbet geçiren 106 hastanın kayıtları gözden geçirilmiş ve geçici manyetik rezonans görüntüleme bulguları olan hastalar saptanmıştır. Nöbet tipi ve geçici görüntüleme bulgularının özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Epilepsi nöbeti geçiren 106 hastanın 45'inde status epileptikus, dokuzunda geçici görüntüleme bulguları saptanmıştır. Ortalama yaş 52.9 (28-78 yıl) yıl olarak tespit edilmiştir. Hastaların sekizinde (%89) ilk nöbet status epileptikus olmuştur. Üçünde (%33.3) fokal status epileptikus, dördünde (%44.4) fokal nöbetten bilateral tonik-klonik nöbete evrilen status epileptikus, ikisinde (%22.2) jeneralize tonik-klonik status epileptikus saptanmıştır. Fokal özellik gösteren nöbetleri olan hastaların tamamında nöbet semiyolojisi ile geçici görüntüleme bulguları tarafı uyumlu bulunmuştur. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemede altısında kortikal değişiklik, birinde talamik değişiklik, birinde kortikal ve talamik değişiklik, birinde de leptomeningeal kontrastlanma saptanmıştır. Bu değişiklikler tüm hastalarda iki hafta içinde eski haline dönmüştür. İki hasta status epileptikus dışı nedenlerle kaybedilmiş, diğer hastalar günlük yaşamlarına geri dönmüşlerdir.

Sonuç: Status epileptikus sonrası manyetik rezonans görüntüleme bulguları nadir görülen ancak saptanırsa lokalizasyon ve lateralizasyon değeri olan, semiyolojik bulgulara ve lokalizasyona katkısı olan önemli bir göstergedir. Genellikle ayırıcı tanıya giren durumlarla karıştırılır. Status epileptikus ile manyetik rezonans görüntülemedeki değişikliklerin bilinmesi yanlış tanıdan kaçınmak, patofizyolojiyi anlamak ve prognozu belirlemek açısından önemlidir.

Anahtar sözcükler: Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme; prognoz; status epileptikus; geçici görüntüleme bulguları.

liklerinin nedeni nöbetle ilişkili geçici fokal serebral ödem olarak belirtilmiştir. Bu durumda MRG'de saptanan serebral değişikliklerin, EEG'de nöbet semiyolojisi ve epileptiform anomali ile topografik olarak ilişkili olması beklenmektedir.

Bu çalışmada, hastanemizin acil servisine SE ile başvuran hastalarda geçici peri-iktal sinyal değişikliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada SE'yi takiben geçici ve geri dönüşümlü MRG değişiklikleri olan dokuz hasta tanımlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Temmuz 2018-Temmuz 2019 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine başvuran 106 nöbet hastasının incelendiği tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır. Çalışma için nöbet geçirerek acil servise gelen hastalar tarandı ve SE hastaları belirlendi.[7] Belirlenen hastaların SE etiyolojileri, SE süreleri, görüntüleme yapılanlarda geçici görüntüleme bulguları (GGB) varlığı ve bulguları incelendi (Şekil 1).

Dahil etme kriterleri; 18 yaşından büyük olmak, SE atakları sırasında veya ilk 72 saat içinde kraniyal MRG yapılmış olması, SE ile açıklanabilecek lezyon alanını gözlemlemek ve klinik olarak nöbet bittikten sonra kontrol MRG'sinde lezyonun kaybolması olarak belirlendi.

GGB için kabul kriterleri ise nöbetten sonraki üç gün içinde peri-iktal görüntüleme bulgularının varlığı, nöbetten sonra iki hafta içinde yapılan kontrol görüntülemesinde bulguların kaybolması ve bu bulgunun nöbetlerin ana nedeni olmamasıydı.

SE saptanan hastaların nöbet tipi ve kraniyal görüntüleme özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği Sınıflandırma ve Terminoloji Komisyonu'nun 2017 raporuna göre hastalar fokal, jeneralize ve sınıflandırılmamış nöbetler olarak gruplandırıldı.[8]

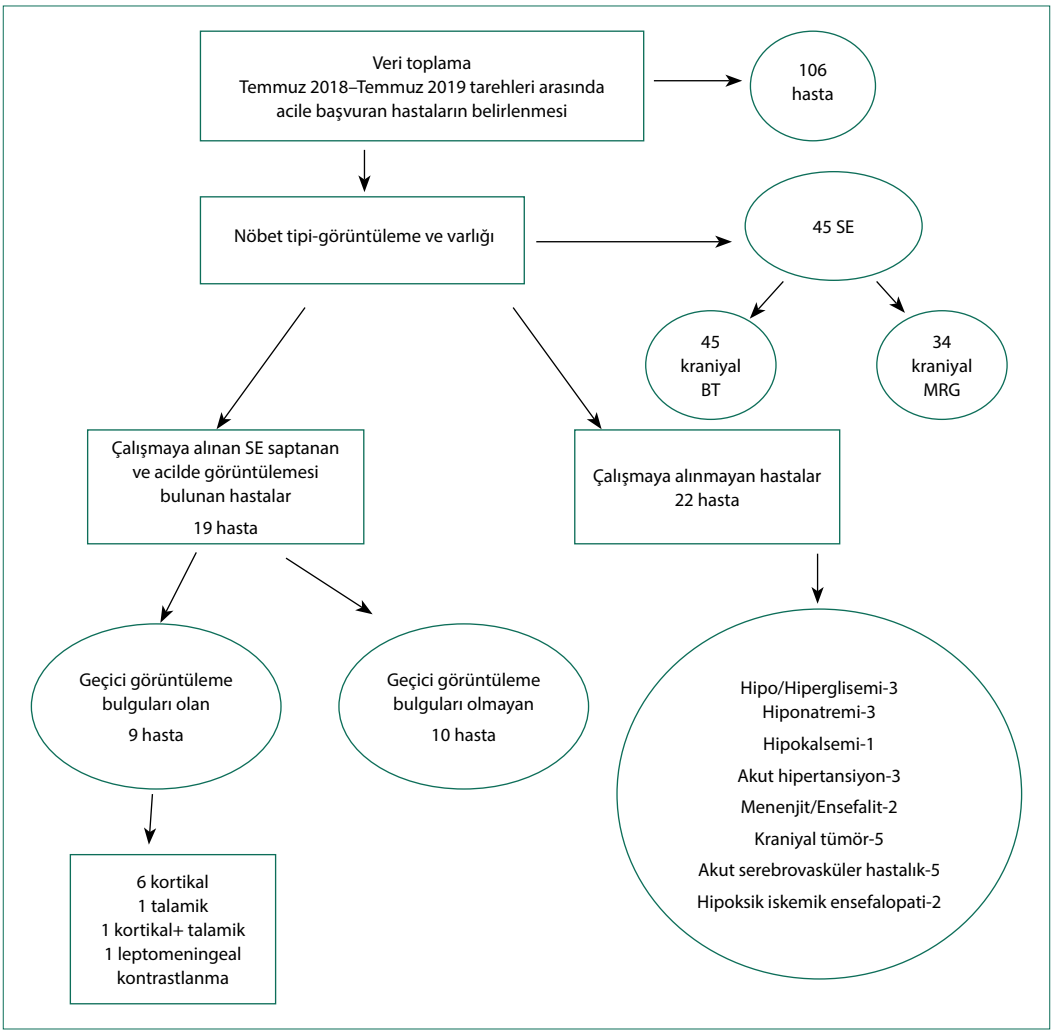
Akut sistemik hipertansiyon, metabolik nedenler, enfeksiyöz nedenler, hipoksik-iskemik ensefalopati ve beyin tümörleri gibi nöbetin semptomatik nedenleri çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara gelişlerinde kraniyal BT yapıldı. MRG yapılabilen 19 hastaya standart acil protokolü ile kraniyal MRG yapıldı. Acil MRG protokolü aksiyel difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve görünüşteki difüzyon katsayısı [Apparent Diffusion Coefficient (ADC)] haritası ile aksiyel "fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)" sekanslarını içeriyordu. Bazı hastalar aksiyel T1, T2, FLAIR, koronal FLAIR ve sagittal T2 sekanslarının uygulandığı konvansiyonel kraniyal MRG ve seçilmiş üç hastaya da kontrastlı kraniyal MRG yapıldı.

Bulgular

Nöbet geçirdikten sonra acil servise başvuran 106 hastanın 45'i SE olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalarda SE etiyolojisini belirlemek için BT, MRG, EEG, kan testleri, metabolik taramalar, enfeksiyon taramaları ve seçili hastalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi gerekli tüm muayene yöntemleri kullanılmıştır.

İlk üç günde kraniyal görüntüleme yapılan hasta sayısı 34 (%75.5) idi. Akut dönemde hepsine kraniyal BT, 29 hasta-



Şekil 1. Hasta dahil etme ve dışlama akış şeması.

ya da MRG yapılmıştır. Bunların içinde; hipo/hiperglisemi, hiponatremi, hipokalsemi gibi metabolik nedenler ve akut hipertansiyon, menenjit/ensefalit, tümör, akut serebrovasküler hastalık (SVH) (iskemik/hemorajik) veya hipoksik iskemik ensefalopati gibi nedenlerle nöbet geçiren veya ilk üç gün içinde MRG yapılmayan 22 hasta çalışmaya alınmamıştır (Şekil 1). Sonuçta ilk üç günde MRG yapılabilen 19 hastanın MRG görüntüleri incelenmiş ve geçici MRG bulguları olan 9 (9/19; %47.3) hasta saptanmıştır. Bu dokuz hastanın ortalama yaşı 52.9 (28-78 yıl) yıl ve 5'i (%55.5) kadındı. Geçici bulgu saptanmayan hastaların ise yaş ortalaması 47.2 (18-77 yıl) yıl idi, daha genç olmalarına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.255). Sekiz (%89) hastanın daha önce nöbet öyküsü yoktu, başvurdukları SE atağı ilk nöbetleriydi. Sadece bir hasta temporal lob epilepsisi tanısıyla takipliydi ve üç antiepileptik ilaç alırken karbamazepin tedavisini aniden kestikten sonra SE gelişmişti. Bu hasta il dışında bulunduğu sırada ardı ardına farkındalığın bozulduğu otomotor nöbetler geçirmiş, başvurduğu hastanede ilk uygulanan tedavilere rağmen nöbetler devam ettiği için hastanemize sevk edilmişti. Nöbetlerin tam kontrolü yaklaşık 72 saat içinde sağlanmıştı. Bunun dışındaki sekiz hastada BOS incelemesi dahil olmak üzere tüm incelemelere rağmen etiyoloji belirlenememiştir.

Hastaların 3'ünde (%33.3) farkındalığın bozulduğu fokal nöbetler, 4'ünde (%44.4) fokal başlangıçlı nöbetler sonrası fokalden bilateral tonik-kloniğe dönen nöbetler ve 2'sinde (%22.2) jeneralize tonik-klonik nöbetler izlenmiştir.

Dokuz hastanın sekizinde difüzyon kısıtlaması, birinde leptomeningeal kontrastlanma mevcuttu (Şekil 2, 3). MRG bulgularında altı hastada kortikal, bir hastada talamik, bir

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik ve görüntüleme verileri

Hasta	Yaş/ Cinsiyet	Epilepsi varlığı	Bilinen hastalık	Nöbet tipi	Semiyoloji-lezyon uygunluğu	MRG bulgusu	İlk MRG (saat)	Kontrol MRG (gün)
1	33/K	İlk nöbet	Yok	Fokal- jeneralize	Var	Kortikal	4	5
2	69/K	İlk nöbet	Bipolar bozukluk	Jeneralize	Var	Talamik	3	5
3	28/K	İlk nöbet	Yok	Fokal	Var	Kortikal	5	6
4	78/E	İlk nöbet	HT, DM	Fokal-jeneralize	Var	Kortikal	4	6
5	66/K	İlk nöbet	HT, DM, SVH	Jeneralize	Var	Kortikal	7	7
6	50/E	İlk nöbet	HT, SVH	Fokal	Var	Kortikal	9	7
7	38/E	Bilinen epilepsi	Yok	Fokal	Var	Kortikal + talamik	12	5
8	59/K	İlk nöbet	DM, HT	Fokal	Var	LM Kontrast	6	6
9	55/E	İlk nöbet	Psikoz, DM	Fokal	Var	Kortikal	5	7

K: Kadın; E: Erkek; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; HT: Hipertansiyon; DM: Diabetes mellitus; SVH: Serebrovasküler hastalık; LM: Leptomeningeal metastaz.

hastada kortikal ve talamik difüzyon kısıtlaması görülmüştür (Şekil 2–4). Talamik bulguları olan iki hastanın refrakter SE (hasta 2 ve 7) tablosu vardı (Şekil 3). Kontrast verilerek incelemesi yapılan üç hastadan birinde leptomeningeal gadolinyum tutulumu görülmüştür.

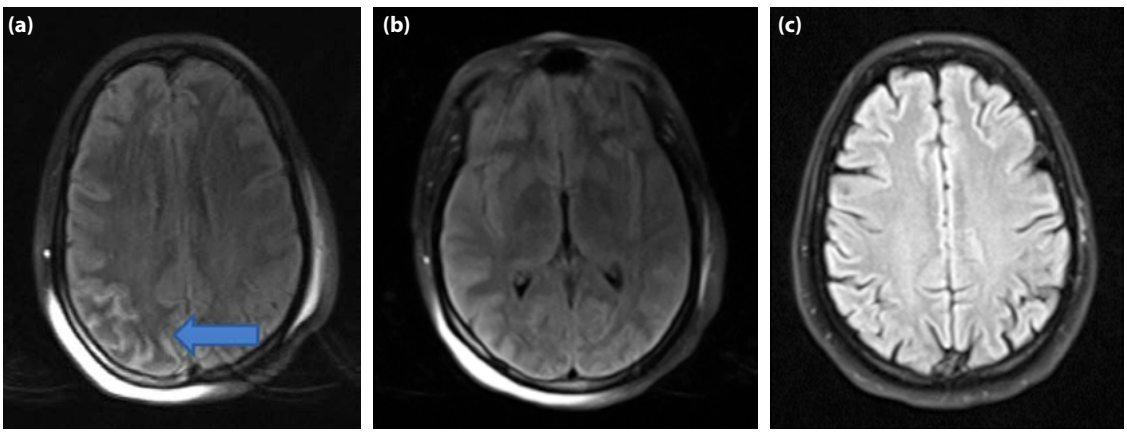
Hastalara ilk MRG ortalama 6.1 saat (3-12 saat) sonra, ilk kontrol MRG'si ise ortalama 6 (5-7 gün) gün içinde yapılmıştır. Tüm görüntülerde lezyonların bu süre zarfında önemli ölçüde gerilediği kaydedilmiştir. Bulguların 10-14 gün sonra yapılan kontrol kraniyal MRG'de tamamen kaybolduğu izlenmiştir. Geçici MRG değişikliği saptanan hastalarda MRG patolojileri, fokal başlangıçlı nöbeti olan tüm hastalarda lateralizasyon ile uyumlu bulunmuştur (7/9). Tek nöbet geçiren veya SE olmayan hastalarda geçici MRG değişiklikleri saptanmamıştır.

Geçici MRG değişiklikleri olan hastalardan yedisi bazal nörolojik muayeneye ve günlük yaşama dönmüştür. Hastaların ikisi SE tanısı sonrası komplikasyonlar nedeniyle uzun süre yoğun bakım ünitesinde yatırılmış ve kaybedilmiştir (Hasta 2 ve 5).

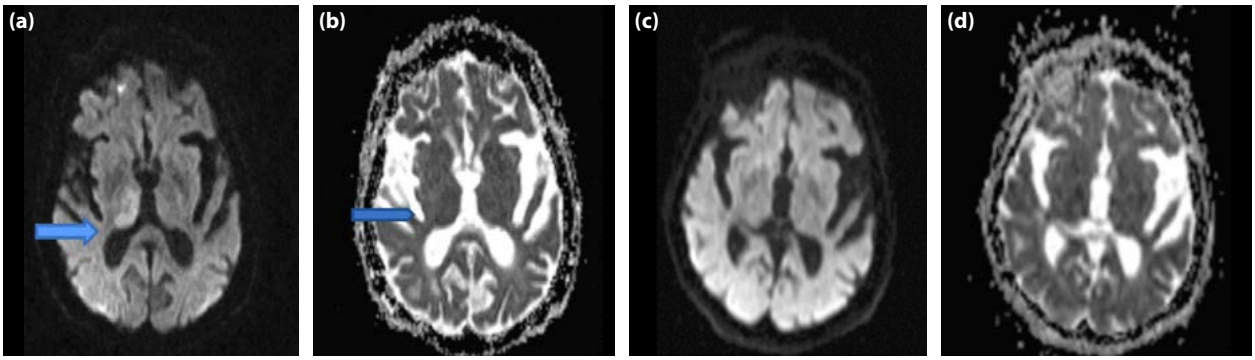
Tartışma

Uzun süreli nöbetler nedeniyle peri-iktal BT ve MRG değişiklikleri nadir görülmekle birlikte iyi bilinen özelliklerdir. Görüntüleme yöntemlerinden önce bile bildirilen bu durum hala göz ardı edilmektedir ve aşırı tanı ve gereksiz araştırmalara neden olabilmektedir.[5] İlk kez nöbet veya SE ile başvuran her hastaya görüntüleme yapılmalı, ancak bulgular değerlendirilirken nöbete bağlı geçici bulgular göz önünde tutulmalıdır.

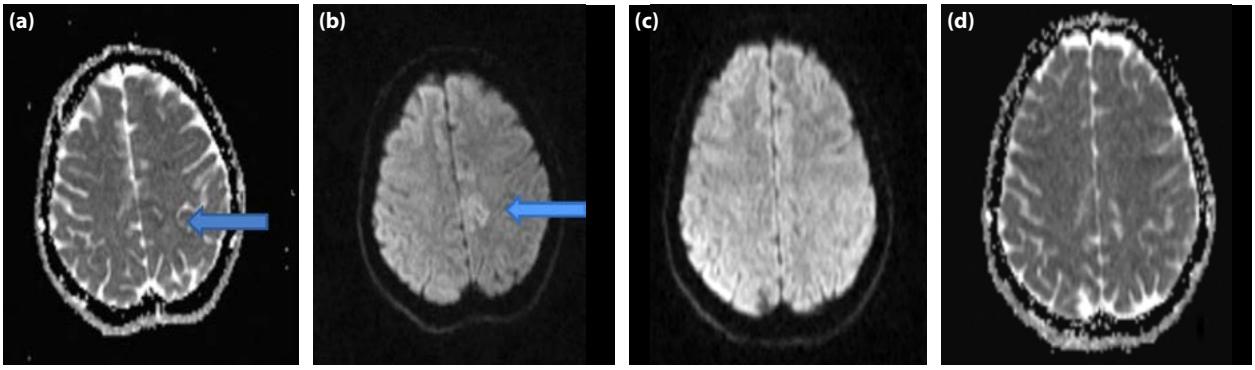
Çalışmamızda SE ile başvuran yetişkin kohort belirlenmiştir. Görüntüleme yapılabilen SE hastalarının yaklaşık yarısında MRG'de geçici yeni ortaya çıkan intrakraniyal patoloji saptanmıştır. Aslında tüm yaş gruplarında nöbetlere bağlı geçici değişiklikler bildirilmiştir. Özellikle pediatrik grupta birçok



Şekil 2. Hasta 1'in nöbetin hemen sonrası **(a, b)** ve kontrol **(c)** FLAIR sekansı manyetik rezonans görüntüleri.



Şekil 3. Hasta 2'nin nöbet sonrası **(a, b)** ve kontrol difüzyon ağırlıklı ve ADC **(c, d)** manyetik rezonans görüntüleri.



Şekil 4. Hasta 3'ün nöbet sırası **(a, b)** ve kontrol difüzyon ağırlıklı ve ADC **(c, d)** manyetik rezonans görüntüleri.

rapor vardır, ancak çalışmamızda sadece yetişkin hastalar taranmıştır. Serimizde bir hasta (hasta 7) hariç, diğerlerinin epilepsi tanısı yoktu, SE bu hastaların ilk nöbet atağıydı. Önceki çalışmalar tek bir nöbet ile geçici değişiklikler rapor etmesine rağmen, kohortumuzda tek bir nöbet ile böyle bir bulgu bulunmamıştır.

Nörogörüntülemenin klinik uygulamadaki en önemli rolü SE'nin tanı ve etiyolojisini tanımlamaktır. Çoğunlukla tomografi hem hemen ulaşılabilir olması hem de kısa sürede çok iyi fikirler sunması açısından ilk tercihtir. Bununla birlikte SE durumunda çoğu hastada tek başına BT yeterli değildir. Grubumuzda kontrastsız BT incelendiğinde epilepsiye neden olan lezyonlar çıkarıldıktan sonra SE'ye atfedilebilecek herhangi bir bulgu bulunmamıştır.

Birçok kılavuz, bir SE hastasında seçilecek görüntüleme yöntemi olarak MRG'yi önermektedir, ancak elbetteki güvenli ve ulaşılabilir olduğunda yapılmalıdır.[9,10] Bununla birlikte özellikle refrakter SE'de bu zor olabilir. SE'de özellikle konvülzif SE'de, beyin görüntüleme, kritik durumdaki bir hastanın acil servis veya yoğun bakım ünitesinin dışında uzun zaman geçireceği anlamına gelir. Bu genellikle sedasyon gerektirir ve bazı gerekli tedavi ve müdahaleleri geciktirebilir. Bu nedenle, riskler göz önüne alındığında, nörogörüntüleme için hastaların dikkatle seçilmesi ve prosedür sırasında sağlık profesyonellerinin bulunması zorunludur. Serimizde SE tanısı konan tüm hastalara BT, %85'ine MRG yapılmıştır. Tüm geçici patolojiler kraniyal MRG ile tespit edilmiştir.

Bilgisayarlı tomografi ve MRG'nin birlikte kullanılması epilepsi etiyolojisi ve tanı olasılığını %30-36'ya çıkarır.[10] Sadece SE'ye atfedilen MRG anormalliklerinin sıklığı yaklaşık %11'dir.[11] Bu konudaki çalışmalar olgu sunumları, olgu serileri ve retrospektif tanımlayıcı çalışmalardır. Kesin insidans belirsizdir. Serimizde %47 olarak bulduk ve bu çoğu rapordan daha yüksekti. Bu hem bütün akut semptomatik nedenlerin dışlanmasıyla hem de hastanemizin üçüncü basamak bir merkez olması ve acil servis ve yoğun bakım ünitesinin ileri bakıma ihtiyaç duyan hastalar için bir sevk merkezi olmasıyla ilgili olabilir.

Jeneralize tonik-klonik nöbet veya SE, MRG'de sitotoksik/vazojenik ödem veya kontrast artışı gibi sekonder geçici değişikliklere neden olabilir.[12–16] Bu bağlamda, etkilenen kortikal bölgeler vasküler bölgelerle sınırlı değildir. Bulgular çoğu zaman nöbetin kaynaklandığı alan ile ilişkilidir, bazen de fokal odaktan uzak talamus ve/veya serebellum gibi alanlarda saptanır. Korteks veya subkortikal ak maddede uni/bilateral T2 hiper/hipointensitesi, giral ödem izlenebil-

ir, hipokampus, ipsilateral talamusun pulvinar bölgesine ek olarak nadiren kontralateral serebellum etkilenebilir. Bu transkortikal diaşizisten etkilenen uzak bölgelerde artan nöronal uyarılabilirlik kortikal nöronların disinhibisyonun bir sonucu olabilir.[17] Kontrast madde uygulamasından sonra giral kontrast tutulumu görülebilir.[18] Literatürde bildirilen difüzyon kısıtlaması olmaksızın sadece T2/FLAIR hiper/hipointensite veya serebellar bulgular çalışmamızda saptanmadı. Hastalarımızın çoğunda nöbetlerin kaynaklandığı alanlar ile uygun anatomik alandaki kortikal bulgular izlendi. Sadece bir hastada geniş kortikal tutulum vardı, bu hasta evde uzun süre nöbet geçirmişti. Leptomeningeal kontrast madde tutulumu olan hasta ise motor afazi ile başlayıp bilateral tonik-klonik nöbetleri olan hasta idi.

Nöbetin neden olduğu hasarın etiyolojisi muhtemelen çok faktörlüdür. Nörogörüntüleme, genel olarak bozulmuş serebral perfüzyon ile sonuçlanan intrinsik nöron faktörlerin gösterilmesinde anahtar rol oynar. SE ile ilişkili anormalliklerin tanınması ayırıcı tanı ve tanı konusunda kafa karışıklıklarının ortadan kaldırılması için önemlidir. Ayrıca, kraniyal MRG epileptogenez bilgimizi arttırmak için noninvaziv bir araçtır. Akut iktal görüntüleme değişiklikleri, klinisyenlere peri-iktal dönemde dinamik nöronal metabolik ortamda önemli bir in vivo görünüm kazandırır. Nörogörüntüleme deneysel modeller ve klinik çalışmaların bir tamamlayıcısı olarak kullanılabilir. Bu bakımdan DWI ve ADC MRG, geçici peri-iktal anormallikleri ortaya çıkaran en hassas MRG tekniğidir. Bu diziler, belirli patolojik durumlarda kısıtlanabilecek su moleküllerinin dağılımındaki değişiklikleri saptar. Epileptojenik alandaki hücre içi su akışı, uzun süreli epileptik aktivite sırasında hücre dışı boşlukların daralmasına neden olarak ADC'nin azalmasına ve DWI'daki sinyal yoğunluğunun artmasına neden olur. Hem kortikal hem de subkortikal yapıları içeren sitotoksik veya vazojenik ödem ile peri-iktal anormallikler ortaya çıkabilir ve bu ödem DWI-ADC görüntüleme ile gösterilebilir. SE'de ödem varlığı, tipi ve ödem zamanlaması, nöbet başlangıcının patofizyolojisini ve lokalizasyonunu anlamada rol oynayabilir. Örneğin, vazojenik ödem süper refrakter SE'de daha sık bildirilmiştir ve kan-beyin bariyeri ve immünopatofizyolojinin hasarının rolüne dair kanıt sağlayabilir.[19,20] Sitotoksik ödem daha kalıcı bir hasar belirteci olabilir ve daha sonra atrofi oluşabilecek yapısal alanları tahmin edebilir.[21] Bizim kohortumuzdaki hastalarımızda vazojenik ödem yoktu, neredeyse tamamında sitotoksik ödem saptanmıştı.

Seri MRG çalışmalarında ve olgu sunumlarında FLAIR ve difüzyon sınırlama anormalliklerinin çoğu geri dönüşümlüdür. Bununla birlikte, özellikle uzun süreli SE gibi bazı özellikli durumlarda, bu değişiklikler uzun süre izlenebilir ve kortikal laminar nekroz, mezial temporal skleroz ve fokal beyin atrofisi gibi kalıcı yapısal hasarlar oluşturabilir. Bu da sonuçta kalıcı fonksiyonel hasar ve kronik epilepsi gelişimi ile sonuçlanabilir.[16] Hastalarımızın uzun süre takiplerini yapamadığımız için bu konuda gözlemimiz henüz yoktur.

Fokal SE'de, DWI'da iktal talamik tutulum çoğu zaman epileptiform anomali ile ipsilateral tarafta pulvinarda görülür.[21,22] Nakae ve ark.[23] 106 SE'nin %42'sinde DWI anomalisi bulmuşlardır. Kırk beş hastanın 26'sı sadece kortikal, 19'u kortikal ve pulvinar lezyonlar olarak tespit edilmiştir. Sadece pulvinar lezyon bulunmamıştır. Ohe ve ark.nın[24] çalışmasında ise hastaların yarısından fazlasında sadece pulvinar değişiklik saptanmıştır. Uzun süreli SE'ler daha çok kortikal ve pulvinar değişiklik oluşturma eğilimindedir. Hastalarımızın çoğunluğunda ilgili fokal alanda kortikal değişiklik izlenmiştir. Bizim serimizde bilinen epilepsisi olan tek hasta olan ve nöbetleri uzun sürede tam kontrol edilebilen bir hastada hem kortikal hem de pulvinar değişiklik mevcuttu.

Kontrast bazlı perfüzyon-manyetik rezonans nöbetler sırasında erken kan akımı varyasyonlarını değerlendirmek için hassas bir tekniktir. Arteriyel spin etiketleme başka bir perfüzyon-manyetik rezonans tekniğidir, kontrastsızdır ve beyin kan akımını dakikalar veya saatler içinde ölçebilir. Beyin kan akımı zaman akışını değerlendirmek ve SE ile ilişkili nihai hemodinamik değişiklikleri izlemek ilginç olabilir.[25] Rutin günlük pratikte uygulaması zor olsa da seçilmiş hasta grubunda veya patofizyolojiyi anlama amaçlı yapılacak çalışmalarda bu iki yöntemin önemli katkıları olacaktır.

SE'de yardımcı bir diğer görüntüleme sekansı da "Susceptibility Weighted Imaging (SWI)"dır. On iki hastalık retrospektif bir çalışmada tüm hastalarda kortikal venlerde dolum azalması olan fokal bölgeler tanımlanmıştır. Saptanan bulguların lokal hiperperfüzyonla ve epileptiform aktivite lokasyonuyla ilişkili olduğu ve bazılarında DWI kısıtlama alanlarına karşılık geldiği tespit edilmiştir.[25,26] Bizim serimiz retrospektif bir inceleme olduğu için ve standart acil kraniyal inceleme protokolünde SWI olmadığı için bu veriyi değerlendiremedik. Ancak, özellikle DWI bulgusu olmayan hastalarda SE'yi lokalize etmek için bir ipucu sağlayabilir. Yine literatürde olgu bazlı da olsa manyetik rezonans spektroskopi, pozitron emisyon tomografisi, tek foton emisyon BT , fonksiyonel MRG gibi diğer inceleme yöntemlerinin de seçilmiş hastalara faydalı olabileceği bildirilmiştir.[27–30]

Bizim çalışmamızın kısıtlamaları vardı. SE hastaları retrospektif olarak incelendiği için MRG yapılmayan hastalar da mevcuttu, yapılabilenlere de standart bir görüntüleme pro-

tokolü yapılmıştı. Kontrast maddeli inceleme, SWI, pozitron emisyon tomografisi gibi ek çekim sekansları ve incelemeleri yapılamamıştır. Ayrıca uzun süreli izlem sonuçları da elimizde yoktu.

Tüm bu görüntüleme çabası aslında hem SE'nin altta yatan yapısal etiyolojik nedenlerini belirlemek hem de SE'nin neden olduğu geçici/kalıcı bulgular, akut dönemde tedavi, daha sonra morbidite ve mortalite hakkında fikir verebilmek içindir. Ayrıca nörogörüntüleme özellikle DWI bulgularına dayanarak SE'de baskın olan patofizyolojik süreci de tahmin edilebilir hale getirebilir.

Sonuç olarak, nörogörüntüleme SE'nin nedenlerini belirlemek, ayırıcı tanıyı yapmak, patofizyolojiyi anlamak, takip yapmak ve prognozu öngörmek açısından önemlidir. Bu konudaki veriler çoğunlukla olgu sunumlarına dayanmaktadır. Uygun hastalarda, güvenlik önlemlerine dikkat edilerek yapılan nörogörüntüleme kıymetli bilgiler verebilir. Prospektif, geniş hasta katılımlı çalışmaların bulguları daha da ayrıntılandırılmalıdır.

Etik Komite Onayı– Etik kurul onayı alındı (Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Karar No: 02/35, Karar tarihi: 02.02.2021).

Hakem Değerlendirmesi– Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması– Yoktur.

Yazarlık Katkıları– Konsept: F.İ.U., N.B.; Dizayn: F.İ.U., N.B.; Veri Toplama veya İşleme: F.İ.U.; Analiz ve Yorumlama: F.İ.U., N.B.; Literatür Arama: F.İ.U.; Yazan: F.İ.U.

Kaynaklar

1. Hopkins A, Shorvon S, Cascino G. Epilepsy. London: Chapman and Hall; 1995. p. 331–50.
2. Akpınar ÇK, Cengiz N. Current Diagnosis, Treatment and Etiology of Status Epilepticus. Epilepsi 2014;20(1):1–10.
3. Leitinger M, Trinka E, Giovannini G, Zimmermann G, Florea C, Rohracher A, et al. Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and outcomes. Epilepsia 2019;60(1):53–62.
4. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Neurocrit Care 2012;17(1):3–23.
5. Horsley V. An Address on the Origin and Seat of Epileptic Disturbance: Delivered before the Cardiff Medical Society. Br Med J 1892;1(1631):693–6.
6. Rumack CM, Guggenheim MA, Fasules JW, Burdick D. Transient positive postictal computed tomographic scan. J Pediatr 1980;97(2):263–4.
7. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia 2015;56(10):1515–23.
8. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia 2017;58(4):531–42.
9. Riviello JJ Jr, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2006;67(9):1542–50.
10. Lyons TW, Johnson KB, Michelson KA, Nigrovic LE, Loddenkemper T, Prabhu SP, et al. Yield of emergent neuroimaging in children with new-onset seizure and status epilepticus. Seizure 2016;35:4–10.
11. Milligan TA, Zamani A, Bromfield E. Frequency and patterns of MRI abnormalities due to status epilepticus. Seizure 2009;18(2):104-8.
12. Kim JA, Chung JI, Yoon PH, Kim DI, Chung TS, Kim EJ, et al. Transient MR signal changes in patients with generalized tonico-clonic seizure or status epilepticus: periictal diffusion-weighted imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2001;22(6):1149–60.
13. Lansberg MG, O'Brien MW, Norbash AM, Moseley ME, Morrell M, Albers GW. MRI abnormalities associated with partial status epilepticus. Neurology 1999;52(5):1021–7.
14. Diehl B, Najm I, Ruggieri P, Tkach J, Mohamed A, Morris H, et al. Postictal diffusion-weighted imaging for the localization of focal epileptic areas in temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2001;42(1):21–8.
15. Vollmar C, Noachtar S. Neuroimaging in Epilepsy. Türk Nöroloji Dergisi 2004;10(3):185–200.
16. Meletti S, Monti G, Mirandola L, Vaudano AE, Giovannini G. Neuroimaging of status epilepticus. Epilepsia 2018;59(Suppl 2):113–9.
17. Samaniego EA, Stuckert E, Fischbein N, Wijman CA. Crossed cerebellar diaschisis in status epilepticus. Neurocrit Care 2010;12(1):88–90.
18. Friedman E. Epilepsy imaging in adults: getting it right. AJR Am J Roentgenol 2014;203(5):1093–103.
19. Hong KS, Cho YJ, Lee SK, Jeong SW, Kim WK, Oh EJ. Diffusion changes suggesting predominant vasogenic oedema during partial status epilepticus. Seizure 2004;13(5):317–21.
20. Meletti S, Giovannini G, d'Orsi G, Toran L, Monti G, Guha R, et al. New-Onset Refractory Status Epilepticus with Claustrum Damage: Definition of the Clinical and Neuroimaging Features. Front Neurol 2017;8:111.
21. Choy M, Cheung KK, Thomas DL, Gadian DG, Lythgoe MF, Scott RC. Quantitative MRI predicts status epilepticus-induced hippocampal injury in the lithium-pilocarpine rat model. Epilepsy Res 2010;88(2-3):221–30.
22. Guerriero RM, Gaillard WD. Imaging modalities to diagnose and localize status epilepticus. Seizure 2019;68:46–51.

23. Nakae Y, Kudo Y, Yamamoto R, Dobashi Y, Kawabata Y, Ikeda S, et al. Relationship between cortex and pulvinar abnormalities on diffusion-weighted imaging in status epilepticus. J Neurol 2016;263(1):127–32.
24. Ohe Y, Hayashi T, Deguchi I, Fukuoka T, Horiuchi Y, Maruyama H, et al. MRI abnormality of the pulvinar in patients with status epilepticus. J Neuroradiol 2014;41(4):220–6.
25. Mendes A, Sampaio L. Brain magnetic resonance in status epilepticus: A focused review. Seizure 2016;38:63–7.
26. Aellen J, Abela E, Buerki SE, Kottke R, Springer E, Schindler K, et al. Focal hemodynamic patterns of status epilepticus detected by susceptibility weighted imaging (SWI). Eur Radiol 2014;24(11):2980–8.
27. Lazeyras F, Blanke O, Zimine I, Delavelle J, Perrig SH, Seeck M. MRI, (1)H-MRS, and functional MRI during and after prolonged nonconvulsive seizure activity. Neurology 2000;55(11):1677–82.
28. Kutluay E, Beattie J, Passaro EA, Edwards JC, Minecan D, Milling C, et al. Diagnostic and localizing value of ictal SPECT in patients with nonconvulsive status epilepticus. Epilepsy Behav 2005;6(2):212–7.
29. Doherty CP, Cole AJ, Grant PE, Fischman A, Dooling E, Hoch DB, et al. Multimodal longitudinal imaging of focal status epilepticus. Can J Neurol Sci 2004;31(2):276–81.
30. Tenney JR, Marshall PC, King JA, Ferris CF. fMRI of generalized absence status epilepticus in conscious marmoset monkeys reveals corticothalamic activation. Epilepsia 2004;45(10):1240–7.

Epilepsi 2021;27(1):23-31 DOI: 10.14744/epilepsi.2020.63644

ORIGINAL ARTICLE

The Evaluation of Brain Volume in Children with Epilepsy on Magnetic Resonance Imaging by Stereological Method

Saliha Seda ADANIR,[1] Ömer Faruk CİHAN,[1] Ayşe Aysima ÖZÇELİK[2]

[1]Department of Anatomy, Gaziantep University Faculty of Medicine, Gaziantep, Turkey
[2]Department of Pediatric Neurology, Gaziantep University Faculty of Medicine, Gaziantep, Turkey

Summary

Objectives: Brain volume is important in many diseases for both children and adults. Studies examining brain volume in terms of seizure types are less although several studies examining brain volume on healthy and epileptic children are available. Thus, this study aims to examine the cerebral cortex, cerebral white matter, cerebral, cerebellar, and total brain volumes in terms of epilepsy-related factors in children diagnosed with idiopathic epilepsy.

Methods: Cranial magnetic resonance images of 100 children (girls, 50; boys, 50), aged 3–16 years old, who had idiopathic epilepsy with generalized and partial seizures were retrospectively evaluated. The volumetric measurements of the cerebral cortex, cerebral white matter, cerebrum, cerebellum, and total brain were performed using the Cavalieri principle, which is one of the methods for volume calculation with stereology techniques.

Results: No significant difference was noted in the brain volumes between partial and generalized seizure groups. However, asymmetry on cerebral cortex volume in both seizure groups was determined. Similarly, no correlation was found between epilepsy duration, seizure frequency, use of antiepileptic drugs, and brain volumes.

Conclusion: Studies comparing two different seizure types are relatively less among the studies examining brain volume in childhood epilepsy. Thus, the study of brain volume in children with partial and generalized seizures diagnosed with idiopathic epilepsy will contribute to the studies conducted in this area, and the results obtained are essential for understanding the impact of epilepsy and epilepsy-related factors on brain volume.

Keywords: Brain volume; generalized seizures; epilepsy; magnetic resonance imaging; partial seizures; stereology.

Cite this article as: Adanır SS, Cihan ÖF, Özçelik AA. The Evaluation of Brain Volume in Children with Epilepsy on Magnetic Resonance Imaging by Stereological Method. Epilepsi 2021;27:23-31.

Introduction

Brain volume is significant in many diseases for both children and adults. Several studies exist investigating changes in the brain volume in diseases such as autism, attention-deficit/hyperactivity disorder, schizophrenia, multiple sclerosis, epilepsy, and Alzheimer's disease.[1–5] Some volumetric studies on childhood epilepsies stated that epileptic children had significantly smaller brain volumes compared with healthy children.[2,6] Consequently, volumetric changes were observed not only in the TBV but also in the gray matter and subdivision parts of the brain such as the cerebrum and cerebellum.[2,6–8]

Epilepsy is a common neurological disease in childhood. Epilepsy seizures are generally classified into three groups: partial (focal), generalized, and idiopathic onset. Generalized and partial (focal) seizures are defined as seizures involving the entire brain cortex and seizures originating from a specific location of the cortex, respectively.[9,10] Although many studies have been done examining epileptic children, only very few studies indicate whether any effect exists on the brain volume of seizure groups.[8] The detailed literature review observed a few studies comparing seizure types and examining symmetry in the brain hemispheres.[11] Moreover, studies also exist reporting the age of epilepsy onset, seizure frequency, and the use of antiepileptic drugs as being effective in brain volume.[2,8,12–14] The Cavalieri principle, which is one of the methods for volume calculation with stereology techniques, is a frequently used method



Dr. Saliha Seda ADANIR

Corresponding author
Saliha Seda ADANIR, M.D.
e-mail seda.adnr93@gmail.com

Received 10.05.2020
Accepted 26.10.2020
Online date 21.01.2021

Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

© 2021 Turkish Epilepsy Society

Epilepsili Çocuklarda Beyin Hacminin Manyetik Rezonans Görüntüleri Üzerinde Stereolojik Yöntemle Değerlendirilmesi

Özet

Amaç: Beyin hacmi birçok hastalıkta hem çocuklar hem de yetişkinler için önemlidir. Epileptik ve sağlıklı çocuklarda beyin hacminin incelendiği birçok çalışma olmasına rağmen, beyin hacminin nöbet tipleri açısından incelendiği çalışmaların daha az olduğu görülmektedir. Bu çalışmanın amacı, idiyopatik epilepsi tanılı çocuklarda serebral korteks, hemisferik beyaz cevher, serebrum, serebellum ve toplam beyin hacminin epilepsi ile ilişkili faktörler açısından incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, idiyopatik epilepsi tanılı parsiyel ve jeneralize nöbetleri olan 3-16 yaş arası 50'si kız, 50'si erkek toplam 100 çocuğun kraniyal manyetik rezonans görüntüleri retrospektif olarak incelenmiştir. Serebral korteks, hemisferik beyaz cevher, serebrum, serebellum ve toplam beyin hacim ölçümleri, stereoloji teknikleri ile hacim hesaplama yöntemlerinden biri olan Cavalieri prensibiyle hesaplanmıştır.

Bulgular: Parsiyel ve jeneralize nöbet grupları arasında beyin hacimlerinde anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (p>0.05). Ancak her iki nöbet grubunda serebral korteks asimetrisi tespit edilmiştir. Epilepsi süresi, nöbet sıklığı, antiepileptik ilaç kullanımı ve beyin hacimleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür (p>0.05).

Sonuç: Çocukluk çağı epilepsilerinde beyin hacmini inceleyen çalışmalar arasında, iki farklı nöbet tipini karşılaştıran çalışmaların daha az olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, idiyopatik epilepsi tanısı alan parsiyel ve jeneralize nöbetleri olan çocuklarda beyin hacminin incelenmesinin bu alanda yapılan çalışmalara katkıda bulunacağı ve elde edilen sonuçların epilepsi ve epilepsi ile ilişkili faktörlerin beyin hacmi üzerine etkisini anlamak adına önemli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: Beyin hacmi; jeneralize nöbet; epilepsi; manyetik rezonans görüntüleme; parsiyel nöbet; stereoloji.

for calculating the volumes of structures and organs which have irregular borders.[15] In addition, the Cavalieri principle provides precise numerical data. Thus, reliable and unbiased results are obtained.[16] It is accepted as the gold standard in volumetric studies.[17]

This study aims to investigate the cerebral cortex volume (CCV), cerebral white matter volume (WMV), cerebral volume (CV), cerebellar volume (CRV), and total brain volume (TBV) in terms of seizure type, gender, antiepileptic drug usage, seizure frequency, and epilepsy duration in children with partial and generalized seizures and to evaluate the symmetry of the hemispheres in the cerebrum and cerebellum.

Materials and Methods

This study was retrospectively conducted on cranial magnetic resonance (MR) images of 50 girls (mean age, 8.06±3.83 years) and 50 boys (mean age, 9.32±3.68 years) with epilepsy who were admitted to and monitored at Department of Pediatric Neurology, Faculty of Medicine, Gaziantep University, between 2016 and 2018. Of the children, 24 and 26 of the girls and 29 and 21 of the boys had generalized and partial seizures, respectively.

The approval of the Clinical Trials Ethical Committee of Gaziantep University was obtained before the study commenced (Decision no: 2018/29).

Inclusion and exclusion criteria– The study included cases of children 3–16 years old who were diagnosed with idiopathic epilepsy by a pediatric neurologist (AAÖ; according to the International League Against Epilepsy 2017 epilepsy classification), had no pathology in the cranial MR images, and had a normal neurological examination. Cases with a diagnosis of symptomatic epilepsy associated with cerebral palsy, encephalitis, tumor mass, and so on; those with a diagnosis of cryptogenic epilepsy; and those with a history of preterm birth were excluded from the study. Images with artifacts that could cause any missing or false results related to any of the measured parameters or prevent the identification of reference points were not included in the study.

Imaging protocol– MR imaging examinations were performed with a Philips Ingenia 1.5-T MR scanner (Philips, Andover, MA, USA). Moreover, continuous 5-mm-thick sections of axial, coronal, and sagittal slices (512×512 matrices) were obtained.

Converting digital imaging and communications in medicine (DICOM) images to JPEG format– All DICOM images were transferred to RadiAnt DICOM Viewer program and converted to JPEG format for volumetric measurement. Consequently, images in JPEG format were separately recorded for each patient. An average of 25 axial, 25 sagittal, and 25 coronal section images were obtained for each patient.

Volumetric measurement– The measurements were performed with a computer-assisted stereological analysis system (Stereo Investigator Version 8.0, MicroBrightField, Williston, VT, USA) at the Stereology Laboratory of the De-

partment of Anatomy, Faculty of Medicine, Gaziantep University.

CCV and WMV were measured in T1-weighted axial sections (Fig. 1a). Moreover, the CV was measured in T1-weighted coronal sections (Fig. 1b). Both cerebral hemispheres were separated from the cerebral falx. The tentorium cerebelli was accepted as the border between the cerebrum and cerebellum. A line through the superior colliculus and below the mammillary body was accepted as the border on the images of the sagittal sections of the cerebrum and the brainstem. Moreover, the CRV was measured in T1-weighted sagittal sections (Fig. 1c). Consequently, the right and left cerebellar hemispheres were separated by identifying the midsagittal section. The cerebellum was separated from the cerebrum through the tentorium cerebelli. The fourth ventricle was accepted as the border between the brainstem and the cerebellum. TBV was measured in T1-weighted sagittal sections (Fig. 1d). CCV, WMV, CV, and CRV were separately measured in two hemispheres.

Statistical analysis– The Shapiro–Wilk test was used to test the compliance of the data toward normal distribution, and the independent samples t-test and the paired samples t-test were used to compare normally distributed variables in two independent and two dependent groups, respectively. Moreover, Spearman's rank correlation coefficient test was used for testing the relationship between the numerical variables while the chi-square test was used to test the relationship between the categorical variables. The Statistical Package for the Social Sciences for Windows, version 22.0, was used for statistical analysis. A value of $p<0.05$ was accepted as statistically significant.

Results

The CCV, WMC, CV, CRV, and TBV of 50 girls and 50 boys with epilepsy in this study who were aged 3–16 years were measured using their cranial MR images. No statistically significant difference was noticed between age and gender ($p=0.097$). In addition, the epilepsy-related features of the patients are shown in Table 1.

Differences in volumetric measurements between gender– CCV, WMV, CV, CRV, and particularly TBV were found to be significantly larger in boys than girls ($p=0.017$, $p=0.012$, $p=0.008$, $p=0.008$, $p=0.002$, respectively; Table 2).

Differences in volumetric measurements between epilepsy groups– No significant difference exists in the structures measured between the partial and generalized epilepsy groups ($p>0.05$; Table 3).

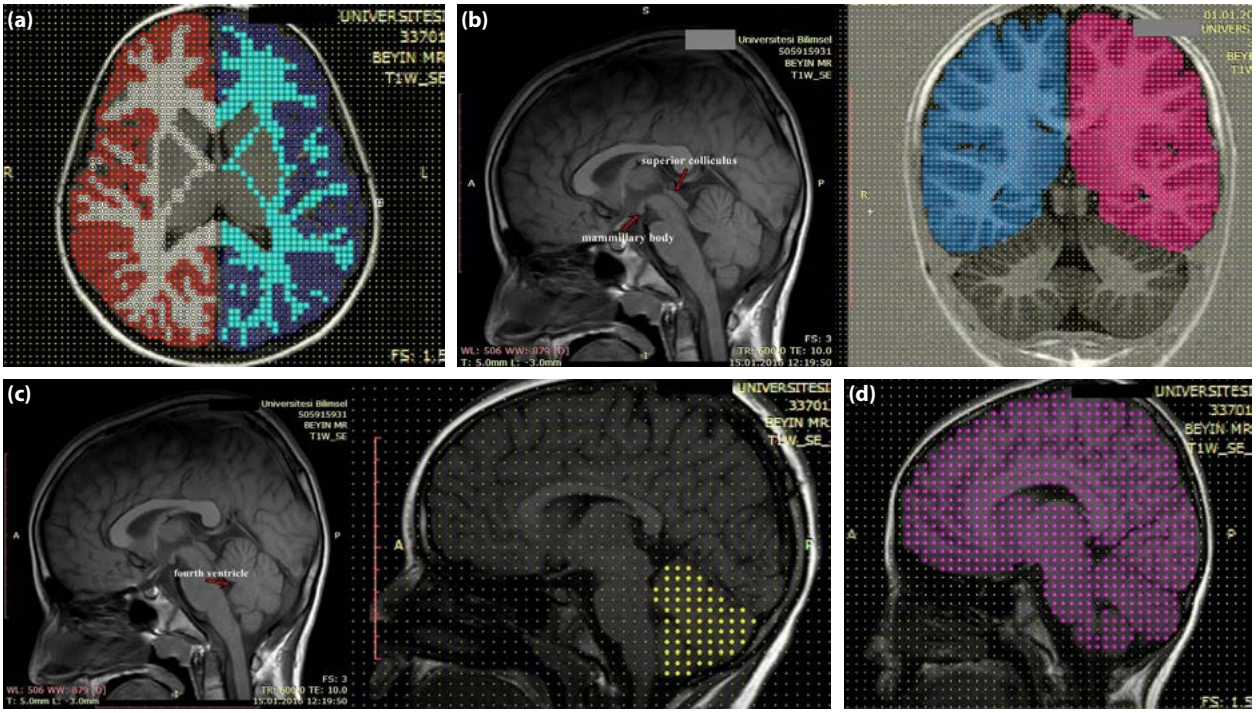


Fig. 1. **(a)** Measurement of cerebral cortex and cerebral white matter volume. **(b, c)**, Measurement of cerebral volume. **(d)** Measurement of total brain volume.

Table 1. Epilepsy-related features of the patients

Epilepsy-related features		Girl	Boy
Seizure type	Partial group	26	21
	Generalized group	24	29
Seizure frequency	≤1 per year	35	32
	>1 per year	15	18
Antiepileptic drugs usage	One drug	35	33
	Two or more drugs	15	17

Table 2. Comparison of brain volumes between gender

Volume (cm^3)	Boy (mean±SD)	Girl (mean±SD)	p
CCV	311.38±110.34	261.95±92.89	0.017*
WMV	155.53±63.71	122.95±62.89	0.012*
CV	873.21±237.9	724.01±310.19	0.008*
CRV	114.05±38.84	89.52±39.00	0.008*
TBV	1021.95±245.41	831.11±337.8	0.002*

SD: Standard deviation; cm^3: cubic centimeter; CCV: Cerebral cortex volume; CV: Cerebrum volume; CRV: Cerebellum volume; TBV: Total brain volume; WMV: White matter volume. *Statistically significant difference.

Table 3. Comparison of brain volumes between epilepsy group

Volume (cm^3)	Partial (mean±SD)	Generalized (mean±SD)	p
CCV	280.73±104.65	291.93±105.03	0.595
WMV	133.29±60.83	144.53±68.76	0.391
CV	806.72±251.11	791.42±314.34	0.790
CRV	101.13±41.28	102.36±40.44	0.595
TBV	938.34±279.78	916.05±335.11	0.721

SD: Standard deviation; cm^3: cubic centimeter; CCV: Cerebral cortex volume; CV: Cerebrum volume; CRV: Cerebellum volume; TBV: Total brain volume; WMV: White matter volume.

Asymmetry between the two hemispheres– The CCV was larger in the right hemisphere in both generalized and partial epilepsy groups (p=0.001). In addition, no asymmetry between the right and left hemispheres was detected in WMV, CV, and CRV (p>0.05).

Correlation between volumetric measurements and age– The relationship between volumetric measurements and age was separately analyzed between epilepsy groups and gender. While the CCV increased with age in girls in the generalized epilepsy group (p=0.001, r=0.661), no significant correlation was found between CCV and age in other groups (p>0.05). However, WMV, CV, CRV, and TBV significantly increased with age in boys and girls in both the generalized and partial epilepsy groups (Table 4).

The relationship between volumetric measurements and seizure frequency, epilepsy duration, and antiepileptic drugs– No significant difference in terms of volumetric measurements was found between the patients in both genders who had a seizure frequency of <1 and >1 per year (p>0.05). Consequently, epilepsy duration did not have a significant correlation with brain volumes in both girls and boys (p>0.05). No significant difference in terms of volume was found between those using only one antiepileptic drug and those using two or more antiepileptic drugs (p>0.05).

Discussion

Several studies exist in the literature examining brain volume in epileptic and healthy children. The majority of these studies compared healthy and epileptic children, and a few studies compared seizure types in epilepsy. In contrast with other studies, the brain volumes of epileptic children with partial and generalized seizures were compared in this study. Similar to the comparison of the seizure types, a few studies exist examining the hemisphere asymmetry in epileptic children. However, unlike many other studies,

Table 4. Correlation of brain volume between age

Parameters		Generalized group		Partial group	
		Boy (29)	Girl (24)	Boy (21)	Girl (26)
Cerebral cortex volume	p	0.455	0.001	0.216	0.590
	r	0.144	0.661**	-0.281	0.111
White matter volume	p	0.002	0.001	0.049	0.002
	r	0.548**	0.716**	0.390*	0.570**
Cerebrum volume	p	0.001	0.001	0.001	0.001
	r	0.882**	0.939**	0.772**	0.782**
Cerebellum volume	p	0.001	0.001	0.005	0.001
	r	0.783**	0.818**	0.735**	0.706**
Total brain volume	p	0.001	0.001	0.001	0.001
	r	0.909**	0.944**	0.842**	0.814**

*Statistical correlation, **Statistically high correlation.

the asymmetry between the brain hemispheres of epileptic children was evaluated and both types of seizures were compared in this respect. A comparison of the results of the present study with the literature is shown in Table 5.

The measurement method is important for the reliability and impartiality of the study in volumetric studies. Stereology is a gold standard method that provides unbiased and reliable measurements. However, a stereological study in epileptic children has not been found although it is frequently used in volumetric studies. The Cavalieri principle, which is one of the stereology techniques, was preferred in this study because of its reliability.

Cerebral cortex– The cerebral cortex and gray matter volume in healthy children/adults and those with epilepsy have been investigated in many studies.[7,13,14,18–23] Some of these studies investigated total gray matter volume[13,14,19–21,23] and the CCV.[7,18,22]

Epilepsy is a disease that directly affects the cerebral cortex. The relationship between chronic partial epilepsy and brain atrophy was attributed to cortical thickness changes in epilepsy.[22] Caplan et al.[13] found that healthy children had a significantly larger total gray matter volume than epileptic children. However, two different studies investigating the gray matter volume found no difference between healthy and epileptic children.[14,19] Conversely, another study significantly detected larger CCV in epileptic children compared with healthy children.[7]

Gogtay et al.[20] reported that the gray matter volume increased at early ages and started to decrease with adolescence in healthy children. On the other hand, Caviness et al.[18] reported that the cerebral cortex did not have a significant correlation with age in healthy children aged 7–11 years. Moreover, Hermann et al.[21] found that the gray matter volume decreased with age in both healthy and epileptic children aged 8–18 years old. No significant correlation exists between the CCV and age in this study. Throughout its development, the CCV reaches its maximum in different lobes at different times and then decreases.[24] This difference in the results may be due to the different age groups in the studies.

The studies reported that the early onset of seizures and long duration of epilepsy was associated with a lower volume of gray matter.[13,14] Conversely, Caplan et al.[23] reported that they did not find any correlation between the duration of seizure, age of seizure onset, and gray matter volumes in epileptic children. Similarly, this study found no significant relationship between seizure frequency, epilepsy duration, usage of antiepileptic drugs, and CCV. Caviness et al.[18] found that the cerebral cortex is symmetrical in both hemispheres in healthy girls and boys. On the contrary, the CCV was found to be significantly larger than the left compared with the right hemisphere in both generalized and partial groups in the present study. These results suggest that epilepsy may affect cortex symmetry.

Cerebral white matter

No significant difference was observed between the two groups regarding the WMV in healthy and epileptic children.[13,14,19] Hermann et al.[21] examined the development of white matter and reported that WMV increased between 8 and 14 years old in healthy and epileptic children. A study examining the white matter found a significant increase with age in healthy children.[25] However, another study did not find

Table 5. Comparison of the results with some volumetric studies with epileptic children

Study	Case	Number of cases			CCV-GMV	WMV	CV	CRV	TBV
		Child		Adult					
Caplan et al.[a][23]	Healthy	M		M					
		F		F					
		T	37	T	810.22 ±70.86	484.13 ±67.98			1408.15±143.06
	Epilepsy	M		M					
		F		F					
		T	26	T	763.49± 74.38	470.64± 66.51			1351.22±122.46
Caplan et al.[a][19]	Healthy	M		M					
		F		F					
		T	34	T	810.22±70.86	484.13±67.98			1408.15±143.06
	Epilepsy	M		M					
		F		F					
		T	69	T	779.35±68.97	479.66 ± 72.96			1373.26 ±117.74
Daley et al.[a][14]	Healthy	M		M					
		F		F					
		T	38	T	798.39±71.25	483.36 ±67.46			1395.35 ±141. 07
	Epilepsy	M		M					
		F		F					
		T	44	T	789.45±68.73	487.70 ±76.43			1388.94 ±19.06
Lawson et al.[b][6]	Healthy	M	23	M					
		F	19	F					
		T	42	T			1235[c]	144	1405[c]
	Frontal lobe epilepsy	M		M					
		F		F					
		T	20	T			1134	143	1302
	Mesial temporal lobe epilepsy		12				1131	134	1278
Lawson et al.[b][2]	Healthy	M		M					
		F		F					
		T	44	T			1235[c]	144[c]	1389[c]
	Epilepsy	M	129	M					
		F	102	F					
		T	231	T			1104	133	1237

Table 5. Comparison of the results with some volumetric studies with epileptic children *(continue)*

Study	Case	Number of cases			CCV-GMV	WMV	CV	CRV	TBV
		Child		Adult					
Lawson et al.[*8]	Healthy	M	23	M					
		F	21	F					
		T	44	T				1236[c]	145
	Epilepsy	M	61	M					
		F	51	F					
		T	112	T				1081	133
Zelko et al.[a,d][7]	Healthy	M		M					
		F		F					
		T	36	T		510.009	487.670		
Epilepsy		M		M					
		F		F					
		T	108	T		527.129[c]	481.488		
This study[b,d]	Epilepsy	M	50	M	311.38±110.34	155.53±63.71	873.21±237.9	114.05±38.84	1021.95±245.41
		F	50	F	261.95±92.89	122.95±62.89	724.01±310.19	89.52±39.00	831.11±337.8
		T	100	T	286.67±104.47	139.24±65.07	798.61±285.06	101.78±40.64	926.53±309.00

CCV: Cerebral cortex volume; CV: Cerebrum volume; CRV: Cerebellum volume; F: Female; GMV: Gray matter volume; M: Male; T: Total; TBV: Total brain volume; WMV: White matter volume. [a]Measurements are given as cubic millimeter; [b]Measurements are given as cubic centimeter; [c]Significant difference between epilepsy and control group; [d]Cerebral cortex in the studies, and the volume of the gray matter was measured in the others.

any significant correlation between WMV and age.[18] This study observed an increase in the WMV with age in partial and generalize groups. Consequently, myelination encompasses a duration starting in the fetal period until the third decade in normal development.[24] Although the absence of a difference in terms of cerebral white matter between epileptic and healthy children and its increase with age in epileptic children suggest that epilepsy does not affect the myelination process. However, some studies contradict these results.[21]

Two studies have reported a negative relationship between the long duration of epilepsy and WMV.[13,14] This study observed that seizure frequency, epilepsy duration, and antiepileptic drugs did not affect WMV. Similarly, seizure type did not affect WMV. Studies evaluating the asymmetry of hemispheric white matter are very few. Consequently, this study found no statistically significant difference in WMV in the right and left hemispheres in both partial and generalized groups.

Cerebrum– Significantly smaller CVs were observed in the studies conducted in epileptic children than the control group.[2,6,8,26] This decrease may be attributed to seizures, traumas, and congenital anomalies.[2,6,8,26]

Hagemann et al.[27] reported that the cerebrum volume in adults with partial and generalized epilepsy did not show any significant difference between the two epilepsy groups. Consequently, this study did not observe any significant difference in the CVs of children with partial and generalized seizures.

Giedd et al.[11] found that the right cerebral hemisphere was significantly larger than the left cerebral hemisphere in healthy children. Two different studies reported that cerebral hemispheres were symmetrical in both healthy and epileptic children.[2,8] Similarly, this study found that the hemispheres were symmetrical in epileptic children. In addition, the impact of seizure types, seizure frequency, epilepsy duration, and usage of antiepileptic drugs on the cerebral volume was not observed in this study. Consequently, Lawson et al.[2] reported a

negative correlation between cerebral volume and seizure years in epileptic children. These differences in the results of the studies may be due to factors such as epilepsy species (whether or not an additional pathology to epilepsy exists).

Cerebellum– The cerebellar volume was found to be significantly larger in healthy than in epileptic children.[2,6,8,26] Botez et al.[12] found that the decrease in cerebellar volume was correlated with epilepsy duration and the use of antiepileptic drugs. However, the relationship of the cerebellar volume decreases with the duration of epilepsy, and the use of antiepileptic drugs is debated. Contrarily, this study found no relationship between seizure frequency, epilepsy duration, antiepileptic drugs, and cerebellar volume. Similarly, seizure type did not affect cerebellar volume. Also, cerebellar asymmetry in epileptic children was not determined.

Total brain– Some studies reported that the TBV did not show a significant difference between epileptic and healthy children.[14,19,23] On the contrary, other studies exist in which smaller TBVs were observed in epileptic than in healthy children.[2,6] Thus, brain atrophy in chronic partial epilepsy may be associated with a decrease in cortical thickness.[22]

The brain volume development is very fast in the first years but it slows down toward the end of the first decade of life.[18] Approximately 90% of brain volume development is completed by 5 years old.[24] Consequently, Courchesne et al.[28] found that TBV increased by approximately 25% in the early childhood and adolescence period. Caviness et al.[18] reported no significant correlation between TBV in healthy children aged 7–11 years old. This study observed a significant increase in TBV with age in epileptic children. These differences may be the result of the difference in age groups.

This study found that seizure type did not affect TBV as in other measured parameters. In addition, no significant relationship exists between epilepsy-related factors (seizure frequency, duration of epilepsy, and antiepileptic drugs) and total brain volume.

The relationship between gender and brain volumes– Many studies compare brain volumes between gender in healthy and epileptic children. In these studies, larger brain volumes were detected in boys than in girls.[8,11,18,24,25,28,29] In the current study, all measured structures were found to be significantly larger in boys than in girls following the literature. Although the large brain volume is not known to be an advantage or disadvantage, gender has been reported to have a significant effect on brain volume.[24]

Study limitatitons– This retrospective study has no control group. Therefore, brain volumes could not be normalized. A comparison with a control group would be useful in future studies. Additionally, thalamus and nuclei basales could not be examined due to due to the 5-mm thick sections on MR images. The researchers believe that examining these structures in future studies would be useful.

Conclusion– Studies comparing two different seizure types (partial and generalized seizures) are relatively less among the studies examining brain volume in childhood epilepsy. The findings showed that seizure type did not affect the volume of the total brain, cerebrum, cerebellum, cerebral cortex, and cerebral white matter in epileptic children. In addition, cerebral cortex, cerebral white matter, cerebrum, and cerebellum symmetry were examined in this study, and asymmetry was detected only in the cerebral cortex. Many studies are available comparing brain volume between gender in epileptic children. Thus, the present study compared the brain volumes between gender in partial and generalized epileptic groups. The results of the present study support the idea that gender is significantly effective in brain volume. It is controversial whether epilepsy-related factors (e.g., antiepileptic drug use, epilepsy duration, and seizure frequency) are effective on brain volumes. According to the findings of this study, these factors may have no significant effect on CCV, WMV, CV, CRV, and TBV. In conclusion, the investigation of the relationship between the volumes of the brain and the subdivisions of the brain and seizure types and the evaluation of hemispheric asymmetry in epileptic children will contribute to the studies conducted in this field. Thus, studies with different types of seizures and larger populations may be useful.

Acknowledgment– The authors are thankful to Professor Dr. Piraye KERVANCIOĞLU, Department of Anatomy, School of Medicine, Gaziantep University, for the support.

Ethics Committee Approval– Ethics committee approved.

Peer-review– Externally peer-reviewed.

Conflict of interest– The authors declare that they have no conflict of interest.

Authorship Contributions– Concept: Ö.F.C., S.S.A., A.A.Ö.; Design: Ö.F.C., S.S.A., A.A.Ö.; Supervision: Ö.F.C., S.S.A., A.A.Ö.; Fundings: Ö.F.C., S.S.A., A.A.Ö.; Data collection &/or processing: Ö.F.C., S.S.A., A.A.Ö.; Analysis and/or interpretation: Ö.F.C., S.S.A., A.A.Ö.; Literature search: Ö.F.C., S.S.A., A.A.Ö.; Writing: Ö.F.C., S.S.A., A.A.Ö.; Critical review: Ö.F.C., S.S.A., A.A.Ö.

References

1. Karacan K, Kosar MI, Cimen M, Solak O, Sahin B. Determination of Lateral Ventricle and Brain Volume in Children with Stereological Method Using MRI. Int J Morphol 2013;31(1):211–6.
2. Lawson JA, Vogrin S, Bleasel AF, Cook MJ, Burns L, McAnally L, et al. Predictors of hippocampal, cerebral, and cerebellar volume reduction in childhood epilepsy. Epilepsia 2000;41(12):1540–5.
3. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. JAMA 2002;288(14):1740–8.
4. Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. Br J Psychiatry 2006;188:510–8.
5. Kalkers NF, Ameziane N, Bot JC, Minneboo A, Polman CH, Barkhof F. Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy is independent of the disease subtype. Arch Neurol 2002;59(10):1572–6.
6. Lawson JA, Cook MJ, Vogrin S, Litewka L, Strong D, Bleasel AF, et al. Clinical, EEG, and quantitative MRI differences in pediatric frontal and temporal lobe epilepsy. Neurology 2002;58(5):723–9.
7. Zelko FA, Pardoe HR, Blackstone SR, Jackson GD, Berg AT. Regional brain volumes and cognition in childhood epilepsy: does size really matter? Epilepsy Res 2014;108(4):692–700.
8. Lawson JA, Vogrin S, Bleasel AF, Cook MJ, Bye AM. Cerebral and cerebellar volume reduction in children with intractable epilepsy. Epilepsia 2000;41(11):1456–62.
9. Chuang NA, Otsubo H, Chuang SH. Magnetic resonance imaging in pediatric epilepsy. Top Magn Reson Imaging 2002;13(1):39–60.
10. Bourgeois BF, Dodson E. Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy. Demos Medical Publishing; 2007.
11. Giedd JN, Snell JW, Lange N, Rajapakse JC, Casey BJ, Kozuch PL, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4-18. Cereb Cortex 1996;6(4):551–60.
12. Botez MI, Attig E, Vézina JL. Cerebellar atrophy in epileptic patients. Can J Neurol Sci 1988;15(3):299–303.
13. Caplan R, Levitt J, Siddarth P, Taylor J, Daley M, Wu KN, et al. Thought disorder and frontotemporal volumes in pediatric epilepsy. Epilepsy Behav 2008;13(4):593–9.
14. Daley M, Levitt J, Siddarth P, Mormino E, Hojatkashani C, Gurbani S, et al. Frontal and temporal volumes in children with epilepsy. Epilepsy Behav 2007;10(3):470–6.
15. Canan S, Şahin B, Odacı E, Ünal B, Aslan H, Bilgiç S, et al. Toplam hacim, hacim yoğunluğu ve hacim oranlarının hesaplanmasında kullanılan bir stereolojik yöntem: Cavalieri prensibi. T Klin J Med Sci 2002;22:7–14.
16. Odacı E, Bahadır A, Yıldırım Ş, Şahin B, Canan S, Baş O, et al. Cavalieri Prensibi Kullanılarak Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleri Üzerinden Hacim Hesaplanması ve Klinik Kullanımı. T Klin J Med Sci 2005;25(3):421–8.
17. Sahin B, Ergur H. Assessment of the optimum section thickness for the estimation of liver volume using magnetic resonance images: a stereological gold standard study. Eur J Radiol 2006;57(1):96–101.
18. Caviness VS Jr, Kennedy DN, Richelme C, Rademacher J, Filipek PA. The human brain age 7-11 years: a volumetric analysis based on magnetic resonance images. Cereb Cortex 1996;6(5):726–36.
19. Caplan R, Levitt J, Siddarth P, Wu KN, Gurbani S, Shields WD, et al. Language and brain volumes in children with epilepsy. Epilepsy Behav 2010;17(3):402–7.
20. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101(21):8174–9.
21. Hermann BP, Dabbs K, Becker T, Jones JE, Myers y Gutierrez A, et al. Brain development in children with new onset epilepsy: a prospective controlled cohort investigation. Epilepsia 2010;51(10):2038–46.
22. Pardoe HR, Cole JH, Blackmon K, Thesen T, Kuzniecky R; Human Epilepsy Project Investigators. Structural brain changes in medically refractory focal epilepsy resemble premature brain aging. Epilepsy Res 2017;133:28–32.
23. Caplan R, Levitt J, Siddarth P, Wu KN, Gurbani S, Sankar R, et al. Frontal and temporal volumes in Childhood Absence Epilepsy. Epilepsia 2009;50(11):2466–72.
24. Lenroot RK, Giedd JN. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. Neurosci Biobehav Rev 2006;30(6):718–29.
25. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. Nat Neurosci 1999;2(10):861–3.
26. Millichap J. Brain Volume Reduction with Intractable Epilepsy. Pediatr Neurol Briefs 2000;14:85–7.
27. Hagemann G, Lemieux L, Free SL, Krakow K, Everitt AD, Kendall BE, et al. Cerebellar volumes in newly diagnosed and chronic epilepsy. J Neurol 2002;249(12):1651–8.
28. Courchesne E, Chisum HJ, Townsend J, Cowles A, Covington J, Egaas B, et al. Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. Radiology 2000;216(3):672–82.
29. Blanton RE, Levitt JG, Peterson JR, Fadale D, Sporty ML, Lee M, et al. Gender differences in the left inferior frontal gyrus in normal children. Neuroimage 2004;22(2):626–36.

Epilepsi 2021;27(1):32-38 DOI: 10.14744/epilepsi.2020.74426

ORIGINAL ARTICLE

The Association Between Epilepsy and Autoimmune Diseases

Elif Simin ISSI, Demet İLHAN ALGIN, Oğuz Osman ERDİNÇ

Department of Neurology, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskişehir, Turkey

Summary

Objectives: Systemic autoimmune diseases are known to affect the central nervous system not rarely . Many studies have investigated the association between epilepsy and autoimmune diseases. This study aimed to determine the association between the gender/ age and seizures of patients with epilepsy with concomitant autoimmune diseases and to determine the seizure types of these patients and to evaluate the EEG results and their response to antiepileptic drugs. Patient files were retrospectively reviewed to identify those with autoimmune diseases.

Methods: A total of 2000 patient files with epilepsy who were admitted to the Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Hospital Neurology Department, Clinicial Neurophysiology Division, between 2007 and 2019 were examined and the patients with concomitant autoimmune diseases were documented.

Results: Thirty-six (1.8%) of the 2000 patients with epilepsy had autoimmune disorders, of which 10 (0.5%) had concomitant Hashimoto Thyroiditis, 1 (0.05%) had Celiac disease, 1 (0.05%) had Primary Central Nervous System Vasculitis, 8 (0.4%) had Multiple Sclerosis (MS), 1 (0.05%) had Scleroderma, 4 (0.2%) had Behçet's disease, 1 (0.05%) had Sjogren syndrome, 8 had (0.4%) both SLE and APS , and 2 (0.1%) had Type 1 Diabetes Mellitus (Type 1 DM).

Conclusion: Female sex and focal seizures were seen mostly in patients with epilepsy with concomitant multiple sclerosis. Patients with concomitant SLE+APS were also predominantly females, with the majority having Generalized Tonic-Clonic Seizures and a more successful response to treatment. These results corroborate with previous studies.

Keywords: Autoimmune disorders; epilepsy; seizure.

Cite this article as: Issı ES, İlhan Algın D, Erdinç OO. The Association Between Epilepsy and Autoimmune Diseases. Epilepsi 2021;27:32-38.

Giriş

Pek çok otoimmün ve inflamatuvar bozukluk, primer hastalık patolojisinin santral sinir sistemini (SSS) etkilemesi veya inflamatuvar yanıta sekonder olarak epilepsi ve nöbetlere neden olabilir.[1]

Otoimmün orijinli olduğu düşünülen multipl skleroz (MS) sıklıkla genç erişkin kadınlarda izlenilen, SSS'yi tutan inflamatuvar bir hastalıktır.[2,3] MS, nöbetleri de içeren geniş belirti ve bulgulara sahip bir hastalıktır.[4] MS hastalarında nöbetler genel popülasyona göre daha fazla oranda izlenmekle birlikte MS'de nöbet görülme oranı %10'un altında izlenmektedir.[5]

Santral sinir sisteminin etkileniminin de olduğu sistemik lupus eritematozus (SLE) sistemik otoimmün bir hastalıktır.[6] SLE hastalarında nöbet gelişme riskinin yükseldiği tespit edilmiştir.[7] SLE'li hastaların yaklaşık %6'sında epilepsi hastalığı izlenmiştir.[8] Antifosfolipid sendromu (AFS) tek başına ya da özellikle SLE ile birliktelik göstererek diğer inflamatuvar hastalıklarla bir arada izlenilebilir.[9] AFS'ye sahip bireylerde inme, serebral ven trombozu, demans ve migren görülebilirken; epilepsi görülme oranında da artış izlenmiştir.[10]

Sjögren sendromu primer olarak ortaya çıkabileceği gibi diğer konnektif doku hastalıklarına sekonder olarak da ortaya çıkabilen otoimmün bir hastalıktır.[11] SSS ve periferik sinir sistemini etkileyebilen Sjögren sendromunun, SSS etkilenimi ile epileptik nöbetler de izlenebilir.[12]

Behçet hastalığı etiyolojisi bilinmemekle birlikte otoimmün olabileceği düşünülen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır.[13] Önceki çalışmalar nadir de olsa Behçet hastalığı seyrinde epileptik nöbetler izlendiğini göstermiştir.[14]

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan kişilerde gluten alımı sonrasında enteropati gelişen otoimmün bir hastalıktır.



Dr. Elif Simin ISSI

Corresponding author
Elif Simin ISSI, M.D.
e-mail elifsiminissi@hotmail.com

Received 15.02.2020
Accepted 30.09.2020
Online date 25.01.2021

Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

© 2021 Turkish Epilepsy Society

Epilepsi ve Otoimmün Hastalıkların Birlikteliği

Özet

Amaç: Sistemik otoimmün hastalıklar pek çok organ sistemini etkileyebilmekte, santral sinir sistemi de nadir olmayarak etkilenebilmektedir. Epilepsi veya nöbetlerin otoimmün hastalıklarla birlikteliği hakkında pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, otoimmün hastalıklara sahip epilepsi hastalarının ortalama yaşı ve cinsiyeti ile nöbetleri arasındaki korelasyonu ortaya koymak ve otoimmün hastalığa sahip epileptik hastalarda nöbet tiplerini cinsiyet/yaşa göre belirlemek, antiepileptik tedaviye yanıtlarını değerlendirmek ve elektroensefalografi bulgularını karşılaştırmaktır. Otoimmün hastalıklar arasında sistemik lupus eritematozus-antifosfolipid sendromu, Sjögren sendromu, multipl skleroz, Hashimoto tiroiditi, skleroderma, çölyak hastalığı, Behçet hastalığı, tip 1 diabetes mellitus ve santral sinir sistemi vasküliti hasta dosyalarında taranmıştır.

Gereç ve Yöntem: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalında 2007-2019 yılları arasında izlenen 2000 epilepsi hastasının hastane dosyaları ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 2000 epilepsi hastasının 36'sının (%1.8) otoimmün hastalığa sahip olduğu, bu hastaların 10'unda (%0.5) Hashimoto tiroiditi, 1'inde (%0.05) çölyak hastalığı, 1'inde (%0.05) primer santral sinir sistemi vasküliti, 8'inde (%0.4) multipl skleroz, 1'inde (%0.05) skleroderma, 4'ünde (%0.2) Behçet hastalığı, 1'inde (%0.05) Sjögren sendromu, 8'inde (%0.4) sistemik lupus eritematozus-antifosfolipid sendromu, 2'sinde (%0.1) tip 1 diabetes mellitus saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda incelenen hasta gruplarından multipl sklerozlu hasta grubunda; kadın cinsiyetin daha fazla olduğu ve fokal başlangıçlı nöbetlerin daha sık izlendiği, sistemik lupus eritematozus-antifosfolipid sendromu hasta grubunda da kadınların daha fazla olduğu ve nöbet tipinin büyük çoğunluğunun jeneralize başlangıçlı tonik-klonik nöbet olduğu ve tedaviye yanıtın iyi olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; nöbet; otoimmün hastalık.

[15] Yapılan çalışmalarda çölyak hastalığı ile epilepsi birlikteliğinde artış izlenmiştir.[16]

Skleroderma; inflamasyon, vasküler hasarlanma ve fibrozisin izlendiği etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte otoimmün olduğu düşünülen nadir bir bozukluktur. Nörolojik semptom ve bulguları epilepsiyi de içerecek şekilde çok çeşitlidir.[17,18]

Primer SSS vasküliti; oldukça nadir görülen ve ciddi seyreden SSS'yi tutan bir vaskülittir ve seyrinde nöbetler izlenebilir.[19,20]

Tip 1 diabetes mellitus (DM) pankreas hücrelerinin otoimmün hasarlanması ile ortaya çıkan bir hastalıktır ve epilepsi çok sık eşlik etmese de artmış bir risk izlenebilir.[1]

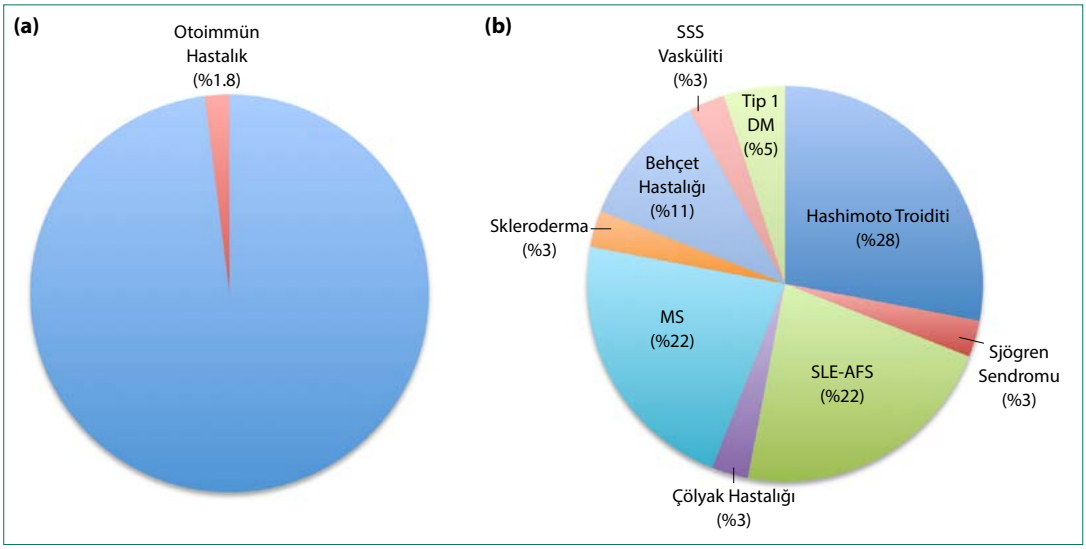
Tiroid hastalıkları ile epilepsi arasındaki ilişki net değildir.[1] Hashimoto tiroiditi sık görülen otoimmün bir hastalıktır. Bilinç değişiklikleri epileptik nöbetler ve psikiyatrik bulgularla giden nadir ensefalopatiye yol açabilir. Hashimoto ensefalopatisinde nöbetler sık olarak izlenir.[21]

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalında 2007-2019 yılları arasında izlenen 2000 epilepsi hastasının elektronik ortamdaki tıbbi kayıtları incelenerek otoimmün hastalığa sahip olan bireylerin tespit edilmesiyle oluşturuldu. Bu çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan 2020-71/10 sayılı onay alınmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, nöbet tipi, kullandığı antiepileptik ilaçlar, nöbet sıklığı ve elektroensefalografi (EEG) bulguları değerlendirildi. Nöbet sınıflaması "The International League Aganist Epilepsy (ILAE)" 2017 sınıflamasına göre yapıldı. Epilepsi poliklinik dosyaları incelenerek elektronik dosyalama sisteminde MS tanı koduna sahip olan iki hasta McDonald kriterlerini karşılamadığı için,bir hasta SLE ön tanısı olup kesin tanı almadığı için, iki hasta da hem tip 1 DM hem de tip 2 DM teşhislerini içerdiği için otoimmün hastalık grubuna dahil edilmedi.

Bulgular

Çalışmada incelenen 2000 epilepsi hastasının 36'sının (%1.8) otoimmün hastalığa sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu hastaların 24'ü (%66.6) kadın, 12'si (%33.3) erkektir. Otoimmün hastalıkların %28'inin Hashimoto tiroiditi, %22'sinin MS, %22'sinin SLE-AFS, %11'inin Behçet hastalığı, %5'inin tip 1 DM, %3'ünün Sjögren sendromu, %3'ünün skleroderma, %3'ünün primer SSS vasküliti ve %3'ünün çölyak hastalığı olduğu saptanmıştır (Şekil 1a, b). Çalışmaya alınan toplam 2000 epilepsi hastasının ise 10'unun (%0.5) Hashimoto tiroiditi, 1'inin (%0.05) çölyak hastalığı, 1'inin (%0.05) primer SSS vasküliti, 8'inin (%0.4) MS, 1'inin (%0.05) skleroderma, 4'ünün (%0.2) Behçet hastalığı, 1'inin (%0.05) Sjögren sendromu, 8'inin (%0.4) SLE-AFS, 2'sinin (%0.1) tip 1 DM olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Otoimmün hastalığa sahip olan bireylerin epilepsi etiyolojik sınıflaması; dokuz hasta genetik, 11 hasta yapısal, 16 hasta etiyolojisi bilinmeyen grup olarak belirlenmiştir.



Şekil 1. **(a)** Epilepsi hastalarında otoimmün bozukluklara sahip olan hastalar %1.8. **(b)** Otoimmün hastalıkların dağılımı.

İncelenen epilepsi hastalarından MS tanısı olan 8 (%0.4) hastanın; 7'sinin (%87.5) kadın, 1'inin (%12.5) erkek ve yaş ortalamasının 38 yıl olduğu saptanmıştır. Sekiz hastanın 5'i (%62.5) fokal başlangıçlı nöbet [bunlardan sadece 1'i (%20) fokal başlayıp bilateral tonik-klonik sonlanan (F-BTK) nöbet] iken, diğer 3'ünün (%37.5) jeneralize başlangıçlı tonik-klonik (JTK) nöbet olduğu belirlenmiştir. Ayrıca sekiz hastanın sadece 3'ünde (%37.5) EEG bozukluğu görülmüş ve bunların tamamının kadın ve politerapi almakta olan hastalar olduğu tespit edilmiştir. Sekiz hastanın dördü nöbetsiz takip edilmiş, diğer dört hasta ise ayda 1-4 nöbet geçirmiştir (Tablo 2). Epilepsi etiyolojik sınıflaması açıdan bakıldığında hastaların beşi etiyolojisi bilinmeyen, biri yapısal, ikisi genetik nedenli grupta yer almıştır.

Dosyaları incelenen 2000 epilepsi hastasının 8'inin (%0.4) SLE ve/veya AFS teşhisi olduğu; bu hastaların 7'sinin (%87.5) kadın, 1'inin (%12.5) erkek ve ortalama yaşlarının da 37.25 yıl olduğu saptanmıştır. Sekiz hastanın 6'sının (%75) JTK nöbet, 2'sinin (%25) fokal başlangıçlı motor nöbet geçirdiği belirlenmiştir. Hastalardan birinin politerapi aldığı ve sadece 1'inde (%12.5) EEG anormalliği olduğu tespit edilmiştir. Bu sekiz hastanın 5'i (%62.5) nöbetsiz takip edilmiş; kalan üç hastadan 1'inin (%12.5) yılda 1-2 nöbet geçirdiği, 1'inin (%12.5) (EEG bozukluğu olan tek hasta) hemen her gün fokal başlangıçlı motor nöbet geçirdiği, 1'inin (%12.5) ise ayda bir JTK nöbet geçirdiği saptanmıştır (Tablo 2). Hastaların epilepsi etiyolojik sınıflamasında yapısal nedenli grubun daha fazla olduğu görülmüş; dört hasta yapısal, üç hasta genetik, bir hasta etiyolojisi bilinmeyen grup olarak sınıflandırılmıştır.

Hashimoto tiroiditi teşhisi olan 10 (%0.5) hastanın; 7'sinin (%70) kadın, 3'ünün (%30) erkek ve ortalama yaşın 45 yıl olduğu tespit edilmiştir. Hastaların 9'unun (%90) JTK nöbet, 1'inin (%10) fokal başlangıçlı motor nöbet geçirdiği saptanmıştır. İki (%20) hastada EEG anormalliği tespit edilmiştir. Tamamı nöbetsiz takip edilen hastaların, 3'ünün (%30) antiepileptik ilaçları kesilmiştir (Tablo 2). Hashimoto hastalığına sahip olan bireylerdeki epilepsi hastalığı beş hastada yapısal etiyolojiye sahip iken, dört hasta etiyolojisi bilinmeyen grupta, bir hasta da genetik nedenli grupta yer almıştır.

Tablo 1. Epilepsi hastalarındaki otoimmün hastalıklar ve yaş ortalamaları

	MS	SLE-AFS	Hashimoto tiroiditi	Behçet hastalığı	Tip 1 DM	Sjögren hastalığı	Skleroderma	Çölyak hastalığı	Primer SSS vasküliti
Hasta sayısı (n=36) (%)	8 (0.4)	8 (0.4)	10 (0.5)	4 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.05)	1 (0.05)	1 (0.05)	1 (0.05)
Kadın/erkek (%)	7/1 (87.5/12.5)	7/1 (87.5/12.5)	7/3 (70/30)	-/4	-/2	1/-	1/-	1/-	-/1
Ortalama yaş	38	37.25	45.1	43.2	45.5	44	51	25	35

MS: Multipl skleroz; SLE: Sistemik lupus eritematozus; AFS: Antifosfolipid sendromu; DM: Diabetes mellitus; SSS: Santral sinir sistemi.

Tablo 2. Otoimmün hastalığa sahip epilepsi hastalarının cinsiyet, yaş, nöbet tipi, epilepsi tedavisi, EEG bulguları ve klinik seyri

Hastalık	Hasta	Cinsiyet/yaş	Nöbet tipi	Nöbet sıklığı	Epilepsi ilacı	EEG bulgusu	Epilepsi klinik seyri
	1	K/48	F-BTK	1/ay	P	Yaygın yavaş dalga aktivitesi	
	2	K/40	F-motor	2-3/ay	P	N	
	3	K/35	JTK	TN	M	Yaygın yavaş dalga aktivitesi	TN sonrası nöbetsiz
MS	4	K730	F-nonmotor	TN	–	N	TN, ilaçsız takip
	5	K/22	JTK	2/ay	P	Yaygın yavaş dalga aktivitesi	
	6	K752	F-motor	3-4/ay	P	N	
	7	E/31	JTK	–	M	N	4 JTK nöbet sonrası nöbetsiz
	8	K/46	F-motor	–	M	N	Nöbetsiz takip
	9	K/35	JTK	1/ay	P	N	
	10	K/28	JTK	Nöbetsiz takip	M	N	Nöbetsiz takip
	11	K/40	JTK	Nöbetsiz takip	M	N	Nöbetsiz takip
	12	K/44	JTK	Nöbetsiz takip	M	N	Nöbetsiz takip
SLE-AFS	13	E/44	JTK	Nöbetsiz takip	M	N	Nöbetsiz takip
	14	K/38	F-motor	Günlük nöbet	P	Fokal yavaş dalga aktivitesi	
	15	K/28	F-motor	1-2/yıl	P	N	
	16	K/41	JTK	Nöbetsiz takip	P	N	Nöbetsiz takip
	17	K/57	J-TK	Nöbetsiz takip	P	N	Nöbetsiz takip
	18	K/31	F-motor	Nöbetsiz takip	P	Fokal yavaş dalga, keskin dalga aktivitesi	Nöbetsiz takip
	19	E/54	JTK	Nöbetsiz takip	M	N	Nöbetsiz takip
	20	K/34	JTK	Nöbetsiz takip	M	N	Nöbetsiz takip
Hashimoto	21	E/73	JTK	Nöbetsiz takip	M	N	Nöbetsiz takip
tiroiditi	22	K/32	JTK	Nöbetsiz takip	M	N	Nöbetsiz takip
	23	K/39	JTK	Nöbetsiz takip	P	N	Nöbetsiz takip
	24	K/57	JTK	Nöbetsiz takip	P	N	Nöbetsiz takip
	25	K/30	JTK	Nöbetsiz takip	M	Yaygın yavaş dalga aktivitesi	Nöbetsiz takip
	26	K/39	JTK	Nöbetsiz takip	P	N	Nöbetsiz takip
	27	E/29	JTK	Nöbetsiz takip	M	N	Nöbetsiz takip
Behçet	28	E/42	F-nonmotor	TN	–	N	Nöbetsiz takip
hastalığı	29	E/39	JTK	1/yıl	M	N	
	30	E/63	F-motor	2-3/ay	P	Yaygın yavaş dalga aktivitesi	
Tip 1 DM	31	E/46	FK-F-motor	Nöbetsiz takip	M	Fokal yavaş dalga aktivitesi	
	32	E/45	F-BTK	3-4/ay	M	N	
Çölyak hastalığı	33	K/25	F-motor	–	M	Fokal yavaş dalga aktivitesi	2 nöbet sonrası nöbetsiz takip
Skleroderma	34	K/51	FK-F-motor	TN	–	N	
Sjögren sendromu	35	K/44	JTK	Nöbetsiz takip	P	N	Nöbetsiz takip
Primer SSS vasküliti	36	E/35	F-motor	2/ay	P	N	

EEG: Elektroensefalografi; MS: Multipl skleroz; SLE: Sistemik lupus eritematozus; AFS: Antifosfolipid sendromu; DM: Diabetes mellitus; SSS: Santral sinir sistemi; K: Kadın; E: Erkek; F-BTK: Fokal başlayan bilateral tonik-klonik nöbet; F: Fokal başlangıçlı nöbet; FK-F: Farkındalık kaybı ile giden fokal başlangıçlı nöbet; JTK: Jeneralize başlangıçlı tonik-klonik nöbet; TN: Tek nöbet; P: Politerapi, M: Monoterapi; N: Normal.

Behçet hastalığı teşhisi olan 4 (%0.2) hastanın tamamı erkek ve yaş ortalaması 43 yıl bulunmuştur. Hastalardan 2'sinin (%50) JTK nöbet, 2'sinin (%50) fokal başlangıçlı nöbet geçirdiği ve bu hastalardan 2'sinin (%50) de nöbetsiz takip edildiği belirlenmiştir. Behçet hastalığına sahip hastaların sadece birinin hem EEG anormalliğinin olduğu hem de politerapi aldığı tespit edilmiştir (Tablo 2). Epilepsi etiyolojilerine bakıldığında; iki hasta genetik nedenli, iki hasta nedeni bilinmeyen grupta yer almıştır.

İncelenen dosyalardan DM tanısı ile takibe gelen çok sayıda hasta olduğu, ancak bunlardan sadece iki tanesinin kesin tip 1 DM tanısına sahip olduğu belirlenmiştir. Bu iki hastanın da erkek ve yaş ortalamalarının 45.5 yıl olduğu saptanmıştır. Her ikisinin de fokal başlangıçlı nöbet geçirdiği ve monoterapi kullandığı, sadece birinin EEG anormalliğinin olduğu ve bu hastanın da aynı zamanda nöbetsiz takip edildiği tespit edilmiştir (Tablo 2).

Ek olarak; 25 yaşında bir kadın hastanın çölyak hastalığının olduğu, fokal başlangıçlı motor nöbet geçirdiği, EEG'sinin fokal organizasyon bozukluğu ile uyumlu olduğu, monoterapi kullandığı ve nöbetsiz takip edildiği belirlenmiştir. Skleroderma hastalığı olan 51 yaşında bir kadın hastanın da farkındalık kaybı ile giden fokal başlangıçlı motor tek nöbet ile takip edildiği ve EEG'sinin normal olduğu; 44 yaşında Sjögren sendromu olan bir kadın hastanın JTK nöbet geçirdiği ve politerapi kullandığı, EEG'sinin normal olduğu ve nöbetsiz takip edildiği; 35 yaşında primer SSS vasküliti olan bir erkek hastanın ise ayda iki defa fokal başlangıçlı motor nöbet geçirdiği, politerapi kullandığı ve EEG'sinin normal olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tartışma

Çalışmada otoimmün hastalığa sahip olan grupta kadın cinsiyet ağırlıklı idi. İncelenen hasta gruplarından MS'li hasta grubunda; kadın cinsiyetin oranı erkeklere göre daha yüksek ve fokal başlangıçlı nöbetler daha sık izlenmiş, ayrıca EEG bulgularının normal ya da anormal olması, tedavi ve klinik seyir açısından çeşitlilik göstermiştir. SLE-AFS'li hasta grubunda da kadınların daha fazla olduğu, nöbet tipinin büyük çoğunluğunun JTK nöbet olduğu, tedaviye yanıtın iyi olduğu görülmüş, tek bir hasta da EEG anormalliği tespit edilmiştir. Hashimoto tiroiditi olan grupta ise kadın hasta predominansı mevcuttu. Hastaların büyük çoğunluğu JTK nöbet geçirmiş ve tamamı nöbetsiz olarak takip ediliyordu. Behçet hastalığı olan hastaların tamamı erkekti ve yarı yarıya fokal başlangıçlı nöbet ve JTK nöbet geçmişleri vardı, sadece tek bir hastada EEG anormalliği görülmüştü.

Literatürde MS ve epilepsi birlikteliği olan hastaların %77.3'ünde fokal başlangıçlı nöbetler (bunların içinde de %82.4'ünün F-BTK nöbetler olduğu) belirtilmiştir. Cinsiyet açısından bakıldığında kadın hasta predominansı olduğu nöbet sıklığı ve şiddetinin değişkenlik gösterdiği tedavide monoterapi veya politerapi almaktadırlar. Bazı yazarlar hastaların nöbetlerinin genellikle zararsız olduğu ve antiepileptik tedaviye yeterli yanıt verdiği, bazı yazarlar ise MS'de tedavi etkinliğinin kötü olduğu kanaatindedir.[4,22–24] Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak kadın hasta sayısı fazlaydı ve sekiz hastanın 5'i (%62.5) fokal başlangıçlı nöbetti. Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak F-BTK nöbet oranı (%20) daha düşüktü.[23] Nöbetlerin seyri açısından baktığımızda ise hastaların yarısında nöbetsizlik sağlanmışken, diğer yarısında sağlanamadığı görülmüştür. SLE-AFS, Hashimoto tiroiditi ve Behçet hastalığı olanlarla kıyaslandığında MS'li grupta çeşitlilik daha fazlaydı.

SLE hastalığına sahip bireylerde yapılan çalışmalarda nöbet veya epilepsi hastalığı saptananların yaş ortalaması 32.6 yıl ve kadın (%65) cinsiyet de fazla oranda bulunmuştur.[8] Nöbet tiplendirilmesine bakıldığında çoğunluğu JTK nöbetti.[8,25] Hastaların çoğunun nöbetleri kontrol altına alınmıştır.[8] Bu sonuçlar bizim elde ettiğimiz sonuçlar ile benzerlik göstermektedir; yaş ortalaması 37.25 yıl ve kadın cinsiyet daha fazladır. Bazı çalışmalarda ise fokal nöbetlerin ön planda izlendiği tespit edilmiştir.[7,26,27] Ancak tedaviye yanıtın diğer çalışmalardaki gibi iyi olduğu görülmüştür.[8,26] Bizim SLE-AFS'li hastalarımızın %62.5'i nöbetsiz takip edilmekteydi.

Hashimoto ensefalopatisi ile nöbetler arasındaki ilişki gösterilmiş olmasına rağmen tiroid otoimmün hastalıkları ile olan ilişkisine dair karşılaştırma yapılacak makale bulunamamıştır.

Behçet hastalığında nöbet görülme sıklığı nadir olup erkek hastalarda daha fazla izlenmiş, çoğunlukla JTK nöbetler ve fokal başlangıçlı nöbetler olduğu, daha nadir olarak diğer nöbet tipleri ve status epileptikus gözlendiği tespit edilmiştir.[14] Yapılan bir diğer çalışmada ise F-BTK nöbetler fazla izlenmiş ve prognozları oldukça iyi seyretmiştir.[28] EEG bulgularının ise hastalığın klinik seyri ile ilişkili olarak patolojik olabileceği bildirilmiştir.[29] Bizim çalışmamızda bulunan dört Behçet hastasının da erkek olduğu, nöbet tiplerinin %50 fokal başlangıçlı nöbetler iken %50'sinin JTK olduğu tespit edilşmiştir. Dört hastadan sadece birinde EEG anormalliği vardı. Ayrıca iki hasta nöbetsiz olarak takip edilmekte idi.

Önceki çalışmalarda çölyak hastalığı, tip 1 DM, primer SSS vasküliti, Sjögren sendromu ve sklerodermanın da nöbet ve

epilepsi hastalığı riskini arttırdığı görülmüştür. Ancak bizim çalışmamızda yeterli sayıda bu hastalıklara sahip birey tespit edilemediği için değerlendirme yapılamamıştır.

Sonuç olarak, epilepsi ve otoimmün hastalıkların birlikteliğindeki artış daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Otoimmün hastalıkların seyrinde nöbetler gelişebilmekte ve bunun çok çeşitli nedenleri olabilmektedir. Beyin dokusunda direkt hasara neden olan primer immünolojik mekanizmalar (antinöronal antikorlar, immünkompleksler, sitokinler gibi), vasküler patolojiler (protrombotik olaylar, antikardiyolipin antikorlar, emboli, vaskülitler), metabolik hastalıklar, enfeksiyonlar ve tedavi komplikasyonları gibi farklı mekanizmalar nöbetlerin gelişimine neden olabilir. Altta yatan patofizyolojik mekanizmaların tespit edilmesi ve buna spesifik tedavi düzenlenmesi ile nöbet kontrolünü sağlayabilir, ek olarak otoimmün hastalığa sahip olmayan epilepsi hastalarında da yeni terapötik hedefler sağlanmasına yardımcı olabilir. Nöbetlerin prognozu hakkında ve tedaviye yaklaşım konusunda bizim çalışmamızın sonuçları da epilepsi MS ve SLE-AFS birlikteliğinde literatürle uyumlu olarak benzer sonuçlar göstermektedir. Bu sonuçlar bize epilepsi MS ve SLE-AFS birlikteliğinde tedaviye yaklaşımımız ve hastalığın prognozu ile ilgili bilgi vermesi açısından önemlidir. Ancak tiroid otoimmün hastalıkları ile ilgili karşılaştırma yapabilecek bir çalışma olmaması ve diğer tespit edilen otoimmün hastalıklara sahip hasta sayılarının değerlendirme yapılamayacak kadar az olması nedeniyle net bir değerlendirme yapılamamıştır. Genel olarak bakıldığında, MS'li grupta nöbet tipleri, tedavi ve nöbetsizlik açısından çeşitlilik göstermektedir. SLE'li ve Hashimoto tiroiditli grupta ise JTK nöbet tipi fazla, nöbetsizlik oranları daha iyidir. Çalışmamızın kısıtlayıcı yanı bu incelemenin hastanın elektronik dokümantasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak yapılmış olması ve sadece ICD kodu üzerinden arama yapılarak daha sonrasında manuel olarak hasta dosyalarının incelenmesidir. Dış merkezlerde takipli olan hastanemiz sistemine kayıtlı olmayan hastaların tespit edilememesi ve hastalıklar arasında zaman ilişkisinin net değerlendirilememesi tam bir karşılaştırma yapmaya engel olmaktadır.

Etik Komite Onayı– Etik kurul onayı alındı.

Hakem Değerlendirmesi– Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması– Yoktur.

Yazarlık Katkıları– Konsept: E.S.I., D.İ.A., O.O.E.; Dizayn: E.S.I., D.İ.A., O.O.E.; Kontrol: E.S.I., D.İ.A., O.O.E.; Veri Toplama veya İşleme: E.S.I., D.İ.A., O.O.E.; Analiz ve Yorumlama: E.S.I., D.İ.A., O.O.E.; Literatür Arama: E.S.I., D.İ.A., O.O.E.; Yazan: E.S.I., D.İ.A., O.O.E.

Kaynaklar

1. Vincent A, Crino PB. Systemic and neurologic autoimmune disorders associated with seizures or epilepsy. Epilepsia 2011 May;52(Suppl 3):12–7.
2. Popescu BF, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. Annu Rev Pathol 2012;7:185–217.
3. Weissert R. The immune pathogenesis of multiple sclerosis. J Neuroimmune Pharmacol 2013;8:857–66.
4. Sokic DV, Stojsavljevic N, Drulovic J, Dujmovic I, Mesaros S, Ercegovac M, et al. Seizures in multiple sclerosis. Epilepsia 2001;42(1):72–9.
5. Kinnunen E, Wikström J. Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis. Epilepsia 1986;27(6):729–33.
6. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, et al; Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2010;69:529–5.
7. Adelöw C, Andersson T, Ahlbom A, Tomson T. Unprovoked seizures in multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus: a population-based case-control study. Epilepsy Res 2012;101(3):284–7.
8. Mikdashi J, Krumholz A, Handwerger B. Factors at diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus. Neurology 2005;64(12):2102–7.
9. Bodiguel E. Antiphospholipid antibodies and the central nervous system. Rev Neurol (Paris) 1992;148:655–62.
10. De Maeseneire Ch, Duray MC, Rutgers MP, Gille M. Neurological presentations of the antiphospholipid syndrome: three illustrative cases. Acta Neurol Belg 2014;114(2):117–23.
11. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. Medicine (Baltimore) 2002;81(4):270–80.
12. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. Medicine (Baltimore) 2004;83(5):280–91.
13. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. Brain 1999;122 (Pt 11):2171–82.
14. Aykutlu E, Baykan B, Serdaroglu P, Gökyigit A, Akman-Demir G. Epileptic seizures in Behçet disease. Epilepsia 2002;43(8):832–5.
15. Siqueira Neto JI, Costa AC, Magalhães FG, Silva GS. Neurological manifestations of celiac disease. Arq Neuropsiquiatr 2004;62(4):969–72.
16. Pratesi R, Gandolfi L, Martins RC, Tauil PL, Nobrega YK, Teixeira WA. Is the prevalence of celiac disease increased among epileptic patients? Arq Neuropsiquiatr 2003;61(2B):330–4.
17. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. Semin Arthritis Rheum 2013;43(3):335–47.

18. Amaral TN, Marques Neto JF, Lapa AT, Peres FA, Guirau CR, et al. Neurologic involvement in scleroderma en coup de sabre. Autoimmune Dis 2012;2012:719685.
19. Kalashnikova LA, Dobrynina LA, Legenko MS. Primary central nervous system vasculitis. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 2019;119(8):113–23.
20. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. Ann Neurol 2007;62(5):442–51.
21. Kürtüncü M, Altunrende B, Demir Akman G. Epilepsi ile İlişkili Sistemik Otoimmün Hastalıklar Autoimmune Diseases Associated with Epilepsy. Epilepsi 2016;22(Suppl 1):53–66
22. Schorner A, Weissert R. Patients With Epileptic Seizures and Multiple Sclerosis in a Multiple Sclerosis Center in Southern Germany Between 2003-2015. Front Neurol 2019;10:613.
23. Nicoletti A, Sofia V, Biondi R, Lo Fermo S, Reggio E, Patti F, et al. Epilepsy and multiple sclerosis in Sicily: a population-based study. Epilepsia 2003;44(11):1445–8.
24. Langenbruch L, Krämer J, Güler S, Möddel G, Geßner S, Melzer N, et al. Seizures and epilepsy in multiple sclerosis: epidemiology and prognosis in a large tertiary referral center. J Neurol 2019;266(7):1789–95.
25. Cimaz R, Taddio A. Systemic lupus erythematosus and other collagen vascular diseases. In: Shorvon SD, Anderman F, Guerriuni R, editors. The causes of epilepsy. NY: Cambridge University Press, 2011. p. 579–84.
26. Karaaslan Z, Ekizoğlu E, Tektürk P, Erdağ E, Tüzün E, Bebek N, et al. Investigation of neuronal auto-antibodies in systemic lupus erythematosus patients with epilepsy. Epilepsy Res 2017;129:132–7.
27. Hopia L, Andersson M, Svenungsson E, Khademi M, Piehl F, Tomson T. Epilepsy in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. Eur J Neurol 2020;27(2):297–307.
28. Kutlu G, Semercioglu S, Ucler S, Erdal A, Inan LE. Epileptic seizures in Neuro-Behcet disease: why some patients develop seizure and others not? Seizure 2015;26:32–5.
29. Matsumoto K. Correlation between EEG and clinicopathological change in neuro-Behçet's syndrome. Folia Psychiatr Neurol Jpn 1984;38(1):65–79.

Epilepsi 2021;27(1):39-46 DOI: 10.14744/epilepsi.2020.99266

ORIGINAL ARTICLE

Probable Risk Factors for Epilepsy Development Following Febrile Seizure: A Retrospective, Observational Study

Fatma HANCI,[1] Sevim TÜRAY,[2] Hüseyin KOCABEY,[3] Nimet KABAKUS[1]

[1]Department of Pediatrics, Division of Child Neurology, Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Bolu, Turkey
[2]Department of Pediatrics, Düzce University Faculty of Medicine, Düzce, Turkey
[3]Department of Pediatrics, Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Bolu, Turkey

Summary

Objectives: The purpose of this study was to investigate the risk factors for epilepsy development following febrile seizure (FS).

Methods: This study included 449 patients undergoing first FS between 2014 and 2017. The sociodemographic, clinical, and electroencephalography (EEG) characteristics of the patients were retrieved from hospital records. Patients followed-up for at least 3 years after FS were divided into two groups (epilepsy and FS group; FS only group).

Results: Of the 449 patients followed-up due to FS (238 [53.2%] boys and 211 [46.8%] girls), 42 (9.4%) were diagnosed with epilepsy during follow-up. The mean age at the time of the first FS was 21.4±14.5 months. A positive family history of FS and epilepsy was observed in 217 (48.3%) and 66 (14.7%) patients, respectively. In terms of FS characteristics, the prevalence of complex FS was significantly higher in the subsequent epilepsy group. The presence of a history of perinatal asphyxia and epileptiform or background abnormality findings at first EEG was also significantly higher in the subsequent epilepsy group (p<0.001).

Conclusion: The findings of this study show that a history of perinatal asphyxia, complex FS, and epileptiform discharges at initial EEG exhibited an increased association with epilepsy development.

Keywords: EEG; epilepsy; febrile; perinatal history; seizure.

Cite this article as: Hancı F, Türay S, Kocabey H, Kabakus N. Probable Risk Factors for Epilepsy Development Following Febrile Seizure: A Retrospective, Observational Study. Epilepsi 2021;27:39-46.

Introduction

Febrile seizure (FS) represents the most frequently seen convulsive event in childhood observed in 2%–5% of infants and children. The American Academy of Pediatrics defines FS as seizures accompanied by fever (>38°C, measured by any technique) in neurologically healthy infants and children (from 6 to 60 months of age) with no intracranial infection, metabolic disturbance, or history of afebrile seizures.[1] Moreover, FS are further subdivided as simple or complex. A long duration (>15 min), focal or lateralized convulsive activity, or repeated occurrence in a 24-h interval were defined as complex FS, while simple FS was defined as generalized tonic–clonic seizure of <15 min in 24 h with fever ≥38°C at any time immediately prior, during, or after.[1] Previous FSs have been reported in 10%–15% of epileptic children.[2–4] The risk of epilepsy developing after FS ranges between 2.0% and 7.5%, while the estimated risk of developing epilepsy after complex FS is 10%–20%.[4] The predictive risk factors for epilepsy development in previous studies include developmental delay or abnormal neurological examination findings before the onset of FS; a history of complex FS (including febrile status epilepticus); presence of epilepsy in a first-degree relative; and prolonged FS, cerebral palsy, or low APGAR scores at 5 min.[5] The cohort study of Chiang et al.[6] reported that the female gender, comorbid autism with FS, and recurrent FS exhibited an increased association with epilepsy development.

Studies investigating the predictive value of electroencephalography (EEG) for epilepsy development in patients diagnosed with FS have demonstrated that focal epileptiform discharges on EEG were a significant risk factor for epilepsy



Dr. Fatma HANCI

Corresponding author
Fatma HANCI, M.D.
e-mail fatmah.arslan@gmail.com

Received 10.08.2020
Accepted 12.10.2020
Online date 22.01.2021

Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

© 2021 Turkish Epilepsy Society

Febril Nöbetlerden Sonra Epilepsi Gelişimi İçin Olası Risk Faktörleri: Geriye Dönük Gözlemsel Bir Çalışma

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, febril nöbet sonrası epilepsi gelişimi için risk faktörlerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 2014-2017 yılları arasında ilk kez febril nöbet geçiren 449 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların sosyodemografik, klinik ve elektroensefalografik özellikleri hastane kayıtlarından elde edilmiştir. Febril nöbet sonrası en az üç yıl takip edilen hastalar; epilepsi ve febril nöbet tanısı alanlar ve sadece febril nöbet tanısı alanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışmada bu iki grup birbiriyle karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Febril nöbet tanısı ile izlenen 238'i (%53.2) erkek, 211'i (%46.8) kız toplam 449 hastanın 42'sine (%9.4) takibi sırasında epilepsi tanısı konulmuştur. İlk febril nöbet zamanında ortalama yaş 21.4±14.5 ay idi. Hastaların 217'sinde (%48.3) febril nöbet aile öyküsü, 66'sında (%14.7) ailede epilepsi öyküsü vardı. Febril nöbet özellikleri açısından, epilepsi grubunda kompleks febril nöbet prevalansı anlamlı olarak daha yüksekti. Perinatal asfiksi öyküsü ve ilk elektroensefalografide epileptiform veya zemin ritmi anormalliğinin olması epilepsi grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.001).

Sonuç: Başlangıç elektroensefalografisinde epileptiform deşarj olması, perinatal asfiksi öyküsünün olması ve ilk febril nöbetin kompleks tipte olması epilepsi gelişimi için risk faktörleri arasında sayılabilir.

Anahtar sözcükler: Elektroensefalografi; epilepsi; febril; perinatal öykü; nöbet.

after FS.[7,8] Thus, this study aims to examine the risk factors for subsequent epilepsy in patients with FS.

Materials and Methods

Participants– This study included 449 patients who were presented to the pediatric neurology clinic between 2014 and 2017 and diagnosed with FS. Medical histories and clinical and laboratory findings were retrospectively retrieved from the hospital data system.

On the one hand, the inclusion criteria were age between 6 months and 6 years, meeting the FS criteria outlined below in the Definitions section, and regular follow-up for at least 3 years. On the other hand, the exclusion criteria were patients with previous epilepsy or cerebral palsy and patients diagnosed with meningitis or encephalitis within the previous month or concurrently.

Definitions: FS was defined as a seizure occurring in association with febrile illness in the absence of any other cause of acute symptomatic seizure (e.g., infection of the central nervous system or acute electrolyte imbalance) and is the most common form of seizure in childhood.[1] Complex FS was defined as either focal or multiple seizures, seizures exceeding 15 min in duration, or a combination thereof. Consequently, simple FS was defined as a single generalized seizure occurring within 24 h and seizures <15 min in duration.[1]

Epilepsy was diagnosed based on diagnostic and clinical criteria of the International League Against Epilepsy 2017.[9] Psychosocial development and intelligence were assessed using age-appropriate psychometric tests. The standardized, Turkish-language version of the Denver Developmental Screening Test II was used to assess cognitive development.[10] Children with age-developmental delay based on the different developmental stages were diagnosed with developmental retardation.

Methods: The data collected included demographics (date of birth and gender), neonatal intensive care unit (NICU) stay (present or absent), history of asphyxia (present or absent), family history of FS (present or absent), family history of epilepsy (present or absent), age at first FS (months), total FS count, history of vaccination before FS, first seizure type (simple or complex), duration of first FS (<5, 5–15, or >15 min), body temperature during a seizure (37°C–38°C, 38.1°C–39.3°C, or >39.3°C), source of the disease (e.g., upper respiratory tract infections, otitis, lower respiratory tract infections, acute gastroenteritis, fever of unknown focus), findings at first EEG (background abnormalities or epileptiform discharges), psychiatric comorbidity (present or absent), neuromotor development (normal or abnormal = global development delay), and epilepsy after FS (present or absent).Clinical characteristics, including FS features, perinatal features, additional psychiatric comorbidity, initial interictal electroencephalographic findings, and subsequent epilepsy, were also reviewed. In addition, the odds ratio (OR) of subsequent epilepsy was estimated. The mean follow-up duration for subsequent epilepsy was 4.5 years (range, 3.1–5.6 years).

Approval for this study was granted by the Ethics Committee of Bolu Abant Izzet Baysal University (2019/253). Informed consent was received from the parents or caregivers of all children.

Statistical analysis– Continuous data were expressed as mean±SD (min–max), and categorical variables as frequen-

cy and percentage for each group. A range of statistical tests was applied, depending on the normality of data distribution. Moreover, the Kolmogorov–Smirnov test was used to determine the normality of the distribution of the variables. The independent-sample t-test was applied to normally distributed variables, while Pearson's chi-square test and Fisher's exact test were applied to categorical variables. Logistic regression models (univariate and multivariate) were used to estimate crude and adjusted OR to predict the associations between FS and epilepsy. The results were assessed within 95% confidence interval and at significance level of $p < 0.05$. Analyses were performed on Statistical Package for Social Sciences, version 25.0, for Windows software (SPSS Inc., IBM, Chicago, IL, USA). Complete case analysis was used because <10% of data were missing.

Results

Of the 449 patients followed-up due to FS, 42 (9.4%) were diagnosed with epilepsy. The mean duration of follow-up for subsequent epilepsy was 4.5 years (range, 3.1–5.6 years).

The patient group consisted of 238 (53.2%) boys and 211 (46.8%) girls. The mean age at the time of first FS was 21.4±14.5 months. A positive family history of FS and epilepsy was present in 217 (48.3%) and 66 (14.7%) patients, respectively. The mean age at onset of epilepsy was 56.9±12.3 (24–78) months. The mean total FS count was 2.5±1.7. Four (0.9%) patients had a history of vaccination before FS, and 10% had a history of asphyxia during birth. Moreover, 71 (15.8%) and 73 (16.3%) patients had a history of prematurity and NICU admission. No statistically significant difference was found between patients subsequently developing epilepsy and those without epilepsy in terms of the sociodemographic parameters (e.g., age at first FS, gender, and family histories of epilepsy of patients with FS) or the perinatal characteristics of prematurity or NICU stay. However, the perinatal asphyxia rates were significantly higher in patients with subsequent epilepsy (Table 1).

Table 1. Demographic and perinatal clinical characteristics of patients with febrile seizures with or without subsequent epilepsy

Variables	Total n (%) or mean±SD (range)	Without epilepsy (n=407)	With epilepsy (n=42)	p
Age at first FS (months)	21.4±14.5 (1-78)	21.3±14.3 (2-72)	22.9±16.5 (1-78)	0.37[b]
Seizure frequency	2.5±1.7 (1-15)	2.4±1.7 (1-15)	2.8±2.1 (1-9)	0.63[b]
Gender				0.95[c]
F	211 (46.8)	191 (46.7)	20 (47.6)	
M	238 (53.2)	216 (53.1)	22 (52.4)	
Family history of epilepsy				0.84[c]
Yes	66 (14.7)	330 (84.3)	34 (81)	
No	364 (81.1)	60 (14.8)	16 (14.3)	
Missing	19 (4.2)	17 (3.9)	2 (4.8)	
Family history of FS				0.92[d]
Yes	217 (48.3)	193 (47.4)	21 (50)	
No	214 (47.7)	198 (48.6)	19 (45.2)	
Missing	18 (4)	16 (3.9)	2 (4.8)	
History of asphyxia				0.019[c]
Yes	10 (2.2)	6 (1.5)	4 (9.5)	
No	424 (94.4)	387 (95.1)	37 (88.1)	
Missing	15 (3.3)	14 (3.4)	1 (2.4)	
Gestational age				0.54[c]
Preterm	71 (15.8)	63 (15.5)	8 (19)	
Term	378 (84.2)	344 (84.5)	34 (81)	
History of admission to the NICU				0.83[d]
No	361 (80.4)	328 (80.6)	33 (78.6)	
Yes	73 (16.3)	65 (16)	8 (19)	
Missing	15 (3.3)	14 (3.4)	1 (2.4)	

Data are expressed as n (in percentage). Bold p values indicate statistical significance at α=0.05. [a]Independent samples t-test, [b]Mann–Whitney U-test, [c]Fisher's exact test, [d]Pearson's chi-square test. F: Female; M: Male; EEG: Electroencephalogram; NICU: Neonatal intensive care unit; FS: Febrile seizure.

This study had two patients who had their first seizure with febrile status. Both were followed-up in the intensive care unit, the status protocol was applied, and the patients were then started with prophylactic antiepileptic. The prognosis was good during 3–4 years of follow-up, and afebrile seizure was not observed.

Table 2. Patients' febrile seizure characteristics

Variables	Total n (%) or mean±SD (range)	Without epilepsy (n=407)	With epilepsy (n=42)	p
First seizure type				0.015[a]
Simple	399 (88.9)	366 (89.9)	33 (78.6)	
Complex	46 (10.2)	39 (9.6)	7 (16.7)	
Missing	4 (0.9)	2 (0.5)	2 (4.8)	
Duration of first FS				0.004[b]
<5 min	294 (65.5)	269 (66.1)	25 (59.5)	
5–15 min	96 (21.4)	91 (22.4)	5 (11.9)	
>15 min	44 (9.8)	37 (9.1)	7 (16.7)	
Missing	15 (3.3)	10 (2.5)	5 (11.9)	
Body temperature during seizure (°C)				0.055[a]
37–38	34 (7.6)	30(7.4)	4 (9.5)	
38.1–39.3	377 (84)	341(83.8)	36 (85.7)	
>39.3	37 (8.2)	36 (8.8)	1 (2.4)	
Missing	1 (0.2)	0 (0)	1 (2.4)	
Origin of disease				0.56[a]
Upper respiratory tract infection	200 (44.5)	179 (44)	20 (47.6)	
Otitis	12 (2.7)	11 (2.7)	1 (2.4)	
Low respiratory tract infection	23 (5.1)	20 (4.9)	3 (7.1)	
Acute gastroenteritis	16 (3.6)	15 (3.7)	1 (2.4)	
Fever of unknown origin	198 (44.1)	173 (42.5)	17 (40.5)	
Other	9 (2)	9 (2.1)	0 (0)	

Data are expressed as n (in percenrage). Bold p values indicate statistical significance at α=0.05. [a]Fisher's exact test, [b]Pearson's chi-square test.
F: Female; M: Male; EEG: Electroencephalogram; FS: Febrile seizure.

Table 3. Initial EEG findings and additional psychiatric comorbidities

Variables	Total n (%) or mean±SD (range)	Without epilepsy (n=407)	With epilepsy (n=42)	p
EEG findings				0.022[a]
Normal	200 (44.5)	188 (47.6)	12 (28.6)	
Background abnormalities (diffuse or focal slowing)	191 (42.5)	170 (43)	21 (50)	
Epileptiform discharges	43 (9.6)	34 (8.6)	9 (21.4)	
Missing	15 (3.4)	3 (0.8)	0 (0)	
Neuromotor development				0.22[a]
Normal	408 (91.9)	372 (91.4)	36 (85.7)	
Abnormal	41 (9.1)	35 (8.6)	6 (14.3)	
Additional psychiatric comorbidity				0.055[a]
No	400(89.1)	35 (8.6)	8 (19)	
Yes	43 (9.6)	367 (90.2)	33 (78.6)	
Missing	6 (1.3)	5 (1.2)	1 (2.4)	

Data are expressed as n (in percentage). Bold p values indicate statistical significance at α=0.05. [a]Fisher's exact test, [b]Pearson's chi-square test.
EEG: Electroencephalogram.

All patients received antipyretics. In addition, 45 patients received prophylactic antiepileptic drugs. No difference in prognosis was noted between patients who received prophylactic antiepileptics and those who did not.

In terms of FS characteristics, the prevalence of complex FS and duration of seizure >15 min were significantly higher in the subsequent epilepsy group ($p<0.05$). However, no significant differences were observed between the FS with subsequent epilepsy and FS without epilepsy groups in terms of fever during seizure or source of infection (Table 2).

The rates of epileptiform and background abnormality at first EEG were higher in the FS with subsequent epilepsy compared with the group without epilepsy. No statistically significant difference was determined between patients with and without additional psychiatric comorbidity according to these two groups. No statistically significant difference between the two groups was also found in terms of patients with normal neuromotor development and global developmental delay (Table 3).

The multivariate analysis results for independent risk factors predicting epilepsy after FS are shown in Table 4. On the one hand, a crude OR of 6.97 for epilepsy was calculated in children with histories of perinatal asphyxia (95% CI, 1.88–25.8; $p=0.004$). On the other hand, a crude OR of 4.1 for epilepsy after FS was determined in children with epileptiform EEG (95% CI, 1.6–10.59; $p=0.003$).

Discussion

The present study found that the prevalence of epilepsy development in patients followed-up due to FS was 9.4% (42/449) and was higher than in the previous studies (2%–7.5%).[2–4,6] One study comparing patients with FS with the healthy control group reported a significantly higher association with epilepsy (18.76-fold) in individuals with FS compared to controls and that epilepsy developed in 3.3% (32/952) of patients followed-up due to FS.[6] Another study searching epilepsy development in patients undergoing first FS >5 years old reported epilepsy development in 14% (n=64) of patients.[11] Similar to the present study, Lee et al.[12] reported the incidence of subsequent epilepsy after FS at 10% (25/249) in children with a mean age of 21.8±13.8 months. The generally higher incidence of epilepsy development in the present study compared with the previous literature may be due to the closer follow-up of at-risk patients and to the sample group selected in this study.

Chiang et al.[6] found a higher risk of developing epilepsy in female patients (female gender) undergoing FS in their cohort study. However, another study found no gender difference similar to the present research in terms of FS development.[11]

No relationship between age at first FS or seizure frequency (mean, 2.5±1.7) and epilepsy development was determined. In one study, the subsequent occurrence of epilepsy in patients with a history of FS was associated with a seizure frequency >10 in the first 2 years after seizure onset.[12]

Table 4. Results of multivariate analysis for predicting independent risk factors for epilepsy after febrile seizures

Variables	p value	Odds ratio (95% CI)
Age	0.83	0.97 (0.76–1.24)
Gender (male)	0.38	0.41 (0.06–2.9)
Birth week (preterm)	0.54	1.28 (0.56–2.9)
History of admission to the neonatal ICU	0.74	0.7 (0.09–5.5)
Family history of epilepsy	0.85	1.96 (0.001–2968.3)
First seizure type	0.08	2.1 (0.89–5.32)
Duration of first FS		
5–15 min	0.28	0.58 (0.21–1.57)
>15 min	0.09	2.21 (0.88–5.5)
Asphyxia	0.004	6.97 (1.88–25.8)
Additional psychiatric comorbidity	0.47	2.22 (0.25–19.6)
EEG (epileptiform)	0.003	4.1 (1.6–10.59)

Results of multivariate logistic regression analysis for epilepsy after febrile convulsion as the dependent variable. The goodness of fit of the model in the logistic regression analysis was confirmed by a p value of 0.819 with the Hosmer–Lemeshow test. CI: Confidence interval; ICU: Intensive care unit; EEG: Electroencephalogram; FS: Febrile seizure.

Moreover, in Chiang et al.'s[6] cohort study of 952 patients diagnosed with FS and 3,808 age- and sex-matched controls from Taiwan, the frequency of subsequent development of epilepsy among patients who experienced FS was 4.846-fold greater in patients with recurrent FS. Similar to another study, recurrent FS was identified as a risk factor for subsequent afebrile seizure.[13] The failure of the present study to determine a relationship between seizure frequency and epilepsy development may be due to the mean seizure frequency of this study being lower than in those studies (2.5±1.7).

A family history of epilepsy has been linked to subsequent epilepsy in some studies,[5,13] while subsequent epilepsy was reported to be independent of a family history of epilepsy in others.[11] This study found no association between family histories of epilepsy or FS and epilepsy development.

In terms of perinatal characteristics, no association between history of prematurity (gestational age) or history of NICU stay and epilepsy development was observed, although a history of asphyxia in the perinatal period and epilepsy development were associated. The history of asphyxia is a risk factor for epilepsy development after FS. In addition, Lee et al.[12] reported that a history of preterm birth (p=0.001) was associated with the subsequent occurrence of epilepsy. In another study, the long-term risk of epilepsy after FS was higher among patients with low APGAR scores at 5 min.[5] One study investigating the risk factors for epilepsy in children undergoing first FS after 5 years old reported a higher incidence of subsequent epilepsy after FS, and that this was independent of prenatal and natal history.[11] The APGAR scores were not included because these were lacking in the records, and only a history of asphyxia was higher among patients developing epilepsy among the perinatal factors.

The relationship between complex FS and the duration of seizure exceeding 15 min and subsequent development of epilepsy has not been well described in the literature. Kim et al.[7] reported a significantly higher incidence of prolonged (>10 min) seizure or the presence of multiple seizures for 24 h in patients with subsequent epilepsy in their study of 183 patients diagnosed with complex FS, while no such association was observed for the presence of focal seizure. Consequently, Nelson et al.[14] described the characteristics of the first FS (longer than 15 min, multiple or focal) as important predictors. Another study reported the initial FS within 1 h of developing fever and focal FS as risk factors for subsequent afebrile seizure.[13] In this study, the incidence of complex FS and duration of seizure exceeding 15 min were significantly higher in the subsequent epilepsy group. However, no significant difference in fever during FS and infection source was observed between the FS with subsequent epilepsy and FS without epilepsy groups.

In their study of 119 patients, Kanemura et al.[15] reported subsequent epilepsy in three of the 93 patients with normal EEG and six of the 26 patients with abnormal EEGs. Their study of EEG localization abnormality in patients developing epilepsy suggested that patients with FS presenting with frontal paroxysmal EEG abnormalities may be at risk for epilepsy. Some studies in the literature have reported that epileptiform discharges on EEG were associated with subsequent occurrence of epilepsy[12] and that the incidence of epileptiform discharges (focal in all cases) was significantly higher in patients with subsequent epilepsy.[7] Similar to that study, focal EEG discharges in patients with FS have been described as predictive of later epilepsy, but not generalized discharges.[8] Furthermore, epileptiform discharges were not differentiated as focal or generalized in the present study because the incidence of epilepsy development was higher in patients with epileptiform discharges and slow background activity.

The relationship between epilepsy and autism spectrum disorders (ASD) has been well described in previous studies.[16,17] However, in one of the few studies of FS and epilepsy development following FS, Chiang et al.[6] reported a higher risk of epilepsy development in patients with comorbid ASD in their cohort study of patients diagnosed with FS. Furthermore, no association between comorbid psychiatric diseases (ASD, attention deficit hyperactivity disorder, or behavioral problems) and epilepsy development was detected.

Studies have reported a higher rate of epilepsy development in children with neurodevelopmental delay together with FS.[12,13] In addition, Nelson et al.[14] described previous neurological and developmental status as a significant predictor of epilepsy after FS in one of the studies on that subject. However, no difference in terms of epilepsy development was determined in the present study between patients with and without neurodevelopmental delay. This study had very few patients with global developmental delay (41/449), and most patients had simple and very few FS. In the literature, no significant difference was found when patients with febrile status epilepticus and simple febrile convulsion were compared in terms of cognitive functions after 1 month and 1 year.

In the present study, the frequency of subsequent development of epilepsy among FS patients was 6.97-fold great-

er among patients with a history of asphyxia and 4.1-fold higher in patients with epileptiform discharges on initial EEG.

Study limitations– The limitations of this study include its retrospective nature, the absence of MRI findings, the absence of localized EEG characteristics, epilepsy was not grouped according to types, and the short follow-up time.

Moreover, the strengths of this study include the adequate patient number, it is one of the few investigations into the subject, and patients were assessed from several perspectives.

Conclusion– In light of the results of this study, patients diagnosed with FS should be followed-up more closely in terms of potential epilepsy development in case of a history of asphyxia in the perinatal period if the first FS is complex and exceeds 15 min in duration or epileptiform discharges and background abnormalities were present at first EEG performed 7–20 days after the first FS. In addition, prophylactic antiepileptic use is recommended in patients with these findings to reduce the recurrence of FS or to prevent the development of febrile status. However, previous studies have reported that the use of prophylactic antiepileptic drugs has been reported not to prevent the development of epilepsy.[18–20]

FS is frequently seen and is generally regarded as a benign entity. However, further prospective studies with patients diagnosed with FS and receiving long-term follow-up (10–15 years) are now needed to investigate the relationship with epilepsy at long-term follow-up and search for neurocognitive and behavioral outcomes. It may be appropriate to perform neuroimaging for hippocampal abnormality, especially in patients with recurrent complex FSs and developing febrile status, and to follow-up these patients more closely for epilepsy development.[19]

Funding– This research received no specific grant from any public or commercial funding agency.

Ethics Committee Approval– Ethics committee approved.

Peer-review– Externally peer-reviewed.

Conflict of interest– The authors declare that they have no conflict of interest.

Authorship Contributions– Concept: F.H., S.T., N.K.; Design: F.H., N.K.; Supervision: F.H., H.K.; Materials: F.H., H.K.; Data collection &/or processing: F.H., S.T., H.K.; Analysis and/or interpretation: F.H., N.K.; Literature search: F.H., S.T.; Writing: F.H., S.T.; Critical review: N.K., F.H.

References

1. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. Pediatrics 2008;121(6):1281–6.
2. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. Neurology 1999;53(8):1742–8.
3. Hamati-Haddad A, Abou-Khalil B. Epilepsy diagnosis and localization in patients with antecedent childhood febrile convulsions. Neurology 1998;50(4):917–22.
4. Chungath M, Shorvon S. The mortality and morbidity of febrile seizures. Nat Clin Pract Neurol 2008;4(11):610–21.
5. Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Christensen J. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. Am J Epidemiol 2007;165(8):911–8.
6. Chiang LM, Huang GS, Sun CC, Hsiao YL, Hui CK, Hu MH. Association of developing childhood epilepsy subsequent to febrile seizure: A population-based cohort study. Brain Dev 2018;40(9):775–80.
7. Kim H, Byun SH, Kim JS, Lim BC, Chae JH, Choi J, et al. Clinical and EEG risk factors for subsequent epilepsy in patients with complex febrile seizures. Epilepsy Res 2013;105(1-2):158–63.
8. Gradisnik P, Zagradisnik B, Palfy M, Kokalj-Vokac N, Marcun-Varda N. Predictive value of paroxysmal EEG abnormalities for future epilepsy in focal febrile seizures. Brain Dev 2015;37(9):868–73.
9. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia 2017;58(4):531–42.
10. Anlar B ,Yalaz K. Denver II gelişimsel tarama testi Türk çocuklarına uyarlanması ve standardizasyonu el kitabı (Türkçe). Ankara: Meteksan Matbası; 1996.
11. Gencpinar P, Yavuz H, Bozkurt Ö, Haspolat Ş, Duman Ö. The risk of subsequent epilepsy in children with febrile seizure after 5 years of age. Seizure 2017;53:62–5.
12. Lee SH, Byeon JH, Kim GH, Eun BL, Eun SH. Epilepsy in children with a history of febrile seizures. Korean J Pediatr 2016;59(2):74–9.
13. Fallah R, Akhavan Karbasi S, Golestan M. Afebrile seizure subsequent to initial febrile seizure. Singapore Med J 2012;53:349–52.
14. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. N Engl J Med 1976;295(19):1029–33.
15. Kanemura H, Mizorogi S, Aoyagi K, Sugita K, Aihara M. EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with febrile seizure. Brain Dev 2012;34(4):302–7.
16. Reilly C, Atkinson P, Das KB, Chin RF, Aylett SE, Burch V, et al. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. Pediatrics 2014;133(6):e1586–93.

17. Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M, et al. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. Epilepsia 2008;49(4):608–14.
18. Weiss EF, Masur D, Shinnar S, Hesdorffer DC, Hinton VJ, Bonner M, et al; FEBSTAT study team. Cognitive functioning one month and one year following febrile status epilepticus. Epilepsy Behav 2016;64(Pt A):283–8.
19. Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, et al. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. Brain Dev 2017;39(1):2–9.
20. Hesdorffer DC, Shinnar S, Lewis DV, Nordli DR Jr, Pellock JM, Moshé SL, et al; Consequences of Prolonged Febrile Seizures in Childhood (FEBSTAT) Study Team. Risk factors for febrile status epilepticus: a case-control study. J Pediatr 2013;163(4):1147–51.e1.

Epilepsi 2021;27(1):47-51 DOI: 10.14744/epilepsi.2020.59244

ORIGINAL ARTICLE

Short-term Results of The Add-on Lacosamide Therapy in Patients with Drug-resistant Focal Onset Seizures

Fulya EREN, Ayten Ceyhan DİRİCAN, Günay GÜL, Betül TEKİN, Dilek ATAKLI, Sevim BAYBAŞ

Departments of Neurology, University of Health Sciences, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Mental Health and Neurology Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Summary

Objectives: Lacosamide (LCM) is a new generation amino acid drug that is used in patients with drug-resistant epilepsy, which increases the slow inactivation of voltage-dependent sodium channels. In this study, the short-term results of patients with drug-resistant epilepsy who received add-on LCM therapy were evaluated.

Methods: Patients who were at least 16 years old and had focal onset seizures for a minimum period of 1 year were retrospectively assessed. Those who had uncontrolled seizures, despite the use of two appropriate antiepileptic drugs at an effective dose for at least six months, were included in the study. Forty-five eligible patients (11 females, 34 males) underwent further analysis. LCM therapy doses, change in seizure frequency, number of seizures before and after LCM therapy, and the effect of LCM add-on therapy on seizures were analyzed.

Results: The mean age of the included 45 patients (11 females, 34 males) was 31.42 (16–56) years. Twenty-six of 45 (57.8%) patients under add-on therapy showed a decrease of 50% or more. It was observed that the seizure frequency decreased to a median of 2 (IQR: 0.5–5), which was statistically significant ($p<0.001$). The dose was not correlated with the seizure decrease ratio ($p=0.216$). The decrease in seizure frequency was similar in patients with LCM add-on treatment as the second or third drug, when compared with patients using LCM as the fourth or fifth drug ($p=0.231$).

Conclusion: It was observed that LCM add-on therapy significantly decreased seizure frequency, similar to the current literature. On the contrary, the dose effect or earlier add-on therapy did not show a significant effect on seizure frequency. LCM should be considered as a successful treatment option in patients with drug-resistant focal onset seizures.

Keywords: Add-on therapy; antiepileptic drugs; drug-resistant epilepsy; lacosamide; polytheraphy.

Cite this article as: Eren F, Dirican AC, Gül G, Tekin B, Ataklı D, Baybaş S. Short-term Results of The Add-on Lacosamide Therapy in Patients with Drug-resistant Focalonset Seizures. Epilepsi 2021;27:47-51.

Giriş

Epilepsi tekrarlayan, geçici semptomlarla ortaya çıkan yaygın bir nörolojik hastalıktır. Beyin nöronlarının yüksek senkronizasyonu ve kendini sınırlayamayan anormal nöroloji deşarjları sonucu ortaya çıkar. Toplumun %2'sini etkiler.[1] Antiepileptik ilaçların (AEİ) amacı en az yan etki ile nöbet sıklığını azaltmaktır.[2] Ancak hastaların sadece yarısının ilk ilaçtan sonra nöbetsiz kaldığı bilinmektedir.[3] Hastaların yaklaşık %35'i ise medikal tedaviye dirençli olarak devam etmektedir.[4] Dirençli nöbetler ile seyreden hastalarda yapılan çalışmalar, eklenen her bir ilacın plasebo ile karşılaştırıldığında sadece %6 oranında nöbetsizlik sağlayabildiğini göstermiş ve bu sonuç dirençli epilepside medikal tedavi seçeneklerinde halen istenilen noktaya gelinemediğini ortaya koymuştur.[5]

Lakozamid, fokal başlangıçlı nöbetleri olan dirençli epilepsi hastalarında kullanılan yeni nesil bir aminoasittir. Amerika ve Avrupa'da daha önce kullanıma başlanmasına rağmen ülkemizde 2012 yılından beri fokal başlangıçlı dirençli epilepsi hastalarında ekleme tedavisinde ruhsatlandırılmış bir ilaçtır.

Lakozamid birden fazla etki mekanizması olan, yeni geliştirilmiş fonksiyonelize edilmiş aminoasitlerden (2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide) oluşan bir antie-



Dr. Fulya EREN

Corresponding author
Fulya EREN, M.D.
e-mail fulyasengul@yahoo.com

Received 25.05.2020
Accepted 14.07.2020
Online date 22.01.2021

Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

© 2021 Turkish Epilepsy Society

Fokal Başlangıçlı Nöbetleri Olan Dirençli Epilepsi Hastalarında Lakozamid Ekleme Tedavisinin Kısa Dönem Sonuçları

Özet

Amaç: Lakozamid, fokal başlangıçlı nöbetleri olan dirençli epilepsi hastalarında kullanılan voltaj bağımlı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu arttıran yeni nesil bir aminoasittir. Bu çalışmada, dirençli epilepsi hastalarında lakozamid ekleme tedavisinin kısa süreli takipteki sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz epilepsi polikliniklerine başvuran en az bir yıldır fokal başlangıçlı nöbetleri olan 16 yaş üstü hastaların bilgileri retrospektif olarak taranmıştır. Bu hastalar arasından en az altı aydır uygun iki antiepileptik ilacı efektif dozda kullanmasına rağmen nöbetleri kontrol altına alınamayan ve tedavisinde lakozamid bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kriterlere uyan 48 hastadan bir ay ve üzeri lakozamid kullanan 45'i analiz edilmiştir. Hastaların tedavi dozu ve nöbet sıklığındaki yüzde azalması, öncesi ve sonrasındaki nöbet sıklıkları, ekleme tedavisinin sırasının nöbet sıklığına etkisi analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 45 (11'i kadın, 34'ü erkek) hastanın yaş ortalaması 31.42 (16-56 yıl) yıl idi. Tedaviye devam eden 45 hastadan 26'sının (%57.8) aylık nöbet sıklığında %50 ve üzerinde azalma tespit edilmiştir. Tedavi sonrası aylık nöbet sıklıklarının medyan 2 (IQR=0.5-5) düzeyine gerilediği izlenmiş ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Hastaların kullandıkları doz ile azalma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0.216$). İkinci ve üçüncü antiepileptik ilaç olarak eklenen hastalar ile dördüncü ve beşinci antiepileptik ilaç olarak eklenen hastalar karşılaştırıldığında nöbet sıklığındaki azalma ile aralarında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p=0.231$).

Sonuç: Çalışmamızda lakozamid ekleme tedavisinin nöbet sıklığını literatür ile uyumlu olarak azalttığı gözlenmiştir. Doz ve erken eklemenin nöbet sıklığı üzerine etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Lakozamid, fokal başlangıçlı dirençli epilepsi hastalarında ekleme tedavisinde iyi tolere edilebilen bir seçenek olarak akılda tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Antiepileptik ilaçlar; dirençli epilepsi; ekleme tedavisi; lakozamid; politerapi.

pileptik ilaçtır. Voltaj bağımlı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu selektif olarak arttırarak hipereksitabl nöronal membranların stabilizasyonunu sağlar. Santral sinir sisteminde eksprese olan, epileptogenezde rolü olduğu düşünülen "collapsin response mediator protein-2 (CRMP-2)"ye bağlanır. Lakozamid ile yapılan son preklinik çalışmalarda GABA üzerinden de etkisi olduğu gösterilmiştir.[6] On altı yaş üstü adölesan ve yetişkinlerde etkinliği gösterilmiştir. Son dönemde dört yaşından büyük çocuklar ile yapılan olumlu çalışmalar da mevcuttur.[7] Önerilen başlangıç dozu günde iki kez 50 mg'dır. Bu doz, bir hafta sonra günde iki kez 100 mg'lik terapötik doza arttırılmalıdır. Önerilen maksimum doz 400-600 mg/gün'dür. Günlük 400 mg ve 600 mg tedavisinin etkinlikleri benzer olup santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem ile ilgili istenmeyen etkilerden dolayı 600 mg dozun tolerasyonu daha zor olmaktadır, bu nedenle günlük maksimum 400 mg önerilmektedir.[8]

Bu çalışmada, fokal başlangıçlı nöbetleri olan dirençli epilepsi hastalarında lakozamid ekleme tedavisinin kısa dönem takipteki sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma üçüncü basamak epilepsi referans merkezi polikliniğine başvuran hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Ayaktan başvuran, en az bir yıldır fokal başlangıçlı, bilateral tonik-klonik nöbetler ile seyreden/seyretmeyen nöbetleri nedeniyle takip edilen 16 yaş üstü hastaların bilgileri retrospektif olarak tarandı. Bu hastalar arasından en az altı aydır uygun iki antiepileptik ilacı efektif dozda kullanmasına rağmen nöbetleri kontrol altına alınamayan ve tedavisinde lakozamid bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu kriterlere uyan 48 hastadan lakozamid kullanım süresi bir aydan kısa olan ve yeterli kaydı bulunmayan üç hasta çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 45 hasta (11'i kadın, 34'ü erkek) analiz edildi.

Hastaların demografik özellikleri, nöbet tipleri, varsa sendromları veya etiyolojileri, ilaç kullanım süreleri, kullandıkları diğer antiepileptik ilaçları, ilaç dozları ve yan etkileri kaydedildi. Hastaların nöbet sıklıkları kendi tuttukları nöbet günlüklerine göre değerlendirildi. Nöbet sıklıklarında tedavi sonrası %50 ve üzeri azalma olan hastaların tedaviden fayda gördüğü kabul edildi.

Hastaların lakozamid tedavi dozu ve nöbet sıklığındaki yüzde azalması, tedavi öncesi ve sonrasındaki nöbet sıklıkları, lakozamid tedavisi ekleme sırasının nöbet sıklığına etkisi analiz edildi.

İstatistiksel analiz– İstatistiksel analiz SPSS yazılımı (version 26, IBM, New York, USA) kullanılarak yapıldı. Dağılımların normallik testi Shapiro-Wilk ile yapıldı. Normal dağılan gruplar ortalama ve standart sapma, normal dağılmayanlar medyan ve interquartil aralık (Tukey metodu) ile raporlandı. Parametrik verilerin korelasyonu için Pearson korelasyon

testi ve katsayısı, nonparametrik grupların karşılaştırılmasında ki-kare, tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalar için Wilcoxon-signed-rank testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p=0.05 kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 45 (11'i kadın, 34'ü erkek) hastanın yaş ortalaması 31.42 (16-56 yıl) yıl idi. Hastaların lakozamid tedavisi altında takip süresinin medyan 4 (IQR=3-5) ay olduğu gözlenmiştir. Ortalama hastalık süresi 19.67 (3-43 yıl) yıl, nöbet sıklıkları medyan 4 adet/ay (IQR=2-30) olarak bulunmuştur. Epilepsilerin etiyolojileri ve sendromları mezial temporal skleroz, poststrok epilepsi, intrakraniyal kitle, hidrosefali, menenjit sekeli, fokal kortikal displazi, serebral palsi ve kriptojenik olarak değerlendirilmiştir (Tablo 1).

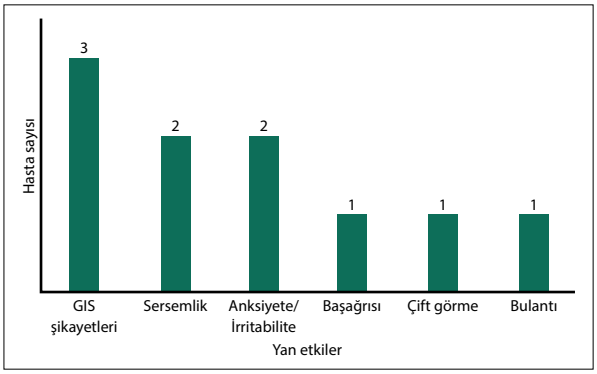
Tüm hastalar farklı ilaç kombinasyonlarından oluşan çoklu antiepileptik ilaç tedavisi altında idi. Lakozamid, bir hastada ikinci antiepileptik ilaç, 21 hastada üçüncü antiepileptik ilaç, 21 hastada dördüncü antiepileptik ilaç, iki hastada beşinci antiepileptik ilaç olarak tedaviye eklenmiştir. Hastaların 34'ü lakozamidin yanında diğer sodyum kanal blokerlerinden birini kullanmaktaydı. Medyan lakozamid dozu 200 mg/gün (IQR= 150-250) olarak tespit edilmiştir. En düşük doz 100 mg iken, en yüksek doz 400 mg idi (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların epilepsi sendromları ve etiyolojileri

Etiyoloji/Sendrom	Hasta sayısı
Bilinmeyen etiyolojili (kriptojenik)	18
Mezial temporal skleroz	9
Poststrok epilepsi	9
İntrakraniyal kitle	4
Hidrosefali	2
Menenjit sekeli	1
Fokal kortikal displazi	1
Serebral palsi	1

Tablo 2. Kullandıkları günlük doz miktarına göre hasta sayıları

Lakozamid dozu (mg/gün)	Hasta sayısı
100	12
150	1
200	20
250	1
300	10
400	1



Şekil 1. Görülen yan etkiler ve hasta sayıları (Aynı hastada birden fazla yan etki gözlenmiştir.).

Sekiz hastada yan etkiler gözlenmiştir. Bu hastaların üçünde doz düşürülmüş, diğerlerinde ise yan etkilere rağmen tedaviye devam edilmiştir. Gözlenen yan etkiler; gastrointestinal şikayetler, sersemlik, anksiyete ve irritabilite, baş ağrısı, çift görme ve bulantı şeklindedir (Şekil 1).

Tedaviye devam eden 45 hastadan 26 (%57.8)'sının aylık nöbet sıklığında %50 ve üzerinde azalma tespit edilmiştir. Tedavi sonrası aylık nöbet sıklıklarının medyan 2 (IQR=0.5-5) düzeyine gerilediği izlenmiş ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Dört hastada nöbet sıklığında değişiklik olmamıştır. Hastalardan dokuzunun son ayında nöbetsiz olduğu kayıt edilmiştir.

Hastaların kullandıkları doz ile azalma yüzdesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0.216). Lakozamid ikinci ve üçüncü antiepileptik ilaç olarak eklenen hastalar ile dördüncü ve beşinci antiepileptik ilaç olarak eklenen hastalar karşılaştırıldığında bu değerlerin nöbet sıklığındaki azalma ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (p=0.231).

Tartışma

Bu çalışmada, dirençli epilepsi hastalarında ekleme tedavisi olarak lakozamidin etkinliği ve yan etkileri değerlendirilmiştir. Literatür bilgileri, lakozamid ekleme tedavisinin dirençli epilepsi hastalarında nöbet sıklığını çeşitli oranlarda azalttığı yönündedir. İlacın çeşitli dozları ile yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. 400 mg/gün ve 600 mg/gün lakozamid ile plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde nöbet sıklığında azalma görüldüğü çalışmalar olmakla birlikte 200 mg/gün lakozamid ile plasebo arasında anlamlı bir fark saptanmadığı çalışmalar da bulunmaktadır.[9] Başka bir çalışmada ise hem 200 mg/gün hem de 400 mg/gün doz ile plaseboya göre nöbet sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür.[10] Çalışmamızda literatür ile uyumlu

olarak hastaların toplam nöbet sıklığında lakozamid ekleme tedavisi altında azalma bulunmuştur. Ancak ortalama tedavi dozu 200 mg/gün olmakla birlikte hastaların büyük çoğunluğunun (32 hasta) 200 mg/gün ve altında tedavi alıyor olması tedavi etkinliğini değerlendirmede sorun teşkil etmektedir. 200 mg/gün kullanan hastalarla yapılan bir çalışmada hastaların %33-41 oranında nöbet sıklığında %50'den fazla azalma tespit edilmiştir.[11] Hasta grubumuzda ise bu oran %59 olarak bulunup bu durum takip süresinin kısalığı ile ilişkilendirilmiştir.

Yapılan çalışmalar lakozamid kullanım süresi uzadıkça nöbet sıklığı üzerine etkisinin arttığını göstermektedir.[12] Çalışmamızda hastaların takip süresinin kısa ve oldukça heterojen olması yeterli analize olanak vermemiş olup bu durum çalışmamızın en önemli zayıf yönünü oluşturmaktadır. Hasta grubumuzda dokuz hastanın son aylarında nöbetsiz olduğu dikkat çekmiştir. Literatürde ilacın başlanması ile nöbetsizliğin elde edildiği, ancak altı ay içinde nöbetlerin tekrar başlaması durumuna "balayı etkisi" denilmektedir. Bu nedenle bu hastaların daha uzun dönem takip edilmesi daha kesin sonuçların elde edilmesini sağlayacaktır.

Çalışmalarda uzun süreli kullanımda hastaların ilaca devamlılığının azaldığı dikkat çekmektedir. Hastaların ilacı bırakma nedenleri; %26 etkinin olmaması, %11 yan etki olarak bulunmuştur. Lakozamid yetişkinlerde iyi tolere edilen bir ilaç olup yan etkileri özellikle santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde görülmektedir.[13] Bu bilgilerle uyumlu olarak çalışmamızdaki hastalar tedaviyi iyi tolere etmiş, yalnızca 3 (%6.25) hasta yan etkiler ve nöbet sıklığında artış nedeniyle ilk ay içinde tedaviyi bırakmıştır. Tolere edilemeyen yan etkiler baş dönmesi, bulantı ve anksiyete/irritabilite olarak dokümante edilmiştir. Yan etkilerin doz ile ilişkili olduğunu destekler nitelikte bir bulgu olarak üç hastada düşük doza inilmesi ile yan etkilerin gerilediği dikkat çekmiştir. Literatürde en sık görülen yan etkiler sersemlik, bulantı, diplopi, görme bulanıklığı, baş ağrısı, kusma, ataksi, somnolans ve nistagmus olurken çalışmamızda literatür ile kısmen farklılık göstererek gastrointestinal sistem yan etkileri, sersemlikten daha sık görülmüştür.[8]. Yavaş titrasyonun ilaç tolerasyonunu arttırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda hastaların %17.7'sinde yan etki gözlenmiş olup bu değer literatürde çoğu değerden daha düşük olarak bulunmuştur. Bu durum kullanılan ortalama dozun düşük olması ve yavaş titrasyon (haftalık 50 mg) ile ilişkilendirilmiştir.[6]

Son dönemde yayımlanan derlemeler, lakozamidin belirgin ilaç etkileşimine neden olmadığını gösteren çalışmalar ile enzim indüksiyonu yapan ilaçlarla beraber kullanımında lakozamid plazma konsantrasyonunun %30-40 düştüğünü gösteren çalışmaları kapsamaktadır.[14] Diğer yandan lakozamidin diğer sodyum kanal blokeri antiepileptik ilaçlar ile kullanıldığında farmakodinamik etkileşimden dolayı yan etkilerin daha fazla görüldüğü bilinmektedir.[15] Hasta grubumuzda yan etki yaşayan tüm hastaların başka bir sodyum kanal blokeri (karbamazepin ve okskarbazepin) kullandığı dokümante edilmiştir. Bu bulgular ışığında farklı etki mekanizmalarını kullanan antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanımı daha iyi tolere edilebilir ve daha güvenli olabileceği tedavi planlarında akılda tutulmalıdır.

Villanueva ve ark.nın[16] çok merkezli çalışmasında; lakozamid ekleme tedavisinin erken dönemde, birinci veya ikinci antiepileptik ilaç sonrası nöbet kontrolünde daha etkin olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda ise sadece bir hasta ikinci antiepileptik ilaç olarak eklenmiş, hastaların %48.9'u üçüncü antiepileptik ilaç, %51.9'u ise dördüncü ve beşinci antiepileptik ilaç olarak tedaviye eklenmiştir. Literatürden farklı olarak nöbet sıklığındaki azalma ile ekleme tedavisindeki lakozamid sırası arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonucun ikinci ilaç olarak eklenen hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür ve daha erken lakozamid eklenmesi ile yapılacak çalışmaların planlanması ön görülmüştür.

Daha büyük örneklem, uzun izlem süresi, erken lakozamid eklenmesi ile daha kesin sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir. Ülkemizde monoterapide geri ödemesi olmamasına rağmen literatürde lakozamid monoterapisinin etkinliği gösterilmiştir.[17] Son dönemde jeneralize epilepsilerde de nöbet sıklığı üzerine etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.[18]

Sonuç– Çalışmamızda lakozamid ekleme tedavisinin nöbet sıklığını literatür ile uyumlu olarak azalttığı gözlenmiştir. Ancak literatürdeki bazı bilgiler ile farklı olarak kullanılan doz veya erken eklemenin nöbet sıklığı üzerine anlamlı etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Tüm bu veriler değerlendirildiğinde lakozamid, fokal başlangıçlı dirençli epilepsi hastalarında ekleme tedavisinde iyi tolere edilebilen bir seçenek olarak akılda tutulmalıdır.

Hakem Değerlendirmesi– Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması– Yoktur.

Yazarlık Katkıları– Konsept: F.E., G.G., S.B., D.A.; Dizayn: F.E., B.T.; Kontrol: D.A., G.G.; Veri Toplama veya İşleme: F.E., A.C.D., G.G., B.T.; Analiz ve Yorumlama: F.E., B.T., G.G.; Literatür Arama: F.E., B.T., D.A., S.B., A.C.D.; Yazan: F.E., G.G.

Kaynaklar

1. Hu Q, Zhang F, Teng W, Hao F, Zhang J, Yin M, et al. Efficacy and safety of antiepileptic drugs for refractory partial-onset epilepsy: a network meta-analysis. J Neurol 2018;265(1):1–11.
2. Shneker BF, Fountain NB. Epilepsy. Dis Mon 2003;49(7):426–78.
3. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. Neurology 2002;58(8 Suppl 5):S2–8.
4. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. Epilepsia 2008;49(7):1230–8.
5. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. BMJ 2014;348:g254.
6. Baker MD, Abou-Khalil BW, Arain A, Tummala P, Azar NJ, Haas KF, et al. Lacosamide efficacy and tolerability in clinical practice - Post marketing analysis from a single dedicated epilepsy center. Clin Neurol Neurosurg 2018;171:179–83.
7. Hoy SM. Lacosamide: A Review in Focal-Onset Seizures in Patients with Epilepsy. CNS Drugs 2018;32(5):473–84.
8. Paquette V, Culley C, Greanya ED, Ensom MH. Lacosamide as adjunctive therapy in refractory epilepsy in adults: a systematic review. Seizure 2015;25:1–17.
9. Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, et al; SP755 Study Group. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. Epilepsia 2009;50(3):443-53.
10. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. Epilepsia 2007;48(7):1308–17.
11. Cramer JA, Ben Menachem E, French J. Review of treatment options for refractory epilepsy: new medications and vagal nerve stimulation. Epilepsy Res 2001;47(1-2):17–25.
12. Rosenow F, Kelemen A, Ben-Menachem E, McShea C, Isojarvi J, Doty P; SP774 study investigators. Long-term adjunctive lacosamide treatment in patients with partial-onset seizures. Acta Neurol Scand 2016;133(2):136–44.
13. Neal A, D'Souza W, Hepworth G, Lawn N, Cook M, Nikpour A. Efficacy and tolerability of adjuvant lacosamide: The role of clinical characteristics and mechanisms of action of concomitant AEDs. Epilepsy Behav 2018;80:25–32.
14. Schultz L, Mahmoud SH. Is Therapeutic Drug Monitoring of Lacosamide Needed in Patients with Seizures and Epilepsy? Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2020;45(3):315–49.
15. Novy J, Patsalos PN, Sander JW, Sisodiya SM. Lacosamide neurotoxicity associated with concomitant use of sodium channel-blocking antiepileptic drugs: a pharmacodynamic interaction? Epilepsy Behav 2011;20(1):20–3.
16. Villanueva V, Garcés M, López-Gomáriz E, Serratosa JM, González-Giráldez B, Parra J, et al. Early add-on lacosamide in a real-life setting: results of the REALLY study. Clin Drug Investig 2015;35(2):121–31.
17. Villanueva V, Giráldez BG, Toledo M, De Haan GJ, Cumbo E, Gambardella A, et al. Lacosamide monotherapy in clinical practice: A retrospective chart review. Acta Neurol Scand 2018;138(3):186–94.
18. Wechsler RT, Yates SL, Messenheimer J, Leroy R, Beller C, Doty P. Lacosamide for uncontrolled primary generalized tonic-clonic seizures: An open-label pilot study with 59-week extension. Epilepsy Res 2017;130:13–20.

Epilepsi 2021;27(1):52-61 DOI: 10.14744/epilepsi.2020.21704

ORIGINAL ARTICLE

Reflex Triggering Properties in Genetic Generalized and Focal Epilepsies by Questioning and Neuropsychological Electroencephalography Activation Methods

Emel UR ÖZÇELİK,[1,2] Dilek ATAKLI,[2] Nermin GÖRKEM ŞİRİN,[1] Ayhan KÖKSAL,[2] Nerses BEBEK,[1] Betül BAYKAN[1]

[1]Departments of Neurology and Clinical Neurophysiology, İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey
[2]Departments of Neurology, University of Health Sciences, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Mental Health and Neurology Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Summary

Objectives: Epileptogenesis is still not clearly understood. Therefore, there is an inevitable need for research that investigates triggers for reflex seizures and neuropsychological activation (NPA) methods using electroencephalography (EEG) in different epileptic syndromes. In this regard, we aimed to examine the characteristics and frequency of triggers for reflex seizures as well as changes in the frequency of epileptiform discharges (EDs), according to the stimulus in patients with generalized genetic epilepsy (GGE) and drug- resistant focal epilepsy (FE) by performing a comparative study with a survey and a neuropsychological EEG activation method, besides routine EEG.

Methods: A detailed and structured survey questioning seizure triggers was applied to patients with FE and GGE. Afterward, the changes in EDs in juvenile myoclonic epilepsy (JME), absence epilepsy (AE), and resistant FE groups were examined using NPA methods with EEG.

Results: The most frequently reported triggers in all patient groups (n=66) were sleep deprivation (68.2%), stress (65.3%), fatigue/physical stress (53%), awakening (42.4%), and light stimuli (25.8%). There was no significant difference between the JME (n=34), AE (n=16), and resistant FE (n=16) groups in terms of either the triggering or inhibition of EDs in EEG by conventional activation and NPA methods. While the triggering of EDs occurred in 24% of patients by hyperventilation and in 18.1% of patients by intermittent photic stimulation, a similar triggering rate was detected in 21.2% of patients by NPA methods. In addition, while the results of the conventional EEG activation methods were negative, a triggered ED was observed in six patients during NPA (11%). Only two patients showed an inhibition by the NPA methods. Four patients had EDs on their EEGs during the NPA methods associated with triggers reported in the questionnaire.

Conclusion: In 11% of patients, while an ED was not seen in conventional methods, we observed that ED triggering occurred with the NPA methods. Planning the NPA methods for specific triggers during EEG recordings by prior questioning on the seizure triggers of the patients and applying NPA as an additional triggering method, especially for patients who do not have EDs in EEG with standard activation methods, may be beneficial in terms of the correct diagnosis.

Keywords: Neuropsychological EEG activation methods; reflex epilepsy; survey.

Cite this article as: Ur Özçelik E, Aklı D, Görkem Şirin N, Köksal A, Bebek N, Baykan B. Reflex Triggering Properties in Genetic Generalized and Focal Epilepsies by Questioning and Neuropsychological Electroencephalography Activation Methods. Epilepsi 2021;27:52-61.

Giriş

Refleks olarak tetiklenen nöbetler ve refleks epilepsiler çok uzun yıllardan beri bilinmekte ve altta yatan mekanizmaların epileptogeneze ışık tutması açısından birçok araştırmacının dikkatini çekmektedir. Refleks nöbetler; spesifik bir dış uyaranla veya hastanın kendi aktivitesiyle uyarıldığı objektif ve tutarlı bir şekilde gösterilmiş olan nöbetlerdir.[1] Tetikleyici faktörlere göre birçok refleks nöbet çeşidi tanımlanmıştır.[2] Refleks nöbetlerin prevalansı ile ilgili kontrollü bir epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır. Epileptik hastalar arasında refleks nöbet görülme sıklığı ülkelere ve de merkezlere göre değişmekle birlikte ortalama %5 civarındadır.[3]

Refleks nöbete neden olan uyaranları tetikleyiciler ve kolaylaştırıcılar olarak sınıflandırmanın daha doğru olduğu düşünülmektedir.[4] En başta stres olmak üzere, uykusuzluk, uyku-uyanıklık geçişi, ateş, yorgunluk, aşırı egzersiz, alkol


Dr. Emel UR ÖZÇELİK

Corresponding author
Emel UR ÖZÇELİK, M.D.
e-mail emeluscas@gmail.com

Received 10.05.2020
Accepted 26.10.2020
Online date 24.01.2021

Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

© 2021 Turkish Epilepsy Society

Sorgulama ve Elektroensefalografide Nöropsikolojik Aktivasyon Yöntemleri ile Genetik Jeneralize ve Fokal Epilepsilerde Refleks Tetiklenme Özellikleri

Özet

Amaç: Epileptogenezin halen aydınlatılamadığı düşünüldüğünde refleks tetikleyici uyaranları inceleyen, elektroensefalografide nöropsikolojik aktivasyon yöntemlerini farklı epilepsi sendromlarında irdeleyen araştırmalara gerek vardır. Bu çalışmada, genetik jeneralize epilepsi ve dirençli fokal epilepsi tanısı olan olgularda standart elektroensefalografi ile birlikte nöropsikolojik elektroensefalografi aktivasyon yöntemlerini uygulayarak epileptiform deşarj sıklığının uyarana göre değişiminin incelenmesi, refleks nöbet tetiklenme özellikleri ile sıklığının anket ve elektroensefalografi aracılığı ile karşılaştırmalı olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Genetik jeneralize epilepsi ve fokal epilepsi tanılı hastalara nöbet tetikleyicilerini sorgulayan ayrıntılı ve standardize bir anket uygulanmıştır. Anketler yüz yüze ve az sayıda hastada özel durumlarda telefonla yapılmıştır. Ardından jüvenil miyoklonik epilepsi, absans epilepsi ve dirençli fokal epilepsi gruplarında nöropsikolojik aktivasyon yöntemleriyle elektroensefalografide epileptiform deşarjların değişimi incelenmiştir.

Bulgular: Tüm hasta grubunda (n=66) en sık bildirilen tetikleyiciler; uykusuzluk (%68.2), stres (%65.3), yorgunluk/fiziksel stres (%53), uykudan uyanma (%42.4) ve ışık uyaran (%25.8) olmuştur. Jüvenil miyoklonik epilepsi (n=34), absans epilepsi (n=16) ve dirençli fokal epilepsi (n=16) grupları arasında, standart aktivasyon ve nöropsikolojik aktivasyon yöntemleri ile elektroensefalografide görülen epileptiform deşarjların provoke olmaları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hiperventilasyon ile hastaların %24'ünde, intermittant fotik stimülasyon ile %18.1'inde, nöropsikolojik aktivasyon ile %21.2'sinde epileptiform deşarjlarda provokasyon izlenmiştir. Standart aktivasyon yöntemlerinde epileptiform deşarj izlenmediği halde, nöropsikolojik aktivasyon ile epileptiform deşarjların provokasyonu 6 (%11) hastada görülmüştür. Sadece iki hastada nöropsikolojik aktivasyon ile inhibisyon izlenmiştir. Dört hastanın anketlerinde bildirdikleri tetikleyicileri ile ilişkili nöropsikolojik aktivasyon yöntemleri sırasında elektroensefalografilerde epileptiform deşarj izlenmiştir.

Sonuç: Çalışmada, hastaların %11'inde konvansiyonel yöntemlerde epileptiform deşarj izlenmezken, nöropsikolojik aktivasyon yöntemleri ile epileptiform deşarj provokasyonu geliştiği saptanmıştır. Nöbet tetikleyicilerinin sorgulanarak elektroensefalografi kayıtları sırasında spesifik tetikleyicilere yönelik nöropsikolojik aktivasyon yöntemlerinin planlanmasının ve özellikle elektroensefalografilerde standart aktivasyon yöntemleri ile epileptiform deşarj görülmeyen hastalarda nöropsikolojik aktivasyonun ek provokasyon yöntemi olarak uygulanmasının tanı açısından fayda sağlayabileceği kanısındayız.

Anahtar sözcükler: Nöropsikolojik aktivasyon yöntemleri; refleks epilepsi; anket.

yoksunluğu, doz atlama ve menstrüel dönemler kolaylaştırıcı faktörler olsalar da hastalar tarafından sıklıkla tetikleyici olarak bildirilmektedir.[5] Özellikle mezial temporal lob epilepsili (MTLE) hastalar üzüntü, kaygı, kızgınlık, gerginlik ve stresi tetikleyiciler arasında sık rapor etmişlerdir.[6] Refleks nöbetlerin gelişmesinde kompleks genetik ve çevresel faktörler rol almaktadır.[7] Genel görüş; tetikleyici (ışık, praksi gibi) ya da kolaylaştırıcı (ateş, alkol gibi) faktörlerin genetik ve çevresel etkiler sonucu gelişen serebral hipereksitabl alanların nöbet eşiklerini etkiledikleri yönündedir.[8] Refleks epileptik mekanizmaların varlığının genetik jeneralize epilepsilerde (GJE), fokal epilepsilere (FE) göre daha sık olduğu düşünülmektedir.[9] Sıklıkla GJE'lilerde gördüğümüz jeneralize refleks nöbetleri, yanıp sönen parlak ışıklar, görsel paternler, hızlı göz kırpma gibi görsel uyaranlar ile düşünme, praksi ve dilsel işlevlerin tetiklediği bildirilmiştir. FE'lilerdeki refleks nöbetleri ise propriyoseptif ve somatosensöriyel uyaranlar (ani hareket, ani kuvvetli bir vuruş, belli bir vücut bölgesine taktil veya termal uyarı) ile müzik dinleme, yemek yeme, okuma, sıcak su, orgazm gibi uyaranların tetiklediği bildirilmiştir.[7]

Nadir refleks mekanizmaları ve bunların elektroensefalografideki (EEG) etkisini objektif olarak ortaya çıkarmak için Matsuoka ve ark.,[10] sesli ve sessiz okuma, konuşma, mental hesaplama, yazarak hesaplama, yazma, uzaysal yapılandırmayı da içine alan yaklaşık 20 dakika süren EEG'de nöropsikolojik aktivasyon (NPA) yöntemini geliştirmişlerdir. İzleyen yıllarda birkaç değişik merkezde başka araştırıcılar da bu protokolü aynen ya da modifikasyonlarla uygulayarak farklı kognitif işlevlerin epileptiform deşarjları (ED) inhibe veya provoke edebildiğini ve görülme oranlarını bildirmişlerdir.[11,12]

Standart bir EEG kayıtlaması sırasında intermittant fotik stimülasyon (İFS) vererek fotosensitivite olup olmadığı değerlendirilebilirken, hastanın emosyonel durumunun ve yüksek mental işlevlerinin ED'leri tetiklemesine yönelik aktivasyon yöntemleri rutin uygulamada kullanılmamaktadır; ancak bildirilen nöbet tetikleyici faktörler gözönüne alındığında bazı hastalarda yararı olabileceği düşünülebilir.

Tüm bu nedenlerle epileptogenezin hâlen aydınlatılamadığı da düşünüldüğünde refleks tetikleyici uyaranları inceleyen ve EEG'de NPA yöntemlerini farklı epilepsi sendromlarında irdeleyen araştırmalara gerek vardır. Bu çalışmada, GJE'si ve dirençli FE'si olan olgularda standart EEG ile birlikte nöropsikolojik EEG aktivasyon yöntemlerini uygulayarak ED sıklığının uyarana göre değişiminin incelenmesi, refleks nöbet

tetiklenme özellikleri ile sıklığının anket ve EEG aracılığıyla araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için Etik Kurul onayı ile tüm katılımcılardan yazılı ve sözlü olarak Helsinki bildirgesine göre gönüllü onam formu alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, 2016-2019 yılları arasında iki özelleşmiş epilepsi polikliniğinden (video-EEG kayıtlaması için yönlendirilmiş olan) en az bir yıldır takip edilmekte olan, "International League Against Epilepsy (ILAE) 2017 kriterlerine göre kesin jüvenil miyoklonik epilepsi (JME), absans epilepsi (AE) ve FE tanısı almış olan 15-65 yaş arasındaki hastaların içinden ardışık olarak seçildi.[13]

Rutin kontrolleri sırasında FE veya GJE tanısı olan hastalara nöbet tetikleyici durumlarını sorgulayan ayrıntılı ve standardize bir anket uygulandı (Ek 1). Anketler katılımcılar ile yüz yüze ve az sayıda hastada bazı özel durumlarda telefonla aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Anket sonuçlarına göre en az bir tetikleyici faktörü tutarlı şekilde bildiren JME'li 34 hasta ile kontrol grubu olarak 18 AE'li ve dirençli FE'si olan 20 hasta NPA'lı EEG protokolü uygulanmak üzere çalışmaya alındı. Dirençli FE'li hastalar MTLE veya nedeni bilinmeyen fokal epilepsili (NBFE) hastalar arasından seçildi. AE'li iki hasta ve FE'li dört hasta; dört hasta anket sorularını cevaplamadığı için, iki hastada semptomatik etiyoloji saptandığı için çalışmadan dışlandı. Toplam 66 hastanın NPA'lı EEG sonuçları analiz edildi. Kontrol grubuna dahil edilen dirençli FE'si olanlar, çalışma sürecinde video-EEG monitörizasyonu ile EEG kaydı yapılan, ILAE 2017 tanı kriterlerine göre FE tanısı almış ve dirençli hastalar arasından seçildi.[14] Dışlama kriterleri oluşturuldu (Tablo 1); bu kriterlere uyan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kwan ve ark.'na[14] göre hastaların tedavi yanıtları ve dirençli epilepsi varlığı değerlendirilmiş olup, prognozları iyi, orta ve kötü düzeyde olarak derecelendirildi.

Tablo 1. Dışlama kriterleri

- 15 yaştan küçük, 65 yaştan büyük olma
- Epilepsi sendrom tanısında kuşku olması ve öyküde JME, AE ve dirençli FE için tipik klinik ve/veya EEG bulgularının olmaması
- NPA uygulanmasına engel teşkil edecek aşağıdaki özelliklerin olması:

*Demansı olan olgular
*Ciddi psikiyatrik hastalığı olanlar
*Mental geriliği olanlar
*Okuma-yazma ve Türkçe bilmeyenler
*Onam formunu imzalamayanlar

JME: Jüvenil miyoklonik epilepsi; AE: Absans epilepsi; FE: Fokal epilepsi; EEG: Elektroensefalografi; NPA: Nöropsikolojik aktivasyon.

EEG kayıt protokolü– Video-EEG kayıtlaması için Matsuoka ve ark.nın[10] uyguladığı NPA yöntemi modifiye edilerek bir protokol oluşturuldu (Tablo 2).

Uluslararası 10-20 elektrot yerleşim sistemine göre konumlandırılan elektrotlarla saçlı deriden video-EEG kaydı 32 kanallı dijital cihaz (Medelec) ile yapıldı. Bütün kayıtlar hastalar uykularını iyi almış ve tok olarak günün aynı saatlerinde (11:30-13:30) yapıldı. Son 48 saat içinde nöbet geçirmiş olanlara kayıt yapılmayarak ertelendi. Hastalara sakin, sessiz bir ortamda, sandalyede oturmuş olarak 1 saat 20 dakika boyunca Tablo 2'de özetlenen NPA'lı EEG kaydı, deneyimli bir EEG teknisyeni tarafından ve araştırmacının gözetiminde uygulandı.

Tablo 2. Nöropsikolojik aktivasyon yöntemlerini içeren video-EEG protokolü

1. Gözler kapalı bazal kayıt-15 dakika + 7 kez göz açma-göz kapama
2. Hiperventilasyon (HV) -5 dakika
3. Gözler açık kayıt-5 dakika (3 dakika post-HV dönemi, sonraki 2 dakika post-HV sonrası dinlenme)
4. İntermittant fotik stimülasyon-5 saniye göz açık, 5 saniye göz kapalı, 5 saniye ara verilerek (1, 2, 8, 10, 15, 18, 20, 25, 30, 40 Hz- frekanslarında)
   -2 dakika ara-
5. Kognitif testler
   - Her biri 3 dakika boyunca uygulandı
   - Her test arasında dinlenme dönemi olarak 2 dakika aktivasyonsuz kayda devam edildi

Okuma: Anadilinde orta zorlukta bir metni testin başında ve İngilizce başka bir metni testin sonunda yüksek sesle okuma
Dikkat: Harflerin rastgele yazıldığı bir kâğıtta A, I, B ve W harflerini sırasıyla işaretleme
Praksi: Rubik kübün bir tarafını aynı renk yapmaya çalışma
Yazma*: Nöbetlerine dair duygu ve düşüncelerini yazma
Mental hesaplama: Matematiksel işlemleri zihinsel olarak yapma
Kopyalama*: Rey-Osterrieth kompleks figürünün kopyalanması
Konuşma: Nöbetleriyle ilgili hisleri ve nasıl nöbet geçirdikleri hakkında
Yazarak hesaplama*: Matematiksel işlemleri basitten zora doğru kalemle yapma

*Bu testler aynı zamanda praksi değerlendirmesi için de kullanılmıştır.

EEG'nin yorumlanması– Deneyimli klinik nörofizyologlar tarafından standart bir forma göre aynı anda tüm ED'ler ilgili bölümlere göre sayılarak EEG'ler okundu. Okumalar başlamadan önce 1971 Maulsby'nin modifiye edilmiş kriterlerine göre okuma uzlaşımı oluşturuldu.[15] Keskin dalga, diken dalga, çoklu diken dalga, diken yavaş ve keskin yavaş dalga kompleksleri ED olarak sayıldı. Deşarjların izole veya gruplar halinde olması durumunda her bir ED ayrı ayrı sayıldı. Bazal kayıt, her bir aktivasyon ve aktivasyon sonrası dinlenme sırasındaki kayıtlar için ED sayıları not edildi.

Verilerin analizi– Anket ve EEG incelemeleri yapılan epilepsi hastalarının ayrıntılı verileri (yaş, cinsiyet, sendrom tipi, ilaç kullanımı, görüntüleme özellikleri, anket sonuçları, bazal kayıt ve her bir aktivasyon sırasındaki ED sayıları) "Statistical Program for Social Sciences (SPSS)" 21 dijital veri tabanında toplanarak istatistiksel analizleri yapıldı. Nicel verilerin dağılımının normalliği için Shapiro-Wilk normallik testi kullanıldı; normal dağılıyorsa bağımsız örneklem t-testi ya da normal dağılmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Üç grup (JME, AE, FE) arasında yaş, nöbet başlangıç yaşı, nöbet sürelerinin gruplar arasında karşılaştırılması için parametrik olmayan testlerden olan Kruskal Wallis seçildi; anlamlı çıkan sonuçlar Bonferroni düzeltmesi dikkate alınarak (p=0.05/3=0.017) posthoc analizler ile incelendi. Gruplar arası cinsiyet karşılaştırmaları ve tetikleyicilerin sorgulandığı anket sorularına verilen "provokasyon/inhibisyon/etkisi yok/ilgisiz" yanıtlarının kıyaslamaları gibi diğer kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson ki-kare testi ya da Fisher'in Exact testi seçilerek uygulandı. İstatistiksel anlamlılık sınırı p<0.05 olarak kabul edildi.

• Diken/keskin dalga aktivitelerinin sayılması
Okuyucular arasındaki uyumu araştırmak için önce rastgele seçilmiş beşer dakikalık 10 bölüm için tanımlanmış kriterlere göre diken/keskin dalgalar sayılarak araştırıcılar arasındaki tutarlılık kappa (κ) analizi ile değerlendirildi. (κ) faktörü araştırıcılar arasındaki güvenilirliği değerlendirirken şans faktörünü elimine etmek üzere geliştirilmiş bir istatistiksel yöntemdir. (κ) faktörü; 0-0.20 ise az, 0.21-0.40 ise zayıf, 0.41-0.60 ise orta, 0.61-0.80 ise iyi, 0.81-1.00 ise mükemmel tutarlılık olarak değerlendirilmektedir.

Bazal EEG aktivitesi (15 dakika) üçer dakikalık beş bölüme ayrıldı ve bu her bir bölüm için ayrı ayrı diken/keskin dalga aktiviteleri sayıldı. Hiperventilasyon (HV) (5 dakika), post–HV (3 dakika), İFS (4 dakika), göz açma-göz kapama (GAGK) (5 dakika) sırasında ortaya çıkan diken/keskin dalga aktiviteleri sayıldı. Kognitif testlerin her birinin sırasında (3 dakika) ve test aralarındaki dinlenme sürelerindeki (2 dakika) diken/keskin dalga aktiviteleri sayıldı.

• Ortalama ED sayısının, standart sapma (standard deviation; SS) ve güven aralığının (confidence interval; CI) hesaplanması ve değerlendirilmesi
1) Her hastanın bazal EEG kaydındaki üçer dakikadan oluşan her bir bölümdeki ED'lerin dakikadaki ortalama sayıları hesaplandı (ED sayısı/3 dakika). Ardından bu beş bölümün ortalama değerleri toplanarak beşe bölündü ve tüm bazal kayıt için ortalama diken sayısı belirlendi (tüm bazal ED sayısı/15 dakika).

2) Konvansiyonel aktivasyon yöntemleri ile NPA yöntemlerinin süreleri farklı olduğu için; her aktivasyonun süresi boyunca izlenen diken/keskin sayısı o aktivasyonun toplam süresine bölünerek dakikadaki ortalama ED sayısı hesaplandı (ED sayısı/toplam süre) (örn. okuma aktivasyonu için: diken sayısı/5 dakika; İFS aktivasyonu için: diken sayısı/4 dakika gibi).

Hiperventilasyon ve kognitif testler için aktivasyonların hemen bitiminden sonra da EEG üzerindeki etkilerinin devam edebileceği düşünüldü; dakikadaki ortalama ED hesaplanırken aktivasyon sırasındaki ve hemen sonrasındaki dinlenme sürelerinin toplamı dikkate alındı.

3) Bazal EEG aktivitesinde görülen ED'lerin SS değerleri, bazal kayıttaki üçer dakikalık beş ayrı bölümün ortalama diken sayıları üzerinden hesaplandı (Bazal kayıt ve aktivasyonlar sırasındaki dakikadaki ortalama ED sayıları, bazal kaydın SS ve CI değerleri her hasta için ayrı ayrı hesaplandı).

4) Aktivasyonlar ile ED'lerin provoke/inhibe olup olmadığına bazaldeki ortalama ED sayısının %95 CI değerine göre karar verildi. Aktivasyonlar sırasındaki ED'lerin ortalaması >%95 CI üst limiti ise aktivasyon provokatif, ED'lerin ortalaması <%95 CI alt limiti ise inhibitör ve bu alt ve üst limit arasındaysa da etkisiz olarak değerlendirildi.

Bulgular

Anket ve NPA'lı EEG kaydı, JME'si (%51.5), AE'si (%24.2) ve dirençli FE'si (%24.2) olan 39'u kadın olmak üzere toplam 66 hastaya yapılmıştır. JME grubundaki 34 hastanın 8'ini (%23.5) çocukluk çağı absans epilepsisinden (ÇÇAE) JME'ye dönüşenler oluşturmaktaydı. FE grubundaki 16 hastanın 8'i (%50) MTLE, 8'i ise NBFE'lilerden oluşmaktaydı. AE grubunda ise 2 (%12.5) hasta göz kapağı miyoklonili absans epilepsi (GKMAE), 5 (%31.2) hasta ÇÇAE, 9 (%56.2) hasta ise jüvenil absans epilepsi (JAE) idi. JME grubundaki 18 (%52.9) hasta, AE grubunda ise 10 (%62.5) hasta fotosensitif (FS) idi.

Demografik ve klinik özellikleri incelendiğinde; AE ve JME grupları arasında yaş ortalamaları, nöbet başlangıç yaşları

ve hastalık süreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. AE ve FE grupları arasında da yaş ortalamaları, nöbet başlangıç yaşları ve hastalık süreleri açısından anlamlı fark yoktu. JME ve FE grupları arasında ise hastaların yaş ortalamaları açısından anlamlı fark saptanırken (p=0.008); nöbet başlangıç yaşları ve hastalık süreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların demografik verileri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Hastaların %57.6'sı monoterapi, geri kalan hastalar politerapi almaktaydı. FE grubunun %93.3'ü politerapi alıyorken, AE'lilerin %31.3'ü, JME'lilerin ise %23.5'i politerapi alıyordu. İki hasta herhangi bir antiepileptik almıyordu. EEG kaydı yapılan tüm hastalar arasında valproik asit (%45.5) ve levetirasetam (%45.5) kullanımı yaygın olup, lamotrijin (%19.7), karbamazepin (%18.2), lakozamid (%12.1), topiramat (%10.6) ve pregabalin (%4.5) bunu takip etmekteydi. En yüksek oranda valproik asit kullanımı JME grubunda (%61.8) iken; en yüksek oranda karbamazepin kullanımı FE grubundaydı (%91.7). Dirençli FE grubundaki hastaların hepsinin nöbet kontrol düzeyleri kötü iken, JME'lilerin %17.6'sının, AE'lilerin ise %12.5'inin nöbet kontrol düzeyleri kötü idi.

Anket sonuçları– Ankette, hastaların %77.3'ü (n=51) bazen, %6.1'i (n=4) sıklıkla nöbetlerinin belli uyarılarla tetiklendiğini söylerken; %16.7 (n=11)'si ataklarının asla belli uyarılarla tetiklenmediğini bildirmişlerdir. Hastaların sadece 3 (%4.5)'ü bazen nöbetlerine engel olabildiklerini söylemişlerdir. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. En sık bildirilen tetikleyiciler; uykusuzluk (%68.2), stres (%65.3), yorgunluk/fiziksel stres (%53), uykudan uyanma (%42.4) ve ışık uyaran (%25.8) olmuştur. Işık uyaranla tetiklenme JME ve AE grubunda benzer oranlarda, FE grubunda ise hiç bildirilmemiştir. Uykusuzlukla nöbet geçirme JME'lilerin %97.1'inde bildirilmişken, AE'lilerin %50'sinde, FE'lilerin ise %25'inde bildirilmiştir (p=0.001). Yine uykudan uyanma ile nöbet geçirenlerin %92.9'u JME grubunda iken, AE grubunda iki hasta tarafından bildirilmiş; FE grubunda ise hiç bildirilmemiştir (p=0.001). Stresle nöbet geçirme oranları gruplar arasında oldukça benzer bulunmuştur. Yorgunlukla nöbet geçirme sıklığı JME (%58.8) ve AE (%56.3) gruplarında benzer, FE grubunda ise %37.5 tespit edilmiştir.

Her üç grup arasında anlamlı fark olmayan diğer uyaranlar; düşünmek, konsantre olmak, farklı şeyler arasında karar vermeye çalışmak, zihinsel ve yazarak hesap yapmak gibi bilişsel olarak zorlanılan durumlar; alkol almak, kahve içmek, bazı hoş kokular/tatlar ve hoş olmayan tatlar/kokular; tamirat, elişi gibi komplike hareketler; özel ya da duygusal konuşmalar; emosyonel stres, açlık, oruç tutmak ve menstrüasyon idi. Bilgisayarda çalışma/oyun oynama ile tetiklenme FE grubunda hiç bildirilmemişken; JME grubunda dört, AE grubunda ise iki kişi tarafından bildirilmiştir. Desenlerle tetiklenme AE grubunda bir, JME grubunda bir kişi tarafından bildirilmiştir. Sorgulanan diğer uyaranların ise her üç grupta hiç nöbet tetikleyici etkilerinin olmadığı görülmüştür.

Nöropsikolojik aktivasyonlu EEG sonuçları– Aynı klinikte yetişmiş, deneyimli, klinik nörofizyoloji uzmanı EEG okuyucuları arasındaki uyumu gösteren (κ) faktörü= 0.6 (iyi) idi.

Hastaların %56 (n=37; 22 JME, 8 AE, 7 FE)'sında bazal EEG kaydında ED görülmemiştir. Bazal EEG'sinde ED görülenlerin toplam oranı %43.9 (n=29) tespit edilmiştir. JME'lilerin %35'inde (n=12), AE'lilerin %50'sinde (n=8), dirençli FE grubunun ise %56.3'ünün (n=9) bazal EEG'lerinde ED izlenmiştir. AE, JME ve FE grupları bazal EEG'lerinde ED olup olmamasına göre karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.324). Deşarjların inhibisyonu bazal EEG'de deşarjları görülen hastalar üzerinden değerlendirilebilirken, provokatif etkiler için bazalde ED yoksa da değerlendirme yapılmıştır. Kayıtlar sırasında JME'li bir hasta HV ve Rubik küp aktivasyonlarının hemen sonrasında, diğer bir JME'li hasta bazal EEG kaydı ve HV sırasında, AE'li bir hasta ise HV sırasında kısa süreli absans nöbeti

Tablo 3. Nöropsikolojik aktivasyonlu elektroensefalografi yapılan hastaların demografik verileri

	JME (n=34) Ortalama±SS (aralık)	AE (n=16) Ortalama±SS (aralık)	FE (n=16) Ortalama±SS (aralık)	p
Yaş ortalaması	27.74±6.954 (16-46)	32.9±12.086 (19-65)	35.38±10.151 (18-55)	0.022[a]
Cinsiyet (kadın/erkek)	19/14	13/3	6/10	0.420[b]
Nöbet başlangıç yaşı	14.15±4.473 (6-26)	12.31±4.909 (4-21)	16.47±10.914 (3-35)	0.596[a]
Hastalık süresi	12.94±7.888	20.38±11.938	18.20±13.375	0.056[a]

JME: Jüvenil miyoklonik epilepsi; AE: Absans epilepsi; FE: Fokal epilepsi; SS: Standart sapma; [a]Kruskal-Wallis testi. [b]Pearson ki-kare testi.

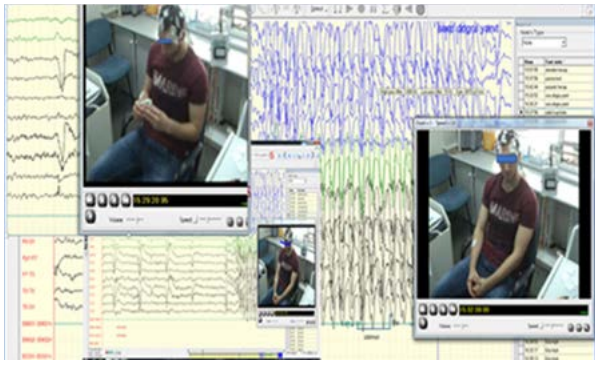
Tablo 4. Nöropsikolojik aktivasyonlu EEG yöntemlerinin ve konvansiyonel yöntemlerin etkilediği hasta sayısı

	Etki	%95 CI'ya göre (%), kişi sayısı
HV	Provokatif	%24 (n=16)
	İnhibitör	%0
İFS	Provokatif	%18.1 (n=12)
	İnhibitör	%0
NPA (konv+/-)	Provokatif	%21.2 (n=14)
	İnhibitör*	%6.8 (n=2)
NPA (konv-)	Provokatif	%11 (n=6)

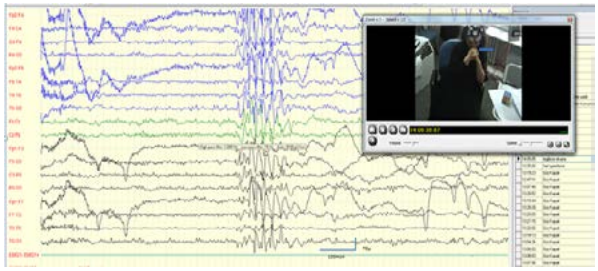
EEG: Elektroensefalografi; HV: Hiperventilasyon; İFS: İntermittant fotik stimülasyon; NPA (konv-): Konvansiyonel yöntemlerde provokasyon olmaksızın sadece nöropsikolojik aktivasyon ile, NPA (konv+/-): Konvansiyonel yöntemlerle ve/veya nöropsikolojik aktivasyon ile. *: Sadece bazal EEG'de deşarjı olan 26 hasta arasında değerlendirilebildi.

geçirmiştir. Nöbet geçiren hastalar da NPA yöntemlerinin inhibitör etkisi açısından değerlendirme dışı bırakıldığı için toplam 26 hastada inhibisyon olasılığı değerlendirilebilmiştir

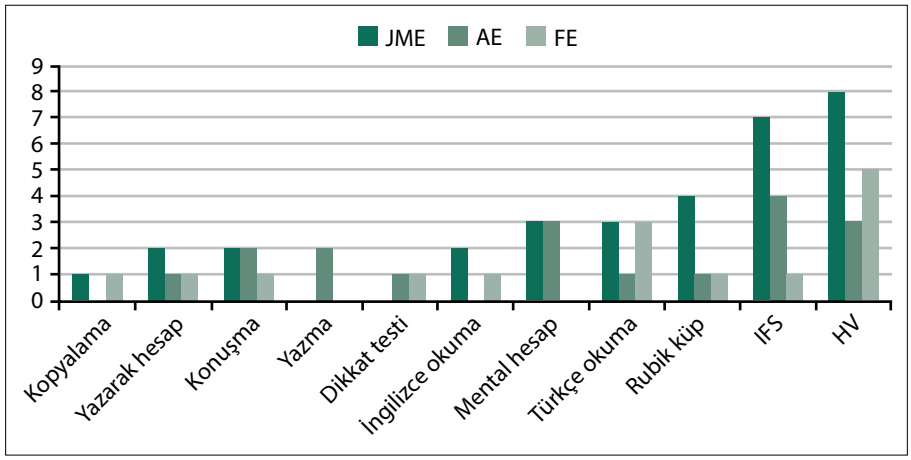
Tüm hastalarda konvansiyonel yöntemlerle ED'lerin provokasyonu HV ile %24 (n=16), İFS ile %18.1 oranında izlenmiş; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.708). NPA yöntemleri ile hastaların %21.2'sinde (n=14; 6 JME, 3 AE, 5 FE) provokatif etki izlenirken, %78.8'inde (n=52) provokatif etki izlenmemiştir. Konvansiyonel yöntemlerin ED'leri provoke etmeyip, sadece NPA yöntemleri ile ED'lerinde provokasyon görülenlerin sayısının 6 (2 JME, 4 FE) kişi olduğu belirlenmiş (%11) ve bu olguların 3 (2 FE, 1 JME)'ünde bazal kayıtlarında hiç ED yokken, NPA yöntemleri ile ED'ler tetiklenmiştir. Sadece 2 (1 JME, 1 FE) hastada NPA yöntemleri ile inhibisyon izlenmiştir (Tablo 4). JME, AE ve FE grupları arasında konvansiyonel ve NPA yöntemleri ile ED'lerin provoke olması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0.507; p=0.167).



Şekil 2. Praksi ile provokasyonun görüldüğü elektroensefalografi örneği (21 y/E. Rubik küp çevirme sonrasında absans nöbeti izlenen jüvenil miyoklonik epilepsili hasta.).



Şekil 3. Okuma ile provokasyonun görüldüğü elektroensefalografi örneği (21 y/K. İngilizce okumanın sonrasında epileptiform deşarj sayısında artış görülen jüvenil miyoklonik epilepsili hasta.).



Şekil 1. Konvansiyonel ve nöropsikolojik aktivasyon yöntemleri ile EEG'de provokasyon görülen hasta sayısı (EEG: Elektroensefalografi, İFS: İntermittant fotik stimülasyon, HV: Hiperventilasyon).

Tablo 5. Nöropsikolojik aktivasyon yöntemleriyle EEG'de provokasyon/inhibisyon görülen hastalar

Yaş/Cinsiyet	Sendrom	Prognoz	Anket cevabı	NPA-EEG
20 y, E	JME-NFS	iyi		HV + NPA provokasyon (Rubik küp)
22 y, K	JME-FS	iyi	**Düşünmek***	HV + İFS + NPA provokasyon (Türkçe okuma, **Mental hesaplama**, Rubik küp)
26 y, K	JME-NFS	orta		NPA ile inhibisyon (Yazarak hesaplama, Mental hesaplama, Dikkat testi, Rubik küp, Türkçe okuma)
28 y, E	JME-FS	orta		İFS+NPA provokasyon (Konuşma, Mental hesaplama)
36 y, K	JME-FS	iyi		İFS+NPA ile provokasyon (Rubik küp)
21 y, K	JME-FS	iyi		NPA ile provokasyon (Rubik küp, Türkçe ve İngilizce okuma, Yazarak hesaplama)
40 y, E	JME-FS	iyi	**Tamirat işleri yapmak***	NPA ile provokasyon (**Yazarak hesaplama,** Mental hesaplama, Türkçe ve İngilizce okuma, Konuşma, **Rubik küp, Kopyalama**)
35 y, K	AE	iyi		İFS + NPA ile provokasyon (Türkçe okuma, Konuşma, Mental hesaplama)
27 y, K	AE	iyi	**Uzun süreli sıkıntılı konuşma***	HV + NPA ile provokasyon (Yazma, **Konuşma**, Yazarak hesaplama, Mental hesaplama)
32 y, K	AE	kötü	**Mental aktivasyon, konsantrasyon***	İFS + NPA ile provokasyon (**Mental hesaplama, Dikkat testi, Yazma**)
55 y, E	NBFE	kötü		HV ile provokasyon NPA ile inhibisyon (Yazarak hesaplama, İngilizce okuma, Yazma, Konuşma, Mental hesaplama)
21 y, E	NBFE	kötü		HV + İFS + NPA ile provokasyon Türkçe okuma, Yazarak hesaplama
38 y, K	NBFE	kötü		NPA ile provokasyon (Kopyalama, İngilizce ve Türkçe okuma)
32 y, K	NBFE	kötü		NPA ile provokasyon (Dikkat testi)
31 y, E	NBFE	kötü		NPA ile provokasyon (Rubik küp, Türkçe okuma)
48 y, E	NBFE	kötü		NPA ile provokasyon (Konuşma)

JME-FS: Fotosensitif jüvenil miyoklonik epilepsi; JME-NFS: Fotosensitif olmayan jüvenil miyoklonik epilepsi; NBFE: Nedeni bilinmeyen fokal epilepsi; NPA: Nöropsikolojik aktivasyon; NPA-EEG: Nöropsikolojik aktivasyonlu elektroensefalografi; HV: Hiperventilasyon; İFS: İntermittant fotik stimülasyon. *Bold belirtilenler anket cevabı ile NPA-EEG sonucu arasındaki uyumu göstermektedir.

Sadece her iki konvansiyonel aktivasyon yönteminin birden (HV ve İFS) aynı kişide ED'leri provoke ettiği hasta sayısı 2 (1 JME, 1 AE) (%3) idi. İFS ve NPA'nın aynı kişide ED'leri provoke ettiği kişi sayısı 6 (3 JME, 2 AE, 1 FE) iken; HV ve NPA'nın aynı kişide ED'leri provoke ettiği kişi sayısı 4 (1 AE, 1 FE, 2 JME) idi. Aynı hastada HV ve İFS sırasında ED provokasyonu saptanmayanların oranı %62.1 (n=41; 20 JME, 10 AE, 11 FE) idi. Şekil 1'de, NPA ve konvansiyonel yöntemler ile ED'lerin provokasyonu görülen hasta sayıları sunulmuştur.

Praksi için; Rubik küp, yazma, yazarak hesaplama, kopyalama sırasında ED'lerde provokasyon görülen hastalar da dikkate alınmış olup; JME grubunda beş hastada, AE grubunda iki hastada, NBFE grubunda ise üç hastada praksi ile provokasyon izlenmiştir. Ayrıca, JME ve AE gruplarındaki dört hastada ankette bildirdikleri tetikleyicilerle uyumlu olarak NPA sırasında ED'lerinde provokasyon olduğu izlenmiştir (Tablo 5). JME'de daha sık olmak üzere (n=5) tüm hasta grubunda kognitif testler arasında en sık tetikleyici praksi (%15) idi, bunu okuma (%10.6), mental hesaplama (%9) ve dikkat testi (%3) takip etmiştir. Şekil 2 ve 3'te sırasıyla praksi ve okuma ile provokasyon izlenen hastaların EEG örnekleri izlenmektedir. Tablo 5'te ise NPA ile EEG'de provokasyon/inhibisyon görülen hastaların özellikleri sunulmuştur.

Tartışma

Bu çalışmada, NPA ile ED'lerin provokasyon oranı konvansiyonel yöntemlerle (HV/İFS) izlenen orana oldukça yakın bulundu. Bununla beraber, hastaların %11'inde konvansiyonel

yöntemlerin negatif kaldığı ve sadece NPA yöntemleri ile ED provokasyonu olduğu saptandı ve bu olguların yarısında da bazalde hiç ED yokken sadece NPA ile ED'ler tetiklendi. Ayrıca anket sırasında, bildirilenle uyumlu olarak, dört hastanın ED'lerinin ilişkili tetikleyiciler ile provoke olduğu izlendi; dolayısıyla bazı olgularda, NPA tanıyı doğrulama anlamında da yarar sağlayabilecek bir yöntem olarak öne çıktı. Çalışmamız, hastaların nöbet tetikleyicilerinin iyi sorgulanarak EEG kayıtları sırasında spesifik tetikleyicilere yönelik NPA yöntemlerinin planlanmasının ve özellikle EEG'lerinde standart aktivasyon yöntemleri ile ED görülmeyen hastalarda NPA'nın provokasyon yöntemi olarak uygulanmasının tanı koymada ek katkı sağladığını göstermesi açısından önemlidir.

Nöropsikolojik aktivasyon yöntemleriyle ED'lerin inhibisyon ve provokasyon oranları açısından ilginç sonuçları olan öncül araştırmalardan biri Matsuoka ve ark.nın[10] oldukça geniş bir seriden oluşan (n=480) epilepsi hastalarında yaptıkları çalışmadır. NPA'lı EEG'nin provokatif etkisi olduğunu, bu provokatif etkinin izlendiği hastaların neredeyse tamamının GJE'lilerden oluştuğunu, FE'lilerde ise oldukça seyrek olarak provokatif etki gözlediklerini bildirmişlerdir. Öte yandan hastaların %63.9'unda NPA'nın inhibitör etkisinden bahsetmişlerdir. Bu çalışmanın analiz yöntemine EEG'deki deşarjların spontan dalgalanmalarının dikkate alınmadığına dair Beniczky ve ark.'dan[11] ciddi bir eleştiri gelmiştir.[10]

Jüvenil miyoklonik epilepsililerde bulduğumuz ED'lerin provokasyon oranı, Beniczky ve ark.nın[11] JME'li 60 hasta ile yaptıkları benzer aktivasyon ve istatistiksel analiz yönteminin kullanıldığı çalışmalarında saptadıkları oranla (%18) benzerdi. Ancak inhibitör etkiler açısından oldukça farklı sonuçlar elde ettik. Beniczky ve ark.,[11] NPA yöntemleri ile (%29) ED'lerde inhibisyon gördüklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise bu oran çok daha düşüktü. Aradaki bu fark, kayıtlarını uyku deprivasyonlu hastalarda sabah saatlerinde ve daha uzun süreli olarak yapmış olmaları bazal EEG kaydında daha fazla sayıda hastada ED görülmesine, dolayısıyla da daha fazla hastada inhibisyonu değerlendirmiş olmalarından kaynaklanmış olabilir. Çalışmamız ise, uyku deprivasyonunun EEG üzerindeki etkisini elimine etmek için hastaların uykularını iyi almış olmalarına dikkat edilerek öğlen saatlerinde kayıt yapılacak şekilde planlandı.

Praksi; görsel motor koordinasyon ve düşünme gerektiren motor bir hareket planlaması ile ilişkili mekânsal işlevleri içermekte olup; literatürde praksinin sıklıkla JME'lilerde miyoklonileri tetiklediğinden bahsedilmektedir.[10–12,16] JME grubumuzda 5 (%14.7) hastada praksi ile ED'lerin provoke olduğunu saptadık. Günlük hayatta daha çok uykusuzlukla sabah miyoklonilerinden yakınan bir hastada praksi sonrası absans nöbeti gelişmesini oldukça ilginç bir bulgu olarak değerlendirdik. JME hastalarında praksi ile tetiklenme oranları bazı araştırmalarda çok daha yüksek bulunmuştur.[16,17] Ayrıca, Mayer ve ark.,[16] okuma sırasında JME'lilerin %36'sında okuma ve konuşma sırasında ED provokasyonu, %24'ünde de okuma sırasında perioral refleks miyokloni kaydettiklerini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise JME'lilerin %9'unda, tüm grubun ise %12'sinde okuma ile (İngilizce veya Türkçe) ED'lerde provokasyon izlendi. Diğer yandan JME ve FE gruplarında birer hastada okuma ile ED'lerde inhibisyon olduğu görüldü. Okuma ile bu kadar yüksek oranda tetiklenme görmelerinin başlıca nedeninin, öncesinde anket yaparak praksi, okuma, ışık gibi tetikleyici faktörleri olduğunu söyleyen hastaların arasından seçerek EEG kaydı yapmış olduklarını düşünmekteyiz. Buna ek olarak, test sürelerinin (minimum 15 dakika) ve dolayısıyla tüm kayıt süresinin (>3 saat) bizim çalışmamıza göre çok daha uzun tutulmuş olmasının, etnik nedenlerin ve de analiz yöntemlerinde spontan dalgalanmaları dikkate almamalarının ED'lerin provokasyonu açısından fark yaratmış olabileceği kanısındayız. Literatürde daha uzun süreli aktivasyonların, özellikle okuma ile ED'leri ortaya çıkarması açısından daha provokatif olduğu vurgulanmıştır, ancak çalışmamızda kısa sürede pratik şekilde uygulanabilecek kognitif testlerin etkisini araştırmak hedeflenmiştir.

Fokal epilepsi grubunda NPA ile provokasyon oranı ise beklenenden yüksek (%31.2) saptandı.[10,18] FE'lilerin dahil edildiği az sayıdaki NPA'lı EEG çalışmasında, FE grubunda JME ile karşılaştırıldığında oldukça düşük oranda ED'lerde provokasyon görüldüğü bildirilmiştir.[10,16] FE'li hastalarda EEG'de ED saptanma olasılığının daha düşük olduğu ve ayrıca uzun süreli video-EEG monitörizasyonu yapılan hastalara NPA uygulamayı planladığımız için FE'liler arasından dirençli olan olguları araştırmaya dahil ettik. Çalışmamızda GJE'lilerle kıyaslandığında FE'lilerde daha yüksek oranda provokasyon görülmüş olması, bu gruba aldığımız hastaların tümünün dirençli epilepsilerinin olmasına bağlı olabilir. Diğer yandan FE'si olan hastalarda birçok refleks uyaranın (dokunma, müzik, okuma, yemek gibi) refleks nöbete neden olduğunun bildirilmiş olması bulgularımızı desteklemektedir.[19] Sonuç olarak, NPA uygulanan az sayıda çalışma olduğu için, FE için daha fazla hasta sayılı ve standardize çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Absans epilepside de NPA yöntemleri az araştırılmış bir konudur. JME'ye benzer oranda AE'lilerin %18'inde ED'lerin NPA ile provoke olduğunu saptadık. Matsuoka ve ark.,[10] JME'de hastaların %46.7'sinde, JAE'de %15.8'inde ve ÇÇAE'de %7.1'inde praksinin ED'lere provokatif etkisini bildirmişlerdir. Daha önce yapılmış başka çalışmalarda da praksinin JME'liler arasında absanslılara göre daha sık oldu-

ğu bildirilmiştir.[20,21] Çalışmamızda ise praksi ile tetiklenmenin, JME (%14.7) ve AE'de (%12.5) benzer oranlarda olduğu izlendi. Son zamanlarda yapılmış olan GJE'lilerde praksi ile kognitif performans arasındaki ilişkiyi araştıran araştırmanın sonuçları ise AE'de praksi ile provokasyon açısından oldukça dikkat çekicidir.[22] Uygulanan testlerin sürelerinin uzun olmasının provokasyon oranlarının artmasında önemli bir etken olabileceğini düşünmekle beraber, bu çalışmada da spontan dalgalanmaları elimine etmek için %95 CI değerinin dikkate alınmamış olmasının yine bu yüksek provokasyon oranlarında etkisi olabileceği kanısındayız.

Mental hesaplamanın EEG üzerindeki etkisinin daha çok inhibisyon yönünde olduğu vurgulanmış olup bunun artmış dikkate bağlı olabileceği söylenmiştir.[10,11] Biz de hem mental hesaplamayı hem de karmaşık bir sırada olan harfleri bulmaya yönelik olan dikkat testini uyguladık. Ancak hastaların ikisinde mental hesaplama ile, birinde de dikkat testi ile olmak üzere sadece iki hastada NPA ile inhibisyon izledik. Diğer yandan hastaların %9'unda mental hesaplama ile, %3'ünde ise dikkat testi ile provokatif etki izledik. Dikkat testlerini daha uzun süreli uygulamak belki de inhibitör etkilerin daha yüksek oranda ortaya çıkmasına neden olabilirdi.

Konvansiyonel aktivasyon yöntemlerini gruplar arasında karşılaştırdığımızda, HV ile ED'lerin provokasyon oranları AE'de (%31.25) ve JME'de (%23.5) literatürle uyumlu olarak bulunurken, dirençli FE (%18.75) grubunda ise daha yüksek oranda saptandı.[23,24] Bunun başlıca nedeni GJE grubundakilerin çoğunun tedaviye iyi yanıtlı iken, FE grubundakilerin tedaviye dirençli olması olabilir. Bununla beraber, FE'de HV'nin ED'leri tetiklemesi ile ilgili farklı sonuçları olan çalışmalar da bulunmaktadır. Bir video-EEG çalışmasında dirençli FE'li hastaların başlıca temporal lob epilepsisi ve MTLE olmak üzere neredeyse 1/3'ünde nöbetleri aktive ettiği izlenmişken; geniş serili başka bir çalışmada FE grubunda HV'nin sadece iki hastada nöbet aktivitesini tetiklediği, interiktal epileptiform deşarjları (ED) indükleme oranlarının da oldukça düşük (GJE'de %12.2, FE'de %3.4) olduğu bildirilmiştir.[24,25] Bir diğer konvansiyonel yöntem İFS ile ise çalışmamızda yer alan FE'liler arasında sadece bir hastada ED'ler provoke olmuşken, literatürde bildirilenlere yakın oranda GJE'lilerin %25'inde İFS ile ED'lerin provokasyonu izlenmiştir.[26] Daha önceki bazı yayınlarda İFS ile FE'lerde ED'lerin inhibe olduğu vurgulanmıştır.[27] Her ne kadar biz İFS ile inhibisyon izlememiş olsak da FE'lilerde İFS ile tetiklenme oranının GJE grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu ortaya koyduk. Guaranha ve ark.nın[12] JME'lilerle yaptıkları çalışmada NPA'lı EEG ile hastaların %38.2'sinde provokatif, %35.5'inde ise hem provokatif hem de inhibitör etki bildirilirken; HV ile %38.6'sında, İFS ile de %29.7'sinde provokatif izlendiği bildirilmiştir.

Nöropsikolojik aktivasyonlu EEG öncesinde yapılan ankette düşünme ve konsantrasyon ile nöbetlerinin tetiklediğini belirten bir iki hastamızda mental hesaplama ile; uzun süreli sıkıntılı konuşmanın tetikleyici olduğunu söyleyen bir hastamızda konuşma ile; tamirat işleri yaparken miyokloni tarif eden hastamızın praksi testleri ile EEG'lerinde ED açısından da provokasyon görülmesi hastalarda tetikleyicilerin sorgulanmasının önemini kanıtlar niteliktedir.

Çalışmamızda NPA ile ED'lerin provokasyonunda öne çıkan özellikler arasında provokasyon izlenen hastaların çoğunun (%71.4) birden fazla kognitif uyaran sırasında ED'lerinin artmış olduğu, ayrıca benzer bir özelliğin inhibisyon izlenen her iki hastada da izlenmesiydi. Praksinin JME'de daha sık olmak üzere tüm hasta grubunda kognitif testler arasında en sık tetikleyici (%15) olduğu, bunu okuma (%10.6) ve mental hesaplamanın (%9) takip ettiği saptandı. Yine kognitif uyaranlar sonrası, postaktivasyon dönemlerinde görülen uzamış etkilerin varlığı da dikkat çekiciydi.

Limitasyonlar– Hastaların hepsinin etik nedenlerle antiepileptik kullanıyor olmaları, hasta sayısının görece azlığı, nöbet sıklıklarının ve sürelerinin farklı olması çalışmamızın kısıtlayıcı özelliklerini oluşturmaktadır. Her ne kadar hastalara rutin olarak göz açma ve kapama yaptırmış olsak da diken/keskin aktivitesi sayarken göz açma ve kapama periyotlarına dikkat edilerek sayım yapılması çalışmanın dizaynı nedeni ile mümkün olmadı. Göz açma-kapama aktivasyonunu istatistiksel olarak değerlendiremedik.

Sonuç– Sonuç olarak; FE'de ve AE'de az araştırılmış bir konu olan refleks özellikleri görece daha iyi araştırılmış olan JME ile karşılaştırdık ve bu her iki grupta da JME ile benzer oranlarda NPA yöntemleri ile ED'lerde provokasyon olduğunu ortaya koyduk. Çalışmamız, JME dışındaki sendromlarda da refleks özelliklerin varlığına dikkat çekmesi ve NPA'nın etkisi açısından önemlidir. Hastaların provoke olduğu yöntemlerin objektif olarak belirlenmesi klinik planda nöbetleri azaltıcı bireysel korunma stratejilerinin bulunmasına yardım edebilir. Öte yandan hem çalışmamızda hem de literatürde aynı sendromda hatta aynı hastada belli bir uyaranın hem inhibitör hem de provokatif etkisi olabilmesi de ilişkili nöronal ağların farklı durumlarda (stres, hormonal, diürnal vb. değişkenler) verdikleri farklı yanıtlara işaret ettiğinden üzerinde durulması ve araştırılması gereken bir boyutu düşündürmektedir.

Teşekkür– Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TYL-25538).

Etik Komite Onayı– Etik kurul onayı alındı.

Hakem Değerlendirmesi– Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması– Yoktur.

Yazarlık Katkıları– Konsept: B.B.; Dizayn: E.U.Ö., B.B.; Kontrol: E.U.Ö., D.A., N.G.Ş., A.K., N.B., B.B.; Veri Toplama veya İşleme: E.U.Ö., D.A., N.G.Ş., N.B.; Analiz ve Yorumlama: E.U.Ö., D.A., N.G.Ş., A.K., N.B.; Literatür Arama: E.U.Ö., B.B.; Yazan: E.U.Ö., B.B.

Kaynaklar

1. Engel J 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(6):796–803.
2. Xue LY, Ritaccio AL. Reflex seizures and reflex epilepsy. Am J Electroneurodiagnostic Technol 2006;46(1):39–48.
3. Kasteleijn-Nolst Trenité D, Rubboli G, Hirsch E, Martins da Silva A, Seri S, Wilkins A, et al. Methodology of photic stimulation revisited: updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. Epilepsia 2012;53(1):16–24.
4. Irmen F, Wehner T, Lemieux L. Do reflex seizures and spontaneous seizures form a continuum? Triggering factors and possible common mechanisms. Seizure 2015;25:72–9.
5. Ferlisi M, Shorvon S. Seizure precipitants (triggering factors) in patients with epilepsy. Epilepsy Behav 2014;33:101–5.
6. Lunardi MDS, Sukys-Claudino L, Guarnieri R, Walz R, Lin K. Seizure precipitants and inhibiting factors in mesial temporal lobe epilepsy. J Neurol Sci 2011;308(1-2):21–4.
7. Italiano D, Ferlazzo E, Gasparini S, Spina E, Mondello S, Labate A, et al. Generalized versus partial reflex seizures: a review. Seizure 2014;23(7):512–20.
8. Walker MC, White HS, Sander JWAS. Disease modification in partial epilepsy. Brain 2002;125(9):1937–50.
9. Wolf P, Beniczky S. Understanding ictogenesis in generalized epilepsies. Expert Rev Neurother. 2014 Jul;14(7):787–98.
10. Matsuoka H, Takahashi T, Sasaki M, Matsumoto K, Yoshida S, Numachi Y, et al. Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. Brain 2000;123(2):318–30.
11. Beniczky S, Guaranha MS, Conradsen I, Singh MB, Rutar V, Lorber B, et al. Modulation of epileptiform EEG discharges in juvenile myoclonic epilepsy: an investigation of reflex epileptic traits. Epilepsia 2012;53(5):832–9.
12. Guaranha MS, da Silva Sousa P, de Araújo-Filho GM, Lin K, Guilhoto LM, Caboclo LO, et al. Provocative and inhibitory effects of a video-EEG neuropsychologic protocol in juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia 2009;50(11):2446–55.
13. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017;58(4):512–21.
14. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2010;51(6):1069–77.
15. Maulsby RL. Some guidelines for assessment of spikes and sharp waves in EEG tracings. Am J EEG Technol 1971;11(1):3-16.
16. Mayer TA, Schroeder F, May TW, Wolf PT. Perioral reflex myoclonias: a controlled study in patients with JME and focal epilepsies. Epilepsia 2006;47(6):1059–67.
17. Karachristianou S, Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Kazis A. Neuropsychological EEG activation in patients with juvenile myoclonic epilepsy. Funct Neurol 2004;19(3):185–9.
18. Wolf P, Goosses R. Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986;49(12):1386–91.
19. Mameniškienė R, Wolf P. Precipitation and inhibition of seizures in focal epilepsies. Expert Rev Neurother 2018;18(4):275–87.
20. InoueY. Epilepsy with praxis-induced epilepsy. In: Wolf P, editor. Epileptic Seizures and Syndromes. London: John Libbey; 1994. p. 81–92.
21. Yacubian EM, Wolf P. Praxis induction. Definition, relation to epilepsy syndromes, nosological and prognostic significance. A focused review. Seizure 2014;23(4):247–51.
22. Abarrategui B, Parejo-Carbonell B, García García ME, Gil-Nagel A, García-Morales I. Praxis induction and its relationship with cognition in genetic generalized epilepsy. Epilepsy Behav 2020;102:106638.
23. Baldin E, Hauser WA, Buchhalter JR, Hesdorffer DC, Ottman R. Utility of EEG Activation Procedures in Epilepsy: A Population-Based Study. J Clin Neurophysiol 2017;34(6):512–9.
24. Holmes MD, Quiring J, Tucker DM. Evidence that juvenile myoclonic epilepsy is a disorder of frontotemporal corticothalamic networks. Neuroimage 2010;49(1):80–93.
25. Guaranha MS, Garzon E, Buchpiguel CA, Tazima S, Yacubian EM, Sakamoto AC. Hyperventilation revisited: physiological effects and efficacy on focal seizure activation in the era of video-EEG monitoring. Epilepsia 2005;46(1):69–75.
26. Poleon S, Szaflarski JP. Photosensitivity in generalized epilepsies. Epilepsy Behav 2017;68:225–33.
27. Lunardi MS, Lin K, Mameniškienė R, Beniczky S, Bogacz A, Braga P, et al. Olfactory stimulation induces delayed responses in epilepsy. Epilepsy and Behav 2016;61:90–6.

Epilepsi 2021;27(1):62-65 DOI: 10.14744/epilepsi.2020.48344

CASE REPORT

Treatment of Vagus Nerve Stimulator Pocket Infection without Removal of the Hardware

Martin BLAHA, Michal TICHY

Department of Neurosurgery, University Hospital Motol, Charles University Second Medical Faculty, Prague, Czech Republic

Summary

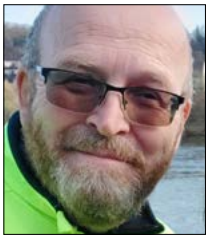
The management of postoperative pocket infections after vagus nerve stimulator implantation is challenging. Most patients present within four weeks after the implantation of the device and *Staphylococcus aureus* is the most common infecting agent. Standard medical practice involves the complete hardware removal and antibiotics to achieve long-term cure, with the subsequent reimplantation of the device. Attempts to treat these infections without the removal of the hardware led to high infection recurrence rates because of the formation of staphylococcal biofilms on the device. We present a case of vagus nerve stimulator infection treated successfully with a single surgical debridement of the infected wound and six weeks of antibiotic treatment, but without removing the hardware.

Keywords: Biofilms; epilepsy; epilepsy surgery; infection; rifampicin; vagus nerve stimulation.

Cite this article as: Blaha M, Tichy M. Treatment of Vagus Nerve Stimulator Pocket Infection without Removal of the Hardware. Epilepsi 2021;27:62-65.

Introduction

Vagal nerve stimulation (VNS) has been shown to be effective for seizure reduction in epileptic patients with poorly controlled seizures.[1–4] Invasive VNS requires implantation of a VNS therapy generator (stimulator) and a lead-electrode (Cyberonics Inc., LivaNova PLC, London, England, UK). The generator is usually placed into the subcutaneous pocket on the chest and the stimulating electrode is wrapped around the left vagal nerve in the mid cervical region and connected to the generator. Postoperative infection occurs in 2%–6% of patients and it is the most serious complication to consider.[5–10] The precise and effective treatment for a VNS hardware infection is still unclear. Standard medical practice involves the complete removal of the hardware and antibiotics to achieve long-term cure, with the subsequent reimplantation of the device.[6,10,11] This approach may increase the risk of vagal nerve injury during electrode removal and subsequent electrode reimplantation.[6,12,13] There is also a significant increase in medical cost when the reimplantation of a new VNS device is needed. Moreover, the potential benefits of VNS are postponed until a new reimplantation, and some patients may lose confidence and resign from this method. Therefore, treatment without hardware removal would be very desirable. Antibiotics alone mostly suppress the infection in the short-term, but with a high rate of recurrence (73%–100%) requiring hardware removal.[14,15] To avoid the potential morbidity of following two repeated carotid sheath surgical dissections, Wozniak et al.[16] suggested a lead-salvage protocol that involves generator removal and antibiotic therapy without lead removal. Ortler et al.[17] published the successful treatment of a VNS device infection without hardware removal. The cervical wound was treated with open wound debridement. Next, the wound was packed with 3% iodoformized gauze, systemic antibiotic therapy was started, and the wound was rinsed daily with 3% hydrogen peroxide and 5% saline until delayed primary closure two weeks later. We would like to present the case of a patient with a VNS hardware infection that was successfully treated with antibiotics and only a single surgical procedure, but without any device removal, while emphasizing the importance of the biofilm role in infection recurrence.



Dr. Martin BLAHA

Corresponding author
Martin BLAHA, M.D.
e-mail drmartinblaha@yahoo.com

Received 29.02.2020
Accepted 29.06.2020
Online date 22.01.2021

Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

© 2021 Turkish Epilepsy Society

Vagus Sinir Stimülatörü Cep Enfeksiyonunun Cihaz Çıkarılmadan Tedavisi

Özet

Vagus sinir stimülatörü implantasyonundan sonra ortaya çıkan postoperatif cep enfeksiyonlarının yönetimi zordur. Hastaların çoğu, cihazın implantasyonundan sonraki 4 hafta içinde başvurur ve *Staphylococcus aureus* en yaygın enfeksiyon ajanıdır. Standart tıbbi uygulamada uzun vadeli iyileşme sağlanması için önce cihaz tamamen çıkarılır ve antibiyotik kullanılır, daha sonra cihazın yeniden implante edilir. Cihazın çıkarılmadan enfeksiyonların tedavi edilmesine yönelik girişimler, cihazın üzerindeki stafilokok biyofilm oluşumuna bağlı olarak yüksek oranda enfeksiyon nüksü getirir. Bu çalışmada, enfekte yaranın tek cerrahi debridman ve altı haftalık antibiyotik tedavisiyle donanım çıkarılmadan başarıyla tedavi edildiği bir vagus sinir stimülatörü enfeksiyonu vakası sunulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Biyofilmler; epilepsi; epilepsi cerrahisi; enfeksiyon; rifampisin; vagus sinir stimülasyonu.

Case Report

A 41-year-old man with medically intractable epilepsy was evaluated in our comprehensive epilepsy surgery program and indicated for vagus nerve stimulation. His seizures were associated with tachycardia; therefore, he was scheduled for implantation of Aspire SR® Model 106 (Cyberonics Inc., LivaNova PLC, London, England, UK). His epileptic syndrome was considered not to be feasible for resection surgery. He suffered from Tick-borne encephalitis at the age of 11 years and subsequently developed complex partial seizures with secondary generalization. The patient was under long-term care by a dermatologist for psoriasis.

On April 25, 2018, the VNS device Aspire SR® Model 106 (Cyberonics Inc., LivaNova PLC, London, England, UK) was implanted in a standardized fashion. VNS generator was placed in the subcutaneous pocket in the left infraclavicular space. All the wounds were rinsed with saline throughout the procedure. As perioperative antibiotic prophylaxis, we used intravenous Cefuroxime 1.5 g. The surgical intervention lasted for 70 minutes and ran through smoothly without any complication. The patient was discharged on postoperative day 2 (POD 2) and sutures were removed on POD 12 by a local general surgeon.

Three weeks after the implantation, on May 17, 2018, the patient was seen by his neurologist during a regular visit. Due to the significant swelling and fluid collection around his generator pocket wound, he was referred immediately to the neurosurgical outpatient clinic. Besides the gently reddish and swollen infraclavicular wound, the patient was well. C-reactive protein was normal (0.7 mg/L) and white blood cells count was 6.5 per mm^3. Twenty milliliters of yellowish fluid was punctured and microscopic evaluation revealed cell debris, erythrocytes, leukocytes, and sporadically gram-positive cocci. Oral Augmentin (amoxicillin/clavulanate potassium) 2 g BID (twice a day) was started. Within four days, the final microbiological evaluation showed an infection with *Staphylococcus aureus*, and the subcutaneous fluid collection was completely replenished.

After discussing with the patient and his father, we decided to treat the infection without the complete removal of the VNS hardware. On May 22, 2018, under local anesthesia, the infraclavicular wound was opened and the fluid collection was evacuated. The VNS generator was disconnected and mechanically wiped off with a sterile gauze to remove any emerging biofilm formation on the VNS hardware. The subcutaneous pocket including the visible part of the electrode and generator was copiously irrigated several times; firstly with hydrogen peroxide, then with 10% povidone-iodine solution, and finally with gentamicin solution. A surgical sharp spoon was used for surgical debridement of the cavity walls until the surrounding tissue was slightly bloody. The wound was rinsed with hydrogen peroxide, then with 10% povidone-iodine solution, and finally with gentamicin solution again. The VNS generator was connected to the electrode and inserted back into the subcutaneous pocket. Mini Redovac® (B.Braun, Melsungen, Germany) was used for low vacuum wound drainage and the skin was closed in one layer with monofilament non-absorbable sutures. Antibiotic therapy was initiated with intravenous Oxacillin 4 g QID (four times a day) and oral Rifampicin 300 mg TID (three times a day). Rifampicin was started because it is the most effective drug against staphylococcal biofilms.[18–20] Wound drainage was removed on POD 4. Wound healing went uneventfully and there were no further local or general signs of infection. The patient was discharged home on POD 9

Table 1. Algorithm for the treatment of VNS infections

1.	Administration of intravenous antibiotics alone
2.	Open wound treatment without the hardware removal + antibiotics
3.	Lead salvage technique + antibiotics
4.	Complete device removal + antibiotics

Antibiotics – intravenous Rifampicin in combination with another antibiotic to prevent the development of resistance.

and antibiotic therapy was switched to only oral form — Rifampicin 300 mg TID and Ofloxacin 400 mg BID for an additional five weeks of treatment. Sutures were removed on POD 14 in our outpatient clinic. The further clinical course was favorable without any clinical or laboratory signs of infection. One-and-half year follow-up showed a decreased frequency of complex partial seizures with secondary generalization.

Discussion

Complications of vagus nerve stimulation are related to surgery or to stimulation of the vagus nerve.[5–13,16,21,22] Postoperative infection causes considerable morbidity. Most of the patients present within four weeks after the implantation of the device and *S. aureus* is the most common infecting agent.[15] Low body mass index and low intelligence quotient were identified as risk factors for VNS infection.[23] It is very useful to compare the VNS literature with a similar medical field—cardiac implantable electronic devices (CIEDs). There are >500 000 CIEDs implantation in the United States every year; therefore, the data analysis can be very impactful.[24] Pocket infection after the CIEDs implantation has been published from 0% to 12.6% (mostly ranging from 1% to 7%).[25–28] The most common infecting agent after the implantation of cardiac devices is also *S. aureus* in 60%–80% of cases.[29–31] A recent meta-analysis of 5467 patients receiving CEIDs implantation showed an infection rate of 2.34%.[32] Pooled data revealed a significant difference between pocket irrigation with antimicrobial solutions (infection rate was 1.48%) and the saline irrigation group (3.49%). We can presume that pocket irrigation with antibiotics may be effective for reducing pocket infection and should be encouraged. Management of postoperative infection after spinal instrumentation shows also similar features to VNS device infections. The incidence of wound infection after 452 procedures was 3.8% and the most common organism cultivated was *S. aureus* (53%).[33] The current treatment consists of operative debridement of the infected wound, a course of intravenous followed by oral antibiotics, insertion of an antibiotic-containing irrigation-suction system, and maintenance of the instrumentation system within the infected wound.

We report the case of a patient with a typical clinical picture of VNS device pocket infection. The patient was treated successfully without the hardware removal, but with a single surgical debridement of the infected wound and six weeks of antibiotic treatment. There are no definite general recommendations for VNS device infection, but this case report demonstrates VNS hardware salvage and a cost-effective procedure. Open wound treatment without the hardware removal is a possible alternative to complete device removal, lead-salvage technique, or antibiotic treatment alone (Table 1). Rifampicin is the most effective drug against staphylococcal biofilms and it could be preferred.

Informed Consent– Informed consents of patient were received.

Peer-review– Externally peer-reviewed.

Conflict of interest– The authors declare that they have no conflict of interest.

Authorship Contributions– Concept: M.B., M.T.; Design: M.B., M.T.; Supervision: M.B., M.T.; Data collection &/or processing: M.B., M.T.; Analysis and/or interpretation: M.B., M.T.; Literature search: M.B., M.T.; Writing: M.B., M.T.; Critical review: M.B., M.T.

References

1. Boon P, Vonck K, Vandekerckhove T, D'have M, Nieuwenhuis L, Michielsen G, et al. Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy; efficacy and cost-benefit analysis. Acta Neurochir (Wien) 1999;141(5):447–52.
2. Landy HJ, Ramsay RE, Slater J, Casiano RR, Morgan R. Vagus nerve stimulation for complex partial seizures: surgical technique, safety, and efficacy. J Neurosurg 1993;78(1):26–31.
3. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. Epilepsia 1990;31 Suppl 2:S40–3.
4. Uthman BM, Wilder BJ, Penry JK, Dean C, Ramsay RE, Reid SA, Hammond EJ, Tarver WB, Wernicke JF. Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. Neurology 1993;43(7):1338–45.
5. Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. Lancet Neurol 2002;1(8):477–82.
6. Couch JD, Gilman AM, Doyle WK. Long-term Expectations of Vagus Nerve Stimulation: A Look at Battery Replacement and Revision Surgery. Neurosurgery 2016;78(1):42–6.
7. Kahlow H, Olivecrona M. Complications of vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a single center longitudinal study of 143 patients. Seizure 2013;22(10):827–33.
8. Révész D, Rydenhag B, Ben-Menachem E. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center. J Neurosurg Pediatr 2016;18(1):97–104.
9. Smyth MD, Tubbs RS, Bebin EM, Grabb PA, Blount JP. Complications of chronic vagus nerve stimulation for epilepsy in children. J Neurosurg 2003;99(3):500–3.
10. Yang J, Phi JH. The Present and Future of Vagus Nerve Stimulation. J Korean Neurosurg Soc 2019;62(3):344–52.
11. Elliott RE, Morsi A, Kalhorn SP, Marcus J, Sellin J, Kang M, et al. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. Epilepsy Behav 2011;20(1):57–63.

12. Aalbers MW, Rijkers K, Klinkenberg S, Majoie M, Cornips EM. Vagus nerve stimulation lead removal or replacement: surgical technique, institutional experience, and literature overview. Acta Neurochir (Wien) 2015;157(11):1917–24.
13. Giordano F, Zicca A, Barba C, Guerrini R, Genitori L. Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity. Epilepsia 2017;58(Suppl 1):85–90.
14. Air EL, Ghomri YM, Tyagi R, Grande AW, Crone K, Mangano FT. Management of vagal nerve stimulator infections: do they need to be removed? J Neurosurg Pediatr 2009;3(1):73–8.
15. Patel NC, Edwards MS. Vagal nerve stimulator pocket infections. Pediatr Infect Dis J 2004;23(7):681–3.
16. Wozniak SE, Thompson EM, Selden NR. Vagal nerve stimulator infection: a lead-salvage protocol. J Neurosurg Pediatr 2011;7(6):671–5.
17. Ortler M, Luef G, Kofler A, Bauer G, Twerdy K. Deep wound infection after vagus nerve stimulator implantation: treatment without removal of the device. Epilepsia 2001;42(1):133–5.
18. Jacqueline C, Caillon J. Impact of bacterial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections. J Antimicrob Chemother 2014;69(Suppl 1):i37–40.
19. Jørgensen NP, Skovdal SM, Meyer RL, Dagnæs-Hansen F, Fuursted K, Petersen E. Rifampicin-containing combinations are superior to combinations of vancomycin, linezolid and daptomycin against Staphylococcus aureus biofilm infection in vivo and in vitro. Pathog Dis 2016;74(4):ftw019.
20. Zimmerli W, Sendi P. Role of Rifampin against Staphylococcal Biofilm Infections In Vitro, in Animal Models, and in Orthopedic-Device-Related Infections. Antimicrob Agents Chemother 2019;63(2):e01746–18.
21. Seçen AE, Aslan A, Bulduk EB, Yıldırım İ, Serdaroğlu A, Kurt G. Lead fractures after vagal nerve stimulator implantation. Epilepsi 2019;25(3):136–40.
22. Nalbantoğlu M, Özkara Ç, Yeni N, Demirbilek V, Yalçınkaya C, Delil Ş, et al. Efficacy of vagus nerve stimulation in patients with drug resistant epilepsy. Epilepsi 2014;20(1):23–8.
23. Kuroda N, Fujimoto A, Okanishi T, Sato K, Itamura S, Baba S, et al. Low Body Mass Index and Low Intelligence Quotient Are Infection Risk Factors in Vagus Nerve Stimulation. World Neurosurg 2019;130:e839–45.
24. Tarakji KG, Wilkoff BL. Management of cardiac implantable electronic device infections: the challenges of understanding the scope of the problem and its associated mortality. Expert Rev Cardiovasc Ther 2013;11(5):607–16.
25. Cabell CH, Heidenreich PA, Chu VH, Moore CM, Stryjewski ME, Corey GR, et al. Increasing rates of cardiac device infections among Medicare beneficiaries: 1990-1999. Am Heart J 2004;147(4):582–6.
26. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, Juratli N, Longworth DL, Gordon SM. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. Ann Intern Med 2000;133(8):604–8.
27. Karchmer AW, Longworth DL. Infections of intracardiac devices. Cardiol Clin 2003;21(2):253–71.
28. Ra'Ad T, Elena D, Kasra M, Monali P, Victor M. In-Hospital mortality among patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator in the United States: 2000 to 2012. J Am Coll Cardiol 2016;67(13):862.
29. Baddour LM, Cha YM, Wilson WR. Clinical practice. Infections of cardiovascular implantable electronic devices. N Engl J Med 2012;367(9):842–9.
30. Bloom HL, Constantin L, Dan D, De Lurgio DB, El-Chami M, Ganz LI, et al; COoperative Multicenter study Monitoring a CIED ANtimicrobial Device Investigators. Implantation success and infection in cardiovascular implantable electronic device procedures utilizing an antibacterial envelope. Pacing Clin Electrophysiol 2011;34(2):133–42.
31. Schwartzman D, Pasculle AW, Ceceris KD, Smith JD, Weiss LE, Campbell PG. An off-the-shelf plasma-based material to prevent pacemaker pocket infection. Biomaterials 2015;60:1–8.
32. Kang FG, Liu PJ, Liang LY, Lin YQ, Xie SL, He Y, et al. Effect of pocket irrigation with antimicrobial on prevention of pacemaker pocket infection: a meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord 2017;17(1):256.
33. Levi AD, Dickman CA, Sonntag VK. Management of postoperative infections after spinal instrumentation. J Neurosurg 1997;86(6):975–80.

Epilepsi 2021;27(1):66-67 DOI: 10.14744/epilepsi.2020.39226

CASE REPORT

A Rare Side Effect of Lamotrigine: Hallucination

Hatice Ferhan KÖMÜRCÜ

Department of Neurology, University of Health Sciences, Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Summary

Lamotrigine is an antiepileptic drug with a broad spectrum. Although the drug is safe, it sometimes has certain side effects that may limit its usage. Here, we present the case of a patient who stopped using lamotrigine due to the hallucination side effect, which is very rare.

Keywords: Epilepsy; hallucinationpsi; lamotrigine.

Cite this article as: Kömürcü HF. A Rare Side Effect of Lamotrigine: Hallucination. Epilepsi 2021;27:66-67.

Giriş

Lamotrijin 1994 yılından bu yana "Food and Drug Administration" onaylı olarak kullanılan, geniş spektrumlu antiepileptik etkili, güvenilir, feniltirazin derivesi bir ilaçtır.[1,2] Primer ve sekonder jeneralize nöbetler, fokal nöbetler ve çocukluk çağının Lennox-Gastaut sendromunda görülen atonik ve absans tipi nöbetlerde etkindir.[1] Lamotrijin bipolar bozukluk için özellikle de depresyonun önlenmesinde kullanılmaktadır.[3]

Lamotrijin etkisini, voltaj bağımlı sodyum kanal blokajı ile hem presinaptik hem de postsinaptik membranda gösterir. Presinaptik membranda; içlerinde eksitatör aminoasit glutamat ve aspartatın da bulunduğu nörotransmitterlerin salınımını ve N-tip kalsiyum kanallarını inhibe eder. Postsinaptik membranda ise "α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid" reseptörlerini inhibe eder.[1,4] Lamotrijinin glutamat salınımını azaltarak akut psikozu ve halüsinasyonları tetiklemesi mümkün olabilir.[2]

Yan etkileri içinde en çok deri döküntüsü ve baş ağrısı görülür. Halüsinasyon çok seyrek yan etkiler içinde bildirilmektedir. Bu yazıda, epilepsi tanısı ile lamotrijin tedavisi başlanan ve halüsinasyonları olan bir olgu sunulmuştur

Olgu Sunumu

Temporal epilepsi tanısı alan 22 yaşında bekar kadın hastaya lamotrijin tedavisi verildi. Başlangıçta bir hafta 25 mg, ardından 2x25 mg olarak tedaviye başlandı. Bir ay sonrasında kontrole gelen hasta, ilaçtan faydalandığını, nöbet sıklığının ayda dört ataktan iki atağa azaldığını ifade etti. Lamotrijin dozu 25 mg haftalık artışlarla sabah 50 mg, akşam 75 mg (12 saat ara ile) doza kadar yükseltildiğinde gece uykusunda huzursuz edici rüyalar ve halüsinasyonlar gördüğünü anlattı. İlaç dozu 2x25 mg olarak azaltıldığında hastanın şikayetleri kısa sürede düzeldi. Hastada bir psikiyatrik tanı ya da tedavi hikayesi yoktu. Psikiyatrik tanısı olan birinci derece yakını yoktu. Rüya ve halüsinasyonları nedeni ile hasta tekrar lamotrijin kullanmak istemediği için ilaç kademeli olarak kesildi. Tedavi değişikliği yapıldı. Takibimizden çıkıncaya kadar halüsinasyonları tekrar olmadı.

Tartışma

Lamotrijin deri döküntüleri yapıcı yan etkisi dışında oldukça güvenilir kullanılan antiepileptik ilaçlardandır. Bu nedenle de gebeliklerde de sık tercih edilir. Ancak nadir de olsa ciddi yan etkileri olmaktadır. Sık görülen yan etkiler içinde baş ağrısı, deri döküntüsü, sinirlilik, insomnia, tremor, ishal, baş dönmesi; daha nadir olarak ataksi, çift görme, alopesi, Stevens-Johnson sendromu, epileptik nöbetlerde artış, koreoatetoz, konfüzyon, halüsinasyon ve pansitopeni görülebilmektedir.

Toksik dozlarda yaşlılarda kardiyak yan etkileri, aritmi yapıcı etkisi, bazen kullanım ile birlikte ortaya çıkan son zaman-



Dr. Hatice Ferhan KÖMÜRCÜ

Corresponding author
Hatice Ferhan KÖMÜRCÜ, M.D.
e-mail ferhankomurcu@yahoo.com

Received 01.05.2020
Accepted 12.05.2020
Online date 25.01.2021

Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

© 2021 Turkish Epilepsy Society

Lamotrijine Bağlı Nadir Bir Yan Etki: Halüsinasyon

Özet

Lamotrijin geniş spektrumlu, güvenilir, antiepileptik bir ilaçtır. Ancak bazen ilacın kullanımını sonlandırabilecek yan etkiler görülmektedir. Bu yazıda, lamotrijinin çok nadir görülen halüsinasyon yan etkisi nedeni ile tedavisini bırakan bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; halüsinasyon; lamotrijin.

larda daha sık gündeme gelen hemofagositik lenfohistiyositoz gelişmesi, psikoz etkilerini bildiren raporlar vardır. Halüsinasyonlar ve gece canlı rüyalar görme çok nadir yan etkilerindendir. Psikiyatrik tanısı olan hastalarda, şizofrenide, psikoz manik depresif hastalarda lamotrijin kullanımı şikayetleri baskılayıcı olabildiği gibi şikayetleri aktive edici de olabilmektedir. Lamotrijin başlanan hastalarda halüsinasyon ve uyku bozuklukları olabileceği akılda tutulmalıdır.[2,5]

Bizim 22 yaşında, bekar kadın hastamızda epilepsi tedavisi için, lamotrijin ileride gebelik ihtimali düşünülerek ve yan etkilerinin daha az olması nedeni ile tercih edildi. Hastanın tedavisinde lamotrijin dozları basamak basamak titre edilerek arttırıldı. Buna rağmen hastada doz artımı ile ortaya çıkan gece huzursuz edici rüyalar ve halüsinasyon görme şikayetleri başladı. Lamotrijin dozu 2x25 mg doza indirildikten sonra şikayetleri düzeldi.

Depresif bir hastada lamotrijin kullanırken ortaya çıkan halüsinasyonlar, uyku bozukluğu ve kabuslar 2006 yılında Uher ve Jones[6] tarafından bildirilmiştir. Brandt ve ark.[7] hem epilepsi öyküsü hem de psikiyatrik hastalık öyküsü olan altı olguda paranoid düşünceler, halüsinasyonlar, ajitasyon ve uyku bozukluklarının lamotrijinle ilgili olabileceğini raporlamışlardır. 1995 yılında Martin ve ark.[8] sol mezial temporal skleroz ve kompleks parsiyel nöbetler nedeniyle epilepsisi olan hastada lamotrijin kullanmaya başladıktan sonra olan, halüsinasyon da içeren psikotik semptomlar bildirmişlerdir. 2008 yılında Roberts ve ark.[9] epilepsili bir hastada halüsinasyonlar bildirmişlerdir. Bu olgularda lamotrijinin glutamat salınımını azaltarak akut psikozu tetikleyebileceği ileri sürülmüştür. Psikiyatrik hastalıklara eğilimli kişilerde risk daha yüksek bulunmuştur. Lamotrijin tedavisinin sonlandırılması veya dozun azaltılmasından sonra hastaların şikayetleri düzelmiştir.

Sonuç olarak, epilepsi tanısı nedeni ile lamotrijin tedavisi başladığımız hastada doz artışını yavaş adımlarla yapmamıza ve yüksek dozlara çıkmamamıza rağmen, halüsinasyonları ve huzursuz edici rüyaları olması nedeni ile tedavisini sonlandırmak zorunda kaldık. Lamotrijin, epilepsi ve duygudurum bozukluklarının tedavisinde etkili bir ilaçtır. Ancak hastaya tedavi verilirken psikiyatrik semptomları veya akut atakları tetikleyebilme riskinin farkında olunmalıdır.[2] Lamotrijin kullanırken halüsinasyon, uyku düzen değişikliği ve huzursuz edici rüyalardan şikayet eden hastalarda ilacın yan etkisi olabileceği akla gelmelidir.

Hasta Onayı– Hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi– Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması– Yoktur.

Kaynaklar

1. Öcek L, Uludağ İF, Güner D, Zorlu Y. Epilepsi Hastalarında Lamotrijin Deneyimi. Epilepsi 2015;21(3):128–32.
2. Villari V, Rocca P, Frieri T, Bogetto F. Psychiatric symptoms related to the use of lamotrigine: a review of the literature. Funct Neurol 2008;23(3):133–6.
3. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2004;65(3):432–41.
4. Warshavsky A, Eilam A, Gilad R. Lamotrigine as monotherapy in clinical practice: efficacy of various dosages in epilepsy. Brain Behav 2016;6(3):e00419.
5. Meador KJ, Gidal BE. Lamotrigine and hemophagocytic lymphohistiocytosis. Neurology 2019;92(21):979–80.
6. Uher R, Jones HM. Hallucinations during lamotrigine treatment of bipolar disorder. Am J Psychiatry 2006;163(4):749–50.
7. Brandt C, Fueratsch N, Boehme V, Kramme C, Pieridou M, Villagran A, et al. Development of psychosis in patients with epilepsy treated with lamotrigine: report of six cases and review of the literature. Epilepsy Behav 2007;11(1):133–9.
8. Martin M, Muñoz-Blanco JL, Lopez-Ariztegui N. Acute psychosis induced by lamotrigine. Epilepsia 1995;36:S118.
9. Roberts CK, Davenport R, Patel HN, Patel NC. Hallucinations during lamotrigine treatment. Nurse Pract 2008;33(3):12–3.

Epilepsi 2021;27(1):68-70 DOI: 10.14744/epilepsi.2020.20981

CASE REPORT

Photosensitive Temporal Lobe Epilepsy: A Case Report

Ayşe Destina YALÇIN, Reyhan SÜRMELİ

Department of Neurology, University of Health Sciences, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Summary

Photic-induced seizures are usually generalized or arise from the occipital cortex. In the present study, we reported an unusual case of photosensitive temporal lobe epilepsy in a patient who developed photosensitive occipital lobe epilepsy between the age of 5 and 16 y and thereafter developed typical focal seizures with impaired awareness that occurred spontaneously and were induced by watching television. A typical focal seizure with impaired awareness recorded during a short video-electroencephalography monitoring induced by intermittent photic stimulation arising from the left anterior temporal region helped in confirming a diagnosis of photosensitive temporal lobe epilepsy.

Keywords: Intermittant photic stimulation; photosensitive epilepsy; reflex epilepsy; temporal lobe epilepsy; video EEG.

Cite this article as: Yalçın AD, Sürmeli R. Photosensitive Temporal Lobe Epilepsy: A Case Report. Epilepsi 2021;27:68-70.

Introduction

Reflex seizures are epileptic events that are triggered by specific motor, sensory, and cognitive stimulation.[1] Of these, seizures sensitive to visual stimulation, especially flashing lights, are the most common and oldest recorded type of seizure. Such seizures can be triggered by photic stimulation and usually present as generalized seizures; however, these types of seizures can also be focal, especially in the form of occipital seizures.[2,3] Few cases of photic-induced focal seizures arising from the temporal lobe have been reported.[4–8] The present study evaluated the clinical and electrographic features of a patient diagnosed with photosensitive temporal lobe epilepsy (PTLE).

Case Report

A 29-year-old man was followed up in our epilepsy outpatient department for 20 y. Between the ages of 5 and 16 y, he had experienced visual seizures triggered by television (TV) viewing, characterized by watching a small, square-shaped, bright, colorful object, moving to right and left, followed by head and eye deviation to the right or left side and sometimes evolving to secondarily generalized seizure. Resting electroencephalography (EEG) revealed spike and slow wave (SW) complexes located in the posterior regions, changing the side and sometimes appearing bilaterally but remaining asynchronous. Intermittent photic stimulation (IPS) increased their frequency and elicited generalized SW discharges. The background activity was normal. Under valproic acid treatment, he experienced seizures rarely until 16 y of age. At that time, he began to experience focal seizures with impaired awareness. They began with a rising sensation, followed by an arrest in activity, loss of awareness, staring, prominent oroalimentary automatism that sometimes evolved to a right brachiofacial motor seizure or generalized convulsion. In contrast to previous seizures, these appeared spontaneously and were induced by TV viewing. The seizure frequency increased; he experienced 1–3 seizures per week with a maximum of 6 seizures in a single day. The average seizure duration was 1 min, and it was associated with postictal confusion and sometimes complete amnesia during the event. Physical and neurologic examinations showed normal results. Repeat cranial magnetic resonance imaging did not reveal any abnormalities. Monotherapy with valproic acid, carbamazepine, and levetiracetam failed to lower the seizure frequency. During a short video EEG monitoring, a typical seizure beginning from the left anterior temporal region induced by IPS was recorded. IPS at 6 Hz induced widespread rhythmic theta activity with the highest amplitude over F7 lasting for about 30 s without any clinical ictal sign



Dr. Ayşe Destina YALÇIN

Corresponding author
Reyhan SÜRMELİ, M.D.
e-mail reyhansurmeli@gmail.com

Received 12.05.2020
Accepted 29.06.2020
Online date 25.01.2021

Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

© 2021 Turkish Epilepsy Society

Fotosensitif Temporal Lob Epilepsisi: Olgu Sunumu

Özet

Fotik kaynaklı nöbetler genellikle jeneralize veya oksipital korteksten ortaya çıkar. Bu çalışmada, beş ve on altı yaşları arasında fotosensitif oksipital lob epilepsisi olan ve daha sonra kendiliğinden ortaya çıkan, ancak aynı zamanda televizyon izleyerek de indüklenen tipik bilinç etkilenimli fokal nöbetler gelişen sıra dışı bir fotosensitif temporal lob epilepsisi olgusunun sunulması amaçlanmıştır. Sol anterior temporal bölgeden kaynaklanan, intermittant fotik stimülasyon ile indüklenen kısa bir video elektroensefalografi monitörizasyonu sırasında kaydedilen tipik bir bilinç etkilenimli fokal nöbet, ışığa duyarlı temporal lob epilepsisinin tanısını doğrulamıştır.

Anahtar sözcükler: İntermittant fotik stimülasyon; fotosensitif epilepsi; refleks epilepsi; temporal lob epilepsisi; video elektroensefalografi.

(Fig. 1a, b). Thereafter, the patient began to swallow, and there was rhythmic polyspike and SW activity over the same region intermixed with swallowing of artifacts (Fig. 2). Then, his eyes and his head turned to the right side, and the seizure evolved into a right brachiofacial motor seizure. At the time of writing this report, the patient was being followed up, with polytherapy, including levetiracetam 1500 mg/d, valproic acid 2000 mg/d, and pregabalin 300 mg/d. Under this treatment, he has not experienced any seizure during the previous 2 y and reports a satisfactory quality of life. The patient and his parents did not agree for a second and longer video-EEG monitoring for recording a second seizure.

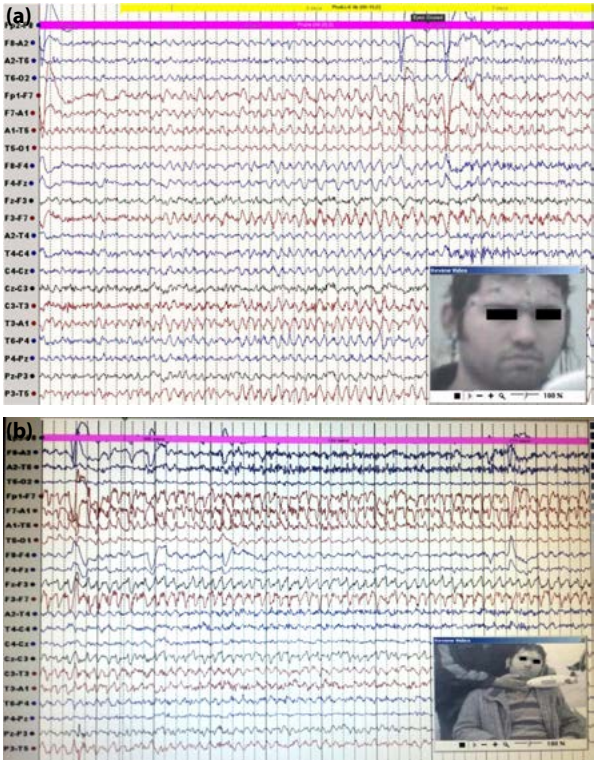


Fig. 1. **(a, b)** IPS at 6 Hz induced widespread rhythmic theta activity with the highest amplitude over F7 electrode.

Discussion

Photosensitivity is defined as an abnormal clinical and electroencephalographic response to visual stimuli.[3] Photosensitive epilepsy usually represents with generalized seizures and includes eyelid myoclonus with or without impairment in consciousness, myoclonic jerks, absences and generalized convulsion.[1] The pathogenesis of photosensitivity is not elucidated in detail. As per some experts, occipital hyperexcitability plays a crucial role in the pathogenesis.[9,10] In fact, PS can induce occipital lobe seizures, the main seizure type in idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy (IPOLE). This hypothesis is supported by animal studies; it is known that bioccipital resection eliminates the epileptic discharges in naturally photosensitive baboons Papia-papia.[11]

Few case reports of Photic stimulation induced seizures originating from the temporal lobe have been published.[4–8] Benbadis et al.[4] first mentioned that true temporal lobe epilepsy can be photosensitive. They provided detailed, sophisticated neurophysiological data, showing that the epileptogenic zone in their patient was in the temporal lobe and confirmed their diagnosis based on the cessation of seizures following a temporal lobectomy.[4] In 1999, another



Fig. 2. Rhythmic polyspike and slow wave activity over the same region intermixed with swallowing artifacts.

three cases of focal seizure with impaired awareness induced by PS were reported.[5,6] Thereafter, Inoue et al.[7] drew attention to an alternative afferent pathway from the extraocular muscles or orbicularis oculi that can cause temporal lobe epilepsy. Their assumption was based on the observation that photoparoxysmal response in their patient occured not only during PS, but also when the patient closed her eyes during an eye-opening test in complete darkness.[7] Recently, Lee et al.[8] reported the case of a patient with photic-induced focal seizure with impaired awareness. The authors emphasized that photic-induced temporal seizures can occur alone without the coexistence of idiopathic generalized epilepsy.[8]

Between the ages of 5 and 16 y, our patient had occipital seizures induced by TV viewing. His clinical and EEG features were consistent with IPOLE. However, his later seizures were typically focal seizures with impaired awareness, triggered by TV viewing, but also occurring spontaneously. During these seizures, he did not experience any visual symptoms, such as loss of vision, flickering of lights, and blurring or figurative hallucination, that indicated an occipital origin. His recorded seizure induced by PS and arising from the left anterior temporal region confirmed the diagnosis of PTLE.

Our case report has certain some limitations. We cannot state with certainty that the epileptogenic zone is indeed in the temporal lobe and not a spreading phenomenon from the occipital lobe because we could not perform intracranial EEG monitoring, ictal SPECT, or PET. Moreover, we could not confirm our diagnosis with surgical outcome. The most noteworthy feature in our patient was that he developed two different but similar epileptic syndromes successively. Herein, we wish to focus on the converging evidence that members of benign childhood seizure susceptibility syndromes are now considered as part of a single continuous spectrum of disorders. They are genetically determined with functional derangement of the systemic brain maturation.[12] In this respect, the same patient commonly experiences two distinct epileptic syndromes one after the other. Some pediatric patients may develop rolandic epilepsy after Panayiotopoulos Syndrome or some children with rolandic epilepsy may present with autonomic seizures referable to Panayiotopoulos Syndrome.[13] In terms of EEG, the epileptogenic focus in these children is first located in the posterior part of the brain and later with growing age slides to the centro-temporal region that corresponds to maturation.[12] We think that a similar evolution process exists for regional photosensitivity related to maturation. Thus, epileptic syndromes are dynamic processes that can evolve into another type, and the distinction among the types of seizures remains unclear.

Acknowledgment– We would like to thank Mesure DEMIR for making EEG records.

Informed Consent– Informed consents of patient were received.

Peer-review– Externally peer-reviewed.

Conflict of interest– The authors declare that they have no conflict of interest.

Authorship Contributions– Concept: A.D.Y., R.S.; Design: A.D.Y.; Supervision: A.D.Y.; Data collection &/or processing: R.S.; Analysis and/or interpretation: A.D.Y.; Literature search: R.S.; Writing: A.D.Y.; Critical review: A.D.Y., R.S.

References

1. Italiano D, Ferlazzo E, Gasparini S, Spina E, Mondello S, Labate A, et al. Generalized versus partial reflex seizures: a review. Seizure 2014;23(7):512–20.
2. Politi-Elishkevich K, Kivity S, Shuper A, Levine H, Goldberg-Stern H. Idiopathic photosensitive occipital epilepsy: clinical and electroencephalographic (EEG) features. J Child Neurol. 2014 Mar;29(3):307–11.
3. Yalcin AD, Kaymaz A, Forta H. Reflex occipital lobe epilepsy. Seizure 2000;9:436–41.
4. Benbadis SR, Gerson WA, Harvey JH, Luders HO. Photosensitive temporal lobe epilepsy. Neurology 1996;46(6):1540–2.
5. Thomas P, Zifkin BG. Pure photosensitive ictus emeticus. Epileptic Disord 1999;1(1):47–50.
6. Seddigh S, Thömke F, Vogt TH. Complex partial seizures provoked by photic stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;66(6):801–2.
7. Inoue K, Mimori Y, Harada T, Oshita T, Kumagai R, Nakamura S. The relationship between photosensitive temporal lobe epilepsy and eye closure activity. Seizure 2000;9(5):347–51.
8. Lee CY, Jeon JY, Cho YW, Moon HJ. A case of temporal onset partial seizure induced by photic stimuli. J Epilepsy Res 2014;4(1):18–20.
9. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Bureau M, Bonanni P, Ferrari AR, et al. Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy. Epilepsia 1995;36(9):883–91.
10. Hennessy MJ, Binnie CD. Photogenic partial seizures. Epilepsia 2000;41(1):59–64.
11. Wada JA, Catier J, Charmasson G, Menini C, Naquet R. Further examination of neural mechanisms underlying photosensitivity in the epileptic senegalese baboon Papio papio. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1973;34:786.
12. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. Brain 2008;131(Pt 9):2264–86.
13. Caraballo RH, Aldao Mdel R, Cachia P. Benign childhood seizure susceptibility syndrome: three case reports. Epileptic Disord 2011;13(2):133–9.

Epilepsi 2021;27(1):71-72 DOI: 10.14744/epilepsi.2020.30643

LETTER TO THE EDITOR

Letter to the editor for the article 'Super-refractory Condition Epilepticus: A Rare Case Associated with Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus

'Nöropsikiyatrik Sistemik Lupus Eritematozus ile İlişkili Süper Refrakter Status Epileptikus: Nadir Görülen Bir Olgu' Makalesine İlişkin Editöre Mektup

Halil ÖNDER

Yozgat Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Yozgat

Cite this article as: Önder H. Letter to the editor for the article 'Super-refractory Condition Epilepticus: A Rare Case Associated with Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. Epilepsi 2021;27:71-72.

Sistemik lupus eritematozusda (SLE) nöropsikiyatrik tutulum klinik pratikte oldukça az rastlanılan ve ilgi çeken bir antitedir. Bu konuda, Göl ve ark.[1] oldukça ilginç bir olguyu ayrıntılı bir şekilde illüstre etmişlerdir. Makalede, sağ alt ekstremitede güçsüzlük ile başvurup takiplerde süper refrakter status epileptikusa (SRSE) ilerleyen fokal başlangıçlı nöbet gözlenen bir hasta ayrıntılı bir şekilde takdim edilmiştir. Hastada, aynı zamanda uygulanan antiepileptik tedaviler nöropsikiyatrik SLE zemininde tartışılmıştır.

Olgu nadir bir olgu olması ve ayrıntılı olarak dokümante edilmesi nedeni ile önemli perspektifler sunmaktadır. Bununla birlikte, yapılacak bazı ek tartışmaların olgunun anlaşılmasında ve ilişkili konular üzerinde önemli katkılar sunabileceğini düşünmekteyim. Sunulan olgu nöropsikiyatrik SLE ile ilişkili SRSE olarak bildirilmiştir; fakat olgunun tanımlanması konusunda ve belirtilen nedensel ilişkiler hakkında bazı ek sorgulamaların yapılabileceğini düşünmekteyim. Klinik ve elektroensefalografi (EEG) bulguları göz önünde bulundurulduğunda, hastada nöbet kliniğinin beyin manyetik rezonans görüntülemede görülen sol pariyetal infarkt ile ilişkili olduğu net gibi görünmektedir. Bunun yanında, iskemik inmenin SLE ile ilişkisi tartışılabilir. SLE'de iskemik inmenin genel popülasyona göre daha sık görüldüğü bildirilmekle beraber, iskemik inme görülen her SLE hastasını nöropsikiyatrik SLE olarak değerlendirmeyi destekleyecek yeterli kanıt düzeyi yoktur.[2,3] Dolayısıyla SRSE'nin de SLE ile ilişkilendirilmesi bu veriler ışığında tartışılabilir. Bu şüpheyi destekleyecek şekilde, literatürde de SLE ile ilişkili SRSE şu ana kadar hiç bildirilmemiştir. Bildirilen olguların çoğunda da normal EEG sonuçları raporlanmaktadır.[4] Bunun yanında iskemik inme sonrası dirençli nöbetler oldukça sık görülmekte olup, lezyon ile uyumlu olacak şekilde EEG'de lateralize epileptiform bozuklukların varlığı sıkça bildirilmiştir.[5,6] Sonuç olarak, raporun bahsedilen kısıtlılıkları ve ilişkili literatür verileri ışığında, olgunun iskemik inme ile ilişkili SRSE olarak değerlendirilmesi daha rasyonel olabilir. Bununla birlikte, hastada SLE ve iskemik inme arasındaki olası nedensel ilişkinin incelenmesinin önemli katkılar sunabileceğini düşünmekteyim. SLE hastalarının bir kısmında ikincil bir antifosfolipid antikor sendromunun (APS) artmış koagülabiliteye yol açarak iskemik inme gelişiminde önemli bir neden olabileceği bildirilmektedir.[7] İkincil önemli bir açıklama ise SLE ile ilişkili intrakraniyal vaskülopatinin olguların önemli bir kısmında (13%) iskemik inmeden sorumlu olduğu yönündedir.[7] Öne sürülen diğer mekanizmalar arasında bu hasta grubunda daha fazla görülen küçük damar hastalığı, miktorombus, kompleman depolanması ve ilişkili inflamatuvar vasküler oklüzyon sayılabilir; yine de serebrovasküler olay ve SLE



Dr. Halil ÖNDER

Sorumlu yazar
Halil ÖNDER, M.D.
e-posta halilnder@yahoo.com

Geliş 27.04.2020
Kabul 14.10.2020
Online 01.02.2021

Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

© 2021 Turkish Epilepsy Society

arasındaki nedensel ilişki birçok açıdan bilinmezliğini korumaktadır.[7] Bu noktada, hastada iskemik inmenin mekanizmal açıdan SLE ile ilişkisinin daha ayrıntılı değerlendirilebilmesi amacı ile ek bazı laboratuvar verilerinin yardımcı olabileceğini düşünmekteyim. Örnek olarak, olgu ikincil bir APS tanı kriterini karşılamakta mıydı veya SLE ile ilişkili olası bir intrakraniyal vaskülopatiyi incelemek için konvansiyonel anjiyografi yapıldı mı? Sonuç olarak, bu ve benzeri olgularda; nöbetlerin dirençli olmasında komorbid SLE'nin rolü veya olası SLE ilişkili nöropsikiyatrik tutulumun varlığı gibi konular önemli tartışma alanlarını oluşturabilir.

Bunun yanında, hastada uygulanan tedaviler ve tedavilerden alınan yanıtların olgunun anlaşılmasında çok kritik düzeyde önemli olduğu ortadadır. Yazarlar, hastada 1000 mg metilprednizolon intravenöz tedavisinin bir hafta süre ile verildiğini belirtmişler, bunun klinik düzelmede faydalı olduğunu ileri sürmüşler ve hastanın uzun dönem takiplerinde de oral prednizolon ile azatioprin tedavilerini başlamışlardır. Bu gözlemleri ve SLE hastalarında immünsüpresan tedavi üzerine literatür verilerinden yola çıkarak da benzer hasta grubunda nöbet kontrolünde steroid ve hidroksiklorokin tedavisinin de etkili olduğuna dair bir yorum yapmışlardır. Dikkat çekilebilecek bir nokta şudur ki hastada intravenöz metilprednizolon başlandığı dönemde antiepileptik ilaç tedavilerinden propofol dozu arttırılmış olup, midazolam ve karbamazepinin de aynı dönemde eklendiği anlaşılmaktadır. Bu nedenlerle, intravenöz metilprednizolonun bu hastada gerçekten faydalı olup olmadığını net bir şekilde anlamak mümkün olmayabilir. Yazarların hastanın başlanan tedavilerinin ve değişikliklerin her birinin kronolojik sırasını ve bu tedaviler ışığında klinik düzelmenin zamansal değişimini daha ayrıntılı belirtmelerinin olgunun anlaşılmasında önemli katkılar sunabileceğini düşünmekteyim. İmmünsüpresan ve metilprednizolon gibi ilaçların aynı zamanda birçok yan etkisinin olduğu, bazı inme türlerinde koagülan kaskadı indükte edebilecekleri de bilinmektedir.[8] Bu nedenlerle, bu hastalarda gelişebilecek epileptik nöbetlerin yönetiminde metilprednizolon veya bir immünsüpresan kullanımı gibi bir tavsiye vermede mevcut veriler ışığında yeterli kanıtı olmayabilir. Aksi takdirde, iskemik inme geçiren birçok hastada komorbid SLE birlikteliğinin de olabileceği göz önünde bulundurulduğunda, tedavi yönünde verilecek önerilerin, benzer kliniği olan hastaların prognozlarında olumsuz yönde sonuçlara yol açabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu ve benzeri nadir olguların illüstrasyonu SLE'nin nöropsikiyatrik tutulumu üzerine tanımlamalar, SLE-inme ilişkisi ve epileptogenezde bilinmeyen olası mekanizmalar gibi birçok konuda önemli katkılar sunabilir. Gelecekte daha geniş olgu serileri üzerine yapılacak çalışmaların bahsettiğimiz soruların cevapları ve klinikte uygulanmak üzere kullanılabilecek algoritmalar konusunda önemli fikirler vereceği düşünülebilir.

Hakem Değerlendirmesi– Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması– Yoktur.

Kaynaklar

1. Göl MF, Yetkin MF, Köse EG, Erdoğan FF. Nöropsikiyatrik Sistemik Lupus Eritematozus İle İlişkili Süper Refrakter Status Epileptikus: Nadir Görülen Bir Olgu. Epilepsi 2019;25(1):35–9.
2. Holmqvist M, Simard JF, Asplund K, Arkema EV. Stroke in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of population-based cohort studies. RMD Open 2015;1(1):e000168.
3. Hanly JG, Li Q, Su L, Urowitz MB, Gordon C, Bae SC, et al. Cerebrovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: Results From an International Inception Cohort Study. Arthritis Care Res (Hoboken) 2018;70(10):1478–87.
4. Vieira-Karuta SC, Silva IC, Liberalesso PB, Bandeira M, Janz L Jr, Löhr A Jr. Epileptic seizures and EEG features in juvenile systemic lupus erythematosus. Arq Neuropsiquiatr 2008;66(3A):468–70.
5. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology 1996;46(4):1029–35.
6. Fountain NB. Status epilepticus: risk factors and complications. Epilepsia 2000;41(Suppl 2):S23–30.
7. Guraieb-Chahín P, Cantú-Brito C, Soto-Mota A, Guerrero-Torres L, Flores-Silva F, Chiquete E, et al. Stroke in systemic lupus erythematosus: epidemiology, mechanism, and long-term outcome. Lupus 2020;29(5):437–45.
8. van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Gerdes VE, Buller HR, Dekkers OM, et al. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors. J Thromb Haemost 2010;8(11):2483–93.