

KONUŐMACI SUNUMLARI

K1	PROGRESİF MİYOKLONİK HASTALIKLAR-LAFORA HASTALIĞI.....	18
K2	DİĞER PROGRESİF MİYOKLONİK HASTALIKLAR.....	18
K3	SİKLİK ALTERNAN PATTERN VE EPİLEPSİ İLİŞKİSİ.....	19
K4	EPİLEPSİ VE ANTİEPİLEPTİKLERİN UYKUYA ETKİSİ.....	20
K5	UYKU BOZUKLUKLARI VE TEDAVİLERİNİN EPİLEPSİYE ETKİLERİ.....	20
K6	EPİLEPSİ VE DEPRESYON.....	21
K7	EPİLEPSİ VE PSİKOZ.....	28
K8	EPİLEPSİ ve KOGNÜSYON.....	29
K9	KORTİKAL DİSPLAZİDE HAYVAN MODELLERİ.....	31
K10	KORTİKAL DİSPLAZİDE EPİLEPTOJENİSİTEYE YOL AÇAN DEĞİŞİKLİKLER.....	32
K11	KORTİKAL DİSPLAZİ VE EPİLEPSİ.....	32
K12	JENERİK İLAÇ NEDİR ?.....	33
K13	MİGREN ve EPİLEPSİDE AYIRICI TANI.....	34
K14	MİTOKONDRİYAL HASTALIKLAR VE EPİLEPSİ.....	35
K15	LÖKODİSTROFİLER VE EPİLEPSİ.....	36
K16	ÇOCUKLUĞUN GEÇ BAŞLANGIÇLI İDİYOPATİK OKSİPİTAL EPİLEPSİSİ.....	37
K17	YENİDOĞAN EPİLEPTİK SENDROMLARI.....	39
K18	SÜT ÇOCUĞU EPİLEPTİK SENDROMLARI.....	39
K19	ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPTİK SENDROMLARI-İDİYOPATİK GRUP.....	43
K20	EPİLEPSİDE TEDAVİ İLKELERİ: NE ZAMAN TEDAVİ?.....	46
K21	TEDAVİ NE ZAMAN KESİLMELİ?.....	47
K22	CERRAHİDE ADAY HASTA SEÇİMİ.....	49
K23	EPİLEPSİ CERRAHİSİ SONRASI İZLEM VE SONLANIM.....	50
K24	TÜRKİYE'DE JENERİK ANTİ-EPİLEPTİK İLAÇ KULLANIMI.....	51

K-1

PROGRESİF MİYOKLONİK HASTALIKLAR-LAFORA HASTALIĞI

Prof. Dr. Betül Baykan

Progresif miyoklonus epilepsileri (PME) nadir hastalıklardan oluşan heterojen bir gruptur. Çocukluk ve ergenlik dönemi epilepsilerinin yaklaşık % 1'ini oluşturur. Miyokloni, epilepsi ve özellikle demans ve ataksi gibi progresif nörolojik bulgularla seyreder. Miyoklonus çok belirgindir, genellikle postür, aksiyon veya dış uyarılar (ışık, ses ve dokunma) ile tetiklenir, ekstremitelerde dışında yüz ve bulber kasları da içerebilir, bilateral senkron veya mültifokal ve asenkron olabilir. Jeneralize tonik-klonik ve diğer nöbetler, demansa yol açan mental yıkım, serebellar tutulum şeklinde nörolojik bulgular görülür.

Hastalığın başlangıç döneminde selim epilepsi sendromlarıyla sıkça karışabilir ve PME tipinin klinik verilere dayanılarak tanısını koymak güçtür. EEG'de tipik olarak temel aktivitede yavaşlama ve jeneralize epileptiform deşarjlar, ışık duyarlılığı, özellikle oksipital bölgede fokal bulgular görülür. SEP kayıtlarında kortikal dev yanıtlar görülebilir ve VEP, ERG, BAEP genellikle normaldir. Birçoğunun spesifik genetik etiyojisi vardır ve bu nedenle genetik incelemeler tanıda önem taşır.

Lafora Hastalığının başlangıç yaşı 6-19 yıl arasındadır. Genellikle JTK ve parsiyel nöbetler (görsel halüsinasyon ve skotoma) ile başlar, takiben asimmetrik miyoklonus, demans, ataksi gelişir. Başlangıçta diğer miyoklonus epilepsilerinden ayırmak güçtür. Poliglükozan intraselüler inklüzyon cisimleri (Lafora cismi), nöron, kas, kalp, karaciğerde görülür. Deri biopsisi (ter bezi kanallarını içeren) tanıda önemlidir. Prognoz kötüdür ve genellikle 2-10 yıl içinde ölümle sonlanır. EEG başlangıçta idyopatik jeneralize epilepsi (İJE) ile karışır, ancak hızla bozulur, temel aktivite yavaşlar, hızlı düzensiz jeneralize diken-çok diken dalga deşarjları ve oksipital dikenler eklenir. Işığa duyarlılık genellikle vardır. Otozomal resesif kalıtım özelliği gösterir. EPM2A geni 6q23-25 bölgesine lokalizedir ve tirozin fosfataz (Laforin proteini) genini kodlar. Bu gendeki mutasyonlar hastaların % 80'inde bulunur. Delesyon (Ortadoğu-Ekson 1 ve 2), missens, frameshift, nonsense mutasyonlar (İspanyol ailelerinde C>T missens mutasyonu-ekson 4)

gösterilmiştir. EPM2B geni 6p22.32 bölgesinde yer alır ve NHLRC1 geni-malin proteininin kodlar. İkinci bulunan gendir ve hastaların % 15'inde gösterilmiştir. Delesyon, insersiyon (frameshift'e yol açan), missense ve nonsense değişiklikler (cys-ser 2-bp del) saptanmıştır. Her iki protein de tirozin fosfataz aktivitesi ile hücreden polisakkaridleri uzaklaştırmaktadır. İkinci gen ile görece daha iyi seyreden olgular bildirilmiştir. Türk olgularda her 2 gen de mutasyona uğramış olarak bulunmuştur.

Ülkemizde bu konuya ilginin büyük olmasına karşın bugünkü koşullarda genetik öncesi klinik ve laboratuvar tanıya yönelik çalışmalar sürdürülebilmektedir. Toplumlar arası hastalık genlerindeki farklılıklar göz önüne alındığında toplumumuzda epilepsi genetiği profilini saptamak gelecekte uygulanabilir tedavi yöntemlerine de öncülük etmesi açısından da önem taşımaktadır.

K-2

DİĞER PROGRESİF MİYOKLONİK HASTALIKLAR

Doç. Dr. Nerses Bebek

Çok sayıda hastalık PME nedenidir. Bunlar içinde Unverricht-Lundborg hastalığı, MERRF, Lafora hastalığı, Seroid lipofusinozis, Sialidozis özgün ve nispeten sık görülen sendromlardır. Gaucher tip III-a, Çölyak hastalığı, "Ramsey-Hunt" Sendromu, Gangliozidozis, Hallervorden-Spatz, DRPLA (CAG trinükleotid tekrarı-Japonya) nadir görülen PME nedenlerini oluşturur. Unverricht-Lundborg hastalığı, MERRF, Lafora hastalığı, nöronal seroid lipofusinozis, tip I sialidozun gen defektleri belirlenmiş veya özgün kromozom bölgelerine haritalanmıştır.

İnsan genom projesindeki gelişmeler ve çoğu PME'nin mendel tipi veya mitokondriyal kalıtım yoluyla aktarıldığının bilinmesi PME'nin moleküler temelinin aydınlatılmasında önemli ilerlemelere neden olmuştur.

MERRF (Myoclonus Epilepsy with Ragged Red Fibers) sık görülen PME sendromlarından. Başlangıç yaşı çocukluk dönemi-yaşlılık arasında geniş bir dağılım gösterir. Miyoklonus (intansiyonel), tonik-klonik nöbet, demans, progresif ataksi ve daha nadiren miyopati, nöropati, sağırılık, optik atrofi,

kısa boy, endokrin bulgular görülür. MELAS'la kesişen özellikleri olabilir. EEG'de temel aktivitede progresif yavaşlama, jeneralize 2-5 Hz diken-dalga deşarjları, bazen fokal bulgular görülür. Fotosensitivite sık değildir, genellikle arka bölgelerde belirgindir. Bazı hastalarda uykuda deşarjlarda belirginleşme görülür. Maternal geçiş görülür. MERRF'in tRNA (Lys)'yı kodlayan mitokondriyal gendeki nokta mutasyonu sonucu oluştuğu iyi bilinmektedir. Mitokondrial DNA nedeniyle aileler arasında ve aynı aile içinde fenotipik farklılıklar (mutant mtDNA miktarı ve dağılımına bağlı) bulunabilir. Yüzde 90 oranında mitokondrial DNA'daki 8344 nükleotid çiftinde tek baz substitüsyonu t-RNA'da (Lys) (A8344G), ayrıca T8356C ve G8363A mutasyonlarına bağlıdır.

Jüvenil nöronal seroid lipofusinoz çocukluk çağıının sık rastlanan nörodejeneratif hastalıklarındandır. Psikomotor gerileme, görme kaybı, epilepsi ve lizozomlarda (nöronal sitoplazm) anormal miktarda lipopigment birikimi (seroid ve lipofuksin) vardır. 8 tipi tanımlanmıştır. İnfantil tip (Hattia-Santavuori hastalığı). 1p32 kromozomunda CLN1 geni, palmitoil-rotein tioesterazı kodlar. En sık mutasyon A364T'tür. Geç-İnfantil tip (Jansky-Bielschowsky) 2-4 yaşları arasında görülür. 11p15 bölgesinde lizozomal peptidaz genini kodlar. Fin tipi varyantı (CLN8) 13q21-q32 membran proteinini kodlar. Türk tipi varyantında CLN6 geninde intronik bas substitüsyonu gösteren (c.542+5G>T) yeni bir homozigot mutasyon saptanmıştır. Jüvenil form (Batten Hastalığı-CLN3) en sık görülen tipidir. 16p12 yerleşimli CLN3 genindeki mutasyon sorumludur. Bu gen fonksiyonu tam olarak bilinmeyen muhtemelen mitokondriyal yerleşimli, 438 aminoasidlik bir membran proteini kodlar. Delesyon (%80) veya nokta mutasyonları görülür. Erişkin formu: Kufs hastalığı, nadirdir. Körlük görülmez. 15-25 yaşları arasında, OR, OD kalıtım olabilir. Tanı anormal inklüzyonlar (transludent vaküoller) dolaşan lenfositlerin % 10-30, azürofilik granüllü nötrofiller görülür. Kesin tanı deri biyopsisi (ekrin ter bezi)-elektron mikroskopisi ile yapılır.

Sialidoz nadir görülen lizozomal depo hastalığıdır. OR geçiş gözlenir. İki tipi vardır. Tip 1'de optik fundusta "cherry-red spot", Tip 2'de iskelet displazileri görülür. İdrarda yükselmiş sialil-oligosakkaridler saptanır. Sialidoz tip 1 geni 6p21.3 kromozom bölgesine yerleşimli NEU geni-nöroaminidaz genindeki nokta mutasyonları (G1258T) görülür. Tip II 20q13 yerleşimli "protektif" protein/katepsin genidir.

Çölyak Hastalığı: Hipokrom-mikrositer anemi, ince barsak

biopsisinde Çölyak ile uyumlu bulgular, deri biopsisinde apokrin ter bezlerinde Lafora benzeri cisimler görülür.

Gaucher Hastalığı (Tip 3 nöronopatik): Hepatomegali, Kemik iliği biopsisi ile tip III Gaucher saptanır. Lökosit glukoserebrozidaz düzeyi düşüktür. 1q21 kromozomuna lokalizedir. Mültipl mutasyonlar bildirilmiştir. N188S/C.84insG mutasyonu en sık saptananıdır.

Dentatorubral-pallidolusian atrofi (DRPLA): Miyoklonus epilepsi formudur. OD kalıtlıdır. Fenotipik heterojenite görülür. 12p13 bölgesinde CAG tekrarı vardır. Genetik antisipasyon gösterir. Japonya dışında çok nadirdir.

Miyoklonus-renal yetmezlik sendromu, çocukluk çağı Huntington hastalığı (4p16.3, CAG tekrarı uzun), nöroaksonal distrofi, jüvenil GM2 gangliosidoz, Hallervorden-Spatz hastalığı gibi nadir nedenler de bilinmektedir

Sonuç olarak PME'ye neden olan hastalıklar toplamlar, aileler ve bireyler arasında klinik ve genetik heterojenite göstermektedir. Bu farklı PME gen defektlerinin değişken PME fenotiplerine nasıl yol açtığı halen bilinmemektedir. Hayvan modellerinin gelişimi PME'de rol alan temel mekanizmalar hakkındaki bilgimizi arttırmak için gereklidir. Ayrıca farklı toplumlarda hastalığa yol açan farklı mutasyonların saptanması moleküler genetik tanının ve genetik danışmanlığın daha etkin yapılabilmesini sağlayacaktır. Ayrıca mutasyonların anlaşılması PME'de hastalığın fizyopatolojisinin anlaşılması, buna dayalı olarak yeni ve etkili tedavi olanaklarının gelişimi açısından önem taşımaktadır.

K-3

SİKLİK ALTERNAN PATTERN VE EPİLEPSİ İLİŞKİSİ

Prof. Dr. Derya Karadeniz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı - Uyku Bozukluklar Merkezi

Siklik alternan pattern (SAP; Siklik alternan patern), uykuda "arousal" kavramı içinde değerlendirilen bir EEG ritmidir. SAP aslında fizyolojik bir periyodik EEG ritmidir ve orta yaşta uykunun ortalama % 25-45'inde ortaya çıkar.

Bu ritim, uykunun NREM dönemlerinde ortaya çıkan, 20-40 saniye intervallerle tekrarlayan, A ve B fazlarından oluşan ve korteksin aktivasyon ve deaktivasyonunu gösteren bir ritmdir. A fazı kendi içinde 3 döneme ayrılır ve bu dönemde kortikal, davranışsal ve otonom değişiklikler ortaya çıkar. A1 fazında frontal bölgelerde belirgin 0,5-2,5 Hz frekansında EEG aktivitesi, A2 fazında frontalden oksipitale yayılan yavaş ve hızlı EEG aktivitesi, A3 fazında ise parietal bölgeden oksipital bölgeye yayılan hızlı EEG aktivitesi sözkonusudur. Uykuda motor ve otonom aktivasyon en fazla A3 fazında olmak üzere A2 ve A1 fazlarında ortaya çıkar. B fazı ise temel EEG aktivitesine dönüşün meydana geldiği dönemdir. SAP çevresel şartlar, fizik aktivite, ilaçlar, yaşlanma gibi birçok faktörden etkilenir ve bu durumlarda oranı artar. Uyku içinde oranının artması uykunun stabilitesinin bozulmasını yansıtır. Bununla birlikte uykuya ait birçok patolojinin, CAP'ın A fazında ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu konuşmada SAP ve epileptik nöbet ve epileptik EEG aktivite ilişkisi sunulacaktır.

K-4

EPİLEPSİ VE ANTİEPİLEPTİKLERİN UYKUYA ETKİSİ

Nalan Kayrak

Epilepsiyle uykunun ilişkisi karmaşık ve çift taraflıdır. Epilepsi, uykunun doğal yapısı ve organizasyonunda değişikliklere yol açar. Antiepileptik ilaçların da uyku üzerine etkileri vardır.

Epilepsinin uyku üzerine olumsuz etkileri vardır. Epilepsili hastalarda uykuya dalma güçlüğü olur, uyku latansı uzamıştır, REM oranı azalır, uyku etkinliği azalır. Uyku fazlarının stabilitesi azalmıştır, uyku içciklerinin yoğunluğu azalır, uyku skorlanırken tanımlanamayan epokların sayısının fazla olduğu görülür, bununla ilişkili olarak CAP (cyclic alternant pattern) oranı artmıştır. Uykunun yüzeyel evreleri olan NREM I ve NREM II oranında artış, derin fazlar olan NREM III ve IV oranında azalma görülür.

Antiepileptik ilaçların (AEİ) çoğu uykuyu normale döndürür ve uyanıklık reaksiyonlarını azaltır. AEİ kullanımının akut döneminde REM ve NREM III-IV azalabilir, NREM II artabilir. Kronik kullanımda ise REM latansı kısılır, uyku

içciklerinin yoğunluğunda artış olur.

AEİ'lerin uyku üzerine olumlu etkileri nöbetlerin kontrolü ve EEG'deki deşarjların düzelmesiyle ilgilidir.

K-5

UYKU BOZUKLUKLARI VE TEDAVİLERİNİN EPİLEPSİYE ETKİLERİ

Prof. Dr. Oğuz Erdinç

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD

Uyku bozukluklarından önce uykunun epileptik nöbetler üzerine etkilerinden kısaca söz etmek gerekir. Genel olarak uyku evrelerinden özellikle N1 ve N2, nöbetlerin ve interiktal epileptiform deşarjların (IID daha kolay ortaya çıkabildiği evreler olarak bilinirken, R evresinin sekonder jeneralizasyon için zor bir evre olduğu söylenebilir. Bu durum bazı epileptik sendromlar için değişkenlikler gösterebilir.

Sirkadian ritmin de nöbetlere katkısı olabilir. Örneğin primer jeneralize epilepsilerden JME, absans nöbetleri, uyanma ile ilişkili epileptik nöbetler, lokalize ilişkili epileptik sendromlardan BECT, benin çocukluk çağı oksipital nöbetler, TLE, FLE uyku uyanıklık döngüsü ile yakından ilişkiliyken, yaygın semptomatik epilepsiler (West sendromu, LGS, PME'ler vs) ilişkili değildir.

Uyku deprivasyonunun mekanizması tam olarak açıklanamasa da nöbet veya IID'ları ortaya çıkardığı bir gerçektir. IID'lar postdeprivasyon uykusunda % 30-50, postdeprivasyon uyanıklılığında % 15-30 sıklığında artabilmektedir.

Uyku bozuklukları içinde en sık rastlanan obstrüktif uyku apne sendromunun (OSAS) birlikte bulunduğu epileptik nöbetlerin (uyku yapısını bozarak, uyku deprivasyonu yaratarak, hipoksemi veya serebral kan akımında azalmalara neden olarak) artışına yol açabilir. Bu birliktelik yaşlı hasta grubu için özellikle önemlidir. OSAS tedavisinin de aynı mekanizmalarla nöbetleri azalttığı söylenebilir. CPAP bu yöntemler içinde en etkili olanıdır.

İnsomni tedavisinde uygun görülen bazı antidepresanların

nöbetleri kolaylaştırdığı bilinmektedir.

Hipersomni tedavisinde kullanılan modafinilin farelerde verilen dozuna bağlı olarak alfa-1 ve H-1 reseptörlerini etkileyerek antiepileptik etki yaratabileceği bildirilmiştir. Ayrıca uzun zamandır modafinilin okside türevi olan "sulfon"un da antiepileptik etkisinden söz edilmektedir.

Melatonin de antikonvülsif etkileriyle bilinmektedir. Bu etkileri nitrik oksit / L-arjinin yolu üzerinden oluşabilmektedir.

Epileptik nöbetler parasomnilere eşlik edebilir, ayırıcı tanıda karışıklıklar yaratabilir. Birlikte bulunan parasomnilerin tedavileri nöbetleri de azaltabilir.

K-6

EPİLEPSİ VE DEPRESYON

Mine Özmen, Özlem Tecer

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi psikiyatri AD, Konsültasyon-Liyazon Psikiyatrisi BD

Giriş

Epilepsi ve depresyon arasındaki ilişkiye ilk kez M.Ö. 5. yy'da Hipokrat değinmiş, daha sonra sırasıyla Galen, Kraepelin, Morel, Reynolds epilepsi tanısı konmuş hastalardaki duygudurum semptomlarını tanımlamaya çalışmışlardır.¹ Bu hastaların yaklaşık %40'ında orta şiddette depresyon saptandığı, MMPI'daki depresyon puanlarının sıklıkla kontrollere göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir.^{2,3} Özellikle temporal lob epilepsisi tanısı konmuş hastalarda görülen duygudurum semptomlarının ani başladığı ve sadece birkaç gün devam ettiği, depresif duygudurum, zaman zaman irritabiliteye bağlı sözel agresyon patlamaları ve bunu izleyen utanç hissini ön planda olduğu bildirilmiş ve bu tabloyu tanımlamak üzere "interiktal disforik bozukluk" terimi önerilmiştir.⁴

Depresif bozukluklar, dünya çapında süregelen tıbbi problemler listesinde 4. sırada yer almaktadır. Kadınların %26'sının, erkeklerin %12'sinin yaşamları boyunca bir depresif bozukluk yaşayacağı tahmin edilmektedir. Kadınlarda depresyonun nokta prevalansı %2-9, erkeklerde %1-3'tür.⁵ Depresyon

sıklığı, en sık rastlanan nörolojik bozukluklardan biri olan epilepsi ile karşılaştırıldığında 4-9 kez daha fazladır. Tedavi edilebilen bir bozukluk olan depresyon, epilepsi tanısı almış hastanın yaşam kalitesini belirgin olarak düşürür, intihar riskini arttırır. Epilepsi ile birlikte depresyon tanısı almış hastalarda, nöbet sıklığının daha fazla, tedaviye uyumun daha zayıf, ilaç kullanımının daha fazla, işsizliğin daha fazla, gelir düzeyinin daha düşük ve yaşam kalitesinin daha kötü olduğu bildirilmiştir. Tedaviye dirençli epilepside yaşam kalitesi nöbet sıklığından çok depresyon derecesiyle ilişkili bulunmuştur.⁵ Bu nedenle epilepsiye eşlik eden depresyonun tanınması ve uygun girişimlerle tedavi edilmesi çok önemlidir.

Epidemiyoloji

Yöntemle ilgili nedenlerden (farklı hasta kaynakları, epilepsinin şiddeti vb) dolayı, epilepsi tanısı almış hastalarda bildirilen depresyon prevalanslarında farklılıklar vardır. Bu hastalarda duygudurum bozuklukları sıklığının, genel popülasyondaki ve eşit derecede yetiyitimi ortaya çıkan nörolojik veya diğer tıbbi hastalıkları olan hastalardaki sıklıkla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu ileri sürülmüşse de bu konuda görüş birliği sağlanamamıştır.¹ Çalışmalarda, major depresif bozuklukların epilepsi tanısı almış hastalarda yaşam boyu sıklığının %8-48 arasında değiştiği, oysa genel popülasyonda major depresif bozuklukların %4.9-17 arasında görüldüğü bildirilmektedir.⁶ Eşikaltı depresif semptomlar da dikkate alındığında bu oran %60'lara çıkmaktadır.⁷ Kliniğimizde medikal tedaviye dirençli hipokampal skleroz ile birlikte giden mezial temporal lob epilepsisi tanısı almış olan ve opere edilmesi planlanan 86 hastada yapılan bir çalışmada hastaların %67'si Beck Depresyon Ölçeği'nden 17 ve üzeri, %76'sı 11 ve üzeri puan almıştır.⁸ Bu hastalarda saptanan depresyonun nöbet sıklığı, işsizlik, ilaç yan etkileri, kronik sağlık sorunları ve artmış nöbet aktivitesi ile ilişkili olduğunu bildirilmektedir.⁹ Ayrıca nöbet tipi (TLE ve parsiyel nöbetler), temporal lob odağının lateralitesi (sol taraf) gibi epilepsi değişkenleri depresyon ile ilişkilendirilmiştir. Depresyonun, primer jeneralize epilepsi tanısı almış olanlara göre TLE ve parsiyel epilepsi tanısı almış hastalarda ya da psikişik aurası olan hastalarda daha sık görüldüğü ileri sürülmekle beraber tersini bildiren araştırmacılar da mevcuttur.¹⁰ TLE, ekstra-temporal fokal epilepsi ya da multifokal başlangıçlı / jeneralize epilepsisi olan hastalar değerlendirildiğinde farklı odaklar arasında psikiyatrik morbidite açısından anlamlı farklılık bulunmadığı bildirilmiştir. Depresif semptomların şiddeti ile nöbet sıklığı arasında iki yönlü bir etkileşim olduğu bildirilmiştir.¹¹

Bazı araştırmacılar epilepsi tanısından önce de bu hastalarda depresyonun daha sık gözleendiğini ileri sürmektedir.¹² Epileptik çocuk ve ergenlerle yapılan çalışmalarda en sık rastlanılan psikiyatrik bozukluğun depresyon (hastaların %36.4'ünde) olduğu, bu hastalara kontrollere oranla 4 kat daha fazla depresyon tanısı konulduğu, depresif bozukluğa başlangıcından sonra 4 yıl tanı konulmadığı ve tedavi başlanılmadığı da bildirilmiştir.¹³

Paradoks olarak depresyon, cerrahi girişim sonrası ya da etkili bir antiepileptik ilacın kullanılmasının ardından epilepsinin remisyona girmesini takiben ortaya çıkabilir. Bu fenomen ilk defa Landolt tarafından zorla normalleştirme "forced normalization" olarak tanımlanmıştır. Başarılı olsun ya da olmasın, epilepsi cerrahisinden sonraki ilk birkaç ay, psikiyatrik bozukluklar için artmış bir risk dönemi olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle, ameliyatı planlanan hastaların epilepsi cerrahisi ekibi içerisinde yer alan bir psikiyatrist tarafından değerlendirilmesi ve takibi önemlidir.

Epilepsi tanısı almış hastalarda intihar riski yüksektir, bu nedenle intihar fikir ya da girişimlerinin sorgulanması hayat kurtarıcı olabilir. Değişik çalışmalarda epilepsi tanısı almış hastalarda intihar girişimi ve ölüm oranının genel popülasyona göre 4-25 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. Temporal lob epilepsisi (TLE), jeneralize nöbetler, 3. basamak bir tedavi merkezinde epilepsi tedavisi öyküsü ve psikiyatrik hospitalizasyon öyküsü, psikiyatrik bozukluklar (psikotik epizodlar, disforik epizodlar, kişilik bozuklukları, genç ve erkek olmak, nöbet bozukluğunun uzun sürmesi ve yetersiz tedavi, kişisel, sosyal ya da mesleki zorluklar ve elaltında büyük miktarlarda antiepileptik ilaçların bulunması epilepside intihar açısından risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Özellikle epilepsiye sıklıkla eşlik eden depresyon intihar riskini en çok arttıran ruhsal hastalıklardan biridir.^{14,15} Taylor ve Marsh, temporal lobektomi yapılan 193 hastadan 9'unun intihar nedeniyle öldüğünü ve bunlardan 5'inin ameliyat sonrasında nöbetlerinin durmuş olduğunu; Blumer, takip ettikleri 10739 hastadan 5'inin intihar nedeniyle öldüğünü; bu hastaların hepsinde de erken başlangıçlı ve uzun süredir devam eden kompleks parsiyel nöbetler olduğunu ve intiharın tam nöbet kontrolü sağlandıktan kısa bir süre sonra (ortalama 13 ay) gerçekleştiğini bildirmiştir.¹⁴ Epileptiklerdeki intihar girişimlerinin %80-90'ı aşırı dozda antiepileptik olarak gerçekleştirilmektedir. Fenobarbital kullanan hastalarda, karbamazepin kullananlara oranla intihar fikirlerine daha sık rastlanıldığı bildirilmiştir.¹⁶

Son yıllarda epilepsi ile depresyon, intihar davranışı ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu arasında karşılıklı bir etkileşim olabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu hastalarda epilepsi tanısı konulmadan önce kontrollere oranla 4-7 kat daha sık depresyon saptandığı, Major Depresyon ve intihar girişimi öyküsünün provoke edilmemiş nöbet ve epilepsi riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle depresyon, intihar girişimi ve epilepsinin ortak bir patogenetik mekanizmayı paylaşıyor olabileceği ileri sürülmüştür.¹⁷ Primer Major Depresyonu olan hastalarda MR ile yapılan volümetrik çalışmalarda temporal ve frontal loblarda yapısal anormallikler saptanmıştır (orbitofrontal ve prefrontal korteks, singulat girus, hipokampal formasyon, amigdala ve entorinal korteks hacminde küçülme). İntihar davranışı ile anormal serotonin aktivitesi arasında da ilişki bildirilmiştir. Kanner, bu verilerin ışığında, frontal lob ve temporal lob epilepsisi olan hastalarda komorbid depresif bozuklukların ve intihar davranışının daha muhtemel olmasının şaşırtıcı olmadığını belirtmiş ve bir depresif bozukluğu zamanında tedavi etmenin provoke edilmemiş bir epileptik nöbet ya da epileptik nöbet bozukluğunun gelişme riskini azaltıp azaltmayacağı sorusunu gündeme getirmiştir.¹⁷ Hesdorffer ve ark., epilepsi tanısı konulanlarda intihar girişiminin kontrollere göre 5.1 kat daha fazla olduğunu; depresyon ve intihar girişimi öyküsünün epilepsi riskini arttırdığını bildirmişlerdir.¹⁵

Klinik görünüm ve tanı

Epilepsi tanısı almış hastalardaki depresyon, peri-iktal (pre-iktal, postiktal), interiktal ve iktal olarak sınıflandırılmaktadır.

Peri-iktal depresif bozukluklar epileptik nöbetlerin saatler ya da günler öncesinde ya da sonrasında başlayan depresif semptomları kapsar. Epilepsi tanısı almış kişilerin %10-20 kadarında depresif duygudurum, sinirlilik, bazen anksiyete ya da gerginlik ve başağrıları ile giden bir peri-iktal dönem görülür. Bu semptomlar birkaç dakikadan birkaç güne kadar sürebilir. Nöbet öncesi (pre-iktal) depresyon, nöbetten saatler önce ortaya çıkabilir ve kısa etkili bir benzodiazepinle nöbet engellenebilir. Nöbet sonrası (postiktal) duygudurum semptomlarına literatürde pek rastlanılmamaktadır. Postiktal disforide depresif duygudurum yanısıra anergi, iritabilite, anksiyete ya da başağrısı gibi semptomlar görülür ve ortalama 24 saat sürer. Kanner, hastaların %45'inin, nöbetlerinin yarısından çoğunda, sonraki 72 saat içinde depresif semptomlar ve anksiyete bildirdiğini belirtmiştir.¹⁸

İnteriktal depresif bozukluklar hasta nöbet geçirmediği sırada gözlenen depresif semptomları içerir ve epilepsi tanısı almış hastalarda en sık rastlanan psikiyatrik bozukluklardır.¹ Bu tablo, epilepsi tanısı almamış kişilerdeki depresyonla karşılaştırıldığında, anhedoni, iştah azalması, enerji azlığı, uyku bozukluğu gibi her iki grupta da gözlenen semptomlara ek olarak, ajitasyon, psikotik özellikler ya da kendine dürtüsel zarar verme ile sıklıkla ilişkilidir.

İktal depresif bozukluklar, depresif semptomlarla şekillenen epileptik nöbetleri ifade eder. İktal depresyon, iktal korku ya da anksiyeteye göre çok daha nadir görülmekle birlikte şiddetli seyredebilir. Depresif duygudurum sıklıkla epileptik atağın bir parçasıdır; atak sırasında en sık karşılaşılan iki emosyonun sırasıyla korku ve depresyon olduğu bildirilmiştir.^{1,19}

Ruhsal hastalıklara tanı koyarken kullandığımız sınıflamaya göre (DSM-IV; Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders)²¹ belirlenmiş Major Depresif Epizod tanı ölçütleri şöyledir:

A. 2 haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bozulma ile birlikte aşağıdaki semptomlardan beşinin ya da daha fazlasının bulunmuş olması; semptomlardan en az birinin ya¹ depresif duygudurum ya da² ilgi kaybı ya da artık zevk alamama olması gerekir:

1. Hastanın kendisinin (ör. kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının (ör. ağlamaklı bir görünümü vardır) bildirdiği, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum (çocuklarda ve ergenlerde irritabil duygudurum bulunabilir).
2. Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (hastanın kendisi ya da yakınları bildirebilir)
3. Diyet yapmaksızın önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (ör. Bir ayda vücut ağırlığının %5'inden fazlası) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması (çocuklarda beklenen kilo alımının olmaması)
4. Hemen her gün uykusuzluk ya da çok uyuma
5. Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun (başkalarının da gözleniyor olması gerekir)

6. Hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması. Hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (sanrısız olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil)

7. Hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da başkaları bunu gözlemiştir)

8. Yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma olarak değil), özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması.

Bu semptomlar herhangi bir madde kullanımı ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir. Klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

Ancak epilepsi tanısı almış hastalarda görülen depresif bozukluklar bu sınıflamada tanımlanmış klinik görünümle örtüşmeyebilir ve klasik tanı ölçütlerine sıkı sıkıya bağlı kalmak hastaların tedavisiz kalmalarına yol açabilir. Epilepsi tanısı konmuş hastaların 2/3'ünden fazlasında depresyon tanısının atlandığı bildirilmektedir. Bunun nedenleri arasında doktorlar ve hastaların duygudurum semptomlarını kronik hastalığa yönelik doğal bir tepki olarak değerlendirmeleri, doktorların genellikle hastalarını ya yetersiz bilgilendirme ya da zaman kısıtlılığı gibi nedenlerden sorgulayamamaları, bazı hastaların daha fazla damgalanma korkusu nedeniyle psikiyatrik semptomlarını azımsama eğiliminde olmaları sayılabilir. Bu hastalarda depresyon; unipolar, bipolar, ya da distimik bozukluklar gibi diğer klinik tablolarla ortaya çıkabileceği gibi daha karakteristik olarak uzun süre tanı almadan seyretmiş atipik bir depresyon olarak da ortaya çıkabilir.¹ Klinikte karşılaşılan semptomlar, interiktal disforik bozukluk, prodromal disforik bozukluk, iktal depresyon, postiktal disforik bozukluk gibi adlarla tanımlanmaya çalışılan epilepsiye özgü psikiyatrik tabloları oluştururlar. Ayrıca tekrarlayan nöbetler nedeniyle nöbet fobisi gibi özgül fobiler ya da sosyal fobi gibi depresyonla sıklıkla birlikte görülen anksiyete bozuklukları da depresyona eşlik edebilir. Prodromal disforik bozukluklar kısa süreli olma eğilimindedir ve birkaç saat önce ortaya çıkarak gelecek nöbeti haber verirler, ama bir nöbetten günler önce de fark edilebilirler. Bu atipik görünümler de tanı

konmasını ve dolayısı ile tedavi sürecini güçleştirir.

Blumer, dirençli epilepsi, özellikle TLE tanısı almış hastalarda ortaya çıkan duygudurum semptomlarını tanımlamak için "interiktal disforik bozukluk" terimini kullanmış, bu hastalarda semptomların aralıklı, nöbetler halinde geliştiğinden ve kısa sürdüğünden bahsetmiş ve depresif duygudurum, anergi, ağrı, insomni, korku, anksiyete, paroksizmal iritabilite, öforik duygudurum semptomlarından en az üç tanesinin varlığı halinde tanı konarak tedavi edilmesini önermiştir.⁴ Blumer'in yaklaşımı pratik açıdan kullanışlı gözükmektedir. Disforik hecmelerin önde gelen belirtileri, depresif duygudurum, sinirlilik, anksiyete, baş ağrıları ve uykusuzluktur. Bu hecmeler tetikleyen bir etken olmaksızın ortaya çıkar, ani başlar ve kısa sürer. Nöbetin öncesinde, sonrasında ya da sıklıkla nöbetten bağımsız fenomenler olarak gözlemlenirler. Genellikle 1-2 gün, bazen birkaç saat sürer.

Kanner ve ark. depresif semptomları olan 97 epileptik hastanın sadece 28'inin Major Depresif Bozukluk kriterlerini karşıladığını; 33'ünde önde gelen semptomun anhedoni olduğunu, 36'sında artmış iritabilite ve düşük frustrasyon toleransı olduğunu bildirmişleridir. Semptomların zaman içinde kaybolup yeniden ortaya çıkabildiğini, ama genel olarak yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiğini bildirmişlerdir. Bu durumu "Epilepsinin distimi-benzeri bozukluğu-dysthymic-like disorder of epilepsy" olarak tanımlamışlardır.²²

Etyoloji

Epilepsi tanısı konulmuş hastalardaki depresyonun etyolojisi karmaşıktır. Bulgular depresyon ve epilepsi arasındaki iki yönlü bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Genetik yatkınlık, epilepsiye ve yaşam olaylarına tepki, antiepileptik ilaçların etkileri, özellikle temporal lob ve kompleks parsiyel epilepsi olmak üzere epilepsinin kendisi oluş nedenleri arasında sayılmaktadır. Yukarıda da vurgulandığı gibi, artmış nöbet sıklığının da depresyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Temporal lob veya parsiyel kompleks nöbet (frontal lob kaynaklı olmayan), vejetatif auların varlığı, psikiyatrik hastalık, özellikle aile öyküsünde depresyon, epilepsi tanısı alan hastalarda depresyon gelişimi açısından risk faktörü olarak bildirilmiştir. Bunların yanısıra depresyon epileptik hastanın tedaviye uyumunu bozarak ya da uykusuzluğa neden olarak da nöbet eşliğini düşürebilir.²³ Ayrıca beyin disfonksiyonu, sosyal izolasyon ve çalışma ile ilgili zorlukların da katkıda

bulunabileceği ileri sürülmüştür. Birden ortaya çıkan epileptik nöbetler nedeniyle yaşanan kontrol kaybı hissi, yetersiz sosyal destek ve nöbetler nedeniyle yaşam tarzında değişiklikler yapmanın gerekmesi (araba kullanamama, iş değiştirme, vb.) bu hastalarda depresyon gelişimini kolaylaştıran psikososyal faktörler olarak sıralanmaktadır. Nöbetlerin hayatlarının kontrolünü ele geçirmesine izin veren hastaların, nöbetlerine karşın hayatlarının seyrini değiştirmeyen hastalara göre depresyona daha yatkın olabileceği ileri sürülmüştür.²⁵

Mendez ve ark., epilepsi tanısı konan hastalarla, başka kronik medikal hastalıklardan dolayı benzer bir derecede yetiyitimi saptanan hastaları karşılaştırmışlar ve epilepsi tanısı alanların %55'inde, diğerlerinin ise sadece %30'unda depresyon saptandığını bildirmişler, depresyonun spesifik bir epileptik psikosendrom ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır.²⁶

Epileptik odağın lateralizasyonu ile depresyon arasındaki ilişki konusunda görüş birliğine henüz varılamamıştır.¹

Epilepsi ve duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkiyi açıklayabilmek amacıyla çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Temporal lob epilepsisinde hipokampus ve amigdala, idiyopatik jeneralize epilepsilerde subkortikal çekirdekler gibi, epilepside sıklıkla rol alan beyin bölgelerinin depresyon modelleri açısından da önemli yapılar olduğu; hem depresyon hem de bazı epilepsi türlerinin beyindeki azalmış noradrenerjik ve serotonerjik ileti ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Limbik yapılar ile, ön beyne biyojenik amin ve opioid projeksiyonları olan beyin sapı çekirdekleri arasındaki karşılıklı bağlantılar, depresyon ve diğer duygudurum bozukluklarının ortaya çıkmasında rol oynayabilir. Özellikle, nöbet sırasında endojen opioidlerin yükseldiği bilinmektedir.²⁷ İnsanlarda, epileptik odak saptanan temporal lobda mu-opiat-reseptör bağlanması artar. Opioid peptidlerin endojen öforojenler olarak etki ettikleri hipotezi EKT' nin depresyon için neden etkili bir tedavi olduğunu açıklayabilir. Sık nöbet geçiren hastaların dolaşımında yüksek düzeye erişen opioid peptidlere bir bağımlılık geliştirdikleri ve nöbetler tekrarlamadığı zaman bir çeşit yoksunluk sendromuna girdikleri ileri sürülmektedir. Başarılı bir operasyonun ardından birden bire nöbetleri ortadan kalkan hastalarda sıklıkla birkaç ay süren geçici depresyon gözleendiği bilinmektedir. Depresyonun nöbet tipi ile ilişkisi de araştırılmış ve kompleks parsiyel nöbet geçiren hastalarda, jeneralize nöbet geçirenlerle karşılaştırıldığında depresyonun daha sık saptandığı bildirilmiştir. Bu bulgu

depresyonun etyopatogenezinde ileri sürülen, stres sonrasında, artmış kortizol salınımına bağlı olarak gelişen hipokampus hasarı varsayımı ile örtüşmektedir. Kompleks parsiyel nöbetler de, işlev bozukluğunun depresyonla güçlü şekilde bağlantılı olduğu gösterilmiş olan limbik yapılardan kaynaklanır.²⁷

Nöropsikolojik testlerde frontal lob disfonksiyonunu düşündüren bulgular da epilepsi tanısı almış hastalarda depresyonun oluşumunda önemli bir bileşen olarak gündeme getirilmiştir.¹⁷ Bu varsayım, TLE' li hastaların inferior frontal alanlarında bilateral olarak azalmış olan glukoz metabolizmasını gösteren SPECT çalışmalarıyla da desteklenmektedir. Prefrontal korteks aktivitesinde azalma hem primer bir duygudurum bozukluğu olan hastalarda, hem de depresyon saptanan epileptik hastalarda sık rastlanan bir bulgudur. Bu nedenle bunun, epilepsiye özgü olmaktan ziyade genel olarak depresyonun bir özelliği olabileceği de ileri sürülmüştür. Azalmış prefrontal metabolizmanın, kompleks parsiyel nöbetleri olan hastalardaki depresyonun bir sonucu mu olduğu, yoksa kompleks parsiyel nöbetlerin ikincil olarak prefrontal korteksin aktivitesini etkileyerek depresyonu ortaya çıkardığı mı açık değildir. Bununla birlikte, mezial temporal yapılarla prefrontal korteks arasındaki güçlü bağlantıların varlığı düşünülürse ikinci hipotez anatomik ve fonksiyonel olarak makul görünmektedir. Duygudurum semptomları, anterior singulat ve medial orbito-frontal kortekslerden ventral striatuma (nukleus akkumbens ve olfaktor tüberkül), ventral palliduma, talamusun medial dorsal çekirdeğine ve tekrar anterior singulat ve medial orbito-frontal korteksler giden bir devredeki işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Aynı devrenin bileşenlerindeki anormallikler, kompleks parsiyel nöbetler ve temporal lob epilepsisinde de tanımlanmıştır. Epilepsi ve depresyonda monoaminerjik transmisyonadaki disfonksiyon üzerinde durulmuştur. Engel ve ark., kompleks parsiyel nöbetlerin, duygudurum semptomlarının ortaya çıkmasında rol alan yapılarla örtüşen limbik alanlardaki işlevsel değişiklikleri tetikleyebileceğini ileri sürmüştür.²⁷

PET çalışmaları, temporal lob epilepsisi olan hastaların temporal loblarında, özellikle nöbetin başladığı ve yayıldığı alanlarda belirgin olarak daha fazla olmak üzere, 5-HT1A reseptörlerinin bağlanması bir azalma göstermiştir. Bu azalma, nöbet odağıyla aynı hemisferdeki hipokampus, amigdala ve lateral temporal neokortekste, anterior singulat, insula ve orta beyin raphe'de ve kontrateral hipokampusta ortaya çıkar.

Ayrıca, juvenil myoklonik epilepsisi olan 11 hastanın dorsolateral prefrontal kortekslerinde, raphe çekirdeklerinde ve hipokampuslarında 5-HT1A bağlanma potansiyelinde azalma gösterilmiştir. Major depresif bozukluğu olan hastaların da benzer şekilde, frontal, temporal ve limbik kortekslerinde 5-HT1A reseptörlerinin işlevinde ya da yoğunluğunda değişiklikler olduğu farmakolojik ve postmortem çalışmalarda ve PET çalışmalarında gösterilmiştir.¹⁷

Mendhekar ve ark., kompleks parsiyel nöbetlerin ardından Cotard hezeyanlarının eşlik ettiği tekrarlayıcı depresyon atakları yaşayan, antidepresanlar ve lityum ile klinik tablonun daha da bozulduğu ve karbamazepinden yararlanan 7 yaşında bir erkek çocuk bildirmiştir. Bu olgu, post-iktal depresyonun psikolojik ya da sosyal bir reaksiyondan ziyade biyolojik bir süreç olduğu hipotezini desteklemektedir.²⁸

Bazı antiepileptik ilaçların depresyona neden olabileceği bilinmektedir. Depresyonla en sık ilişkili bulunmuş olan antiepileptikler: vigabatrin, tiagabin, fenobarbital ve topiramattır. Lamotrijinin genellikle olumlu psikotropik özelliklere sahip olduğu, duygudurumuna ve bilişsel işlevlere olumlu etki ettiği bildirilmiştir. Lamotrijin ile ciddi psikiyatrik komplikasyonlar nadirdir. Psikoz ya da depresyon çok az sayıda vakada bildirilmiştir. Karbamazepin ya da valproik asit gibi antiepileptiklerin kesilmesi ile de depresyon, mani ve panik atakları bildirilmiştir. Bazı antiepileptik ilaçlar, özellikle fenobarbital ve fenitoin, folat eksikliğine neden olmaları nedeniyle depresyona eğilim yaratabilirler.^{1,29} Depresyonu olan epileptik hastaların tanısız değerlendirilmesi sırasında depresif bozukluğun antiepileptik ilaçlardan ya da altta yatan bir duygudurum bozukluğunu maskeleyen, duygudurum düzenleyici etkileri olan bir antiepileptik ilacın kesilmesinden kaynaklanıp kaynaklanmadığına dikkat edilmelidir. Bazı antiepileptik ilaçların psikotropik özellikleri vardır ve bipolar bozuklukta en sık kullanılan duygudurum düzenleyicilerden olan valproat, karbamazepin, lamotrijin, gabapentin ve topiramet gibi antiepileptiklerin epilepsi tanısı almış hastalardaki depresyonun tedavisinde de etkili oldukları bildirilmiştir.²⁹

Tedavi

Epilepsi tanısı almış bir hastada depresyon tanısı koyarken öncelikle sublinik nöbet aktivitesi, antiepileptik ilaç toksisitesi, yan etkiler, ilaç etkileşimleri, metabolik ve endokrin bozukluklar dışlanmalıdır. Hastanın antiepileptik tedavisi,

depresyonun antiepileptik ilaçtan hemen sonra başlayıp başlamadığı değerlendirilmeli, gerekirse başka bir antiepileptiğe geçilmelidir. Nöbetlerin iyileşmesi ile genellikle psikososyal işlevselliğin artması nedeniyle epilepsi ile ilişkili depresyonun tedavisinde önceliğin nöbet kontrolünü sağlamaya verilmesinin gerektiği bildirilmektedir. Nöbet kontrolünün iyileştirilmesi iktal depresyonun tedavisinde yardımcı olabilir.

Devinsky ve ark., epilepsi tedavisi için rezeksiyon yapılan hastalarda depresyon ve anksiyetenin azalıp azalmadığını araştırmak için bir çalışma yapmışlardır. Hastaların %22.1'inde orta-şiddetli depresyon düzeyleri ve %24.7'sinde aynı düzeylerde anksiyete tespit etmişlerdir. Operasyondan 24 ay sonra nöbetleri devam eden hastaların %17.6'sında orta-şiddetli depresyon, %14.7'sinde aynı düzeylerde anksiyete tespit edilmiştir. Nöbetleri ortadan kalkan hastaların %8.2'sinde orta-şiddetli depresyon ve anksiyete düzeyleri tespit edilmiştir. Dirençli epilepsisi olup opere edilen hastalarda, özellikle nöbetleri ortadan kalkanlarda, depresyon ve anksiyetede belirgin azalma olduğunu bildirmişlerdir. Nöbet odağı ya da operasyonun lateralizasyonunun ya da lokalizasyonunun operasyon öncesinde ya da sonrasında afektif semptomlarla ilişkili olmadığını belirtmişlerdir. Ancak epilepsi ile ilişkili duygudurum bozukluklarında, daha iyi nöbet kontrolü ile birlikte davranış sorunlarının ortaya çıktığı da bildirilmiştir. Devinsky ve ark., operasyon sonrasında daha önce ötimik olan hastaların %7.9'unda depresif semptomların başladığını ve daha önce anksiyetesi olmayan hastaların %9'unda anksiyete semptomlarının ortaya çıktığını bildirmişlerdir.³⁰

Epilepsi tanısı almış hastalardaki depresyonun tedavisinde antidepressanlar ve psikoterapi uygulanır. Tavsiye edilen tedaviler Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSRI) ve bilişsel terapilerdir.³¹

Trisiklik antidepressanlar (TCA), özellikle yüksek dozlarda, artmış nöbet riski ile ilişkili bulunmuştur ancak düşük dozda risk muhtemelen minimaldir. Epilepsi tanısı almış kişilerdeki depresyonun tedavisinde ilk seçenek olarak SSRI'lar kullanılmaktadır. Nöbetleri tetiklememek için tedaviye düşük dozla başlanması ve dozun yavaş artırılması; ama yeterli dozlara çıkılmasından çekinilmemesi önerilmektedir. Sadece semptomların azaltılması değil, remisyon hedeflenmeli ve ilacın dozu yanıt alınana dek yükseltilmelidir. SSRI'ların nöbete neden olma riski genel olarak düşüktür, yüksek dozlarda genellikle iyi tolere edilirler ve yan etki profilleri iyidir.

Sitalopram ve essitalopram, ilaç etkileşimlerine neden olmadıkları için depresyon ile birlikte fiziksel hastalıkları olanlarda özellikle tercih edilen SSRI'lardır. Depresyonu olan, epilepsi tanısı almış 97 hastanın %54'ünde sertralin ile psikiyatrik semptomlarda tam remisyon olduğu, sadece bir hastada nöbetlerin sıklığına bildirilmiştir.²² Tedavi edilmemiş depresyonun morbiditesi ve mortalitesi düşünüldüğünde bu risk düşüktür. Birden çok sayıda reseptör üzerinden etkisini gösteren antidepressanlar da (mirtazapin, venlafaksin) uygun ilaç seçenekleri olabilir. Venlafaksin nöbetleri kötüleştirmediği, depresyon tedavisinde etkili olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir.^{1,31} Mirtazapin kullanımı sırasında agranülositoz bildirildiğinden, yine agranülositoz yaptığı bilinen karbamazepin ile birlikte kullanılmaması uygun olur.³² SSRI ve SNRI'ların yüksek dozlarının artmış nöbet sıklığı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Nöbet provokasyonu ile özellikle ilişkili olan ve dikkatle kullanılmaları gereken antidepressanlar klomipramin, maprotilin, amoksapin ve bupropiondur.¹

Tıbbi hastalığı nedeniyle ilaç kullanan her hastada olduğu gibi antiepileptik alan hastalarda da depresyon tedavi amacıyla önerilecek ilaçları kullanırken ilaç etkileşimlerine dikkat etmek gerekir.

Özellikle karaciğerde sitokrom P450 tarafından metabolize edilerek enzim inhibisyonuna neden olabilecek olan karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital ile etkileşim açısından psikotrop ilaçların dikkatle kullanılması gerekir. Sertralin, sitalopram ve essitalopram gibi bazı SSRI'lar sık kullanılan antiepileptik ilaçlarla etkileşime girmezler.¹ Etkileşime girmeyen ya da az etkileşime giren antiepileptik ilaçlar levetirasetam, lamotrijin ve gabapentindir. SSRI'lar ile antiepileptik ilaçlar arasında farmakokinetik etkileşimler, fluvoksaminin karbamazepin ve fenitoin metabolizmasını inhibe etmesi dışında nadirdir. Her ikisi de hiponatremi yapabileceği için, SSRI'lar ile birlikte karbamazepin ya da okskarbazepin kullanımı sırasında dikkatli olmak gerekir.

Epilepsi tanısı almış hastalarda depresyonun ortaya çıkmasında psikososyal faktörler çok önemli rol oynayabileceğinden, bilişsel, davranışsal ve interpersonal terapiler çok yararlı olabilir. Bu konuda yapılmış az sayıda çalışma vardır. Depresyonu olan epileptik hastalarda yapılan bir çalışmada bilişsel davranışçı terapinin başarılı olduğu bildirilmiştir. Başka nörolojik bozukluğu olmayan depresif epilepsi

hastalarında bir SSRI ve bilişsel tedavi ile yapılan randomize bir çalışmada, kombine tedavi tek başına SSRI ya da tek başına bilişsel tedaviye göre daha etkili bulunmuştur.^{1,31,33}

Elektro-konvülsif tedavi (EKT) özellikle refrakter depresyonun tedavisinde ve hastanın güvenliğinin riskte olduğu acil durumlarda kullanılabilir olan diğer bir yöntemdir. EKT epilepsi tanısı almış hastalarda güvenle uygulanabilir.¹ Özellikle intihar riski yüksek olan ya da psikotik depresyon tanısı konmuş epileptik hastalarda hayat kurtarıcı olabilir. Kliniğimizde izlediğimiz ve epilepsi cerrahisi sonrasında depresyonun şiddeti artmış, antidepresan tedaviye yanıt vermeyen ve ciddi intihar riski saptanan iki hastada, EKT sonrasında intihar fikirleri ortadan kalmış ve depresif yakınmalar bir hastada ileri derecede, diğerinde kısmen remisyona girmiştir.

Vagus sinir uyarımı (VNS) refrakter nöbetleri olan hastalarda kabul edilebilir bir yöntem haline gelmiştir. VNS'nin görece güvenli ve iyi tolere edilebilen bir tedavi olduğu ve hastaların %50'sinde nöbetlerde %50 azalma sağladığı iddia edilmektedir. VNS'nin etki mekanizması bilinmese de duygudurum üzerine etkileri dikkat çekmektedir. Bu yöntemle tedavi edilen hastaların bazılarında, nöbetlerin azalmasından bağımsız olarak duygudurumun ve uyanıklığın düzeldiği bildirilmiştir. VNS'un tedaviye dirençli depresyonda da iyi tolere edildiği ve akut fazda %40'a varan bir cevap oranı ve 2 yıl boyunca süren bir düzelmeye sağladığı bildirilmiştir.^{34,1}

Transkranyal manyetik stimülasyon gibi yeni yöntemler henüz araştırma safhasındadır.

Kaynaklar

- 1- Barry JJ, Lembke A, Huynh N. Affective disorders in epilepsy, in: Psychiatric Issues in Epilepsy. Eds. Ettinger AB, Kanner AM, Lippincott Williams and Wilkins. 2001; 5:45-71.
- 2- Robertson M, Trimble M. Depressive illness in patients with epilepsy: a review. Epilepsia. 1983; 24:5109-5116.
- 3- Trimble MR, Schmitz B, Introduction in: the Neuropsychiatry of Epilepsy. ed. Trimble M, Schmitz B, Cambridge University Press. 2002; 1:3-17 .
- 4- Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. Harv Rev Psychiatry 2000; 8:8-17.

- 5- Ettinger A, Gibson P, Cramer J. Prevalence of depression in persons with epilepsy, and associated findings from Epilepsy Impact Project. Epilepsia. 2002; 43(suppl.7):120.
- 6- 7- Hankin BL. Adolescent depression: Description, causes, and interventions. Epilepsy Behav. 2006; 8:102-114.
- 7- Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences and treatment of major depression. Epilepsia. 2000;41:S31-41.
- 8- Barry JJ, Jones JE. What is effective treatment of depression in people with epilepsy? Epilepsy & Behavior. 2005; 6: 520-528.
- 9- Akbaş B, Özmen M, Özkara Ç, Yaluğ İ, Özmen E, Dirican A. Medikal tedaviye dirençli hipokampal skleroza bağlı mezial temporal lob epilepsisi tanısı almış hastalarda depresif belirtiler ve epileptik odağın lateralizasyonu ile ilişkisi.Yeni Symposium. 2004; 42(4):197-203.
10. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, Kerr M. The presence and clinical implications of depression in a community population of adults with epilepsy. Epilepsy Behav. 2006; 8:213-219.
11. Doval O, Gaviria M, Kanner A. Frontal lobe dysfunction in epilepsy in: Psychiatric Issues in Epilepsy. Eds. Ettinger AB, Kanner AM, Lippincott Williams and Wilkins. 2001; 17:261-271.
12. Thapar A, Roland M, Harold G. Do depression symptoms predict seizure frequency-or vice versa? J Psychosomatic Research. 2005; 59:269-274
13. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. J Affect Disord. 2000; Sep;59 Suppl 1:S5-S30.
- 14- Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. Ann Neurol. 2000; 47:246-249.
- 15- Blumer D. Epilepsy and suicide: a neuropsychiatric analysis in: the Neuropsychiatry of Epilepsy. ed. Trimble M, Schmitz B, Cambridge University Press. 2002; 8:107-117.
- 16- Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. Ann Neurol. 2006; 59:35-41.
- 17- Brent DA, Crumrine PK, Varma RR, Allan M, Allman C. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. Pediatrics. 1987; 80:909-17.

- 18- Kanner AM. Epilepsy, suicidal behaviour, and depression: do they share common pathogenic mechanisms? *Lancet Neurology*. 2006; 5:107-108.
- 19- Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology*. 2004; 62:708-713.
- 20- Williams D. The structure of emotions reflected in epileptic experiences. *Brain*. 1956; 79:29-67.
- 21- Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 1994'ten çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara. Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı. 1994; 139-141.
- 22- Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? *Epilepsy Behav*. 2000;1:100-5.
- 23- Hesdorffer DC, Olafsson E, Ludvigsson P, et al. Antidepressive use may explain the relationship between depression and epilepsy. *Epilepsia*. 1999; 40(Suppl 7):86.
- 24- Thapar A, Roland M, Harold G. Do depression symptoms predict seizure frequency- or vice versa?- *Journal of Psychosomatic Research*. 2005; 59:269-274.
- 25- de Souza PEA, Salgado PCB. A psychosocial view of anxiety and depression in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2006; 8: 232-238.
- 26- Mendez MF, Cummings JF, Benson DF. Depression in epilepsy: significance and phenomenology. *Arch Neurol* 1986; 43:766-770.
- 27- Engel J, Wilson C, Lopez-Rodriguez F. Limbic connectivity: anatomical substrates of behavioral disturbances in epilepsy, in: the Neuropsychiatry of Epilepsy. ed. Trimble M, Schmitz B, Cambridge University Press. 2002; 3:18-37.
- 28- Mendhekar DN, Gupta N. Recurrent postictal depression with Cotard delusion. *Indian J Pediatr*. 2005; Jun;72(6):529-31.
- 29- Beydoun A, Passaro EA. Anticonvulsants and psychiatric disorders; in: *Psychiatric Issues in Epilepsy*. Eds. Ettinger AB, Kanner AM, Lippincott Williams and Wilkins. 2001; 16:251-261.
- 30- Devinsky O, Barr WB, Vickrey BG, Berg AT, Bazil CW ve ark. Changes in depression and anxiety after resective surgery for epilepsy. *Neurology*. 2005; 65:1744-1749.
- 31- Gilliam FG. Diagnosis and treatment of mood disorders in persons with epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2005; 18:129-133.

- 32- Özcanlı T, Ünsalver B, Özdemir S, Özmen M. Sertraline and Mirtazapine-Induced Severe Neutropenia- *Am J Psychiatry*. 2005; 162:1386.
- 33- Schöndienst M. The role of psychotherapy in the treatment of epilepsies; in: the Neuropsychiatry of Epilepsy. ed. Trimble M, Schmitz B, Cambridge University Press. 2002; 21:313-323.
- 34- Elger CE, Hoppe C. Vagus nerve stimulation and mood; in: the Neuropsychiatry of Epilepsy. ed. Trimble M, Schmitz B, Cambridge University Press. 2002; 19:283-299.

K-7

EPİLEPSİ VE PSİKOZ

Prof Dr. Işın Baral Kulaksızoğlu

Epilepsili kişilerde ortaya çıkan psikotik bulgular, kişilik değişiklikleri ve diğer psikopatolojiler de uzun yıllardır tanınmaktadır. Epilepsisi olan bireylerin sosyal stigmalara maruz kalmasında, dışlanmasında yada suçlanmalarında da bu psikiyatrik belirtilerin de rolü olmuştur. Psikotik bozukluk epilepsi hastalarının %7'sinde görülür. Psikoz riskinin epileptikler de normal topluma göre 6-12 kat artığını bildiren yayınlar mevcuttur Epilepsi ve mental hastalıklar arasındaki bağlantının nedenleri, klinik görünümleri uzun süredir araştırılmaktadır.

Epilepside görülen psikozun etyolojisi hakkında farklı hipotezler vardır. Bunlardan bazıları; afinite hipotezleri (psikodinamik mekanizmalar, subiktal aktivite, beyin hasarı), biyolojik antagonizma hipotezleridir (folat hipotezi ve amin hipotezi). Bu fikirler eski ve tartışmalıdır, araştırmalarla çürütölmüştür. Yeni hipotezler, daha çok epileptik aktivitenin amigdala ve diğer limbik bölgelerde yarattığı hücre kaybı, gliozis ve diğer dejeneratif oluşumlarla ilgilidir.

Psikotik belirtilerin nöbetlerle ilişkili olarak ortaya çıkma zamanına göre psikozu olan epileptik hastalar iktal, postiktal ve interiktal olarak üç gruba ayrılabilirler. Sadece nöbetler sırasında ortaya çıkan psikotik belirtiler 'iktal', nöbetlerden bir süre sonra ortaya çıkan psikotik belirtiler 'postiktal', nöbetle ilişkisi olmayan ve kalıcı psikotik belirtilerin olduğu şizofreni benzeri durumda 'interiktal' psikoz olarak adlandırılır. Remisyonuz hallusinasyon ve delüzyonu olan hastalar kronik

psikoz olarak kabul edilir.Epilepsinin türü, süresi, lateralizasyonu, kullanılan ilaç tedavileri veya uygulanan cerrahi tedaviler de epilepsi hastalarında görülen psikotik bozuklukların sıklık ve seyri üzerine etkilidir.

Bu panel de epilepsi ve psikoz arasındaki karmaşık ilişkiler ve tedavi yaklaşımları ele alınacaktır.

K-8

EPİLEPSİ ve KOGNÜSYON

Dr. Lütfü Hanoğlu

Özel Nisa Hastanesi / İstanbul

Aslında epileptik hastaların büyük çoğunluğu hiçbir kognitif bozulma göstermezler, ya da çok ılımlı kognitif defisitler ile normal bir yaşantı sürerler. Ancak epilepsinin ya da kullanılan tedavinin sonucu olarak kognitif bozukluklar gösteren bir epileptik hasta grubu vardır. Epileptik hastalar kaba bir mental muayeneyi geçebilirler ancak sıklıkla subjektif kognitif alana ilişkin şikayetleri olur. Eğer ayrıntılı bir nöropsikometrik değerlendirmeye tabi tutulurlarsa bu yakınmaları ile uyumlu kognitif defisitleri ortaya konulabilir. Epilepside en sık rastlanılan kognitif bozukluk alanları, dikkat, konsantrasyon, bellek, sözcük bulma güçlükleri olarak dikkati çeker. Bu kognitif bozukluklar hastanın iş, okul ve sosyal yaşamını belirgin bir biçimde etkileyebilir.

Zeka

İyi kontrol edilen epilepsilerde anlamlı olarak genel zeka puanlarında düşüklük saptanmaz. Ancak bunun karşı kutbunda, erken mental retardasyon, ileri gelişimsel gerilik ile giden tablolar, West sendromu veya Lennox-Gastaut sendromu gibi tablolar bulunmaktadır. Daha az morbid epilepsi türlerinde ise ılımlı defisitler izlenmektedir. Örneğin cerrahi aday epileptiklerin genel IQ 90 düzeyinde saptanmıştır. Düşük IQ ile; yapısal lezyonlar gibi saptanabilir bir nörolojik etiolojinin varlığı, jeneralize tonikoklonik nöbetlerin varlığı veya aşırı sıklığı, status epileptikus epizodları, kronik nöbetlerin erken yaşta başlamış olması, sık subklinik epileptiform deşarjlar risk faktörü olarak ilgili bulunmuştur.

Epilepside etkilenen kognitif işlevler ve etkilenme biçimleri

İşlev	Genellikle etkilenen alan	Genellikle korunan alanlar
Dil	İsimlendirme, Akıcılık, sözcük üretimi, sesli okuma	Anlama, tekrarlama, yazma
Dikkat	Basit dikkat (sayı tekrarı), reaksiyon zamanı, konsantrasyonun sürdürülmesi	Kompleks dikkat, bölünmüş reaksiyon zamanı
Bellek	Konsolidasyon, uzun süreli kendiliğinden geri getirme	Uzak bellek, Olay belleği
Yönetici İşlevler	Kavram oluşturma, perseverasyon, fleksibilite, set değiştirme	İmpuls kontrol, Kendini değerlendirme
Vizyospasyal		Genellikle etkilenmez
Duysal/İntegretif		Genellikle etkilenmez
Motor	İnce motor beceriler, motor ardışıklık, psikomotor hız	Genel motor güç, tonus, refleksler, koordinasyon
Zeka		Değişken (ort 90 IQ)

Dikkat ve Bellek

Dikkat ve reaksiyon zamanında bozulmaların EEG deki deşarjlar ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu durum bir lateralitede göstermekte, verbal tasklar sol hemisferik odaklardan, nonverbal tasklar sağ hemisferden kaynaklanan deşarjlardan etkilenmektedir.

İnteriktal bellek bozuklukları sıklıkla bilateral ya da sol temporal orjinli nöbetleri olan hastalarda izlenir. Verbal

bellek bozuklukları sıklıkla sol temporal lob ile bağlantı gösterirken nonverbal bellek bozuklarının laterizasyon ifadesi oldukça sınırlıdır. Yinede bellek çalışmalarının çoğunlukla cerrahi uygulanan dirençli epileptik hastalarda gerçekleştirildiğini, kontrol edilebilir epilepsilerde belirgin bellek bozukluklarının mutad olmadığını unutmamalıdır. Bellek bozukluğu için risk faktörleri olarak, temporal foküsün varlığı, sık jeneralize nöbetler, erken başlangıç yaşı, uzun süre, yapısal lezyonun varlığı, status epileptikus epizotlarının varlığı sayılabilir.

Dil

Sol temporal lob nöbetlerinde bazen klinik olarak tanınabilir anomiyeye kadar ulaşabilen sözcük bulma güçlükleri saptanabilir. Dilin prozodik elemanları olan ritm, intonasyon gibi özellikler sağ hemisfer tarafından gerçekleştirilir ve bazı sağ temporal kaynaklı nöbetlerde bozuklukları izlenir.

Epileptiklerde İzlenen Kognitif Bozuklukların Risk faktörleri ve Etiolojisi

- Jeneralize nöbetlerdense fokal nöbetler
- Erken başlangıç
- Uzun süre
- Sık interiktal EEG anomalilerinin varlığı
- Bu etkiler AED ların etkilerinden bağımsız
- AED kullanımı ek kognitif bozukluklara yol açabilir
- Ancak AEDlerin nöbetleri durdurması muhtemel bir iyiliği sağlıyor olabilir.
- Semptomatik nöbetlerde asıl olayın (travma, tm, vasküler lezyon vb.) bizatihi etkileri
- İdiopatik epilepsilerde nöbetler kontrol edilemezse yıllar içinde sinsi kognitif kayıplar
- Jeneralize nöbetler kognitif işlevler üzerinde daha ciddi bir etki oluşturur, ancak bu genel, lateralize olmayan bir etkidir.
- Epilepsinin cerrahi tedavisinin etkileri.

Antiepileptik ilaçlar (AED) kognitif işleyişi doğrudan etkilerler. Ayrıca yine kognitif işleyişi sekteye uğratan nöbetler ile etkileşerek de ayrıca kognitif işleyiş üzerinde etkili olurlar.

AED lerin kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri

Eski İlaçlar	Yeni İlaçlar
Fenobarbital	Topirimate
Psikomotor yavaşlama	Yan etkileri doz azaltımı ile geri döndürülebilir
Vijilansa azalma İnce motor becerilerde bozulma. Dikkat, konsantrasyon ve bellek bozuklukları Çocuklarda hiperaktivite ve irritabilite	Valproate eklenmesi kognitif kötüleşmeye yol açabilir
Fenitoin & Karbamazepin	Lamotrigine Genel beyin işlevlerinde hafif bir azalma
Erken çalışmalar karbamazepinin fenitoinde daha az kötü etkili olduğunu söylese de kanıtlanamamış durumda	Dikkat, konsantrasyon ve bellek işlevlerini etkilemez
Valproate	Vigabatrin
Kognitif etkileri daha az biliniyor	Muhtemelen Lamotrigine ve karbamazepinden daha iyi
	Kognitif işlevler üzerinde en fazla kötü etkisi olan AED fenobarbitaldir.
	• Benzodiazepinler yine benzer biçimde kognitif bozulma ve sedasyona yol açarlar
	• Diğer eski ilaçların (Fenitoin, Karbamazepin, Valproat) kognitif etkileri üzerine olan çalışmalar tartışmalıdır.
	• Tüm ilaçlar için yüksek – toksik kan düzeyleri kötü kognitif performans ile birliktelik gösterir
	• Tüm çalışmalar politerapinin monoterapiye göre daha fazla kognitif bozulmaya yol açtığını gösteriyor
	• Yeni ilaçların kognitif fonksiyonlar ve günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkilerinin daha az gibi görünmektedir
	• Ancak yeni antiepileptiklerin yüksek dozları sedasyona, mood değişikliklerine, hatta psikotik tablolara yol açabilir

Kısıtlanmış kognitif işlevler, kronik hastalık sürecine adaptasyon için daha az imkan içerirler. Epileptik hastalarda kognitif bozukluklar ve yaşam kalitesi arasında kompleks bir ilişki vardır ve hem psikopatolojiler, hem de kognitif bozukluklar yaşam kalitesi ile korelasyon gösterir. Ancak bu karmaşık ilişkililikte sebep sonuç ilişkisinin yönü açık değildir. Kognitif bozukluklar ve kötü yaşam kalitesi psikiyatrik problemlere yol açabilirler ama örneğin depresyon gibi psikiyatrik bozukluklarda kognitif bozulmanın ve kötü bir yaşam kalitesinin sebebi olabilir. Sebep sonuç bağlantısının yönü ve düzeyi ne olursa olsun, kognitif ve psikiyatrik bozukluklar, yaşam kalitesi bir epilepsi hastasını tedavi ederken göz önünde bulundurulması gereken parametrelerdir.

K-9

KORTİKAL DİSPLAZİDE HAYVAN MODELLERİ

Prof. Dr. Mehmet Kaya

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi ve Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü

Prenatal gelişim sırasında nöron, akson, glia ve kan damarlarının ortaya çıkması ve karşılıklı fonksiyonel ilişkileri sayesinde bu hücrelerin olmaları gereken yerlere göçmeleri sonucu beyin korteksinin normal gelişimi tamamlanır. Bu süreçte ortaya çıkacak bir veya birkaç bozukluk, hücrenel göç sürecini normalde olması gerekenin dışına iter ve sonuçta fokal veya yaygın kortikal displazi (KD) meydana gelir. KD'de nöroblastların anormal proliferasyonu, defektif nöroblast göçü ve farklılaşması, programlı hücre ölümünde yetersizlik, anormal sinaptogenez ve kortekste yeniden modellenme ile EEG anormallikleri görülür.

İlk defa 1971'de Taylor ve arkadaşları tarafından KD ile epilepsi arasındaki ilişkinin tarif edilmesini takiben KD üzerine yapılan çalışmalarda; sinaptik bağlantılarda fonksiyonel ve morfolojik değişikliklerin olduğu, nöronal senkronizasyonun normal süreçlerine katılan nöronların uyarılabilirliğinde kolaylaşmanın meydana geldiği ve EEG'de interiktal ritmik epileptoformik aktivitelerin kaydedildiği bildirilmiştir. KD, epilepsiyle kuvvetli bir klinik ilişki gösteren ve beynin gelişimi sırasında bu organa ait yapılarda ortaya çıkan bir anormallik olarak tanımlanmış ve giderek artan bir şekilde pek çok tip epileptik bozukluğun gelişmesine katkıda bulunan en önemli

bir faktör olarak kabul edilmiştir. Beyin tutulumunun fonksiyonel ve yapısal özelliklerini araştırmak için KD'nin çok sayıda hayvan modelleri tanımlanmış, hem insan hem de hayvanlarda çeşitli hücrenel ve elektrofizyolojik anormallikler bildirilmiştir. Nöronal göç bozuklukları sonucu oluşan anormal kortikal yapıları ve epilepsi ile olan ilişkilerini göstermek için kullanılan metodlar arasında, iyonize radyasyon, kimyasal (metilazoksimetanol asetat=MAM, ibotenate) uygulaması, kortikal dondurma ve spontan genetik mutasyon veya gen manipülasyonları (knockout/transgenik) bulunmaktadır.

Kortikal dondurma modeli daha çok yeni doğan (bir günlük) yavru sıçan veya farelerde uygulanmaktadır. Bu metotta, likit nitrojen içinde soğutulmuş 0.5, 1 veya 2 mm çapında özel probalar kullanılır ve bu problemlerin serebral korteksin belli bölgelerine 8-10 saniye süresince temas ettirilmesi sonucu fokal KD ortaya çıkar. Deneysel protokole bağlı olarak kortikal dondurma lezyon modelinde fokal mikrogirus ve şizensefali ortaya çıkar ve mikrogirus etrafındaki küçük bir bölge epileptoform aktivite yaratır. Bu metotla oluşturulan KD; hayvanlarda davranışsal, elektrofizyolojik, moleküler ve nöropatolojik değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Kortikal dondurma lezyon modelinde, nöronal göç bozuklukları meydana gelmekte ve özellikle serebellum, hipokampus ve serebral korteks tutulmaktadır. Serebral kortekste nöronal göç bozuklukları özellikle ilaç dirençli epilepsilerle ilişkilidir.

MAM gebelik döneminde intraperitoneal olarak kullanılan bir kimyasal ajandır ve kullanım sonrası gelişimsel beyin bozukluklarının ortaya çıkmasına neden olur. KD'nin bu modeli daha çok fare ve sıçanda uygulanır. Daha ziyade DNA sentezi ile ilişkili olan bu kimyasal ajan, gebeliğin 15. gününde bir doz uygulanmayı takiben mikroensefali oluştururken, bu maddenin 2. doz (25 mg/kg) enjeksiyonu özellikle CA1 ve CA2 bölgelerine lokalize olan subkortikal heterotopinin ortaya çıkmasına neden olur. Bu modelin kullanıldığı hayvanlarda nöbet eşliğinde azalma, nöronal düzeyde moleküler ve nöropatolojik değişiklikler gözlenir.

İrradiasyon modeli kullanılarak KD oluşturmak için, radyasyon dozu 150–250 cGy arasında değişmekte ve uygulama daha çok gebe hayvanların 17. embriyonik gününde gerçekleştirilmektedir. 17. embriyonik gün özellikle hem nöronal havuzdaki proliferasyonu hem de glial prokürsörleri etkileyerek KD'yi taklit ettiği için seçilmektedir. İrradiasyon

modelinde yavrularda mikrosefali, diffüz KD, subkortikal ve periventriküler heterotopik gri madde, hipokampusta heterotopik nöronlar ve korpus kallozumda agenezis ve hipoplazinin meydana geldiği tespit edilmiştir. Gebeliğin 17. gününde uterusu tek doz (145 cGy) radyasyon uygulanmasını takiben doğan yavrularda spontan interiktal epileptiform sinyaller ve spontan nöbetler gösterilmiştir. İrradiye hayvanların beyinlerinde NMDA reseptör alt gruplarının yanında, GFAP immünreaktivitesinde artış izlenmiş ve reaktif astrositlerin KD'nin patogenezinde önemli bir faktör olduğu üzerinde durulmuştur. KD-epilepsi ilişkisinde displastik nöronal ağdaki uyarılabilirliğin epileptogeneze katkı yaptığı ve GABAerjik internöron azalması, GABAA reseptör aracılı inhibisyonda değişme, GABA taşıyıcı protein yapımındaki azalmanın epileptogeneze gelişiminde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür. Sonuç olarak, uterusu uygulanan radyasyon modelinde ortaya çıkan KD'de radyasyonun dozuna bağlı histolojik anormallikler ve spontan epileptik nöbetler oluşmaktadır.

KD'nin, nöronal ve glial hücrelere ilave olarak kapiller endotel hücreleri üzerine de etki yaptığı ve mikrovasküler değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. Beyin damar endotel hücrelerinin oluşturduğu kan-beyin bariyeri (K-BB), KD koşullarında daha hassas hale gelerek geçirgenlikle ilgili koruyucu görevlerinin zayıflaması sonucu, başta kullanılan işaretleyiciler olmak üzere istenmeyen birçok maddenin kandan beyine ulaşmasına neden olmaktadır. İstenmeyen maddelerin beyin dokusuna geçişi de epileptogeneze ilişkili olabilmektedir.

K-10

KORTİKAL DİSPLAZİDE EPİLEPTOJENİŞİTEYE YOL AÇAN DEĞİŞİKLİKLER

Doç. Dr. Bülent Ahishali

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Histoloji Anabilim Dalı

Embriyonik gelişim sırasında serebral hemisferlerin nöroepiteli nöral tüpün diğer kesimleri gibi bir yapı göstermesine karşın, onlardan çok daha karmaşık bir hücre farklılaşması dönemi geçirir. Bu dönemde ventriküler zonda ilk çoğalan nöroblastların oluşturduğu sinir lifleri marjinal zonu meydana

getirir ve ardından bu ince tabakanın altında nöroblast proliferasyonu ve göçleriyle ara zon, kortikal plak, subventriküler zon ve subplak zonları gelişir. Bu tabakalardan kortikal plak ve subplak serebral korteksi oluştururken ara tabaka ak maddeye farklıdır. Bu süreçte oluşabilecek aksaklıklar sonucu korteksin laminasyonu bozulur ve kortikal displazi (KD) gelişir. KD'de birçok fonksiyonel bozukluğun yanında, morfolojik değişikliklerin başından dismorfik, dev ya da immatür nöronlar, balon hücreleri izlenir. Bu bozukluk ilaca dirençli epilepsi hastalarında giderek daha sıklıkla saptanmakta ve temel ve klinik sinirbilimde kaydedilen gelişmelerle KD'li hastalarda epileptogeneze ve serebral disfonksiyon oluşum mekanizmaları üzerindeki araştırmalarda yeni ufuklar açılmaktadır. Araştırma grubumuz tarafından yapılan bir dizi çalışmada sıçanlarda KD zemininde işleyen epileptogeneze sürecinde beyin mikrodamarları ve parankiminde oluşan değişiklikler incelenmiş ve kindling oluşturulan KD'li hayvanların akut nöbetlerinde kan beyin bariyeri geçirgenliği artışı ve beyin kapiller endotel hücrelerinde pinositotik vezikül artışı ve nöronal aktivite belirteci c-FOS immünreaktivite artışı saptanmıştır. Bu bulguların potent antikonvulsif ve nöroprotektif etkili levetirasetam uygulamasıyla azaldığı görülmüştür. Hipertermi oluşturulan KD'li sıçanlardaki febril konvülsiyonlarda kan beyin bariyeri geçirgenliği artışı, beyin kapillerlerinde perikapiler astrositik ayakçıklarda ödem ve mikrodamar hasarı ve GFAP immünreaktivite azalması gözlenmiştir.

K-11

KORTİKAL DİSPLAZİ VE EPİLEPSİ

Doç. Dr. Candan Gürses

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD

Serebral kortikal gelişim basamakları kompleks bir zincirdir. Bu basamaklarda herhangi bir defekt fonksiyonel ve / veya yapısal bozukluklar olarak kendini göstermektedir. Gerçek insidans bilinmemektedir. Epilepsi cerrahi merkezine başvurular gözönüne alınarak yapılan çalışmalarda kortikal displazi insidansı %12-40 arasında değişmektedir. Tüm bu prenatal olayların dışında neonatal periventriküler hemoraji gibi perinatal olaylar ve erken postnatal travmatik lezyonların

da displastik lezyon oluşturduğuna dair bilgiler vardır. Şu anda özellikle histopatolojik verilerle ile klinik seyir arasında korelasyon kurmaya çalışan iki sınıflama vardır. Bu iki histopatolojik sınıflama karşılaştırıldığında histolojik tanım farklılıkları olduğu dikkat çekmektedir.

Serebral kortikal gelişimsel malformasyonlar başlıca üç grupta incelenmektedir:

I. Nöron ve glianın anormal proliferasyonuna bağlı görülen malformasyonlar (hemimegalensefali, fokal kortikal displazi, tuberoskleroz, DNET)

II. Anormal nöronal migrasyona bağlı malformasyonlar (lizensefaliler, heterotopiler)

III. Anormal kortikal organizasyona bağlı malformasyonlar (Aicardi sendromu, polimikrogiriler, şizensefali) Yaygın serebral kortikal gelişimsel bozukluğu olanlarda nadiren EEG normal olabilir.

Temel aktivite anomalinin olduğu lokalizasyonda yavaşlama gösterebilir. Aynı lokalizasyonda hızlı ritimler, yüksek amplitüdü ritmik aktivite veya multifokal diken ve keskin dalgalar izlenebilir. Elektrokortikografik bulgular epileptojenik aktivitenin yayılımını izleme açısından skalp EEG'ye göre bir üstünlük taşıyabilir.

MR tekniğindeki hızlı gelişmelerle farklı sekanslar, yüksek rezolüsyonlu incelemeler ve üç boyutlu görüntü alınabilmesi sayesinde, kortikal sulkuların dağılım ve derinlikleri, kortikal kalınlık, ak ve gri madde arası sınırlar ve sinyal yoğunluklarındaki değişiklikler daha iyi değerlendirilebilmektedir.

Görüntülemenin yanısıra nöropatoloji ve genetik çalışmalar bu yöndeki ilerlemelere ışık tutmuş ve bu konudaki nozolojik alt grupların oluşmasına yardımcı olmuştur.

Standart protokolde kranyal MR çekilmesi sadece kortikal displazi açısından değil diğer anormal yapıların da gözden kaçmasına neden olur. Dirençli epilepsisi olan hastalarda kranyal MR'ın normal olduğu durumlarda görüntülemenin ince kesitli, aralıksız, ve yüksek teslali olarak tekrarlanması gereklidir. Kortikal gelişimsel bozukluklarının tanısının konmasında uygun protokolle incelenmiş kranyal MR görüntüleme, EEG ve diğer fonksiyonel görüntüleme yöntemleri yardımcı tetkiklerdir. Tedavi olarak medikal ilaç tedavisi, cerrahi tedavi kullanılmakta ve yeni gelişmekte olan tedavinin diğer seçenekleri de denenmektedir.

Bilgiler arttıkça bu olgularda tedavi konusunda da seçenekler artacaktır.

K-12

JENERİK İLAÇ NEDİR ?

Prof. Dr. ALPER B. İSKIT*

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

* T. C. Sağlık Bakanlığı biyoyararlanım-biyoeşdeğerlik kurul üyesi

Araştırmacı (innovator) firma tarafından geliştirilerek pazara verilen original ilaçlar referans alınarak eşdeğer ilaçlar üretilir. Eşdeğer ilaçlar orijinal ilaçlarla aynı özelliklere sahip olan, hasta üzerinde aynı tedaviyi sağlayan ve orijinal ilaçların koruma süreleri bittikten sonra satışa sunulan ürünlerdir. Bir eşdeğer ilaç, orijinalle aynı etkinlik, kalite ve güvenilirlikte olmalıdır.

Orijinal ilaç ile aynı etken maddeyi, aynı dozlarda içeren ancak yerli kuruluş tarafından üretilen bir ilacın orijinal ilaç yerine reçete edilebilmesi için biyoeşdeğerliğinin kanıtlanması gereklidir. Bu amaçla, bazı istisnalar dışında oral kullanılan, sistemik dolaşıma geçen her yerli üretim ilaç için biyoeşdeğerlilik çalışması planlanır ve yapılır.

İnsanlar üzerinde yapılan tüm araştırmalarda olduğu gibi biyoeşdeğerlik çalışmaları da "İyi Klinik Uygulamalar" kurallarına göre yapılmaktadır. Biyoeşdeğerlik çalışmalarının kontrolü ABD'de FDA, Avrupa Birliğinde Avrupa İlaç Ürünleri Değerlendirme İdaresi EMEA ve Türkiye de Sağlık Bakanlığı tarafından yapılır. Bu kontrol Türkiye'de 27 Mayıs 1994 te yayınlanan "Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik" ile düzenlenmiştir.

Biyoeşdeğerlik çalışmaları

Biyoeşdeğer ilaçlar; aynı etkin maddeleri içeren, aynı deneysel koşullarda ve aynı molar dozda uygulandığında biyoyararlanımları önceden saptanmış sınırlar içinde farklılık göstermeyen farmasötik eşdeğer veya farmasötik alternatif

ürünlerdir. İlaçların biyolojik eşdeğerlik (biyoeşdeğerlik) gösterip göstermedikleri in vitro ve in vivo (klinik) denemelerle ölçülür.

1. İn vitro çözünme testleri genellikle ilacın insanlarda in vivo ölçülen biyoyararlanımını ön görmeye yarayan testlerdir. İn vitro deneyler için en sık kullanılan yöntem dissolüsyon hızı testidir. Katı farmasötik şekil içindeki ilacın yapay mide veya bağırsak suyu gibi bir ortamda, belirli deney koşulları altında çözünme hızı saptanır. pH'sı 1-8 arasında olan üç farklı tampon solusyonu kullanılır, tercih edilen pH değerleri; sırasıyla mide suyu, ince bağırsak ve kalın bağırsağın pH değerlerini temsil eden 1.2, 4.6, 6.8'dir. Testin sonucunda belirli bir sürede farmasötik şekil içindeki ilacın çözünen yüzde miktarı değerlendirilir. Ayrıca absorpsiyonun gerçekleştiği herhangi bir yolla kullanılan ilaçların üretim yeri değişikliklerinde veya üretimin her serisinde, daha önce biyoeşdeğerlik çalışması yapılan seriyle çözünme profilleri karşılaştırılarak üretimde etkinliğin garanti altına alınması sağlanır.

2. İn vivo (klinik) biyoeşdeğerlik çalışmalarında ise sağlıklı kişilerden plazma ilaç konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanı hesaplamak için en az ilacın 3 yarılanma ömrü boyunca uygun aralıklarla kan örnekleri alınır. Kan örnekleri, konsantrasyon-zaman eğrisinin inen ve çıkan kısımlarını tam olarak karakterize edebilecek yeterli sıklıkta alınmaktadır. bu da yaklaşık 10-15 kan örneği arasındadır.

Biyoeşdeğerlik incelemelerinde, temelde test (yerli) ve referans (orijinal) ilaç ürünlerinin eğri altında kalan alan (EAA), maksimum ilaç konsantrasyonu (C_{max}) ve C_{max} 'a ulaşılabilmesi için geçen süre (t_{max}) değerleri ölçülerek bunlar üzerinden karşılaştırma yapılır. EAA sistemik dolaşıma geçen ilaç miktarının bir ölçüsüdür. C_{max} , absorpsiyon derecesi, t_{max} ise absorpsiyon hızı ile ilgilidir. Karşılaştırmanın dayandığı iki primer değişken olan EAA ve C_{max} ile ilgili test ürün/referans ürün oranının ortalamasının % 90 güven aralığının alt ve üst limitlerinin EAA'lar için 0.8-1.25 aralığı içinde ve C_{max} için de aynı aralıkta (belirli durumlarda daha geniş bir aralıkta) olması gerekir.

Sonuç: Eşdeğer ilacın dört temel özelliği; etkin, kaliteli güvenilir ve ekonomik olmasıdır. Eşdeğer ilaç geliştirme aşamasında harcama yapılmadığı için ekonomik ve ucuzdur. Eşdeğer ilaçlar, orijinal ilaçlarla aynı özelliklere sahip olduğu,

dolayısıyla, hasta üzerinde aynı tedaviyi sağladığı bilimsel çalışmalarla kanıtlanmış ilaçlardır. Eşdeğer ilaçlarda, gerekli olan tüm inceleme ve araştırmalar yapılmakta, hasta üzerinde orijinal ürünle aynı tedaviyi sağladığı biyoeşdeğerlik çalışmaları ile kanıtlanmaktadır.

Teşekkür: Prof. dr. Alper B. Iskit, Türkiye Bilimler Akademisi Genç Bilim İnsanlarını Ödüllendirme Programı (TUBA-GEBİP) tarafından desteklenmektedir. (ea-tuba-gebip/2001-2-11)

Kaynaklar

1. Kayaalp, s.o.: İlaçların biyoyararlanımı. "Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler" de 2. baskı, s.305-355, Hacettepe Taş, Ankara, 2001.
2. FDA CDER: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-general considerations, october 2000.
3. İskit ab. (2007) eşdeğer ilaçlara güvenmeliyiz. sürekli tıp eğitimi dergisi, 16(7): xii.

K-13

MİGREN ve EPİLEPSİDE AYIRICI TANI

Prof. Dr. Sibel K. Velioglu

Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ), Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD

Migren ve Epilepsi her ikisi de en sık görülen kronik nörolojik hastalıklar olup, paroksizmal nörolojik disfonksiyonla seyrederek. Her zaman olmamakla birlikte her ikisinde de benzer fazlar dikkati çeker: Premonitor veya prodrom fazı, Aura fazı, Başağrısı fazı ve iktal faz ve Postdrome ve postiktal fazlar.

Semptomlarına göz atıldığında tipik bir migren atağının epilepsiden ayırımı zor olmamakla birlikte bazı durumlarda ayırıcı tanı yapılması gereken ve hatta ayırıcı tanıda çok zorlanıldığı durumlar klinik pratikte hiç de nadir olmayarak olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sunumda migren ve

epilepsinin bu açıdan irdelenmesi işlenecek olup, çok genel olarak ayırıcı tanıda aşağıdaki tablo bu bağlamda bilgi verici olacaktır:

Migren ve epilepside ortak semptomlar

	Migren	Epilepsi
Sistemik		
Kusma	+	±
Bulantı	+	±
Diyare	±	-
Başağrısı	+	±
Görsel		
Renkli halkalar	+	-
Siyah beyaz çizgiler	±	±
Körlük	+	+
Bulanık görme	+	+
Görsek tetikleyici faktörler	M	E
Diğer Nörolojik		
Kokusal	±	+
Vertigo	+	±
Konfüzyon	±	+
Bilinç kaybı	±b	+
Bilinç bozukluğu	±	+
Bellek kaybı	±	+
Olay sonu letarji	+	+
Depersonalizasyon	±	+
Paresteziler	+	+
Hemiparezi	±b	+
Hemisensoryel kayıp	±b	+
Afazi	±b	+

B: Hemiplejik Migren

K-14

MİTOKONDRIYAL HASTALIKLAR VE EPİLEPSİ

Prof. Dr. S. Naz Yeni

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Mitokondriyal hastalıklar nadir hastalıklar olarak bilinir. İlk olarak 1988'lerde mitokondriyal DNA ile ilgili hastalıklar fark edilmeye başlanmıştır. Ancak, giderek daha fazla tanınmalarını nedeniyle zannedildiğinden daha fazla görüldükleri düşünülmektedir. Mitokondriyal hastalıkların

5/100000 sıklığında görüldüğü düşünülmektedir. Mitokondri tüm hücrelerde bulunan bir hücre organelidir. Kendine ait bir DNA'sı olması ilginçtir. Mitokondri 1.5 milyar yıl önce endosimbiyozis sonucu, prokaryotik bir yaşam biçimiyken, ökaryotik hücre içinde yaşamını sürdürmeye başlamış ve bağımsızlığını yitirmiştir. Bu nedenle kendi DNA'sını içerir. İnsan mtDNA'sı 16,569kb sirküler, çiftsarmal yapıdadır ve 37 gen içerir. 13 yapısal gen mitokondriyal solunum zincirinin subunitelerini kodlar. Bunlar, oksidatif metabolizma ve ATP üretiminde kritik işlevlere sahiptir. Krebs siklusunda ortaya çıkan redükta ve beta-oksidasyon ürünleri mitokondri iç membranına bir grup kompleks tarafından (elektron transport zinciri) taşınırlar. Elektron transport zinciri dört adet multimerik kompleks (I-IV) ve 2 elektron taşıyıcı, koenzim Q(ubiquinon) ve sitokrom c içerir. Elektron transport zinciri tarafından oluşturulan enerji, iç ve dış mitokondri membranı arasında yer alan matrikse protonların pompalanmasına sağlar. Bu durum elektrokimyasal bir gradient oluşturur. Bu gradient, kompleks V (ya da ATP sentaz) tarafından ATP oluşturmak üzere kullanılır. mtDNA maternal olarak transfer edilir. Her hücre benzer ve çok sayıda mitokondriyal DNA içerir (homoplazmi). Hücre bölünmesi (miyoz) sırasında, her hücreye randomize bir şekilde mtDNA düşer. Eğer mutasyona uğramış mtDNA varsa, bu hücrelerin bazılarında transfer olurken bir kısmında görülmeyebilir. Bu nedenle her hücre ve organ değişik sayıda mutasyona uğramış mtDNA içerir (heteroplazmi). Heteroplazmi hastalık belirtilerinin farklı organlarda değişik derecelerde görülmesine neden olur. Eşikdeğer üstünde mutasyona uğramış mtDNA varlığında ilgili organ belirti verir (eşikdeğer etkisi). Homoplazmi ve heteroplazmi mitokondriyal hastalıkların neden pek çok sistemi, son derece değişken bir klinik görünümde tutabildiklerini açıklamaktadır. Mitotik segragasyon; hücre bölünmesi sırasında (mitoz) mtDNA hücrelere eşit dağılmaz ve fenotipik değişiklikler ortaya çıkar. Mitokondri hastalığını düşündürtecek bazı özellikler dikkati çekmektedir. Hastalığın ailesel olması ve her iki cinsi tutmakla birlikte, maternal bir patern izliyor olması; aynı ailede fenotipik varyasyonların varlığı; nörolojik ve nonnörolojik multisistem etkilenme; kısa boy; miyopati; ekzersiz intoleransı; epilepsi nöbetleri; sensorinöral işitme kaybı ve kardiyomyopati gibi farklı sistem tutulumlarının varlığı mitokondriyal hastalıkları akla getirmelidir.

SSS; santral sinir sistemi, PNS; periferik sinir sistemi

		KSS	MERRF	MELAS	MILS
SSS	Nöbet	-	+	+	+
	Ataksi	+	+	+	+/-
	Myoclonus	+	+	-/+	-
	Psikomotor retardasyon	-	-	-	+
	Psikomotor regresyon	+	+	+	-
	Kortikal körlük	-	-	+	-
	Migren	-	-	+	-
	Distoni	-	-	+	+
PNS	Nöropati	+	+	+	-
Kas	Güçsüzlük	+	+	+	+
	Ptoz	+	-	-	-
	Oftalmopleji	+	-	-	-
Göz	Retinitis pigmentosa	+	-	-	+/-
Endokrin	hipoparatroidizm	+	-	-	-
	Kısa boy	+	+	+	-
	Diyabet	+/-	-	+/-	-
Kalp	İleti bloğu	+	-	+/-	-
	Kardiyomiyopati	+	-	+	+
İşitme	sensorinöral	-	+	+	-
Laboratuvar	Laktik asidoz	+	+	+	-
	Çatlak kırmızı lifler	+	+	+	-
Geçiş paterni	Maternal sporadik	-	+	+	+
		+	-	-	-

KSS; Kearns Sayre sendromu, **MERRF;** miyoklonus çatlak kırmızı lifler hastalığı, **MELAS;** mitokondriyal ensefalopati laktik asidoz inme benzeri ataklarla giden sendrom, **MILS;** maternal geçişli Leigh sendromu.

Mitokondriyal hastalıklar epilepsi olmaksızın da ortaya çıkabilirler.

Ekte önemli bazı mitokondri hastalıklarının belirti özellikleri tablo olarak verilmiştir.

Bu konuşmada epilepsi nöbetlerinin eşlik ettiği mitokondriyal hastalıkların tanınması, teşhis edilmesi ve tedavisi ile ilgili özellikler vurgulanacaktır.

Kaynaklar

1. Salvatore Dimauro, Guido Davidzon. Mitochondrial DNA and disease. *Annals of Medicine*. 2005; 37: 222-232.

K-15**LÖKODİSTROFİLER VE EPİLEPSİ****Cengiz Yalçınkaya**

Lökodistrofilerin, çocukluk dönemi semptomatik epilepsisinin etyolojisindeki oranı çok düşüktür. Çocukluk dönemindeki nörodejeneratif hastalıklar içinde, genellikle gri maddeyi tutan hastalıklarda ortaya çıkan epilepsi nöbetleri, lökodistrofilere nadir görülür. Lökodistrofilere görülen epilepsi nöbetlerinin kesin patogenezi halen tam anlaşılmamış ve EEG özelliklerine ait tanımlar da yetersizdir. Metakromatik

lökodistrofide, epilepsi nöbetleri nadiren hastalığın ilk başlangıç semptomu olabilir. İnfantil yerleşimli tipinde jeneralize nöbetler, juvenil ve yetişkin tipinde ise daha ziyade parsiyel nöbetler ön plandadır. EEG’de epileptojenik deşarjlar nadiren görülür, hastalığın ileri dönemlerinde tekrarlayan nöbetlerle birlikte deşarjların sıklığı da artar. Globoid hücreli lökodistrofide, erken başlangıçlı tipi olan Krabbe hastalığında tonik spazm, miyoklonik tarzda epileptik nöbetler ve hipsaritmi benzeri EEG bulguları özellikle hastalığın ortalarına doğru daha sık görülür. Bebeklik dönemindeki tonik ve miyoklonik nöbetlerin etyolojik araştırmasında Krabbe hastalığı mutlaka akılda tutulmalıdır. Geç başlangıçlı tipinde epilepsi nöbetleri nadirdir ve nöbetler başlangıç semptomu değildir. Adrenolökodistrofide nöbetler ve eşlik eden paroksizmal deşarjlar hastalığın başlangıcından birkaç yıl sonra ortaya çıkar. Yüksek amplitüdü polimorfik delta aktivitesi özellikle temporo-okspital bölgede görünür. Neonatal adrenolökodistrofide hastalığın başlangıcından itibaren tedaviye dirençli infantil spazmlar ve tonik nöbetler bulunur. Pelizaeus-Merzbacher hastalığında nöbetler çok nadir bildirilmekle beraber hastalığın konnatal formunda tedaviye dirençli epilepsi nöbetleri olduğu rapor edilmiştir. Canavan ve Aleksander hastalıklarında, nöbet ve ağır nörolojik bulgulara rağmen EEG’de genellikle dikkate değer epileptiform değişiklikler görülmediği bildirilmektedir. Deneysel çalışmalar Canavan hastalığında N-asetilaspartik asitin (NAA) nöbetlerden sorumlu olduğunu düşündürmektedir, zira NAA düzeyinin tedavi ile düşürülmesi, klinik ve radyolojik bulguların düzelmesine yol açmazken nöbetlerin azalmasını sağlamaktadır. Klasik lökodistrofiler dışında son yıllarda tanımlanan bazı yeni lökodistrofilerde de epilepsi nöbetleri bildirilmiştir. Subkortikal kistler ile seyreden megalensefalik lökoensefalopatide literatürde bildirilen olguların yaklaşık %70 kadarında epileptik nöbet mevcuttur. Epilepsinin görülme sıklığı bu lökoensefalopatinin dikkate değer bir özelliğidir. Epilepsi nöbetleri jeneralize tonik-klonik ve parsiyel sekonder jeneralize nöbetler şeklindedir ki sonucusu daha sık görülmektedir. Minör kafa travmasının, nöbetleri tetiklemesi ise hastalığın bir diğer özelliğidir. MLC1 geninin eksikliği nöronal transmisyonu etkileyerek nöronal fonksiyonu değiştirir ve bu da epilepsi nöbetinden sorumlu olabilir. Aynı bir lökoensefalopati olan, megalensefalinin eşlik etmediği bilateral anterior temporal yerleşimli kistlerle seyreden lökoensefalopati olgularının da yaklaşık yarısında nöbetler bildirilmiştir. Yokolan akmadde lökoensefalopatisinde epileptik nöbetler hastalığın bilinen bir özelliğidir. Burada da nöbetler ateşle,

minör travma ile tetiklenebilir. Nöbet tipleri tüm olgularda belirtilmemekle birlikte jeneralize tonik-klonik nöbetler ön plandadır. Miyoklonik nöbetler ön planda olduğu zaman ise diğer klinik bulguları ile birlikte progresif miyoklonus epilepsisini (PME) düşündürür. Bu nedenle PME’nin etyolojik araştırmasında bu hastalık akla gelmelidir. Bu üç yeni lökoensefalopati dışında, yeni tanımlanan diğer lökodistrofilerde epilepsi nöbetleri ya gözükmemekte ya da çok nadir ortaya çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. A. Masri, E. Badran, H. Hamamy ve ark., Etiologies, outcomes, and risk factors for epilepsy in infants: A case-control study, *Clinical Neurology and Neurosurgery* 110 (2008) 352–356
2. P-J.Wang, W-L. Hwu, Y-Z Shen, Epileptic Seizures and Electroencephalographic Evolution in Genetic Leukodystrophies, *Journal of Clinical Neurophysiology* 2001;18(1):25–32
3. S. Bostantjopoulou, Z. Katsarou, H. Michelakaki, A. Kazis, Seizures as a presenting feature of late onset metachromatic leukodystrophy, *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 192-195
4. K. Kitada, T. Akimitsu, Y. Shigematsu ve ark., Accumulation of N-Acetyl-L-Aspartate in the Brain of the Tremor Rat, a Mutant Exhibiting Absence-Like Seizure and Spongiform Degeneration in the Central Nervous System, *J. Neurochem.* 74, 2512–2519 (2000)
5. A. C. Jansen, E. Andermann, F.Niel ve ark, Leucoencephalopathy with vanishing white matter may cause progressive myoclonus epilepsy, *Epilepsia*, 1–4, 2008
6. C. Yalçinkaya, A. Yüksel, S. Comu S ve ark., Epilepsy in vacuolating megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Seizure.* 2003 Sep;12(6):388-96.
7. M. Henneke, MD; N. Preuss, MD; V. Engelbrecht ve ark., Cystic leukoencephalopathy without megalencephaly. A distinct disease entity in 15 children, *NEUROLOGY* 2005;64:1411–1416

K-16

ÇOCUKLUĞUN GEÇ BAŞLANGIÇLI İDİOPATİK OKSİPİTAL EPİLEPSİSİ:

Özlem Çokar

Çocukluğun Gastaut tipi idiyopatik oksipital epilepsisi olarak da bilinen bu tabloda nöbet başlangıç yaşı 3-15 yaş arasında değişmekle birlikte ortalama 8-10 yaş civarındadır. Kız ve erkeklerde görülme sıklığı eşittir. Olguların psikomotor

gelişimleri normaldir, nörolojik muayene ve görüntüleme yöntemlerinde patolojik bulgu saptanmaz. Ailede epilepsi öyküsü olguların %37'sinde migren ise % 16'sında bildirilmiştir.

Nöbet tipi ve klinik seyir: Panayiotopoulos sendromundan (PS) daha seyrek görülen bu tabloda görsel halüsinasyonlar, geçici görme kaybı veya her ikisiyle karakterize görsel semptomlu nöbetler major nöbet tipidir. PS'nun aksine nöbetler oldukça siktir ve gündüz ortaya çıkar. Özellikle tedavi almayan olgularda bazen günde birkaç kez görülebilir. Nöbetlerin süresi birkaç saniye ile 1-3 dakika arasında değişir. Basit veya elementer görsel halüsinasyonlar şeklindeki iktal semptomlar olguların üçte ikisinden fazlasında bildirilmiş olup karakteristik nöbet şeklini oluşturur. Bunlar çoğu kez görme alanının periferinde tanımlanan, çok sayıda, karışık renkli, parlak, yuvarlak nokta veya halka şeklinde görüntülerdir. Başlangıçta küçük olup nöbet seyrinde giderek büyürler veya sayıları artar. Bu görüntüler horizontal planda hareketli olabilir veya hastaya yaklaşıp uzaklaşabilir. Görme alanının bir yarısına sınırlı kalabilirler veya tümünü kaplayabilirler, yine görme alanının merkezinden başlayıp yayılabilirler. Kompleks görsel halüsinasyonlar (genellikle insan yüzlerini veya değişik figürleri içerir) ve görsel illüzyonlar daha nadir görülmekte olup olguların %10'unda bildirilmiştir. İktal körlük gibi negatif görsel fenomenler tek nöbet semptomu olabileceği gibi pozitif görsel halüsinasyonları izleyerek de gelişebilir ve genellikle 3-5 dakika sürer. Oküler ağrı, gözlerin tonik deviasyonu, göz kırpması, tekrarlayıcı göz kapatma ve oküler hareketlerin sensoriel illüzyonu gibi diğer oksipital semptomlar nöbetin başlangıcında görülebileceği gibi elementer görsel halüsinasyonlardan sonra da ortaya çıkabilir. Görsel olmayan nöbet semptomları içinde en sık rastlanan sıklıkla başın ipsilateral deviasyonunun da eşlik ettiği göz deviasyonudur (olguların %70'inde görülür) ve genellikle vizüel halüsinasyonlardan sonra başlar veya birlikte görülür. Görsel semptomlarla başlayan nöbetler sonrasında hemiklonik (olguların %41'inde) veya sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlere (% 8'inde) dönüşebilir. Yine bazı olgularda (%19) görsel nöbetleri temporal lob nöbetlerini andıran, otomatizmaların eşlik ettiği kompleks parsiyel nöbetler izler. Olguların küçük bir kısmında iktal başağrısı veya orbital ağrı vizüel veya diğer iktal oksipital semptomlardan önce ortaya çıkabilir. İktal senkop nadirdir. Elementer veya kompleks vizüel halüsinasyonlar, görme kaybı veya diğer oksipital nöbetler sırasında hastanın bilinci korunmuştur, ancak nöbetin

devamında ve genellikle göz deviasyonundan önce bilinçte bulanıklık ya da kayıp gelişebilir.

Olguların yaklaşık yarısında genellikle bilateral, ancak bazen unilateral ve zonklayıcı tarzda migren benzeri post-iktal başağrısı bildirilmektedir. Bu olguların % 10'unda ise başağrısına bulantı ve kusma eşlik etmektedir.

EEG bulguları: İnter-iktal EEG'de temel aktivite normaldir. Uykuda artış gösteren veya sadece uykuda görülen bazen tek hemisferde, bazen her iki hemisferde oksipital ve posterior temporal bölge yerleşimli, yüksek amplitüdü (200-300µV) dikenler ve diken-dalga kompleksleri izlenmektedir. Bu paroksizmal anomalilerin en önemli özelliği gözlerin açılmasıyla baskılanması veya önemli ölçüde azalması ve gözlerin kapatılmasını izleyerek, 1-20 saniye süren latent bir dönemden sonra yeniden belirmesidir. Paroksizmlerin baskılanmasından görsel fiksasyonun sorumlu olduğu gösterilmiştir. Yine paroksizmal anomalilerin lokalizasyonu zaman içinde değişebilir, oksipital odak kaybolurken, sentro-temporal dikenler belirebilir. Bazı olgularda oksipital paroksizmlerden bağımsız olarak sentro-temporal dikenlerde görülebilir. Oksipital dikenler, nöbetler sonlandıktan sonra da, uzun bir süre daha devam edebilir.

Prognoz ve Tedavi: Nöbetler başladıktan sonra 2-4 yıl içinde olguların %50-60'ında remisyona geçilebilir. Nöbetler kısa ve hafif olmakla birlikte sık tekrarladığı ve sekonder jeneralize olduğu için tedavi gereklidir ve % 90 olguda karbamazepin ile çok iyi yanıt alınır.

Kaynaklar

1. Gastaut H. A new type of epilepsy: benign partial epilepsy of childhood with occipital spike-waves. Clin Electroencephalogr. 1992;13:13-22
2. Panayiotopoulos CP. Benign childhood focal seizures and related epileptic syndromes. In: Panayiotopoulos CP. ed. The epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. Oxfordshire; Bladon Medical Publishing. 2005. p.223-269
3. Covanis A, Ferrie CD, Koutroumanidis M, Oguni H, Panayiotopoulos CP. Panayiotopoulos syndrome and Gastaut type idiopathic childhood occipital epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. Eds. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4th ed. London: John Libbey Eurotext Ltd. 2005. p.315-335

K-17**YENİDOĞAN EPİLEPTİK SENDROMLARI****Prof. Dr. Hasan Tekgül****Ege Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı**

Yenidoğan epileptik sendromları elektroklinik özellikleri ve prognozları ile özellik arz eder. Bu dönemlere ait epileptik sendromlar son yıllarda video-EEG kayıtlarının yaygın kullanımı ve epilepsi genetiğindeki gelişmeler ile daha doğru tanımlanmaya başlanmıştır. Yenidoğan epileptik sendromları elektroklinik özelliklerinin video-EEG örnekleri ile sunumu amaçlanmaktadır.

Otozomal dominant kalıtsal özellik gösteren ve gen lokusları tanımlanan benign yenidoğan konvülsiyonları klinikte sıklıkla fokal nöbetlerle izlenir.¹ Benign familial neonatal-infantil nöbetler² Benign familial neonatal nöbetler³ Benign familial infantil nöbetler. Nöbetler kümeler halinde gelebilirler. Fokal EEG özelliklerine rağmen bu epilepsiler ILAE sınıflamasında jeneralize epilepsiler arasında yer almaktadır. Prognozları son derece iyidir. Epilepsi olguların %14 kadarında devam etmektedir. Bu epileptik sendromların, non-epileptik sendromlar olan Benign Yenidoğan Miyoklonisi ve Hipereklesia ile ayırıcı tanıların yapılması gerekmektedir.

Erken süt çocukluğu dönemi epileptik sendromları ise antiepileptik ilaç tedavilerine direnç göstermeleri ile dikkat çekicidir.¹ Erken süt çocuğu epileptik ensefalopati (Ohtahara Sendromu),² Erken myoklonik ensefalopati,³ Süt çocuğu gezici malign fokal nöbetleri, Erken Miyoklonik Ensefalopati (EME) ve Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati (Ohtara Sendromu) ise kötü prognozları ile izlenirler. Her iki epileptik sendrom EEG'de supresyon-börst aktivitesi ile tanımlanır. Süt çocuğu gezici malign fokal nöbetleri ise elektrografik nöbetlerin EEG kayıtlarında kısa sürelerde yer değiştirici özelliği ile tanımlanır.

K-18**SÜT ÇOCUĞU EPİLEPTİK SENDROMLARI****Prof. Dr. Sarenur Gökben****EÜTF Pediatri AD Çocuk Nörolojisi BD**

Benign infantil nöbetler (nonfamilial/ familial)

Benign infantil myoklonik epilepsi (BMEI)

West sendromu

Ağır infantil myoklonik epilepsi (Dravet sendromu). Bu bölümde ele alınmıştır.

Benign İnfantil NöbetlerR (Nonfamilial)

ILAE'nin yeni sınıflamasında, infant ve sütçocukluğu idyopatik fokal epilepsileri içinde yer alır.¹ Bugüne dek az sayıda olgu bildirilmesi; sendromun az bilinmesi ile ilişkilidir. Nöbetler 3-20 ay içinde (çoğu ilk yaşta) başlar, erkek/ kız hasta oranı benzerdir. Hastaların nörolojik bakıları, nöbet öncesi gelişim özellikleri normaldir. Nöbetler kompleks parsiyel özellikte olup, genellikle birkaç gün içinde çok sayıda olur. Hastada motor duraklama, yanıtızlık, gözlerini bir noktaya dikme, baş/ gözlerde deviasyon, basit otomatizmalar, unilaterale kloniler görülür. Bazen hemikonvülsif veya jeneralize hale dönebilir. Nöbet süresi genelde 1-3 dakikadır. Hastaların 1/3'ünde, nöbetler başlangıcı izleyen birkaç ay içinde tekrarlar. İnteriktal EEG normaldir. İktal EEG de fokal deşarjlar görülür, lokalizasyon frontal, temporal, parietal olabilir; aynı hastada bile nöbetten nöbete lokalizasyon ve taraf değişebilir. Nöbetler tedavi ile kolayca kontrol altına alınır; karbamazepin, valproat, fenobarbital kullanılabilir. Tedavi 1-3 yıl içinde kesilir. Prognoz çok iyidir. Hastaların gelişimleri normaldir, başka epilepsiler gözlenmez.^{2,3}

Benign Familial İnfantil Nöbetler

ILAE'nin yeni sınıflamasında familial (otozomal dominant) fokal epilepsiler içinde yer alır.¹ İlk kez Vigevano ve ark tarafından beş olguda tanımlanmıştır. Nöbetler 4-8 ayda başlar; kızlarda daha siktir. Ailede otozomal dominant geçişi düşündürecek şekilde, benzer yaşta, nöbet öyküsü vardır. Nöbet öncesi gelişim normaldir. Hemen tüm olgularda başlangıç, kısa süreli (2-5dk) tekrarlayan nöbetler şeklindedir. Nöbetler gün içinde 8-10 kez olur; bu tablo birkaç gün devam eder. Nöbetler, motor duraklama, gözler/ başta dönme, syanoz, tonik kasılma, çoğu kez unilaterale klonik jerkler şeklinde kompleks parsiyel özeliçtedir. Nöbetler birkaç içinde tekrarlar.

İnteriktal EEG normaldir. Ancak küme nöbetler sırasında

alınan interiktal EEGde oksipitoparietal alanlarda yavaş dalga, dikenler görülür. İktal EEG'de oksipitoparietal bölgeden başlayan fokal deşarjlar giderek gelişir, intrahemisferik yayılır bazen de jeneralize olur. Aynı hastada, nöbetler farklı taraftan başlayabilir. Hastalarda yapılan genetik çalışmalar, genetik heterojeniteye işaret etmektedir; bazı ailelerde 19 ve 16. kromozomla (famlyal infantil nöbet ve koreatetoz) bağlantı çalışmaları olumlu bulunurken, bazı ailelerde sodyum kanal geni alfa 2 subüniti (SCN2A) kodlayan genlerde (2.kromozom) mutasyon saptanmıştır.^{2,3,4}

Nöbetler tedavi ile kolay kontrol altına alınır; karbamazepin, valproat seçilebilir,1-3 yıl içinde tedavi sonlandırılır. Prognoz iyidir, hastalar normal psikomotor gelişim gösterirler. Bir grup hastada nöbetler neonatal dönemde veya ilk aylar (2gün -7ay) içinde başlar. Ailede, otozomal dominant geçişli benzer famlyal nöbetler tanımlanır. Hastaların gelişim özellikleri normaldir; altta yatan nörolojik bir hastalık yoktur. Nöbet semiyolojisi, baş/ gözlerde deviasyon, tonik, klonik hareketler gibi fokal motor nöbet şeklindedir. Sekonder jeneralizasyon görülebilir. Nöbet sıklığı değişkendir. İnteriktal EEG normaldir veya posterior alanlarda fokal deşarjlar görülebilir. İktal EEG de posterior fokal başlangıç saptanır. Bir yıl içinde remisyon görülür. Hastalar normal psikomotor gelişim gösterirler. Bu hastalarda SCN2A geninde farklı mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu epilepsi benign famlyal neonatal infantil nöbetler olarak adlandırılmış; ancak ILAE sınıflamasına henüz girmemiştir.^{2,3}

Selim (benign) infantil myoklonik epilepsi (BMEI)

Nadir görülen bir sendromdur; çocukluk çağı epilepsilerinin %1'ini oluşturur. İdyopatik jeneralize epilepsiler içinde yer alır. Nöbetler 4 ay- 3 yaş arasında başlar; erkek/ kız oranı 2:1 dir. Olguların %30'unda ailesel febril konvülsiyon veya epilepsi öyküsü vardır. Nadir famlyal olgular tanımlanmıştır. Nöbetler baş ve kollarda myoklonik kısa süreli kasılmalar şeklindedir, alt ekstremitelerin tutuluşu nadirdir, nöbet sırasında düşme nadir görülür. Genellikle başta öne düşme, kollarda abduksiyon ve elevasyon gözlenir. Bazen gözlerde dönme hareketi izlenir. Nöbetler yalnız uyanıklıkta olur; uyuklama nöbetleri uyabilir. Bazı olgularda nöbetler yalnız ses ve taktıl uyaranla oluşur; bu grup refleks benign infantil myoklonik epilepsi olarak tanımlanır. Olguların %20'sinde klinik ve elektrografik fotosensitivite gözlenir. Nöbetler izole veya az sayılı kümeler şeklindedir. Hastalarda başka tip

nöbetler görülmez. Ayırıcı tanıda önemli bir bulgudur.

İnteriktal EEG normaldir, seri EEG ler çekilse bile nadiren jeneralize çoklu diken yavaş dalga veya diken yavaş dalga deşarjlarına rastlanır. Uyku EEG sinde REM döneminde bu deşarjlar görülebilir. Poligrafik kayıtlamalarda, myoklonik kasılmalara, jeneralize çoklu diken yavaş dalga veya diken yavaş dalga deşarjları (> 3 Hz, 1-3 s süreli) eşlik eder. Hastaların nörolojik bakı ve gelişim özellikleri normaldir. Nöbetler valproat ile kolayca kontrol altına alınabilir. Tedavi 3- 5 yıl sürdürülmeli, ilaçlar, altı, oniki ayda yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir. Az sayıda olguda nöbet kontrolü benzodizepin veya etosüksimid ile sağlanır. Fotik uyarı dışında, diğer uyaranlarla tetiklenen nöbetlerde tedavi başlanmamalıdır. Bu grupta nöbetler spontan düzelir. Nöbet kontrolü açısından prognoz iyidir; ancak uzun süreli izlemlerde olguların %10-20'sinde, kognitif bozukluklar, davranış problemleri gelişir. Bu yüzden tanılamada benign teriminin kullanılması tartışmalara neden olmaktadır. Hastaların %10-20'sinde, adolesan dönemde, tedaviye iyi yanıt veren jeneralize tonik klonik nöbetlerin geliştiği bildirilmiştir.^{5,6,7}

Ağır infantil myoklonik epilepsi (SMEI/ Dravet Sendromu)

ILAE'nin yeni sınıflamasında epileptik ansefalopatiler içinde yer alır.¹ SMEI, ilk kez Dravet tarafından 1978'de tanımlanmıştır. Bugüne kadar dünyanın çeşitli ülkelerinden (Avrupa, ABD, Japonya, Rusya) 500'den fazla olgu tanımlanmıştır. SMEI nadir görülen bir sendrom olup muhtemel insidansı 40.000 de 1 den düşük olarak bildirilmiştir. Erkek/ kız oranı 2:1 dir. Bir yaşından önce başlayan epilepsilerin % 3-5'ini oluşturur. Ailede febril konvülsiyon veya epilepsi öyküsü %20-54 oranında tanımlanmaktadır. Hastalık monozigot ve dizigot ikizlerde, kardeşlerde de tanımlanmıştır(8,9). Hastalarda nöronal voltaj kapılı sodyum kanal geni alfa subünitinde (SCN1A) mutasyon, ilk kez 2001 yılında tanımlanmıştır¹⁰, bugüne dek 170 den fazla mutasyon bildirilmiştir.¹¹ Olguların % 40-70' (bazı serilerde 100)'inde mutasyon gösterilebilir. Saptanan mutasyonların % 95'i de novodur. Mutasyonların % 50'si trunkasyon tipi mutasyon olup, geri kalanı missense, splice site ve delesyon tipi mutasyonlardır.^{12,13}

Kural olarak SMEI normal çocuklarda gelişir ve nöbetler ilk yaşta başlar. İlk nöbetler genellikle febril jeneralize veya unilateral motor nöbetler şeklindedir. Olguların %30-35'inde

ilk nöbet afebril olabilir. Nöbetler aşı, sıcak su banyosu, enfeksiyonlar ile tetiklenir. Hastanın gelişimi normal olduğundan, genelde ilk nöbet febril konvülziyon olarak değerlendirilir; ancak izleyen aylar içinde sık febril ve afebril motor nöbetler gelişir. Febril konvülziyon için olağan olmayan bu durumda SMEI olasılığı akla gelmelidir. İlk nöbet ile beraber veya hemen sonrasında myoklonik nöbetler başlar. Hastada, jeneralize tonik/klonik veya klonik nöbetler, taraf değiştiren unilateral klonik nöbetler, myoklonik nöbetler, atipik absans, kompleks parsiyel nöbetler gibi, tonik nöbetler dışında, çeşitli nöbetler gözlenir. Başta normal olan psikomotor gelişim bozulur, ataksi, piramidal bulgular ortaya çıkar, dil gelişimi duraklar, kalıcı motor/ mental gerilik kaçınılmazdır. Hiperaktivite, otistik özellikler gibi davranış problemleri sıkça görülür.

Bazı olgular, myoklonik nöbetler dışında SMEI özelliklerini taşırlar. Bu grup sınır SMEI (SMEB) olarak tanımlanır. SMEBli olgularda, SCN1A geninde daha çok missense mutasyonlar bildirilmiştir.

EEG başlangıçta normaldir. Fotosensivite erken dönemde saptanabilir. İlerleyen dönemde uyanıklıkta zemin aktivitesinde yavaşlama; interiktal jeneralize simetrik/ asimetrik diken yavaş dalga, çoklu diken yavaş dalga, diken dalga deşarjlarının yanı sıra fokal anormal aktiviteler görülür. Olguların % 40'ında fotosensitivite vardır. Hastalar da klinik fotosensivite de söz konusudur; nöbetler parlak ışık/ güneş ışığı, TV ile uyandırılır. Nöbetler tedaviye çok dirençlidir. Myoklonik nöbetleri arttıran lamotrijin, difenilhidantoin, karbamazepin, vigabatrin gibi ilaçlardan kaçınılmalıdır. Valproat, fenobarbital, bromür, benzodiazepinler nöbet sıklık ve şiddetini azaltırlar. Stiripentol, topiramet, zonisamid, levatirasetam olgu gruplarında denenen başarılı bulunan ilaçlardır. İlaç seçiminde sodyum kanalı üzerinden etki göstermeyen ilaçlar seçilmelidir. Hipertemi nöbetleri uyardığı için, uzun süreli, sıcak banyolar, yazın uzun süre güneş altında kalma, kalabalık ve sıcak ortamlardan kaçınılmalıdır.^{14,15}

West Sendromu

West Sendromu (WS), çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen yaşa bağımlı bir epileptik ansefalopatidir. ILAE'nin yeni sınıflamasında epileptik ansefalopatiler içinde yer alır.¹

İnfanıl spazm, mental retardasyon ve hipsaritmi tiradı, West sendromu olarak bilinir.^{16,17}

İnsidansı, yılda yüzbin canlı doğumda 2.9- 4.5 arasında değişir (18). Erkek olgular sayıca biraz daha fazladır (%60). Ailevi olgular çok nadirdir.

Olgular etyolojik olarak iki ana gruba ayrılır:

1. Semptomatik grup : Değişik serilerde olguların %60-90'ını oluşturur. Pre/ peri ve postnatal dönemde oluşan bir santral sinir sistemi (SSS) lezyonu bulunur. Spazmlar başlamadan önce, hastalarda psikomotor gelişim geriliği vardır.
2. İdyopatik: Bu olgular değişik serilerde %10- 40 arasında tanımlanır. Nöbetlerin öncesinde hastaların gelişim özellikleri normaldir. Radyolojik, metabolik incelemeler ile etyolojik bir neden gösterilemez.

İnfanıl spazm nöbetleri doğumdan beş yaşın sonuna kadar başlayabilir. Olguların % 50-77 sinde başlangıç 3-7 ay arasındadır. Spazmlar 0.2- 2 sn kadar süren kısa aksiyal hareketlerdir. Spazm süre olarak myoklonik nöbetten daha uzun, ancak tonik nöbetten daha kısadır. Ekstremitelerde fleksiyon, ekstansiyon veya mikst şekilde (kollarda fleksiyon, bacaklarda ekstansiyon şeklinde) olabilir. Hastalığın başlangıcında spazmlar tek tek gözlenirken, zamanla kümeler (%80) şeklinde gelir. Kümeler genelde, 5-30 sn ara ile gelen 20-40 kadar spazmdan oluşur. Bazen bir kümedeki spazmların sayısı 100'e ulaşabilir. Bir günde değişik sayıda küme gözlenir.

Spazmların %60'ına göz hareketleri eşlik eder (gözlerde kayma, nistagmus). Spazm sırasında solunum değişikliklerine sık rastlanırken (%60), kalp hızı değişiklikleri nadirdir (%1). Spazm sırasında diğer otonomik belirtiler de (renkte kızarma, solukluk, terleme, pupiller dilatasyon, lakrimasyon) görülebilir. Özellikle küme halinde gelen spazmlar sırasında veya sonrasında ağlama veya iritabilite sık olarak gözlenir. Hastalarda görülen diğer bir nöbet tipi parsiyel nöbetlerdir, bunlar, spazmlardan önce başlayabilir, spazmlara birlikte görülebilir ya da spazmlar kesildikten sonra gelişebilir. Spazmların başlaması ile hastalarda durgunluk, çevreye, oyuncaklara ilgisizlik, göz temasında azalma ortaya çıkar; psikomotor gelişimde duraklama, tedavi gecikirse gerileme oluşur. Hastanın uykusu ve iştahı azalır. Baş çevresi büyümesi durur.

Karakteristik interiktal EEG bulgusu hipsaritmidir, yüksek amplitüdü yavaş dalga ve dikenlerden oluşan karmaşık bir aktivitedir. Başlangıçta hipsaritmi yalnız uyuklama ve hafif

uykuda görülürken, daha sonra süreklilik kazanır; uyanıklık ve uykuda da devam eder. Klasik hipsaritmi, olguların % 33'ünde görülmez, bu hastalarda hipsaritmik aktivite, değişikliğe uğramıştır, bunlar atipik (modifiye) hipsaritmi olarak adlandırılır:

1. Senkron diken aktivitesi: büyük yaştaki hastalarda görülür.
2. Sabit epileptik foküsle birlikte olan hipsaritmi
3. Artmış interhemisferik senkronizasyonla birlikte olan hipsaritmi
4. Başlıca yüksek voltajlı yavaş dalga aktivitesi ile beraber olan az miktarda diken veya keskin dalgalardan oluşan hipsaritmi
5. Asimetrik (unilateral) hipsaritmi
6. Jeneralize, fokal veya bölgesel olarak zemin ritminde voltaj depresyonu ile birlikte olan hipsaritmi

İktal EEGde jeneralize düşük amplitüdü hızlı aktivite veya yüksek amplitüdü yavaş dalga aktivitesi gözlemlenir.

İnfantil spazmda spontan remisyon durumu iyi bilinmemektedir. Bu konudaki yayınlar az ve yetersizdir. Retrospektif yapılmış bir çalışmada, hormonal tedavi verilmemiş 44 hastada spontan remisyon ve hipsaritmideki düzelmelerin ilk ayda başlayabileceği ve ilk yıl içinde olguların %25'inde spontan remisyon gözlemlendiği bildirilmiştir.¹⁷ Bu özellik, değişik tedavilerin sonuçları değerlendirilirken unutulmamalıdır.

Tedavide, ACTH ve kortikosteroidler, vigabatrin, valproat, benzodiazepinler, topiramet, ketojenik diyet kullanılır. Günümüzde dozu ve süresi farklı değişik ACTH tedavi programları uygulanmaktadır. Su/ sodyum retansiyonu, kilo alımı, cushingoid görünüm, hipertansiyon, büyüme geriliği, osteoporoz, immunsupresyona bağlı enfeksiyon gelişimi, obstrüktif kardiyomyopati, irritabilite, insomnia, katarakt, gastrointestinal kanama, ACTH tedavisi sırasında görülen yan etkilerdir. Tedavi sırasında, hasta tuzdan kısıtlı bir diet almalıdır.

Tuberoskleroza birlikte olan infantil spazmda, nöbetler vigabatrine duyarlıdır.¹⁹ İlacın yan etkileri, irritabilite, insomnia, sedasyon, kilo artışı, geri dönüşümsüz görme alan defekti gelişimidir.

Fokal kortikal lezyona bağlı infantil spazmlı olgularda cerrahi tedavi önemli bir seçenektir.²⁰

WS da, idyopatik grup dışında prognoz kötüdür. Hastaların % 35-60'ında spazmlar kesildikten sonra, diğer nöbet tipleri ortaya çıkar, olguların 1/3'ünde Gastaut- Lennox sendromu gelişir. Semptomatik olgularda değişik derecelerde psikomotor gerilik, davranış problemleri görülür.¹⁶⁻¹⁸

Kaynaklar

1. Engel J: 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. Panayiotopoulos CP: Idiopathic epileptic seizures and syndromes in infancy. in Panayiotopoulos CP: The epilepsies, seizures, syndromes and management. Bladon Medical Publishing. 2005: 117-127.
3. Specchio N, Vigeveno F: The spectrum of benign infantile seizures. *Epilepsy Res* 2006; (70S):S156-S167.
4. Striano P, Bordo L, Lispi ML, Specchio N, Minetti C, Vigeveno F, Zara F: A Novel SCN2A Mutation in Family with Benign Familial Infantile Seizures. *Epilepsia*, 2006; 47(1): 218-220.
5. Dravet C, Bureau M: Benign myoclonic epilepsy in infancy. In Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. John Libbey Eurotext. 4th Ed. 2005: 77-88.
6. Nordli DR: Idiopathic generalized epilepsies recognized by the International League against epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46(S9): 48-56.
7. Panayiotopoulos CP: Idiopathic epileptic syndromes. in Panayiotopoulos CP: The epilepsies, seizures, syndromes and management. Bladon Medical Publishing. 2005: 130-136.
8. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar Ö: Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. (Eds.), *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 4th Ed. John Libbey, Montrouge, 2005, pp. 89-114.
9. Roberto Horacio Caraballo, Natalio Fejerman. Dravet syndrome: A study of 53 patients. *Epilepsy Research* 2006; (70S): S231-S238.
10. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327-1332.
11. Tateki Fujiwara. Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: Severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. *Epilepsy Research* 2006; S223-S230.
12. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Dibbens LM, Berkovic SF, Harkin LA. SCN1A Mutations and Epilepsy. *Hum Mutat* 2005 25:535-542
13. Harkin LA, McMahon MJ, Iona X et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic Encephalopathies. *Brain* 2007;130: 843-852.

14. Ceulemans B, Boel M, Claes L, Dom L, Willekens H, Thiry P, Lagae L. Severe myoclonic epilepsy in infancy: toward an optimal treatment. *J Child Neurol.* 2004; 19(7): 516-521.
15. Striano P, Coppola A, Pezzella M, Ciampa C, Specchio N, Ragona F, Mancardi MM, Gennaro E, Beccaria F, Capovilla G, Rasmini P, Besana D, Coppola GG, Elia M, Granata T, Vecchi M, Vigevano F, Viri M, Gaggero R, Striano S, Zara F. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology.* 2007; 69(3):250-254.
16. Dulac O: Infantile spasms and West syndrome in Engel J, Pedley TA: *Epilepsy A comprehensive Textbook Philadelphia: Lippincott-Raven 1998: 2277-2283.*
17. Ohtahara S, Yamatogi Y: Severe encephalopathic epilepsy in infants: West syndrome. in Pellock JM, Dodson WE, Bourgeois BFD: *Pediatric epilepsy diagnosis and therapy 2nd Ed, New York, Demos, 2001: 177-191.*
18. Dulac O, Tuxhorn I: Infantile spasms and West syndrome. In Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. John Libbey Eurotext. 4th Ed. 2005: 53-72.*
19. Chiron C, Dulac O, Beaumont D, Palacios L, Pajot N, Mumford J: Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. *J Child Neurol* 1991; 6 (supp 2): 52-59.
20. Asano E, Chugani DC, Juhasz C, Muzik O, Chugani HT: Surgical treatment of West syndrome. *Brain Dev* 2001; 23: 668- 676.

K-19

ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPTİK SENDROMLARI-İDİYOPATİK GRUP:

Prof. Dr. Güzide Turanlı

HÜTF Çocuk Nöroloji

WS da, idiyopatik grup dışında prognoz kötüdür. Hastaların % 35-60'ında spazmlar kesildikten sonra, diğer nöbet tipleri ortaya çıkar, olguların 1/3'ünde Gastaut- Lennox sendromu gelişir. Semptomatik olgularda değişik derecelerde psikomotor gerilik, davranış problemleri görülür.¹⁶⁻¹⁸

Epileptik Sendromik sınıflama yaparken dikkate alınan özellikler:

- Nöbet tipi
- Başlangıç yaşı
- Etyoloji
- Anatomik lokalizasyon
- EEG (iktal, interiktal) bulguları

Epileptik Sendromlar:

I-Neonatal Dönemde Görülen Sendromlar:

- a) Benign Familial Neonatal Konvulsiyonlar (BFNC)
- b) Benign İdiyopatik Neonatal Konvulsiyonlar (BINC)
- c) Süpresyon bürst ile giden erken epileptik ensefalopati (EEE)

II-Bebeklik ve Erken Çocuklukta Görülen Sendromlar:

- a) Bebeklerin benign epilepsisi
- b) İnfantil Spazmlar ve West Sendromu
- c) Bebeklikte görülen West Sendromu dışındaki ciddi epileptik ensefalopatiler

III-Geç Çocukluk ve Ergenlikte Görülen Sendromlar:

- a) Sentrot temporal dikenli benign çocukluk epilepsisi
- b) Oksipital dikenle giden çocukluk epilepsisi
- c) Absans epilepsiler
- d) Uyanıklıkta grand mal epilepsisi
- e) Juvenil myoklonik epilepsi
- f) Lennox-Gastaut Sendromu vb. epileptik ensefalopatiler
- g) Landau-Kleffner Sendromu ve yavaş uykuda elektriksel status epileptikuslu epilepsi

- h) Rasmussen Sendromu

IV- Yaşa bağımlı olmayan özel sendromlar:

- a) Meziyal temporal lob epilepsisi
- b) Familial frontal ve temporal lob epilepsisi
- c) Özel lezyonlara bağlı parsiyel epilepsiler
- d) Sürekli parsiyel epilepsi
- e) İlerleyici myoklonik epilepsi
- f) Travma sonrası nöbetler
- g) Tek nöbetler
- h) Ateşli nöbetler
- i) Basit refleks epilepsiler
- j) Karmaşık refleks epilepsiler

Sentrot temporal Dikenli Benign Çocukluk Epilepsisi (Benign Childhood Epilepsy with Centrot temporal Spikes=BECT)

- Epilepsili gençlerin % 15-24 ünü oluşturur
- 3-13 yaş (pik: 9-10), 15-16 yaşında geçer
- Basit parsiyel, yüz yarısını tutan motor nöbetler, somatosensori bulguları ile birlikte, JTK nöbetlere eğilim
- Nöbetler uyku ile ilişkili
- Genetik predispozisyon
- E/K=3:2

İnteriktal EEG bulguları-uyanıklık

- Orta temporal veya santral (rolandik) bölgede veya her iki

alandanda birlikte diken ve keskin dalgalar. Bu dikenler % 60 tek taraflı, % 40 iki taraflıdır.

- İlk EEG de fokus tek taraflı olabilir, sonraki kayıtlarda iki taraflı hale gelebilir.
- Zemin aktivitesi normaldir.
- Sentrotemporal dikenler dalgınlıkta ve uykunun tüm safhalarında artış gösterir, daha sonra iki taraflı jeneralize olmaya eğilim gösterir. % 30 vakada dikenler sadece uykuda oluşur. Uyanıklık kayıtları ile BRE teşhisi koyamadıysanız mutlaka uyku kaydı elde etmelisiniz.
- Jeneralize diken ve dalga deşarjları uyanıklıkta oldukça nadirdir, uyku ile güçlü bir şekilde aktive olur.

İktal EEG bulguları

- Uykunun II. safhasındaki iktal EEG kayıtları tek taraflı sentrotemporal alanda başlayan daha sonra aynı taraf hemisfere yayılan ve sonunda da karşı tarafa yayılan deşarjlar gösterir. Nöbet başlangıcındaki haberci bulgu düşük voltajlı hızlı aktivitedir.
- Gündüz gözlenen parsiyel nöbetler lokal dekremental aktivite ile başlar, takiben tonik fazda sentrotemporal alanda yoğun dikenler ortaya çıkar ve klonik fazda diken dalgalar görülür, yayılım ve postiktal yavaşlama olmaz. Tüm olay 1 dakikadan kısa sürer.
- Rolandik dikenler; Rett, Fragile-X sendromunda, nadiren beyin tümörlü çocuklarda bile görülebilir. Lerman inoperabl talamik tümörü olan bir çocukta başlangıçta sentrotemporal dikenler gördüğünü ve bunların 1 ay sonra kaybolduğunu bildirmiştir. Sentrotemporal dikenler ESES ile uyumlu olan yada olmayan Landau-Kleffner sendromunda oluşabilir.

Oksipital Paroksizmlı Çocukluk Epilepsisi (Childhood Epilepsy with Occipital Paroxysms=CEOP)

- 15 ay-17 y, (pik erken 3-5 y, geç 7-9 y)
- Görsel nöbetler genellikle geç başlangıçlı CEOP larda gündüz görülür. Bunlar amoroz, hemianopsi, elementer ve karmaşık halüsinasyonlar, mikropsi, makropsi, metamorfozi şeklindedir. Bu semptomlar kısadır ve şuur korunur, ardından otonomik-migrenöz postiktal semptomlar olursa nöbetler uzun sürer.
- Görsel semptom sonrası baş, göz ve gövdede karşı tarafa dönme şeklinde motor bulgular olabilir.
- Öksürük, salya akması ve kusma iktal bulgulardır.

İnteriktal EEG

- Zemin aktivitesi normaldir.
- Oksipital paroksizmler diken ve dalga kompleksleri, yüksek voltajlı dikenler veya keskin dalgalar şeklindedir, güçlü bir negatif piki küçük amplitüdü pozitif bir pikin takip ettiği ve ardından negatif yavaş dalganın geldiği difazik dalgalarıdır.
- Vakaların % 5 inde oksipital paroksizmler posterior ritmik yavaş dalgalardan oluşur. Paroksizmal anormallikler genelde bir hemisferde oksipital ve posterior temporal bölgelerdedir, bazen de her iki hemisferde eş zamanlı veya bağımsızdır.
- İki taraflı olduğu zaman dikenler sıklıkla asimetriktir. Paroksizmler 1-4 Hz frekansında ritmik büstler halindedir.
- Dikenler interiktal EEG de her zaman olmaz, nöbet sonrası tespit edilebilir, sıklıkla 3-5 yaş arasında oluşur, göz açıkken kaybolur ve göz kapamadan 1-20 sn sonra tekrar görülür.
- Oksipital dikenlerin karanlık ile arttığı ve karanlıkta çok küçük bir ışık kaynağına bakma ile baskılandığı bildirilmiştir. Dikenler santral görmenin (maküler görme) kalkmasına cevap olarak oluşur.
- Oksipital paroksizmler devam eden takiplerde aynı lokalizasyonda kalabilir veya bir taraftan diğer tarafa yer değiştirebilir ve bazen iki taraflı rolandik dikenlerle yer değiştirebilir yada birlikte olabilir.
- Dikenler ve nöbetler genellikle kendiliğinden kaybolur fakat epileptiform EEG anormallikleri nöbetlerden daha kalıcıdır. Erken başlangıçlı formlarda EEG genellikle 16 yaşından önce normale döner.
- Fotik uyaran oksipital paroksizmler de etkili değildir fakat genellikle inhibe edici etkisi vardır. HPV esnasında aktivasyon bildirilmiştir. Deşarjlar genellikle non-REM uykuda artış gösterir. Bazı hastalarda deşarjlar yalnız uykuda görülür.

İktal EEG:

- Genelde kısa nöbetleri olan vakalarda iktal deşarjlar bir veya iki oksipital bölgede yavaş ortaya çıkan hızlı dikenlerle karakterizedir.
- Uykuda kaydedilen kısa nöbetler iktal deşarjların kaybolmasına ve bazen parietal bölgeye yayılım gösteren 10 Hz civarında tekrarlayıcı dikenlerin ortaya çıkmasına neden olur.

- Uzun süreli nöbetler 2 dakikayı aşan postiktal yavaş dalgalar içerir.

Ayırıcı tanı

- CEOP-migren ayırıcı tanısı güç olabilir. CEOP 4-11 yaş arasında başlar oysa baziler migren ergende başlar. Görsel uyarılar epileptik olduğu zaman halkasal/dairesel ve çok renklidir, migren ataklarında siyah-beyaz çizgiler belirgindir.
- Sonuç olarak CEOP da görsel semptomları yüz yarısını tutan lateralize veya jeneralize konvulsiyonlar takip eder.
- Çölyak, Lafora hast., MELAS, MERRF gibi mitokondrial, hiperglisemi gibi metabolik hastalıkların erken dönemlerinde diğer klinik belirtiler çıkmadan önce oksipital lob nöbetleri ve EEG anormallikleri olabilir.

Absans epilepsiler: Tipik Absanslı Epileptik Sendromlar: (İdiyopatik olanlar)

- Çocukluk Absans Epilepsisi (ÇAE),
- Jüvenil Absans Epilepsisi (JAE),
- Jüvenil Myoklonik Epilepsisi (JME)

Tipik ve atipik vakalar arasındaki farklılık ilk saniyedeki deşarjların 2.5 Hz den daha hızlı (tipik absanslı) veya daha yavaş oluşuna (atipik absans) göre değerlendirilmiştir.

Çocukluk Absans Epilepsisi (CAE=Piknolepsi)

- Okul çağı çocuğu (pik:6-7)
- Genetik predispozisyon
- Normal gelişim
- $K > E$
- Çok sık absans nöbetleri (birkaç-birçok/gün)
- Ergenlikte JTK nöbetler ortaya çıkabilir
- Absans tipi nöbetler devam edebilir
- Yaşla geçebilir

İnteriktal EEG:

- Zemin aktivitesi normaldir veya ritmik posterior delta aktivitesi gösterir. Sentrotemporal veya oksipital dikenler görülebilir.

İktal EEG:

- 3 Hz lik jeneralize diken yavaş dalga kompleksleri (başlangıçta 2.7 Hz den daha az, 4 Hz den daha fazla olmaz, sona doğru frekansında azalma ve giderek düzleşme olur).

Genellikle 10-12 saniyedir. 4 s den kısa ve 20 s den uzun değildir.

Çocukluk Absans Epilepsisi EEG dışlama kriterleri:

- Bölünmüş deşarjlar ve çoklu dikene benzeyen "W" ler (her diken ve yavaş dalga kompleksinde üçden fazla). Bunlar JME, absanslı gözkapığı myoklonisi, absanslı ağızçevresi myoklonisi ve tek jerkli absanslarda yaygındır.

- Deşarjlar arası frekanslarda belirgin değişkenlik.

- Diken ve çoklu diken-yavaş dalga ilişkileri arasında belirgin farklılıkların olması.

- 4 s den daha kısa deşarjların belirgin olması.

- Anormal zemin. Posterior ritmik yavaş aktivite ile sentrotemporal ve oksipital dikenler ÇAE sinde görülebilir.

Jüvenil Absans Epilepsisi (JAE)

- Başlangıç yaşı 7-16 yaş arasında değişir, 10-12 yaşlarında pik yapar.
- Nöbet sıklığı piknolepsiden daha az (1-10 kez/gün)
- Sporadik absans nöbetleri % 80 JTK ile birlikte.
- JTK nöbetler absanslardan önce ortaya çıkabilir, sıklıkla uykudan uyanışta
- Miyoklonik nöbetler de var (% 15-25). Miyoklonik jerkler absans nöbetleri olduğu an görülmez.
- Tedaviye iyi cevap.

EEG bulguları:

- Çocukluk çağı absans epilepsisi ile aynı
- Deşarjlar 3 Hz'den daha hızlı frekansta

Uyanırken JTK Nöbetlerle Giden Epilepsi (Epilepsy with grand mal on awakening)

- Başlangıç 2. Dekat
- Günün her saatinde uykudan uyanınca JTK nöbet
- Absans ve myoklonik nöbet de görülür.
- Uyku deprivasyonu ile belirginleşir.
- Relatif olarak genetik yatkınlık var.
- Jeneralize epilepsi paterni
- Fotosensitivite

Jüvenil Myoklonik Epilepsisi (JME) (İmpulsif Petit Mal)

- Pubertede ortaya çıkar
- Bilateral tek veya tekrarlayan aritmik, düzensiz miyoklonik jerkler (en çok kollarda), düşmeye neden olabilir.
- Sıklıkla JTK (% 95), nadiren absans (% 28)
- K=E
- Kalıtsal
- Nöbetler uyandıktan kısa süre sonra ortaya çıkar ve uykusuzlukla artar.
- Tedaviye cevap iyi

İnteriktal:

- Zemin aktivitesi genellikle normaldir.
- Çoklu diken-dalgaları daha az diken içerir.
- Bazen sadece frontal bölgede sınırlı kompleksler şeklindedir.
- İktal ve interiktal çokludikenler JME için tanı koydurucu değildir, miyoklonik nöbetleri olmayan jeneralize epilepsilerde ve erken çocukluk miyoklonik epilepsilerinde de oluşabilir.

İktal:

- Frontosantral yoğunluk gösteren bilateral, simetrik, çokludiken-dalgalar tipiktir.
- Jerklerle eş zamanlı 10-16 Hz lik diken büstlerini değişen frekans (2-5 Hz) ve amplitüd ile yavaş dalgalar izler. Dikenlerin sayısı jerklerin yoğunluğu ile yakın ilişkili olarak 5-20 arasındadır.
- Deşarjlar klinik belirtilerden daha dirençlidir.
- Fotosensitivite belirgindir.

K-20

EPİLEPSİDE TEDAVİ İLKELERİ: NE ZAMAN TEDAVİ?

Prof. Dr. Baki Göksan

Epilepsi alanında ilk epilepsi nöbeti sonrasında tedaviye başlama ilkeleri en çok tartışılan konulardan birisi olarak dikkati çekmektedir. Bu bölümde tedaviye başlamaya karar verme aşamasına gelene kadar şüpheli bir nöbet sonrası dikkate alınması gereken aşamalar değerlendirilecektir.

Birinci basamak tanımlanan nöbetin gerçek bir epilepsi nöbeti olup olmadığına karar vermektir. Zira epilepsi tanısı alarak tedaviye başlanan hastaların yaklaşık %25 kadarının epilepsi

hastası olmadığı bilinmektedir. Epilepsi nöbeti ile ayırıcı tanıda sıklıkla karışan tablolar içinde psödonöbetler, senkop, uykuda görülen hareket bozuklukları, parasomniler, migren aurası, geçici iskemik atakları saymak mümkündür. Birinci basamak değerlendirmede üzerinde durulması gereken bir önemli noktada bu nöbetin gerçekten ilk nöbet olup olmadığının sorgulanmasıdır. Hastaların absans, miyokloni, basit veya kompleks parsiyel nöbetleri sağlık sorunu olarak değerlendirmeleri veya tedaviye gerek görmemeleri pratikte sık olarak karşılaşılan bir durumdur.

İkinci basamak tanımlanan nöbetin epilepsi nöbeti olduğuna karar verildiğinde, nöbetin ortaya çıkışından sorumlu etyolojik faktörlerin değerlendirilmesidir. Nöbet şarta bağlı olarak uyarılmış veya refleks bir nöbet olabilir. Uykusuzluk, ateş, aşırı alkol, kullanılan madde ve ilaçlar gibi tetikleyicilerin varlığı araştırılmalıdır. Tanımlanan nöbet elektrolit dengesinde ortaya çıkan düzensizlikler, şeker üre düzeylerini etkileyen metabolik süreçler, travmalar, beyin damar hastalıkları kafa içi gelişen patolojiler gibi nedenler akut semptomatik nöbetlerin ortaya çıkmasından sorumlu olabilir. Ayrıca geçirilmiş sinir sistemi infeksiyonları, travma, beyin damar hastalıkları gibi beyni etkileyen sekel lezyonlar da semptomatik nöbetler açısından değerlendirilmelidir. Belirli bir nedenin gösterilemediği hastanın yaş özellikleride dikkate alınarak tanımlanan nöbetin idyopatik veya kriptojenik tipte her hangi bir tetikleyici olmaksızın ortaya çıkmış bir epilepsi nöbeti olup olmadığı tartışılmalıdır.

Üçüncü basamak ise tetikleyici faktörleri, etyolojik özellikleri nöbet tipini, EEG ve görüntüleme tetkiklerinin bulgularını hastanın yaşını ve ailede epilepsi hikayesini dikkate alarak nöbetin tekrarlama riskinin ne düzeyde olduğunu değerlendirmektir.

Dördüncü basamak eğer nöbetleri tetikleyen faktörler veya akut semptomatik nöbete neden olan düzeltilebilir ve kontrol edilebilir nedenler söz konusu ise bunlarla mücadele ederek nöbet tekrarını önlemenin mümkün olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Beşinci basamak ise ilaç tedavisine başlamanın gerek yan etkiler açısından gerekse psikososyal yönden neden olabileceği olumsuzlukları nöbet tekrarlama ve buna bağlı ortaya çıkabilecek riskler ile karşılaştırarak hasta açısından en olumlu olan yaklaşımın hangisi olacağına hasta ve yakınları konu hakkında bilgilendirilerek ve katkıları sağlanarak tedaviye başlamaya karar verilmelidir.

Yukarıda belirtilen değerlendirme basamakları dikkate alındığında en önemli noktaların nöbetin epilepsi nöbeti olduğuna karar verdikten sonra tekrarlama sıklığı ve hasta açısından nöbet tekrarının ve tedavinin getireceği olumsuzlukların iyi tartışılması gerekmektedir.

İlk nöbet sonrası tedaviye başlama:

Çocuklarda genel olarak ilk nöbet sonrası iki yıl içinde tekrarlama riski %40-50 olarak görülmektedir. Kompleks parsiyel nöbet tanımlanan, nörolojik açıdan normal olmayan, ilk nöbeti uykuda ortaya çıkan ve EEG de epileptiform aktiviteleri bulunan çocuklarda iki yıl içinde nöbet tekrarlama oranı %80-90 sıklığına ulaşabilmektedir. Bu çocuklarda nöbet sırasında yaralanma oranının düşük olmasına rağmen nöbet tekrarlama riski nedeniyle tedaviye başlanmalıdır.

Buna karşılık jeneralize tonik-klonik nöbet tanımlanan, nörolojik açıdan normal olan, EEG anormal bulgu saptanmayan çocuklarda nöbet tekrarlama riski %30 gibi düşük bir oranda olabilmesine karşılık nöbet sırasında ciddi yaralanmaların görülme sıklığının yüksek olması nedeniyle tedaviye başlanma düşünülebilir.

Çocukluk çağının rolandik epilepsi gibi iyi huylu idyopatik parsiyel nöbetlerinde, sadece auranın tanımlandığı durumlarda, nöbetin basit parsiyel özellikte olduğu durumlarda tedaviye başlamayıp izlemenin uygun olacağı dikkate alınmalıdır. İlk nöbette tedaviye başlamanın kısa dönemde nöbet tekrarını olumlu etkilemesine karşılık uzun dönemde prognoz üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmaların varlığı da tedaviye başlamada dikkate alınmalıdır.

Yetişkinlerde genel olarak ilk nöbet sonrası tekrarlama riski %30-60 olarak gösterilmektedir. Sekel beyin lezyonu sonucu ortaya çıkan semptomatik nöbetlerde, EEG de epileptiform aktivitenin varlığında tekrarlama oranı yükselmekte tedaviye başlama gerekmektedir.

Yetişkinlerde tedaviye başlamada bir önemli noktanın da kişinin mesleğine bağlı olarak nöbet sırasında kendisinin veya diğer insanların göreceği zararların dikkate alınması olduğu unutulmamalıdır.

Yukarıdaki bilgileri dikkate aldığımızda özet olarak sekel

lezyona bağlı semptomatik nöbetlerde, nörolojik muayene normal olmadığında, EEG de epileptiform aktivitenin varlığında, ilk nöbetin uykuda ortaya çıktığı durumlarda, ilk nöbetin ileri yaşlarda ortaya çıkmasında, ailede epilepsi hikayesinin varlığında nöbet tekrarlama riskinin yüksek olduğu dikkate alınarak ve hastanın sosyal durumu, mesleği tedavinin riskleri ve hastanın tedaviye yaklaşımı birlikte değerlendirilerek genel prensiplerin yanı sıra her hastanın özelliklerine göre tedaviye başlamaya karar verilmelidir.

Kaynaklar

1. Camfield CS, Camfield CS . Initiating drug therapy .In : Wyllie E. Editor. The treatment of epilepsy principles & practice. 3 rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ;2001. p.759-767
2. Kanner AM. To treat or not treat. Is it still the question?. Epilepsy currents 2007;7(6):154-6.
3. Wiebe S, Tellez-Zenteno JF, Shapiro M. An evidence-based approach to first seizure. Epilepsia, 2008;49(suppl 1):50-57.
3. Chadwick DW. The treatment of the first seizure: The benefits. Epilepsia, 2008;49(suppl 1):26-28.
4. Camfield P, Camfield C, Smith S et al. Long-term outcome is unchanged by antiepileptic drug treatment after a first seizure: A 15-year follow-up from a randomized trial in childhood. Epilepsia, 2002;43(6):662-3.

K-21

TEDAVİ NE ZAMAN KESİLMELİ

Dilek Ataklı

Epilepsi tedavisinde cevabı en güç sorulardan biri "Antiepileptik ilaçları (AEİ) ne zaman emniyetli bir şekilde kesebiliriz?"dir. Epilepsi hastaları heterojen bir grup olduğundan, tek bir tedavisi, tek bir prognozu yoktur.

Bir yandan devamlı kullanılan AEİ'lerin yarattığı sorunlar, diğer yandan tedavi kesilirse nöbet geçirme riski ve tekrar tedavinin başlanması ile her zaman eski nöbet kontrolünün sağlanamaması karar vermeyi güçleştiren noktalardır.

Genel olarak, epilepsi hastalarının %70-80'inde antiepileptik tedavi ile nöbetsizlik sağlanır. Bununla birlikte AEİ kullanımı da bazıları oldukça ciddi olan birtakım problemlere yol açabilir. Bu nedenle nöbetsiz geçen bir dönem sonrası tedavinin kesilebilmesi oldukça önemlidir. Burada önemli olan yarar-zarar hesabını yapmaktır.

Uzun süren tedavini yaratabileceği yan etkiler nelerdir?

Örneğin, dikkatin azalması, psikomotor yavaşlama, hafızanın etkilenmesi gibi sorunlar sıklıkla göz ardı edilen problemler olup, günlük yaşamda, çalışma hayatında problem oluşturabilecek konulardır. Diğer bir önemli konu da gebeliktir. Kullandığımız ilaçlara bağlı olarak bebekte malformasyonlar ortaya çıkabilir.

Tedavini kesilmesi sonunda hastanın nöbetsiz kalma olasılığı nedir?

Bu konuda oldukça fazla çalışma yapılmıştır ve halen yapılmaktadır %10-70 arasında relaps riski bildirilmektedir. Genel olarak 2 yıl nöbetsizlik sonrasında AEİ'lar kesildiğinde; ilk 1 yıl içinde relaps riski %25, 2 yıl içinde %29 olarak bulunmuştur. Tüm rekürenslerin %80'i ilk yıl, %90'ı da ilk 2 yıl olur, tedavi kesildikten sonra ilk 6-9 ay relaps açısından en riskli dönemdir, zaman geçtikçe relaps riski azalır.

Tedavi kesildikten sonra relaps olursa, tekrar ilacı başlamakla nöbetleri kontrol altına alabilir miyiz?

Hastaların büyük bir kısmında nöbetler tekrar kontrol altına alınabilir. Tedavi tekrar başladıktan sonra yaklaşık yarısı 1 yıl içinde olmak üzere hastaların %80-90'ı yanıt verir. Ancak bazı hastalarda bu 5-10 yıl kadar sürebilir, %7-23 hastada da doz artırılmasına, tedavi değişikliğine rağmen tekrar iyi cevap alınmaz.

Nöbetsiz geçen ne kadar bir sürenin sonunda tedaviyi azaltmaya başlayabiliriz?

Sıklıkla kabul edilen tedavini kesilmeye başlanmadan önce en az 2 yıl beklenmesidir. 2 yıldan daha uzun süre tedavi etmek ve bu dönemde hastanın nöbetsiz olması nöbetin tekrarlamayacağını garantilemez. Çocuklarda bazen bu süre daha kısa olabilir. Ancak nöbetsiz geçen periyot kısa tutulursa relaps riskinin artacağını gösteren çalışmalar vardır. 2 yıldan daha uzun süre tedaviye devam edilir ve sonra kesilmeye başlarsa relaps riski açısından anlamlı bir fark olmaz.

Sonuç olarak, erişkinlerde 2-5 yıl, çocuklarda 1 yıl veya fazlası tedavi kesilmeden önceki nöbetsiz dönem için önerilmektedir.

Ne kadar zamanda keselim: 6 hafta – 6 ay arası süreler bildirilmekle beraber, ortalama 6 aylık bir sürede kesilmesi önerilmektedir.

Rekurens için Risk faktörleri:

Etiyoloji ve nörolojik Tablo, Semptomatik etiyoloji relaps açısından risk taşır.

Semptomatik epilepsisi olan çocuklarda AEİ larla nöbetsizlik sağlansa da tedavinin kesilmesi sonrasında tekrarlama riski kriptojenik gruptan daha yüksektir. Erişkin dönemde başlayan epilepsilerde lezyonun varlığı önemli olmakla beraber, çocuklukta kadar önemli değildir.

Çocuk ve erişkin hastalar beraber değerlendirildiğinde, konjenital malformasyon, progressif metabolik tablolar, travma, inme, beyin tümörü, motor defisit, mental retardasyonu olan semptomatik epilepsili hastalarda relaps riski idiyopatik ve kriptojenik gruba göre daha yüksektir. Bu hastalarda tedavi sırasında remisyon sağlansa da AEİ kesilmesinden sonra relaps riski daha yüksektir. Semptomatik bulgular relaps riski üzerinde oldukça etkilidir. Özellikle progressif nörolojik bir hastalık varsa tedavinin kesilmesi nöbet açısından riskli olabilir.

Yaş: Adolesan dönemde ve erişkinlerde başlayan nöbetlerde prognoz biraz daha kötüdür. 12 yaşından önce başlayan nöbetlerde AEİ kesilmesinden sonra rekurens oranı düşüktür, bu kısmen de olsa bu dönemde iyi huylu epileptik sendromların daha fazla olmasına bağlıdır. Çocukluk ve adolesan dönemi karşılaştırıldığında, çocuklukta başlayan epilepsilerde relaps riski %20, adolesan başlangıçlılarda %35-40'dır. Erişkin dönemde başlayan nöbetlerde prognoz biraz daha kötü ise de bu fark o kadar da büyük değildir. Erişkinlerde tekrarlama oranları biraz daha yüksek, % 28-66'dır.

Epilepsinin süresi- nöbetlerin sayısı: Epilepsinin uzun süredir olması az da olsa rekurens riskini artırır. Nöbetler doğru

AEİ kullanılmasına rağmen, AEİ'lara iyi yanıt vermemiş, güç kontrol altına alınabilmiş ise rekürens olasılığı artar. Tedavi sırasında nöbetleri devam eden, 2 veya daha fazla ilaçla remisyon sağlanan hastalarda relaps riski daha yüksektir.

Nöbet tipi: Çocuklarda birden fazla nöbet tipi varsa rekürens oranı yüksek bulunmuştur. Parsiyel nöbetleri olan çocuklarda jeneralize nöbeti olan çocuklara göre relaps riski 3 kat daha fazla bulunmuştur (%30). Bu nöbetlerin semptomatik epilepsilerde ortaya çıkma olasılığının daha yüksek olması ile ilgili olabilir. Jeneralize nöbetleri olan çocuklarda ise nöbetler daha sonraki dönemlerde başlasa dahi, neonatal dönemde problemi olan çocuklarda relaps riski daha yüksek bulunmuş, erken dönemdeki etkilenmeler kalıcı ve yaygın hasarlara yol açmış olabilir. Özetlersek, nöbetin tipinden çok, semptomatik nöbetleri olan hastalarda relaps riski daha yüksektir.

Belli nöbet tipleri bir sendromu düşündürür ise, o zaman da nöbet tipi değil de sendrom önem kazanır. Çocukluk çağı İJE'lerinde eğer JTKN varsa rekürens daha yüksek bulunmuştur.

EEG: EEG çocuklarda erişkinlere göre çok daha önemlidir. Erişkinlerde EEG'nin önemi tartışmalıdır. İnteriktal EEG'nin anormal olması, özellikle epileptiform özellikler taşıyor olması AEİ kesiminden sonra relaps olabileceğini düşündürür. Çocuklarda yapılan bir çalışmada EEG'ler normal ise relaps riski düşük, epileptiform anomali veya yavaşlama varsa, orta derecede, hem epileptiform anomali, hem de yavaşlama varsa relaps riskinin hemen hemen %100 olduğu gösterilmiştir (Shinnar, 1985). Çocuklarda düzensiz, jeneralize diken dalgalar varsa, hastanın takibi sırasında devamlı epileptiform deşarjlar görülüyorsa veya tedavinin kesilmesi sırasında EEG'lerde bir kötüleşme izleniyorsa bu relaps riskinin yüksek olduğunu düşündürür. İJE hastası çocuklarda yapılan bir çalışmada en önemli risk faktörünün tedavini kesilmesi sırasında görülen epileptiform deşarjlar olduğu saptanmıştır.

Erişkinlerde çalışma sayısı daha az olmakla beraber, anormal EEG'nin varlığı relaps riskini gösterdiği veya göstermediği yönünde çeşitli sonuçlar vardır. Tedavinin kesilmesi sırasında EEG'de bir kötüleşme izleniyorsa bu relaps açısından önemlidir. Parsiyel epilepsilerde de önemli olmakla beraber, İJE hastaları için daha önemlidir.

Tanı sırasındaki EEG'ler de önemlidir, çünkü bazı paternler bazı sendromları düşündürür, rolandik epilepsi, çocukluk çağı absans epilepsisi, juvenil myoklonik epilepsi gibi. Bu sendromların prognozu da farklıdır. Fotokonvulsif yanıtı olan EEG'leri olan hastalarda relaps riski daha yüksek bulunmuştur.

Epileptik Sendrom: Epilepsi sendromları bize hem hastanın tedaviye vereceği cevap, hem de ilacın kesilmesinden sonraki dönem için fikir verir. Epileptik sendromların prognozları birbirinden farklıdır. Rolandik epilepside EEG'de patoloji devam etse dahi prognozu gayet iyidir ve AEİ kesilebilir. EEG klinik düzelmeden daha sonra normale dönebilir. Ama JME'de tedavi ile prognoz çok iyi olmakla beraber, tedavi kesilirse tekrarlama oranı çok yüksektir.

Epileptik Sendrom: Epilepsi sendromları bize hem hastanın tedaviye vereceği cevap, hem de ilacın kesilmesinden sonraki dönem için fikir verir. Epileptik sendromların prognozları birbirinden farklıdır.. Rolandik epilepside EEG'de patoloji devam etse dahi prognozu gayet iyidir ve AEİ kesilebilir. EEG klinik düzelmeden daha sonra normale dönebilir. Ama JME'de tedavi ile prognoz çok iyi olmakla beraber, tedavi kesilirse tekrarlama oranı çok yüksektir.

AET'nin kesilmesi mutlaka hasta ve yakınları ile konuşularak yapılmalıdır. Hasta ve ailesi bilgilendirilmeli, karar ortak verilmelidir. Rekürens riski en fazla ilk 6 aydadır, sonra giderek azalır.

K-22

CERRAHİDE ADAY HASTA SEÇİMİ

Prof. Dr. Erhan Bilir

Gazi Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Son yıllarda epilepsinin cerrahi ile tedavisinde dramatik gelişmelerin nedeni uzun süreli video/EEG'nin keşfi olduğu kadar diğer teknolojik gelişmeler, erken cerrahi girişimin yararlarının gösterilmiş olması ve cerrahi öncesi incelemelerde multidisipliner yaklaşımın uygulanmasıdır. Türkiye'de de yaklaşık 10 yıldır epilepsi cerrahisi giderek artış göstermiştir. Halen çok sayıda hasta cerrahi adaydır.

Epilepsi cerrahisi ilaç tedavisine rağmen nöbetler devam ediyorsa, hastanın yaşam kalitesi düşmüşse düşünülür. Tedaviye dirençli diyebilmek için nöbet veya epilepsi sendromuna uygun en az 2-3 ilacın yan etkileri ortaya çıkıncaya kadar önce monoterapi, takibinde 1-2 rasyonel terapi şeklinde kombine tedavisi yapılmalıdır.

Cerrahi aday hastalarda nöbet sıklığı için belirli bir kriter yoktur. Her olgu farklılık gösterdiğinden bu konuyu bireyselleştirmek gerekir. Cerrahi öncesi ilaç kullanma süresi de olguya göre değişiklik gösterir. İyi sınırlı kitleye bağlı nöbetleri olan hastada daha erken tedavi düşünülürken birçok olguda yeterli ilaç denemesi yapıp, remisyon olasılığı için zaman geçirmelidir ve ortalama nöbet başlangıcından itibaren en az 2 yıl sonra cerrahi tedavi düşünülmalıdır.

Rezektif cerrahi tedavi, dirençli parsiyel epilepsili hastalarda yapılır. Primer jeneralize epilepsilerde, benign epilepsi sendromlarında epilepsi cerrahisi kontrendikedir. Ayrıca ilerleyici hastalığı olanlarda yarar /zarar oranı göz önüne alarak karar vermeli, hasta ile kooperasyon kurulamıyorsa, ilaç nonkompliansı söz konusu ise ve epilepsiye bağlı olmayan ağır psikoza varsa cerrahi tedavi relatif olarak uygun değildir.

Hastanın cerrahi motivasyonu çocuk bile olsa hastanın kendisinden gelmelidir. Hastaya yapılacak işlemler detaylı anlatılmalı, incelemeler sonucu kontrendikasyon bulunursa ameliyattan vazgeçilebileceğini bilmeli, cerrahi sonucun da başarısız olabileceği ihtimalini göz önüne almalıdır.

Epilepsi cerrahisi için yaş sınırı yok denebilir. Genç hastaların psikososyal prognozu daha iyidir ve çocukluk çağında dirençli nöbetlerin uzun dönemdeki olumsuz sonuçlarından kaçınmak için cerrahi tedavi düşünülmalıdır. 50 yaş üstünde tam psikososyal yarar sağlamaz ama eğer yaşam kalitesi artacaksa ve morbidite relatif düşükse her yaşta cerrahi yapılabilir.

Epilepsi cerrahisinin ciddi riski % 0.5, morbidite oranı ise % 5'dir. Cerrahi komplikasyonlar hastanın yaşına, cerrahi tipine bağlıdır. Cerrahi olacak hastalar cerrahi öncesi incelemeler, cerrahi sırası ve cerrahi sonrası sonuçlar detaylı olarak bilgilendirilmelidir.

K-23

EPİLEPSİ CERRAHİSİ SONRASI İZLEM VE SONLANIM

Prof. Dr. Zeki GÖKÇİL

GATA Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Epilepsi cerrahisinde amaç; nöbet kontrolünün sağlanmasıdır. İlk hedef tam nöbetsizlik, bu olmazsa en azından nöbet sıklığı ve şiddetinde azalma sağlanması, hastanın yaşam kalitesinin artırılmasıdır.

Postoperatif dönemde değerlendirme amacıyla ILAE ve Engel sınıflamaları kullanılmaktadır.

ILAE sınıflaması:

I :Tam nöbetsizlik, aura yok

II: Tam nöbetsizlik, sadece aura var

III:Yılda 1-3 nöbet, aura var yada yok

IV:Yılda 4 nöbet günü ile nöbetlerinde %50'den fazla azalma, aura var yada yok

V: Nöbet günü sayısında %50 azalma ile %100 artma arasında olması

VI:Nöbetlerin %100'den fazla olması

Engel sınıflaması:

Ia: Tam nöbetsizlik (erken nöbetler hariç)

Ib: Sadece basit parsiyel nöbetler

Ic: Postoperatif nöbeti var, son 2 yıldır nöbetsiz

Id:Sadece AEİ kesimi sonrası jeneralize nöbet

IIa:Başlangıçta nöbetsiz, şimdi nadir nöbetler

IIb:Seyrek nöbet (disabling)

IIc: Seyrekten daha sık nöbetler, ancak son 2 yıl seyrek nöbet

IIId: Sadece Nokturnal nöbet

IIIa:Anlamlı nöbet azalması

IIIb:Takip periyodunun (2 yıldan uzun olacak) yarısından daha uzun sürede nöbet olmaması

IVa:Belirgin nöbet azalması

IVb:Nöbetlerde fark olmaması

IVc:Nöbetlerin artması

Dirençli epilepsi cerrahisinin başlangıcından beri nöbetleri sonlandırmada veya iyileştirmede zaman zaman başarısızlıklar ile karşılaşmaktadır. Aslında cerrahi sonrası başarının temeli, hastaların cerrahi öncesi iyi incelenmesine dayanmaktadır. Nöbet tipi, nöbet başlama yaşı, etyoloji, febril konvulziyon varlığı, epileptojenik fokusün lokalizasyonu, yayılımı, MRI bulguları ve uygulanan cerrahi yöntem gibi postoperatif sonuçların iyi olmasını etkileyen birçok faktör mevcuttur. Örneğin; Temporal lobektomi, tedaviye dirençli temporal lob epilepsisinde iyi belirlenmiş bir tedavi modalitesi olup çok geniş bir nöbetsizlik oranı (%33'den %93'e kadar değişen ortalama %70) sağlar. Yine hipokampal atrofi olan hastalarda remisyon şansı %74,9 iken hipokampal atrofi gibi olumlu bir göstergesi olmayan hastalarda remisyon şansı %54,7' dir.

Postoperatif dönemde ilaç kesimi konusunda farklı uygulamalar olmakla birlikte genel kabul edilen görüş; postoperatif dönemde en azından bir yıl preoperatif dönemde kullanılan antiepileptik ilaç ve dozlarının değiştirilmemesidir. Cerrahi sonrası 2 yıllık dönemde nöbetsiz olan olgularda ilaçlar azaltılarak kesilebilmektedir.

K-24

TÜRKİYE'DE JENERİK ANTİEPİLEPTİK İLAÇ KULLANIMI

Esat Eşkazan

Konuşmanın ilk bölümünde, dünyada ve ülkemizdeki ilaç pazarının ve ekonomisinin önemli nitelikleri gözden geçirildikten sonra, orijinal ilaç ve jenerik eşdeğerlerinin konumu uluslararası ve ulusal mevzuat dikkate alınarak tartışılmıştır. Konuşmanın ikinci aşamasında antiepileptik ilaç tedavisinin özellikleri belirtilmiş ve orijinal antiepileptiklerle tedavi sürerken, eşdeğerine geçme başta olmak üzere, benzer ilaç depiştirme tedavide yol açabileceği sorunlar, özellikle nöbet kontrol zayıflaması ve yan etkiler bakımından ele alınmıştır. Son olarak bu konularda uluslararası bazı yayınlar dikkate alınarak tedavi uygulamalarına yönelik belli önerilerde bulunulmuştur.