

## KONUŐMACI SUNUMLARI

K - 1	TÜRKLERDE EPİLEPSİNİN VE EPİLEPTOLOJİNİN KISA TARİHİ	15
K - 2	SANAT VE EPİLEPSİ	16
K - 3	STATUS EPİLEPTİKUSUN FİZYO PATOLOJİSİ	16
K - 4	NONKONVÜLZİF STATUS EPİLEPTİKUS	17
K - 5	STATUS EPİLEPTİKUSUN TEDAVİSİ VE PROGNOZU	19
K - 6	SICAK SU EPİLEPSİSİ VE ÜLKEMİZDEKİ ÖNEMİ	22
K - 7	KORTİKAL GELİŞİM MALFORMASYONLARININ HÜCRESEL VE MOLEKÜLER TEMELİ	23
K - 8	KORTİKAL GELİŐİMSSEL BOZUKLUKLARA BAĞLI EPİLEPSİ: KLİNİK ÖZELLİKLER	23
K - 9	MİGREN VE EPİLEPSİ	24
K - 10	İNME SONRASINDA NÖBETLER VE EPİLEPSİ	26
K - 11	UNİLATERAL MTS'DE GÜNCEL KAVRAMLAR	27
K - 12	BİLATERAL MTS'DE GÜNCEL KAVRAMLAR	28
K - 13	ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİLERİNDE CERRAHİ TEDAVİYE KARAR VERME	29
K - 14	EPİLEPSİDE VAGUS SİNİR STİMÜLASYONU	29
K - 15	DEMANSLAR VE EPİLEPSİLER	30
K - 16	ANTI EPİLEPTİK DIŞI İLAÇ KULLANIMI İLE TETİKLENEN NÖBETLER	33
K - 17	EPİLEPTİK HASTANIN TAKİBİNDE EEG'İN ROLÜ	36
K - 18	UYKUNUN EPİLEPSİ ÜZERİNE ETKİSİ	36
K - 19	EPİLEPSİNİN UYKUYA ETKİSİ	38
K - 20	EPİLEPSİ İLE KARIŞABİLEN UYKUDA HAREKET BOZUKLUKLARI	38
K - 21	KALITSAL METABOLİK HASTALIKLAR VE EPİLEPSİ	45
K - 22	AKKİZ METABOLİK BOZUKLUKLAR VE EPİLEPSİ	46
K - 23	NÖROKUTANE SENDROMLAR VE EPİLEPSİ	50
K - 24	EPİLEPSİ VE ÖĞRENME BOZUKLUĞU	51
K - 25	EPİLEPSİ CERRAHİSİ ÖNCESİ PSİKİY ATRİK DEĞERLENDİRME	52
K - 26	EPİLEPSİ CERRAHİSİ SONRASI GELİŞEBİLEN PSİKİY ATRİK SORUNLAR	52
K - 27	ROLANDİK EPİLEPSİ	53
K - 28	ÇOCUKLUK ÇAĞI ABSANS EPİLEPSİSİ	54
K - 29	YAVAŞ UYKUDA SÜREKLİ DİKEN DALGA İLE GİDEN EPİLEPSİ SENDROMU	55
K - 30	EPİLEPTİK NÖBETLERDE NİTRİK OKSİT VE KAN-BEYİN BARIYERİ İLİŞKİSİ	56
K - 31	GENETİK EPİLEPSİ MODELLERİNDE GELİŞMELER?	57

### K - 1 TÜRKLERDE EPİLEPSİNİN VE EPİLEPTOLOJİNİN KISA TARİHİ

Esat EŐkazan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp  
Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji  
Emekli Öğretim Üyesi, İstanbul.

Bu çalışmada Türklerin Orta Asya'da yaşadıkları dönemlerinden (İslamlaşma öncesi) yakın tarihimize kadar, gerek hekimlik alanında, gerekse halkın arasında, epilepsi hastalığına yaklaşımları ele alınmak-

tadır. İslamlaşma öncesinde Őaman'ın (kam/baksı) yanı sıra, otacı adı verilen ve hekimin o dönemdeki rolünü yüklenmiş kişiler de bitkisel ve hayvansal ürünler, bazı tuzlar ve metallere yararlanarak hastalıkları iyileştirmeye ve önlemeye çalışmıştır. Ayrıca, Altay Őamanları arasında epilepsisi olanlara ırımcı dendiği ve bu kişilerin nöbetleri tuttuğunda gaipten haber verdikleri bildirilmektedir. Divanü Lûgat-it Türk'te (XI. yy) saranın karşılığı olarak Talgan ig sözcüğü verilmiştir. Türklerin İslamı kabul etmelerinden sonra Anadolu'da XIV. yy sonlarında ve XV. yy'da

Türkçe yayınlanmış tıp kitaplarında epilepsiye önemli yer ayrıldığı ve bunlarda genellikle Galen'in, Dioskorides'in ve İbn-i Sîna'nın etkileri olduğu görülmektedir. Bu yapıtlarda başa (beyne) ait hastalıklar arasında incelenen epilepsinin açıklanmasında ve tedavisinde genel olarak mistik olmayan (seküler) yaklaşımların yer aldığı ayrıca, bu yapıtlarda sara sözcüğünün Türklerdeki karşılığı olarak uçuk veya tutarik dendiği dikkati çekmiştir. XIX. yy ikinci yarısından itibaren batıya yönelen Türk tıbbında epilepsiye yaklaşımda batıdaki değişikliklerin, özellikle çeviri eserler aracılığı ile izlendiği görülmektedir. Örneğin, 1889 yılında İstanbul'da çevirisi yayınlanmış Dr. Adolf E. Strumpel'in İç Hastalıkları kitabının sinir hastalıkları bölümünde, epilepsi patogenezinde Amon boynuzdan da bahsedilmektedir. İncelenen, daha sonraki yıllara ait telif akıl ve sinir hastalıkları kitaplarında epilepsi konusundaki gelişmeler Cumhuriyet dönemi öncesinde ve sonrasında gözden geçirilmiştir. Bunlardan, yurdumuzda klinik EEG uygulamalarına, epilepsi cerrahisi sonuçlarına ve epilepsili hastaların post-mortem beyin incelemelerine ait ilk yayınlara ait örnekler verilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde yakın yıllarda ve günümüzde halkımız arasındaki epilepsiyi değerlendirmeler ve tedavi yaklaşımları çeşitli mistik popüler yayınlarda ve bilimsel anket çalışmalarında ele alınmıştır. Bu verilere göre, epilepsi konusunda mistik ve doğa ötesi yorumların ve bunlara bağlı yaklaşımların halkımızın önemli bir kesiminde günümüzde de geçerliliğini koruduğu görülmektedir.

## K - 2 SANAT VE EPİLEPSİ

Barış Baklan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir.

İnsanın yaşamını anlamlı kılan sanat, yine insan beyninin üstünlüğünün en önemli göstergesidir. Konuşma ve yazma yetilerini üst düzeye çıkaran insanlığı; edebiyat, resim, müzik ve sanatın diğer dallarında görsel, işitsel, duysal ve motor alanlarını başarı ile yönetir. Fakat serebral hastalıklarda bu yetenekler nasıl etkilenir? Farklı ürünler mi ortaya çıkar? Bu eserler sanat mıdır?

Hastalık sanatı olumlu yönde etkileyebilir mi? Sanatın hastalık üzerine olumlu etkisi var mıdır?

Yüzyıllardır tanınan en önemli santral sinir sistemi hastalığı olan epilepsi; işitsel, görsel, duysal algılama bozuklukları yaparak sanat üretimini ortaya koyan nöral "network" de geçici sapmalar yapamaz mı? Edebiyatta, resimde gerçeküstüçülük gibi akımlar yalnızca sağlıklı beyinlerin ürünleri midir?

Bir başka açıdan sorunlara çözüm ararsak; sanat, hastalıkların tedavisine yardımcı olabilir mi? Mozart'ın bir piano sonatının epileptik nöbetler üzerinde gerçekten olumlu etkisi olabilir mi?

## K - 3 STATUS EPİLEPTİKUSUN FIZYOPATOLOJİSİ

Fehim Arman

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri.

Status epileptikus sık karşılaşılan ve yaşamı tehdit eden nörolojik bir tablodur. Son 20 yıl içinde status epileptikus epidemiyolojisi konusunda, statusu tanımlamada, etyoloji ve prognoz arasındaki ilişkiyi anlamada, refrakter statusta potansiyel bazı yeni ilaçların kullanımında gelişmeler olmuştur. Ancak maalesef status patofizyolojisini anlamamıza yönelik gelişmeler sınırlı kalmıştır. Status epileptikus 30 dakika veya daha uzun süren sürekli nöbet aktivitesi veya bilincin tam açılmadığı birbirini izleyen iki veya daha fazla nöbet olması şeklinde tanımlanmıştır. Ancak son zamanlardaki yayınlar 5 dakika süren nöbetlerin de status tanımı kapsamına alınması şeklindedir. Epilepsi patofizyolojisinden farklı olarak status epileptikusta mekanizmalarının farklı yönü ve statusa bağlı oluşan serebral hasarın özellikleri ve mekanizmaları nelerdir sorularına yanıt arıyoruz.

Patofizyolojiyi aydınlatmak için deneysel çalışmalarından yararlanma yoluna gidilmiştir. Deneysel olarak çalışılan fokal status modeli sıçandaki limbic statusdur. Çeşitli limbik status modelleri mevcut olup, kronik hipokampal elektriksel stimülasyon (KHS) ile elde edilen modelin, insanda görülene daha yakın bir model oluşturduğu düşünülmektedir. Söz konusu modelde, stimülasyon başlangıçta, izole nöbetlere yol açarken, giderek nöbet sürelerinin uzayarak sıklaştığı görülür, ve nihayet sürekli hal alır. Stimülasyon durduktan sonra da nöbetler sebat eder ve önce sürekli, daha sonra tekrarlayan kısa nöbetler şeklini alarak, nihayet klinik nöbetler olmaksızın basit periyodik epileptik deşarjlar görülür. Bu evreler, insan tonik klonik statusunda görülen evrelere benzemektedir.

Bu modelde, status esnasında bölgesel serebral glikoz kullanımı ölçülerek hipokampal ve parahipokampal yapılar arasında bir feedback devresi belirlenmiştir. Buna dayanarak, nöbet aktivitesinin bu devreden tekrar yansıtılarak statusun saatlerce sürebildiği ileri sürülmüştür. İlginç bir nokta da, bu devrede normalde nöbetleri baskılamaya yarayan, bir kontrol mekanizması gibi görülen dentat girusun statusta bozularak devre dışı kalmasıdır. KHS ile GABA tarafından yönlendirilen inhibisyonunda belirgin bir bozulma gözlenmiştir.

tir. Aynı bulgular nöbetler ve SE için de geçerlidir.

KHS esnasında eksituar nörotransmisyon da araştırılmıştır. Hipokampusta geri kalan on beyinde olduğu gibi nöronlar arasındaki eksituar etkileşim glutamaterjik sistem tarafından sağlanır. Glutamat reseptörlerin çok turu olmakla birlikte temelde NMDA ile aktive edilip edilmediklerine göre sınıflandırılırlar. NonNMDA reseptörler kainik asit tarafından aktive edilir ve hızlı eksituar postsinaptik potansiyellere yol açarlar. Fizyolojik şartlarda beyindeki nöronlar arasında eksituar iletişimin büyük çoğunluğunu sağlarlar. Klinik deneyim SE nin ne kadar uzun süreli olursa kontrolünün o denli güç olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar da SE de GABAerjik inhibisyonun giderek bozulması ile uyumluluk göstermektedir. SE ne kadar uzun sürerse kontrolü o kadar güçtür gerçeği, birbirini izleyen bozukluklar silsilesinin gelişmesi ile ilgili gözükmektedir. Bunlar içinde GABAerjik inhibisyonun bozulması ve NMDA reseptör üzerinden yönlendirilen uyarılmanın serbest kalması sayılabilir.

Statusun ayrıca ipsilateral hipokampal yapılar dışına, hem kontralateral limbik yapılara ve diğer kortikal alanlara da taşıdığı gözlenmiştir. Yine insan statusu ile paralellik aşıkardır. Bu devreler yukarda belirtilen nörokimyasal değişikliklere bağlı inhibitör mekanizmaların bozulması veya eksitasyon artışına bağlı olabilir. Yine glial hücrelerin koruyucu mekanizmadaki bozukluklarının epileptogenezle ilişkili olabileceğine ait artan veriler mevcuttur. Yakın zamanda dentat granül hücreler üzerindeki GABAA reseptörlerinin elektrofizyolojik özellikleri çalışılmıştır. Burada, nöbetlerin süresi uzadıkça, reseptörlerin diazepam duyarlılığında belirgin bir değişim gözlenmesi, nöronal plastisitenin status epileptikusta da geçerli olduğunu düşündürmektedir.

Status Epileptikus esnasında beyin disfonksiyonu sistemik homeostazisi etkiler. Kan basıncı, kalp atımı ve solunumun uygun bir şekilde kontrol edilemediği görülür. Aynı şekilde sistemik homeostazisin bozuklukları kan biyokimyasındaki değişiklikler yoluyla direkt veya indirekt serebral disfonksiyona yol açar. Bunlara ek olarak SE esnasında kan beyin bariyerinde görülen değişiklikler beyin disfonksiyonunu artıracaktır. Jeneralize konvulsif statusta bazı önemli sistemik değişiklikler görülmektedir. Katekolaminlerin salınımına bağlanan bu değişikliklere bağlı sistemik arteryel kan basıncının arttığı gözlenmektedir. Status devam ettikçe bazeline değerlerinin altına düştüğü görülmektedir. Belirgin asidoz oluşmaktadır. Respiratuar ve metabolik komponentleri vardır. Konvulsif status solunumu etkilemekle kalmaz, ayrıca pulmoner ödeme de yol açar. Motor aktivite ve santral semptomatik etkiye bağlı hipertermi görülür. Lokositöz yine

sık rastlanan bir bulgudur. Nöbetlerin uzun sürmesi dekompanasyon fazına girilmesine neden olur ki, daha önce yükselmiş olan metabolik değerlerin düştüğü görülür. Glikoz ve kan basıncı değerlerinde düşme, rabdomiyoliz ve miyoglobiniyuriye bağlı renal yetmezlik gelişmesi ve jeneralize serebral ödem görülür. Hemodinamik ve metabolik değişiklikler, serebrovasküler direncin azalmasına yol açarak, serebral otoregülasyonun bozulmasına neden olur. Serebral kan akımında artış, hipertansiyon ve kibas, aşırı enerji tüketimi sonucu aşırı glikoz ve oksijen kullanımı, katekolamin salınımı, laktik asidozla sonuçlanarak bu da serebral kan akımında azalma ve sonucunda hipotansiyon ve kibasin azalması, serebral kan akımında azalma, serebral metabolizmada düşme, epileptik serebral dokunun ihtiyaçlarının karşılanamaması ve nihayet metabolik ve iskemik hasara bağlı harabiyet şeklinde bir sıra izler.

#### K - 4 NONKONVÜLZİF STATUS EPİLEPTİKUS

Betül Baykan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Nonkonvülzif status epileptikus (NKSE) davranışlar ve mental durumda açıklanamayan bir değişiklik, konfüzyon, hatta komaya kadar varabilen ciddi uyku eğilimi gibi klinik bulgulara elektroensefalografide (EEG) devamlı nöbet aktivitesinin eşlik ettiği tablo olarak tanımlanabilir. Belli bir davranış ve mental durum değişikliğinin NKSE tablosu içinde ele alınabilmesi için, normalden ayırt edilebilmesi, en az 30 dakika sürmesi ve EEG'de nöbet aktivitesinin görülmesi gereklidir.

Konvülzif status epileptikus (SE) bilindiği gibi çok önemli ve sık karşılaşılan tıbbi acil durumlardan biridir, ciddi morbidite ve mortalite riski vardır ve genellikle kolayca tanınabilmektedir. Tüm SE'lerin yaklaşık dörtte birini oluşturan NKSE'nin gerçek oranının daha yüksek olabileceği, çünkü bu tablonun bazen tanınmadığı düşünülmektedir. Ayrıca NKSE'nin hastalar için ne ölçüde bir risk oluşturduğu konusundaki tartışmalar da henüz çözümlenmiş değildir.

Normal bir insanda her zamankinden farklılık gösteren bir davranış değişikliğini tanımak nispeten kolayken mental retarde, psikiyatrik hastalığı olan ve başka bir nedenle uyanıklık kusuru gelişmiş olan hastalarda bu durumun sadece klinik bulgularla ayırt edilmesi gerçekten güçtür. NKSE'nin çok çeşitli klinik tablolar gösterebilmesi nedeniyle, kesin tanısı ancak EEG ile konur. Tanı konabilmesi için de tablonun öncelikle akla gelmesi ve kuşku edilen tüm olgularda

EEG planlanması doğru bir yaklaşım olarak görülmektedir. Akut konfüzyonel durumda ve şüpheli diğer mental değişiklik durumlarında EEG yapılamasa bile NKSE'ye yönelik tedavi denemesi yapılarak tanıya gidilmesi şeklinde bir öneri de bulunmaktadır.

Ana klinik bulgu genellikle uykuya eğilim veya kafa karışıklığı (konfüzyon), yani yeri, zamanı ve kişileri tanıyamama şeklindeki dikkat eksikliğinin ön planda olduğu mental değişikliktir. Buna çeşitli klinik bulgular eşlik edebilmektedir. Zihinsel bulgulara çoğunlukla bazı hafif motor bulgular (sık göz kırpma, gözlerde nistagmus benzeri hareketler, yüzde ve bazen taraflarda hafif miyoklonik çekilmeler, nadiren de otomatizmalar) eşlik eder. NKSE'nin çok atipik bulgularla da seydebileceği bilinmektedir. Bu durum klinik tablonun ne kadar farklı olabileceğini göstermektedir. Komalı hastalarda da yüksek oranda NKSE görülebilmektedir. Ana NKSE tipleri fokal form yani kompleks parsiyel status epileptikus (KPSE) ve jeneralize form yani absans status epileptikus (ASE) tablolarıdır ve bu tiplerin klinik özelliklerinin aslında çok benzer olduğunu belirtmiştir.

NKSE'yi hatta daha genel anlamda status epileptikus, yalnızca sık tekrarlayan nöbetlerden ibaret veya sıradan bir nöbetin uzamış şekli gibi düşünmektense altında farklı fizyopatolojik özelliklerin yattığını düşünmek daha doğru görünmektedir. Ancak bugün için bu faktörler aydınlatılabilmemiş değildir. NKSE'nin sınıflandırılması ve içerdiği klinik tablolar konusunda da ciddi görüş ayrılıkları yaşanmaktadır.

Bu konuşmada NKSE'nin tarihçesi, insidansı, sınıflandırılması için öneriler, çeşitli klinik bulguları ve tablonun altında yatan faktörlerden söz edilecektir. Giderek son yıllarda önemi artan yoğun bakım gerektiren ve ağır hastalığı olan özellikle yaşlı hastalardaki NKSE tablolarının tartışmalı yanları vurgulanacaktır.

NKSE tablosunun ayırıcı tanısında klinik ve EEG olarak pek çok farklı tablo önem taşımaktadır. Son yıllarda halka kromozom 20 ile birlikte görülen NKSE tablosu dikkati çekmiştir. Konuşmada farklı NKSE tiplerine ait ve ayırıcı tanıda önem taşıyan olgu örnekleri ve EEG lerinin üzerinde de durulacaktır.

Epilepsi nöbetleri için uzak dönemdeki risk faktörleri (geçirilmiş inme, nöroşirürjikal girişim, menenjit, beyin tümörü gibi), ağır derecede etkilenmiş mental durum varlığı ve göz hareket bozuklukları NKSE için önemli risk oluşturmaktadır. Ancak klinik deneyimde bilinç düzeyi hafif etkilenmiş, öyküde epilepsi için risk faktörü ve göz hareketlerinde herhangi bir problem olmayan ancak NKSE tanısı kanıtlanmış olgular da bulunmaktadır. Açıklanamayan ya da açıklaması yetersiz kalan klinik durumlarda NKSE bir tanı olasılığı olarak akla gelmeli ve tanıya yönelik EEG yapılmalıdır.

Saptanan klinik tablo ne olursa olsun, NKSE tablosu bir "nöbetsiz" yani elektrografik status epileptikus tablosu değildir. Biyoelektrik status epileptikus olarak adlandırılan ve hastanın normal hayatını sürdürmesine rağmen EEG'de devamlı epileptiform aktivite izlenmesi ile karakterize olan tablo NKSE'den neticede büyük ölçüde farklıdır. NKSE'de klinik etkilenme görülmesi kuraldır. NKSE tanısı için hastanın önceki durumundan farklı bir nörolojik tabloya girmesi ve kendiliğinden ya da tedavi ile bu durumdan çıkması ya da en azından klinik durumun iyiye gitmesi gerekir. Bu epilepsiyle ilişkili mekanizmaların klinik tabloya katkısının kanıtlanması şeklinde de özetlenebilir.

Yeterli antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisi ile tablosunda sınırlı bir süre için de olsa hiçbir değişme olmayan, iletişimi hiç düzelmeyen ve altta yatan etyolojik nedenlerden ötürü devam eden koma tablosunda kalan hastaların EEG'de devamlı nöbet aktivitesi görülse de ayrı gruplanması gerekir. Bu hastalarda antiepileptik tedavi kısmi ve kısa süreli de olsa bir bilinç düzelmesi sağlıyorsa, o zaman NKSE tanısı doğrulanmış sayılabilir. Bu durumda da, örneğin hepatik ensefalopati gibi zaten dalgalanan bir süreç söz konusu ise kesin tanı çıkmaza girebilmektedir. Doğru olan yaklaşım genel durum bozukluğu olan hastaları ayrı bir başlık altında dikkatle değerlendirmek ve bir yandan bu tip olgularda AEİ tedavileri denerken diğer yandan klinik tabloyu olumsuz etkileyebilecek ilaç etkileri nedeniyle çok dikkatli olmaktır. Bu konuda henüz son söz söylenebilmiş değildir.

Çok sayıda ilaç ve iyatrojenik neden de NKSE tablosunu tetikleyebilmektedir ve bunlar arasında psikiyatrik tedavi seçenekleri büyük bir oranı oluşturmaktadır. En şaşırtıcı konulardan biri de antiepileptik tedavinin kendisinin NKSE tablosuna yol açabilmesidir. Karbamazepin ve fenitoin gibi fokal epilepside çok etkin ilaçların jeneralize epilepsili bireylerde kullanılmasının ASE'ye ve miyoklonik SE'ye yol açtığı bilinmektedir. Vigabatrinin ve tiagabinin de hem ASE hem de KPSE'ye yol açabildiği bildirilmiştir.

Son yıllarda kliniğimizde en sık gözlenen NKSE nedenlerinden biri de olgu örnekleri bölümünde de ele alınacak olan böbrek yetmezliği ve enfeksiyon zeminini olan hastalarda sefalosporin tedavisi sırasında ortaya çıkan ve ilaç kesilmeden kontrol altına alınamayan NKSE tablosudur. Bu tablo giderek artış gösterdiğinden dikkat edilmesi gerekmektedir. Sefalosporinler yüksek dozlarda epileptojenik özellik gösterirler ve böbrek yetmezliği ilacın beyinde birikimini artırmaktadır. NKSE oluşturuca etkinin GABA antagonizması yoluyla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Çünkü bu antibiyotik molekülün GABA antagonisti bikukulinle benzerliği vardır. Böbrek yetmezliği olan hastalar-

da sefalosporin dozunun ayarlanması yönünde ilgili hekimlerin uyarılması gereklidir.

Metabolik ve sistemik bir sorunu olan hastada bu sorunun düzelmesinin üzerinden uygun bir süre geçtiği halde düzelmeyen mental durum ya da mevcut sorunla açıklanamayan klinik tablo NKSE varlığının mutlaka araştırılmasını gerektirmektedir. Bu konuda tüm hekimlerin dikkatli olması ve NKSE tablosunu ayırıcı tanıda mutlaka düşünebilmeleri önemlidir.

Son yıllarda devamlı-EEG monitörizasyonu yapılan yoğun bakım ünitelerinin sayısının artması ile özellikle de ağır hastalığı olan yaşlılarda sık olarak NKSE tablosuna rastlandığı literatürde bildirilmektedir. Yoğun bakım ünitesinde iyi bir bakımla hastaların yaşam sürelerinin uzatılabilmesine karşın, prognoz hiç etkilenmemektedir. NKSE'nin prognozda etkili olmadığı ve komaya yol açan hastalığın kötü gidişatının bir işareti olmadığı ileri sürülmektedir.

NKSE'nin beyin hasarı bıraktığı kesin olarak kanıtlanamamış olsa bile hastalar için ciddi yaralanma riskine ve sosyal açıdan kayıplara yol açabileceği açıktır. Ayrıca NKSE'nin tedavisiz kalıp uzaması SE ile paralel olarak düşünülürse nöronal hasar riskini artırmaktadır. NKSE için prensip olarak standart status epileptikus tedavisi uygulanmaktadır. Burada "ne kadar agresif tedavi edilmeli?" sorusu henüz tam yanıtlanmış değildir ama pratikte yoğun tedavi uygulaması tersi kanıtlanana ya da bazı özel kriter ve gruplar belirlenene dek akılcı görünmektedir. Tek NKSE atağı görüldüğünde AEİ ile profilaksiye genellikle başvurulmaz. KPSE ise akut tedaviye ASE'ye oranla daha güç ve geç yanıt verir ama tekrarlamaya riski genellikle daha düşüktür.

NKSE'de prognoz konvülf SE'ye oranla çok daha iyi olduğu açıktır. Tanımı gereği çok çeşitli, birbirinden çok farklı tabloların birlikte ele alınabildiği NKSE'de spektrumun bir ucunda hafif kognitif değişiklik atakları olan, normal nörolojik durumdaki poliklinik hastaları, diğer ucunda derin komadaki hastalarda görülen rastlantısal olabilecek EEG değişiklikleri yer alabilmektedir. Aynı şekilde kalıcı beyin hasarı olan inme veya travma sonrası hastalar ile geri-dönüşümlü toksik metabolik nedenlere bağlı ensefalopatiler de EEG bulguları sonucunda aynı kefeye konabilmektedir. İyi prognozu olan olgularda tablonun belki hiç tanınmaması olasılığı da prognoz tartışmasını güçleştiren faktörlerden bir diğeridir.

Sadece NKSE bulunduğu özellikle de ASE olgularında prognoz iyi kabul edilir. Ciddi komorbiditesi olan (koma, anoksi vb) NKSE olgularında ise prognoz genelde kötüdür. Prognoz açısından ele alınması gereken bir diğer faktör olan tekrarlamalar ise hem ASE de hem de KPSE de karşımıza çıkabilmektedir, ASE için belirtildiği gibi tekrarlamaya olasılığı daha yüksektir.

Etyoloji dışında yaş ve nöbetlerin süresi ve tedavinin doğru uygulanması ve zamanlaması da prognoz açısından önemli faktörler olarak belirlemektedir.

## K - 5 STATUS EPİLEPTİKUSUN TEDAVİSİ VE PROGNOZU

Baki Arpacı

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 1. Nöroloji Servisi, İstanbul.

Status epileptikus özellikle jeneralize tonik-klonik konvülsiyonlar tarzında ise anlamlı derecede mortalite ile birlikte olan acil bir durumdur. Status epileptikusun etyolojisine, süresine ve tipine bağlı olarak son tedavi uygulamalarıyla %20-80 civarında kontrol edilmektedir. Bu konuda çeşitli tedavi alternatifleri ve stratejileri bulunmaktadır. Burada son dönemlerdeki yaklaşımlar ve tedavi uygulamalarını tartışacağız.

Tanımlar: Son zamanlara kadar olan çalışmalar tek bir klinik nöbetin 30 dakikadan fazla sürmesi ya da 30 dakikadan fazla süren, arada şuurda açılmanın olmadığı tekrarlayan nöbetler olarak tanımlanmaktaydı. 30 dakikalık sürenin seçimi konusunda biraz tartışma olabilir. Beynin 10-30 dakika arasındaki nöbetleri daha iyi tolere ve kompanse edebildiği ileri sürülmektedir. Bununla beraber operasyonel tanımlar için, daha kısa süreleri kullanan eğilimler de vardır. Amerika Epilepsi Çalışma Grubu (EFA) 1993 yılında 10 dakika süren nöbetlerde tedaviye başlanmasını önermiştir.

Son dönemlerde; Klinik çalışmalar tek bir nöbetin nadiren 5 dakikadan fazla süreceğini ve uzamış nöbetlerin nöronal harabiyete neden olacağını göz önüne alarak, GTK, SE için şöyle bir operasyonel tanım yapmaktadır. 5 dk'dan daha uzun süren,

- Kontinü nöbetler,
- Şuurda kısmi düzelmeye olduğu iki yada daha fazla ayrı nöbetler" olarak tanımlanmaktadır.<sup>[1]</sup>

**Sınıflandırma:** Daha önceleri status epileptikus (SE) konusunda klinik belirtiler, süreleri, patofizyolojilerine göre çeşitli sınıflandırma çalışmaları yapılmaya çalışılmışsa da, SE farklı etyolojiler, sonuçlar ve tedavileri stratejileri içerdiğinden şu SE tipleri önerilmektedir.<sup>[1]</sup>

Generalize status (primer ya da sekonder) tipleri:

- Tonik-klonik
- Tonik
- Klonik
- Myoklonik
- Absans-status

Fokal status tipleri:

- Simple fokal
- Kompleks fokal

Önceden de kullandığımız bir sınıflandırma biçimindedir.

#### 1- Nonkonvülsif SE

- a) Jeneralize-absans SE
- b) Parsiyel-kompleks parsiyel SE

#### 2- Konvülsif

- a) Jeneralize
- b) Parsiyel

Bazı özel durumları tartışmak gerekirse, örneğin Lennox-Gastaut sendromundaki nöbetler diazepamla indüklenebilir. Eğer çok uzamamışsa absanslar CNS travmasına neden olmaz. Bu nedenle tedavinin komplikasyonlarından kaçınılmalı ve daha düşük doz benzodiazepinler genellikle etkilidir.

Hipoksik-iskemik ansefalopatide görülen myoklonik SE antikonvülsan tedaviye yeterli cevap vermeyen zayıf prognoza sahiptir.

Basit fokal SE (örn: fokal klonik SE) sıklıkla zamanla kendini sınırlar ve klonus en ısrarlı formu olan Epilepsi partialis Continuada olduğu gibi ilaçla suprese olmaya direnir. Bu nedenle medikal tedavilerin, sedatiflerin yan etkileri, kar zarar hesabı iyi değerlendirilmelidir. Burada narkoz tavsiye edilmez.

Diğer yandan GTK SE morbidite ve mortalitede kaçınmak için kesinlikle acil müdahaleyi gerektirir. Kompleks fokal SE keza yüksek morbidite ve mortaliteyle birliktedir. Burada şuur bozukluğuna altta yatan etyolojininmi (akut strok vs.) ya da SE'ninmi ya da ikisinin mi neden olduğunu tayin etmek güçlük yaratabilir. Tedavi hastasının durumuna göre düzenlenir.

**Epidemiyoloji:** Üç yeni popülasyona dayalı prospektif ve bir retrospektif çalışmada İsviçre, Almanya ve Amerika'da beyazlarda SE'nin minimal insidansı 20/100 000 hesaplanmıştır. Bir çalışmada Virjiniada siyah popülasyonda Kafkas kökenlilere kıyasla üç kat fazla bulunmuştur. GTK SE'de bu oran Kaliforniadada bulunmuştur.

Status epileptikus insidansı erkeklerde daha fazladır. Yine genç çocuklar ve yaşlılarda daha sıktır. Gelişmiş ülkelerde yaşlıların artmasıyla bu oranın da artacağı beklenmektedir.

Status epileptikusda ölüm yaş ve etyolojiye bağlı olarak %10-20 arasında değişmektedir. Hipoksi, stroke, CNS enfeksiyonları ve metabolik bozukluklar %80 lere varan ölüme neden olabilmektedir. Buna karşın düşük AEİ seviyeleri, alkol ve travmayla ilgili etyolojilerde mortalite oranı daha düşüktür.

**Tedavi seçenekleri ve yardım:** Akut rekürren nöbetlerde erken girişimle altta yatan beyin disfonksiyonu uygun tedaviyle önlenmelidir. %8-25 hastada azalmış antiepileptik ilaçların SE'ye neden olduğu bulunmuştur. Bundan başka alkol ve ilaç kötüye kullanımı

nında önlenmesi SE sıklığını azaltacaktır. İkinci olarak psikojenik status yada hipoglisemiye bağlı konvülsionlarda antiepileptik tedavisinden kaçınılmalıdır. Daha sonra refraktör status epileptikus ve onun komplikasyonlarından korunmak için ilk sıra tedavilerine başlanmalıdır. SE etyolojisinin belirlenmesi önemlidir. Bu altta yatan hastalığın etkili tedavisini ve prognozunu tayinini kolaylaştırır.

**Nonkonvülsif status epileptikus:** Bilinç ya da davranış değişikliğinin en az 30 dakika sürdüğü veya iki ya da daha fazla nöbetin 30 dakikadan daha fazla sürdüğü, tam düzelmenin olmadığı, EEG'de buna eşlik eden nöbet aktivitesinin olduğu durumdur. 30 dakikadan sonra anlamlı nöronal harabiyet riski vardır.<sup>[6,7]</sup> Tüm SE'lerin %25'inde görülür. Yıllık insidansı yüzde 1.5-18.5'dir.<sup>[2,8]</sup> Generalize ve KPSE olarak ikiye ayrılır. İlk olarak erişkin yaşta da görülebilir. Ayrıca yaşlılarda her türlü metabolik, toksik, iskemik, hipoksik, enfeksiyöz nedenlerde görülebilir.

Nedenler içinde yine düşük ilaç, tedavide değişiklik, ECT, SVA, tümör, kafa travması, ilaçlar (butirofenon, fenotiazin, trisiklikler, benzodiazepin ve fenobarbitalin aniden kesilmesi, lityum, morfin, siklofosfamid, klorokin, baklofen, teofilin, sefalosporinler, İV kontrast kullanımı) alkol sayılabilir. Klinik olarak konfüzyon, letarji, davranış değişikliği, agresyon, konuşmada azalma, afazi, perseverasyonlar, ekolali, otomotizmalar, orbita ve yüzde myokloniler, mutizm, yersiz gülme ve ağlamalar görülebilir.<sup>[2,8]</sup> Absans SE ve KPSE'yi ayırmak güçlük gösterirse; KPSE sıklık patern gösterirken, absans status epileptikus (ASE) daha devamlıdır. Absans status epileptikusta tam cevapsızlık genellikle görülmezken, KPSE'de bir dönemde genellikle vardır. KPSE'de otomatizmalar daha belirgin ve uzundur. KPSE'de korku, agresyon, anksiyete daha sıktır. Adült hayattakilerin çoğu KPSE'dir. KPSE genellikle temporal kaynaklıdır. Ekstratemporal frontal kaynaklı olgularda vardır.<sup>[9]</sup>

EEG ayırımında önemlidir. EEG'de sık tekrarlayan diken dalga paterni vardır.<sup>[3]</sup> Bazen teta, delta, jeneralize hızlı aktivite NKSE'de görülebilir.<sup>[8]</sup> Kompleks parsiyel nöbetlerde iktal EEG'de sürekli yada intermitan fokal yada jeneralize spike ya da sharp slow wave görülür.<sup>[3]</sup>

Tedavide İV benzodiazepinler (klonazepam, diazepam, lorazepam), valproat, etosuksimit ve lamotrijinin yeri vardır. Prognoz: Hipoksi, inme, komada, ve organ yetmezliğinde kötüdür. Absanslarda prognoz iyidir. Atipik absans SE'ler tedaviye daha dirençlidir. Parsiyel NKSE'de kalıcı kognitif bozukluk olabilir. Etiyolojiden bağımsız olarak SE sonrası PLED, burst-supresyon paterni, SE sonrası deşarjlar kötü, EEG'nin normale dönmesi iyi prognozu gösterir.<sup>[8]</sup>

Jüvenil myoklonik epilepside (JME) de nonkonvülsif

status epileptikus tabloları görülebilir. JME bilindiği gibi alkol, uyku deprivasyonu ve titrete ışığa duyarlıdır. JME bütün epileptiklerin %5-10'nunu oluşturur. Absans ve GTKN'ler bulunabilir.

**Absans SE:** Davranışta yavaşlama ve EEG'de nöbet aktivitesinin sürmesiyle birlikte konfüzyon haliyle karakterizedir. EEG'de jeneralize sürekli yada kesintili spike, multispikes and wave deşarjları izlenir. 1.5-3.5 Hz. arasında deşarjlardır.<sup>[2,3]</sup> Hafif, seyrek otomotizmler ve motor bulgular eşlik edebilir (perioral, göz kaşığı ve jeneralize myoklonus gibi). Bazı ASE'de jeneralize konvülsiyonlar görülür. ASE, absanslı hastaların %3'ünde görülmektedir. Tipik ASE'nin prognozu iyidir. Genellikle kalıcı hasar bırakmaz.

**Myoklonik status:** Hafif şuur bozulmasıyla değişen frekans ve şiddette düzensiz sallanmalarla karakterizedir. İktal EEG'de intermittan spike-wave, polispike-wave deşarjları gösterir. Tedavide klonazepam, diazepam, valproat ve lamotrijin kullanılır. Karbamazepin ve fenitoin tabloyu kötüleştirir. Çeşitli beyin lezyonlu hastalarda görülen JME ve Myoklonik status tedavisi zordur ve prognozu zayıftır (semptomatik myoklonik status).<sup>[3]</sup>

Epilepsi partialis continua.<sup>[4]</sup> Lokalizasyonla ilgili epilepsilerin nadir bir tipidir. Günler ya da haftalık dönemler süren, vücudun bir parçasında oldukça düzenli, kısa intervallerle tekrarlayan klonik kas kasılmalarıdır.

Thomas ve ark. vücudun sınırlı bir parçasını etkileyen, minimum bir saat süren, 10 saniyeden fazla sürmeyen intervallerle tekrarlayan regüler ve irregüler klonik kas kasılmaları olarak tarif etmişlerdir.

Cockerell ve Cuk kortikal orijinli sürekli kas jerkleri olarak tanımlamışlardır. Nedenler içinde ansefalitler, abse, granuloma, infarkt, hemoraji, subdural hematoma, neoplazm, MS, travma, metabolik ansefalopati, rasmussen ansefaliti, hiperglisemi, Creutzfeldt-Jacop hastalığı sayılabilir. Tip I ve tip II olarak ayrılmıştır.

Tip I'de bir veya birkaç kas grubunun intermittan, psödotitmik hareketleri çoğunlukla santral sensorimotor non-progressif lezyonlara bağlıdır. Myoklonus komşu bölgelere yayılabilir, KPN ve generalize nöbetlere dönüşebilir. EEG'de spike ve sharp wave'ler vardır, jerkler arasında korelasyon yoktur. PLED'lerde görülebilir. Bazen normal EEG'de bulunabilir.

Tip II olan Rasmussen ansefaliti progressiftir ve multipl nöbet tipleri vardır. EEG'de zemin aktivitesi yavaştır. Subklinik iktal deşarjlarla, yaygın paroksizmal aktivite bulunur.

Tedavide diazepam, pentotal sodium gerektiğinde kullanılabilir. Spesifik tedavi yapılır.

**Prognoz:** Başlangıç yaşı, alttaki hastalık ve tipine bağlıdır. On beş yaşından büyükse ve kısa sürüyor-

sa prognoz iyidir. Israrlı EPC orta ve ciddi dizabilite yapar.

**Generalize tonik klonik status epileptikus (GTKSE):** En sık gördüğümüz ve hayatı daha çok tehdit eden status tipidir. Tanımını daha önce tartışmıştık. Tedavide üç ana hedef vardır.

- Vital fonksiyonları desteklemek,
- Nedenleri ve presipite eden faktörleri belirlemek ve tedavi etmek,
- İktal aktiviteyi sonlandırmak,

Kardiorespiratuar fonksiyonlar kontrol edilmeli ve dakikada altı litre oksijen verilmelidir.

Glukoz, elektrolitler, ilaç seviyeleri için kan alınmalı, karaciğer, böbrek fonksiyonları değerlendirilmeli, he-mogram yapılmalıdır.

Adült bir hastada eğer hipoglisemi varsa İV 25 gr glukoz verilmelidir. Alkol kötüye kullanımından şüphe ediliyorsa, duyarlı kişilerde Wernicke's ansefalopatisini tetikleyebileceğinden glukozdan önce 100 mg tiamin verilmelidir. 24 aylıktan daha küçük infantlarda antikonvülzan kullanımından önce İV pridoksin 100-200 mg sistematik olarak uygulanmalıdır.

Generalize tonik klonik status epileptikus'un standart tedavisine hızlı etkili benzodizepinlerle başlanmalıdır. Statusta Amerika Epilepsi Çalışma Grubuna göre:<sup>[1]</sup>

Lorazepam: 0.1 mg/kg, 2 mg/dk verilmeli. Alternatif olarak, Diazepam adütlerde 10-20 mg, 2-5 mg/dk, çocuklarda, 0.25-0.5 mg/kg, 2-5 mg/dk.

Klonazepam: 0.025 mg/kg kadar, 1 mg/5 dk verilebilir. Lorazepam daha az lipofiliktir ve intra serebral yarı ömrü diazepam göre daha uzundur. Varsa ilk olarak tercih edilmelidir. Serin yerde saklanmalıdır.

Eğer benzodiazepinlerden sonuç alınmamışsa sedasyon yapmaması bakımında İV fenitoin genellikle ilk seçici ilaçtır. Yetişkinlerde 15-20 mg/kg 50 mg/dk, (yaşlılarda 20 mg/dk), çocuklarda ise, 20 mg/kg, 25 mg/dk yı geçmeyecek şekilde verilir. Hipotansiyon, iletim bloğu ve ventriküler fibrilasyon yan etkilerine karşı dikkatli olunmalı.

Fenitoin alternatif tedaviler olarak Fosfenitoin adütlerde; 15-20 mg fenitoin ekivalan olarak 100-150 mg/dk, ya da Valproat 20-25 mg/dk 5-10 dakikada verilerek 2 mg/kg/saatte devam edilir. Bu uygulamalara cevapsız nöbetler genellikle dirençli kabul edilir.

Bundan sonra fenobarbital uygulamasına genellikle geçilir. Bazı klinisyenler eğer lorazepam cevap almazsa doğrudan fenobarbital uygulamasına geçebilmektedir. Hatta ikinci ilaçtan sonra nöbetler 30 dakikadan fazla devam ediyorsa doğrudan genel anesteziye önerilmektedir.

Treiman ve ark. göre fenitoinle birlikte fenobarbital

kombinasyonu lorazepam yada diazepam kadar etkilidir.

Fenobarbital dozu adütlerde 10 mg/Kg 100 mg/dk olmak üzere verilir. 1-4 mg/kg/gün devam edilir. Çocuklar ve neonatlarda İV yükleme dozu 15-20 mg/kg'dır. 3-4 mg/kg/gün ile devam edilir. Bazı yazarlar başlangıç dozunu adütlerde 3-5 mg/kg tutarak eğer 15-30 dk sonra nöbet ısrar ederse kalan eşit dozu vermeyi tercih etmektedirler.

Fenobarbital anoksik ansefalopatide beyin metabolizmasını yavaşlattığından ayrıca faydalı olur. Dezavantajları uzamış sedatif etki, respiratuar depresyon, hipotansiyondur, özellikle yüksek dozlarda.

Fenobarbitale alternatif bir tedavi midazolamdır. Uzun etkili, hızlı absorpsiyonu olan benzodiazepindir. İntramusküler de uygulanır. 0.15-0.3 mg/kg nöbetleri kontrolde etkilidir. Adült refraktör nöbetlerde 0.15-0.2 mg/kg, 4 mg/dk bolus tarzında verilir, takiben 0.1-0.4 mg/saatte infüzyonla verilir. Tolerans ve rebound problemi vardır.

Çocuklarda tavsiye edilen doz, altı aya kadar olanlarda 0.1-0.4 mg/kg, 6-12 ay arasındakilerde 0.15-0.3 mg/kg, 1-5 yaş arasındakilerde başlangıç dozu kilo ya bağlı olarak 1.5-10 mg'dir. Daha büyük çocuklarda 15 yada 20 mg kullanılabilir.

Bu uygulamalarla nöbetler durdurulamazsa genel anestezi uygulanır. Klasik olarak en çok kullanılanlar pentobarbital ve thiopentaldır. İntübasyon ve artifisiel solunum gereklidir.

İntravenöz pentobarbital bolus olarak 50-100 mg verilir, nöbetler kontrol altına alınana kadar her 2-3 dakikada 25-30 mg devam edilir. EEG'de ya burst-supresyon paterni olana ya da EEG aktivitesi supresse olana kadar verilir. Akümüasyon riski ve kollapsa karşı hasta monitorize edilmelidir.

Thiopental 100-250 mg, 20 saniyenin üzerinde bolus tarzında verilir sonra her 2-3 dakikada bir 50 mg'lik boluslar uygulanır nöbetler kontrol edilene kadar. İnfüzyon burst-supresyon oluşana kadar, genellikle 3-5 mg/kg/saat devam edilir.

Alternatif tedavi Propofol'dür. Özellikleri thiopentale benzeyen kısa etkili İV anestetiktir. Yükleme dozu 2 mg/kg, devam dozu ise 6-12 mg/kg saattir. 12-24 saat devam edilir, daha sonra tedricen azaltılarak kesilir.

#### Kaynaklar

1. Rosenow F, Arzımanoğlu A, Baulac M. Recent developments in treatment of status epilepticus: A review. *Epileptic Disorders* 2002;4(Suppl 2):S41-51.
2. Baykan B, Gökyiğit A, Gürses C, Eraksoy M. Recurrent absence status epilepticus: clinical and EEG characteristics. *Seizure* 2002;11:310-8.
3. Dzierwas R, Kellinhaus C, Ludemann P. Nonconvulsion status epilepticus in patients with juvenile myoclonic epilepsy: types and frequencies. *Seizure* 2002;11:335-9.

4. Pandian JD, Thomas SV, Santoshkumar B, Radharishnan K, Sarma PS, Josef S, et al. Epilepsi partialis continua-a clinical and electroencephalography study. *Seizure* 2002;11:437-41.
5. Chung PW, Seo DW, Kwon JC, Kim H, Na DL. Nonconvulsive status epilepticus presenting as a subacute progressive aphasia. *Seizure* 2002;11:449-54.
6. Afşar N, Kaya D, Aktan S, Bingöl CA. Stroke and status epilepticus: stroke type, type of status epilepticus. and prognosis. *Seizure* 2003;12:23-7.
7. Husain AM, Horn GJ, Jacopson MP. Non-convulsive status epilepticus: usefulness of clinical features in selective patients for urgent EEG. *Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry* 2003;74:189-91.
8. Batur Z, Gürses C, Baykan B, Gökyiğit A. Farklı etyolojik nedenlere bağlı nonkonvulsiv status epilepticus. *Epilepsi* 2003;9:27-33.
9. Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Nöroloji; 2004.

## K - 6 SICAK SU EPİLEPSİSİ VE ÜLKEMİZDEKİ ÖNEMİ

Ayşen Gökyiğit

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Sıcak su epilepsisi, özgün bir dış uyaran olan "sıcak su ile yıkanma" sırasında ortaya çıkan kompleks parsiyel nöbetlerle karakterize refleks epilepsi türüdür. Bu tür epilepsili çok sayıda olgu Hindistan'dan bildirilmektedir. Güney Hindistan'da tüm epilepsi olgularının %3.6-3.9'unu oluşturduğu belirtilmektedir. En sık erkek çocuklarda rastlanır, iyi seyirlidir, aylar ya da yıllar içinde remisyon beklenir. Diğer taraftan spontan nöbetler de gelişebilir. Yoğun haz duyma ve bilinç kaybı oluşuncaya kadar kompulsif bir şekilde su dökmeyi sürdürme bazı olgular için en dikkat çekici özelliklerinden biridir. Nörolojik muayene normaldir, strüktürel lezyon tipik olarak bulunmamaktadır. Suyun sıcaklığı başta olmak üzere, bir grup kompleks uyarıcı faktörün rol aldığı refleks uyarının değiştirilmesiyle nöbetlerin önlenmesi mümkün olabilir. Yıkanma tarzının bir uyarıcı faktör olması yanısıra, genetik faktörlerin de rol oynuyor olması muhtemeldir.

Güney Hindistan'da yıkanma tarzı genel olarak 3-15 günde bir, 40-50 derecelik sıcak suyun tasla baş üzerinden ardı ardına dökülmesi şeklinde tarif edilmektedir. Genç nüfusun yüksek olduğu ve geleneksel olarak benzer yıkanma alışkanlıklarını gösteren ülkemizde de sıcak su epilepsisinin yüksek oranda görülmesi beklenir; Nitekim sık sık tek ya da birkaç olguluk bildirimlerle konu gündeme gelmektedir. Ülkemizden bildirilmiş en geniş seri 21 olguyu kapsamaktadır. Bu epilepsi türü hakkında toplumumuz yeterince bilgilendirilmiş değildir. Büyük olasılıkla aileler nöbet semptomlarını sıcak suyun etkisiyle oluşan bir rahvet / baygınlık hali olarak yorumlamakta, hekime başvurmamaktadır. Gözlemlerimiz pediatrist,



nöroşürriyen gibi uzman hekimler arasında dahi konunun tam olarak bilinmediği yönündedir. Ülkemizdeki gerçek sıklığın tespiti ve tedaviyle ilgili önlemlerin alınması, hastalığın tanınması, tanıtılması, hekime başvurunun sağlanmasıyla mümkündür.

Sonuç olarak, bu özgün refleks epilepsi türü için ülkemizde toplum eğitimini gerçekleştirmek, klinik, epidemiyolojik, genetik ve deneysel hayvan modelleri üzerine araştırmalar planlamak, ortak araştırmalar için ulusal-uluslararası destek sağlamak epilepsiyle ilgili kuruluşların hedeflerinden biri olmalıdır.

### **K - 7 KORTİKAL GELİŞİM MALFORMASYONLARININ HÜCRESEL VE MOLEKÜLER TEMELİ**

İbrahim Bora

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa.

Kortikal gelişim malformasyonları, kortikal yapıların ve kortikal organizasyonun anormalitesi olarak tariflenir. Kortikal gelişim malformasyonları, serebral korteksin hegzalaminer yapısının bozulması ve anormal nöral sitoarşitektür ile birlikte olabilen heterojen hastalıklar grubudur. Gerçekte tüm KGM'lerin ortak noktaları yüksek oranlarda epilepsi ile birlikte olmalarıdır. Daha önceden gösterilebilen patolojisi olmadan epilepsisi olduğuna inanılan hastaların küçük KD odaklarının olduğu bilinmektedir.

Erken gelişim sırasında, hem intrinsik genetik programlar hemde hücre-hücre etkileşimlerinin bir sonucu olarak nöronlar farklılaşırlar. Sinaptik bağlantıların anatomik ve fonksiyonel matürasyonu nöral gelişimin erken fazlarının ötesinde aylarca hatta yıllarca devam eder. Sitoplazmadan, komşu hücrelerden yada dış stimuluslardan epigenetik etkilenmelerle gen ekspresyonunun regülasyonu gelişimin tüm fazlarında siktir. Gen ekspresyonunu regüle eden stimulusun tariflenmesi, embriyogenezden tüm çocukluk çağına kadar uzanan sinir sisteminin hem normal hem de normal olmayan gelişimini etkileyen epigenetik ve genetik faktörlerin anlaşılmasında esastır. Nöronal migrasyon embriyonik ve fetal gelişimin erken döneminde kompleks ontojenik bir basamak olarak görülür.

Hücre siklus kontrolü, hücre-hücre adezyonu, ekstrasellüler matriks proteinleri ile etkileşim, nörotransmitter serbestleşmesi, uygun büyüme faktörleri, platelet aktive eden faktör degradasyonu yada transdüksiyon yolları gibi multipl moleküler mekanizmaların bütünlüğünün normal nöronal migrasyon için önemli olduğu görülmektedir.

Bu mekanizmaların kompleksitesi ve multiplisitesi muhtemelen insanlarda görülen nöronal migrasyon

hastalıklarının klinik, radyolojik ve genetik heterojenitesini açıklar.

Kortikal displazilerin patogenezi ile ilişkili olarak birçok moleküler anormalite tarif edildi, örn. Genetik yapısı (TSC1), gelişimsel matüritesi, cytoskeleton, nörotransmitter yol komponentleri ve potansiyel drug rezistan mekanizmalarının ekspresyonu ve hücresel boyutları. Bu bulguların tümü insanı umutlandırır da, FKD nin orijini yada patogenezi hakkında hiçbir şekilde kesin bir açıklama yapılmasına olanak sağlamamaktadır. İntra lezyonel eksitasyon ve inhibisyon arasındaki dengenin bozulduğu hakkında doğru bir görüşü yansıtmaktadır ve bunun doğruluğu ispatlanmaya çalışılmaktadır.

### **K - 8 KORTİKAL GELİŞİMSEL BOZUKLUKLARA BAĞLI EPİLEPSİ: KLİNİK ÖZELLİKLER**

Candan Gürses

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Normal serebral kortikal gelişim çok kompleks bir işlemler zinciridir. Üç temel ve birbirinin içine geçmiş basamaklardan oluşur.

- 1- Hücre proliferasyonu
- 2- Nöronal migrasyon
- 3- Kortikal organizasyon

Kompleks yapıdaki bu basamaklarda herhangi bir defekt fonksiyonel ve yapısal bozukluklar olarak kendini göstermektedir. Embriyonik, fetal veya perinatal dönemlerde ortaya çıkan anormal beyin dokusuna çeşitli kaynaklarda displazi, disgenezi, veya malformasyon denmektedir. Fokal veya diffüz olabilir ancak klinik tablo gelişimsel anomalinin büyüklüğü ile korelasyon göstermeyebilir. Klinik olarak asemptomatik olabileceği gibi, sadece fonksiyonel bir bulgu (nöbet) veya ağır motor ve mental retardasyon tablosu görülebilir.

Gerçek insidansını tahmin etmek güçtür. Seçilmiş olgu sunumlarına bakılarak periventriküler heterotopinin en sık görülen tablo olduğu, cerrahi tedavi açısından en çok değerlendirmeye alınan grubun ise fokal kortikal displaziler olduğu görülmektedir. Klinikte karşımıza ilaç tedavisine dirençli epilepsili olgular olarak gelmektedir. En çok parsiyel tipte nöbet ve bazan buna eşlik eden sekonder jeneralize nöbetler izlenmektedir. Olgu sunumlarında nöbetsiz<sup>[1]</sup> veya ilaca cevaplı olgular<sup>[2]</sup> bildirilmiştir.

Klinisyenlerin en çok gördüğü kortikal gelişim bozukluklarına bakılacak olursa; fokal kortikal displazi, periventriküler heterotopi, polimikrogri, subkortikal bant heterotopi, lizensefali ve disembriyoplastik nöroepi-

telyal tümörlerdir.

**Fokal kortikal displazi:** İlk kez 1971 yılında tarif edilmiştir.<sup>[3]</sup> Tek bir antite olmadığı için sitolojik ve organizasyonel olarak ayırımına çalışılmaktadır ve şimdiye kadar birçok moleküler fenotip ve genetik farklılıklar tanımlanmıştır. Medikal tedaviye genellikle dirençli epilepsi nedenidir. Bazan yaşamı tehdit eden fokal kortikal displazinin fokal motor status veya epilepsia parsialis continua nedeni olabilir.<sup>[4]</sup> Herhangi bir yaşta ilk klinik bulgularını verebilir.

**Periventriküler heterotopi:** Ventriküler ependimde migrasyonu yapamamış nöronların oluşturduğu bir bozukluktur. İntrinsik olarak epileptojenik nodüller, çoğunlukla ilaç tedavisine cevapsızdır. İkinci dekad ve sonrasında genellikle epilepsi başlar, etkilenen kadın bireylerde normal nörolojik ve mental muayene bulguları olabilir. Erkek bireylerde erken yaşta ortaya çıkan epilepsi ile birlikte mental retardasyon, frontonasal displazi, sindaktili, kısa-barsak sendromu, korpus kallosum yokluğu veya nefrozis olabilir.<sup>[5]</sup>

**Polimikrogr:** Fazla sayıda anormal ve normal boyutlarından küçük giruslardan oluşur. Unilateral veya bilateral olup çok çeşitli subsendromlar tanımlanmıştır. Vazgeçilmez klinik epilepsinin dışında gelişim gecikmesi veya konjenital hemiparezi olabilir. Bilateral perisylian polimikrogr klinik olarak pseudobulber palsy, dil hareket kısıtlılığı, disartri, disfaji, öğürme refleksi kaybı, spastik kuadriparezi, öğrenme güçlüğü, arthrogryposis ve epilepsi yapabilir.<sup>[6]</sup> Ayrıca bilateral parasagittal parietookspital polimikrogr ayrı bir antite olarak tanımlanmıştır. Kranial görüntülemelerde en sık görülen ikinci kortikal gelişimsel bozukluktur. Nöbetlerin ortaya çıkışı zamansal farklılık gösterebilir.

**Subkortikal bant heterotopi:** Subkortikal ak madde içinde gri madde ile izointens parsiyel veya tüm ak maddeyi çevreleyen nöronların oluşturduğu bir bant yapıdan oluşur. Gelişim gecikmesi, hipotoni, motor kontrol geriliği, spastisite, orofasial zaaf olabilir. Mental retardasyonun ağırlığı ile bant kalınlığı arasında korelasyon olabileceği düşünülmektedir. Epilepsi sık görülen bir klinik değildir. Erkeklerde ailesel lizensefali öyküsü ve kadınlarda laminar subkortikal heterotopi sık karşılaşırlar. Nadir olarak medikal tedaviye dirençli epilepsi, mental retardasyon ve erken ölümler bildirilmiştir.

**Disembriyoplastik nöroepileptelyal tümör:** Erken yaşta fokal epilepsi ile nörolojik bir bulgu olmayabileceği veya minör bulgular olabileceği bilinmektedir.<sup>[7]</sup> Yeni sınıflamaya göre anormal proliferasyon veya apoptosis olarak kategorize edilmiştir.

**Elektrofizyolojik bulgular:** Yaygın gelişimsel bozukluğu olan kişide 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.

Kortikal gelişim bozukluklarını 1996 yılında bir sınıflama ile sistematik hale getirilmesi düşünülmüştür.<sup>[8]</sup> Yeni tanımlanan klinik tipler, kranial görüntüleme tekniklerindeki gelişme ve genetik yeni lokusların ve proteinlerin tariflenmesi ve bilinen patolojik özelliklerle bu yenilikler tekrar değerlendirildiğinde eski sınıflamaların modifiye edilmesini zorunlu hale getirmiştir.<sup>[9]</sup>

Yeni sınıflamanın daha önceki sınıflamadan farkı fokal/multifokal ve diffüz malformasyon ayırımı kaldırılıp daha çok ayrıntı verilerek spesifik alt grupların oluşmasını sağlamıştır.

Kortikal gelişim bozukluklarının tanısının konmasında uygun protokolle incelenmiş kranial magnetik rezonans görüntüleme, EEG ve diğer fonksiyonel görüntüleme yöntemleri yardımcı tetkiklerdir. Bilgiler arttıkça bu olgularda tedavi konusunda da seçenekler artacaktır.

#### Kaynaklar

1. Raymond AA, Fish DR, Stevens JM, Sisodiya SM, Sorvon SD. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumors and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. clinical, electroencephalographic and neuroimaging features in 100 adult patients. Brain 1995;118:629-60.
2. Ambrosetto G. Treatable partial epilepsy and unilateral opercular neuronal migration disorder. Epilepsia 1993;34:604-8.
3. Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JAN. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. J Of Neurology, Neurosurgery And Psychiatry 1971;34:369-87.
4. Desbiens R, Berkovic SF, Dubeau F, et al. Life threatening focal status epilepticus due to occult cortical dysplasia. Archives of Neurology 1993;50:695-700.
5. Dobyns WB, Guerinni R, Czapanzky-Beilman DK, et al. Bilateral periventricular nodular heterotopia with mental retardation and syndactyly in boys: a new X-linked mental retardation syndrome. Neurology 1997;49:1042-47.
6. Kuzniecky R, Andermann F, Guerinni R. Congenital bilateral perisylvian syndrome: study of 31 patients. Lancet 1993;341:608-12.
7. Raymond AA, Halpin SF, Alsanjari N, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: features in 16 patients. Brain 1994;117:461-75.
8. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, Jackson GD, Becker LE, Evrard P. A classification scheme for malformations of cortical development. Neuropediatrics 1996;27:59-63.
9. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerinni R, Dobyns WB. Classification system for malformations of cortical development: update. Neurology 2001;57:2168-78.

## K - 9 MİGREN VE EPİLEPSİ

Sibel K. Velioğlu

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Farabi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı,  
Trabzon.

Migren ve epilepsinin her ikisinde paroksizmal nörolojik fenomenlerdir. Migren ve epilepsinin birlikteliği yeni bir gözlem olmamakla birlikte hala bu birlikteliğin doğası açıklığa kavuşturulamamıştır.

Niçin Epilepsi-Migren birlikteliği tartışılmaktadır?

1. Vaka raporları ve çalışmalar migren ve epilepsinin birlikteliğini göstermektedir.

2. Hem epilepsi hem de migreni olan bir grup hasta bulunmaktadır.

3. Epileptiklerin ailelerinde migren insidansı yüksek.

4. Peri-iktal başağrılı hastalara bakıldığında %55.7 sinde ağrının migren benzeri olduğu görülmüştür. Bu hastalarda migren öyküsü, peri-iktal diğer tip başağrısı olan hastalardan daha sıklıkla gözlenmiştir.

Bütün bunlar “acaba patogenetik ve özellikle genetik bir ilişki var mı?” sorusunu akla getirmektedir. Bu soruyu bize sorduran bazı ipuçlarına baktığımızda ise şunlar karşımıza çıkmaktadır. Migrenlilerin EEG’lerinde epileptiform deşarjlar gözlemleyebiliyoruz. Baziler migrenli çocukların interiktal EEG’lerinde oksipital dikenler ve diken-dalga deşarjları görebilmekteyiz. Benzer bulgular benign oksipital epilepsili çocuklarda da var. Bunlar bize altta yatan ortak bir patofizyolojiyi düşündürülebilir.

“Migren-Epilepsi koincidans mı?” sorusu ise olası gözükmemektedir. Çünkü bazı epilepsi sendromlarında (Benign Parsiyel Epilepsiler gibi) komorbidite daha sık gözlemlenmektedir. Benign rolandik epilepsi, benign oksipital epilepsi ve absans nöbetli primer jeneralize epilepsi gibi epilepsi sendromlarında migren insidansı yüksektir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hem epilepsili hastalarda migren, hem de migrenli hastalarda epilepsi prevalansının artmış olduğunun görülmesi epilepsi ve migren arasındaki birlikteliği desteklemektedir. Ancak epidemiyolojik zorluklar “migren-epilepsi” çalışmalarını zorlaştırmaktadır.

Migren-Epilepsi Sendromları, Andermann ve Lugaresi tarafından 1987’de şöyle sınıflanmıştır:

1. Klasik migren aurasının tetiklediği epileptik nöbetler,
2. Epileptik nöbetler migren aurasından bağımsız,
3. Migrenin yol açtığı bir serebral lezyona bağlı epilepsi,
4. Çocukluk çağının benign oksipital epilepsisi ve oksipital epilepsilerin spektrumu,
5. Benign rolandik epilepsi,
6. Mitokondrial ensefalopati ile birlikte malign migren,
7. Kompleks parsiyel nöbetleri takip eden migren atakları,
8. Çocukluk çağının alternan hemiplejisi (ebeveynde migren). Welch and Douglas, ise 1997’de migren-epilepsi ilişkisini tartışırken önce 3 ana soruyu irdelemek

gerekliliği vurgulayarak, migren-epilepsi sendromlarını tanımlamaya çalışmışlardır. Epilepsi migren atağı boyunca mı oluşmaktadır? Yani migrenin-tetiklediği epilepsi midir (migraine-induced Epilepsy = Migralepsy)? Beynin epileptojenik predispozisyonundan dolayı migren epilepsiye mi neden olmuştur? Epilepsi bir migren sendromu olarak mı presente olmuştur? Sonuçta migren-epilepsi sendromları şöyle tanımlamışlardır:

1. Migren ve epilepsi birlikteliği,
2. Migrenin klinik bulguları ile seyreden epilepsi,
3. Migrenin tetiklediği epilepsi (migraine-induced epilepsy),

1. Migren ve epilepsi birlikteliği

a) Altta yatan bir komorbid hastalısız

b) Altta yatan bir komorbid hastalık ile

1. Mitokondrial ensefalopatiler (MELAS)

2. SLE

3. Yüksek migren insidansının gözlendiği bazı epilepsi türleri

a) BRE

b) Benign oksipital epilepsi

c) Absans epilepsi

2. Migrenin klinik bulguları ile seyreden epilepsi.

Bir beyin rahatsızlığının, aslında epileptik nöbetin (epilepsinin) bir komponenti olan migren atağı klinik görünümleri ile ortaya çıkmasıdır.

a) Semptomatik

– AVM

2. Migreni Takit Eden

a) Oksipital nöbetler

b) Epileptik hemikrania

c) Temporal lob epilepsisi

3. Migrenin tetiklediği epilepsi (Migraine-induced epilepsy). Nöbetler, migren aurası boyunca veya hemen takiben oluşur.

a) Risk Faktörü olmaksızın

1. Baziler Migren

b. Risk Faktörleri vardır

Herhangi bir beyin patolojisi, beynin epileptojenitesini artırmak yolu ile nöbetlere yatkınlık oluşturmanın yanında, bir nöbeti tetikleyebilecek bir migren atağına da zemin hazırlar.

1. Preexisting EEG anormalitesi

2. Ailede nöbet öyküsü

3. Mitokondriyal ensefalopati

4. Çeşitli veya belirsiz sebeple: Bu başlık altındaki durumların sınırlarını çizmek zordur. Migren infarkt nöbet.

Acaba her iki rahatsızlıkta ortak bir altta yatan beyin durumu var mıdır? Migren ve epilepsi arasındaki

ilişki genetik temelde midir? Herediter bir temel kişiyi hem migrene hem de nöbetlere predispoze yapabilir mi? Bu hipotez migrenlilerdeki yüksek fotosensitivite insidansı ile desteklenebilir. Fotosensitivite genetik olarak belirlenmekte ve net olarak yaşa bağımlıdır. Kadınlarda yüksektir. Epilepsi genetiği çalışmaları fotosensitivitenin poligenik sistemde bir faktör olduğunu göstermektedir. Migren epilepsi ilişkisi tartışırken akla gelen bir diğer soru "nöronal hiperksitabilitenin eşlik ettiği bir değişmiş beyin durumu olasılığıdır". Auralı migren ve epilepsiye birlikteliği bazında baktığımızda, hayvan korteksinin elektriksel veya kimyasal fokal stimülasyonu ile oluşturulan epilepsi modellerinde patofizyolojik fenomen olarak yayılan depresyon gösterilmiştir. Burada kısa bir fokal nöronal eksitasyonu takip eden uzun süreli bir nöronal depresyon izlenmiştir (3 mm/dk) (Leao, 1944).

Aynı durum scintillation-skotomun görme alanının merkezinden periferde doğru yayılımında da vardır (Lashley, 1941). Artık migren aurasında, nöronal hiperksitabilitenin yayılan depresyona zemin hazırladığı bilinmektedir. Yayılan depresyonun bir sonucu olarak, auralı migren ya da fokal epilepsi sendromlarının bazı klinik karakteristikleri komorbiditeli hastalarda içiçe geçebilmektedir. Epilepsi ve migreni olan hastalar sadece migreni olanlarla karşılaştırıldığında Auralı migren anlamlı olarak daha sıklıkta görülmektedir. Bu durum komorbiditenin altında yatan patofizyolojik mekanizmanın yayılan depresyon olduğu hipotezini destekleyebilir. Ancak komorbidite aurasız migrende de var. Biliyoruz ki, yayılan depresyon aurasız migrenli hastalarda da gözlemlenmiş (Woodo, 1994). Bu durum aurasız migrenli hastalardaki komorbiditeyi de açıklayabilir.

Bir migren atağında, yayılan depresyonun bir sonucu olarak bilateral yayılan serebral hipoperfüzyon son yıllarda gösterilmiştir (Woods RP, et al. N Engl J Med, 1994). Bu durumun olasılıkla transkalozal yayılım ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Primer Jeneralize epilepsilerde farklı patofizyolojiler tartışılmakla birlikte, bilateral yayılan depresyonun da jeneralize epilepsileri tetikleyebileceği öne sürülmektedir. Bu durum primer jeneralize epilepsilerdeki migren komorbiditesini açıklayabilir.

Çalışmalar komorbiditeli hastalarda migren ataklarının daha şiddetli olduğunu göstermektedir.

Komorbid durumda migren ataklarının daha şiddetli olması, nöronal hiperksitabilitenin yayılan depresyona yatkınlığı artırmasına bağlanmaktadır. Nociceptif trigeminal liflerin aktivasyonunun artması sonucu şiddetli migren atakları ortaya çıkmaktadır denilmektedir.

## K - 10 İNME SONRASINDA NÖBETLER VE EPİLEPSİ

Dilek Ataklı

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 1. Nöroloji Servisi, İstanbul.

Yaşlılıkta nöbetler ve epilepsi oldukça önemli bir problemdir. İleri yaşta epilepsi sanıldan daha sık olup, 60 yaşının üzerine ortalama 100/100.000 rakamına ulaşmaktadır. Yaşlılarda epilepsi insidansındaki bu artışın en önemli nedeni, hem giderek yaşlı nüfusun artması, hem de nöbet tiplerinin özellikle non-konvulif formların daha iyi tanınmasıdır.

Çocuklarda ve genç erişkinlerde ancak %30 oranında epilepsinin altında yatan nedenleri saptanabilmekte iken yaşlı hastalarda bu oran %50'leri geçmektedir.

En sık nedenler;

1. Serebrovasküler hastalıklar
2. Beyin tümörleri
3. Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar
4. Travma, subdural hematom
5. Enfeksiyonlar
6. İlaçlara bağlı
7. Alkol kullanımı veya yoksunluğu

*Serebrovasküler hastalıklar:* Serebrovasküler hastalıklar (SVH) yaşlılarda epilepsinin en sık nedenidir ve genel olarak nedeni saptanabilen vakaların yarısından fazlasını oluşturur. 35 yaş üzerinde başlayan epilepsilerde en fazla belirlenebilen neden inmedir.

İnme çalışmalarına göre, inme sonrası nöbet insidansı, ortalama %10'undur.

Nöbet gelişiminde etkili olan faktörler;

1. Hemoraji, hemorajinin varlığında nöbet riski yaklaşık 2 kat artmaktadır.
2. Kortikal tutulum (Hem iskemik, hem de hemorajik lezyonlar için önemlidir).
3. İnmenin şiddeti (İskemik lezyonlarda önemlidir)
4. Lezyonun büyüklüğü
5. Anterior lokalizasyon

Epilepsi gelişim için;

1. Erken ve geç nöbetlerin olması
2. İnme tekrarı

İnme ile birlikte olan nöbetler, inmenin oluş zamanı ve nöbet arasındaki zamansal ilişkiye göre tanımlanmaktadır. Nöbetler erken başlayan ve geç başlayan nöbetler olarak gruplanır. Erken ve geç başlayan nöbetler arasındaki süre sınırı çeşitli çalışmalarda 24 saat - 1 ay olarak değişmekte ise de genel olarak iki hafta kabul edilmektedir. Erken ve geç nöbetlerin ayırımı önemlidir, çünkü erken nöbetlerde nöbet tekrarlama olasılığı geç nöbetlerden daha azdır. Erken nö-

betlerin uyarılmış nöbetler olduğu, inmeden hemen sonra, akut enfarkt ile beraber olan akut metabolik ve fizyolojik yeniden düzenlenmelere bağlı olduğu düşünülür. Geç nöbetlerin ise uyarılmamış nöbetler olduğu, kısmen hasar görmüş beyinde nöral ağlarda anatomik ve fizyolojik değişiklikler meydana geldiği ve dolayısıyla hipereksitabilite ve senkronizasyona daha yatkın hale geldiği düşünülür. Sonuçta, erken nöbetler, uyarılmış nöbetler olup, hücrel biyokimyasal disfonksiyona; geç nöbetler ise epileptojenik gliotik skar dokusuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

İnme geçiren hastalarda %2-14 oranında erken nöbet, %10 civarında geç başlayan nöbetler bildirilmektedir. Erken başlayan nöbetlerin büyük bir çoğunluğu ilk 1-2 günde ortaya çıkar. Erken nöbetlerin varlığı geç nöbetlerin ortaya çıkması için bir risk faktörüdür. Geç nöbetler de en çok ilk yıl içinde izlenir.

İnme sonrası dönemde erken nöbetlerin tekrarlama riski yaklaşık %35, geç nöbetlerin tekrarlama riski %90'dır.

Tıkaçıcı Vasküler Hastalıklar; İskemik inmede nöbet gelişen hastalarda, kortikal etkilenme anlamlı derecede daha fazladır. Büyük kortikal enfarktlar erken ve multiple nöbetlerle beraberdir. Laküner, subkortikal ve posterior dolaşım, beyin sapı ve serebellar enfarktlar çok nadiren nöbetlere ve epilepsiye neden olur.

İntrakranial Hemorajiler; Hemorajik inme sonrası nöbeti olan hastalarda parankimal hemoraji esas olarak kortikal lokalizasyondadır. Nöbetlerin 1/3'ü derin lokalizasyonlu hematomlardan olabilir. Hemorajinin büyüklüğü, orta hat şifti, sisternal veya ventriküler kan miktarı ile ilgisi yoktur.

Hemorajilerde nöbet mekanizması tam olarak gösterilebilmiş değildir. Kitle etkisi ile ani gelişen yer kaplayan bir lezyon, iskemi ve hemosiderin gibi kan ürünlerinin fokal serebral iritasyon yapması fokal erken nöbet gelişiminde sorumlu olabilirler. Hayvan modellerinde serebral kortekste demir depolanması ile fokal epilepsi yaratılmaktadır.

**Klinik:** İnme sonrası nöbetler fokal bir lezyona bağlı olarak ortaya çıktıklarından, tipik olarak fokal başlangıçlıdır. Erken başlangıçlı nöbetler sıklıkla parsiyel, geç başlangıçlı nöbetler ise sıklıkla sekonder jeneralizedir. Tekrarlayan nöbetler de sıklıkla ilk nöbet ile aynı olup, ortalama 1 yıl içinde tekrarlar. Önemli noktalardan birisi de bu hastalarda kompleks parsiyel nöbetlerin de izlenebileceği ve bu yaş grubunda bu nöbetlerin başka tanımlar olarak sıklıkla gözden kaçabileceğidir.

Fokal nöbetlerden sonra Todd fenomeni oldukça sıktır, ayrıca inme sonrası nöbet sonrası daha önceden var olan nörolojik defisit kalıcı olarak kötüleşebilir.

Status Epileptikus (SE); Akut inme SE nedenlerinin %22'sini oluşturmaktadır. İnme hastalarında SE riski ise

%1 olup, bunların %27'si de ilk bir haftada olmaktadır.

Yaşlılarda SE daha uzun olma eğilimindedir ve mortalitesi daha yüksektir. SE'nin sadece konvulsif değil nonkonvulsif de olabileceği ve nonkonvulsif tipin yaşlılarda çok kolay gözden kaçabileceği hatırlanmalıdır.

**EEG:** İnme sonrası EEG'de periyodik lateralize epileptiform deşarjları ve bilateral bağımsız periyodik epileptiform deşarjları olan hastaların nöbet geçirmeye daha yatkın olduklarını gösterilmiştir. Fokal dikenleri olan hastaların da %78 gibi yüksek bir oranda nöbet geçirme riski vardır. Fokal yavaşlama, yaygın yavaşlama, normal EEG'de nöbet riski sırasıyla %20-10 ve 5'tir. Fokal yavaşlama, serebral korteks ve subkortikal bölgeyi etkileyen iskemik veya enfarktın olduğu dokunun büyüklüğünü yansıtır.

**Ayrıcı tanı:** Ayrıcı tanıda, başka nedenlere bağlı nöbetler düşünülmelidir. İlaçlar, metabolik bozukluklar (kan şekeri dengesizlikleri) düşünülmelidir.

**Tedavi:** İnme sonrası nöbet riski yüksek olmadığından her inme hastasına profilaktik olarak antiepileptik tedavi (AET) başlamak gerekli değildir.

**İnme sonrası tedavi:** \*İnmeden hemen sonra (Erken) nöbet olursa AEİ başlanması.

Tedavinin 1-2 haftada kesilmesi (erken nöbetlere bağlı olarak nörolojik tablo kötüleşebileceğinden kısa süreli tedavi önerilmekte, bu nöbetlerin uyarılmış nöbetler olduğunu bildiğimiz için ilk nöbette kronik anti-epileptik tedavi başlanması önerilmemektedir).

Profilaktik tedavinin yararlı olduğuna dair bir bilginiz yoktur.

\*İlk geç nöbetten sonra AEİ başlanması

1. Uygun AEİ seçimi
2. Düşük doz başlayıp, yavaş artırılması
3. Monoterapi

İnme sonrası nöbetler genellikle tek bir AEİ ile kolaylıkla kontrol altına alınır. Çeşitli çalışmalarda tek ilaç ile nöbet kontrolü %88 olarak bildirilmektedir. Nörotoksik yan etkilerin artma ihtimali nedeniyle kombine tedaviler mümkün olduğunca tercih edilmemelidir. Son zamanlarda yeni AEİ'lerin yaşlı hastalarda kullanımını ile ilgili çalışmalar artmakta ve yan etkilerinin de az olması nedeniyle giderek daha fazla tercih nedeni olmaktadır. Lamotrijin, gabapentin yaşlı hastalarda giderek daha fazla önerilmektedirler.

## K - 11 UNİLATERAL MTS'DE GÜNCEL KAVRAMLAR

Çiğdem Özkara

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Mesiyal temporal lobe epilepsisi medikal tedaviye dirençli bir tablo olup Hipokampal skleroz (HS) bu hastalarda en sık rastlanılan patolojik yapıdır. Sendromun tanısı klinik, elektrofizyolojik, nöropsikolojik, psikiyatrik özellikler ve görüntüleme bulguları birlikte ele alınarak konulmalıdır. Hipokampal skleroz etyopatogenezi yeterince açıklanamamış olup erken dönemde karşılaşılan olaylar (tetikleyici hasar- TH), febril nöbetler, enfeksiyonlarla ilişkili bulunduğu gibi genetik yatkınlık, immunolojik faktörler veya gelişimsel anomalilerin varlığı gibi durumlara da bağlanabilmektedir. Patolojik bulgular oldukça özgün olup hipokampusun CA1 ve CA3/CA4 bölgelerinde hücre kaybı, snaptik reorganizasyon, gliosis, dentat hücre dispersiyonu ile karakterizedir. Ayrıca ekstrapokampal bölgelerde patolojik bulgulara rastlanabilir (dual patoloji). Nöbetler genellikle kompleks parsiyel olup, 1. dekada başlar. Tetikleyici hasar ile nöbet başlaması arasında epileptogenezin geliştiği düşünülen sessiz bir dönem bulunabilir, izole auralar siktir. İnteriktal EEG de fronto temporal veya sfenoidal elektrodalarda maksimum amplituda ulaşan keskin veya yavaş dalgalar kimi zaman bilateral olarak ortaya çıkar. İktal EEG de ritmik, frekansı giderek artan, amplitüdü azalan teta aktivitesi oldukça tipik olmakla birlikte değişik formlarda da görülebilir. Hastalarda materyal spesifik bellek bozuklukları oldukça sık olup, bu durumun ilerleyici olabileceği bilinmektedir. Öte yandan psikiyatrik sorunlar özellikle depresyon da sıklıkla ortaya çıkmaktadır. MRI incelemelerinde hipokampusda atrofi, skleroz ve internal yapıların kaybı görülmekte, MRS de NAA/ Cho-Cr oranı aynı tarafta düşük bulunmakta, FDG-PET çalışmalarında ipsilateral hipometabolizma, iktal SPECT de hiperperfüzyon bulunmaktadır.

Hastaların bir kısmının iyi gidişli olduğu bilinse de önemli bir grup ilaç tedavisine dirençli olup cerrahiden yarar görmektedir. Cerrahi girişim için temporal lobektomi veya hipokampusa lokalize olduğu belirlenen durumlarda selektif amigdalohipokampektomi uygulanabilir. Cerrahi sonrası nöbetlerin tamamen geçmesi %70-80 oranında gerçekleşmekteyse de uzun süreli izlemeler de bu oranın giderek düştüğü göz ardı edilmemelidir.

## **K - 12 BİLATERAL MEZİAL TEMPORAL SKLEROZ'DA GÜNCEL KAVRAMLAR**

Canan Aykut Bingöl

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Mezial temporal skleroz (MTS), erişkinlerde dirençli kompleks parsiyel nöbetlerin en sık nedenidir. Magnetik rezonans görüntülemeye (MRG) tek taraflı

MTS saptanan hastalarda temporal lobektomi ya da amigdalohipokampektomi sonrası nöbet görülme olasılığı düşüktür. Tek taraflı MTS birçok yönüyle incelenmiş ve MRG özellikleri de iyi tanımlanmıştır. T-2 ağırlıklı MRG'de sinyal değişikliği ve hipokampal atrofi %90 MTS'u saptayabilmektedir. Ancak post-mortem çalışmalarda %70-80 bilateral nöron kaybı ve gliosis bilateral gösterilmiştir. Asimetrik bilateral hipokampal etkilenim %80, simetrik etkilenim %10 ve tek taraflı etkilenim %10 oranlarında saptanmıştır. Bunun yanında MRG'de bilateral MTS nadir olarak gösterilmektedir ve bilateral MTS'nin MRG ile tanımlanması çok kolay değildir. Hipokampus volumetrik incelemeler bilateral MTS'de hipokampal atrofiyi göstermede doğru sonuçlar vermeyebilir; iki tarafın karşılaştırmasını veremeyeceği için T-2 ağırlıklı, FLAIR incelemelerde sinyal artışı ve hipokampus başında dijitalasyonların kaybı tek taraflı MTS'nin tanınmasında olduğu gibi bilateral MTS saptanmasında hassastır. Radyolojik olarak bilateral MTS %10 oranında gösterilmiştir. MRG ile saptanan hastaların patoloji tanıları mümkün olmadığında bu konuda kesin bir kriter koymak da olası görünmemektedir.

Bilateral hipokampal hasar oluşturan viral ensefalit, iskemi, kompleks parsiyel status gibi durumlar sonrasında ağır bellek bozuklukları görülmektedir. Tek taraflı hipokampus çıkarıldıktan sonra görülen ağır bellek kaybı olan hastalarda da bunun nedeni diğer hipokampusun da işlev görmemesidir. Bu postmortem çalışmalarda da gösterilmiştir. Bilateral MTS'li hastalarda da bellek testlerinde ve WADA testinde iki taraflı etkilenim klinik olarak saptanmıştır. Bilateral MTS'si olan hastalarda depresyon ve psikotik bozukluklar tek taraflı olanlara göre daha sık görülmektedir.

Bilateral MTS hastalarının klinik ve elektrofizyolojik bulguları tek tarafı gösterebilir. İki taraflı epileptik zon gösteren hastalar az sayıdadır. Fonksiyonel çalışmalar da iki taraflı metabolizma değişikliklerini göstermeyebilir.

Bilateral MTS ile diğer temporal lob epilepsileri karşılaştırıldığında kafa travması, febril konvulsiyon ve ensefalit öyküsü her iki grup arasında farklı değilken, status epileptikus bilateral olgularda daha sık saptanmıştır.

Temporal lob gelişimsel anomaliler ile birlikte bilateral hipokampal etkilenim de daha sık görülmektedir. Beyin gelişimi sırasında erken dönemde olan patolojik bir durum bilateral hipokampusun etkilenmesine ve kortikal displazinin varlığına işaret eder. Diğer bir açıklama ise gelişimsel anomaliden ortaya çıkan nöbet aktivitesinin her iki hipokampus üzerine kindling etkisidir.

Bilateral MTS hastalarının tek taraflı klinik ve elektro-

fizyolojik bulguları olduğunda ameliyat edildiklerinde nöbetsiz kalmaları daha az oranda olmakta ve ameliyat sonrası bellek kayıpları daha yüksek oranda görülmektedir. Bilateral MTS'lerde vagal sinir stimülasyonu uygulamaları da son zamanlarda dikkat çekmektedir. Özellikle birlikte görülen davranış ve psikiyatrik bozukluklar üzerine de olumlu etkileri bildirilmiştir.

Mezial temporal skleroz tek taraflı olmaktan çok bilateral tutulum gösteren bir patoloji olması daha olasıdır. Klinik ve elektrofizyolojik bulguları tek taraflı ise ve bellek testleri de destekliyorsa tek taraflı operasyon nöbet kontrolü için yeterli olabileceken iki taraflı tutulumlarda stimülasyon teknikleri tercih edilebilir. Bilateral MTS olgularının klinik ipuçlarının dökümantasyonu da klinik ayırım için önem taşımaktadır.

#### Kaynaklar

1. Oppenheim C, Dormont D, Hasboun D, et al. Bilateral mesial temporal sclerosis: MRI with high resolution fast spin-echo and fluid-attenuated inversion-recovery sequences. *Neuroradiology*, 1999;41:471-9.
2. Babb TL, Brown WJ. Pathological findings in epilepsy. In: Engel J Jr. *Surgical treatment of the epilepsies*. Raven Press, New York; 1987. p. 511-40.
3. Jack CR, Trenerry MR, Cascino GD, et al. Bilaterally symmetric hippocampi and surgical outcome. *Neurology* 1995;45:1353-58.
4. Babb TL. Bilateral pathological damage in temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sc*. 1991;18:645-8.
5. King D, Spencer SS, McCarthy G et al. Bilateral hippocampal atrophy in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1995;36:905-10.
6. Ho SS, Kuzniecky RI, Gilliam F et al. Temporal lobe developmental malformations and epilepsy. Dual pathology and bilateral hippocampal abnormalities. *Neurology* 1998;50:748-54.
7. Bronen R. MR of mesial temporal sclerosis: How much is enough? *AJNR* 1998;19:15-9.
8. Tebartz van Elst L, Krishnamoorthy ES, Baumer D et al. Psychopathological profile in patients with severe bilateral hippocampal atrophy and temporal lobe epilepsy: evidence in support of the Geschwind syndrome? *Epilepsy & Behavior* 2003;4:291-7.
9. Quigg M, Bertram E, Jackson T et al. Volumetric magnetik resonance imaging evidence of bilateral hippocampal atrophy in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:588-94.

### K - 13 ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİLERİNDE CERRAHİ TEDAVİYE KARAR VERME

Dilşad Türkdoğan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nörolojik Bilimler Enstitüsü, Pediatrik  
Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul.

“Çocukluk çağında epilepsi cerrahisi” kavramı bu yaş dönemine özgü olup, erişkinler için geliştirilen kural ve kıstaslarla değerlendirilmemelidir.

Çocuk epilepsisinde cerrahi tedavi kararı verirken, hastanın yaşı ve yaşa özgü nöbet hastalığı, nöbet sıklığı, nöbet ve ilaçların nöro-psiko-motor gelişime

olumsuz etkisi, gelişimsel plastisite, epileptiform aktivite ve rezeksiyon materyalinin farklılığı ve spontan remisyon olasılığı göz önünde tutulmalıdır. Metabolik-dejeneratif süreçler, normal ya da normale yakın gelişimin sürmesi ve spontan remisyon olasılığı varlığında cerrahi karar ertelenmeli ya da iptal edilmelidir.

Cerrahi kararı verirken, geciken girişimin neden olduğu gelişim potansiyelinin kaybı riski ile erken yapılan gereksiz cerrahinin riski arasındaki sınırın her olgu için bireysel özelliklerine göre değerlendirilmesi gerekir.

### K - 14 EPİLEPSİDE VAGUS SİNİR STİMÜLASYONU

Meral Topçu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi,  
Çocuk Nörolojisi Bölümü, Ankara.

Vagus sinir stimülasyonu (VNS) 1997 yılında FDA tarafından erişkinlerde ve 12 yaş üzerinde adölesanlarda antiepileptik ilaçlara dirençli parsiyel nöbetlerde adjuvan tedavi olarak kabul edilmiştir. Hayvanlardaki akut ve kronik epilepsi modellerinde VNS'nin insanlardaki epilepside görülen akut abortif, akut profilaktik, kronik progresif profilaktik etkilerine ait mekanizmalar ve VNS'nin “kindling” modelindeki antiepileptojenik etkisi anlaşılmaya başlanmaktadır. Deneysel epilepsi çalışmaları, görüntüleme, EEG ve BOS çalışmaları VNS'nin antiepileptik etkilerinin birden fazla mekanizma ile gerçekleştiği ve vagal parasempatik efferent aktivitedeki değişikliklerden ayrı bir yolla ortaya çıktığı yönündedir.

Vagus sinir stimülasyonunun sık görülen yan etkileri arasında ses kısıklığı ve parestezi gelmektedir. Antiepileptik ilaçların karmaşık farmakokinetik etkileşimleri VNS'den etkilenmez. VNS'nin adjuvan tedavi olarak kullanılması nöbet kontrolüne katkıda bulunurken toksisite, ilaç dağılımı ve eliminasyonunda bir etkide bulunmaz.

Ocak 2002 itibarıyla Cyberonics'te kayıtlı vakalarda bir yıllık uygulama sonunda 0-6 yaş grubunda %59 hastada, 7-18 yaş grubunda %61 hastada 19-55 yaş grubunda %56 hastada nöbet sıklığında %50 veya daha fazla oranda azalma sağlandığı bildirilmiştir. VNS'nin 18 yaş altındaki kullanımı erişkinlerdekine oranla daha iyi yanıtlar göstermiştir. Çocukluk çağında en iyi yanıtlar 4-16 yaş arasındadır. Nöbet kontrolüne ek olarak çocuklarda yaşam kalitesi, duyu durumu, sözel bellek, okul performansı gibi alanlarda ilerleme göstermiştir. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Ünitesi'nde ilaca dirençli epilepsisi, rezektif cerrahi aday olmayan, ya da cerrahi sonrası nöbetleri devam eden toplam 16 hastaya VNS implan-

te edilmiştir; sonuçlarımız literatüre paralel bulunmuştur.

## K - 15 DEMANSLAR VE EPİLEPSİLER

Hacer Bozdemir

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı, Adana.

Epilepsi spontan tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik bir durumdur. Epileptik nöbetlerin insidansının çocuklukta ve yaşlı nüfusta artış gösterdiği, ileri yaşın başlıbaşına önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Yaşlı olgularda serebrovasküler hastalıklar ve demanstan sonra en önemli üçüncü nörolojik sorunun epilepsiler olduğu hatta ilk kez ortaya çıkan nöbetlerin 1/4'ünün 60 yaştan sonra görüldüğü bilinmektedir. İleri yaşta kortikal disfonksiyonun lokalizasyonuna bağlı olarak parsiyel nöbetler görülür.

Demanslar erişkinlerde nonprovoket nöbet riskini artırmaktadır.

*Demans:* Bilinç bozukluğu olmaksızın birden fazla kognitif fonksiyonun (orientasyon, kişilik ve/veya davranış değişikliği, hesap yapma, apraksi ve/veya agnozi, konuşma, yargı ve/veya düşünme fonksiyonu) bozulması, ya da önceden normal olan entelektüel ve sosyal yeteneklerin irreversibl olarak kaybolmasıdır. Epileptik nöbetlere neden olan ve demansla seyreden hastalıklar arasında;

1. Dejeneratif (Alzheimer's hastalığı, Pick's hastalığı, Kortikal bazal ganglion dejenerasyonu, Nöroakantositozis),
2. Vasküler (Multi-infarkt demans, Binswanger hastalığı),
3. Enfeksiyon (AIDS, Nörosifiliz, Creutzfeldt Jacob hastalığı),
4. Metabolik (Tiroid hastalıkları, Vitamin B12 eksikliği),
5. Toksinler (Alkol, Ağır metaller, İlaçlar),
6. Multipl skleroz,
7. Diğerleri (Normal basınçlı hidrosefali, Progresif myoklonik epilepsiler) görülmektedir.

Demanslı yaşlı hastalarda, normal yaşlı olgulardan daha fazla oranda epileptik nöbetler görülmektedir. Nöbetlerin insidansı demansa neden olan hastalığın etyolojisine göre değişkenlik göstermektedir.

1. Dejeneratif hastalıklar

### *Alzheimer hastalığı (AH)*

Yaşlılarda demansların en sık görülen formu olan AH 40-90 yaşlar arasında sıklıkla da 65 yaştan sonra başlamaktadır. Sinsi başlangıç, yavaş progresyon

gösteren hastalıkta entelektüel fonksiyonlarda gerileme günlük yaşam ve mesleki performansın azalması ile dikkati çeker. Elektroensefalografide erken dönemde anlamlı değişiklik göstermemesine karşın, hastalığın ilerleyen evrelerinde posterior bölgelerde alfa aktivitesinde azalma ve kaybı, frontalde teta ve dotalarda artış olur. Bilateral senkron periodik epileptiform değişiklikler ve hastalığın geç döneminde trifazik dalgalar kaydedilmektedir. Hastalığın seyri sırasında olguların %10-22'sinde epileptik nöbetler görülmektedir. Fakat nöbetler daha çok demansın ilerleyen döneminde (ortalama 6 yıl veya daha geç dönemde) ortaya çıkmaktadır. Ancak AH tanısından 6 ay sonra epileptik nöbet geçiren olgular da bildirilmiştir. Aynı zamanda bu olgularda konuşma ve diğer kognitif fonksiyonların epileptik nöbetler başladıktan sonra hızla bozulduğu görülmüştür.

Alzheimer hastalığında görüntüleme yöntemleri ile amigdala ve hipokampal atrofi saptanmasına karşın, bu olgularda kompleks parsiyel nöbetler görülmekte, tersine jeneralize tonik klonik ve myoklonik nöbetler görülmektedir. Alzheimer hastalığında ve temporal lob epilepsili hastalarda hipokampus atrofi saptanmakta, ancak temporal lob epilepsili hastalarda T2 relaksasyon zamanının uzadığı görülmektedir. Bekide bu nedenle temporal lob epilepsili hastalarda kompleks parsiyel nöbetler görüldüğü halde AH'da görülmemektedir denilmektedir. Öte yandan epidemiyolojik çalışmalarda demanslı hastalarda parsiyel nöbetlerin de olduğu gösterilmiştir.

Hauser ve ark. (1986) AD'da %12 oranında myoklonik nöbet geliştiğini göstermiştir. Daha sonra yapılan değişik çalışmalarda JTK nöbet oranı %14-16 olarak bulunmuştur. Nöbet geçiren olgularda EEG anormalligi %6-35 arasında değişmektedir.

### *Fronto-temporal demans (Pick's hastalığı)*

Hastalık 40-60 yaşlar arasında görülmektedir, ancak hastalığın 21 yaştan önce 80 yaştan sonra başladığı vakalar bildirilmektedir. Genellikle başlangıç yaşı Alzheimer hastalığından daha erkendir. Frontal ve temporal loblardaki atrofi karakteristik bulgusudur. İlk klinik bulgusu kişilik, davranış ve emosyonel değişikliklerdir. Klinik olarak Alzheimer hastalığına benzer ve ondan daha hızlı progresyon gösterir.

Özellikle hastalığın erken döneminde EEG Alzheimer hastalığına göre daha az anormallik göstermekte ve sıklıkla normal bulgu vermektedir. Posterior yerleşimli alfa ritmi bir süre daha kalıcıdır. Bir süre sonra parieto-okspital yerleşimli alfa azalmakta ve amplitüdünde düşme olurken teta ve delta aktivite frekans ve amplitüdü artmaktadır. Elektroensefalografide değişiklikleri klinik semptomlarla çok iyi korelasyon göstermemektedir.



### Down sendromu (LOMEDS)

Myoklonik ve jeneralize myoklonik-tonik nöbetler görülmektedir. Elektroensefalografide zemin aktivitesinde yavaşlama ve jeneralize polispike dalga değişiklikleri görülmektedir.

### Kortikal bazal ganglion dejenerasyonu

Kortikal ve subkortikal yapılarda nöronal ve glial inklüzyonlar görülür. Klinik olarak hareket bozuklukları bulguları olmasına karşın parkinsonizm vakaların %3'ünden daha azında görülür. Bulgular 6. ve 7. dekadlarda başlar. Progresif seyir gösteren sendromda asimetrik başlangıçlı ekstrapiramidal bulgular, yüksek kortikal disfonksiyonlar (apraksi), progresif demans, spontan ve refleks fokal myoklonus görülür. MRI'da kortikal atrofi saptanır. Elektroensefalografide myoklonik deşarjlar görülür. Tedavide klonazepamdan yararlanılır.

### Nöroakantositozis

Kaudat nukleus ve putamende atrofi, nöron kaybı ve astrositik reaksiyon vardır. Nöron kaybı ve gliosis talamus, substantia nigra ve spinal kord'ta ön boynuz da görülmektedir. Akantositler periferik kan örneklerinde görülmektedir. Hastalarda CPK ve serum transaminazları yükselmiştir. Hareket bozukluğu, kişilik değişikliği, kognitif yıkım, subkortikal demans, aksonal nöropati ve epileptik nöbetlerle karakterizedir.

### 2. Vasküler demanslar

#### Multi-*infarkt demans*

Vasküler demansların en sık görülen nedenlerinden olan bu tip demans olgularında multipl supratentoryel enfarktlar vardır. Tekrarlayan serebrovasküler ataklardan sonra kalıcı nörolojik bulgular görülür. Enfarkt lokalizasyonuna bağlı olarak erken ya da geç dönemde kognitif fonksiyon bozuklukları görülür. Alzheimer tipi demanstan sonra demansların ikinci önemli nedenidir. Hastalar Alzheimer hastalığından farklı olarak hastalıklarının farkındadır ve depresyon daha yüksek insidanstadır. Tanısı tipik klinik öykü, fokal nörolojik bulgular ile radyolojik incelemelerde multipl enfarktların gösterilmesidir.

Bu hastalıkta EEG bulguları nonspesifiktir. Hastalığın ilerleyen döneminde temel aktivitede yavaşlama olmaktadır. Özellikle parietal bölge enfarktlarında EEG'de yavaş aktivitenin arttığı gösterilmiştir. Demansın şiddeti ile EEG anormalliği korelasyon göstermektedir. Multi-enfarkt demans jeneralize ve parsiyel başlangıçlı nöbetlere neden olmaktadır.

#### *Binswanger hastalığı*

Vasküler demansların progresif formu olan Binswanger hastalığı subkortikal beyaz cevherde diffüz veya multifokal iskemik ya da aterosklerotik değişiklikler şeklinde görülmektedir. Olgulara fokal nörolojik

semptomlar (hemineglect) ve epileptik nöbetler görülmektedir. Olguların %18'inde epileptik nöbet görülme olasılığı vardır. Nöbetler parsiyel veya jeneralize tonik klonik nitelik göstermekte ve nöbet sonrası todd parezisi görülmektedir. Elektroensefalografide temel aktivitede nonspesifik yavaşlamalar ve simetrik yavaş aktivite değişiklikleri demonstre edilmektedir. Öte yandan periodik sharp dalga kompleksleri de görülmektedir.

### 3. Enfeksiyonlara bağlı demans

*AIDS (acquired immune deficiency syndrome)*: Akut SSS enfeksiyonları deliryuma neden oldukları halde kronik enfeksiyonlar demansa neden olurlar. En sık görüleni AIDS hastalığına bağlı (HIV) yavaş progresyon gösteren demanstır. Diğer demanslardan farklı olarak genç nüfusta görülür. HIV direkt olarak nöronlarda harabiyete neden olur. Demans hastalığın geç döneminde görülür ve yavaş progresyon gösterir. AIDS enfeksiyonlu hastaların %11-17'sinde epileptik nöbetler görülmektedir. Olgularda sıklıkla JTK nöbetler görülmektedir. Fokal nöbetler ise strüktürel beyin lezyonunu desteklemektedir. Bazı olgularda nöbetler nörolojik bulgu veya SSS etkilenmesi olmadan görülmektedir. Elektroensefalografide spike ve yavaş aktivitelere oluşan jeneralize ya da multifokal yavaşlamalar, ritmik olarak ortaya çıkan trifazik ve sharp aktivitelere görülmektedir.

*Nörosifiliz*: Sifiliz tanısından yaklaşık 15 yıl sonra nörosifiliz gelişir. Hiperaktivite, depresyon, halusinasyon, dikkat, konuşma ve kognitif fonksiyonlarda bozulma ile hızlı progresyon gösteren bellek bozukluğu olur. Beyinde özellikle frontal ve temporal bölgelerde atrofi vardır. Ağır demans kliniği tanımlanan olgularda epileptik nöbetler hatta status epileptikus gelişmektedir. Özellikle progresif kognitif yıkımı olan olgularda kompleks parsiyel status epileptikus gelişme riskinin yüksek olduğu düşünülmektedir.

Creutzfeldt Jacob hastalığı (Subakut spongiform atrofi) 50-70 yaşlar arasında görülen bu hastalıkta hızlı progresyon gösteren kognitif yıkım, davranış değişiklikleri, yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü, depresyon, ekstrapiramidal semptomlar, serebellar disfonksiyon ve visual bozukluklar gelişmektedir. Beyinde etkilenme diffüz olmasına karşın unilateral tutulum da olabilmektedir. Etkilenen kortekste histopatolojik olarak nöron kaybı, gliosis ve spongiosis vardır. Myoklonik jerkler hastalığın tipik bulgusudur. Olguların %10-15'inde fokal motor veya sekonder jeneralize olan nöbetler izlenmektedir. Epilepsia parsiyalis kontinyu ve jeneralize nöbet statusu nadiren görülmektedir.

Elektroensefalografide başlangıçta bilateral temel aktivitede yavaşlama olmakta, hastalık ilerledikçe

yüksek voltajlı bilateral, difazik veya trifazik sharp dalgalar her iki hemisfere yayılmaktadır. Elektroensefalografide 1-1.5 sn süreli repetitif bilateral periodik epileptiform patternler (BiPED), PLED veya jeneralize periodik sharp dalga kompleksleri görülmektedir. Hastalığın erken döneminde FIRDA, ayrıca periodik yavaş dalga kompleksleri görülebilmektedir. Hastalığın progresyonu ile zemin aktivitesinde amplitüd düşüşü olmakta, normal ritmin progresif kaybolması ile yerini orta voltajlı jeneralize yavaş aktivite almaktadır. Geç dönemde periodik kompleksler çok düşük voltajda devam etmektedir.

#### 4. Metabolik nedenler

**Hipotiroidi:** Tiroid bezi tarafından salınan tiroid hormonlarının yetmezliği sonucu gelişir. Hipotiroidide kas güçsüzlüğü, epileptik nöbetler, dikkat azlığı, letarji saptanmaktadır. Hipotiroidili çocukların EEG'lerinde düşük amplitüdü düzenli teta aktivitesi veya düşük voltajlı zemin aktivitesi ile birkaç uyku spindle aktivite görülür. Hipotiroidisi olan erişkinlerde EEG'de bütün aktivitelere yavaşlama ve monoritmik eğilim vardır. Fotik stimülasyona yanıt iyi değildir. Tedavi ile frekans ve amplitüd artışı, daha sonra da normal frekans ve ritme dönüş olur.

**Hipertiroidi:** Tiroid bezinden salınan tiroid hormonu sekresyonu bazal metabolizmadaki artış hızına paralel olarak EEG'de düşük voltajlı hızlı aktivite görülür. Toksik guatrda olduğu gibi tiroid hormon sekresyonunda artış olursa EEG'de hızlı ve yavaş aktivitenin birlikte yer aldığı mikst değişiklikler görülür. Tremor, kas güçsüzlüğü, epileptik nöbetler ve oküler anormallikler, demans, dikkat ve hafıza zayıflaması, apati, depresyon, deliryum ya da psikotik bulgular gösterirler. Cerrahi tedavi sonrası elektrofizyolojik bulgular tamamen düzelmeye göstermektedir. Jeneralize tonik klonik veya fokal nöbet geçiren hastaların EEG'lerinde paroksizmal burstler görülmekte ve IFS'de daha belirgin izlenmektedir. Tiroid disfonksiyonu olan epileptik hastalar endokrin problemleri düzeltilmedikçe antiepileptik tedaviye iyi yanıt vermezler. Tirotoksik krize giren ensefalopati hastalarının EEG'lerinde yavaş ve hızlı aktiviteler superpoze olmuştur.

**Vitamin B12 eksikliği:** Vitamin B12 (Syanokobalamin) eksikliği pernisiyöz anemiye neden olmaktadır. Spinal kord ve periferik sinirlerde değişiklik yaratmaktadır. İlave olarak beyin tutulumu olduğunda konfüzyon, deliryum, demans gibi mental değişikliklere neden olmaktadır. Depresyon, paranoid reaksiyon gibi psikiyatrik bozukluklar da gelişebilmektedir. Tedavi edilmeyen vakaların 2/3'ünde EEG anormallikleri görülmektedir. Daha çok alfa aktivitesinde yavaşlama görülmekte, diffüz teta aktivitesi ve bu aktivitenin intermittant olarak ortaya çıkan paroksizimle-

ri ile jeneralize delta aktivitesi görülmektedir. Elektroensefalografi bulgularının aneminin derecesi ile korelasyon göstermediği bilinmektedir.

**Epileptik nöbetler;** fokal, tonik, klonik, tonik-klonik, sekonder jeneralize, göz kapağı myoklonisi, konvulsif status epileptikus, kompleks parsiyel veya versif nitelik gösterebilmektedir. Tedavide monoterapi ve politerapi şeklinde FB, KBZ, VPA, BZD'lerden yararlanılmaktadır. Epileptik nöbet öyküsü olan hastaların EEG incelemelerinde fokal, multifokal ya da jeneralize anormallikler görülmektedir.

#### 5. Toksik nedenler

**Alkole bağlı demans;** uzun süre alkol kullanımına bağlı olarak kognitif fonksiyonlar ve yakın bellek bozulur. Bu olgularda demans hafif hafıza kaybı ve apati ile karakterizedir. Konfüzyonu takiben ani mental gerilik tanımlanan olgularda Wernicke-Korsakoff sendromunu düşünmek gerekir. Alkol kullanımına bağlı nöbetler daha çok üçüncü dekatta (erkeklerde %30-50, kadınlarda %10-20) görülmektedir. Ancak 60 yaş üzerinde görülme sıklığı %5-10'dur. Nöbetler değişik mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır;

1. Uzun süreli kullanımına bağlı nöronal hasar gelişmesi sonrasında,
2. Epilepsili hastalarda nöbetleri tetikleyerek,
3. Direk etkisine ve doza bağlı,
4. Alkol kesilmesine bağlı görülebilir.

Her iki cinste, ilk semptomatik nöbet nedeni olabilmektedir. Geçirilen ilk nöbet alkole bağlı generalize tonik klonik veya parsiyel özellik gösterebilmektedir.

**Karbonmonoksit entoksikasyonu:** Fokal nörolojik bulgular, bellek bozukluğu ve epileptik nöbetler görülmektedir. Elektroensefalografide frontal ve temporal alanlarda yüksek amplitüdü jeneralize yavaş aktivite görülür. Bilinç bozukluğunun derecesine paralel olarak EEG anormallikleri de uzun süre devam eder. Yaşlı olgularda nörolojik sekeller ve EEG anormallikleri daha belirgindir. Olgularda alfa aktivitesi normale dönmede daha dirençlidir. Derin komadaki olgular tedaviye dirençlidirler ve EEG bulguları da düzelmaz.

**Ağır metal entoksikasyonu:** Akut kurşun zehirlenmesi veya organik arsenik bileşiklerine maruz kalma sonrası bilinç bulanıklığı ile birlikte KIBAS bulguları görülür. Bu olguların EEG'lerinde teta artışı ve yüksek amplitüdü jeneralize delta hakimiyeti dikkati çeker.

#### 6. Multipl sklerosis (MS)

Multipl skleroz hastalarında epileptik nöbet görülme sıklığı normal nüfusa göre daha fazladır. MS'li olguların %5-7.5'inde epileptik nöbetler görülmektedir. Nöbetler olgular MS tanısı almadan önce başlayabi-

lır, ya da MS tanısından sonra ortaya çıkabilir. Bazı olgularda mental yıkım eşlik etmektedir. Nöbetler sıklıkla basit parsiyel, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize özellik göstermektedir. Ancak daha az sıklıkta jeneralize tonik klonik ve myoklonik nöbetler de görülebilmektedir. Progresif mental yıkım ile birlikte tekrarlayan ve muhtemelen komplikasyonlu status epileptikus gelişebilir. Sonuçta olguların status epileptikusa girdikleri hatta antiepileptik tedaviye yanıt vermeyen kronik epilepsiler oluşturdukları bilinmektedir. Konvulsif status epileptikusun beklenenden daha fazla olduğu dikkati çekmektedir. Tedavide KBZ, DFH, NaV, FB ve diğer AEİ'lerden yararlanılmaktadır.

EEG'de fokal veya diffüz yavaşlama, fokal epileptiform anormallikler ya da PLED ve diffüz aktif epileptik anormallikler görülebilmektedir. Nöbetin kliniği, EEG bulguları ve MRI bulguları korelasyon gösterdiği düşünülmesine karşın nöbet sonrası yapılan MRI incelemesinde yeni lezyonlara rastlanmayabılır. Öteyandan kronik lezyonların strüktürel beyin hasar yaparak nöbetlere neden olabileceği düşünülebilir.

#### 7. Diğerleri

**Normal basınçlı hidrosefali:** Klinik olarak yürüme bozukluğu, idrar inkontinansı ve demansa karakterizedir. Araknoid villilerde BOS akımında obstrüksiyon vardır. Geçici olarak hidrosefali ya da ventriküllerde genişleme olmaktadır. Kafa travması, SAK, menenjit, tümörler NBH nedeni olabilmektedir. Hastalığın erken döneminde idrar inkontinansından yakınırılar. Yürümeye başlama ve dönmelerde zorlanırlar. Demans öncelikle hafıza kaybı ve bradifreni şeklindedir ve Alzheimer hastalığına göre daha yavaş progresyon gösterir. Epileptik nöbetler nadiren görülmektedir.

**Progresif myoklonik epilepsiler:** Jeneralize epileptik nöbetler, mental yıkım ve fokal nörolojik bulgular ile karakterizedir. Nöbetler; myoklonus (segmental, aritmik, asenkron, asimetric, massif), jeneralize tonik-klonik, klonik, tonik, absans ve fokal olabilir. Mental yıkım demansa kadar ilerlemektedir. Nörolojik semptomlar serebellar anormallikleri de içermektedir. ULH'da entellektüel defisit belirgin olmadığı halde Lafora hastalığında demans hızla ilerlemektedir. Seroid lipofuksinoziste ise demans yavaş progresyon göstermektedir. Nörolojik bulgular farklı şekillerde görülmektedir. Örneğin juvenil seroid lipofuksinoziste retinal etkilenmeye bağlı körlük, MERRF'te optik atrofi ve sağırılık olabilmektedir. Lafora hastalığı hızlı progresyon gösterdiği halde ULD yavaş progresyon göstermektedir. Tedavide valproat, benzodiazepinler, pirasetam, topiramet ve levitirasetam kullanılmaktadır.

#### Kaynaklar

1. Weisberg LA, Garcia C, Strub R. Dementia. In: Essentials of clinical neurology. 3th ed. Boston: Mosby-Year Book, Inc. St Louis Baltimore; 1996. p. 408-28.
2. Kramer G. Epidemiology. In: Epilepsy in the elderly. Clinical aspects and pharmacotherapy. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 1999. p.15-68.
3. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, et al. Dementia and adult onset unprovoked seizures. Neurology 1996;46:727-30.
4. Hauser WA, Morris ML, Heston LL, et al. Seizures and myoclonus in patients with alzheimer's disease. Neurology 1986;36:1226-30.
5. Romanelli MF, Morris JC, Ashkin K, et al. Advanced alzheimer's disease is a risk factor for late onset seizures. Arch Neurol 1990;47:847-50.
6. Melanson M, Nalbantoğlu J, Berkovic S, et al. Progressive myoclonus epilepsy in young adults with neuropathologic features of alzheimer's disease. Neurology 1997;49:1732-3.
7. Josephs KA, Tang Wai DF, Parisi JE. Hippocampal sclerosis in a case of alzheimer's disease like dementia with late onset intractable epilepsy. European Journal of Neurology 2003;10:333.
8. Möller JC, Hamer HM, Oertel WH. Late onset myoclonic epilepsy in down's syndrome. Seizure 2002;10:303-305.
9. Mayer SA, Tatemichi TK, Hair LS, et al. Hemineglect an seizures in binswanger's disease: clinical-pathological report. Neurol Neurosurch Psychiatry. 1993;56:816-9.
10. Lee K, Haight E, Olejniczak P. Epilepsia partialis continua in creutzfeldt-jacob disease. Acta Neurol Scand 2000;102:398-402.
11. Jirsch JD, Andermann F, Gross DW, et al. Status epilepticus presenting in a patient with neurosyphilis and a previously asymptomatic arachnoid cyst. Epilepsia 2002;43:775-6.
12. Sedano BP, Iranzo A, Fabregas JM, et al. Prospective study of new onset seizures in patients with human immunodeficiency virus infection. Arch neurol 1999;56:609-12.
13. Leone M, Tonini C, Bogliun G, et al. Chronic alcohol use first symptomatic epileptic seizures. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73:495-9.
14. Leone M, Bottacchi E, Beghi E, et al. Alcohol use is risk factor for a first generalized tonic clonic seizure. Eurology 1997;48:614-20.
15. Biancheri R, Cerone R, Rossi A, et al. Early onset cobalamin C/D deficiency: Epilepsy and electroencephalographic features. Epilepsia 2002;43:616-22.
16. Sokic DV, Stojavljevic N, Drulovic J, et al. Seizures in multiple sclerosis. Epilepsia 2001;42:72-9.
17. Gandelman MR, Rabey JM, Flechter S. Periodic lateralized epileptiform discharges in multiple sclerosis: A case report. Journal of Clinical Neurophysiology 2003;20:117-21.
18. Engelsen BA, Gronning M. Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis. Is the prognosis of epilepsy underestimated. Seizure 1997;685:377-82.

#### K - 16 ANTİEPİLEPTİK DIŞI İLAÇ KULLANIMI İLE TETİKLENEN NÖBETLER

Aytaç Yiğit

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İbn-i Sina Hastanesi, Nöroloji Anabilim  
Dalı, Ankara.

İlaç kullanımıyla tetiklenen epileptik nöbetler, ILAE tarafından 1989'da yayımlanan Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Değiştirilmiş Sınıflama Önerisinde

(Commission 1989) "özel sendromlar" içindeki "durumla ilişkili nöbetler" arasında, 1993'te yayımlanan Epilepsi Üzerine Epidemiyoloji Araştırmaları İçin Rehber'de (Commission 1993) "akut semptomatik nöbetler veya uyarılmış nöbetler" arasında, 2001'de yayımlanan Epileptik Nöbetli ve Epilepsili Kişiler için Önerilen Tanı Şemasında da (Engel 2001) "mutlaka epilepsi tanısı gerektirmeyen nöbetler" arasında anılmaktadır.

Yeni tanı konmuş epileptik nöbetlerin yaklaşık %15'i akut semptomatik nöbetler olup (Sander 1990), bunların en sık rastlanan sebepleri metabolik bozukluklar, inme ve kafa travmasıdır (Loiseau 1990). Buna karşılık, epileptik nöbetle başvuran 3155 hastanın 53'ünün (%1.7) ilaca bağlı nöbet geçirdiği bildirilmiştir (Messing 1984). Öte yandan, hastanede yatan 32812 hastanın 26'sı (%0.08) ilaca bağlı nöbet geçirmiştir (Porter 1977). Bu hastaların %45'i tek nöbet, %40'ı birden çok nöbet, %15'i de status epileptikus ile başvurmuştur (Messing 1984). Genel nüfusta uyarılmamış ilk nöbete yakalanma hızı %0.073-0.086 olduğuna göre (Hauser 1975), hastanede yatan kişilerin ilaca bağlı nöbet geçirme riski, genel nüfustaki uyarılmamış nöbet geçirme riskinden farklı görünmemektedir. Dolayısıyla, yeterince geniş olmayan hasta örneklerinde hesaplanan nöbet geçirme hızları ancak sınırlı bir değere sahiptir. Ayrıca, yöntemleri farklı olan çalışmaların karşılaştırılmasına dayanan yorumlar da kafa karıştırıcı ve yanlış yönlendirici olabilir.

Bir ilacı kullanan hasta nöbet geçirdiğinde bunun rastlantıdan öte bir şey olduğunun kanıtı, ancak bildirilen olguların çokluğuna dayanmaktadır. Bazı ilaçların kullanımı sırasında nöbet geçiren hasta olguları o kadar sık bildirilmiştir ki, bu ilaçlarla nöbet geçirme arasında nedensel bir ilişki bulunması olasıdır (Messing 1984, Olson 1994). Bununla birlikte, ilacı kullanmayı gerektiren altta yatan hastalık, veya yüksek ateş gibi olağan etmenlerin daha önemli olabileceğini de düşünmek gerekir. Kaldı ki, ilaca bağlı nöbetlerin çoğunluğunun intoksikasyonla ilişkili olması da dikkat çekicidir (Messing 1984).

Epileptik nöbetlere yol açmakla suçlanan çok sayıda ilaç arasında, en sık bildirilenler izoniyazid, insülin, lidokain, psikotropik ilaçlar, antihistaminler ve teofilindir (Porter 1977, Messing 1984, Olson 1994). Burada, nöbet tetiklediği bildirilen bütün ilaçları sıralamaktansa, prospektif çalışmalarda da incelenmiş olan psikotropik ve antibiyotik ilaçlar ele alınmıştır.

**Psikotropik ilaçlar:** Neredeyse bütün psikotropik ilaçlarla ilişkili olarak nöbet geçiren hasta olguları bildirilmiştir. En sık kullanılan antidepresan ve antipsikotik ilaçların tedavi dozlarında nöbete yakalanma hızı geniş araştırmalarda %0.1-1.5 arasında bulunmuş olup,

bu genel toplumdaki ilk uyarılmamış nöbete yakalanma hızına (%0.07-0.09) yakındır. Aşırı doz alan hastalarda ise nöbet geçirme riski çok artar (%4-30). Antidepresan ilaçlardan maprotilinin ve klomipraminin, antipsikotik ilaçlardan da klorpromazinin ve klozapinin nöbet tetikleyici potansiyeli yüksek bulunmuş iken, antidepresan ilaçlardan fenelzin, tranilsipromin, fluoksetin, paroksetin, sertralin, venlafaksin ve trazodon ile, antipsikotik ilaçlardan da flufenazin, haloperidol, pimozid ve risperidon ile nöbet geçirme riski nispeten daha düşüktür. Ortak görüşe göre, psikotropik ilaçların tetiklediği nöbetler doza bağımlı yan etkilendir, ancak ilaçla ilişkili etmenler dışında kişinin doğuştan nöbet eşiği ve özellikle (özgeçmişinde epilepsi, beyin hasarı vb.) nöbet uyarıcı koşulların bulunması da etkili olabilir. Buna karşılık, her ne kadar psikotropik ilaçların nöbet eşiğini düşürdüğüünün yeterli kanıtı varsa da, uygun psikotropik tedavi epilepsili hastaların ruhsal durumunu iyileştirmekle kalmaz, özgül bir antiepileptik etki de yapar (Pisani 2002).

**Antidepresan ilaçlar:** Literatür, antidepresan ilaç kullanan hastaların geçirdiği nöbetleri bildiren olgu sunumlarıyla doludur. Bilimsel çalışmalar da, hayvanlarda ve insanlarda aşırı dozlarda antidepresan ilaçların, özellikle de trisiklik antidepresan ilaçların epileptik nöbetlere yol açtığını göstermiştir. Ayrıca, bütün antidepresanların nöbete yol açma etkisi eşit değildir. Trisiklik antidepresan ilaçlar seçici monoamin oksidaz-A inhibitörlerine ve seçici serotonin geri-alım inhibitörlerine göre daha çok toksisiteye ve daha çok nöbete yol açar. Atipik antidepresan ilaçlardan bupropiyon, trazodona göre daha çok nöbete yol açar. Seçici serotonin geri-alım inhibitörleri olan fluoksetin, sertralin ve fluvoksaminle nöbet geçirme riski trisiklik antidepresan ilaçlara veya bupropiyona göre daha düşüktür.

Retrospektif bir olgu serisinde, yeni başlayan jeneralize nöbetlerle başvuran 16 yaşından büyük hastaların %1.4'ünde tedavi dozunda ( $\leq$ 450 mg/gün) bupropiyon kullanımına bağlı nöbet tanısı konmuşken (Pesola 2002), prospektif araştırmalarda, bupropiyon kullanan depresyonlu hastalarda nöbet geçirme hızı, 450 mg/gün için %0.40 (Johnston 1991),  $\leq$ 300 mg/gün için %0.10 bulunmuştur (Dunner). Nitekim, nöbet geçirmeye yatkınlık yaratan bir etmenin bulunmadığı ve imipramin ( $>$ 200 mg/gün) veya bupropiyon ( $>$ 450 mg/gün) kullanan hastalarda nöbete yakalanma hızı yaklaşık %0.6-0.9 iken, daha düşük dozlarda 1/1000 veya daha azdır (Peck). Olağan tedavi sırasında ilaç izlemiyle yüksek plazma düzeylerinden sakınıldığında, nöbet geçirme riskinin ancak %0.4 bulunması da, antidepresan ilaç kullanımında nöbet geçirmede en önemli risk faktörünün ilaç serum düzeyinin yüksekliği olduğunu göster-

mektedir (Preskorn 1992).

Bir başka görüş, özgeçmişinde nöbet bozukluğu bulunan hastaların, altta yatan bir nöbet bozukluğu olmayanlara göre, antidepresan ilaçlara bağlı nöbet geçirmeye daha yatkın olduğudur. Ancak bu yönde yeterli kanıt yoktur, çünkü bu hastalar aşırı doz almış veya yüksek ilaç konsantrasyonlarına sahip olabilir. Özgeçmişinde nöbet bozukluğu olan kişilerin nöbet geçirme riski zaten normal kişilerdekenden daha yüksek olduğu için, bu kişilerin antidepresan ilaç kullanırken nöbet geçirmeye normal kişilerden daha yatkın olması beklenen bir durumdur. Nöbet geçiren hastalarda özellikle bazı ilaçların sıklıkla nöbetlere yol açtığı veya nöbetleri kötüleştirdiği kanaati yüzünden, epilepsili kişilerde depresyonun ilaçla tedavisi tartışma konusu olmuştur ve bu yanlış anlama bilimsel araştırmalarla doğrulanmadığı halde, depresyonlu hastaları uygun tedavi almaktan alıkoymaktır (Dailey 1996). Kaldı ki, bilimsel çalışmalar, hayvanlarda ve insanlarda antidepresan ilaçların düşük dozda antikonvülsan etkilerinin bulunduğunu göstermiştir. Antidepresan ilaçların antikonvülsan veya konvülsan etkiye yol açmasını belirleyen en önemli etmen olarak ilaç dozu görülmektedir.

**Antipsikotik ilaçlar:** Antipsikotik ilaç kullanımıyla ilişkili nöbet geçirme konusunda sağlam kontrollü çalışmalar nispeten azdır ve bildirimlerin çoğunu olgu sunumları oluşturmaktadır. Bu yüzden, çıkarılabilecek sonuçların güvenilirliği sınırlıdır. İlk kuşaktan en yüksek nöbet geçirme riski yaratan antipsikotik ilaç klorpromazin iken, molindon, haloperidol, flufenazin, pimozid ve trifluoperazinde risk daha düşüktür. İkinci kuşaktan antipsikotik ilaçlardan nöbet geçirmeye en sık ilişkili olan klozapin iken, risperidonla risk nispeten daha düşüktür. Nöbet geçirmeye ilişkili diğer etmenler arasında, özgeçmişinde nöbet geçirme, nöbet eşliğini düşüren başka ilaçlar da kullanma, hızlı doz titrasyonu, ilaç metabolizmasının yavaşlığı, metabolik etmenler ve ilaç-ilaç etkileşimleri sayılmaktadır (Hedges 2003).

Klozapin kullanan hastaların %1.3'ü tonik-klonik nöbet geçirmiştir. Nöbetler titrasyon evresinde düşük dozda (<300 mg/gün), idame evresinde ise yüksek dozda (≥600 mg/gün) görülmüştür. Özgeçmişinde epilepsi veya nöbet olan hastalar tedaviye başladıktan hemen sonra ve düşük dozda nöbet geçirmeye daha yatkındır (Pacia 1994). Klozapin kullanan hastalarda jeneralize nöbetlerden başka fokal nöbetler de görülebilir (Silvestri 1998). Öte yandan, epilepsiy-le birlikte ciddi psikoza da olan bazı hastalarda klozapinin nöbet artışına yol açmadığı, tersine belirgin nöbet azalması sağladığı bildirilmiştir (Langosch 2002).

**Antibiyotikler:** Genel uygulama koşullarında, antibi-

yotik verilmesinden sonra nörotoksik gösteriler nadirdir (Hantson 1999).

Penisilin kullanımına bağlı nöbet geçirme riski daha yüksek olan hastalar çoğunlukla böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, çocuklar ve yaşlılar, menenjitli hastalar, intraventriküler antibiyotik tedavisi alan hastalar ve özgeçmişinde nöbet geçirme olan hastalardır (Barrons 1992).

Prospektif araştırmada, imipenem/silastatin ile nöbet geçirme hızı %0.2 bulunmuştur ve MSS hastalığı (%6), nöbet bozuklukları (%0.6) ve anormal böbrek fonksiyonu (%70) nöbet geçirme için risk faktörleridir (Pestotnik 1993). İmipenem/silastatin ile nörotoksikite riskini artıran başlıca etmen ise aşırı dozlardır (Norrby 1996). Öte yandan, ağır hastalarda nöbet geçirme riski yüksek (%16) olup, imipenem kullanımı ek risk artışına yol açmamıştır (Koppel 2001). Nöbet geçirme riski özgeçmişinde hastaneye yatmadan önce nöbet geçirme olanlarda çok daha yüksek iken, metabolik bozukluk, anoksi ve fenitoin kesilmesi de nöbet geçirmeye katkıda bulunmuştur (Koppel 2001). Meropenem ile tedavi edilen menenjitli hastalarda ise nöbete yakalanma hızı düşük ve hiçbir ilaçla ilişkili değil iken, menenjit dışı enfeksiyon hastalarında meropeneme bağlı nöbete yakalanma hızı %0.08'dir (Norrby 1999). Ofloksasin kullanırken nöbet geçiren hastalarda da başlıca risk faktörleri yüksek doz, böbrek yetmezliği, elektrolit dengesizliği ve nörolojik lezyondur (Traeger 1995).

**Sonuç:** Antidepresan, antipsikotik ve antibiyotik ilaçların aşırı dozlarda nöbet geçirme riskini artırdığı yönünde yeterli kanıt olmakla birlikte, gerektiğinde ve tedavi dozlarında kullanımının nispeten güvenli olduğu, ancak nöbet geçirme riski yüksek olan hastalarda dikkatli olunması gerektiği söylenebilir.

#### Kaynaklar

1. Barrons RW, Murray KM, Richey RM. Populations at risk for penicillin-induced seizures. *Ann Pharmacother* 1992;26:26-9.
2. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
3. Commission on epidemiology and prognosis of the international league against epilepsy. Guidelines for epidemiological studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592-6.
4. Dailey JW, Naritoku DK. Antidepressants and seizures: clinical anecdotes overshadow neuroscience. *Biochem Pharmacol* 1996;8;52:1323-9.
5. Dunner DL, Zisook S, Billow AA, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. A prospective safety surveillance study for bupropion sustained-release in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59:366-73.
6. Engel J Jr. ILAE commission report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
7. Hantson P, Leonard F, Maloteaux JM, Mahieu P. How epileptogenic are the recent antibiotics? *Acta Clin Belg* 1999;54:80-7.

8. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975;16:1-66.
9. Hedges D, Jeppson K, Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today (Barc)* 2003;39:551-7.
10. Johnston JA, Lineberry CG, Ascher JA, Davidson J, Khayrallah MA, Feighner JP, et al. A 102-center prospective study of seizure in association with bupropion. *J Clin Psychiatry* 1991;52:450-6.
11. Koppel BS, Hauser WA, Politis C, van Duin D, Daras M. Seizures in the critically ill: the role of imipenem. *Epilepsia* 2001;42:1590-3.
12. Langosch JM, Trimble MR. Epilepsy, psychosis and clozapine. *Hum Psychopharmacol* 2002;17:115-9.
13. Loiseau J, Loiseau P, Duche B, Guyot M, Dartigues JF, Aublet B. A survey of epileptic disorders in southwest France: seizures in elderly patients. *Ann Neurol* 1990;27:232-7.
14. Messing RO, Closson RG, Simon RP. Drug-induced seizures: a 10-year experience. *Neurology*. 1984;34:1582-6.
15. Norrby SR. Neurotoxicity of carbapenem antibacterials. *Drug Saf* 1996;15:87-90.
16. Norrby SR, Gildon KM. Safety profile of meropenem: a review of nearly 5.000 patients treated with meropenem. *Scand J Infect Dis* 1999;31:3-10.
17. Olson KR, Kearney TE, Dyer JE, Benowitz NL, Blanc PD. Seizures associated with poisoning and drug overdose. *Am J Emerg Med* 1994;12:392-5.
18. Pacia SV, Devinsky O. Clozapine-related seizures: experience with 5.629 patients. *Neurology* 1994;44:2247-9.
19. Peck AW, Stern WC, Watkinson C. Incidence of seizures during treatment with tricyclic antidepressant drugs and bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983;44(5 Pt 2):197-201.
20. Pesola GR, Avsarala J. Bupropion seizure proportion among new-onset generalized seizures and drug related seizures presenting to an emergency department. *J Emerg Med* 2002;22:235-9.
21. Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, Stevens LE, Burke JP. Prospective surveillance of imipenem/cilastatin use and associated seizures using a hospital information system. *Ann Pharmacother* 1993;27:497-501.
22. Pisani F, Oteri G, Costa C, Di Raimondo G, Di Perri R. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf* 2002;25:91-110.
23. Porter J, Jick H. Drug-induced anaphylaxis, convulsions, deafness and extrapyramidal symptoms. *Lancet* 1977;1:587-8.
24. Preskorn SH, Fast GA. Tricyclic antidepressant-induced seizures and plasma drug concentration. *J Clin Psychiatry* 1992;53:160-2.
25. Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National general practice study of epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990;24;336(8726):1267-71.
26. Silvestri RC, Bromfield EB, Khoshbin S. Clozapine-induced seizures and EEG abnormalities in ambulatory psychiatric patients. *Ann Pharmacother* 1998;32:1147-51.
27. Traeger SM, Bonfiglio MF, Wilson JA, Martin BR, Nackes NA. Seizures associated with ofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 1995;21:1504-6.

## K - 17 EPİLEPTİK HASTANIN TAKİBİNDE EEG'İN ROLÜ

Barış Baklan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir.

Çok uzun süredir EEG'nin epilepsi tanı, izlem ve tedavisinde vazgeçilmez bir tanı yöntemi olduğu bilin-

mektedir. Rutin yöntemlerle sınırlı kalmayıp karşılaştırılmalı olarak; uzun süreli EEG, uyku ve uyku deprivasyonlu EEG, video-EEG yöntemleri uygulanırsa diagnostik değeri %90'lara çıkabilmektedir.

Ancak bir başka önemli konu ise prognostik değeridir. Bu konuda görüşler farklılaşmaktadır. İnteriktal dönemde nöbet sonrası interiktal diken oranı artabilir fakat ilaç tedavisinin azaltılması interiktal diken oranında artmaya neden olmaz. Fokal EEG değişiklikleri antikonvulsan tedavinin kesilmesinde daha fazla istatistiksel önem taşıırken çocukluk çağı absans epilepsisinde tedaviye yanıtın izlenmesinde, özellikle uyku deprivasyonlu EEG en yüksek değere sahiptir.

Sonuç olarak tedavinin başlanmasından sonra EEG'de normalizasyon, herhangi bir epileptik aktiviteye rastlanmaması en olumlu göstergelerdendir.

## K - 18 UYKUNUN EPİLEPSİ ÜZERİNE ETKİSİ

Baki Göksan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Uyku ve epilepsinin karşılıklı olarak birbirini etkilediği bilinmektedir. Burada uykunun epilepsi üzerine etkisi ile ilgili özet bilgiler verilecektir.

Uykunun epilepsi üzerine etkisi:

- Uykunun epilepsi üzerine etkisinden sorumlu temel mekanizmalar,
- İnteriktal epileptiform aktiviteler üzerine etki,
- Epilepsi nöbetleri üzerine etki, şeklinde üç bölüme ele almak uygundur.

*Uykunun epilepsi üzerine etkisinden sorumlu temel mekanizmalar:* Epilepsinin gelişmesinde ve nöbetlerin ortaya çıkmasından sorumlu iki temel olaydan biri belirli bir nöral yapıda artmış olan eksitabilite diğeri ise senkronizasyonun varlığıdır. Senkronizasyonun varlığı eksitabilitesi artmış nöron gruplarında daha kolay ve daha çok sayıda nöronda aktivite artışına ve elektriksel aktivitenin yayılmasına neden olacaktır. Bu açıdan bakıldığında uykunun epilepsiye etkisindeki asıl faktör uyku sırasında aktivitesi azalan inhibitör sistemlerin etkisiyle eksitabilite artışının yanı sıra subkortikal ak madde yapılarının ve talamo-kortikal bağlantıların etkisiyle senkronizasyonda tonik ve fazik artışların olduğu uyku dönemlerinin bulunmasıdır. Buna göre senkronizasyonun arttığı uyku dönemleri klinik ve elektrografik olarak epilepsi üzerinde aktivatör, senkronizasyonun baskılandığı başka bir ifadeyle desenkronizasyonun belirli olduğu dönemleri ise inhibe edici özellik gösterecektir. Uyku sırasında ortaya çıkan farklı dönemleri bu özellik dik-

kate alınarak değerlendirildiğimizde,

1. Senkronizasyonun bulunduğu aktive edici özellikte uyku dönemleri,

*Uykuya başlama ve uyanma:* Özellikle çocukluk çağında belirli hipersenkron aktivitelerin bulunması önemli,

*Yüzeyel NREM:* Tonik senkronizasyonun varlığının yanı sıra bu dönemde daha sık ortaya çıkan fazik hipersenkron aktivitelerin (uyku iğleri, K-kompleksler, siklik alternan patern gibi) varlığı önemli,

*Derin NREM:* Tonik senkronizasyonun aktivitenin belirgin olduğu dönem,

2. Desenkronizasyonun bulunduğu inhibe edici uyku dönemi,

*REM:* Tonik desenkronize aktivitenin varlığı, hemisferler arası impuls geçişinde belirli azalmanın olması, kas tonus kaybı gibi özellikler nedeniyle uykunun REM dönemleri klinik ve elektrografik olarak epilepsi üzerinde baskılayıcı özellik göstermektedir.

*Uykunun interiktal epileptiform aktiviteler üzerine etkisi:* Uykunun epilepsi üzerine etkisinde belirtilen temel mekanizmalar ve özellikler dikkate alındığında genel olarak senkronizasyonun arttığı uyku dönemlerinde parsiyel ve jeneralize epilepsilerle ilişkili interiktal aktivitelerin daha belirgin olarak ortaya çıktığını söyleyebiliriz. Buna göre konuyu parsiyel ve jeneralize epilepsiler şeklinde ele aldığımızda,

1. *Parsiyel epilepsilerde uykunun interiktal aktivite üzerine etkisi:* Parsiyel epilepsilerde görülen fokal interiktal aktiviteler üzerine uykunun etkisini şu şekilde özetleyebiliriz,

– NREM dönemlerinde tekrarlama sıklığı ve morfolojik özellikleri açısından daha belirgin özellikte ortaya çıkar,

– Özellikle NREM 3-4 (derin NREM) dönemlerinde daha belirgindir,

– Uyanıklık sırasında görülmeyen fokal aktiviteler ortaya çıkabilir,

– Mevcut fokal aktivitenin komşu ve karşı hemisfer bölgelerine yayılımı görülebilir,

– REM döneminde uyanıklık durumuna benzer özellikte ortaya çıkmaktadır. Genellikle fokal aktivitelerin REM döneminde baskılandığı ancak daha iyi lokalize olduğu bu nedenle lokalizasyonun önem kazandığı durumlarda mutlaka değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamak faydalı olacaktır. Ayrıca REM döneminde fokal aktivitenin arttığını gösteren sınırlı sayıda çalışmanın bulunduğu hatırlamak gerekir.

2. Jeneralize epilepsilerde uykunun interiktal aktivitelere etkisi: Jeneralize epilepsilerde görülen inretiktal aktivitelere uykunun etkisini genel bir değerlendirme

ile şu şekilde özetleyebiliriz,

– Uykuya geçiş ve uyanma sırasında daha belirgin özellik kazanır.

– NREM sırasında daha belirgin olarak ortaya çıkar.

– Özellikle NREM 3-4 (derin NREM) dönemlerinde daha belirgindir.

– Uyku fazları arasında geçiş dönemlerinde daha belirgin görülür.

– Genellikle uykunun ilk siklusunda veya uykunun ilk yarısındaki NREM dönemlerinde daha belirgin özelliktedir.

– Yüzeyel NREM dönemlerinde jeneralize aktiviteler morfolojik olarak daha düzenli derin NREM dönemlerinde morfolojik olarak daha bozuk, tek elemanlı veya kısa süreli aktiviteler şeklinde ortaya çıkar.

– Jeneralize epilepsilerde uyku sırasında jeneralize aktivitelerin fokal yansımaları şeklinde özellikle frontal bölgelerde fokal aktiviteler ortaya çıkabilir. Ayrıca özellikle derin NREM dönemlerinde jeneralize aktiviteler parçalanmış, lokalize veya lateralize özelliklerde ortaya çıkabilir.

– NREM sırasında jeneralize aktivitelerde çoklu diken (polyspike) elemanları ortaya çıkar veya daha belirgin özellik kazanır.

– REM döneminde jeneralize aktiviteler uyanıklık sırasında görülen özelliklerde veya baskılanmış olarak görülürler.

*Uykunun epilepsi nöbetleri üzerine etkisi:* Uykunun epilepsi üzerine etkisinde rolü olan mekanizmalar ve uykunun interiktal aktiviteler üzerine etkisi ile ilgili bilgileri birlikte değerlendirerek, uykunun epilepsi nöbetleri üzerine etkisi ile ilgili yaklaşımları şu şekilde özetleyebiliriz,

– Parsiyel nöbetler genellikle NREM 2 sırasında ve uyanma öncesi saatlerde görülür.

– Jeneralize epilepside nöbet tipi ve klinik tablo ile ilişkili olarak, primer jeneralize toniko-klonik nöbetler genellikle gecenin ilk yarısında ilk iki saatte veya uyku sonu sabaha karşı saatlerde NREM sırasında, uyanma sırasında jeneralize toniko-klonik nöbetle belirlenen tablo da ise nöbetler uyanma sonrasında, juvenil miyoklonik epilepside uyanma sonrası ve uyanmayı takip eden ilk saatlerde nöbetler görülmektedir. Tonik nöbetlerin uykuda daha belirgin özellik kazanması Lennox-Gastaut sendromunda önemli olduğunu, West sendromunda infantil spazmların uykuya dalma ve uyanma sırasında daha belirgin olarak ortaya çıktığını belirtmek gerekir.

Klinik ve elektrografik özellikleriyle uyku epilepsi ilişkisi açısından özellik gösteren tablolar olarak, çocukluk çağının iyi gidişli sentro-temporal diken-dalga

odaklı epilepsisi, jüvenil miyoklonik epilepsisi, uyanma sırasında jeneralize toniko-klonik nöbetle giden klinik tablo, uykuda biyoelektrik status epileptikus gibi tabloları hatırlamak gerekir.

Bu bilgilerle uykunun interiktal aktiviteler ve klinik olarak epilepsi üzerine etkisi nedeniyle epilepsilerde tanı, tip belirleme, özellikle uykuda görülen diğer bozukluklarla ayırıcı tanıda, ayrıca epilepsinin olumsuz etkilendiği uykuyu bozan uyku hastalıklarının varlığını, uykunun organizasyonu ve mikrostrüktürünün özelliklerini değerlendirme ve prognoz belirlemeye katkısı açısından önemli bilgiler sağladığını bu amaçlarla uyku tetkiklerinin epilepsilerde yardımcı muayene yöntemleri içinde yer aldığını belirtmek gerekir.

### K - 19 EPİLEPSİ'NİN UYKUYA ETKİSİ

Nalan Kayrak Ertaş

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi,  
3. Nöroloji Servisi, İstanbul.

Epilepsi hastası olanların çoğu gündüz uyuklamaları olduğunu veya yorgunluk hissettiklerini belirtmektedirler. Bu semptomlar genellikle antiepileptik ilaçların yan etkileri ya da nöbetlerle ilişkilendirilmektedir.

Epileptik nöbetler uykunun yapısını etkileyebilir ve bu yolla da gündüz uyuklamalarına neden olur. Jeneralize ve fokal nöbetlerin uyku üzerine etkisini araştıran bir çalışmada gece geçirilen jeneralize nöbetlerin uyku süresini ve REM oranını azalttığı, REM latansında uzamaya ve uykunun sık sık bölünmesine sebep olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada yavaş dalga uykusunda (evre 3 ve 4) değişiklik olmazken non-REM evre 1 ve 2'nin sürelerinin uzadığı, nöbet geçirildikten sonra gecenin geri kalanında ya da nöbet geçirilmeyen gecelerde REM rebound'unun olmadığı, fokal nöbetlerin hem REM, hem de non-REM'de ortaya çıktığı ama tek bir fokal nöbetin uykuyu ya çok az bozduğu ya da hiç bozmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte aynı gecede geçirilen birden fazla nöbet, REM süresini ve REM periyodlarını ciddi olarak azaltmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında epilepsili hastaların uykularının daha fazla bölündüğü, uyku etkinliklerinin daha kısa olduğu (uyku etkinliği: toplam uyku süresi/ yatakta kalma süresi) görülmüştür. Bu bulguların nöbet geçirilmeyen geceler için de geçerli olması çalışmanın ilginç sonuçlarından biridir.

Başka bir çalışmada gündüz geçirilen nöbetlerin gece uykusunun etkinliğini etkilemediği, ama REM süresini azalttığı ve REM latansının uzamasına neden olduğu görülmüştür. Multipl uyku latans testinde (MSLT) gündüz geçirilen nöbetlerin gündüz uyuklamanın da önemli bir nedeni olduğu gösterilmiştir. Nöbet geçirilen gecelerden sonraki gün, nöbetsiz gece-

lerden sonra gelen günlere göre daha fazla uyuklama olmaktadır.

Antiepileptik ilaçların (AEİ) uyku üzerine değişen derecelerde etkileri vardır. Antiepileptik ilaçlar uykuya dolaysız etki dışında huzursuz bacak sendromu-periyodik bacak hareketleri (PLMS) gibi primer uyku bozukluklarına da yol açarak uykuyu bozabilirler. Bu ilaçların uzun süre kullanılması folat eksikliği ve polinöropatiye neden olarak huzursuz bacak hastalığı ve PLMS'e zemin hazırlayabilir. Yine AEİ kullanımı sedasyon ve kilo alımı gibi yan etkilerle obstrüktif uyku apne sendromuna (OSAS) zemin hazırlayabilir.

Uyku bozukluğundan yakınan epilepsi hastalarında normal kontrollara göre uyku hijyeninin daha bozuk olduğu, bu hastaların daha az bedensel egzersiz yaptığı, gündüzleri daha fazla uyudukları, kahve, alkol ve sigara tüketimlerinin daha fazla olduğu, özellikle erkek ve genç yaştaki epilepsi hastaları için bu durumun daha geçerli olduğu belirlenmiştir.

Epworth uyku ölçeği kullanılarak yapılan bir çalışmada birden fazla AEİ kullanımı ve depresyonu olan epilepsi hastalarının gündüz daha fazla uyuklama yakınmasının olduğu, bu durumun nöbet sıklığı ile bağlantısının olmadığı sonucuna varılmıştır.

Kliniğimizde idyopatik jeneralize epilepsisi olan çocuklarda Uyku Davranışları Anketi kullanarak yaptığımız bir çalışmada, bu çocukların normal kontrollere göre daha fazla uyku bölünmesi, parasomni ve yatma zamanına ilişkin zorluklar yaşadıkları, çocukluk çağı absans epilepsisi olan çocuklarda juvenil miyoklonik epilepsisi olanlara göre uyku bozukluklarının daha fazla olduğu görülmüştür.

Özetle, epilepsi hastalarında gündüz uyuklama nedenleri multifaktöryeldir. AEİ'ler, nöbetler ve birlikte bulunan primer uyku bozuklukları uykunun yapısını (organizasyonunu) bozarak gündüz uyuklamaya neden olmaktadır. Epilepsi hastalarında genellikle uyku alışkanlıkları da kötüdür. Monoterapi alan, AEİ serum konsantrasyonu düşük olan ve nöbetleri iyi kontrol edilebilen epilepsi hastalarında gündüz uyuklama varsa bu durumda primer uyku bozukluklarından kuşkulmalı ve polisomnografi yapılmalıdır. Uyku bozukluklarının tedavisi ile uyku hijyeninin sağlanması nöbetlerin kontrolünü da kolaylaştırmaktadır.

### K - 20 EPİLEPSİ İLE KARIŞABİLEN UYKUDA HAREKET BOZUKLUKLARI

Turan Atay

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi,  
1. Nöroloji Servisi, İstanbul.

Uyku ile aktive olan normal dışı davranışların özellik-



le noktürnal epilepsi nöbetlerinden ayırıldıkları esastır. Burada ayırıcı tanıya özellikle parasomniler girer; çünkü yine tanıya üzerine parasomniler, çoğunlukla uyku sırasında ortaya çıkan non-epileptik epizodik fenomenlerdir. Ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra, söz konusu ayırıcı tanı girişimi açısından rutin EEG bulgularının önemli katkıları olabilir. Rutin EEG incelemelerinin normal bulunması durumunda, tarif edilmekte olan epizodların videografik monitorizasyonu ve eşzamanlı EEG kayıtlarının da yapılabilmesi olanağının bulunması nedeniyle, hastaların uyku araştırma laboratuvarlarında incelenmesinin önemi ortaya çıkmaktadır. Uykunun EEG patolojileri üzerine olan aktivatör etkisi konusundaki klasikleşmiş bilgiyi de göz önüne alırsak, tüm gece poligrafik uyku EEG'si incelemesinin kesin tanıya ulaşmak açısından değeri son derecede fazladır.

Parasomniler; uyku ve uyanıklık durumlarından sorumlu süreçlerin bozukluklarından kaynaklanmayan, ancak genellikle uyku sırasında gelişen veya uykunun şiddetlendirdiği akut, istenmeyen fiziksel olaylar şeklinde tanımlanabilir. Gece boyunca aralıklı veya epizodik olarak ortaya çıkarlar. Çoğunda, santral sinir sisteminin (SSS) aktivasyonu sonucu otonom sinir sistemine ait değişiklikler ve iskelet kaslarının hareketi söz konusudur.

Parasomnilerin önemli bir bölümü, genellikle ya da sadece uykunun belli dönemlerinde ortaya çıkar; diğerleri ise herhangi bir döneme bağlı olmayıp, gece içinde rasgele bir zamanda gözlenebilir. Şimdiye kadar, yirmiden fazla parasomni tanımlanmıştır ve ilişkili oldukları uyku dönemlerine göre, aşağıdaki biçimde gruplara ayrılarak incelenirler:

- Uyanma bozuklukları
  - Konfüzyonel uyanmalar (uyku sarhoşluğu)
  - Somnambulizm (uykuda yürüme, uyurgezerlik)
  - Uyku terörü (pavor nocturnus, incubus)
- Uyku-uyanıklık geçiş bozuklukları
  - Ritmik hareket bozukluğu
  - Sleep starts (hipnik jerkler, predormital miyoklonus)
  - Uykuda konuşma (somniloki)
  - Noktürnal bacak krampları
- Genellikle REM uykusu ile ilişkili parasomniler
  - Kabuslar (nightmares, dream anxiety attack)
  - Uyku paralizi (izole)
  - Uykuda yetersiz penil ereksiyon
  - Uykuda ağrılı ereksiyon
  - REM uykusuyla ilişkili sinus arresti
  - REM uykusu davranış bozukluğu

- Diğer parasomniler
    - Bruksizm (uykuda diş gıcırdatma)
    - Uykuda altını ıslatma (enüresis nocturna)
    - Uykuyla ilişkili anormal yutkunma sendromu
    - Açıklanamayan ani gece ölümü sendromu
    - Primer horlama
    - İnfant uyku apnesi
    - Konjenital santral hipoventilasyon sendromu
    - Ani infant ölümü sendromu
    - Selim yenidoğan uyku miyoklonusu
    - Başka türlü adlandırılmayan diğer parasomniler
- Eskiden bu bölümde yer alan noktürnal paroksizmal distoni'nin, araştırmalar sonucunda çoğunlukla frontal (bazı çalışmalarda ayrıca temporal) lob kaynaklı noktürnal epileptik bir fenomen olduğunun anlaşılmasıyla, artık parasomni olarak değerlendirilmediğini anımsatmakta yarar vardır.

Yukarıdaki sınıflamada yer alan bazı parasomniler, son derece nadir olarak görülürler; öyle ki bir kısmı literatürde sadece belirli sayıda olgu bildirimleri olarak yer almışlardır. Bunların fizyopatolojileri ve tedavileri de henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu nedenle burada, pratikte daha sık rastlanılanların üzerinde geniş olarak durulacaktır.

**Uyanma Bozuklukları:** Bu gruptaki her üç hastalığın da ortak özelliği, epizodların derin (yavaş) uyku sırasında, yani uykunun non-REM (NREM) III ve IV. fazlarında ortaya çıkmasıdır. Derin uyku, gece uykusunun ilk üçte birlik bölümünde yoğunlaştığından dolayı, ataklar tipik olarak uykuya daldıktan sonraki ilk 2-3 saat içinde meydana gelir; ancak aynı gece boyunca birden fazla epizod gelişirse, yine derin uyku dönemlerinde olmak kaydıyla daha ileri saatlere de kayabilirler. Bu hastalıklar (özellikle uykuda yürüme ve uyku terörü) başlangıçta epilepsi ile ilişkilendirilmişlerse de, 1968'de Broughton'un fizyopatolojiye dair inandırıcı yorumlarının yer aldığı makalesinden sonra, uyanma bozuklukları olarak kabul edilmektedirler. Gerçekten de ataklar sırasında, hastaların sergiledikleri otonom sinir sistemine ait bulgulara ve karmaşık motor aktivitelere rağmen, tam anlamıyla uyanmadıklarını gösteren belirtiler dikkati çeker. Çevreyle ilişkiye girmez ve dış uyaranlara yanıt vermezler, kolayca uyandırılmaz hatta uyandırmaya çalışıldığında şiddetle karşı koyabilirler, hem olay sırasında hem de uyandırıldıklarında konfüzyon hali çok belirgindir ve en önemlisi ertesi sabah olay hakkında çoğunlukla hiçbir şey hatırlamazlar. Olaydan sonra genellikle kaldıkları yerden uykuya devam ederler.

Uyanma bozuklukları, esas olarak çocukluk çağında ve en sık 3-8 yaşları arasında görülür. Aile öyküsü-

nün varlığı, görülme olasılığını artırır. Eskiden erkeklerde daha sık rastlandıkları kanısı hakimken, yeni çalışmalar en azından konfüzyonel uyanma ve uyurgezerliğin her iki cinsiyeti eşit oranda tuttuğunu göstermektedir. Aynı hastada birden fazla uyanma bozukluğu parasomnisi birarada bulunabilir. Atakların dramatik görünümüne rağmen selim huylu, kendini sınırlayan hastalıklardır, travma nadirdir; çoğunlukla ergenlik döneminden sonra gittikçe seyrekleşerek kendiliklerinden kaybolur. Bu yüzden, beynin matürasyonu ile ilgili fenomenler olarak değerlendirilir.

Derin uyku parasomnileri az oranda ileri yaşlara sarkabilir; örneğin uykuda yürümenin erişkin yaşta da devam etme sıklığı %10'a kadar ulaşabilmektedir. Bazı çalışmalar, uyurgezerliğin ya da uyku terörünün erişkin dönemde devam ettiği olgularda hastalık başlangıç yaşının daha yüksek, ailede parasomni öyküsünün daha belirgin, epizodların daha sık ve davranışsal olarak şiddetli, travma oranının da daha yüksek olduğunu göstermektedir. Yine bu kişilerde; çeşitli psikiyatrik değerlendirme ölçeklerinde şizofreni, mani, depresyon, irritabilite, anksiyete, somatik sorunlar veya konversiyonla ilgili skorlar daha yüksek bulunabilmekte ve belli kişilik özellikleri (şizoid, impulsif, pasif-agresif veya borderline) ön plana çıkmaktadır. Ayrıca önemli bir psikolojik travma, bazı olgularda hastalığın ilk kez erişkin yaşta başlamasına bile neden olabilir.

Uyanma bozukluklarında atakları tetikleyen ya da artıran faktörler de genel olarak ortaktır: Derin uyku miktarının fazla olması nedeniyle küçük yaş, yaşa bağımlı olmaksızın yine derin uykuyu artıran dolayısıyla uyanmayı güçleştiren uyku deprivasyonu, ateşli hastalıklar, SSS'ni deprese eden hipnotikler ve trankeşizanlar, aşırı uykuya (hipersomniye) neden olabilecek çeşitli hastalıklar (idiyopatik hipersomni, uyku-apne sendromu, metabolik-toksik ya da diğer nedenlere bağlı ensefalopatiler vb.) bu faktörler arasında sayılabilir. Ayrıca uykuyu bölen ve derin uyku sırasında sık uyanıklıklara yol açan ağırlı durumlar, uykuya ilişkili solunum bozuklukları, çocuklarda seyrek görülse de uykuda periyodik bacak hareketleri (UPBH), dolu mesane ve gürültü/ani ses gibi dış uyaranlar atakları tetikleyebilir. Bazı hastalar, aşırı stres veya yabancı bir yerde (örneğin misafirlikte veya otelede) yatmak gibi durumların da atakları ortaya çıkarabildiğini belirtmektedirler.

**Konfüzyonel uyanmalar (KU):** Uyku sarhoşluğu da denir ve genel görülme sıklığı %4.2 civarında bildirilmektedir, ancak en sık ve yaygın olarak beş yaş öncesinde rastlanmaktadır. Olay sırasında uykuda yürüme veya uyku terörü tabloya eşlik etmez; ancak KU sık olarak bu hastalıklarla birlikte görülür. Zaten KU'yu, uyku terörüne ya da uykuda yürümeye var-

madan sonlanan, uyanma bozukluklarının klinik olarak en hafif tipi olarak tarif etmek de mümkündür.

Konfüzyonel uyanmalar sırasında kişi bazen yattığı yerde bazen de yatakta doğrularak donuk veya şaşkın bakışlarla etrafı izler, yatak örtüsünü-pijamasını çekiştirmek tarzında veya bir şey arıyormuş gibi sınırlı hareketler yapabilir, anlamsız cümleler söyleyebilir. Mental aktivite yavaşlamıştır, garip davranışlar da izlenebilir; örneğin çalan kapı zilini telefon zannedip başucundaki bir cismi kulağına götürebilir. Nadiren ve uyku teröründeki kadar belirgin olmasa da terleyebilir, özellikle uyandırmaya çalışılırsa bazen ajitasyon gösterebilir. Atakların süresi 30 saniye ile 35-40 dakika arasında değişebilmekle birlikte ortalama 5-15 dakika civarındadır.

Polisomnografi (PSG) incelemelerinde; atakların NREM III-IV döneminde ortaya çıktığı, yavaş dalgalardan arasına NREM I dönemine özgü teta patternleri ile zaman zaman iyi forme olmamış alfa aktiviteilerinin karıştığı görülmekte, bu da uyanmanın tam olmadığını desteklemektedir.

**Uykuda yürüme (UY):** Derin uykuda ortaya çıkan ve kalkıp yürümeyle sonuçlanan kompleks motor davranış dizilerinden oluşur. Tekrarlayan UY epizodlarının genel görülme sıklığı ortalama %2.5-5 civarında bildirilmektedir; ancak sağlıklı çocukların %15-30'u, genel nüfusun ise %10'u en az bir UY epizodu geçirir. Hastalığın başlangıcı prepubertal dönemde ve özellikle 4-8 yaş arasındadır ancak çocuk yürür yürümez de başlayabilir; pik görülme sıklığı 8-12 yaşlarındadır, sonra gittikçe azalarak 15 yaşından sonra genellikle kaybolur. Erişkinlerde UY'nin görülme sıklığı %1'den azdır. Dördüncü dekada sarkan başlangıç ise hiç alışılmadık bir durumdur.

UY'de ailesel yatkınlık belirgindir. Genel olarak olguların %10-20'sinde aile bireylerinin en az birinde UY öyküsü vardır.

Uykuda yürüme olgularında, başka tip parasomnilerin de (başta uyku terörü olmak üzere, enürezis, KU, uykuda konuşma, brüksizm, kabus gibi) varlığı sık görülen bir durumdur.

Tipik bir UY epizodu yatakta oturma ile başlar. Kalkıp dolaşmaya başlamadan önce basit karakterde tekrarlayıcı hareketler (örtüleri çekiştirme vb) izlenebilir. Dolaşma başladığında genellikle yine basit, otomatik ve stereotipik aktiviteler gözlenir; ancak daha kompleks hatta özel yetenek gerektiren davranışlar da sergilenir (telefonla konuşma, kapı-pencere açıp kapama, merdivenden inme, radyo veya TV'yi açıp kapama, yeme-içme, araba kullanma, hatta müzik aleti çalma). Anlamsız sesler ya da anlaşılmasayan bazı sözcükler sarfedilebilir. İlişki kurulamaz, bakışlar donuk ve anlamsızdır ancak hasta etrafın farkındaymış

izlenimini yaratır zira genellikle yolu üzerindeki engellere veya eşyalara takılmaz. Bazen odaya, dolaba tuvaletini yapma veya açık yerde çıplak dolaşma gibi uygunsuz davranışlara da rastlanır. Travma nadirdir, ancak özellikle “evden dışarı kaçma” durumlarında, araba ve benzeri araç kullandıklarında, daha seyrek görülen şiddet davranışları sırasında ya da uyandırılmaya direnç (ajitasyon) gösterdiklerinde kendilerine veya yakınlarına zarar verebilirler. Çok nadir de olsa epizod sırasında cinayet bile bildirilmiştir.

Atakların süresi dakikalarla ifade edilir, ancak 20-30 dakika hatta bir saatten uzun süreli epizodlar da tanımlanmıştır. Bu özelliğin bilinmesi özellikle adli olaylar açısından önemlidir.

Olay sonlanınca hasta tekrar yatar ve uykuya devam eder; ertesi sabah hiçbir şey hatırlamaz.

Daha önce sayılan tetikleyici faktörlere ek olarak lityum, tioridazin, prolisin, perfenazin, desipramin, metilfenidat, MAO inhibitörleri, kloral hidrat, triazolam, zolpidem ve diğer bazı hipnotikler UY epizodlarının ortaya çıkışını kolaylaştırır.

Gilles de la Tourette sendromunda uyurgezerliğe %17.5 oranında rastlanmaktadır. Migrenli çocuklarda hastalığın normallere göre 9 kat fazla görülmesi, fizyopatolojide serotoninle bağlantılı bir mekanizmanın rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

*Uyku terörü (UT):* Çocuklarda pavor nocturnus, erişkinlerde incubus olarak da adlandırılır. Tipik bir UT atağı; hastanın derin uyku sırasında aniden doğrulup, genellikle keskin bir çığlık ve ona eşlik eden yoğun korkunun göstergesi otonomik ve davranışsal belirtilerle yatağında oturması şeklinde gerçekleşir. Gözlerde korku ve dehşet ifadesi vardır; taşikardi, taşipne, terleme, midriyazis, deride kızarma, piloereksiyon, kas tonusunda artma ve deri direncinde azalma gibi, şiddetli otonomik boşalma bağlı belirti ve bulgular gözlenir. Nabız hızındaki artış çok dramattır, bazı olgularda 160/dk'ya ulaşabilir. Korku ve panik yoğun olduğunda hasta yataktan kalkıp kaçmaya çalışabilir ve tablo UY ile sonuçlanabilir. Atağın şiddeti, atak öncesinde uyunan derin uyku süresi ile doğru orantılıdır. Konfüzyon ve ajitasyon belirgindir, uyandırma çabalarına şiddetle karşı koyar.

Görülme sıklığı ortalama olarak çocuklarda %3, erişkinlerde %1 civarındadır; pik 5-7 yaş arasındadır. Erkeklerde biraz daha sık görülür. Uyurgezerlikle birlikte görülme oranı da yüksektir.

Epizodlar ortalama 15 dakika içinde kendiliğinden sonlanır ve hasta yatıp uyumaya devam eder. Sabah olay hatırlanmaz ancak bazen, canlı ve hareketli bir rüyadan ziyade belli belirsiz, iyi tarif edemedikleri, adeta tek kare fotoğraf benzeri ve genellikle kor-

kutucu imajlardan ya da halüsinasyonlardan bahsedebilirler.

*Uyanma bozukluklarında tedavi:* Bu hastalıkların selim karakterleri ve yaş ilerledikçe genellikle kendiliklerinden düzeldikleri göz önüne alındığında, epizodlar çok sık ve şiddetli olmadıkça tedaviye gerek yoktur. Çoğu kez, predispozan faktörleri ortadan kaldıracı önlemler yeterli olmaktadır. Bu bağlamda öncelikle aileyi, hastalığın özellikleri ve selim tabiatı hakkında bilgilendirmek ve ikna etmek gerekir.

Uyurgezer çocukların odaları güvenli bir duruma getirilmeli, yatak çevresinde onlara zarar verebilecek veya epizod sırasında yollarına çıkarak takılmalarına-düşmelerine neden olabilecek eşyaların veya sivri cisimlerin bulunmamasına dikkat edilmelidir. Gerekirse pencereler ve sokak kapısı için ek önlemler alınmalıdır. Epizod sırasında çocuğa müdahaleden ve zorla uyandırmaya çalışmaktan kaçınmalıdır.

Derin uykunun miktarını artıran uykusuzluk ve aşırı yorgunluk gibi durumlar, epizodların ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Bu nedenle çocuğun gün içinde aşırı efor harcamaktan kaçınmasını, özellikle de düzenli saatlerde uyumasını ve yeterli uykuyu almasını sağlayacak şartların (uyku hijyeninin) oluşturulması önemlidir. Kısa öğle uykularının da geceki derin uyku miktarını azaltmak bakımından yararı olabilir.

Programlanmış uyandırmalar da çoğu kez yeterli olmaktadır. Aile çocuğu izleyerek, epizodların gece hangi saatte ortaya çıktığını belirler. Daha sonra birkaç günden bir aya kadar değişebilen bir süreyle her gece, epizodun ortaya çıkmasının beklediği saatten 15-30 dakika önce çocuk uyandırılır.

Varsa, aile içi veya okulla ilgili stres faktörleri ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır. Özellikle erişkin yaştaki hastalarda psikopatoloji ekarte edilmeli, gerekirse psikoterapi uygulanmalıdır.

Atakların çok sık ve şiddetli olduğu olgularla erişkinlerde tedavi uygulanabilir. Benzodiazepinler (BDZ) ve özellikle klonazepam, atakların kontrolünde çok etkili olmaktadır. Önceleri bu etki, BDZ'lerin derin uykuyu baskılayıp NREM I-II fazlarını artırmasıyla açıklanırken; şimdilerde ise daha çok uyanma eşiğini yükseltmelerine ve gece içi uyanıklıkları azaltmalarına bağlanmaktadır. BDZ'lerin ani kesilmelerinde derin uyku ribaundu geliştiğinden, ataklar tekrar yoğun olarak başlayabilir; dolayısıyla tedavi yavaş ve kademeli olarak kesilmelidir. Tedavide diğer bir seçenek SSRI veya trisiklik (özellikle imipramin) türü antidepresanlardır.

*Uyku-uyanıklık geçiş bozuklukları:* Bu grup altındaki parasomniler uyanıklıktan uykuya, uykudan uyanıklığa veya daha seyrek olmak üzere uyku fazları ara-

sındaki geçişler sırasında ortaya çıkarlar. Bu tür parasomnisi bulunanlar, genellikle başka bir rahatsızlığı bulunmayan sağlıklı kişilerdir. Bu yüzden herhangi bir patofizyolojiyi değil, sadece farklı görünümde fizyolojik olayları temsil ettikleri düşünülür.

**Ritmik hareket bozukluğu (RHB):** Kliniğin tipine göre değişik isimlerle anılır. En fazla bilineni "Jactatio capitis nocturna (JCN)"dır, ayrıca headbanging, headrolling, bodyrocking, bodyrolling, legbanging ve legrolling diğer sinonimleridir. Bu isimler hastalığın sadece tek bir şeklini tarif ettiğinden, artık RHB terimi tercih edilmektedir.

Geniş bir vücut bölgesini, özellikle baş ve boynu içine alan, tipik olarak uykuya dalmanın hemen öncesinde ortaya çıkıp yüzeysel uykuda da (NREM I-II) devam eden stereotipik tekrarlayıcı hareketlerdir. Çok nadiren derin uykuda ve REM uykusu sırasında hatta tamamen uyanırken de gözlenebilirler. Hareketlere ritmik vokalizasyon da eşlik edebilir. Hareketlerin frekansı değişken olmakla birlikte, ortalama 0.5-2 Hz civarındadır, dolayısıyla dakikada 20-100 kez tekrarlayabilirler. Epizodların süresi genellikle 15 dakikadan kısadır, ancak bir saate kadar uzayabildiği bildirilmiştir. Headbanging (JCN) en sık görüleni ve en bilinenidir. Legbanging ve legrolling ise çok nadirdir.

Daha çok bebeklik ve erken çocukluk döneminde rastlanan geçici bir fenomendir. Başlangıç yaşı 6-18 ay arasındadır; bodyrocking bu parasomninin diğerlerine göre en erken başlayan tipidir. Normal çocukların %19-21'inde, hatta ritmik aktivitenin hafif elementleri normal yenidoğanların %67'sinde görülür. Görülme sıklığı beş yaşında %6'ya düşer. Daha ileri yaşlarda devam etmesi ya da başlaması alışılmadık bir durumdur ve organik nedenlerin araştırılmasını gerektirir. Böyle durumlarda kafa travması öyküsü bulunabilir veya tabloya genellikle mental retardasyon, otizm ya da psikopatolojiler eşlik eder. Başta JCN olmak üzere RHB'ye erkeklerde daha sık rastlanır (ort. E/K= 3/1). Bazen genetik özellik de bildirilmektedir ve ikizlerde de tanımlanmıştır.

Headbanging veya JCN epizodları uykunun başlangıcında veya gece-gündüz uykuları sırasında meydana gelir. Çocuk yüzükoyun veya sırtüstü pozisyonudadır. Başını ve bazen gövdenin bir kısmını kaldırıp indirerek yastığa ritmik bir biçimde vurur. Nadiren oturur pozisyonda başını öne-arkaya hareket ettirir ve böyle durumlarda oksipital bölge duvara veya karyolanın başlığına vurabilir. Bodyrocking, yatar ya da oturur pozisyonda tüm gövdenin öne-arkaya ritmik olarak hareket ettirilmesidir. Headrolling'de yine sırtüstü pozisyonda baş ritmik şekilde yanlara rotasyon hareketi yapar. Legrolling, bodyrolling ve legbanging de adlarından anlaşılacağı şekilde gövde veya

bacakların ritmik vurma ya da rotasyon hareketleridir. Bodyrocking daha çok zevk verici durumlarda, örneğin müzik çalarken ya da çocuğun uykusu geldiğinde ortaya çıkarken, JCN genellikle stresli dönemlerle ilişkilidir.

Predisposan faktörlerin başında çevresel stres ya da çevresel uyarıların eksikliği gösterilmektedir. Sağlıklı çocuklarda geçici bir durumdur; uykuya geçerken ritmik hareketlerin vestibüler sistemi uyarak çocuğa zevk verdiği ve uykuya dalmayı kolaylaştırdığı düşünülmektedir; hatta vestibüler sistemin uyarılmasının, çocuğun hareket ve denge sisteminin gelişimine katkıda bulunduğu bile iddia edilmektedir. Annenin çocuğu uyuturken kucağında, bacaklarının üzerinde ya da beşikte sallanmaya alıştirması, yine benzer şekilde kucaktayken annenin kalp ve solunum ritmini algılayıp buna alışması sonucunda, çocuğun yalnız yattığında kendisine zevk veren bu ritmik olayları taklit ettiği öne sürülmektedir. Ritmik hareket bozukluğu çoğunlukla tamamen sağlıklı çocuklarda geçici bir süre görülmekle birlikte mental retardasyon, otizm, geçirilmiş kafa travması veya psikopatolojilere sekonder olarak da ortaya çıkabilmekte veya bu gibi durumlarda ileri yaşlarda da devam edebilmektedir. Tablo, pasif-agresif davranışla veya dikkat çekme ihtiyacı ile ilişkili de olabilir. Emosyonel bozukluğu ya da mental geriliği olan çocuklarda kendine zarar verme veya oto-erotik davranışlar sık görülmektedir.

Genellikle tedavi gerekmez. Şiddetli olgularda çok nadir de olsa tekrarlayıcı kafa travmalarına bağlı subdural hematoma, retinal peteşiler, deformasyonlar (callus), kafada ya da vücutta yaralar, hatta karotis diseksiyonları bildirilmiştir. Bu yüzden kask kullanılması, yatağın sert bölümlerinin azaltılması gibi koruyucu önlemler öncelik kazanmaktadır. Bazı durumlarda benzodiazepinlerden ve trisiklik antidepressanlardan da yararlanılabilir.

**Hipnik Jerkler:** Sleep starts ve predormital miyoklonus diğer sinonimleridir. Uykuya hemen dalarken ortaya çıkan, genellikle izole ancak nadiren birkaç kez arka arkaya gelebilen bilateral, bazen asimetrik kısa sığramalar şeklindedir. Esas olarak bacaklarda gözlenir ama kolları ve başı da içine alabilir. Işık çakması veya düşme hissi şeklinde hatta daha organize hipnagogik halüsinasyonlar ve kasılmanın şiddetine bağlı olarak vokalizasyon (bağırma) eşlik edebilir. Kendiliğinden ya da ses, dokunma gibi uyarılarla ortaya çıkabilir. Hemen herkesin hayatının bir döneminde karşılaştığı selim bir durumdur; ancak yoğun ve sık olursa korkuya, bu yüzden de uykuya dalma güçlüğüne (insomni) ve uyku deprivasyonuna neden olabilir.

**Uykuda Konuşma-UK (Somniloquy):** Uykü sırasında

farkında olunmaksızın konuşma veya sesler çıkarma şeklinde selim bir fenomendir. Çoğunlukla spontan oluşur; nadiren dış uyaranlarla başlatılabilir. Literatürde kendisi uyurken aynı odada bulunan ve aralarında konuşan kişilerle diyaloga giren bir kişi ile, ikisinde de uykuda konuşma öyküsü bulunan ve bir gece uyku sırasında birbirleriyle diyaloga başlayan iki kişi bildirilmektedir. UK'nın, uyku sırasında devam eden mental aktivitenin sonucunda geliştiği düşünülmektedir, zira kişi epizodun hemen sonunda uyandı-ğında bazen zihninin konuşma içeriğiyle ilgili düşüncelerle meşgul olduğunu ifade etmektedir. UK, genellikle kısa süren aralıklı periyodlar halinde ortaya çıkıp bir süre sonra kendiliğinden kaybolmaktadır. Kronik olgulardan psikopatolojiler veya uykuyu bozan nedenler sorumlu olabilir. En sık NREM I-II ve REM fazlarında, nadiren derin uykuda görülür. Yüksek ateş ve stresle de tetiklenebilir. Etkin bir tedavi şekli de yoktur.

*Genellikle REM uykusu ile ilişkili parasomniler:* Bu parasomniler, tipik olarak REM fazıyla ilişkilidir. REM uykusuna ait muhtemel patofizyolojik mekanizmalara bağlı oldukları düşünüldüğünden bu başlık altında gruplandırılmışlardır.

*Kabuslar:* Kabuslar, kişiyi REM uykusundan uyandıran korkutucu rüyalarıdır. Görenler tarafından uzun süren, karmaşık ve sonuna doğru gittikçe korkutucu özellik kazanan rüyalar olarak tanımlanır. Çocukluk çağıının en sık karşılaşılan uyku sorunlarından biridir. İki-üç yaşlarında ebeveynler, çocuğun davranışlarından kabusları fark edebilir, 4-5 yaşından itibaren de çocuk kendisi kabuslarını anlatır. Ancak genellikle başlangıç 3-6 yaşları arasındadır; bu yaş grubunda %10-50 oranında rastlanır. Altı yaşından sonra seyrekleşip kaybolur ama ergen ya da erişkin çağa sarkabilir. Erişkinlerin %40-50'sinde tek tük ortaya çıkabilir, yaşlılarda ise çok nadirdir. Çocukluk çağıında erkek/kız oranı eşittir, buna karşılık ileri yaşlarda kadınlarda daha sık görülür. Erişkin dönemdeki kabuslar daha çok post-travmatik stres bozukluğu, narkolepsi, REM davranış bozukluğu, borderline veya şizoid kişilik bozukluğu, şizofreni, stresle ilişkili akut veya kronik anksiyete durumları ile; L-dopa, bazı stimülanlar, beta blokerler (propranolol) gibi ilaçların kullanımı ve REM'i baskılayan trisiklik antidepresan, MAO inhibitörü veya benzodiazepin türü ilaçların ani kesilmesiyle birliktedir. Savaş sonrasında askeri personelde de çok rastlanan (Vietnam sendromu) bir rahatsızlıktır. Alkol kullanımı da kabusları tetikler. Çocuklarda yüksek ateş, ileri yaşlarda deliryum diğer predispozan faktörlerdir.

Kabuslar genellikle tekrarlayıcı, anksiyeteye yol açan ve izlenme, saldırıya uğrama, yaralanma, düş-

me ya da ölüm ile ilgili rüyalarıdır. "Canavar" larla ilgili kabuslar daha çok çocukluk dönemlerinde görülür. Hangi yaşta olursa olsun, uykunun bölünmesi ve tekrar kabus görme korkusuyla insomni gelişebilir.

PSG çalışmalarında, nadiren NREM II. fazda da olduğu gösterilmekle beraber kabuslar esas olarak REM uykusu sırasında ortaya çıkarlar. Bu yüzden tipik olarak uykunun son 1/3'lük bölümünde görülürler. REM yoğunluğu (hızlı göz hareketlerinin birim zamandaki sayısı) ve EMG kayıtlarında kaslardaki kısa, seğirme tarzındaki potansiyeller (twitching) artmıştır. Kalp ve solunum hızında artış veya düzensizlikler olabilir ancak uyandıktan sonra, uyku teröründeki gibi yoğun taşikardi, taşipne veya diğer otonomik değişiklikler gözlenmez. Uyandıktan sonra kişi hemen kendine gelir, konfüzyonda değildir ve kendisini korkutan rüyayı UT'nin aksine ayrıntısıyla hatırlar ve anlatır. Kabuslar, saydığımız bu özellikleriyle sıklıkla karıştırılabildiği UT'den ayrılır.

Çocukluk çağıındaki kabus olgularında ailenin sakinleştirilmesi ve bu durumun geçici olup ergenlik dönemine kadar düzeleceği konusunda ikna edilmesi gerekir. Çocuğun korkutucu filmler, bilgisayar oyunları ve masal-öykü kitaplarından uzak durması sağlanmalıdır. Uyku hijyeni önemlidir. Kronik kabusları olan erişkinlerde ise stres nedenlerinin bertaraf edilmesi, ayrıca kişinin iç çatışmalarını ortadan kaldıracak, emosyonlarını ve özellikle agresyonunu anlayıp ifade edebilmesini sağlayacak, içgörü kazandırıcı psikoterapi yöntemlerinin uygulanması yararlı olabilir. Tabloya psikotik belirtiler eşlik ediyorsa nöroleptik tedavi uygulanabilir. Kabusların kronikleşmemiş ve çok sık olmadığı durumlarda medikal tedaviye gerek yoktur. Gerekli olgularda REM uykusunu baskılayan trisiklik, SSRI veya MAO inhibitörü grubundan antidepresanlar veya benzodiazepinler kullanılabilir; ancak ani kesildiklerinde REM ribaundu gelişeceği ve bu yüzden kabusların tekrar yoğun biçimde başlayabileceği akılda tutulmalıdır.

*İzole uyku paralizisi (UP):* Aslında narkolepsi-katapleksi sendromunun klinik tetradından biri olup, bu hastalık dışında izole olarak ortaya çıktığında bu adı almaktadır. Uykunun başlangıcında (hipnagojik) veya uyanma sırasında (hipnapompik) istemli hareket yapamama durumudur. Karakteristik olarak gövde, ekstremiteler ve baş hareket ettirilemez; ancak göz hareketleri ve diyafram sayesinde bir ölçüde solunum eforu korunmuştur. Kişi uyanık ve çevrenin farkındadır, bu yüzden hareket edememek kötü bir duygu ve korku yaratır. Bazen uyanıklığa (farkedilen çevreye) rüya fragmanlarının eklenmesi, yani bir tür "çifte bilinç durumu" söz konusudur. UP başka bir ifadeyle, REM'deki atoninin uyanıklığa taşmış hali ola-

rak tanımlanabilir. Yoğun çabaya rağmen hareket edilemez, saniyeler veya birkaç dakika sürebilen bu durum ya kendiliğinden ya da yanındakinin dokunması veya ses gibi dış uyaranlar yardımıyla sonlanır.

**REM uykusu davranış bozukluğu (RDB):** İnsanda nispeten yeni tanımlanmış bir parasomni olmasına karşın, aslında daha önceleri benzer klinik tablolar hayvan deneyleriyle ortaya konmuştu. Kedilerde ponsun tegmentumunda, özellikle de iki yanlı periolokus seruleus bölgelerinde oluşturulan lezyonlardan sonra, REM uykusu sırasında kas tonusunun kaybolmadığı, kedilerin başlarını kaldırarak hiddet belirtileri ve halüsinatif davranışlarda buldukları gözlenmişti. Gerçekten de RDB, PSG sırasında çeneden ve ekstremitelerden kaydedilen ve normalde uykunun REM fazında kaybolması gereken kas tonusunun, tam tersine aralıklı olarak kısa süreli veya zaman zaman uzun süren kontraksiyonlar tarzında artarak değişik stereotipik hareketlere neden oluşu ile karakterize bir hastalıktır. Klinik tablo uykuda mırıldanma, inleme, gülme, konuşma, bağırma, yatakta kıpırdanma, ekstremiteleri sallama veya ileri doğru uzatmaktan başlayıp tekme-yumruk atma, etraftaki eşya veya cisimleri fırlatma, duvarlara vurma, yataktan düşme, zıplama ya da yürümeye kadar varan, hastanın kendisine veya yataktaki eşine zarar verebilecek şiddette ve saldırgan nitelikte hareketlerle şekillenebilir. Hasta uyandığında hemen daima bu hareketleri açıklayabilecek (genellikle son derecede canlı ve kendini tehdit altında hissettiği) bir rüya içeriği tanımlar. REM uykusu sırasında kas tonusu kaybolmadığı için, hasta adeta rüyalarını oynamaktadır.

RDB epizodları kolayca anlaşılabilir gibi, REM uykusunun yoğunlaştığı gecenin ikinci yarısında ortaya çıkar. Çoğu olguda haftada en fazla birkaç epizod gözlenmekle birlikte, bazı hastalar aynı gecede birden fazla atak geçirirler. Böyle durumlarda ilk REM periyodundan başlayarak ortalama 1.5 saat aralıklarla, yani her REM periyodunda semptomlar tekrarlar.

RDB, çocukluk dönemi de dahil olmak üzere her yaşta görülebilmekle beraber, 60 yaş sonrasında ve erkeklerde (E/K=4/1) daha sık bildirilmektedir. Görülme sıklığı kesin olarak bilinmemektedir, ancak nadir görülen bir hastalıktır.

Olguların en az 1/3'ünde hastalık, aylar veya yıllara yayılan prodromal bir dönemle başlayabilir. Bu dönemde tipik belirtilerden önce uykuda inleme, konuşma, bağırma, ekstremitelerde hafif hareketler veya bruksizm gibi belirtiler ortaya çıkar. Rüyaların da rahatsız edici niteliği zamanla artmaktadır.

En az %60'ı idiyopatik olmakla birlikte RDB, beyin sapı lezyonlarına (infarkt, gliom) ve özellikle santral

sinir sistemini yaygın olarak etkileyen nörolojik hastalıklara sekonder olarak gelişebilmektedir. Demans, Parkinson hastalığı (PH), olivo-ponto-serebellar atrofi, Shy-Drager sendromu gibi dejeneratif karakterde nörolojik hastalıklar özellikle önemlidir. Hatta PH sırasında RDB ortaya çıkarsa, bunu parkinsonizmin kötü prognozlu olacağı ve muhtemelen multi-sistem atrofi grubundan bir hastalığa doğru ilerleyebileceği şeklinde değerlendirenler vardır. RDB, bu hastalıkların semptomlarının gelişmesinden beş yıl önce bile, öncü bir bulgu olarak tek başına ortaya çıkabilir. Bilateral talamik veya hemisferik iskemik lezyonlar, subaraknoid kanama, multipl skleroz, hatta Guillain-Barré sendromu, RDB'nin eşlik edebileceği diğer nörolojik tablolardır. Uykuda periyodik bacak hareketleri, tıkaçıcı tip uyku-apne sendromu ve narkolepsi gibi uyku hastalıklarıyla birlikte olması da nadir değildir. Kronik alkolizm RDB'nin hem ilk olarak tanımlandığı hem de oldukça sık görüldüğü bir durumdur. Ayrıca trisiklik antidepresanların ve amfetaminin kesilmesi sırasında gelişen rebound sonucunda RDB gelişebilir. Tüm bu bilgilerin ışığında, RDB tanısı konan özellikle yaşlı hastalarda, organik bir etyolojiyi atlamamak amacıyla, ayrıntılı incelemeler ihmal edilmemelidir.

Tedavide ilk seçenek, presinaptik dopamin blokajı yapan ve serotonin sentezini artırıcı etkisi bulunan klonazepam'dır. Akşamları verilen düşük dozlara bile dramatik yanıt alınabilmektedir. Daha az etkili olmakla birlikte diğer seçenekler arasında başta desipramin olmak üzere trisiklik antidepresanlar, L-Dopa, karbamazepin, klonidin ve gabapentin sayılabilir.

**Bruksizm:** Uykuda masseter kaslarının ritmik kasılmalarına bağlı stereotipik çene kasılmaları ve diş gıcırdatması ile karakterize, gece boyunca yüzlerce kez tekrarlayabilen; ortaya çıkan rahatsız edici ses dolayısıyla genellikle aynı odadaki kişi veya tesadüfen diş hekimleri tarafından muayene sırasında fark edilebilen bir rahatsızlıktır.

Tipik olarak ergenlik çağında başlar, dalgalı bir seyir izler ve 40 yaşın üzerinde giderek azalır. Normal erişkinlerin %5-21'inde bildirilmektedir. Cinsiyetler arasında fark yoktur. Bazen ailesel özellik bulunabilir.

Önceden varolan dental, mandibüler veya maksiller patolojilere (dişlerle ilgili sorunlar, maloklüzyon...) sekonder gelişebilir.

Normal kişilerde genellikle stresle ilişkilidir. Değişik ölçülerde mental geriliği olan çocuklarda ise uyanıklıkta da devam eden bir alışkanlık veya tik şeklinde görülebilir.

Uzun süreli ve şiddetli olgularda diş ve periodontal doku hasarı, yüz-çene ağrıları hatta temporo-mandibüler eklem dislokasyonu gelişebilir.

Tedavide, eğer varsa predisposan olabilecek dış-çene bozukluklarının düzeltilmesi yararlı olur. Stres için psikoterapi veya gevşeme ve biofeedback tekniklerinin uygulanması, trankilizanlar, benzodiazepinler; ayrıca dişleri korumak için ağız içi araçlar kullanılabilir.

**Enürezis Noktürna (EN):** Uykuda tekrarlayıcı ve istemsiz miksiyona verilen addır. Primer enürezis olgularının %70-90'ını oluşturur. Diğer bir tanısı; 5 yaşından sonra (mental yaş 4) ürolojik, medikal veya psikiyatrik bir patoloji olmaksızın yatağını ıslatma şeklindedir. Sekonder enüreziste organizme olasılığı yüksektir. Erişkinlerde primer enürezis nadir görülür. Yine erişkinlerde uyku-apne sendromu EN'ye neden olabilir.

Eskiden EN'nin derin uykuya ilişkili olduğu düşünülürken, PSG verileri uykunun her döneminde olabileceğini göstermektedir.

Görülme sıklığı 4 yaşında %30 dolayında iken, her yıl ortalama %15 oranında azalarak 10 yaşında %5'e ve 18 yaşında %1-3'e iner. Hereditör özellik dikkat çekicidir: Erkek/kız oranı 5 yaşında 3/2 olarak bildirilmektedir.

Olası etyolojik faktörler arasında matürasyon eksikliği (mesane kontraksiyonlarının algılanması veya buna verilecek yanıtlarla ilgili bağlantılarda bozukluk), fonksiyonel mesane kapasitesinde azalma, artmış mesane kontraktibilitesi, uretral sfinkterin zayıf olması gibi nedenler sayılmaktadır.

Beceri geliştirme yöntemleri ve davranış terapisi (ödüllendirme, kesintili miksiyon egzersizleri, uyardırma, görsel sıralama, retansiyon kontrolü eğitimi, sorumluluk duygusunun geliştirilmesi vb.) yararlı olmaktadır. Islanmaya duyarlı alarm sistemi de etkilidir. Geceleri sıvı kısıtlaması yapılır. Zorunlu olmadıkça medikal tedaviden kaçınılmalıdır çünkü çocuğun mesane kontrolünü öğrenmesini geciktirir; üstelik kalıcı etkileri sınırlı ve relaps oranları yüksektir. Desmopressin, imipramin ve karbamazepin tercih edilen farmakolojik ajanlardır.

## K - 21 KALITSAL METABOLİK HASTALIKLAR VE EPILEPSİ

Cengiz Yalçınkaya

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul.

Semptomatik epilepsinin etyolojisinde yer alan kalıtsal metabolik hastalıklar (KMH) genellikle hayatın ilk ayında ortaya çıkan nöbetlerden sorumludur. Her ne kadar epileptik nöbetlere yol açan KMH nadir görülsede, erken tanı ve spesifik tedavinin önemi nedeniyle epileptologların ilgi alanında bulunmalıdır.

Kalıtsal metabolik hastalıkların epilepsi nöbetine yol açışı kesin bilinmemekle birlikte, patogeneze de değişik mekanizmalar üzerinde durulmaktadır:

1. İnhibitör maddelerin yapımının eksik olması, piridoksin eksikliğinde GABA sentezinin azalması,
2. Eksitatör maddelerde artış, nonketotik hiperglisemide (NKH) glisin NMDA reseptörlerini aktive etmesi,
3. Mitokondriyal ensefalopatilerde MELAS da ortaya çıkan akut beyin hasarı,
4. Peroksizomal hastalıklardaki migrasyon anomalileri gibi KMH'lara eşlik eden serebral malformasyonlar,
5. Glukoz transporter 1 eksikliğindeki (GLUT-1) gibi beyine enerji sağlayan maddelerin eksikliği,

Kalıtsal metabolik hastalıkların oluşturduğu epilepsi tablosunun klinik ortak özellikleri, hayatın ilk ayında başlaması, miyoklonik, parsiyel, migratuvar, multifokal, tonik ya da klonik motor nöbetlerle şekillenmesi ve özellikle, komaya kadar giden şuur değişikliği, gelişim geriliği, hipotoni, distoni, makro ya da mikrosefali gibi nörolojik bulguların ve diğer organ tutulumlarının eşlik etmesidir. Bu nöbetlerin etyolojik tanısına gidilte, EEG, MR, MRS, gelişmiş biokimya, enzim ve moleküler genetik çalışmaları yardımcı olur. Her ne kadar bazı KMH'lar için spesifik EEG bulguları önerilmekle beraber, genelde görülen anomaliler temel bioelektrik aktivitede yavaşlama, fokal, multifokal ve diffüz epileptiform deşarjlar olup, ağır formlarda supresyon-burst paterni şeklindedir.

Yenidoğan döneminde ortaya çıkan erken miyoklonik ensefalopati ve erken infantil epileptik ensefalopatinin etyolojinde sıklıkla KMH yer almaktadır. Bu hastalıklar ilk birinci ay içinde ortaya çıkar, belirgin gelişim geriliği, tonik nöbetler ve EEG de supresyon burst paterni her ikisinin de ortak özelliklerdir. Erken miyoklonik ensefalopatide ön plandaki nöbet tipi eratik, fragmenter, masif miyoklonus; parsiyel ve daha nadir tonik nöbetlerdir. EEG'deki supresyon burst paterni sadece uykuda izlenir, erken infantil epileptik ensefalopatide ise tonik nöbetler belirgindir ve supresyon burst paterni uyku ve uyanıklıkta devamlıdır. Her iki tablonun da arkasında en sık NKH ve propionik asidemi bulunur. Bu sendromlardan farklı olarak, tedavi edildiği zaman hemen düzelen piridoksin eksikliği ve folinik aside yanıtı metabolik kökenli epilepsi nöbetleri yenidoğan döneminde mutlaka akla gelmelidir. Her ikisi de anti-epileptik tedaviye yanıt vermez, tanı konmadığı ve spesifik tedavi yapılmadığı zaman prognozları kötüdür. Piridoksinin verilmesiyle nöbetler durur ve EEG düzelir. West sendromunun etyolojisinde piridoksin eksikliğinin geç başlangıçlı atipik formları yer alabilir. Çocukluğun ilerleyen dönemlerinde KMH, in-

fantil spazmlar ve malin migratuvar parsiyel epilepsinin etyolojisinde yer alabilir. Migratuvar parsiyel epilepsi, normal gelişmiş çocuklarda ilk nöbetin altı ay öncesinde ortaya çıkması ile başlar, multifokal nöbetler birkaç gün devam eder, tedaviye dirençlidir ve progresif psikomotor gelişim geriliği olur. Bu dönemde biotinidaz eksikliği, mitokondriyal hastalıklar, GLUT-1, glutarik asidüri tip 1, gangliosidozisler epilepsi nöbetlerinin görüldüğü kalıtsal metabolik hastalıklardır. Büyük çocuklarda progressif miyoklonus epilepsileri daha ziyade KMH ile ilişkili sendromlardır. Bunlar içinde bazı tiplerinde metabolik defektin gösterilemediği nöronal seroid lipofusinozis, Lafora hastalığı, miyoklonik epilepsi ve "ragged-red fiber" (MERRF), sialidozis, Gaucher hastalığı yer alır. Ayrıca ilk semptomu ateşli nöbetler olan, L-2OH glutarik asidüri gibi bazı metabolik hastalıkların manifestasyonu da bu dönemde görülür. Dikkat edilmesi gereken bir diğer husus da ailesinde KMH bulunan epilepsi hastalarının, söz konusu kalıtsal metabolik hastalığın heterozigot formu olabileceğidir. Kısacası KMH idyopatik genetik tanımı yapılmış epilepsiler dışında, altta yatan etyolojisi gösterilememiş tüm semptomatik epilepsilerde ayırıcı tanı içine alınmalıdır.

#### Kaynaklar

1. Vigevano F, Bartuli A. Infantile epileptic syndromes and metabolic etiologies. J. Child. Neurol 2002;17(Suppl-3):9-14.
2. Nordli RD, De Vivo DC. Classification of infantile seizures: Implications for identification and treatment of inborn errors of metabolism. J. Child. Neurol, 2002;17(Suppl-3):3-8.
3. De Vivo DC. Inherited metabolic disorders and seizures in infancy. J. Child. Neurol, 2002;17(Suppl-3):1-2.
4. Roger J, Bureau M, Dravet CH, et al, Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 3th ed. 2002.

## K - 22 AKKİZ METABOLİK BOZUKLUKLAR VE EPİLEPSİ

Şakir Altunbaşak

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi  
Bilim Dalı, Adana.

Akkiz metabolik bozukluklar aşağıdaki şekilde listelenebilir:

1. Hipoksik-iskemik ensefalopati
2. Karbon monoksit (KM) intoksikasyonu
3. Yüksek irtifa hastalığı
4. Hiperkapnik pulmoner hastalık
5. Hipoglisemik ensefalopati
6. Hiperglisemi
7. Bazı vitamin eksiklikleri
8. Hepatik ensefalopati
9. Üremik ensefalopati

10. Sepsis ve yanıkla giden ensefalopati
11. Sodyum (Na), potasyum (K) ve su dengesi bozuklukları
12. Sentral pontin miyelinolizis
13. Kronik akkiz (non-Wilsonian) hepatoserebral dejenerasyon
14. Kernikterus
15. Hipoparatiroidizm
16. Miksödemle giden serebellar ataksi
17. Hiperterminin serebellum üzerindeki etkileri
18. Celiac-sprue ve jejuno-ileal şant ile giden serebellar sendromlar
19. Cushing hastalığı ve kortikosteroid psikozu
20. Tiroid ensefalopatisi
21. Pankreatik ensefalopati

Bu metabolik bozuklukların hemen hepsi santral sinir sistemini (SSS) etkileyerek nörolojik semptom ve bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Ancak bir kısmı nöbet nedenidir. Enerji yetersizliği, eksitatuvar etki, iyon denge bozukluğu ve toksik etki nöbet oluşumu patogenezinde önemli rol oynar. Bu patogenetik etkiler içinde de en önemlisi enerji yetersizliğidir. Hipoksi-iskemi (HI) enerji yetersizliğinin en önemli nedenleri arasındadır. Dolayısıyla öncelikle HI'nin oluşturduğu enerji yetersizliğine bağlı olarak nöbet, nöron nekrozu, apoptozis gibi olayların patogenezinde değinmek istiyorum.

*Hipoksik-iskemik ensefalopati:* Nöbet oluşumuna neden olan en önemli faktör enerji yetersizliğidir. O nedenle akkiz metabolik bozukluklarının en önemli, en ciddi ve en fazla enerji yetersizliği nedeni olan hipoksik-iskemik ensefalopati esnasında meydana gelen fizyopatolojik olayları incelemek nöbete neden olan bir çok akkiz metabolik bozukluğun epilepsi yerleşmesinde nasıl bir rol oynadığını anlamak açısından önem arz etmektedir.

Hipoksi-iskemi (HI) esnasında beyinde meydana gelebilecek injuri formları:

1. Enerji yetersizliği
2. Ca'a bağımlı injuri
3. Eksitotoksik injuri
4. İntraselüler proteazların aktivasyonu
5. Serbest yağ asitleri (SYA) salınımı
6. Nitrit oksit (NO) sentezinin aktivasyonu
7. Serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşumu
8. Reperfüzyon injurisi
9. Makrofaj, nötrofil ve prostoglandinlerden oluşan lokal enflamasyon



Beyin metabolik hızı çok yüksek olan bir organdır, enerji depoları sınırlıdır ve enerji üretimi için oksidatif fosforilasyon yolunu kullanır. Dolayısıyla glukoz, ve oksijene bağımlılığı fazladır. Oksidatif fosforilasyon sonucunda sentezlenen ATP hücrenin enerji kaynağıdır. Hücre enerjisinin %50'e yakın bir kısmını membranın her iki tarafında mevcut iyon gradientinin idamesi için kullanır. Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> iyonlarına ait gradient enerji kaynağı olarak ATP kullanan Na-K pompası ile sağlanır. Enerji yetersizliğinin gelişmesi ile Na ve su hücre içine, K hücre dışına akar. Hücre dışı K konsantrasyonu belli bir eşik değere ulaşınca iyon-bağımlı kanallar açılır ve Ca hücre içine akar. Ca'nın hücre dışı sıvındaki konsantrasyonu hücre içine oranla 1000 kat fazladır. Ayrıca hücre içi Ca'nın bir kısmı endoplazmik retikulum ve mitokondri içinde tutulur. Bu durumun idame ettirilmesi enerji gerektirir. Hücre içine Ca akımı proteazlar ve fosfodiesterazlar gibi Ca-bağımlı enzimlerin aktivasyonu ile sonuçlanır. Ayrıca hücre içi laktat artar ve pH düşer. Bu da hücre injurisine ve nekrozuna yol açar.

Santral sinir sistemindeki (SSS) bazı nöron bölgeleri enerji yetersizliğine daha hassastır. Bu bölgeler hipokampal CA1 ve CA4 zonları ile korteksteki III ve V. tabaka bölgeleridir.

Hipoksi-iskemi zedelenme esnasında hücre ölümü sadece hücre nekrozu ile olmaz. Bu esnada bilinmeyen bir mekanizma ile tetiklenen programlı hücre ölümü (apoptozis) de olaya katkıda bulunur.

Enerji yetersizliği sonucunda hücre içine aşırı Ca birikiminin neden olduğu olaylar:

1. Proteaz ve lipazların aktivasyonu ile membran fosfolipidlerinin yıkımı, endonükleazların aktivasyonu ile DNA'nın fragmantasyonu
2. NO sentezinin aktivasyonu NO yapımında artma
3. Mitokondri membranında hasarlanma ve enerji üretiminde bozulma
4. Nükleik asit sekansında bozulma
5. Eksitatuvar aminoasit (EAA) salınımında artma eksitotoksik injuri.

**Eksitotoksik injuri:** Hİ sinaptik aralığa EAA sekresyonunu artırır geri emilimini (enerji bağımlı bir olay) azaltır. Böylece sinaptik aralıkta EAA birikimi olur. SSS'nin Hİ'e hassas bölgelerindeki EAA glutamattır. Glutamat reseptörleri iki ana gruptur:

1. Ligant bağımlı iyon kanalları (iyonotropik reseptörler). Bunlar NMDA, AMPA (quicalate) ve kainat reseptörleridir.
2. Metabotropik reseptörler. G proteinine bağlanırlar. Ca, siklik nükleositler ve inositol trifosfat gibi intraselüler sekonder habercileri modüle ederler. Bu reseptörlerin 6 subtipi gösterilmiştir.

NMDA aktivasyonu ile hızlı bir toksisite, AMPA veya kainate reseptörlerinin aktivasyonu ile daha yavaş bir toksisite ve hücre ölümü gerçekleşir.

Bu reseptörlerin aktivasyonu ile iyon-bağımlı Na kanalları açılır, depolarizasyon başlar ve devam eder. Tekrarlayan depolarizasyon Na kanallarının açık kalmasına ve Ca'nın hücre içine akımına yol açar. Normalde bu kanallar Mg ile blokedir. Depolarizasyon ile bu blokaj ortadan kalkar ve kanallar açılır.

İskemiye bağlı enerji yetmezliği ve dolayısıyla oluşan membran depolarizasyonu voltaj-bağımlı Ca kanallarının açılmasına, Ca'nın içeri girişine ve glutamat salınımına neden olur. Glutamate ise Ca akımını 3 farklı mekanizmayla artırır:

1. NMDA reseptör bağımlı Ca kanallarını açar.
2. Non-NMDA reseptör bağımlı Na kanallarını açar, masif Na akımı ve membran depolarizasyonu olur. Voltaj bağımlı Ca kanalları açılır, Ca akımı olur.
3. NMDA-bağımlı iyon kanallarının açılması ile bu kanallardan direk Ca akımı.

İskemi esnasında Ca akımını artıran 3 ilave olasılık daha mevcuttur:

1. Na/Ca değişim mekanizmasının tersine çalışması
2. Hasarlı membranda Ca'nın nonspesifik içeri sızınması
3. Sekestre ve bağımlı Ca'nın serbestleşmesi

Hücre içinde fazlalaşan H<sup>+</sup>'u Ca'yı serbestleştirir. Ayrıca glutamatın metabotropik reseptörleri uyarması sonucu polifosfoinositlerin hidrolizi ile ortaya çıkan inositoltrifosfat intraselüler sekestre Ca'nın mobilize olmasına yol açar.

**Intraselüler enzimlerin aktivasyonu:**

Intraselüler Ca konsantrasyonunun aşırı artışına az 4 enzim grubunu aktive eder;

1. Fosfolipazlar: Membran fosfolipidlerini parçalar. Araşidonik asit açığı çıkar, prostoglandinler ve serbest radikaller oluşur.
2. Protein kinaz: NOS ve ksantin oksidaz aktive olur, NO ve diğer serbest radikaller yapılır.

3. Proteazlar: Sitoskelotonu parçalar. Proteazların aktivasyonu hem nekroz hem de apoptoziste önemlidir. Bir örnek Calpain'dir. Calpain sitozolik bir proteazdır. Nörotübüller ve nörofilamentler gibi sitoskeletal proteinleri parçalar.

4. Endonükleazlar: DNA'yı fragmanlara ayırır.

**Serbest yağ asitlerinin (SYA) serbestleşmesi:** Membran fosfolipidlerinin aktive fosfolipazlarla parçalanması sonucunda ortaya çıkan SYA 3 mekanizma ile zararlı etki gösterir:

1. Reperfüzyon esnasında siloksijenaz yolu ile oks-

jen radikalleri oluşur.

2. SYA ve diasilgliserol, membran akışkanlığını artırır, ATP'ase'yi inhibe eder, nörotransmitter salınımını artırır, beyin ödemeine yol açar ve oksidatif fosforilasyonunu bozar.

3. Reperfüzyon esnasında araşidonik asitin sikloksijenaz ve lipoksijenazla oksidasyonu çok miktarda biyoaktif lipid oluşumuna neden olur (prostoglandinler, trombaksanlar, lökotrienler ve hidroksiasitler). Bunların çoğunun hücreye zararlı etkileri vardır.

Nitrik oksit (NO) sentezinin aktivasyonu:  $O_2 + L\text{-arginin} \rightarrow NO + \text{sitrüllin}$ . Bu reaksiyonu Nitrik Oksit Sentez (NOS) katalizler. NOS Ca-bağımlı bir enzimdir. NO'in sitotoksik etkisi tam anlaşılmamıştır. Ancak DNA replikasyonu ve mitokondrial enerji üretimi için gerekli kritik enzimlerin inhibisyonu söz konusu olabilir. Ayrıca NO iskemi şartlarında hidroksi radikal üretimi ile glutamat sitotoksitesine katkıda bulunur.

NOOO'nun yaptığı DNA hasarı PARS aktivasyonu NAD'den ADP-riboz ünitesinin nükleer proteinlere transferi. NAD'nin tekrar eski durumuna gelmesi için ATP tüketimi artar. Bu olay hücrenin enerji depolarının tükenmesine katkıda bulunur.

Oksijen radikallerinin oluşumu:

Serbest oksijen radikalleri (SOR):

1. NO
2. Süperoksit anyonu ( $O_2^-$ )
3. Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )
4. Hidroksil radikali ( $OH^-$ )
5. Peroksinitrit ( $ONOO^-$ )

Oksijen elektron transport zincirinde terminal elektron akseptördür. Oksijen yokluğunda bu radikaller serbest elektronu alarak oluşurlar ve bu moleküllerin en dış halkasında tek bir elektron olduğu için oldukça reaktiftirler.

Serbest oksijen radikallerinin oluşumu:

1. Ksantin oksidazın katalizlediği araşidonik asitten prostoglandin oluşumu
2. Hb'nin oksidasyonu esnasında mitokondriden sızma
3. NOS aktivasyonu esnasında

Serbest oksijen radikalleri özellikle Fe varlığında membran lipidlerine oldukça destrüktiftir. Normalde Fe dolaşımında transferine, hücre içinde ise ferritine sıkı bir şekilde bağlıdır. İskemi esnasında oluşan asidoz bu bağı gevşetir ve Fe serbestleşir. Serbest Fe de SOR reaksiyonlarını katalizler. Bunun en tipik örneği Weiss/Fenton reaksiyonudur.



Beyin içeriğinde özellikle araşidonik asit olmak üzere

yüksek konsantrasyonda poliansatüre yağ asitleri olduğu için SOR'un etkisine karşı çok hassastır. Serbest oksijen radikalleri membran akışkanlığını, iyon kanallarının yapısını, transport proteinlerini değiştirir. Hücre membranındaki bu etkilenmenin benzeri mitokondri membranında da olur ve enerji üretimi bundan zarar görür. Serbest oksijen radikallerine karşı hücre kendini süperoksit dismutaz ve katalaz enzimleri ile savunur. Ancak SOR üretimi çok fazla olursa bu savunma yetersiz kalır.

**Sepsis:** Sepsiste bakteri duvarı komponentleri kompleman sistemi, nötrofiller ve makrofajları aktive eder. Bazı lemfokinler salınır (TFN- $\alpha$ , IL-1, IL-2). Sepsiste kan-beyin bariyeri kısmen geçirgen hale gelir. Sitokinler vazodilatasyon ve kapiller geçirgenlik artışına neden olur. Vazojenik ödem olur. Kan-beyin bariyerinin geçirgenliğindeki artış interstitiel sıvıda amino asit, peptidler ve hormonların ortaya çıkmasına neden olur. Ancak bu patofizyolojik olaylar dikkat, hafıza, oryantasyon bozukluğu ve bilinç değişikliği gibi SSS bulgularına yol açar ve sepsisin düzelmesiyle birlikte geri döner. Sepsiste fokal nörolojik defisit ve nöbet nadirdir.

**Fulminan hepatik yetmezlik:** FHY'li hastalarda NH3 astrositler tarafından internalize edilir ve glutamin sentetaz enzimi ile bir organik osmolit olan glutamin sentezlenir. Ancak aşırı NH3 birikimi detoksifikasyon kapasitesini aşınca birikim olur ki bu da astrosit şişmesi ile sonuçlanır. Ayrıca hiponatremi, TNF- $\alpha$  gibi sitokinler ve periferik benzodiazepinler de bu olaya katkıda bulunabilir. Dolayısıyla astrositik şişme hepatik ensefalopatide santral rol oynar. Bu ödem beyinde glial hücrelerle diğer selüler elementler arasındaki iletişimasyonun değişmesine neden olur.

Ekspresyonel FHY modellerinde mikrodializ yöntemi ile yapılan ölçümler ekstrasellüler glutamat konsantrasyonunun normalin 2-3 katı olduğunu göstermiştir. Normal şartlarda astrositlerde sentezlenen glutamin nöronlarca alınır, burada glutaminaz enzimi aracılığı ile glutamata dönüşür ve presinaptik veziküller içinde paketlenir. Gerekli olduğunda sinaptik aralığa salınır, reseptörlere bağlanıp görev yaptıktan sonra birkaç transporter aracılığı ile astrosit içine alınır. Astrositlerde GLT-1 isimli transporter'ın çalışmamasının glutamatın sinaptik aralıkta akümülyasyonuna yol açması muhtemeldir. Bunun sonucunda nöbetler ortaya çıkar. FHY'li hastalarda yatak başı EEG monitorizasyonu ile yapılan çalışmalar bu hastalarda %32 oranda subklinik nöbetlerin varlığını ortaya koymuştur. Bu da ekstrasellüler sıvıdaki artmış glutamat konsantrasyonu ile ilgili olabilir.

**Kronik üremi/üremik ensefalopati ve nöbet:** Üre osmotik olarak aktif bir moleküldür. Ancak üremik hastalarda kan, BOS ve beyin üre konsantrasyonları

arasında bir gradient mevcut değildir. Üremik hastaların beyininde üre dışında bazı idyojenik osmoller de bulunur. Bunlar hücre içine su çekerek nöronlar arası mesafeyi azaltıp nöronal eksitabiliteyi artırır. Kronik üremik hastalarda ayrıca hemodializle oluşturulan hızlı osmotik değişiklikler, su, elektrolit ve asit-baz denge bozuklukları da nöbet nedeni olabilir.

Vitamin B1 (THIAMINE) eksikliği:

Aktif form: Thiamine pyrophosphate

Fizyolojik görevleri:

1. Prüvük asitin acetyl-CoA'a dönüşümü
2. Alpha ketoglutarate'ın succinyl-CoA'a dönüşümü
3. Valin, leucin, isoleucin alpha-keto derivelerinin dallı zincirli CoA derivelerine dönüşümü
4. Hexosmonophosphate şantındaki transketolaz reaksiyonunda (nükleotid sentezi)
5. Yağ asiti sentezinde
6. Nöronal membran transportunda
7. Nöromuskuler iletide
8. Aksonal iletimde kofaktör olarak rol oynar

*Kaynaklar:* Et, hububat, sebzeler. Isı ile parçalanır.

*Eksiklik nedenleri:* Alkolizm, çiğ balık yeme, kabuklu deniz ürünleri, fazla çay alımı, B1 eksikliği olan annenin sütü ile beslenme, soyalı mama ile beslenme.

*Erken semptomlar:* Apati, yorgunluk, mental küntlük, depresyon, anoreksi, abdominal rahatsızlık.

Daha sonra Periferik nöropati, sinir ve adelelerde hassasiyet, kardiyomyopati, laringial paraliziye bağlı boğuk ses, ptosis, optik atrofi, kafa içi basınç artışı, meningismus, nöbetler, koma, nörolojik ve kardiyak yetmezlik sonucu ölüm.

*İnfanıl beriberi:* Kusma, afoni, abdominal distansiyon, daire, siyanoz, taşikardi, konvülsiyon.

*Patoloji:* Nöron dejenerasyonu, endotelial hiperplazi, III. Ventrikül, aqueduct, IV. Ventrikül çevresi gri cevherde peteşial kanamalar.

*Piridokin (Vitamin B6) eksikliği:* Piridin derivativesidir. Alkol şekli pyridoxine, aldehit şekli pyridoxal ve amin şekli pyridoxamindir.

*Fizyolojik aktif formu:* Pyridoxal phosphate. Alım sonrasında karaciğerde pyridoxal kinase enzimi ile aktif forma çevrilir.

Fonksiyonu:

1. Aminoasitlerin dekarboksilasyonu ve rasemizasyonu.
2. Triptofan, sülfür içeren aminoasitler ve hidroksi-aminoasitlerin metabolizmasında rol alır.
3. Beyinde glutamattan GABA sentezinde kofaktör olarak rol oynar.

*Kaynaklar:* Et, karaciğer, hububat, soya ve sebzeler. Isı ile, ultraviyole ışık ile ve oksidasyonla parçalanır. Klinik bulgular: Nöbetler, periferik nöropati, iritabilite, abartılı startl, seboreik dermatit, hipokrom mikroster anemi.

*Biotin (Vitamin H) eksikliği:*

*Fonksiyon:* Dört karboksilasyon enziminin kofaktörü. Bunlar:

1. Piruvat karboksilaz (Glukoneogenezis)
2. 3-Metilkrotonil karboksilaz (Lösin katabolizması)
3. Asetil-CoA karboksilaz (yağ asidi sentezi)
4. Propionil-CoA karboksilaz (Propionat metabolizması).

Bu reaksiyonlarda Holokarboksilaz sentetaz enziminin katalizlediği reaksiyonla apoenzimin lizin rezidüsüne bağlanması ile enzim aktif hale geçer ve fonksiyonel holokarboksilaz oluşur. Holokarboksilaz enzimi fonksiyonunu tamamladıktan sonra Biotidinaz enzimi aracılığı ile enzime bağlı biotin ayrılır ve serbestleşir.

*Kaynaklar:* Barsak bakterileri tarafından sentez edilir ve çok sayıda gıdada düşük konsantrasyonda bulunur.

Biotin eksikliği:

1. Alım azlığı (Nadir görülür.)
2. Parenteral hiperalbuminasyon
3. Kronik hemodializ
4. Malabsorbsiyon

Klinik bulgular:

1. Seboreik dermatit benzeri raş
2. Total alopesi
3. Ağır metabolik asidoz
4. Nörolojik belirtiler

\*Developmantal gerilik ve demans

\*Nöbetler

\*Progresif ataksi

\*İşitme kaybı

\*Yeni doğanda: Kusma, gelişememe, hipotoni, nöbetler, ağır metabolik asidoz, koma.

*Laboratuvar bulgusu:* Spesifik organik asitüri (3-metilkrotonil glisin, 3-OH izovalerik asit, 3-OH propionik asit, 2-metil sitrik asit).

*Hipernatremi:* Hipernatreminin klinik belirtileri arasında dehidrasyon, letarji, hiperiritabilite, tremor, ataksi, adele jerkleri, tonik spazm, hiperrefleksi ve spastisite sayılabilir. Nihai olarak hastada nöbetler ve koma gelişir. Fiziopatolojik olarak hücre içinden hücreler arasına ve intravasküler mesafeye sıvı geçişi olur.

Hücreler ve dolayısıyla beyin dokusunda büzülme görülür. Falso serebri ve venöz sinüsler gerilir. intra-serebral hemorajiler meydana gelir.

Hiperosmolar durum devam edecek olursa osmotik gradienti azaltmak ve beyin volümünü korumak amacı ile intrasellüler idiojenik osmoller gelişir. Bunlar miyoinositol, N-asetil aspartat, kolin, kreatin, glutamin ve taurindir. Bunların tekrar ortadan kalkması günler-haftalar sürer. Bu sürenin bir hastada 36 güne kadar uzadığı gösterilmiştir. Dolayısıyla hipernatreminin hızlı düzeltilmesi beyin ödemine neden olur. Bu bulguların ışığında şimdiye kadar bilinenin aksine hipernatreminin 7-10 günde düzeltilmesi önerilmektedir.

**Hiponatremi:** Hiponatremi hücre içine su geçişine, hücre dışına K ve aminoasit geçişine neden olur. Hücreler şişer, nöron eksitabilitesi artar. Çok akut gelişen hiponatremide ve 120 mEq/L altındaki Na konsantrasyonunda konvülsiyon ortaya çıkar.

**Hipomagnezemi:** Mg, Na kanallarından Ca geçişini ve voltaj bağımlı NMDA reseptörlerini bloke eder. Dolayısı ile hipomagnezemi (<0.8 mg/dl) nöron eksitabilitesini artırarak nöbet nedeni olabilir.

Görüldüğü gibi saf enerji yetersizliği bir dizi olumsuz olayın oluşumuna neden olmakta ve bu olumsuz etki Ca'nın hücre içine akımı ile olmaktadır. Enerji yetersizliği kadar büyük kapsamlı olmasa da tekrarlayan ve uzun süren nöbetler nedeniyle oluşan glutamatin nörotoksik etkisi ile nöron kaybı oluşmaktadır. İşte Hİ ve hipoglisemi dışındaki akiz metabolik olaylarda tekrarlayan ve/veya uzun süren nöbetler nörotoksik etki ile nöron kaybına yol açabilir. Bu nörotoksik etkiye özellikle hassas olan bölgeler hipokampusun CA1 ve CA3 zonları, kortikal III. ve V. tabakalarıdır. Bu bölgelerde meydana gelen nöron kaybı aksonal arborizasyona, sinaptik reorganizasyona ve epileptik devrelerin teşekkülüne yol açar. Böylece kiliniği ve elektrografik özellikleri ile epilepsisi yerleşir.

#### Kaynaklar

1. Swaiman KF, Ashwal S. Pediatric Neurology. Principles and practice. 3th ed. Mosby Comp. St Louis; 1999.
2. Lockwood AH. Neurologic complication of renal disease. Neurology Clinics of North America 1989;7:617-28.
3. Blei MD. Medical therapy of Bbrain edema in fulminant hepatic failure. Hepatology 2000;32:666-9.
4. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. The neurologic complication of sepsis. Ann Neurol 1993;33:94-100.
5. Schwechter EM, Veliscova J, Velisek L. Correlation between extracellular glucose and seizure susceptibility in adult rats. Ann Neurol 2003;53:91-101.
6. Delanty N, Vaughan CJ, French JA. Medical causes of seizures. The Lancet 1998;352:383-90.
7. Transient thalamic changes on MRI in a child with hypernatremia. Pediatric Neurology 1999;20:60-62.

## K - 23 NÖROKUTANE SENDROMLAR VE EPİLEPSİ

Zuhal Yapıcı

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi  
Bilim Dalı, İstanbul.

Nörokütane sendromlar (NKS) hem cilt hem de sinir sisteminin konjenital patolojilerinin bir arada görüldüğü tablolardır. Ektodermin genetik ve gelişimsel anomalilerini içeren bu tabloda nörolojik, dermatolojik ya da her iki sistemle ilişkili belirtiler erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Cilt özellikleri henüz yenidoğan döneminde mevcut olabileceğinden nörolojik belirtiler ortaya çıkmadan da basit bir görsel muayene ile tanı koymak mümkün olabilmektedir. Otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı geçişlerin yanısıra kalıtsal olmayan tablolar da vardır. Epileptik nöbetler pek çok NKS'de klinik tablonun önemli bir özelliğidir. Bu sendromlar arasında Tuberoskleroz (TS), Sturge-Weber (SW), Ito'nun Hipomelanozu, İnkontinensiya Pigmenti, Osler-Weber-Rendu, Proteus, Epidermal Nevüs, Nörofibromatoz ve Progressif Fasiyal Hemiatrofi görece en iyi bilinenleridir. Günümüzde pek çok NKS tanımlanmış olsa da TS ve SW sendromu daha detaylı tartışılabilir, epileptik nöbetlerin ön planda olduğu ve en iyi bilinen başlıca iki tablodur.

TS infantil spazmlar, dirençli parsiyel nöbetler, davranış bozuklukları ve kognitif geriliğe yol açmasıyla hem tedavi güçlükleri oluşturması hem de günlük pratikte daha fazla rastlanması nedeniyle ayrı bir önem taşımaktadır. Kortikal tuberler, subependimal hamartomlar, lineer displaziler ve dev hücreli astrositomlar belirleyici intrakranyal lezyonlardır. Otozomal dominant kalıtılan bu tabloda akalorik leke, fasyal anjiyofibrom, akrokordon, alın plağı, "shagreen patch" ve tırnak fibromu gibi cilt bulgularının yanısıra kalp ve böbrekler gibi pek çok organda da hamartomlar saptanabilmektedir. Günümüzde gözden geçirilmiş tanı kriterleri kullanılmaktadır (Roach 1998). Epilepsi oranının %80-90 olduğu bu tabloda infantil spazmların yanısıra basit ve kompleks parsiyel nöbetler, jeneralize tonik-klonik, tonik, atonik, miyoklonik ve atipik absans nöbetleri tek ya da değişik kombinasyonlar halinde görülebilir. SW sendromu (ensefalo-fasiyal anjiyomatoz) yüz yarısında hemanjiyom, fokal nörolojik defisitler ve intrakranyal kalsifikasyonların saptandığı bir NKS'dur. Parsiyel ve sekonder jeneralize tipte oldukça dirençli nöbetler görülebilmektedir. Her iki tabloda da epileptik nöbetlerin %70-90 gibi sık rastlanması, nöbetlerin büyük oranda ilaca dirençli olması, neonatal dönemde ortaya çıkabilmesi ve değişik derecelerde kognitif yıkıma yol açabilmesi başlıca ortak özelliklerdir.

NKS'lerin tedavi ve takibinde yalnızca dirençli nöbetlerin tedavisi değil, aynı zamanda kognitif gerilik/otistik spektrumdaki davranış özelliklerinin ve motor defisitlerin rehabilitasyonu da önem taşımaktadır. Moleküler genetik ve nörobiyolojideki gelişmelere rağmen NKS'lerin epileptogenezini açıklamakta hala güçlükler yaşanmakta ve tedavi sorunları devam etmektedir. Seçilmiş olgularda fonksiyonel hemisferektomi, lobektomi, ya da lezyonektomi gibi yaklaşımlar alternatif tedaviler olarak öne sürülmektedir.

## K - 24 EPİLEPSİ VE ÖĞRENME BOZUKLUĞU

Barış Korkmaz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp  
Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı,  
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul.

Epilepsili çocukların 1/3'ü normal zekalarına karşın başta aritmetik olmak üzere okuma, yazma gibi alanlarda çeşitli akademik sorunlara sahiptir. Bu akademik sorunlar zaman zaman ılımlı mental rötardasyon zemininde ve/veya otistik belirtilerle birlikte açığa çıkmaktadır. Bazen de tek bir zihinsel işlevde (örn; sadece dilde) ya da birkaç zihinsel işlevde birden belirgin sorun dışında normal bir gelişim söz konusu olmaktadır. Araştırmacıların son zamanlarda başlıca ilgisini çeken konulardan biri de dil ve bilişsel işlevlerde gerileme ile birlikte olan epilepsi nöbetleri ve/veya EEG anormallikleridir.

Bu özelliği gösteren klinik tabloların ayırıcı tanısında, öncelikle sık absans nöbetleri, Elektroklinik Status Epileptikus (ESES) spektrumu içinde yer alan çeşitli epileptik sendromlar (Landau-Kleffner sendromu, yavaş uykuda sürekli diken ve yavaş dalga aktivitesi) ve bu yelpaze ile ilişkili Lennox-Gastaut sendromu, infantil spazmlar, (atipik) rolandik epilepsi ve edinsel operküler sendromu vardır. Ayrıca çocukluk çağıının yaygın gelişimsel bozuklukları içinde yer alan otistik regresyon, Rett sendromu ve çocukluğun dezente-gratif psikoza hem zihinsel gerilemenin hem de çeşitli EEG anormallikleri ve epilepsinin bir arada görüldüğü tablolardır. Bunlar dışında gelişimsel dil sorunları ve SSPE ya da Wilson hastalığı gibi çocukluk çağıının tüm demansları dil ya da kognitif yetilerde giderek kötüleşmeyle karakterize hastalıkları da seyirlerinin bir döneminde bu tip klinik ve laboratuvar özellikleri sergileyebilirler.

Epilepsinin öğrenme süreçlerindeki genel olarak olumsuz rolü az sayıda karşıt görüşe karşın geniş kabul görür. Örneğin febril konvülsiyonlar ya da iyi gidilmiş idiopatik parsiyel epilepsilerde bile çeşitli nöropsikolojik defisitler saptanmaktadır. Ancak mekanizmalar konusundaki belirsizlik sürmektedir. Aslında

işlevsel bir hastalık olarak epilepsi nöbetlerinin nöropsikolojik etkilerini, belli bir lezyon varlığında bile daha çok elektrofizyolojik veya biyokimyasal sistemler açısından ele almak gerekir. Herhangi bir serebral lezyon olmaksızın da bellek ve öğrenme defektlerinin olduğu saptanmıştır; bu da fokal epileptik deşarjların bilişsel defisitlerin oluşumunda önemli olduğunu düşündürmektedir. Nöbetin başladığı yapılar ve/veya yayıldığı yapılarla zihinsel disfonksiyon oluşturabilecek yapılar (örn. hipokampus ve amigdala) çakışabilir. Bu parametre daha çok temporal epilepsi ve rolandik epilepsi bağlamında özgül olarak sonuçlar vermiştir. Fokal ve yayılan deşarjların zihinsel işlevler üstündeki etkisi farklı olabilmektedir ve bütün bu etkileri birbirleriyle bağlantılı 3 farklı düzeyde düşünmek uygun olur. Bunlar kortikotalamokortikal devreler, kortikal asosiyasyon alanları arasındaki uzun bağlantılar ve korteks içi kısa bağlantılar şeklinde gruplanabilir.

Epilepsi ile zihinsel işlevler arasındaki olumsuz etkileşim, sıklıkla intrauterin beyin gelişimin kronolojik zaman çizelgesi içinde kesişir. Bu açıdan en önemli aşamalar özellikle migrasyon ve sinaptogenezistir. Bu bağlamda nöbet etkinliğinin zihinsel işlevlerle ilgili yapılarda, bu yapıların gelişiminde, bağlantılarında ve/veya metabolizmasında (hipermetabolizma ve çevresinde hipoperfüzyon) geçici ya da kalıcı sorun yaratarak öğrenmeyi etkilediği söylenebilir. Membran özelliklerindeki geçici değişimler, sinaptik organizasyon ve dendritik dallanmada değişikliğe yol açarak işlev bozukluklarına neden olur. Nöbetler sonucu açığa çıkan nörotransmitterler ve çeşitli hormonlar sağlam hücrelerin işlevini geçici de olsa bir süre bozar. Epilepsi nöbetleri gelişmekte olan bir beyinde apoptozla ilgili mekanizmaları harekete geçirir ve nörotrofik faktörlerde masif artışa neden olur. Tekrarlayan nöbetler, persistan akson plastisitesine ve yeni sinaps oluşumuna neden olur. Bu da öğrenme sorunlarına neden olabilir.

Nöbetlerin zihinsel işlevler üzerindeki nihai olumsuz etkisi değişik nöbet parametreleri ile zihinsel işlevleri sağlayan yapıların ve genelde beynin buna karşı koyma ve çözüm bulma olanakları ile ilgilidir. Ortaya çıkan klinik belirti bu iki karşıt etkinin toplamı olup, ihmal edilebilir (yani normal) bir şiddetten ağır bir sonuca (ağır mental rötardasyon) uzanabilir. Bu her bir hasta için özgül olan farkları açıklar. Net etkinin ne olacağına beyin gelişiminin hangi aşamasında ve hangi noktasında (vulnerabilite), hangi çevresel ve teratojen etkilerin rol oynadığı ve kendini düzeltme gücü ve uyumu (plastisite, "redundancy") önemli rol oynar. Nöbet başlangıç yaşı, diğer parametreler üzerinden etkili olan en önemli ölçütlerden biridir. Nöbet başlangıç yaşı ne kadar geçse mental yetilerin daha

fazla korunduğu düşünölmüştür. Erken nöbet başlama yaşı, düşük zeka ile ilişkili bulunmuştur; bu bulgular hem idiyopatik hem de semptomatik nöbetler için geçerlidir. Belli nöbet tipleri daha olumsuz etkilidir. Zeka, atipik absans, myoklonik nöbet ve düşme ataklarıyla seyreden hastalarda, jeneralize tonik-klonik nöbetleri ve tipik absansları olanlara göre daha düşük olarak saptanır. Jeneralize nöbeti olanlar dik-kati sürdürme testlerinde daha başarısız olurlar.

Sonuç olarak epilepsinin varlığı iyi gidişli formlarında bile öğrenme sorunları açısından her zaman bir risk etkenidir. Bu riskin gerçekleşmesi durumunda oluşan olumsuz etki, zaman içinde kendiliğinden veya tedaviyle tersinebilir. Bu olumsuz etki, üstüne eklenen diğer etkenlerle (travma, psikososyal nedenler gibi çeşitli presipitan etkenlerle) birlikte artabilir veya karakteri değiştirebilir. Çocuğun zihinsel işlevlerinde yaşa bağlı olarak ortaya çıkan dinamik değişimler ve psikososyal sorunlar bunlar arasında sayılabilir. Bunları önlemek amacıyla bu hastaların bu yönden titiz bir şekilde değerlendirilmesi ve okul öğretmenlerini dahi kapsayacak tarzda geniş bir ekip işbirliği içinde takibinin yürütölmesi gerekmektedir.

## **K - 25 EPİLEPSİ CERRAHİSİ ÖNCESİ PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME**

Mine Özmen

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul.

Epilepsiye sıklıkla ruhsal bozuklukların eşlik ettiğinin giderek daha çok fark edilmesi hastaların operasyon açısından daha kapsamlı değerlendirilmelerine ve ameliyattan yarar sağlaması kuşku hastaların bir kez daha değerlendirmeye alınmalarına, ya da erteleme kararı vermeye neden olmaktadır. Epilepsiye eşlik eden psikotik bozuklukların, affektif hastalıkların, anksiyetenin ve epileptik olmayan nöbetlerin/konversiyon bozukluğunun değerlendirilmesi ve ameliyat öncesi tanınması gerekir. Kişilik bozukluğunu değerlendirmek ise daha güçtür, ancak kuşku olan hastalarda ayrıntılı bir değerlendirme ile tanınmaya çalışılması gerekir. Epileptik nöbetlerin cerrahi girişim ile durdurulması ile hastanın yaşam kalitesinin artmasını, nöbetlerin getirdiği yaralanmaları, utancı gidermeyi amaçlar ancak yaralanmalar kişinin kendi iç dünyasındaki çatışmalarla ilişkili ise, çatışmalar epilepsiye bağlı gibi görünse de ameliyat sonrasında devam edebilir.

Ameliyat öncesi kapsamlı bir değerlendirme ruhsal sorunların prognozunu değerlendirmek ve o hastada ameliyatın ne ölçüde işe yarayacağını kestirmek açısından önemlidir.

Ameliyat öncesi toplanan veriler, ameliyat sonrası oluşan değişiklikleri izleyerek yeniden değerlendirilmelidir. Hangi hastalarda daha başarılı sonuçlar alınabileceğini öngörmek için hastaları oldukça kapsamlı bir değerlendirmeye almak, iç dünyasını, çatışmalarını, hastalığın o kişi için anlamını ve yaşamına etkilerini iyi değerlendirmek gerekir.

Değerlendirmelerin çoğu epilepsi için özel olarak geliştirilmemiş ölçeklerle yapıldığından ve kişisel psikiyatrik değerlendirme çok kapsamlı yapılmazsa veriler yanıltıcı olabilir. Hem epileptik hastalardaki ruhsal sorunların tanısı hem de hangi hastalarda ameliyatın kontrendike olduğu ya da ertelenmesi gerektiği konusunda henüz yerleşmiş ölçütler yoktur. Özellikle ameliyat sonrasında ruhsal sorunlar ortaya çıkan hastaların ayrıntılı biçimde ele alınması ameliyat öncesinde bu durumu kestirebilmemize yardım edecek bilgiler sağlayabilir. Sunumda hastaların epilepsi cerrahisi öncesinde değerlendirme süreci örneklerle ele alınarak tartışılacaktır.

### **Kaynaklar**

1. Taylor DC, Neville BGR, Cross JH. New measures of outcome needed for the surgical treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:625-30.
2. Taylor DC. Psychiatric and social issues in measuring the input and outcome of epilepsy surgery. In: Engel J, editor. *Surgical treatment of epilepsies*. New York: Raven Press; 1987. p. 485-503.
3. Machanda R, Schaefer B, Mc Lachlan RS, et al. Psychiatric disorders in candidates for surgery for epilepsy.

## **K - 26 EPİLEPSİ CERRAHİSİ SONRASI GELİŞEBİLEN PSİKİYATRİK SORUNLAR**

Işın Baral Kulaksızoğlu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul.

Cerrahi tedavi ile epileptik nöbetlere sonlandırılması amacına ulaşılsa bile, hastanın yaşam kalitesi ve iyilik hali ile ilgili olarak her zaman istenilen sonuca ulaşamayabilir. Hastalarda daha önce olan psikiyatrik belirtilerde alevlenme veya yeni psikiyatrik zorlukların ortaya çıkabildiği ya da psikiyatrik sendromlarında epilepsi ile birlikte yok olduğu görülmektedir. Ancak ameliyat sonrası değerlendirmenin sağlıklı yapılabilmesi için ameliyat öncesi dönemde ayrıntılı bir psikiyatrik değerlendirme yapılmalı, takip ve gerekirse tedavi uygulanmalıdır.

Cerrahi adaylarında ameliyat öncesi dönemde psikiyatrik komorbidite sıklığı %43-72 oranında görülmüştür. Temporal epilepsilerle birlikte affektif, psikotik spektrum, kişilik ve anksiyete bozuklukları sıklıkla bildirilmiştir. Bu yüksek birliktelik doğal olarak ameliyattan sonraki döneme de yansımaktadır. Ameliyat

sonrası psikiyatrik komplikasyon olarak erken dönemde; anksiyete, depresif belirtiler, uyku bozuklukları sık rastlanırken orta ve geç dönemlerde ise depresyon epizodları, psikotik bulguların alevlenmesi veya "de novo" ortaya çıkışı, kişilik değişiklikleri, obsesif-kompulsif bozukluk, psodonöbet görülmesi sayılabilir.

Epilepsi cerrahisi yapılan kliniklerde iyi psikiyatrik takip ve değerlendirme yapılabilir. Bu gerek epilepsi ve davranış arasındaki ilişkileri anlamak gerekse ameliyatın başarısı ve hastanın yaşam kalitesi için önemlidir.

## K-27 ROLANDİK EPİLEPSİ

Ahmet Gökçay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir.

Rolandik epilepsi (RE), çocukluk çağında en sık görülen idiopatik parsiyel epilepsidir. 16 yaş altındaki çocukların %8-23'ünde görülür.

Genel özellikleri;

1. Yüz, boğaz ve üst ekstremitelere lokalizasyonundaki fokal nöbetler, uykunun başlangıcında veya uyanırken sabahın erken saatlerinde ortaya çıkar.
2. Genellikle 4-12 yaş arasında görülür.
3. Çocukların yaklaşık %10'u tek bir nöbet geçirirler.
4. Sentro-temporal diken, hastalığın temel EEG özelliğidir.
5. Nöbetlerin kaybolması ve EEG nin düzelmesi puberte sırasında olur.

Klinik özellikleri:

1. Hemifasiyal sensorimotor nöbetler; temelde motor nöbet özelliği gösterir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde oluşur. Ani başlangıçlı genellikle alt dudakta lokalize klonik kontraksiyonlar şeklindedir. Sıklıkla konuşmanın kısa süreli durması ve hipersalivasyon tabloya eşlik eder. Klonik konvulsiyonlar simultane olarak aynı taraf kola yayılırken, bacağına yayılım enderdir.
2. Konuşmanın durması (speech arrest); Sık görülen bir iktal semptomdur. Yaklaşık %40'dan fazla hastada görülür. Çocuk konuşamaz, işaretlerle birşeyler anlatmaya çalışır. Larengeal sesler çıkarır. Kortikal lisan mekanizmaları etkilenmemiştir.
3. Orofaringolarengeal semptomlar; Tek taraflı ağız içi, yanak, dişler ve dilde duysal semptomlar ve garip sesler oluşmasına neden olan motor belirtiler görülür.
4. Hipersalivasyon; rolandik epilepsinin en karakteristik iktal semptomudur. Hastaların 1/3'ünde oluşur.

Sıklıkla orofaringolarengeal semptomlarla birlikte.

Rolandik epilepside nöbetler, parsiyel özellikte olmasına rağmen küçük çocuklarda jeneralize olma eğilimi yüksektir. İlk nöbet genellikle nokturnal hemifasiyal konvulsiyon şeklindedir. İktal özellikler çocuktan çocuğa, nöbetten nöbete değişiklik gösterir. Hastalar genellikle tek bir nöbet tipi gösterirken, %20-25 inde birden fazla nöbet tipi görülür. RE'li hastaların yarısından fazlasında nöbetler sadece uykuda ve uykudan uyanmadan kısa bir süre önce ortaya çıkar. Genellikle nöbetler seyrek olmasına rağmen %20 çocukta siktir ve gün içinde birden fazla görülebilir. Son yıllarda geleneksel olarak benign olarak kabul edilen RE'nin daima ve tamamen benign olmadığını düşündüren kanıtlar giderek artmaktadır. RE'li hastaların IQ, görsel algılama, kısa süreli bellek ve psikiyatrik durumlarında değişik düzeylerde bozulmalar olduğu ileri sürülmektedir. RE'li çocuklarda, uzamış nöbetler, post-iktal Todd parezisi ve status epileptikus ender olarak görülür.

**EEG özellikleri:** RE'de normal zemin ritmi üzerinde sentro-temporal dikenler karakteristik interiktal EEG özelliğidir. Bu aktivite komşu bölgelere yayılım gösterir, uykuya dalma sırasında ve uykuda daha belirginleşir. Göz açıp kapama, hiperventilasyon, fotik stimülasyon bu aktiviteyi etkilemez. Aktif EEG bulguları ile davranışsal ve öğrenme bozuklukları arasında ilişki olduğu ileri süren çalışmalar vardır.

**Tanı:** Klinik ve EEG bulguları tipik olduğu zaman tanı kesindir. Ancak klinik ve EEG özellikleri ile tipik RE olarak düşünülen ve kortikal displazi hatta serebral tümör saptanan olgular olması nedeni ile MRG nin gerekli olup olmadığı sorusu tartışmalıdır. Atipik olgular da göz önüne alınarak hastalarda bir kez MRG incelemesi yapılması önerilmektedir.

**Tedavi:** RE yaşa bağlı sendromlardan olup, nöbetler başlangıç yaşı ne olursa olsun erişkin döneme kadar kaybolurlar. Bu nedenle RE'li çocukların aşırı derecede aktivitelerden sınırlandırılması ve korunması önerilmez. Literatürde nöbet sıklığı az, nöbet şiddeti ılımlı nokturnal nöbetlerde tedavi önerilmese de pratikte bu uygulama çoğu kez mümkün olmamaktadır. Birçok olguda monoterapi yeterlidir. Tedavide karbamazepin ve valproat tercih edilir.

**Prognoz:** Genel olarak prognozu iyidir. Çok az sayıda olguda nöbet kontrolü güçtür. Nöbetler hemen hemen daima geç ergen dönemde spontan olarak kaybolurlar. Landau-Kleiffner sendromu ve ESES (yavaş uykuda elektrofizyolojik status epileptikus) ile RE arasında geçiş formları gösteren olgularda olduğu bildirilmektedir.

Kaynaklar

1. Panayiotopoulos CP. Benign childhood epilepsy with centro-

- temporal spikes (Rolandic seizures). In: Panayiotopoulos CP editor. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Oxfordshire: Bladon medical publishing; 2002. p. 90-5.
2. Dalla Bernardina B, Sgro V, Fejerman N. Epilepsy with centro-temporal spikes and related syndromes. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P et al, editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. London: John Libbey; 2002. p.181-202.
  3. Engel J, Fejerman N. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. Available from: URL: <http://www.epilepsy.org/ctf/benign-child-centrotemp.html>.
  4. Besag FMC. Behavioral aspects of pediatric epilepsy syndromes. Epilepsy and Behavior; 2004 (article in press).
  5. Alberto V, Latini G, Trotta D, et al. Typical and atypical rolandic epilepsy in childhood: A follow-up study. Pediatric Neurology 2002;26:26-9.

## K - 28 ÇOCUKLUK ÇAĞI ABSANS EPILEPSİSİ

Sarenur Gökben

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir.

Çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇAE), idyopatik jeneralize epilepsiler içinde yer alır. Çocukluk çağı epilepsilerinin %10-12'sini oluşturur. Kızlarda iki kat daha sık görülür. Başlangıç yaşı 4-10 yaş arasında değişir. 10 yaşından sonra başlayan absans epilepsilerini ÇAE olarak değerlendirirken dikkatli olunmalıdır. Etiyolojide genetik faktörler önemli rol oynar. Hasta ailelerinde, %15-44 oranında epilepsi öyküsü mevcuttur. Monozigotik ikizlerde, EEG de 3 Hz'lik diken yavaş dalga deşarjlarının görülmesi %75 oranında iken, dizigotik ikizlerde aynı oran 16 kez daha düşüktür. ÇAE'li olgularda febril konvülsiyon öyküsüne %20-23 oranında rastlanır, bu değer genel görülme sıklığından (%5) çok yüksektir. Pozitron emisyon tomografi (PET) ile yapılan fonksiyonel çalışmalar, ÇAE patogenezinde, talamusun, kilit rol oynadığını ve endojen opioid transmisyonuyla ilişkili kortikal alanların da olaya katıldığını göstermiştir. Otopsi çalışmalarında, en fazla frontal lopta olmak üzere mikrodisgenesis varlığı gösterilmiştir. Bu da benign, yaşa bağlı bir epileptik sendrom için çok şaşırtıcı bir bulgudur. PET çalışmalarında, ÇAE'li olgularda, 3 Hz'lik deşarjlar sırasında yaygın bir hipermetabolik aktivite olduğu gösterilmiştir. Hastalardaki serebral glikoz metabolizması ve benzodiazepin reseptör yoğunluğu normal bulunmuştur. Bugün kabul edilen görüş, EEG deki 3 Hz'lik diken dalga aktivitesinin ve hastalığa yatkınlığın genetik kalıtılan özellikler olmasına karşın, absans epilepsisinin ekspresyonunun multifaktöryel olduğudur.

Tipik absans nöbeti, genelde 10 sn (4-20) süreli ani bilinç kaybı, yapılan aktivitenin durması şeklindedir. Bazı olgularda nöbetin hemen başında (ilk 1-3 sn

içinde) tonik veya klonik aktiviteler hatta göz, gözka- pağı veya kışlarda hafif myoklonik bir aktivite görül- se de bunlar geçicidir. Eğer absans nöbeti sırasında motor komponentler devam ediyorsa ve özellikle bunlar, gözka- pağı, perioral veya ekstremite myoklo- nisi şeklindeyse tanı tekrar gözden geçirilmelidir. Nö- bet sayısı günde 10-200 arasında değişir. Klinik be- lirtiler kolayca gözden kaçırılabilmesi için, gerçek nöbet sıklığı, ancak video-EEG monitorizasyon ile doğru olarak değerlendirilebilir. Yoğun nöbetler, okul çağındaki bu hastalarda, tedavi edilmediği takdirde, akademik başarısızlığa yol açabilir. Hastanın nöbet- leri, ilk kez, öğretmeni tarafından farkedilebilir. Tipik absans nöbetlerini hiperventilasyon uyarır. Absans nöbetleri genelde çocuk fiziksel veya zihinsel olarak meşgul olduğunda oluşmaz, genelde bu aktiviteleri izleyen gevşeme dönemlerinde, dikkatin, ilginin azal- dığı dönemlerde ortaya çıkar. Ayrıca emosyonel fak- törler de nöbeti tetikleyebilir. ÇAE de jeneralize tonik klonik nöbetler veya absansa öncülük veya eşlik eden myoklonik jerkler görülmez. Olguların %5- 16'sında absans statusu gelişebilir. EEG de iktal faz- da 3 Hz'lik jeneralize diken yavaş dalga paterni gö- rülür. Bazen çift diken deşarjı olabilir. Deşarjların sü- resi 10-12 sn kadardır. İktal deşarjların süresi 4 sn'den kısa veya 20 sn'den uzun olmaz. EEG de zemin ritmi normaldir veya ritmik posterior delta akti- vitesi (parietookipital bölgelerde yüksek amplitüdü sinusoidal 3Hz frekanslı yavaş dalga aktivitesi) görü- lebilir. İnteriktal olarak özellikle Non-REM uykusun- da, izole veya kısa süreli bilateral diken yavaş dalga deşarjları görülebilir.

Tanı genelde kolay konur. Tedavi almayan, absans nöbetinden kuşkulanan her hastaya 3 dk kadar der- rin bir hiperventilasyon yaptırılırsa nöbetler görülebi- lir. Uyanıklık ve iyi bir HV yaptırılan EEG de tipik de- şarjların görülmesi tanıda yardımcıdır. Video- EEG olanağı varsa tanıyı koymak daha kolaylaşacaktır. Ayırıcı tanıda absansın görüldüğü diğer epilepsiler (Jüvenil absans epilepsisi, Jeavons sendromu, myoklonik absans epilepsisi) ve kompleks parsiyel nöbetler ile giden parsiyel epilepsiler düşünülmalıdır.

Tedavide ilk seçilecek ilaçlar etosüksimid ve valproat ve lamotrijindir. Genelde bu ilaçların monoterapideki başarıları benzerdir. Ancak etosüksimidin gelişebi- lecek jeneralize nöbetler üzerine önleyici etkisi yok- tur. Ülkemizde de etosüksimid preparatının bulun- ması sık sık sorun olmaktadır. Bu ilaçlarla monoter- apide, yanıt alınmadığında, kombine terapiler (Vlp+ Etc veya Vlp+ Ltg) denenmelidir. Bazı olguların teda- viye oldukça dirençli oldukları bir gerçektir. Bu olgu- larda klonazepam, klobazam veya asetazolamid kul- lanılabilir. Nöbetlerin en kısa sürede kontrol altına alınması hastanın kognitif fonksiyonlarını düzeltmek



için önemlidir. Absans nöbetlerini uyardıkları için vigabatrin, karbamazepin kontrendikedir. Fenobarbital ve difenilhidantoinin absans üzerine etkisi yoktur. İlaç kesimi hasta iki yıl nöbetsiz ise ve EEG düzelmişse yavaş bir şekilde yapılmalıdır.

Prognoz tipik absans nöbetleri genelde 10-14 yaşında sonlanır. Remisyon oranı %90 civarındadır. Olguların küçük bir bölümünde (%6) absans nöbetleri erişkin çağda da devam eder. Ancak bu yaştaki nöbetler nadir ve daha hafif olup genelde açlık, uykusuzluk veya menstruasyon gibi faktörlerle tetiklenir. Nöbetlerin daha küçük yaşlarda başlaması ve anti-epileptikler ile hemen kontrol altına alınabilmesi iyi prognostik faktörlerdir. Olguların %30-60'ında, sıklıkla absansların başlamasını izleyen 5-10 yıl içinde jeneralize tonik klonik nöbetler gelişebilir. Nadiren bu süre 20'li-30'lu yaşları bulur. Jeneralize nöbet gelişimi için risk faktörleri şunlardır: absans nöbetlerinin 9-10 yaşında başlaması, geç dönemde absans status gelişimi, erkek cinsiyet, etkin tedaviye geç başlaması. Bazı çalışmalarda da klinik düzelme olduktan sonra EEG'deki jeneralize diken yavaş dalga aktivitesinin sürmesi bir risk faktörü olarak belirtilmiştir. Genelde ortaya çıkan bu nöbetler izole ve kolay kontrol altına alınan nöbetlerdir.

#### Kaynaklar

- Loiseau P, Panayiotopoulos P, Hirsch E. Childhood absence epilepsy and related syndromes. in Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Roger J, Bureau M, Dřtavet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. 3 rd ed, John Libbey & Co Ltd; 2002;285-303.
- Panayiotopoulos CP. Absence epilepsies. in epilepsy: a comprehensive textbook. Engel J, Pedley TA, editors. Lippincott-Raven Publishers; 1998. p. 2327-46.

## K - 29 YAVAŞ UYKUDA SÜREKLİ DİKEN DALGA İLE GİDEN EPİLEPSİ SENDROMU

Sema Saltık

Göztepe SSK Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Servisi, İstanbul.

Epileptik hastalarda, zihinsel veya davranışsal değişikliklerin nedenleri uzun yıllardır ilgi alanı oluşturmaktadır. Konuyla ilişkili olarak 1971 yılında Patry ve ark. tarafından "çocuklarda uykuda ortaya çıkan sub-klinik elektriksel status epileptikus" bugünkü anlaşıldığı şekilde tanımlanmıştır. Bu tanımda kesin tanı kriteri EEG'deki devamlı aktivitenin 1 ay ve üzerindeki zaman periyodunda gerçekleştirilen 3 ayrı çekimde yavaş uykunun %85 ve üzerinde görülmesi olarak kabul edilmektedir. 1977'de Tassinari ve ark. ise aynı tablo için "yavaş uyku sırasında elektriksel status epileptikusla ilişkili ensefalopati" ve "yavaş uykuda elektriksel status epileptikus (ESES)" ifadesini

kullanmışlardır. Daha sonra, 1983 yılında bir toplantıda ESES terimi eleştirilerek, "continuous spikes and waves during sleep: CSWS" yeni isim olarak önerilmiştir. Bu isim 1989'da ILAE'nin Uluslararası Epilepsiler ve Epilepsi Sendromları sınıflamasında aşağıdaki tanımla yer almıştır: "CSWS ile şekillenen epilepsi uykuda gelen parsiyel ya da jeneralize çeşitli nöbet tiplerinin birlikteliğinden oluşur, atipik absanslar uyanıklıkta görülür. Tonik nöbetler görülmez. Karakteristik EEG paterni yavaş uykuda görülen yaygın diken-dalgadır ki, bu bulgu, nöbetlerin başlangıcından sonra ortaya çıkar. Süre aylardan yıllara kadar uzanabilir. Nöbetlerin sıklıkla 'benign' gidişine rağmen, nöro-psikolojik bozukluklar nedeniyle prognostik ihtiyatlı değerlendirilmelidir."

Sonraki yayınlarda bu tanım biraz daha geliştirilmiş ve en son tanım olarak aşağıdaki bulgularla karakterize yaşa bağlı ve kendini sınırlayan bozukluk olarak İLAE'ye önerilmiştir.

- Fokal ve jeneralize nöbetlerle giden epilepsi (unilateral veya bilateral klonik nöbetler, tonik-klonik nöbetler, absans, parsiyel motor nöbetler, kompleks parsiyel nöbetler veya epileptik düşmeler)
- Kognitif fonksiyonlarda global ya da selektif regresyon şeklinde nöropsikolojik bozukluk
- Ataksi, dispraksi, distoni veya unilateral defisit formunda motor bozukluk
- EEG' de tipik olarak, en az 1 aydan uzun süre içinde 3 veya daha fazla çekimde devam eden ve yavaş uykunun %85'ine varan diffüz (ya da az çok unilateral veya fokal) diken-dalga paterninin bulunması.

ESES'in insidansı çeşitli çalışmalarda epileptik olguların %0.2 - %0.5' i olarak bildirilmektedir. Son çalışmalar erkeklerde biraz daha sık (%63) olduğunu göstermektedir. ESES'li olgularda ailede epilepsi öyküsü, febril konvülsiyonları da içerecek şekilde %15 oranında bildirilmektedir.

ESES altta yatan etyolojik nedenden bağımsız olarak, fakat bu nedenin etkilediği beyin alanlarının yaşla ilişkili değişimlerine koşut biçimde gelişen bir patolojik süreç olarak görünmektedir. Nitekim, olasılıkla bu özellik nedeniyle, idyopatik olgularda olduğu gibi beynin çeşitli yapısal bozukluklarında da görülebilmekte (semptomatik olgular) ve onlarda da sonlanabilmektedir.

**Klinik özellikleri:** ESES'in başlangıç yaşı 3 ile 14 yaş arasında değişmekte olup ortalama yaş 8 civarındadır. Epilepsisi olan çocuklarda ESES genellikle nöbet başlangıcından 1-2 yıl sonra gelişmekte, süresi de birkaç aydan birkaç yıla kadar uzayabilmektedir.

ESES spektrumu hastalıkları içinde epilepsi nöbetleri hastaların %80'inde gözlenmekte, %25 oranında

ise nöropsikolojik yıkım ilk klinik belirti olarak bildirilmektedir.

**Nöbetler:** EEG'de ESES başlayan bir kısım hastalar önceden idiyopatik, kriptojenik ya da semptomatik parsiyel epilepsi nöbetleri başlamış olan bireylerdir. Nöbet başlangıcı 2 aylıktan 12 yaşına kadar olabilir. ESES geliştiğinde, atipik absans nöbetleri, düşme nöbetleri, bazen absans statusu tabloları gözlenebilmekte, tonik nöbet görülmemektedir. Uyanıklık sırasında negatif miyokloniler, yüzde kasılmalar, miyoklonik absanslar, epileptik spazmlar, jeneralize konvülsif nöbetler gibi diğer epileptik veya paroksizmal davranışlar da seyrek olarak görülmekte olan fenomenler arasında yer almaktadır. ESES'in sona ermesi ile birlikte, epilepsi ciddi olsun veya olmasın iyi prognosis gösterir.

**Kognitif ve davranışsal bozukluklar:** ESES'nin en ciddi özelliği mental ve/veya davranışsal bozulma olup, ESES'nin sona ermesine rağmen kalıcı olabilmektedir. Bu hastalıkta selektif olarak ya da diğer kognitif ve davranışsal kusurlarla birlikte, edinilmiş apraksi, edinilmiş frontal defisit, edinilmiş vizüel agnozi, dikkat dağınıklığı ve hiperaktivite, konuşma bozukluğu, otistik davranış kusurları bildirilmektedir.

**EEG özellikleri:** ESES döneminde ki asıl EEG bulgusu hasta uykuya dalar dalmaz ortaya çıkan ve tüm yavaş uyku evreleri boyunca devam eden yavaş-dalga uykusu sırasında sürekli, diffüz 1.5-2.5 Hz frekansındaki diken-dalga deşarjlarının görülmesidir. Bu boşalmalar özellikle ilk uyku siklusu içinde yoğunudur. Orijinal tanımlanmasında, ESES'de diken-dalga oranının tüm NREM döneminin toplam süresinin %85'ini kapsaması gerekliliği vurgulanmıştır. Ancak tanı için daha düşük oranlarda diken-dalgaları da kabul eden araştırmacılar vardır. NREM'deki bu epileptojenik aktivite artışı tedaviden bağımsız olarak aylar, sıklıkla yıllar içinde azalır. Yaşla ilişkili olarak sonlanabilen idiyopatik epilepsilerde önce EEG'de ESES, daha sonra da fokal epileptojenik boşalmalar sonlanır ve EEG tümüyle normale döner. Kriptojenik ve semptomatik epilepsilerde de ESES aynı dönemlerde sonlanmakla birlikte, fokal epileptojenik boşalmalar yaşam boyu sürebilir.

**Tedavi:** ESES hastalıklarında başta geniş etki spektrumular olmak üzere çeşitli anti-epileptikler uygulamakta ve bazı izole olgularda uygun yanıtlar alınabilmektedir. Fakat, LKS başta olmak üzere, özellikle nöro-psikolojik tutulumun belirgin olduğu durumların ACTH ya da yüksek doz kortikosteroid gereksinimi gösterdiği bildirilmektedir. Difenilhidantoin, karbamazepin ve fenobarbitalin genellikle etkisiz olduğu ya da klinik ve EEG tablosunu kötüleştirebileceği ifade edilen bu tabloda valproaik asit, etosüksimid ve ben-

zodiazepinler geçici ve kısmi iyileşmeye yol açabilmektedirler.

### **K - 30 EPILEPTİK NÖBETLERDE NİTRİK OKSİT VE KAN-BEYİN BARIYERİ İLİŞKİSİ**

Mehmet Kaya

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,  
Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Beyin mikrodamar endotel hücrelerinin oluşturduğu kan-beyin bariyeri (K-BB), özel yapısı sayesinde nöronal mikroçevrenin korunmasından sorumludur. Epileptik nöbetler sırasında K-BB geçirgenliğinin arttığı, ancak bu artışın geçici olduğu bilinmektedir. Epileptik nöbet aktivitesinin nitrik oksit (NO) ile ilişkisi çok sayıda çalışmaya konu olmuş ve epileptik nöbetler sırasında beyin kan akımı artışından NO'nun sorumlu olduğu, ancak nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörleri varlığında bu artışın azaldığı gösterilmiştir. 1980'li yılların başında NO tanımlandıktan sonra, bu molekülün başlıca immünmodulator, nöronal haberleşme ve vazodilatasyondaki fizyolojik rolleri iyice belirlenmiştir. NO, prekürsör L-argininden NOS'un katalizlediği bir reaksiyonla sentezlenir ve bu sentezi sağlayan enzimin dört izoformu bilinmektedir: endotelial NOS (e-NOS), nöronal NOS (n-NOS), induklebilir NOS (i-NOS), müsküler NOS (mu-NOS). Beyin hasarı sırasında yapımı artan NO bir yandan beyin kan akımı artışına yol açarken, diğer yandan serbest radikal olarak iş görebilir. NO yapım ve serbestleme miktarındaki azalmanın bir sonucu olarak K-BB geçirgenliğinin arttığı, değişmediği veya azaldığı ileri sürülmektedir. NOS inhibitörü veya NO prekürsörünün akut uygulanmasının hipoksik veya iskemik beyin hasarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Epileptik nöbetlerde NOS inhibitörü kullanımının nöbet şiddetindeki artışa paralel olarak nöronal hasarı da arttırdığını gösteren çalışmalar gittikçe artmaktadır. Epileptik nöbetler, NO düzeyindeki artışın bir sonucu olarak beyin kan akımını hızlandırırken, K-BB'de geçirgenlik artışına neden olmaktadır. Ancak epileptik nöbetler sırasında NO ve K-BB'yi irdeleyen araştırma sayısı çok kısıtlıdır. Ayrıca, NOS inhibitörü veya NO prekürsörünün epileptik nöbetler sırasında K-BB üzerine olan etkileri çok iyi bilinmemektedir. Uzun süreli NOS inhibitör kullanımının epileptik nöbet şiddetini önemli miktarda etkilemediği ancak, K-BB hasarında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, epileptik nöbet öncesi hem akut hem de kronik NOS inhibitörü veya NO prekürsörü kullanıldığında, K-BB'yi oluşturan beyin mikrodamar endotel hücrelerinin epileptik nöbetlere vereceği yanıtın incelenmesi gelecekte çalışılmaya değer bir alan gibi görülmektedir.

### K - 31 GENETİK EPİLEPSİ MODELLERİNDE GELİŞMELER

Filiz Onat, Rezzan Aker

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji  
Anabilim Dalı, İstanbul.

Epilepsinin mekanizmalarını ortaya koymak ve tedavisine ışık tutmak amacıyla kullanılan deneysel modeller, insandakine benzer şekilde, jeneralize ve parsiyel nöbet modelleri olmak üzere ikiye ayrılırlar ya da akut ve kronik modeller olarak sınıflandırılabilirler. Akut olarak oluşturulan modeller daha çok nöbet modeli, kronik modeller ise epilepsi modeli olarak kabul edilirler. Akut modeller, sistemik veya topikal olarak konvülzan maddelerin uygulanmasıyla ya da elektrik stimülasyonu veya metabolik değişiklikler sonucunda ortaya çıkan geçici epileptiform aktiviteleri içerir. Kronik modeller ise genellikle yapısal lezyonlar veya tekrarlayan elektrik stimülasyonları ile oluşturulurlar ya da spontan genetik epilepsi modellerini içerirler.

GAERS'ler (Strasbourg Genetik Absans Epilepsi Sıçanları), kortikal EEG kayıtlarında spontan, bilateral ve senkron diken-dalga deşarjları gösteren Wistar sıçanlarının "inbred" üretilmesi ile elde edilmiş bir suştur. Bu diken-dalga deşarjları sırasında sıçanlar, aynen insanlarda izlenen absans epilepsisinde olduğu gibi sürdürdükleri aktiviteyi birden keserek hareket-siz kalmakta ve deşarjlar bitince aktivitelerini kaldıkları yerden devam ettirmektedirler. Nöbetler çoğunlukla hayvanlar sakinken ortaya çıkmakta, güçlü bir uyaran olduğunda, hareket ve dikkat gerektiren davranış deneyleri sırasında ya da hayvan ajite olduğunda izlenmemektedir. Uyku ile beraber diken-dalga deşarjları azalmakta ve kaybolmaktadır. İnsanda absans nöbetlerine karşı etkili olan ilaçlar (valproat, etosüksimid, trimetadion, benzodiyazepinler), doza bağımlı olarak diken-dalga deşarjlarının oluşumunu bastırırken, konvülsif ve fokal nöbetlerde etkili olan

ilaçlar (fenitoin, karbamazepin), bu modelde de etki göstermemekte ve hatta diken-dalga deşarjlarını artırmaktadır; pentilentetrazol, gamahidroksibütirat, THIP ve penisilin gibi absans benzeri nöbet oluşturan epileptojenik ilaçlar deşarjları artırmaktadır.

Talamus, normal talamo-kortiko-talamik ritmik aktivitenin düzenlenmesinde ve nöronal osilasyonların sağlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu yapı serebral korteksin uyarılabilirliğinden ve uyanıklığın kontrolünden sorumludur. Bu ritim değişikliği talamusun retiküler çekirdeği (RtN) tarafından sağlanmaktadır. Bu durum, RtN'nin özel konumu ile talamus ve korteksle olan bağlantılarının yapısından kaynaklanmaktadır. Absans epilepsisi patogeneğinde diken-dalga deşarjların primer somatosensoryel korteksin peri-oral bölgesinden (S1po) kaynak aldığı gösterilmiştir. Bu ritmik osilatuvar aktivitenin sürdürülmesinde ise, talamo-kortiko-talamik yolakta, talamus ve özellikle de RtN'de gama-amino-bütirik asit (GABA) aracılı inhibitör nöronal iletinin rol oynadığı düşünülmektedir.

GABAA reseptör antagonisti olan bikukulinin RtN'nin orta bölgesine uygulanması diken-dalga deşarj süresinde anlamlı bir artışa neden olurken, ön bölümünde tam tersine kümülatif diken-dalga deşarj süresinde azalmaya neden olmaktadır. Bikukulin uygulanması ile ortaya çıkan sonuçlar RtN'nin en önemli efferent projeksiyonu olan talamusun "relay" nöronlarının deinaktivasyonuna yol açtığını düşündürmektedir. Ön ve arka bölgelerden kaynaklanan yanıtların farklı olması, RtN'nin ön bölgelerinin limbik ve motor korteksle, orta bölgelerinin ise somatosensoryel korteksle olan ilişkisi ile açıklanabilir. Tüm bulgular GAERS'de diken-dalga deşarj oluşumunda RtN'nin önemini desteklemekte ve GABAA reseptörlerinin inhibisyonu ile ortaya çıkan yanıtlarda RtN'nin ön ve orta bölgelerinin farklı yönde katkısının olduğunu göstermektedir.