

Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi 2015

Epilepsi Çalışma Grubu Moderatörleri:

Prof. Dr. S. Naz Yeni

Prof. Dr. Candan Gürses



TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ 2015

Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi 2015

Hazırlayanlar

Abidin Erdal

Aylin Bican Demir

Betül Baykan

Çetin Kürşat Akpınar

Demet Kınay

Ebru Aykutlu

Ebru Erbayat

Gülnihal Kutlu

Günay Gül

Handan Mısırlı

İbrahim Bora

İrem Yıldırım

Irsel Tezer

Kadriye Ağan

Nerses Bebek

Neşe Dericioğlu

Naz Yeni

Nilgün Araç

Özem Çokar

Semai Bek

Semih Ayta

Serap Saygı

Sibel Velioglu

Yasemin Biçer Gömceli

Not: Alfabetik sıraya göre yazılmıştır.

Danışmanlar (2007 tedavi rehberi)

Canan Aykut Bingöl

Berrin Aktekin

Kadriye Ağan

Fehim Aslan

Kezban Aslan

Barış Baklan

Nerses Bebek

Erhan Bilir

Hacer Bozdemir

Candan Gürses

Nalan Kayrak

Çiğdem Özkara

İÇİNDEKİLER

- 1- Antiepileptik ilaçların kısaltmaları
- 2- Tedavide kanıta dayalı etkinlik sınıflaması tablosu (ILAE)
- 3- Akut semptomatik nöbetlere yaklaşım
- 4- Tek nöbete yaklaşım
- 5- Yeni başlangıçlı epilepside yaklaşım
- 6- Özel durumlarda epilepsi tedavisi
 - Epilepsi ve komorbidite
 - Kadın ve epilepsi
 - Yaşlıda epilepsi
- 7- Tedaviyi sonlandırma
- 8- Dirençli epilepside tedavi yaklaşımı
- 9- Status epileptikus
- 10- Epilepsi cerrahisi endikasyonları ve algoritmik yaklaşım
- 11- Epilepside nörostimulasyonv

Antiepileptik İlaçlar (AEİ) ve Kısaltmaları

Türkiye’de ruhsatlanmamış ilaçlar italik yazılmıştır.

Asetazolamid (ACZ)
Benzodiyazepin (BZD)
Diyazepam (DZP)
Eslikarbazepin (ESL)
Etosüksimid (ESM)
Ezogabin (EZG)
Felbamat (FBM)
Fenitoin (PHT)
Fenobarbital (PB)
Fosfenitoin (fPHT)
Gabapentin (GBP)
Karbamazepin (CBZ)
Klobazam (CLB)
Klonazepam (CLZ)
Lakozamid (LCM)
Lamotrijin (LTG)
Levetirasetam (LEV)

Lorazepam (LRZ)
Midazolam (MDZ)
Okskarbazepin (OXC)
Perampanel (PER)
Piracetam (PIR)
Pirimidon (PRM)
Pregabalin (PGB)
Retigabin (RTG)
Rufinamid (RUF)
Stiripentol (STP)
Tiagabin (TGB)
Topiramet (TPM)
Vigabatrin (VGB)
Valproik asit (VPA)
Sodyum Valproat (Na-VPA)
Zonizamid (ZNS)
Barbeksaklon (BXL)

Tedavide Kanıta Dayalı Etkinlik Sınıflaması

Tablo: Tedavide kanıta dayalı etkinlik sınıflaması

(Glaser T. et al. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. Epilepsia 2006; 47(7); 1094-1120)

| Kanıt /Öneri | Gerektirdiği çalışma düzeyi | Çalışma düzeyinin tanımı |
|--|---|---|
| Kademe A Etkili, yararlı Düşünülmeli | ≥ 1 sınıf I çalışma veya Class I kriterlerini karşılayan meta analiz YA DA ≥ 2 sınıf II çalışma | Sınıf I: Aşağıdaki kriterleri karşılayan, uygun popülasyonda yapılmış randomize kontrollü çalışma veya randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi Primer sonlanım noktaları: yararlılık, etkinlik Tedavi süresi: ≥ 48 hf, ≥ 24 hf nöbetsizlik ("efficacy") ya da ≥ 48 hf etkinlik ("effectiveness")* Çalışma dizaynı: Çift kör Bir ilacın üstünlüğünün gösterilmesi veya üstün değilse çalışmanın örneklem sayısının etkisinin %20 'den daha kötü olmadığını gösterecek şekilde olması Çalışmadan çıkarılma: Önceden belirlenmiş acil nöbet tedavi sayısının aşılması Uygun istatistiksel analiz |

| Tablo: (Devamı) Tedavide kanıta dayalı etkinlik sınıflaması | | |
|--|---|---|
| <p>Kademe B Olası (probable) etkili</p> <p>Önerilmesi düşünülmeli</p> | <p>1 sınıf II çalışma ya da Class II kriterlerini karşılayan meta-analiz</p> | <p>Sınıf II: Yukarıdaki kriterlerden d'i karşılamayan veya etkinliğin %21-30 daha kötü olduğu veya</p> <p>Tedavi süresi: ≥ 24 hf veya ≤ 48 hf olduğu</p> <p>Randomize kontrollü çalışma veya meta-analizi</p> |
| <p>Kademe C Mümkün (possible) etkili</p> <p>Önerilmesi düşünülebilir</p> | <p>≥ 2 Sınıf III çift kör veya açık etiketli çalışma</p> | <p>Sınıf III: Class I ve II'nin kriterlerini karşılamayan randomize kontrollü çalışma veya meta-analizi (açık etiketli ya da etkinliğin %30'dan daha kötü olduğu karşılaştırma çalışması ya da dışlama kriterine uyan çalışma)</p> |
| <p>Kademe D Potansiyel etkili</p> <p>İlacın etkinliğini destekleyen zayıf data</p> | <p>1 Sınıf III çift kör veya açık etiketli çalışma</p> | |
| <p>Kademe E İlacın etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışma yoktur</p> <p>İlacın etkinliğini önerecek uygun data yoktur</p> | <p>≥ 1 Sınıf IV YA DA uzman komite raporu YA DA uzman klinisyen görüşü YA DA önerinin dayandırıldığı klinik kanıtın olmaması</p> | <p>Sınıf IV: Nonrandomize, kontrollü veya kontrollü olmayan çalışmalar, olgu serileri ve uzman görüşlerinden gelen bilgiler</p> |
| <p>Kademe F İlaç etkisiz veya nöbet agrevasyonu için riskli</p> <p>Kullanılmamalıdır</p> | <p>İlacın etkin olduğunu gösteren Sınıf I-IV çalışma olmaması</p> <p>YA DA</p> <p>İlacın kullanımı ile nöbet agravasyonunu gösteren Sınıf I-IV çalışma olması</p> | |

*Tabloda yer alan bazı tanımların açıklaması:

“Efficacy”(yararlılık) ilacın nöbetsizlik sağlayabilme becerisidir.

“Tolerability”(tolere edilebilirlik) ilaca bağlı yan etkilerin sıklığı, şiddeti, ve etkisini içerir.

“Effectiveness”(verimlilik) ise hem yararlılık hem de tolere edilebilirliği kapsar ve tedavide kalma süresi ile gösterilir.

Akut Semptomatik Nöbetler

Aylin Bican Demir, İbrahim Bora

Akut semptomatik nöbet tanımı:

ILAE tarafından akut semptomatik nöbet; metabolik, toksik, yapısal, enfeksiyöz ve de inflamatuvar sebeplerle gerçekleşmiş akut santral sinir sistemi (SSS) hasarı ile yakından ilişkili, geçici nöbet olarak tanımlanmaktadır (tetiklenmiş nöbet, durum ile ilişkili nöbet, duyarlı nöbet). Akut semptomatik nöbet, hastalığın başlangıcında yani erken dönemde görülebilen, tekrarlamayan, antiepileptik tedavi gerektirmeyen ya da geçici olarak kısa süreli tedavi uygulanan atakları içermektedir. Nöbetler, kompleks parsiyel, tonik-klonik ve hatta status epileptikus ile seyrebilir. Akut semptomatik nöbet, bazı hallerde, sonradan uyartılmamış nöbetlerin görülme riskini de arttırmaktadır.

Akut semptomatik nöbet olarak düşünülebilmesi için hasar-nöbet arasındaki olması gereken süre;

Akut semptomatik nöbet-süre ilişkisine bakıldığında pratikte verilen süreler tamamen subjektiftir. Genel olarak akut hasar sonrası 1 hafta-10 günlük süreyi kapsamaktadır.

- 1) İnme, kafa travması ve anoksik ensefalopatide 1-2 hafta,
- 2) Klinik, laboratuvar ve nörogörüntülemelerle desteklenen santral sinir sistemi enfeksiyonu ya da inflamatuvar hastalığın aktif fazı süresince,
- 3) Ağır metabolik bozuklukların 24 saati içinde,
- 4) Alkol yoksunluk sendromunda, son alkol alımını takiben 7-48 saatlik sürede görülen nöbetlerdir.

Akut semptomatik nöbet sonrası 10 yıllık takiplerde ilk tetiklenmemiş nöbet riski yapısal etyolojilerde %17; ensefalopatilerde %17; status epileptikustan sonra %41'dir. Status epileptikus nedeni yapısal lezyon ise bu oran %45 ve ensefalopati ise % 57'ye kadar artmaktadır.

Akut semptomatik nöbetlerde etyoloji:

Akut semptomatik nöbetlerin ana sebepleri: akut strok (%16), travmatik beyin hasarı (%15), SSS enfeksiyonu (%15), ilaç tedavisi, alkol ve madde kullanımı (%14), elektrolit ve metabolik bozukluklar (%9), ensefalopati (%5) ve eklampsi (%2)'dir.

Tedavi

Tedavi yönetiminin önceliği, altta yatan patolojinin tedavisidir. Antiepileptik ilaçların geçici kullanımı, altta yatan etyoloji hala aktif iken atakları bastırmaya yardımcı olur; ayrıca bunun epilepsi gelişimi riskini azalttığı yönünde az da olsa kanıtlar da mevcuttur. Kafa travmasını takip eden ilk hafta, profilaktik antiepileptik ilaç kullanımı erken posttravmatik nöbet riskini azaltmaktadır ancak epilepsi gelişim riskini ya da travmatik beyin hasarının herhangi bir olası sonucunu değiştirmemektedir. Bu bağlamda profilaktik antiepileptik ilaç kullanımı tartışmaya açıktır. Bununla birlikte birçok uzman, nöbet ilişkili KİBAS alevlenmelerini önlemek için şiddetli kafa travması ya da subaraknoid kanamayı takiben 1 hafta süreyle ilaç kullanımını önermektedir. Akut çerçevede, geri döndürülebilir bir problemin parçası olarak kendi kendini sınırlayan basit bir nöbet, genellikle tedavi gerektirmez. Tekrarlayan nöbetler ya da status epileptikus (ki bu non-konvulsif de olabilir) ise tedavi gerektirir.

Akut semptomatik nöbeti takiben antiepileptik ilaç seçimi ve devam etme konusundaki kararlar kolay anlaşılır değildir ve net bir rehber bulunmamaktadır. Genelde, uzun süreli antiepileptik ilaç tedavisi kranyal MR'da yapısal anomali saptandığı olgular için düşünülebilmektedir. Epilepsi oranları, şiddetli kafa travmalarını ve akut semptomatik ataklı viral ensefalitleri takiben yüksek düzeydedir. Bu veriler, antiepileptik ilaç kesilirken daha dikkatli olunması gerekliliğini doğrulamaktadır.

Antiepileptik ilaç başlanması, devam ettirilmesi ve/veya ilacın bırakılması sırasında verilen kararlar siyah ve beyaz kararlar değildir ve her durumun kendine ait spesifik detayları mevcuttur (nöbetlerin sayı ve süresi, patolojinin yeri gibi). Tüm durumlarda; potansiyel yan etkiler, mesleki durumlar ve tabii ki araba kullanma durumu dahi hesaba katılarak, tedavi ve tedavi süresi bireyselleştirilmelidir. Akut durumdaki anti epileptik ilaç seçimi; etkinlik, nöbet kontrolünü ne sürede sağladığı, yan etkiler ve komorbiditelere göre belirlenir.

Nörolojik durumlar

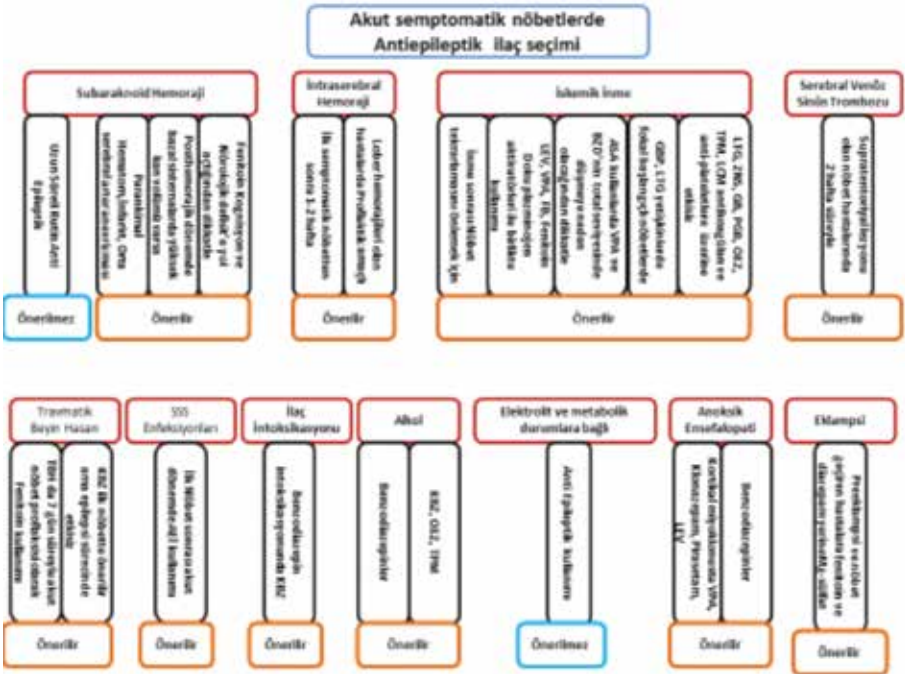
Subaraknoid hemoraji: Rutin olarak uzun süreli antiepileptik kullanımı önerilmemektedir. Ancak parankimal hematoma, infarkt, orta serebral arter anevrizması ve başlangıçta nöbet varsa, posthemorajik dönemde bazal sisternalarda yüksek kan völümünü buluyorsa kişiye özgü olarak antiepileptik önerilmektedir. Eğer Fenitoinin profilaktik kullanımı düşünülecekse kognisyon ve nörolojik sıkıntılara yol açabileceği unutulmamalıdır.

Intraserebral hemoraji: Antiepileptik ilaçların ilk semptomatik nöbetten sonra 1-2 hafta süresince kullanılması önerilmektedir. Lober hemorajileri olan hastalarda erken nöbet riskine karşı profilaktik antiepileptik ilaçlar önerilmektedir.

İskemik inme: Avrupa inme komitesi inme sonrası nöbet tekrarlamasını önlemek için antiepileptik ilaç kullanımını önermektedir. LEV, VPA, PHT, PB rekominan doku plazminojen aktivatörleri ile birlikte kullanılabilceği belirtilmektedir. Asetil salisilik asit kullanan hastaların plazma proteinlerine bağlanmaları nedeniyle VPA ve benzodiazepinlerin total seviyesinde düşmeye neden olacağından doz ayarlaması gerekmektedir. Lamotrijin, ZNS, GBP, PGB, OXC, TPM, LCM'nin antikoagülan ve antiplateletler üzerine olumlu/olumsuz etkisi gösterilememiştir. İskemik inme sonrası yetişkinlerde fokal başlangıçlı nöbetlerde öncelikli olarak GBP ve LTG önerilmektedir. Gabapentin kullanımının uzun sürede nöbetsizlik etkisi gösterilmiştir.

Serebral venöz sinüs trombozu: Kanıtsız olarak supratentoriyal lezyonu olan nöbet hastalarında 2 hafta süreyle kullanımı önerilmektedir.

Şekil 1. Akut semptomatik epilepsiye yaklaşım



Travmatik beyin hasarı (TBH): TBH'da 7 gün süreyle akut nöbet profilaksisi olarak fenitoin kullanımı öncelikli olarak önerilmektedir. Karbamazepin ilk nöbette etkili ama epilepsi sürecine etkili olmadığı belirtilmiştir. Valproik asid ve fenitoinin karşılaştırdığı bir çalışmada, VPA'nın erken nöbetlere etkisi fenitoine göre daha fazla bulunmuş, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır; VPA'nın geç nöbetlere etkili olmadığı gösterilmiştir. Konvansiyonel antiepileptikler olan, PHT, PB, CBZ, VPA ve magnezyumun TBH sonrası epilepsi gelişimini önlemede etkisiz olarak belirtilmiştir.

Santral sinir sistemi enfeksiyonlar: İlk nöbet sonrası akut dönemde antiepileptik kullanımı önerilmektedir.

İlaç entoksikasyonunda: Benzodiazepin entoksikasyonu sonrası gelişen akut semptomatik nöbette BZD kullanılabilir.

Alkol: Alkol kullanımına bağlı nöbeti olan hastalara öncelikle benzodiazepinler önerilmektedir. Karbamazepin, OXC, TPM'da benzodiazepinler kadar etkili olabileceği belirtilmiştir.

Elektrolit dengesizliği ve metabolik durumlara bağlı akut semptomatik nöbetler: Kılavuzlara göre antiepileptik kullanımının gerekli olmadığı belirtilmiştir.

Anoksik ensefalopati: Kortikal miyoklonusta VPA, CLZ, LEV ve PIR etkili ilaçlardır. Uzamış serebral hipoksiye bağlı jeneralize periyodik paternler görülebilir ve bunlara karşı benzodiazepinler etkilidir.

Eklampsi: Preeklampsi ve nöbet geçiren hastaların yarısında Mg-sülfat tedavisinin, PHT ve DZP'den daha etkili ve güvenli olduğu görülmüştür.

Okuma Önerileri

- 1- Allan K. et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults. *Neurology*. 2015;84:1705–1713
- 2- Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1877–1890.
- 3- Alvarez-Sabin J, Montaner J, Padro L, et al. Gabapentin in late-onset poststroke seizures. *Neurology*. 2002;59:1991–1993.
- 4- Bederson JB, Connolly ES, Batjer HH, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 2009;40:994–1025.
- 5- Beghi E. et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010; 51(4):671-675.
- 6- Beghi E. Overview of studies to prevent posttraumatic epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44(suppl 10):21–26.
- 7- Beleza P. Acute symptomatic seizures: a clinically oriented review. *Neurologist*. 2012;18(3):109-119.

- 8- Brathen G, Ben-Menachem E, Brodtkorb E, et al. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2005;12:575–581.
- 9- Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*. 2007;38:2001–2023.
- 10- Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol*. 2004;3:598–607.
- 11- Chang BS, Lowenstein DH. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003;60:10–16.
- 12- Denis C, Fatseas M, Lavie E, et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD005194.
- 13- De Reuck J, De Groote L, Van Maele G. Single seizure and epilepsy in patients with a cerebral territorial infarct. *J Neurol Sci*. 2008;271:127–130
- 14- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25: 457–507.
- 15- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47:1094–1120.
- 16- Hughes JR. Alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Behav*. 2009;15:92–97.
- 17- Kaplan PW. EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2007;48(suppl 8):39–41.
20-Bauer G, Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia*. 2010;51:177–190.
- 18- Kunze K. Metabolic encephalopathies. *J Neurol*. 2002;249: 1150–1159.
- 19- McLauchlan DJ, Powell R. Acute symptomatic seizures. *Pract Neurol*. 2012;12(3):154-165.
- 20- Temkin NR. Preventing and treating posttraumatic seizures: the human experience. *Epilepsia*. 2009;50 (2):10–13.
- 21- Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology*. 1996;47:83–89.

İlk Nöbete Yaklaşım

Dr. Çetin Kürşad Akpınar, Dilek Ataklı , Sibel Velioglu

Toplumun yaklaşık %10'u yaşamının bir döneminde nöbet geçirmiştir. Yapılan çalışmalarda tetiklenmeyen nöbet insidansı 100000'de 50-70 arasında değişirken, epilepsi insidansı 100000'de 33-48 arasındadır. Epileptik-nonepileptik nöbet tanısı ile gelen bir olguya gerekli acil müdahale yapıldıktan (ilk yaklaşım sonrası) sonra nöroloji hekimine yönlendirilmelidir. Nöbet ön tanısı ile gelen kişinin hem kendisinden hem de atağı gören kişi veya kişilerden atak hakkında bilgi alındıktan sonra genel ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Epilepsi bir klinik tanıdır ve nöbeti gören kişinin vereceği bilgiler çok önemlidir. Özellikle tanı şüphesi olan durumlarda hasta ve yakınlarına cep telefonu ile olayın kaydedilmesi önerilebilir. Olgunun bilgileri toplanarak ve gerekli tetkikleri yapılarak tanıya ulaşılmaya çalışılır. Böylece nöroloji uzmanı tarafından değerlendirilen olguya, erken ve doğru tanı konulup, gerek görülürse uygun tedavi başlanmış olur. Epileptik veya non-epileptik nöbet geçiren hastaya hızlı ve doğru bir şekilde yaklaşım için hazır protokollere ihtiyaç vardır (ALGORITMA 1a-1b, 2, 3). Bir nöbetin nasıl tanınacağı konusunda temel bilgiler, ilk yardım ve sonraki atakları bildirmenin önemi kişi ve ailesine uygun bir şekilde anlatılmalıdır. Non-epileptik (psikiyatrik) bir ataktan şüphelenildiğinde ise olgu psikiyatri hekimine yönlendirilmelidir. Nöroloji hekimlerinin ilk epileptik nöbete farklı yaklaşımları, ortak bir algoritma ihtiyacı doğurmaktadır.

Tanımlar:

Epileptik nöbet; beyindeki anormal aşırı veya senkron nöral aktivite sonucu gelişen geçici işaretler ve/veya semptomlardır.

Epilepsi; beynin sürekli epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlığı ile karakterize bir bozukluktur ve bu durum nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal sonuçlara neden olur.

Tetiklenmiş (provoke, uyarılmış, uyarılmış) nöbet; reaktif nöbet veya durum ilişkili nöbet olarak da adlandırılabilir ama akut semptomatik nöbet terimi kullanılması daha uygundur. Akut semptomatik nöbet; metabolik, toksik, yapısal, infeksiyöz veya inflamasyon nedeniyle santral sinir sisteminde meydana gelen ve bu nedenlerle

aralarında zamansal ilişki (ilk yedi günde) bulunan akut, geçici, düzeltilebilir olaylardır. Nöbet gelişim zamanı altta yatan nedene bağlı olarak değişir. Beynin süregiden bir epilepsiye yatkınlığına neden olan sinir sistemi olayları, mesela beyin tümörleri, provoke tanımına uymamaktadır.

| Tablo 1: EPİLEPTİK NÖBET VE PSİKOJEN NÖBET ARASINDAKİ FARKLAR | | |
|--|-----------------------|------------------------|
| | PSİKOJEN NÖBET | EPİLEPTİK NÖBET |
| Telkinle ortaya çıkış | Sık | Nadir |
| Ortaya çıkış | Basamaklı | Genelde ani |
| Süre | Uzun | 1-3 dakika |
| Solunum ve renk | Değişiklik yok | Apneik ve siyanotik |
| Pelvik rotasyon, sırt çevirme, garip hareketler | Sık | Nadir |
| Bilinç | Açık | Genelde kapalı |
| Etrafına zarar verme | Sık | Nadir |
| Gözler kapalı | Sık | Nadir |
| Göz açmaya direnç | Sık | Nadir |
| Ev ve iş yerinde olma | Sık | Fark etmez |
| Dil kenarını ısırma | Nadir | Sık |
| Yaralanma | Nadir | Sık |
| İdrar kaçırma | Nadir | Sık |
| Nabız artışı | Yok | Sık |
| Prolaktin artışı | Yok | Var |
| Postiktal konfüzyon | Nadir - yok | Sık |

Tetiklenmemiş (provoke olmamış, uyarılmamış, uyartılmamış) nöbet; potansiyel bir klinik durumun yokluğunda veya klinik durumla zamansal ilişkisinin olmadığında bu terim kullanılabilir. Tetiklenmemiş nöbet, herhangi bir uyarandan olmadığında kullanılabilen bir terimdir ama hiç bir zaman tetikleyen faktörün olmadığını kesin olarak bilemeyiz. Tetiklenmemiş nöbetler 2 grupta incelenir a) etyolojisi bilinmeyen b) beyinde yapısal lezyonu, progresif santral sinir sistemi hastalığı veya epilepsiye neden metabolik bir bozukluğu olanlar.

Refleks nöbet; spesifik uyarana karşı daima ortaya çıkan nöbetlerdir. Örneğin ışık uyarını gibi provoke nöbetler varlığında.

Refleks epilepsi sendromu; duysal uyarılarla ortaya çıkan tüm epileptik nöbetlerdir.

Tablo 2: EPİLEPTİK NÖBET İLE REFLEKS SENKOP ARASINDAKİ FARKLAR

| | Refleks Senkop | Epileptik Nöbet |
|----------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| Tetikleyici | Sık | Nadir |
| | (ayağa kalkma, kan görme, iğneler) | |
| Prodrom | Devamlı | Sık |
| | | (aura) |
| Ortaya çıkış | Dakikalar içinde | Genelde ani |
| Süre | 1-30 saniye | 1-3 dakika |
| Konvülsif kasılma | Sık | Sık |
| | (kısa süreli) | (daha uzun süreli) |
| İnkontinans | Nadir | Sık |
| Dil kenarını ısırma | Çok nadir | Sık |
| Renk | Soluk | Basit parsiyel nöbette soluk |
| | | Tonik-klonik nöbette mor |
| Postiktal konfüzyon | Nadir | Sık |
| Düzelme | Hızlı | Yavaş |

Tanı:

İlk adım doğru tanı koyabilmektir. Bu nedenle epilepsi tanısı bir nöroloji uzmanı tarafından değerlendirilerek konulmalıdır. Hasta ve atağı gören kişilerden bilgi alındıktan sonra, öykü ek sorular (atağın öncesi, başlangıcı, atak seyri, atak sonrası) sorularak derinleştirilmelidir. Özgeçmiş (mevcut veya geçirdiği hastalıklar) ve soygeçmiş (aile öyküsü) sorgulaması yapılmalıdır. Atak anında video kaydı yapabilecek ailelerden bu konuda destek istenmeli, bu imkan yoksa atak anının dikkatli bir şekilde gözlenmesi önerilmelidir. Kesin epilepsi tanısı konulamayan olgularda, ek incelemeler (laboratuvar sonuçları, elektroensefalografi ve nörogörüntüleme bulguları) yapıp, gerek görülürse olgu epilepsi kliniği olan bir merkeze yönlendirilmelidir.

Nöbeti tetikleyen nedenler (aşırı alkol tüketimi, alkol yoksunluğu, trisiklik antidepresan kullanımı, hipo-hiperglisemi, elektrolit bozukluğu, ateş, kafa travması, menenjit, ensefalit) sorgulanmalıdır. Nöbetin hemen başlangıcındaki hissedilen aura, epigastrik yükselme, bağırsak peristaltizminde artma, otonomik belirtiler, tinnitus, korku hissi vb. varlığı araştırılmalı ve miyokloni ya da absans benzeri nöbetler sorgulanmalıdır.

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, tek bir tetiklenmemiş nöbet sonrası, ikinci nöbet gelişme ihtimali %40-52 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Son kılavuzda ilk nöbet sonrası nöbet tekrar riski %60 ve daha fazla ise epilepsi tanısı konabileceği belirtilmektedir.

Epilepsi tanısı sürücü lisans belgesi ve iş kaybına neden olabileceği için, olgu dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra tanı konulması uygundur.

Epilepsi tanısı aşağıda belirtilen maddeler varlığında söylenebilir.

1. En az iki tetiklenmemiş (veya refleks) nöbetin 24 saat ara ile meydana gelmesi
2. Tetiklenmemiş bir nöbet (veya refleks nöbet) ve önümüzdeki 10 yıl içinde tekrarlayan nöbet görülmesi olasılığının %60'dan fazla olması
3. Epilepsi sendromu tanısı
4. Risk ve etyolojik neden tam olarak bilinemiyorsa ikinci nöbet sonrası epilepsi tanısı konulmalıdır.

Geçici bir faktör tarafından nöbeti tetiklenen bir kişide beyin görüntülemesi de normale epilepsi tanısı konulamaz. Refleks epilepsilerde, örneğin, fotosensitif epilepside, ışıkla provokasyon söz konusudur, buna rağmen epilepsi tanısı alabilir. Çünkü, refleks uyarılar, o kişide her tekrarladığında nöbet gelişmesine neden olabiliyorsa, beynin süregiden bir duyarlılığını yansıttığı düşünülmektedir. Ateş veya alkol çekilmesi sonucu gözlenen nöbet ve akut semptomatik nöbet, tetiklenmiş bir nöbettir ve epilepsi tanısı konulmamalıdır.

Ayrıca epilepsi tanısı olan bir hastanın 10 yıldır nöbetinin olmaması ve bunun son 5 yılını da antiepileptik kullanmadan geçirmesi durumunda ve de yaş ile ilişkili epilepsi sendromu değilse, artık epilepsi olarak kabul edilmez.

Ayarıcı tanı:

Ayarıcı tanıda, psikolojik nonepileptik olaylar, kardiyak ve nörolojik senkop, geçici iskemik atak, uyku bozuklukları, panik atak, komplike migren ve nadir hareket bozuklukları düşünülmelidir (Tablo 1,2).

Hastanın öyküsü:

Epileptik atağın öncesi, başlangıcı, atak seyri ve sonrası ayrıntılı bir şekilde değerlendirilirse nöbet tanımlaması daha doğru yapılabilir.

1) Atak öncesi: Ağır stress, emosyonel travma, uykusuzluk, egzersiz, akut-kronik hastalık durumu, ilaç kullanımı ve uyarıcı faktörler (ses, gürültü, fotik stimülasyon, toksik maddeler),

2) Atak başlangıcı: Ani, yavaş, basamaklı, epileptik çığlık

3) Atak seyri: Sürenin kısa veya uzun oluşu, bilinç durumu, baş, gözler (açık, kapalı), ağız, yüz, kol ve bacakların durumu, terleme, solukluk, siyanoz, idrar ve gaita inkontinansı, otomatizma, eşlik eden semptomlar (ateş, enfeksiyon, travma, dehidratasyon, hipertansiyon)

4) Atak sonrası: Konfüzyon, anormal konuşma ve davranışlar, kusma, baş ve kas ağrısı, yaralanma (dil ısırma, yaralanmalar), güçsüzlük nöbeti gören kişiler anlatmasa da sorgulanmalıdır.

Bilinç kaybı olan nöbetler sonrası görülen siyanoz, dil ısırma ve oryantasyon bozukluğu epileptik nöbeti gösteren önemli bulgulardandır. Bu bulguların gözlenmesi kolay ve daha az dikkat gerektirdiğinden mutlaka sorgulanmalıdır.

Nöbete neden olabilecek ilaç grupları:

Antikolinesterazlar,antidepresanlar,antihistaminikler,antipsikotikler,beta adrenerjik blokerler, kemoterapötikler, hipoglisemik ajanlar, hiposmolar parenteral solüsyonlar, isoniazid, lokal anestezipler, metilksantin, narkotik analjezikler, penisilin,sefalosporinler fensiklidin, semptomimetiklerdir.

Nöbet riskini artıran faktörler:

EEG'deki epileptiform anomali (keskin dalga veya diken) ve beyinde hasara neden olan bir patolojide (inme ve travma gibi) nöbet riski çok artmaktadır. Nörolojik muayenenin anormal olması da riski artırmakta, epilepsinin uzak semptomatik olarak sınıflanması ve EEG'de epileptiform aktivite varlığının bir arada oluşu riski iyice belirginleştirmektedir.

Yaşın etkisi ile ilgili çeşitli farklı sonuçlar elde edilmiştir; 16 yaş altında riskin artığını bulan çalışmalar olsa da bugün için yaşa özgü bir risk tanımlanamamaktadır.

Nöbet tipinin riski belirleyici etkisi bilinmemektedir. Ancak, hastaların sıklıkla jeneralize tonik klonik ya da motor belirtilerin ön planda olduğu nöbetleri izleyerek teşhis edildiği gerçeğini de unutmamak gerekir.

İlk nöbetin uzun sürmesi, 24 saat içerisinde birden fazla nöbet geçirme ve status epileptikus varlığında riskin artıp artmadığına dair yeterli bir veri yoktur. Az sayıda çalışmada riskin arttığı bildirilse de, bu bulgu istikrarlı değildir. Ancak, ilk nöbetin uzamış ya da status epileptikus olduğu hastalarda tekrarlayan nöbetin benzer şekilde komplike olma olasılığı daha önemli bir sorudur ve olgu bazında bu risk tartışılmalıdır.

Uykuda nöbetin riski artırdığı bildirilmektedir. Ancak bu veri de dikkatli okunmalıdır, uykuda olan ilk nöbetler gözden kaçırılabilir.

Ailde epilepsinin varlığı tekrarlama riskine etkisiz görünmektedir.

Önceden febril nöbet geçirilmiş olması uzak semptomatik etyolojili ilk nöbet hastalarında riski artırıcı olabilir ancak, kriptojenik olgularda sonucun bu kadar net olmadığı bildirilmektedir.

Sonuç olarak, ilk nöbet sonrası tekrar riskini hastanın yaşı, cinsiyeti, ailede nöbet öyküsü, nöbet tipi artırmamaktadır.

İkinci nöbeti geçirmiş olmak tekrarlama olasılığını belirgin bir şekilde artırmaktadır.

Çalışmalarda bulunan değişik oranlar nedeniyle tek nöbet sonrası, nöbet riskinin hangi hastalarda yüksek olduğu tam olarak bilinmemektedir. Yaygın olan görüş nöbetler arasındaki süre uzun ise nöbet tekrarlama riski düşüktür.

Nöbeti tetikleyen nedenler

Bu grup tetikleyiciler (trigger) var olan epilepsi yatkınlığında ve hastalığında nöbeti kolaylaştıran etkenlerdir. Menstruasyon gibi hormonal değişiklikler, stres, ateş veya sistemik enfeksiyon, uyku deprivasyonu, aşırı alkol, sedatif veya alkol kesilmesi, antiepileptik ilaç azaltılması veya yetersiz antiepileptik tedavisi, elektrolit dengesizliği (düşük kan şekeri, sodyum, kalsiyum, magnezyum sapmaları) ve banyo (sıcak su), şekil, ışık uyararı gibi refleks durumlar.

İncelemeler:

Hasta ve yakınlarına, yapılacak tetkiklerin yapılma nedeni ve çıkan sonuçlar hakkında, kişilerin anlayabileceği şekilde bilgi verilmelidir.

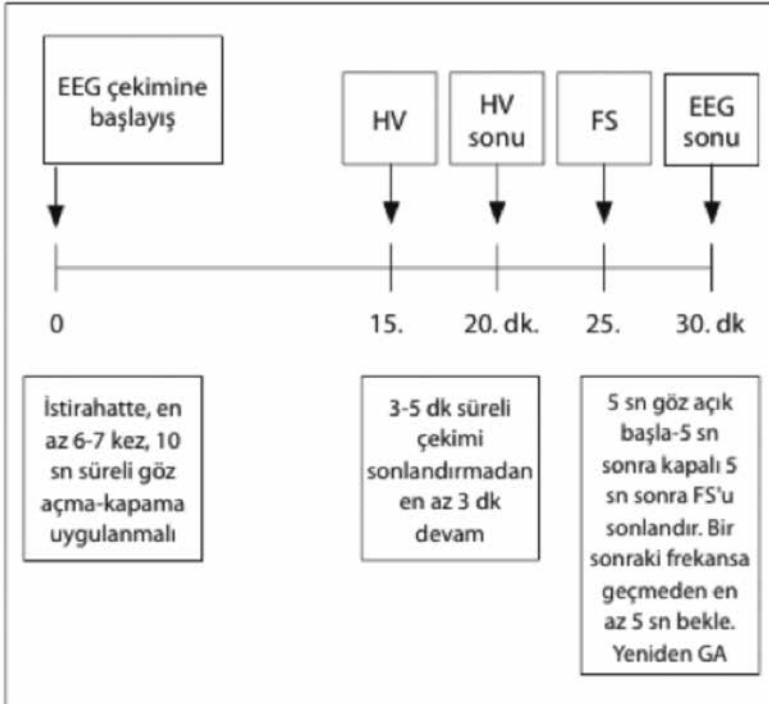
Laboratuvar:

Her hastaya tam kan sayımı, glukoz, serum elektrolitleri (kalsiyum, potasyum, magnezyum), böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin kinaz bakılmalıdır.

Gerektiği zaman özel durumlarda prolaktin (epileptik, non-epileptik ayırımında), ilaç düzeyleri (kullandığı ilaçlara göre, mümkünse ilacın serbest kan düzeyi), kan gazı, toksikolojik test çalışılmalıdır.

Toksikolojik tarama, metabolik veya toksik ensefalopati ile ilaç bağımlılığı düşünüldüğünde yapılmalıdır.

Laboratuvar bozukluğunun klinik önemi olması için normal değerlerden belli bir oranda düşük veya yüksek olmalıdır.

Şekil 2. Rutin EEG incelemesinde aktivasyon yöntemleri

Yanlış pozitifliği azaltmak için Uluslararası Epilepsi Derneği metabolik bozukluklarının "cut off" değerinin şu şekilde belirlemiştir (Kan örneği epileptik ataktan sonraki 24 saat içinde alınmalıdır). Serum glukoz 36 mg/dl'nin altı ve 450 mg/dl'nin üstü, sodyum 115 mg/dl'nin altı, kalsiyum 5 mg/dl'nin altı, magnezyum 0.8 mg/dl'nin altı, üre nitrojen değerini 100 mg/dl'nin altı (35,7 mM üstü) ve kreatinin seviyesinin 10 mg/dl'nin üzerinde olması.

Epileptik ve nonepileptik nöbetlerin ayrımında kreatin kinaz düzeyinin bir anlamı yoktur.

Epileptik nöbet (Jeneralize tonik-klonik veya kompleks parsiyel) ile psikojenik nöbetlerin ayrımında, serum prolaktin düzeyinin yol gösterici olabileceği çalışmalarda saptanmıştır. Prolaktin, bazal düzeyinin, 2 katı ya da 36 ng/mL'den fazla yükselmesi anlamlıdır. Nöbeti takiben 5 dk içinde yükselir, 20 dk içinde bazal değerinin 5-30 katına kadar çıkar ve postiktal 1 saat boyunca yüksek kalır. Absans epilepsi, miyoklonik ve fokal nöbetlerden sonra prolaktin artışı görülmez. Prolaktin düzeyinin, tilt-test ile indüklenen senkop sonrasında yükselileceği ama status epileptikus sonrası yükselmeyeceği unutulmamalıdır.

Elektroensefalogram (EEG)

EEG çocuklarda ve yetişkinlerde epileptik nöbetlere yaklaşımda önemli bir tanı aracıdır. Nöbet düşünülen her olguda bu tetkik mutlaka istenmelidir. Nöbet sonrası ilk 24 saatte yapılan EEG'ler daha değerlidir. EEG sonucu tanı koymada tek başına yeterli olmasa da, bazı olgularda nöbet tipi hakkında bilgi verebilir, bazı olgularda epilepsi sendromlarının tanısında ve prognoz tayininde yardımcı olabilir. Tetikleyici bir neden olmadan gelişen nöbet olgularında, EEG'deki epileptiform bir anomali, nöbet tekrarlama riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Uyanıklık sırasında yapılan EEG normal ise, uyku EEG'si önerilmektedir. Çünkü uyku EEG'sinde, anormalliklerin saptanma ihtimali yüksektir. Uyku EEG, uyku deprivasyonu ile (tüm gece uykusuzluk veya kısmi uykusuzluk) yapılmalıdır. EEG çekimi öncesi hasta ve yakınları bilgilendirilmeli, uykusuzluğun, hiperventilasyonun ve fotik stimülasyonun nöbeti tetikleyebileceği anlatılmalıdır. Non-epileptik psikojen atağı olan olgularda yapılabilecek "telkinle provokasyonun" yanlış pozitifliğini unutmamak gerekir. Standart EEG ile tanı konulamayan, psikojenik ve epileptik nöbet ayrımı net yapılamayan olgularda, uzun dönem video-EEG kaydı yapılmalıdır. EEG kaydı öncesinde hasta ve yakınlarının düşük bir olasılıkla da olsa nöbet geçirebileceklerine dair bilgilendirilmelerinde fayda vardır (hiperventilasyon, aralıklı ışık uyaranları, uyku deprivasyonu).

EEG Standartları

Uluslararası 10-20 sistemine göre, en az 21 elektrot kafa üzerine simetrik yerleştirilmeli ve çekim süresi en az 30 dakika olmalıdır. Analog EEG aletlerinde çekim

en az 16 kanallı olmalı, çekimlerde longitudinal, transvers ve referans montajlar bulunmalı ve kağıt hızı 15-30 mm/s olmalıdır. Her bir montaj ile en az 2 dakika çekim yapılmalı ve çocuklarda elektrot sayısı azaltılarak, en az 9 elektrot ile çekim yapılmalıdır (Fp1, Fp2, C3, Cz, C4, T3, T4, O1, O2). Kullanımı gittikçe yaygınlaşan bilgisayarlı EEG'lerde bir montaj istenildiğinde farklı bir montaja çevirilebilmektedir. Aktivasyon yöntemleri arasında göz açma-kapama, hiperventilasyon ve fotik stimülasyon yer alır (şekil 2).

Hiperventilasyon en az 3 dakika yapılmalı ve çekim hiperventilasyon sonrası en az 2 dakika devam etmelidir. Fotik stimülasyon, hiperventilasyon sırasında veya sonrasında ilk 3 dakika içinde yapılmamalıdır.

Uyku EEG spontan uyku sırasında çekilmeli bu durum sağlanamıyorsa, bazı ilaçların yardımı ile uyku EEG çekilmeye çalışılmalıdır. Özellikle küçük çocuklarda EEG kayıtları sıklıkla uykuda gerçekleştirilir. İlaç ile ilgili olmayan spontan uyku tercih edilen çekim şeklidir. Bu amaçla çocuğun gece alışıldığından daha az uyumasının sağlanması ve hastaneye getirilirken uyumasının engellenmesi gerekir. Eğer bu sağlanamadıysa kloral hidrat kullanılabilir. Bu ilacın 6 yaş altında (hatta 3) etkinliği tutarlıdır. Kullanım sırasında dikkat edilecek hususlar vardır. Dozlar 3 yaş altında oral yolla 25-100mg/kg (100mg/kg yüksek doz olarak kabul edilmektedir) olarak bildirilmektedir. Verildikten 30 dakika içerisinde etki etmezse ikinci doz verilebilir (25-50mg/kg). Ancak 2gr/gün dozu aşmamalıdır (ya da maksimum 100mg/kg doz). Etki süresi 60-120 dakikadır. Uygulama doktor kontrolünde ve hemşire tarafından yapılabilir. Rektal yoldan emilimi eratik olduğundan tavsiye edilmez. İlacın özellikle 75mg üzeri dozlarda solunum depresyonu, havayolu obstruksiyonu yapabileceği akılda tutulmalı ve hasta gözlem altında olmalıdır. Haloperidol (EEG üzerine en az etkili) ise yetişkinlerde EEG çekimini güçleştirebilecek durumlarda (ajitasyon, hasta uyumsuzluğu) kullanılabilen ilaçlardır. Yetişkinlerde uyku EEG için ise olağan uykunun yarısı kadar uyuyarak EEG çekimine gelmesi önerilebilir. Benzodiazepin ve barbitüratlar sıklıkla jeneralize beta aktivitesi ortaya çıkarırlar ve kalıcı olmaya eğilimlidirler ama kloral hidrat, nöroleptikler, fenitoin, klorpromazin, kokain ve amfetaminin neden olduğu jeneralize beta aktivitesi daha az kalıcı olma eğilimindedir.

Çekim mümkünse en az 90 dakika olmalı, uyanıklık, uykuya geçiş ve yetişkinde N2 uyku, çocukta N2 ve N3'ü içerecek şekilde olmalıdır. Uyku deprivasyonu, nöbetleri tetikleyeceğinden dikkatli olunması gerekir.

Aralıklı Işık Uyarı [İntermitan Fotik Stimülasyon (IFS)] Standartları Önerisi – 2015

İntermitan Fotik stimülasyon (IFS) , epilepsi şüphesi veya bilinen epilepsisi olan hastalarda elektroensefalografi (EEG) kayıtlamalarında kullanılan aktivasyon metodlarından birisidir. İnceliklerine dikkat edilerek etkin, standardize edilmiş ve güvenli bir şekilde uygulandığında, sendromik tanının konulmasında ve tedavinin takibi

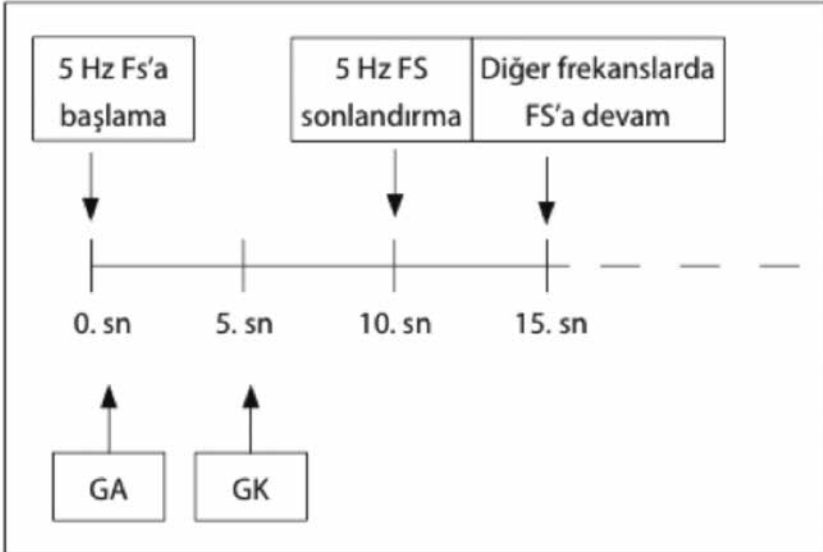
gibi bir çok konuda çok değerli bilgiler sağlamaktadır. Fotoparoksizmal yanıtın (FPY) çeşitli jeneralize ve/veya fokal nöbetli epilepsi sendromlarında oluştuğu bilinmektedir.

IFS uygulanmasında 2 farklı düzeyde metod önerilmektedir.

Birinci metod (1. Metod), fotosensitivitesi bilinen hasta ve aile üyelerinde fotosensitivitenin saptanması için gereklilikleri içermektedir. Amaç hastanın fotosensitif olup olmadığını (yüksek sensitivite, düşük spesifite) cevabını bulmaktır. Bu yöntem aynı hastanın farmakolojik tedaviye yanıtının değerlendirmek için de tekrarlanabilir. Eğer hasta 1. metod altında fotosensitif ise , daha yüksek düzeyde bilgi edinmek üzere çeşitli vizüel uyaranlara duyarlılığının saptanması amaçlı, daha kapsamlı EEG İkinci metod için davet edilebilir.

İkinci metod (2.metod) görsel olarak uyarılan net nöbet veya yakınma öyküsü olan hastalarda ve hala hazırda fotosensitivitesi bilinenler için tasarlanmış gereklilikleri içermektedir. Hasta, bireysel riskleri temel alınarak tasarlanmış çeşitli görsel uyaranlarla uyarılır. Bu görsel uyaranlar, günlük yaşamında kişiye risk oluşturabilecek çeşitli görsel uyaranlardır (TV sahneleri, video-oyunlar, çizgisel paternler vb gibi).

Şekil 3. Rutin EEG uygulamasında fotik uyarıların verilme süreleri, göz açma-kapama ilişkisinin şematik görünümü



Uygulama Kuralları:

A. Hiperventilasyondan (HV) en az 3 dk önce veya sonra uygulanmalıdır:

Hasta HV sonrasında genellikle hafif uykulu ve daha sakin olacaktır. Hem erişkin hem de çocukta bu durum, IFS' de oluşabilecek anksiyeteyi düşürebilecektir. Genellikle EEG çekiminin sonunda IFS uygulanması önerilmektedir.

B. İlk kez uygulanacaksa, daima normal bir gece uykusundan sonra hasta uyanırken uygulanmalıdır:

Eğer bu kayıt ile fotosensitivite gösterilemez ve hasta görsel olarak uyarılan bir nöbet öyküsüne sahipse ya da eğer gece uykusu deprivasyonunun (GUD) etkisi önemli ise (JME hastası gibi) , o zaman bir kısmı GUD'dan sonra sabah saatlerinde IFS yapılabilir. Eğer olanaklı ise hastanın nöbetlerinin tetiklendiğinin bilindiği saatlere yakın bir zaman seçilmelidir.

C. Oda ışığı loş, hasta başı yükseltilmiş pozisyonda ve planlanmış bir çalışma ise eşzamanlı video kaydı faydalı olabilir.

Ancak, sadece "fiksasyon-off" ve skotosensitif epilepsi şüphesi olan hastalarda karanlıkta ek bir çekim önerilebilir.

D. IFS uygulamasına başlamadan önce en az 2,5 dk göz açık ve 2,5 dk göz kapalı kayıt yapılmalıdır:

Bu uygulama, spontan ve IFS ile uyarılmış deşarjlar arasındaki ayırımının ve de "fiksasyon –off" duyarlılığının saptanabilmesi için yapılır. Eğer alfa ritmi daha düşük bir amplitüd ve daha az içciklenme gösterirse, hastanın fotosensitif olma olasılığı daha yüksektir.

E. Işık uyarıları en az 0,70 Joule yoğunluğu ile verecek dairesel reflektörlü bir lamba önerilmektedir.

Lambanın uzaklığı 30 cm olmalıdır. Maksimum duyarlılığın temini için tüm retinanın aynı şekilde (uniform) uyarılması ancak bu tür bir lamba ile sağlanabilir

F. Hastaya takiben uygulanacak işlem ve oluşabilecek bir nöbeti önlemek için hangi önlemlerin alınacağını açıklanmalıdır:

Yüksek lüminanslı flaş ışıklar provokatif potansiyel taşırlar ve ek olarak azami özen gösterilmelidir. Bazı hastalar IFS ile uyarılan jeneralize nöbet gibi bir kötü deneyime sahip olabilirler ve IFS'den hoşlanmayabilirler. Güven vermek için, hastaya işlemi tanıtmak, eşik uyarı tespit edildiğinde uyarının durdurulacağını söylemek yardımcı olacaktır.

G. Hasta, lambanın merkezine bakması ve istenildiği zaman gözlerini kapaması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir:

Fotoparoksizmal yanıt (FPY) en etkin olarak retinanın santral kısmının uyarılması ile ortaya çıkar. Bir flaş uyarının özellikle başlangıcında yapılan göz kapama en aktivatör etkindir. Göz kapama eylemi, sadece daha uyarılabilir durumdaki bir beyine değil (normal kayıtlarda alfa squeak fenomeninde görüldüğü gibi) tüm retina üzerinde de bir ışık diffüzyonunu uyarmaktadır. Bu sebeple gözler açık durumdaki flaş uyarı bir FPY'yi uyardıktan daha az etkindir.

Temel Düzeyde IFS Uygulanması

IFS'nin hedefi nöbet eşliğini düşürmek değil, basit olarak günlük yaşamda görsel uyarılara duyarlılığın olup olmadığını saptamaktır. Işık duyarlılığının olduğunun ve olmadığına gösterilmesinin her ikisi de eşit düzeyde önemlidir.

A. Herhangi bir flaş frekansında jeneralize epileptiform deşarj oluşursa, uyarının sonlanmasından sonra deşarjlar durmuş veya devam ediyor olmasına bakmaksızın fotik uyarı hemen sonlandırılmalıdır.

Üç göz durumu (göz kapatma, gözler kapalı ve gözler açık) için ayrı ayrı 5 sn süreli olmak üzere IFS duyarlılığı test edilmelidir. En az 7 sn ara verildikten sonra diğer frekansa geçilmelidir. Uyarana göz açıkken başlanmalı ve uyarının ilk 5 saniyesi boyunca göz açık olmalı, takiben göz kapatılmalı ve 5 sn boyunca göz kapalı olacak şekilde uyarı devam etmelidir (Şekil 3).

Eğer yeterli zaman yoksa , göz kapama durumu seçilmelidir (bir flaş frekansının başlangıcında gözlerin kapatılması emri verilir) ve her flaş frekansı 7 sn boyunca uygulanır.

Bu durum, herhangi bir flaş frekansında fotoparoksizmal yanıt oluşmaması halinde IFS nin total süresini maksimum 2 dk olacak şekilde kısıltacaktır.

Hastanın göz kapatma esnasında IFS'ye duyarlılığının bilinmesi, kişinin TV seyredirken veya güneş ışığında ve benzeri durumlarda da aynı duyarlılığın oluşacağını göstermesi açısından önemlidir.

B. Uyarı frekansları 1 – 2 – 8 – 10 – 15 – 18 – 20 – 25 – 40 – 50 – 60 Hz olacak şekilde ve bu sırayı takip edecek şekilde ayrı ayrı uygulanmalıdır. Eğer herhangi bir frekansta jeneralize bir cevap varsa (alt eşik frekansı) , geri kalan seriler atlanmalı ve bu kez 60 Hz'den başlanarak geriye doğru frekans küçültülüp (60- 50- 40- 25 Hz....) tekrar jeneralize bir FPY oluşuncaya (üst eşik frekansı) dek uyarı verilmelidir. Eğer herhangi bir frekansta jeneralize bir FPY 'nin uyarıldığı şüphesi oluşursa, bir 10 sn ara verildikten sonra veya 1 Hz farklı bir frekans verilerek tekrarlanmalıdır.

Hastaların çoğunluğu 10-30 Hz aralığındaki frekanslara duyarlılık gösterirler. 1, 2 Hz gibi düşük frekanslar progresif miyoklonik epilepsilerin, yüksek frekanslar ise floresan ışığı ve TV duyarlılığının tespiti için bilgi verici olabilir.

Nöbet tetiklenmemesi için yukarıda verilen üst ve alt eşik frekanslarının saptanması kuralına uyulmalıdır.

İleri düzeyde IFS Uygulanması

Klinik ve araştırma amaçlı daha ileri düzeyde bilgi edinilmek istendiğinde başvuru yöntemidir. Detaylar bu rehberin hedefi dışında olduğundan verilmeyecektir.

A. Belli belirsiz myoklonusun saptanması amacı ile, göz hareketleri ve yüzey oksiyal elektromyografi (EMG) kayıtlaması için elektrodlar kullanılır.

B. Üç ayrı göz durumu için (göz kapama, gözler kapatılmış ve gözler açık) IFS uygulanmalıdır

Göz kapama eylemi en sık uyaran durumudur. Fotosensitif hastaların %10' u sadece bu uygulama esnasında saptanabilmektedir. Beş saniye süreli uyarının başlangıcında yapılan göz kapama, gözler kapatılmış durumundan farklıdır. Çünkü göz kapamadan sonra alfa squeak oluşur ve takiben gelecek bir FPY yanıt eşiği azalır. Eğer yararlı olacağı düşünüüyorsa , örneğin juvenil miyoklonik epilepsi veya video-oyun nöbetleri gibi durumlar varsa, uyarının süresi daha uzun tutulabilir.

C. 1 – 2 – 6 – 8 – 9 – 10 – 13 – 15 – 18 – 20 – 23 – 25 – 30 – 40 – 50 – 60 Hz uyaran frekanslarını bu sırada kullanılmalıdır . Eğer belli bir frekansta jeneralize bir cevap saptanırsa, kalan frekans serileri atlanılarak bu kez 60 Hz den başlanılarak frekanslar düşürülerek geri doğru bir FPY oluşuncaya dek (60 – 50 – 40 – 30 –25 Hz-...) frekans serileri uygulanmalıdır.

Fotosensitif hastalara tekrarlayan test uygulanması, fotosensitivite oranının daha doğru bir şekilde saptanmasına yardımcı olacaktır.

Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) /Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Bilgisayarlı beyin tomografisi ilk nöbet, nöbet paterninde değişim, fokal nörolojik bulgu, kafa travması, kanser veya antikoagülan ilaç kullanım öyküsü varsa yapılmalıdır. Beyin tomografi çekilemeyen olgularda, MRG yapılabilir. Yapısal lezyonların (epileptojenik durumların) tanısında MRG, BBT'ye göre daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir. Beyin MRG ilk nöbette olmasa da, epilepsi hastalarında tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Epilepsi düşünülen her hastada mutlak iyi kalite ve epilepsi protokolüne göre çekilmiş MRG yapılmalıdır.

MRG Standartları: Rutin MRG T1, T2 ve FLAIR çekim yöntemlerini içermelidir. Kesitler koronal ve transvers düzlemde 3-5 mm'lik kesitlerle olmalıdır. Temporal loba yönelik koronal kesitler 1-1.5 mm'lik kesitlerde alınmalıdır. Özel olgularda temporal loba yönelik MR volumetik inceleme, T2 relaksasyon zamanı, supresyon yöntemleri (double inversion recovery) ile ekstratemporal yapılarla 3D ile ileri incelemeler gerekebilir.

Beyin omurilik sıvısının (BOS) incelenmesi

BOS incelemesi sadece serebral enfeksiyon şüphesi olan yetişkin ve çocuklarda (6 aylıktan küçük bebekler hariç) önerilmektedir

Diğer tanısal testler

İlk nöbette, nöropsikolojik testler, ambulatuvar EEG, fonksiyonel MR görüntüleme, bilgisayarlı tek foton emisyon tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografinin (PET) yeri yoktur.

Sınıflama

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından epilepsi ve nöbetlerin mevcut bilgi birikime paralel olarak yeniden sınıflanması önerilmektedir ancak halen uzlaşa sağlanamamıştır. Konu üzerindeki tartışma tedavi rehberinin amacını aşacak boyuttadır, bu nedenle çok kısaca değinilecektir. Halen, en yaygın olarak 1981 yılına ait epilepsi nöbet sınıflaması kullanılmaktadır. Daha sonra 1989 yılında ikinci bir sınıflama yapılmış, burada da epilepsiler ve sendromlar sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama önerisinde, epilepsiler etyolojilerine göre idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik olarak ayrılmıştır. 2010 yılında revize edilen ILAE sınıflamasında ise bu terimler yerine sırasıyla genetik, metabolik/yapısal ve nedeni bilinmeyen terimleri önerilmektedir. 2010 yılında yayınlanmış epilepsi nöbet sınıflamasında fokal epilepsi nöbetlerinin bilince dayalı basit fokal/kompleks fokal ayrımı terk edilmiştir. Nöbetleri hiperkinetik, versif vb klinik özelliklerine göre tanımlanması tavsiye edilmektedir. Bu amaçla kullanılacak terminoloji için de Blume ve arkadaşlarının 2001 yılındaki sözlüğü tavsiye edilmektedir.

Epilepsi ile ilgili güncel literatüre bakıldığında halen eski sınıflamaların sürdüğü dikkati çekmektedir. Bu nedenle, bu tedavi rehberinde 1981 epilepsi nöbet sınıflandırması kullanılmıştır.

Nöbetler klinik ve EEG bulgularına göre fokal ve jeneralize olmak üzere ayrılır. ILAE 1981 sınıflamasında klinik fokal nöbet tipi; basit parsiyel, kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetler olarak sınıflandırılmıştır. Jeneralize nöbetler ise absanslar, miyoklonik nöbetler, atonik, tonik, klonik ve jeneralize tonik klonik nöbetler olarak alt gruplara ayrılmıştır. Görüleceği üzere bu sınıflamada, şimdilerde çok kullandığımız hipermotor nöbet, asimetric tonik postüral gibi tanımlar yoktur . Bu ayırım, tedavi, görüntüleme, ileri incelemeler gibi bir çok aşamada bize yol gösterici olduğu için önemlidir.

ILAE 1989 sınıflamasında epilepsilerin ve epileptik sendromların sınıflaması lokalizasyona bağlı (fokal, parsiyel), jeneralize epilepsiler ve sendromlar, fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler ve özel sendromlar şeklinde yapılmıştır.

Tedavi

Epileptik nöbetlerde tedaviye başlama kararı verirken başlıca nöbet riskini artıran nedenler göz önünde bulundurulmalı ve nöbetler tetiklenen (akut semptomatik) veya tetiklenmeyen olarak iki gruba ayrılmalıdır. Sınıf 1 ve 2 çalışmalarda nöbet rekürrensi ilk 1 yılda %16-38 arasında değişirken, 5. yılda bu oran %39-58 arasında değişen oranlara kadar artmaktadır. On üç çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, tetiklenmeyen ilk nöbet sonrasında, ikinci nöbetin tekrarlama riski, yaklaşık iki yıllık bir sürede prospektif çalışmalarda %36, retrospektif çalışmalarda %47 oranında saptanmıştır.

Tedavi başlanırken, antiepileptik ilaçların farmakolojik (idiyosenkratik ve akut yan etkileri, uzun kullanımda nöropati, osteoporoz ve kognitif yan etkiler, doğum çağındaki kadınlarda teratojenite riski) ve psikolojik (sosyal yaşamda kısıtlamalar) yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmalarda, başlanan antiepileptik tedavinin (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, valproik asit, lamotrijin) görülebilecek yan etkileri (%7-31 arasında değişir) hafif ve geri dönüşlü olduğu bildirilmiştir (B düzeyi kanıt).

Semptomatik nöbetlerin tekrarlama riski etyolojiye göre değişir. Metabolik veya toksik nedenlere bağlı gelişen nöbetlerin tekrarlama riski düşükken beyin apsesi gibi kalıcı beyin hasarına bağlı nöbetlerde tekrarlama riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Akut semptomatik bir nöbet durumunda nedene yönelik tedavi önerilmektedir. Bu grupta nöbet tekrarlama riski çok yüksektir. Metabolik veya toksik nedenlere bağlı gelişen nöbetlerde ikinci nöbet beklenebilir ama yer kaplayıcı lezyonlarda (abse, tumor gibi) ikinci nöbet beklenmeden uygun antiepileptik başlanabilir.

Nöbet tekrarlama riski çok yüksekse, hastanın kendisi veya ailesi nöbet tekrarlama riskini kabul edemiyorsa, riski yüksek bir mesleği varsa (hem kendisi hem de çalışma ortamını tehlikeye sokabilir), mesleği gereği sık araba kullanma durumu varsa antiepileptik tedavi başlanabilir. Tetiklenmemiş ilk nöbet sonrası başlanan antiepileptik tedavi ile ilk 2 yılda nöbetler azalmaktadır (A düzeyi kanıt). Genç yaşlardaki bireylerde nöbet önlemek önemlidir. Çünkü gelişebilecek ikinci nöbet sonrası sosyal ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilmekte ve iş imkanında zorluklar yaşanabilmektedir. Tedaviye başlama durumunda, hasta karar sürecinde yer almalıdır.

Yapılan çalışmalarda tedavinin ilk veya ikinci nöbet sonrası başlanması durumunda, yaşam kalitesi indeksinde bir farklılık gözlenmemiştir (C düzeyi kanıt). Ayrıca tedavinin erken veya geç başlanması, 20 yıllık periyotta, mortalite üzerine bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Antiepileptik tedavi nöbet riskini azaltsa da, altta yatan nedeni değiştiremediğinden epilepsi gelişimini engellemez.

Komplike olmayan ilk nöbet, etyolojide bir patoloji saptanamayan durumlarda, gebelik durumunda, çok uzun aralarla geçirilen seyrek nöbetlerde, bilinç kaybının

olmadığı, yaralanma riski olmayan hafif ve kısa nöbetlerde, çocukluk çağının iyi gidişli fokal epilepsilerinde tedaviye başlanmayabilir.

İlk nöbet sonrası epilepsi tanısının konulması tedavi başlanmasını gerektirmez.

Refleks Nöbetlere Yaklaşım:

Refleks nöbet, spesifik bir uyarana karşı daima ortaya çıkan nöbetlerdir ve her yaşta görülebilir. Refleks epilepsi sendromu, duysal uyararla ortaya çıkan tüm epileptik nöbetlerdir. Fokal ve jeneralize olabilir. Epilepsili tüm hastalar için refleks epilepsi prevalansı %4-7 arasında değişirken idiyopatik jeneralize epilepsilerde %21'e kadar yükselmektedir.

İlk kez 1989 ILAE sınıflamasında, özel uyararla ortaya çıkan epilepsi tanımı konulmuştur. 2001 yılındaki sınıflamada ise refleks nöbet ve epilepsi tanımlaması yer almıştır. Refleks nöbete neden olan faktörler, görsel uyarın (%75-80), düşünme, müzik, yeme, praksi, somatik duysal, propriyoseptif, okuma, sıcak su ve irkilmedir.

Öneriler

Hastalara her gece aynı saatte yeterli miktarda uyku uyuması, fazla alkol almaması, nöbeti tetikleyebilecek olan psikolojik faktörlerden uzak kalması önerilmelidir. Tedavi başlansa da başlanmasa da hastanın epilepsi nöbetinin doğuracağı riskler konusunda aydınlatılması önemlidir. Denizde boğulma, yüksekten düşme (damda uyuma alışkanlığı olanlar), riskli sporlar (motorsikletli sporlar, dalgıçlık vb.), riskli meslekler (şoförlük, inşaat işçiliği vb.) konusunda dikkatleri çekilmelidir.

Okuma Önerileri

- 1-Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1995; 36:327-333.
- 2-Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671-675.
- 3-Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51:676-685.
- 4-Berg AT, Blackstone NW. Concepts in classification and their relevance to epilepsy. *Epilepsy Res* 2006;70:11-19.
- 5-Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41:965-972.
- 6-Berg AT. Risk of a recurrence after first unprovoked seizure. *Epilepsia*, 2008;49 (1-2):13-18.
- 7-Camfield P, Camfield C, Lortie A, Darwish H. Infantile spasms in remission may reemerge as intractable epileptic spasms. *Epilepsia* 2003;44:1592-1595.
- 8-Chadwick D, Taylor J, Johnson T. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. The MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group. *Epilepsia* 1996;37:1043-1050.

- 9-Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489–501.
- 10-Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389–399.
- 11-Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796–803.
- 12-Engel J. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia* 2006;47:1558–1568.
- 13-Fisher RS, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470–472.
- 14-Goldstein J, Slomski J. Epileptic spasms: a variety of etiologies and associated syndromes. *J Child Neurol* 2008;23:407–414.
- 15-Guerrini R et al. Expansion of the first PolyAtract of ARX causes infantile spasms and status dystonicus. *Neurology* 2007;69:427–433.
- 16-Harding G. The reflex epilepsies with emphasis on photosensitive epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2004;57:433–438.
- 17-Hart YM, Sander JW, Johnson AL, et al. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990;336:1271–1274.
- 18-Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and world-wide incidence and mortality. *Epilepsia* 2008;49(1): 8–12.
- 19-Hauser WA, Rich SS, Lee JR, et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998;338:429–434.
- 20-Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009;50:1102–1108.
- 21-Jonas R, et al. Surgery for symptomatic infant-onset epileptic encephalopathy with and without infantile spasms. *Neurology* 2005;64:746–750.
- 22-Keidan I, Ben-Menachem E, Tzadok M, Ben-Zeev B, Berkenstadt H. electroencephalography for children with autistic spectrum disorder: a sedation protocol. *Pediatric Anesthesia* 2015; 25:200-205.
- 23-Kelly MS, Jacobs MP, Lowenstein DH. The NINDS epilepsy research benchmarks. *Epilepsia* 2009;50:579–582.
- 24-Kim LG, Johnson TL, Marson AG, et al. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006;5:317–322.
- 25-Kim W, Stramotas S, Choy W, et al. Prognostic factors for post-operative seizure outcomes after cavernous malformation treatment. *J ClinNeurosci* 2011;18:877–880.
- 26-Lindsten H, Stenlund H, Forsgren L. Remission of seizures in a population-based adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure. *Epilepsia* 2001;42:1025–1030.
- 27-Luders HO, Burgess R, Noachtar S. Expanding the international classification of seizures to provide localization information. *Neurology* 1993;43:1650–1655.

- 28-Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol* 2012;107:113–133.
- 29-Ottman R. et.all. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics* 1990;85:1076–1085.
- 30-Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, et al. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1998;64:595–600.
- 31-Trenite DKN. et al. Methodology of photic stimulation revisited: Updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. *Epilepsia*, 53(1):16–24, 2012
- 32-Vadlamudi I et.all. Analyzing the etiology of benign rolandic epilepsy: a multi- center twin collaboration. *Epilepsia* 2006;47:550–555.
- 33-Wiebe S, Tellez-Zenteno JF, Shapiro M. An evidence-based approach to the first seizure. *Epilepsia* 2008;49 (1):50–57.
- 34-Wilden JA, Cohen-Gadol AA. Evaluation of first nonfebrile seizures. *Am Fam Physician* 2012;86:334–340.
- 35-York GK, Steinberg DA. Hughlings Jackson's suggestion for the treatment of epilepsy. *Neurology* 2009;73:1155–1158.

EPİLEPSİ TANISI ALMIŞ HASTADA TEDAVİ YAKLAŞIMI

Günay Gül, Özlem Çokar

Antiepileptik ilaçlar (AEİ), epilepsi tanısından emin olduğunda başlanmalıdır. AEİ başlama kararı, eğer uygunsa hasta birey, ailesi ve uzman doktor arasında tedavinin risk ve yararları tam olarak tartışılarak alınmalıdır. Risk-fayda oranı tam olarak bilgilendirildikten sonra bile bazı hasta ve ailelerin AEİ almayı kabul etmeyebilecekleri de bilinmelidir. Genel eğilim AEİ tedavisinin 2. nöbetten sonra başlanması yönündedir. AEİ'lerin ilk nöbetten sonra başlanması aşağıdaki durumlarda düşünülmelidir:

- Hastada nörolojik defisit varsa
- EEG'de patolojik bulgular varsa
- Hasta ve/veya ailesi ikinci nöbet riskini göze almak istemiyorsa
- Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yapısal lezyon varsa

Tedavinin hedefi yan etkiler olmaksızın nöbetsizlik halini sağlamaktır, bazen yan etki nöbetin kendisinden daha fazla negatif etki yaratmaktadır. Tedavi kararı verilen kişide en iyi nöbet kontrolünü oluşturacak ve en iyi tolere edilecek ilacı öngörmek sıklıkla zordur. Yeni başlayan epilepside monoterapi için kabul edilmiş olan pek çok AEİ olması nedeniyle ilk tercih kafa karıştırıcı olabilir.

Tedavi planı yapılırken kişiye özgü yaklaşım benimsenmeli ve şu faktörler değerlendirilerek AEİ seçilmelidir:

- Hastanın yaşı,
- Cinsiyeti,
- Nöbet tipi,
- Epilepsi sendromu,
- Başka aldığı ilaçlar ve varsa hastalıkları,
- Hayat tarzı ve tercihleri
- Ayrıca, ilaç farmakokinetiği iyi bilinmelidir

Çalışmalar yeni tanı almış epilepsili hastalarda ilk denenen antiepileptik ile yaklaşık %40-50 oranında nöbetsizliğin sağlandığını göstermiştir. Bir kez nöbetsizlik sağlandıktan sonra hasta yan etki varlığında bile tedaviyi değiştirmeye gönüllü olmayabilir. Hasta veya doktor ilaç değiştirerek nöbet tekrarı riskini göze almak istemeyebilir ve hasta yıllarca aynı AEİ ile kalabilir. Bu nedenle başlangıç tedavisi kararı kritiktir.

Epilepsi Sendromu:

İlk değerlendirilmesi gereken konudur. Nöbet kontrolü tedavinin öncelikli amacıdır ve pek çok AEİ belirli tip epilepsileri tedavi ederken diğerlerinde etkisiz kalabilir. Dar spektrumlu antiepileptik ilaçlar özel sendromlarla birlikte veya spesifik bir kategori içinde (fokal/jeneralize) olan nöbetlerin kontrolünde daha fazla etkilidir. Geniş spektrumlu olan AEİ'ler değişik epilepsi ve nöbet tiplerine etkilidir.

Fokal epilepsileri tedavi eden dar spektrumlu AEİ'ler: Karbamazepin (CBZ), Okskarbazepin (OXC), Gabapentin (GBP), Pregabalin (PGB), *Tiagabin (TGB)* ve *Eslıkarbazepin (ESL)*.

Bu ilaçların birçoğu miyokloni ve absans gibi bazı jeneralize nöbetleri kötüleştirir. Vigabatrin (VGB) dar spektrumlu olmakla birlikte infantil spazmların tedavisinde çok etkilidir. Primer olarak jeneralize epilepsi sendromlarını tedavi eden dar spektrumlu ajanlar *Rufinamid (RUF)* (özellikle Lennox-Gastaut sendromundaki atonik nöbetler için) ve etosüksimid'dir (özellikle absans nöbetleri için). Bunlar parsiyel epilepsi durumlarında tipik olarak kullanılmazlar.

Fokal ve jeneralize epilepsilerin her ikisine de uygun olan geniş spektrumlu AEİ' ler: Levetirasetam (LEV), Lamotrijin (LTG), Topiramet (TPM), *Felbamat (FBM)*, Zonisamid (ZNS), Valproik asit (VPA), *Perampanel (PER)*.

Levetirasetam miyoklonik nöbetlerde daha etkilidir. Lamotrijin bazen miyoklonik nöbetleri arttırabilir fakat tonik-klonik nöbetlerde etkili olabilir. Absans nöbetlerinin kontrolünde VPA ve etosüksimid (ESM) LTG'e üstündür. Tüm jeneralize nöbetlerde VPA LTG'e üstündür. Fenobarbital ve fenitoin (PHT) geniş spektrumlu olarak değerlendirilmekle birlikte absans nöbetlerini tetikleyebilir veya etkisiz kalabilirler. Ayrıca Lennox-Gastaut Sendromu ve miyoklonik nöbetlerde kötüleşme görülmüştür. Kompleks parsiyel nöbetlerin kontrolünde CBZ VPA'dan üstündür fakat jeneralize tonik klonik nöbetlere ilerleyen parsiyel nöbetlerin kontrolünde birbirine eşitir. *Perampanel* daha önce fokal nöbetler üzerine bilinen etkinliğine ek olarak primer jeneralize tonik klonik nöbetlerin tedavisinde de çok etkili bulunmuştur. Bazı yeni AEİ'ler (örneğin lakozamid (LCM), *Ezogabine (EZG)*) sadece fokal epilepsiler için test edilmiştir ve spektrumları henüz bilinmemektedir.

Çalışmalar tanı konulma aşamasında fokal ya da jeneralize sınıflamasının ancak yarısında yapılabildiğini göstermiştir, kesin ayırım yapılamamışsa geniş spektrumlu bir AEİ seçmek uygundur.

İlaça başlama/ Dozaj

İlk seçenek antiepileptik ilaç optimal dozlarda kullanılırken nöbetler devam ediyorsa epilepsi tanısı ciddi olarak yeniden gözden geçirilmelidir.

Mümkünse monoterapi tercih edilmeli ve eğer ilk ilaç etkili olmazsa ikinci ilaçla monoterapi önerilmektedir. Eğer başlanan AEİ yan etki yapar ya da nöbetler devam ederse ikinci ilaç başlanmalı (ilk seçeneklerden bir başka ilaç veya ikinci seçeneklerden biri); tolere edilebilen maksimum doza yavaşça çıkıldıktan sonra ilk ilaç yavaşça kesilebilir. Eğer ikinci ilaç da yardımcı olmazsa, yan etki ve etkiler gözetilerek, bir başka ilaç başlanmadan, ya ilk başlanan ya da ikinci başlanan ilaç kesilebilir. Kombine ilaç tedavisi, yalnızca, monoterapi denemesinde nöbetsizlik durumu sağlanamazsa tavsiye edilmektedir.

Kombine tedavi de tatmin edici sonuç vermezse, ilaç rejimi, mono veya kombine tedavi biçiminde, etkinlik ve yan etkiler hasta tarafından kabul edilebilir düzeyde olacak şekilde yeniden değiştirilir.

Yeni tanı almış hastalar seçilen ilaç terapötik düzeylere ulaşana kadar yeni bir nöbet açısından risk altındadır. Bu hızla titre edilen veya terapötik dozlarda başlanabilen ilaçlar için bir avantaj sağlar. Bazı AEİ'ler, LTG, TPM ve ZNS gibi, tipik olarak uzun titrasyon gerektirir ve bazı hastalarda kullanımlarını kısıtlayabilir. CBZ tipik olarak 1-2 haftada titre edilebilir. OXC, ESL, LCM, LEV, GBP ve PGB'e terapötik dozlarda başlanabilir fakat yavaş titre edildiklerinde daha iyi tolere edildikleri gösterilmiştir.

Güvenilirlik ve tolerabilite

Geniş ve dar spektrumlu kategorisinde olan pek çok AEİ "birinci basamak" olarak değerlendirilir. Yeni tanı almış epilepsili hastaların nöbetleri kronik hastalara göre tedaviye daha iyi yanıtlıdır. Pek çok etkili ilaç olduğu için bu hastalar güvenli ve iyi tolere edilen bir ilaçla tedavi edilmelidir.

Daha eski AEİ'ler genellikle güvenli olmakla birlikte karaciğer yetmezliği, aplastik anemi, ciddi alerjik reaksiyonlar gibi yaşamı tehdit eden yan etki riskleri de vardır. Ayrıca uzun süreli kullanımlarında dişeti hiperplazisi, nöropati, konnektif doku hastalığı ve osteopeni gibi yan etkiler yapabilirler.

Yeni AEİ'ler içinde VGB'nin kalıcı görme alanı defekti yapabilmesi dışında uzun süreli kullanıma bağlı bildirilmiş majör bir yan etki yoktur. Yeni AEİ'ler eskilere göre daha iyi tolere edilebilmektedir

Başka komorbid/medikal durumu olan hastalarda AEİ seçimi

Hipersensitivite: Daha önce AEİ'lere veya başka bir ajana karşı döküntü/hipersensitivite öyküsü olan hastalarda böyle bir reaksiyon oluşturmayacak ilaç seçilmelidir. Lamotrijin bu hastalar için optimal bir seçenek olmayabilir. Fenobarbital, CBZ ve PHT arasında çapraz duyarlılık olduğu akılda tutulmalıdır.

Levetirasetam, GBP, PGB ve VPA düşük hipersensitivite riskine sahiptir ve iyi bir seçenek olabilirler.

Kilo: VPA, GBP, PGB ve CBZ gibi kilo artışı yapan ilaçlar obez hastalarda optimal bir seçenek değildir. Topiramet ve ZNS gibi kilo kaybettiren ilaçlar bu grup hastalarda tercih edilebilir fakat çok zayıf ve yeme bozukluğu olanlarda kaçınılmalıdır.

Böbrek taşı: TPM ve ZNS taş oluşumu için yatkınlık yaratırlar. Böbrek taşı öyküsü olan hastalarda özel bir neden yoksa kullanımlarından kaçınılmalıdır.

Karaciğer enzim indüksiyonu

Bir çok eski jenerasyon AEİ sitokrom P450 sistemi üzerinden karaciğer metabolizmasında değişikliğe neden olmaktadır. Fenitoin, CBZ, PB ve PRM primidon güçlü karaciğer enzim indükleyicisidir. Daha yeni jenerasyon AEİ'lerin karaciğer enzim indükleyici özelliği ya yoktur ya da sadece minimal indükleyici bir etkisi vardır. İndüklenme yarı-ömürde kısaltmaya neden olduğundan daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bilinen eşzamanlı ilaç kullanımı ve komorbiditeleri olan hastalarda yeni bir AEİ başlarken bu husus göz önünde tutulmalıdır.

Yeni tanı alan nöbetlerde tedavi

İki ya da daha fazla sayıda geçirilen nöbet sonrası tedavi başlanmalıdır. Tedavinin amacı antiepileptik ilaçların belirgin yan etkisi olmaksızın nöbetlerin tam olarak kontrol altına alınabilmesidir. AEİ'lerin karşı etkileri ve eğer varsa eşlik eden diğer hastalıklar ya da kullanılan ilaçlar da göz önüne alınarak nöbet ya da sendrom tipine uygun ilaç seçilmelidir (Tablo III,IV,V).

Parsiyel (fokal) başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde yavaş-salınımlı CBZ , PHT , VPA, LEV, ve ZNS etkinliği en iyi olan ilaçlardır. Gabapentin, LTG, OXC ve TPM da iyi seçeneklerdir. Ama bir yıla kadar etkinlik takibi yapan klinik çalışmalarda daha zayıf oldukları bildirilmiştir. Ancak LTG ile PGB'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada LTG daha etkili bulunmuştur. Okskarbazepin, TPM, LTG, ve GPB 1980'lerde geliştirilen ve 1990'larda onaylanan yeni ilaçlardır. Bundan dolayı, bunların yeni ilaç olarak kabul edilip edilmeyeceği de halen tartışma konusudur. Bu ilaçların eski AEİ'ler kadar etkili olup daha az yan etkiye sahip olduklarına karar verilmesi için halen daha çok veriye ihtiyaç vardır.

Jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde yine eski ilaçlar ilk sırada gelmektedir. Ancak, tonik-klonik nöbetlere yol açan nöbet sendromu bilinmeyen bir hastada PHT ve CBZ gibi sodyum kanal blokerleri kullanımı altta yatan miyoklonik ve absans nöbetlerinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Etosüksimid tipik absans nöbetleri için LTG ve VPA ile kıyaslandığında en iyi seçenektir.

Özet ve Sonuçlar

İki ya da daha fazla sayıda geçirilen nöbet sonrası tedavi başlanmalıdır. Tedavinin amacı antiepileptik ilaçların belirgin yan etkisi olmaksızın nöbetlerin tam olarak kontrol

altına alınabilmesidir. Epilepsi hastasında AEİ seçimi dikkatle yapılmalı, AEİ'lerin karşıt etkileri ve eğer varsa eşlik eden diğer hastalıklar ya da kullanılan ilaçlar da göz önüne alınarak nöbet ya da sendrom tipine uygun ilaç seçilmelidir (Tablo 3,4,5). Yeni başlangıçlı epilepsisi olan bir hastanın tedavisinde hekim bir çok faktörü göz önünde bulundurarak en uygun AEİ'yi seçmelidir. Bundan dolayı hekimin AEİ'lerin etkinliğini ve yan etkilerini iyi bilmesi gerekmektedir.

Tedavide Genel prensipler (Algoritma 4)

1. Tedaviye monoterapi ile başlanmalıdır
2. Düşük dozla başlayıp, kademeli doz artışı yapılmalıdır
3. Günlük aktiviteleri engellemeyecek şekilde günlük 2 doz verilebilen uzun etkili formlar tercih edilmelidir
4. İlaç uyumuna dikkat edilmelidir
5. Nöbetlerin tekrarladığı olgularda ilaç dozu maksimum farmakolojik doza ya da maksimum tolere edilebilecek doza kadar çikılmalıdır
6. Yanıt alınamayan olgularda diğer alternatif ilaca geçilmelidir

Tablo 3. Antiepileptik ilaçların etkili olduğu nöbet tipleri

| Antiepileptik ilaç | Etkili olduğu nöbet tipi |
|--------------------|---|
| Benzodiazepinler | Geniş spektrum |
| Etosüksimid | Absans |
| Felbamat | Geniş spektrum |
| Fenitoin | Fokal, Jeneralize tonik- klonik |
| Fenobarbital | Fokal, Jeneralize tonik- klonik |
| Gabapentin | Fokal, Jeneralize tonik- klonik |
| Karbamazepin | Fokal, Jeneralize tonik- klonik |
| Lakozamid | Fokal |
| Lamotrijin | Fokal, Jeneralize tonik- klonik, Absans |
| Levetirasetam | Fokal, Jeneralize tonik- klonik, Miyoklonik |
| Okskarbazepin | Fokal, Jeneralize tonik- klonik |
| <i>Tiagabin</i> | Fokal |
| Topiramet | Geniş spektrum |
| Valproat | Geniş spektrum |
| Vigabatrin | Fokal, Epileptik Spazm |
| Zonizamid | Fokal, Jeneralize tonik- klonik, Miyoklonik |

| Tablo 4. Antiepileptik ilaçların etkili olduğu epilepsi sendromları | | | | |
|--|--|--|---------------------------------------|--|
| Epilepsi Sendromu | İlk sıra AEİ | İkinci sıra AEİ | Diğer AEİ | Kullanılmaması gereken AEİ |
| Çocukluk Çağının Absans Epilepsisi | Etosuksimid Valproat Lamotrijin | Levetirasetam Topiramet | | Karbamazepin Okskarbazepin Fenitoin <i>Tiagabin</i> Vigabatrin |
| Juvenil Absans Epilepsi | Valproat Lamotrijin | Levetirasetam Topiramet | | Karbamazepin Okskarbazepin Fenitoin <i>Tiagabin</i> Vigabatrin |
| Juvenil Miyoklonik Epilepsi | Valproat Lamotrijin Levetirasetam * (*Monoterapi endikasyonu ülkemizde yoktur) | <i>Klobazam</i> Klonazepam Topiramet Fenobarbital | Asetazolamid Primidon Zonisamid | Karbamazepin Okskarbazepin Fenitoin <i>Tiagabin</i> Vigabatrin Gabapentin |
| Jeneralize Tonik-Klonik Nöbetler (yalnız) | Valproat Lamotrijin Karbamazepin (nöbetleri artırabileceği de unutulmamalı) Topiramet | Levetirasetam | Asetazolamid | <i>Tiagabin</i> Vigabatrin |
| Sentro-temporal Dikenli Selim Çocukluk Çağı Epilepsisi | Karbamazepin Lamotrijin Okskarbazepin Valproat | Levetirasetam Topiramet Fenobarbital | Sultiam | |

Tablo 4. (Devamı) Antiepileptik ilaçların etkili olduğu epilepsi sendromları

| | | | | |
|---|---|---|---|-------------------------------|
| Oksipital Paroksizmlı Çocukluk Çağı Epilepsisi | Karbamazepin Lamotrijin Okskarbazepin Valproat | Levetirasetam Topiramet Fenobarbital | | |
| Fokal Epilepsiler Semptomatik, Kriptojenik (1981-1989 ILAE sınıflaması) | Karbamazepin Lamotrijin Okskarbazepin Valproat Topiramet Levetirasetam | <i>Klobazam</i> Gabapentin Fenitoin <i>Tiagabin</i> Zonizamid | Asetazolamid Klonazepam Fenobarbital Pirimidon | |
| Infantil Spazm (1981-1989 ILAE sınıflaması) | Steroid Vigabatrin Valproat | <i>Klobazam</i> Klonazepam Topiramet Lamotrijin Zonizamid | | Karbamazepin Okskarbazepin |

7. İlaç değişimi sonrası ilk ilaca yanıt alınamayan olguların ancak % 20'sinde nöbetlerin kontrol altına alınabileceği akılda tutulmalıdır

8. Tedaviye yanıt alınamayan olgularda; tedaviye uyum, ilaç düzeyleri, ilaç etkileşimleri, araya giren nöbeti tetikleyebilecek diğer faktörler araştırılmalı, gerekirse tanı tekrar gözden geçirilmeli, progresif nörolojik hastalıklar dışlanmalıdır

Okuma önerileri

- 1.American Academy of Neurology Annual Meeting Congress Book, 2015.
- 2.Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology*. 2002 23;58 (8 Suppl 5):S2-8.
- 3.Epilepsi Rehberi (Epilepsi Çalışma Grubu). Türk Nöroloji Derneği, 2007
- 4.Leach JP, Mohanraj R. Treatment of adults with newly diagnosed epilepsy. In: Therapeutic strategies in epilepsy. French JA, Delanty N. Clinical Publishing Oxford 2009, p:119-133
- 5.Shellhaas RA, Dlugos DJ. Treatment of the child or adolescent with newly diagnosed epilepsy. In: Therapeutic strategies in epilepsy. French JA, Delanty N. Clinical Publishing Oxford 2009, p:85-102
- 6.Simon Shorvon. The Principles of drug treatment, Chapter 2; Handbook of Epilepsy Treatment, Second Edit. 2005. vv

EPİLEPSİ VE KOMORBİDİTE

Abidin Erdal, Yasemin Gömceli, Gülnihal Kutlu

Komorbidite herhangi bir nedensel ilişki olmaksızın aynı kişide birden fazla durum meydana gelmesi ya da bu iki durum arasında bazı zamanlarda neden-sonuç ilişkisi olmasıdır.

Epilepsi hastalarında nörolojik, psikiyatrik, sistemik komorbidite görülebilir .

A- NÖROLOJİK KOMORBİDİTE

1- SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR (SVH)

Epilepsi hastalarında, en sık görülen nörolojik komorbidite inmedir . Yetişkinlerde semptomatik epilepsilerin %11'i SVH'a ikincil gelişmektedir .

İnme sonrası epilepsi; inmeden bir iki hafta sonra ortaya çıkan 2 veya daha fazla provoke olmayan epileptik nöbetlerle giden tablodur.

Serebrovasküler olay sonrasında nöbet profilaksisi açısından anti epileptik ilaç (AEİ) kullanımını destekleyen hiçbir kanıt yoktur . İnme ile ilişkili uzak semptomatik epilepsi hastalarına yaklaşım açısından bir öneri ya da çalışma yoktur. Ancak,

Öneri:

- Yaşlı hastalarda LTG ve GBP kanıt düzeyi A olarak kabul edilmektedir.
- Fakat sıklıkla Levetirasetam, PRG, OXC (hiponatremiye dikkat) kullanılmaktadır. Not: Warfarin kullanmakta olan hastalarda enzim indükleyici anti epileptiklerden kaçınılmalıdır.

2- DEJENERATİF HASTALIKLAR

Erişkinlerde semptomatik epilepsi vakalarının yaklaşık % 3.5'ine dejeneratif hastalıklar neden olmaktadır .

Öneri:

- Enzim indükleyen AEİ' lar donepezil ve galantamin düzeyini düşürebilirler.
- Rivastigmin ve memantin CYP 450 sistemini kullanmadıklarından AEİ ile etkileşimleri yoktur.

- Bilişsel fonksiyonları kötüleştiren TPM kullanımında dikkatli olunmalıdır.
- Karbamazepin, OXC, VPA, GBP veya PRG hastalığın geç döneminde görülebilen ajitasyon veya saldırganlık üzerinde de etkili olabilir.
- Lamotirijin depresyon, çevreye ilgide azalma ile giden demanslı epileptik hastalarda kullanılabilir.
- Levetirasetam saldırgan semptomları olmayan hastalarda yararlı olabilir.

3- MENTAL RETARDASYON

Zihinsel engelli bireylerin yaklaşık %10-20'sinde epilepsi görülür ve epilepsi görülme sıklığı mental retardasyon şiddeti ile artar .

Öneri:

- İlk basamak AEİ olarak, enzim indükleyen AEİ'lerden kaçınılmalıdır.
- Bu hasta popülasyonunda sedatif AEİ'lerden kaçınılmalıdır. İlaçların yüksek dozlarda sedasyon yapabileceği akılda tutulmalıdır.
- Ataksi ve / veya diğer motor değişiklikleri olan hastalarda LEV veya VPA tercih edilebilir.
- Depresyon semptomları olan hastalarda LTG ve VPA tercih edilebilir.
- Anksiyete birinci basamak semptom olduğu zaman PRG ve / veya GBP tedavide kullanılabilir.
- Saldırganlık ve diğer davranış semptomları durumunda VPA, OXC ya da CBZ daha uygun olabilir.

4- BEYİN TÜMÖRÜ VE EPİLEPSİ

Epilepsi hastalarında beyin tümörü görülme olasılığı % 4'tür ve beyin tümörlülerin %30'unda epilepsi bulunmaktadır. Düşük gradeli gliomlar yüksek dereceli tümörlere göre daha sık epilepsi ile ilişkilidir.

Öneri:

- Beyin tümörü olan hastalarda nöbet riski yüksek olmasına rağmen, AEİ'lerin rutin profilaktik kullanımı tavsiye edilmez .
- Enzim uyaran AEİ kullanmamak önemlidir. Çünkü; bu ilaçlar antineoplastik ajanların metabolizmasını etkileyebilir ve daha sık allerjik reaksiyona neden olurlar.
- Konvansiyonel AEİ'ler arasında, VPA tercih edilebilir. Ancak, özellikle cerrahi uygulanacak ve ilaç kan düzeyi yüksek olan hastalarda, hemostaz değişikliklerine dikkat edilmelidir. VPA'nın enzim inhibisyonu yapması nedeniyle birlikte kullanılan

kemoterapötik ajanların kemik iliği toksisitesi yapabilmesi nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

- Yeni AEİ' lar arasında, LEV etkinlik ve güvenilirlik açısından en iyi profile sahip AEİ' lardan biridir. Antineoplastik ajanlar ile etkileşmez, şiddetli deri reaksiyonları gözlenmez
- Gabapentin, LEV'dan daha az etkili bir AEİ' dir.
- Topiramate tercih edilebilecek ancak yan etki nedeniyle toleransı zor bir AEİ' dir.
- Bu hastalarda VPA ve LEV kombinasyonu ihtiyaç halinde tercih edilebilecek bir tedavi protokolüdür .
- Valproik asit'ın beyin tümörlerinde yaşam süresini uzattığına dair bir çalışma vardır. Ancak cerrahi girişim sırasında kanama diyatezi riski akılda tutulmalı ve nöbet kontrolü açısından etkinliğin önemi de akılda tutulmalıdır. Kemoterapi sırasında ilaç etkileşimi de düşünülmelidir.

5- MİGREN VE EPİLEPSİ

Bir hastada migren veya epilepsinin birisinin olması, diğerinin prevalansını arttırmaktadır .

Öneri:

Migren tedavisinde VPA, GBP, TPM kullanılabilir. Lamotijin auralı migrende faydalı olabilmektedir. Ayrıca migrenli hastalardaki epileptik nöbetlerin tedavisinde VPA veya TPM kullanılabilir .

6- MULTİPL SKLEROZ

Epilepsi riski genel popülasyona göre multipl skleroz hastalarında üç kat daha yüksektir. Akut ataklar sırasında görülen epileptik nöbetler de profilaksi gerekmez. Oysa ataklardan bağımsız tekrarlayan nöbetler mutlaka tedavi edilmelidir .

Öneri:

Multipl skleroz tedavisinde kullanılan interferonlar prokonvulsan etkilere sahip olabilir. Düşük dozlarda VPA veya LEV ve diğer yeni AEİ da motor veya kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi az olduğundan, tercih edilebilir .

7- UYKU BOZUKLUKLARI

İlaça dirençli epilepsisi olan yaşlı, politerapi alan, ve gündüz uykululuğu olan epilepsi hastalarında, olasılıkla eşlik eden OSAS düşünülmelidir. Bu hastalarda, uygun olduğunda, CPAP tedavisi gündüz uyuklama ve epilepsiyi iyileştirebilir. Ayrıca uykusuzlukta LTG den kaçınılmalıdır (1). VNS(vagal sinir stimülasyonu) var olan OSAS bulgularını artırabilir.

8- MSS ENFEKSİYONLARI

Nöbetler akut MSS enfeksiyonları sırasında meydana gelebildiği gibi daha sıklıkla latans periyoddan bir süre sonra ortaya çıkar. MSS enfeksiyonu sonucu olarak epilepsi gelişme riski %10.8'dir .

Antimikrobiyallerin Prokonvulsan Etkisi

Genel popülasyonda antibiyotik kaynaklı nöbet riski % 1'den daha azdır. Ancak, MSS enfeksiyonları olan hastalarda bu risk daha yüksek olabilir.

Beş grup antimikrobiyalın ilacın nöbet ile ilişkili olduğu bulunmuştur;

Antimalarial ilaçlar

Karbapenem

Sefalosporin

Penisilin

Kinolon

(İzoniazid de ise yüksek dozda nöbet ile ilişkili bulunmuştur. B6 vitamini eklenmesi ile nöbet kontrolü olabildiği vurgulanmaktadır) .

AEİ ve antimikrobiyaller arasındaki etkileşimler

Makrolid antibiyotiklerin CBZ metabolizması üzerine güçlü inhibisyonu sonucunda CBZ toksisitesi ortaya çıkabilmektedir. Tersine, enzim indükleyici AEİ'lar antimikrobiyallerin metabolizmasını artırabilir ve etkinlik kaybı ortaya çıkarabilirler.

Öneri:

Mümkün olduğunda, enzim indükleyen AEİ'lardan antimikrobiyal tedavi alan hastalarda kaçınılmalıdır. Levetirasetam, PRG ve GBP gibi minimal veya proteinlere bağlanması olmayan ve hepatik metabolizma ile yıkılmayan AEİ'lar tercih edilebilir.

B- PSİKİYATRİK KOMORBİDİTE

Psikiyatrik hastalıkların prevalansı epilepsi hastalarında yüksektir. Depresyon ve psikoza olan hastalarda daha sık epilepsi görülür .

1- DEPRESYON

Epilepsi hastalarındaki depresyon, peri-iktal (pre-iktal, post-iktal), interiktal ve iktal olarak sınıflandırılabilir.

Epilepsi hastalarında depresif bulgular duygudurum düzenleyici AEİ'nın kesilmesinden sonra başladıysa; AEİ-duygudurum düzenleyicisi tekrar başlanır (CBZ, VPA, LTG).

Depresif bulgular yeni bir AEİ başlandıktan veya arttırıldıktan sonra başladıysa; ilaçların dozu azaltılır veya değiştirilir (LEV, PB, TGB, TPM, VGB).

Tedavide ilk tercih selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI) ve bilişsel terapilerdir. Tedaviye düşük dozda başlanması, yavaş doz artımı ve yeterli doza çıkılması önerilir. SSRI nöbet riski en düşük ilaçlardır, yüksek dozlarda iyi tolere edilirler ve yan etkileri azdır. Özellikle sitalopram ve essitalopram ilaç etkileşimine neden olmadıkları için öncelikle tercih edilebilirler.

Birden çok sayıda reseptör üzerinden etkisini gösteren antidepresanlar da (mirtazapin, venlafaksin) uygun seçenek olabilir. Özellikle mirtazapin agranulositoz yaptığından CBZ ile birlikte kullanılmamalıdır.

SSRI, serotonin noradrenalin gerialım inhibitörleri (SNRI) ve trisiklik antidepresanların yüksek dozlarının artmış nöbet sıklığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir ve dikkatli kullanılmalıdır.

Epileptik nöbet indükleyici özellikleri nedeniyle özellikle dikkatli kullanılması gereken antidepresanlar; klomipramin, maprotilin, amoksapin ve bupropiondur .

2- ANKSİYETE

Epilepsi hastalarındaki anksiyetede, peri-iktal (pre-iktal, post-iktal), interiktal ve iktal olarak sınıflandırılabilir. Anksiyete tedavisinde de depresyon tedavisindeki ilkeler geçerlidir. Ayrıca PRG, GBP, VPA, LTG anksiyete tedavisinde kullanılabilir .

3- PSİKOZ

Psikotik belirtilerin nöbetlerle ilişkili olarak ortaya çıkma zamanına göre epileptik hastalarda iktal, postiktal ve interiktal psikoz görülebilir. Psikotik bozukluk epilepsi hastalarının ortalama %7'sinde görülür. Psikoz riskinin epilepsi hastalarında normal topluma göre 6-12 kat arttığı bilinmektedir .

Bu hastalarda iyi nöbet kontrolü yapılmalıdır. AEİ ve antipsikotik ilaç yan etkileri minimale indirilmelidir. Tedavide iktal psikoz durumunda AEİ tedavisi yeterlidir. Postiktal psikozda, AEİ tedavisi, uzun sürerse de antipsikotik tedavi uygulanır. İnteriktal psikozda ise antipsikotik tedavi verilmelidir.

Antipsikotiklerin prokonvülzan etkileri;

Yüksek risk; Klozapin, loksapin, klorpromazin

Düşük risk; Haloperidol, flufenazin, risperidon

Atipik antipsikotiklerle ilgili veriler yetersiz

Psikotik hastalarda VGB, TPM ve LEV den özellikle kaçınılmalıdır.

C- SİSTEMİK KOMORBİDİTE

1- KARACİĞER YETMEZLİĞİNDE EPİLEPSİ TEDAVİSİ

Öneri:

Valproik asit hafif, kanda orta derecede amonyak artışına neden olabilir. Asemptomatik olduğu sürece önlem almak gerekmez. Ancak karaciğer yetmezliğinde amonyak düzeyleri zaten yüksek olacağı için VPA kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer hastalığında LTG dozlarının ayarlanması gerekebilir.

Karaciğer hastalığında terminal döneme gelindiğinde hepatik ensefalopatiler ortaya çıkabilir. Bu hastalarda epileptik nöbetler, deliryum, ajitasyon gibi belirtiler olabilir. Bu durumda tedavide BZD'den kaçınılmalıdır. Nöbetlerin kontrolünde neomisin ve laktüloz kullanılabilir.

Wilson hastalığında D-penisillamin ile ilgili epileptik nöbetler olabilir ve bu durum pirodoksine eksikliği ile ilgilidir.

Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda en sık kullanılan immunsupresif ajan siklosporindir. Ancak siklosporin nöbet eşiğini düşüreceğinden epilepsisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Enzim indüksiyonu yapan AEİ'lerle karaciğerde bir patoloji olmaksızın karaciğer enzimlerinin yükselmesi görülebilir. Karaciğer enzimlerinde 2-3 mislini aşmayan yükselmeler ek bulgu yoksa takip edilmelidir. Ancak bu değerlerin üzerine çıktığında ve ek laboratuvar bulguları eşlik ettiğinde karaciğer hastalığı yönünde araştırılmalıdır ve ilaçlara bağlı toksik bir durum söz konusu ise kesilmelidir. VPA ve felbamate bu açıdan istisnadır ve karaciğer hastalığı hemen daima bu ilaçları kesmeyi gerektirir.

2- BÖBREK HASTALIKLARINDA EPİLEPSİ TEDAVİSİ

Böbrekten metabolize olan AEİ'lerin kullanılmasında böbrek hastalığı olanlarda dikkat edilmelidir.

Diyalizden etkilenmeyen AEİ'ler: PHT, VPA, TGB

Diyalizden etkilenen AEİ'ler: BZD, GBP, PB, PRG, LTG, LEV, FBM,

TPM

Diyalizin etkisinin bilinmediği AEİ'ler: CBZ, PRM, ZNS, OXC

3- EPİLEPSİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Varfarin ve digoksin kullanan hastalarda enzim indüksiyonu yapan AEİ'ler tercih edilmemelidir. LEV, LTG, PRG, GBP, OXC (hiponatremiye dikkat), TPM bu hasta grubunda kullanılabilir. Okskarbazepin 900mg/g üzerinde dozlarda enzim indüksiyonu yapabilir.

Ritim bozukluklarında, kardiyotoksik ilaçlar olan CBZ ve PHT'inden kaçınılmalıdır. Epileptik nöbetler sırasında sinuzoidal taşikardi görülebilir bu durum tedavi gerektirmez ancak nadir de olsa iktal bradikardi görülebilmekte ve bu hastalarda tedavide kardiyak pacemaker gerekebilmektedir .

Lakozamid 'in P-R aralığını uzattığı akılda tutulmalıdır.

Warfarin kullanan hastalarda P450 enzim sistemini indükleyen antiepileptik ilaçların kullanımı sorunludur, dikkatli olmalıdır.

4- EPİLEPSİ VE KEMİK SAĞLIĞI

Hipokalsemi epileptik nöbetlere neden olabilir. Öncelikle kalsiyum replasmanı yapılır. Karbamazepin ve PHT gibi enzim indükleyici ilaçlar da hipokalsemiyi kötüleştirip epileptik nöbetleri arttırabilir.

Osteoporoz, kırık riskinde artış ile sonuçlanan düşük kemik kütlesi ve kemik mikro mimarisinin bozulması ile karakterize, iskelet sisteminin bir hastalığı olarak tanımlanmaktadır.

Fenitoin, CBZ, OXC 25-hidroksi vitamin D seviyesini düşürür. VPA ise direkt kemik rezorpsiyonunu etkiler. Karbamazepin, daha yüksek oranda PHT ayrıca VPA özellikle menopozda osteomalazi ve osteoporozu yatkınlık yaratabilir .

Osteoporoz gelişimi için risk faktörleri;

- Beyaz ırk veya Asya kökenli olmak
- Kadın cinsiyet
- İleri yaş
- Doğum yapmamış olmak
- Erken menapoz veya postmenapozal dönem
- Sedanter yaşam biçimi
- Aşırı kahve tüketimi
- Fiziksel inaktivite
- Sigara
- Aşırı alkol tüketimi
- Düşük BMI(Body Mass Index)
- Yetersiz güneş teması

- Bazı ilaçlar (steroidler, heparin, aliminyum içeren antiasitler, Lityum, SSRI'lar, Enzim indükleyen ilaçlar ve valproik asit (VPA) gibi bazı AEİ-özellikle politerapi

- Özel durumlar (Malabsorbsiyonla seyreden intestinal hastalıklar, böbrek hastalıkları, anoreksiya nervosa, hipertiroidi, hiperparatiroidi ve Cushing sendromu)

Klinik pratikte kemik sağlığı, altın standart olarak DXA (Dual-energy X-Ray Absorbtometry) kullanılarak, kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümü ile santimetre kare başına gram olarak verilen birimlerle değerlendirilir. Elde edilen veriler, sağlıklı bireylerden elde edilen normal değerlerle karşılaştırılarak T skoru elde edilir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından -T skoru 2,5 altı değerler osteoporoz, -1 ile -2,5 arasında ise osteopeni olarak kabul edilmektedir ve özellikle osteoporozda kemik fraktürü riski artmaktadır. Ayrıca serum kalsiyum (Ca), fosfor, D vitamini ve PTH düzeyleri kemik metabolizması hakkında fikir verebilir.

Epilepsi hastalarında kemik fraktürleri sağlıklı popülasyondan 2-6 kat siktir.

Bu risk artışı en çok nöbet ilişkili travmalar, antiepileptik ilaçların (AEİ) santral sinir sistemi yan etkilerine bağlı dengesizlik, sedasyon, koordinasyon bozuklukları nedeni ile artmış travma riski, komorbid durumlara bağlı fiziksel inaktivite ve AEİ kullanımına bağlı gelişen kemik mineralizasyon bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir. Fenitoin, PB, CBZ, PRM gibi karaciğer enzim indüksiyonu yapan AEİ'lerin, D vitamini metabolizmasını artırarak, diyetle alınan kalsiyum emilimini azalttığı düşünülmektedir. Ancak AEİ kullanımı ile kemik sağlığı arasındaki patofizyolojik ilişki büyük ölçüde belirsizdir. Çünkü enzim indüksiyonu yapmayan, hatta inhibe eden VPA ve TPM gibi bazı yeni AEİ'lerinde artmış kemik fraktürü riski ile ilişkili bildirilmektedir. Ayrıca uzun AEİ kullanım süresinin risk oluşturduğu bildirilse de bu sürenin tam ne kadar olduğu net tanımlanamamıştır. Bu nedenle kronik epilepsi hastalarında kemik taramasının zamanlaması, Ca ve D vitamini destek tedavisi konusunda henüz tedavi rehberlerinde yer alacak kadar fikir birliği oluşmamıştır.

Literatürde en akla uygun gelen tedavi önerileri aşağıda özetlenmiştir.

1. Tüm hastalara düzenli egzersiz, diyetle yeterli Ca ve D vitamini alması, sigara ve aşırı alkol tüketiminden kaçınılması önerilir.

2. Osteoporoz için ciddi risk faktörü olan hastalarda enzim indükleyen AEİ'lar ve VPA'dan kaçınılmalıdır, ancak optimal nöbet kontrolünün de fraktürlerin engellenmesindeki önemi dikkate alınmalıdır

3. Postmenapozal kadınlarda ve düşükün hastalarda D vitamini (800 IU /gün) ve Ca (1000 mg/gün) desteği önerilir.

4. Antiepileptik ilaç başlanmasından 5 yıl sonra DXA taraması önerilir.

5. Postmenapozal kadın hastalara DXA taraması AEİ başlamadan önce yapılmalıdır.

6. Yüksek riskli hastalara her 2-3 yılda bir DXA taraması yapılmalıdır.

VPA ve enzim indüksiyonu yapan ilaçları kullanan hastalar gibi)

7. T skoru < -1; D vitamini (800 mg/gün) ve kalsiyum (1000 iü/gün) desteği ve ağırlık taşıyıcı egzersiz (beden ağırlığının yerçekimine karşı taşınması-yürüyüş, jogging gibi) önerilir.

8. T skoru -1 ile -2,5 arasında; D vitamini (800 mg/gün) ve Ca (1000 iü/gün) desteği ve ağırlık taşıyıcı egzersiz ve 1-2 yıl sonra DXA taramasının tekrarlanması önerilir.

9. T skoru -2,5 <; tedavi için sevk edilmeli, genellikle bifosfanatlar önerilir.

Yukarıda önerilen Ca ve D vitamini dozları tartışmalı olup, literatürde Ca için 600-1500 mg, D vitamin için 400-4000 iu arasında dozların önerildiği çalışmalar mevcuttur.

5- EPİLEPSİ VE TİROİD HASTALIKLARI

Tiroid hastalıklarında epileptik nöbetler görülebilir. Tiroid hastalığı bulunan epilepsi hastalarında CBZ, PHT, PRM, VPA kullanımına bağlı azalmış T4, T3 oranları nedeniyle dikkatli olmak gerekir . Klinik şüphe olduğunda TSH değeri bakılabilir.

6- EPİLEPSİ VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARI

Çölyak hastalığında serebral oksipital kalsifikasyonlar ve epileptik nöbetler görülebilir.

İnflamatuar barsak hastalığı varlığı veya tedavi amaçlı antiasit kullanılması AEİ' ların emilimini bozarak nöbetlerin artmasına neden olabilir .

7- PORFİRİ

Porfiride karaciğerden metabolize edilmeyen AEİ' lar kullanılmalıdır.

Özellikle LEV'in porfiriyaı agrave etmediği gösterilmiştir .

Okuma Önerileri

1. Antony JC, Eaton WW, Henderson AS. Looking to the future in psychiatric epidemiology. Epidemiol Rev. 1995; 17(1): 240-242.
2. Arpacı B, Yeni N. Sistemik Hastalıklarda Epilepsi ve Tedavisi. Bora İ, Yeni N, Gürses C (Editörler). Epilepsi. 1.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 653- 658.
3. Alvarez-Sabin J, Montaner J, Padro L, Molina CA, Rovira R, Codina A, Quintana M. Gabapentin in late-onset poststroke seizures. Neurology 2002;59(12):1991-1993.
4. Boylan LS, Devinsky O, Barry JJ, Ketter TA. Psychiatric uses of antiepileptic treatments. Epilepsy Behav 2002;3:54-59.
5. Chihorek AM, Abou-Khalil B, Malow BA. Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. Neurology 2007;69(19):1823-1827.
6. De Simone R et. all. Migraine and epilepsy: clinical and pathophysiological relations. Neurol Sci 2007; 28 (2):150-155.
7. Devinsky O. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment.Epilepsy Behav. 2003;4:2-10.

8. Gilad R, Sadeh M, Rapoport A, Dabby R, Boaz M, Lampl Y. Monotherapy of Lamotrigine Versus Carbamazepine in Patients With Poststroke Seizure. *Clin neuropharm* 2007; 30(4): 189-195.
9. Handal NM, Masand P, Weilburg JB. Panic disorder and complex partial seizures. A truly complex relationship. *Psychosomatics* 1995;36(5):498-502.
10. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota. 1935–1984. *Epilepsia* 1993;34(3):453-468.
11. Hugen PW, Burger DM, Brinkman K, ter Hofstede HJ, Schuurman R, Koopmans PP, Hekster YA. Carbamazepine-indinavir interaction causes antiretroviral therapy failure. *Ann Pharmacother* 2000;34(4):465-470.
12. Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders. Relations between mechanisms of actions and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008;22(1):27-47.
13. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristic of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy, *Neurology*, 2004;62(5):708-713.
14. Kanner AM. Depression in epilepsy: a frequently neglected multifaceted disorder. *Epilepsy Behav.*2003;4(Suppl. 4):11-19.
15. Kanner AM, Palac S. Depression in Epilepsy: A Common but Often Unrecognized Comorbid Malady. *Epilepsy Behav* 2000;1(1):37-51.
16. Kanner AM, Nieto JC. Depressive disorders in epilepsy. *Neurology* 1999;53:26-32.
17. Koch M, Uyttenboogaart M, Polman S, De Keiser J. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 2008;49(6):948-953.
18. Kossoff EH, Andermann F. Migraine and Epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2010; 17:117-122.
19. Lee RH, Lyles KW, Colon-Emeric C. A review of the effect of anticonvulsant medications on bone mineral density and fracture risk. *The Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8(1):34-36.
20. Levy RH, Collins C. Risk and predictability of drug interactions in the elderly. *Int Rev Neurobiol* 2007;81: 235-251
21. Mintzer S, Boppana P, Toguri J, DeSantis A. Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia* 2006; 47(3): 510-515.
22. Nuyen J, Schellevis FG, Satariano WA, Spreeuwenberg PM, Birkner MD, van den Bos GA, Groenewegen PP. Comorbidity was associated with neurologic and psychiatric diseases: a general practice-based controlled study. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12):1274-84.
23. Oberndorfer S, Piribauer M, Marosi C, Lahrman H, Hitzberger P, Grisold W. P450 enzyme inducing and non-enzyme inducing antiepileptics in glioblastoma patients treated with standard chemotherapy. *J Neurooncol* 2005;72(3):255-260.
24. Özmen M, Tecer Ö, Epilepsi Hastalarında Anksiyete ve Depresyon Bora İ, Yeni N, Gürses C (Editörler). *Epilepsi*. 1.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 707-717
25. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003;2:473-481.
26. Ryvlin P, Montavont A, Nighoghossian N. Optimizing therapy of seizures in stroke patients. *Neurology* 2006;67 (4):3-9.
27. Sander JW, Perucca E. Epilepsy and comorbidity: infections and antimicrobials usage in relation to epilepsy management. *Acta Neurol Scand* 2003;108:16-22.

28. Smith MC. Optimizing therapy of seizures in children and adolescents with developmental disorders. *Neurology* 2006;67(4):52–55.
29. Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16:(2)-CD004424
30. Uslu F, Kulaksızoğlu I. Epilepsi ve Psikoz. Bora İ, Yeni N, Gürses C (Editörler). *Epilepsi*. 1.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 719-726.
31. Van Breemen MSM, Wilms E, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumors: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007;6:421-430.
32. Vasilios K. Kimiskidis , Thalia Valeta. Epilepsy and anxiety: epidemiology, classification, aetiology, and treatment. *Epileptic Disord* 2012; 14 (3): 248-256.
33. Vazquez B, Devinsky O. Epilepsy and anxiety. *Epilepsy Behav* 2003;4:20-25.
34. Weisman MM, Merikangas KR. The epidemiology of anxiety and panic disorders: an update. *J Clin Psychiatry* 1986;47:11-17.
35. Zaccara G. Neurological comorbidity and epilepsy: implications for treatment. *Acta Neurol Scand* 2009; 120: 1-15.

KADIN VE EPİLEPSİ

Dr Gülnihal Kutlu

Epilepsili kadınlarda cinsiyetin getirdiği ek problemler mevcuttur. Üreme çağındaki kadınlar mutlaka uzmanlar tarafından takip edilmelidir.

Ergenlik Dönemi

Çocukluk döneminde kullanılan ve sonrada kesilen antiepileptik ilaçlar (AEİ) ın uzun dönem olumsuz etkisi görülüyor. Çocukluk çağında kullanılan AEİ lar büyüme hızını etkilemiyor. Ancak, erken dönemde VPA kullanımında kolesterol düzeyleri artabilir, ama uzun dönem takipte etkilemiyor. Eğer çocukluk döneminde VPA kullanılırsa obezite, hiperinsülinizm, polikistik over sendromu (PKOS) ve hiperadrenerjik durum daha sık izleniyor.

Üreme Çağında Kadın

Normal siklus 24-35 gündür (ortalama 28 gün). Menstrüel siklus bozuklukları epilepsi ve/veya AEİ lara bağlı epilepsili kadınlarda daha sık görülür. Anovülasyon, PKOS ve erken menapoz da normalden daha siktir.

Katamenial epilepsi menstrüel dönemde olan nöbet frekans değişiklikleridir. Sadece katamenial epilepsi %10 civarında görülürken, hastaların menstrülasyon ile ilişkili nöbetleri %24-78 oranındadır. Bu nöbetler kümeler halinde gelebilir. Sıklıkla östrojen/progesteron dengesinin bozulduğu durumlarda görülür. Hem ovulatuar hem de nonovulatuar sikluslarda görülebilir. Ovulatuar sikluslarda olanlar perimenstrüel (-3 ve +3 gün) veya periovulatuar (10 günden 3 güne kadar) olabilir. Anovulatuar sikluslarda görülenler ise yetersiz lüteal faza bağlıdır ve siklusun ikinci yarısında artar. Tedavi planlarken hastanın menstrüasyon ve nöbet günlükleri kıyaslanmalı, ovulasyonun olup olmadığı tespit edilmez. AEİ alıyorsa menstrüel siklus boyunca kan düzeyi değişiklikleri kaydedilmeli, gerekirse nöbetin arttığı dönemlerde ek doz verilmez. Asetazolamid 5-30 mg/kg/gün, *klobazam* 10 mg/gün (mens in 2-4 gün öncesinde başlanır) kullanılabilir. Luteal faz yetmezliğinde ise progesteron sentetik veya natural verilebilir. Oral kontraseptiflerin tedavideki yeri çok tartışmalıdır.

Menstrüel siklus düzensizlikleri epileptiklerde %48, normal kişilerde %30 oranında görülür. Bu anormal nöroendokrinolojik regülasyona bağlı olabilir. Bu oran kullanılan AEİ sayısı ve nöbet sayısı ile orantılıdır. Valproik asit alanlarda CBZ alanlara göre daha siktir.

PKOS kronik anovulasyon sonucunda infertilite, hiperadrenerejik durum (tüylenme, alopesia vb), çok sayıda over kistleri ile seyreden bir sendromdur. Sıklıkla obesite tabloya eşlik eder (14-16). PKOS normal popülasyonda %4-19 oranında iken, epilepsili kadınlarda %10-26 arasındadır. Bu durum anormal nöroendokrinolojik regülasyona bağlıdır. Ancak VPA kullananlarda ve özellikle de tedaviye 20 yaşından önce başlanan kadınlarda epilepsiden bağımsız olarak çok daha yüksektir. Valproik asit tedavisi LTG veya LEV ile değiştirilirse hiperinsülinizm, LDL kolesterol ve hiperandrojenizm azalmaktadır.

Fertilite epileptik kadınlarda azalmıştır. Bu durum anovulatuvar sikluslara, kullanılan AEİ'lara ve hiperandrojenik duruma bağlı olmakla beraber en sık psikososyal nedenlidir.

Kontrasepsiyon

Epilepsili kadınlar nonhormonal yöntemlerin tamamı kullanılabilir. Enzim indüksiyonu yapmayan AEİ'ların oral kontraseptiflerle etkileşimi yoktur. Enzim indükleyen AEİ'ler östrojen ve progesteron metabolizmasını hızlandırır. Özellikle düşük doz östrojen içeren formüllerin başarısız olmasına neden olur. Normalde oral kontraseptif (OK) başarısızlığı %1 civarında iken AEİ kullananlarda %6 oranındadır. CBZ, PHT, PB, PRM ve OXC, OK düzeyini belirgin olarak düşürürler. Topiramet (TPM) 200 mg üzerinde dozlarda, felbamat ve LTG daha zayıf olarak OK düzeyini düşürürler (Algoritma 6) (21-22). Oral kontraseptifler LTG kan düzeyini %25-70 oranında düşürebilir.

Özetle; enzim indükleyen AEİ alanlarda nonhormonal yöntemler daha uygundur. OK kullanılacaksa etinil östradiol dozu en az 50 µg olan preparatlar kullanılmalıdır. Ara kanama olursa dozu 75-100 µg a dozu yükseltmek gereklidir. Ancak, bu dozda bile tam koruma garanti edilemez. Bu nedenle, 35 µg ve altında mestranol veya östradiol içerenlerde başarısızlık oranı yüksek olabilir. 50 µg mestranol veya östradiol içerenler daha koruyucudur (Tablo 6). Sadece progesteron içeren enzim indükleyen AEİ kullananlarda OK ler etkisizdir. Medroksiprogesteron enjeksiyonları etkili görünmektedir. Mirena koil kullanılabilir. Levonogestral implantlar enzim indükleyenlerde kontraendikedir. Acil kontraseptif hapları epileptiklerde kullanılabilir, ancak enzim indükleyen AEİ alanlarda daha yüksek doz gerekebilir. Hormonal kontraseptif yöntemleri kullanan kadınlarda nonhormonal yöntemleri kullananlara göre nöbet sayıları artmaktadır.

Gebelik

Gebelik öncesi mutlaka nöroloji uzmanlıklarca hastalar değerlendirilmeli ve plansız gebeliklerden kaçınılmalıdır. Gebelik öncesi bebeğin epilepsi olma olasılığı hakkında bilgi verilmelidir. Bu oran idiopatik jeneralize epilepsili anne bebeklerinde, bir tane birinci derece akraba epileptikse %5-20; iki tane birinci derece akraba epileptikse %25 ve üzerinde, kriptojenik ve fokal başlangıçlı epilepsili anne bebeklerinde %3 civarındadır.

Tüm ilaç ayarlamaları gebelik öncesi yapılmalı ve tamamlanmalıdır. Hasta gebe kaldıktan sonra gelirse müdahale için çok geç olacağı mutlaka hastaya söylenmelidir.

Bu nedenle hastalara doğum kontrol yöntemleri kullanılması gerektiği hatırlatılmalıdır. Teratojenite riski ve bunun minimize edilmesi hasta ile tartışılmalıdır. Doğurganlık çağındaki kadınlar en az 4 mg/g folat almalıdır, bu alım gebelikten 1-3 ay önce başlanmalı ve gebelik süresince 12 hafta devam edilmelidir. İlaç kesimi planlanıyorsa önce ilaç kesimi yapılmalıdır. AEİ politerapisinden monoterapiye geçilmeye çalışılmalıdır. Antiepileptik ilaç mümkün olan en düşük doz alınmalıdır. Valproik asit kullanan hastalarda, özellikle yüksek dozlarda ise ilaç değişimi gerekebilir. Epilepsi cerrahisi adayları ameliyattan sonra gebelik planlamalıdır. İlaç kesimi yapıldıysa gebe kalmadan önce, nöbet tekrarının olmadığı 6 ay gözlenmelidir (Tablo 7) .

Genel popülasyonda malformasyon oranı %2-3 iken, epilepsili anne çocuklarında major malformasyon oranı (MMR) %4-6 ve minor malformasyon oranı %1.25-11.5 tür.

Fetal malformasyon riski AEİ ile artar (CBZ ve LTG %3; VPA %7; politerapi %15). Pek çok major malformasyon gebeliğin erken döneminde, daha gebe olduğunu kişi bilmeden gerçekleşir. Gebelik döneminde VPA kullanımı ve politerapi kullanımı major malformasyon riskini arttırmaktadır, ancak VPA'nın bu etkisi doz bağımlıdır. 1000 mg/gün altındaki dozlarda teratojenite riski diğer AEİ'lerle benzerdir. Gebelikte VPA kullanan annelerin bebeklerinde daha düşük kognitif performans mevcuttur, ancak bu etki doz bağımlıdır. Düşük doz VPA kullanan annelerin bebeklerinde istatistiksel olarak anlamlı zeka düzeyi farkı yoktur (38). Ayrıca gebelikte VPA kullanan anne çocuklarında normal popülasyona göre daha çok otistik spektrum bozukluklarına rastlanmıştır.

Folik asit nükleik asit biosentezinde önemlidir. AEİ'ler (özellikle enzim indükleyiciler) folat seviyesini düşürür. Nöral tüp defektleri döllenmeden sonraki 21-28 gün arası meydana geldiği için gebe kalmadan 1-3 ay önce başlanmalı ve gebe kaldıktan sonra en az 12 hafta devam edilmelidir .

Epileptik tüm gebeler kadın-doğum uzmanlarına konsülte edilmelidir. 15-16 haftalarda alfafetoprotein bakılmalıdır. 18-22 haftalarda yüksek kaliteli USG tercihen perinatalog tarafından yapılmalıdır. Nöral tüp defektine dair şüphe varsa amniyosentez tanasal amaçlı uygulanmalıdır . Planlı gebelik yönetimi Algoritma 7 de gösterilmiştir.

Gebelikte nöbet artışı %8-46 oranındadır. Bunların çoğu AEİ uyum problemine bağlıdır (gebe ilacı almıyor, kusma vb). Gebeliğin kendisi kan AEİ düzeyini etkileyebilir. Uyku deprivasyonu da nöbetleri arttırıcı bir faktör olabilir. Gebelik öncesi 9 aylık periyotta nöbetsiz olan kişiler, genellikle gebelik süresince de nöbet geçirmezler. Gebelikte geçirilen nonkonvülsif nöbetlerin fetüse olumsuz etkisi olmadığı düşünülmektedir. Jeneralize tonik klonik nöbetler (JTKN) fetal bradikardi yapabilir ve JTKN status epileptikus anne ve fetüs için ölüm riski doğurur .

Lamotrijin kan düzeyi gebeliğin ilerleyen zamanlarında %70-90 oranında düşer. İkinci trimester'da serum konsantrasyonu %65'in altına düşerse nöbet sıklığı artar. LTG alan hastalarda gebelik öncesi ve gebelikte ilaç düzeyi izlemi özellikle nöbet kontrolü sağlanamayan hastalarda önemlidir. Karbamazepin, OXC, PHT kan düzeyleri gebelikte değişebilir .

Vit K 1 mg IM yenidoğan hemorajik hastalığını önlemek için Türkiye’de tüm yenidoğanlara yapılmaktadır. AEİ’ler hepatik sitokrom P450 sistemini etkilediği için Vit K metabolizmasını etkilerler ve Vit K düzeyini düşürürler. Bu nedenle, enzim indüksiyonu yapan AEİ alan annelerin yenidoğanlarına postpartum dönemde Vit K 1 mg İM veya İV uygulanmasının önemi vurgulanmaktadır. Gebeliğin son ayında 10-20 mg/gün oral Vitamin K verilmesini öneren yazarlar mevcuttur. Ancak bu durum tromboza eğilim yarattığından tartışmalıdır. Ülkemizde oral vitamin K preparatı yoktur.

Doğum ve Emzirme

Epilepsili kadınlarda normal doğum için sakınca yoktur. Doğum sırasında nöbet riski %1-2 iken doğum sonrası ilk 24 saatte nöbet riski %1-2’dir . Yapılan son çalışmalarda obstetrik riskte artış saptanmamıştır. Eski çalışmalarda doğum sırasında komplikasyon gelişme riski 3x; maternal mortalite 2x daha yüksek olarak bulunmuştur . Son yapılan bir çalışmada doğum sırasındaki komplikasyonların yeni AEİ kullananlarda daha fazla olduğunu söylemektedir . Sezaryen kadın doğum endikasyonlarına bağlı olmakla beraber, annede nörolojik veya mental sorun varsa, gebeliğin geç dönemlerinde kontrolsüz nöbetler mevcutsa, yoğun fiziksel ve mental stres varsa tercih edilebilir .

Puerperium döneminde eğer gebelikte AEİ düzeyi arttırdıysa, doğum sonrası hemen azaltılmalıdır (1-4 hafta içinde) .

Pek çok AEİ süte geçer, ancak sorun oluşturmazlar. Çocukta uyuklama hali, hipotoni olursa kan ilaç düzeyleri ölçülebilir. Çocukta kan LTG, LEV, benzodiazepin, barbitürat ve etosüksimid düzeyleri aneden yüksek olabilir, ancak bu genelde klinik bir soruna neden olmaz. Hangi AEİ aldığına bakılmaksızın tedavi altındaki tüm epileptik anneler çocuklarını emzirebilirler.

Bebek bakımı ile ilgili yeterli yayın yoktur, ancak nöbet tipi, sıklık ve şiddeti önemlidir. Bu konuda en riskli grup kontrollü olmayan juvenil miyoklonik epilepsi hastalarıdır. Nöbetler stres, uyku deprivasyonu ve puerperium ile kötüleşebilir. Bebeğe banyo yaptırırken mutlaka bir yardımcı olmalıdır .

Menapoz ve Kemik Sağlığı

Epileptik kadınların menopozları ve bunun etkisi çok araştırılmamıştır. Nöbet frekansı yüksek kadınlar 3-4 yıl kadar daha erken menopoz girmektedir. Menapozda %40 nöbetlerde kötüleşme, %27 nöbetlerde iyileşme olmaktadır. 1/3 hastada ise nöbet frekansı değişmemektedir. Hormon replasman tedavisi nöbetleri arttırabilir ve bu durum özellikle katamenial epilepside belirgindir .

Uzun süre AEİ tedavisi alan kişilerde düzenli aralıklarla kemik densitesi kontrol edilmelidir. Ancak kemik sağlığını olumsuz şekilde etkileyen sigara, düşük kalsiyum diyeti, immobilité, kortikostteroid kullanımı, aşırı alkol alımı ve düşük kilodan kaçınmak gereklidir . Belli aralıklarla kemik mineral densitesi takibi yapılmalıdır.

Kalsiyum Replasmanı (yaş 19-50 1000 mg/gün; Kadın >51: 1200 mg/gün; Erkek>70: 1200 mg/gün) ve Vitamin D Replasmanı [(9-70 yaş) (kadın-erkek) Vit D 600 –4000 IU / gün ve >70 yaş minimum 800IU] önerilebilir.

| Tablo 6 | |
|--|-------------|
| Hormon Düzeylerini | Etki |
| Azaltanlar | Yapmayanlar |
| Güçlü | ETM |
| PB | GBP |
| PHT | VPA |
| CBZ | LVT |
| PMD | ZNS |
| OXC | PGB |
| Zayıf | TGB |
| Felbamat | |
| TPM (> 200 mg) | |
| LTG | |
| Crawford P. Epilepsia 2005;46(S9):117-24, Smith PE. Seizure 2001;10(2):87-91 | |

Tablo 7: Epileptik Kadında Gebeliğin Planlanması

Gebelik öncesi ilaç ayarlanması çok önemli.

Hasta gebe kaldıktan sonra gelirse müdahale için çok geç.

- Doğum kontrol yöntemleri kullanılmalı.
- Teratojenite riski ve bunun minimize edilmesi hasta ile tartışılmalı.
- Doğurganlık çağındaki kadınlar en az 4 mg/g folat almalı.
- İlaç kesimi planlanıyorsa önce ilaç kesimi yapılmalı
- AEİ politerapisinden monoterapiye çekilmeye çalışılmalı.
- AEİ mümkün olan en düşük doz alınmalı
- VPA kullanan hastalarda ilaç değişimi gerekebilir
- Epilepsi cerrahisi adayları ameliyattan sonra gebelik planlamalı.
- İlaç kesimi yapıldıysa gebe kalmadan önce, nöbet tekrarı olmadığı 6 ay gözlenmeli.

Okuma önerileri

1. Abbasi F, Krumholz A, Kittner SJ, Langenberg P. Effects of menopause on seizures in women with epilepsy. *Epilepsia*. 1999; 40 (2): 205-210
2. Artama M, Isojärvi JI, Raitanen J, Auvinen A. Birth rate among patients with epilepsy: a nationwide population-based cohort study in Finland. *Am J Epidemiol*. 2004;159(11):1057-63
3. Ataklı D. Kadın ve Epilepsi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Spesial Topics* 2008; 1: 49-55
4. Betts T, Crawford PM. Women and Epilepsy; 1998: 27-28
5. Borthen I, Eide MG, Daltveit AK, Gilhus NE. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study. *BJOG*. 2011; 118 (8): 956-965
6. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, Vestergaard M. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013 Apr 24; 309 (16): 1696-703
7. Crawford P, Appleton R, Betts T, Duncan J, Guthrie E, Morrow J. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. The Women with Epilepsy Guidelines Development Group. *Seizure*. 1999 ;8(4): 201-217
8. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 (S9): 117-24
9. Crawford PM. Managing epilepsy in women of childbearing age. *Drug Saf*. 2009; 32 (4): 293-307
10. Crawford P. Epilepsy and pregnancy. *Seizure*. 2002;11:212-219
11. Cunnington M, Tennis P; International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology*. 2005; 22; 64 (6): 955-60
12. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology*. 2001; 24; 57(2): 321-324
13. Drislane FW et. all. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in women with epilepsy. *Neurology*. 1994; 44 (2) : 306-310
14. Flisser E, Thomas SV, Sarma PS, Sukumaran SC. Polytherapy increases the risk of infertility in women with epilepsy. *Neurology*. 2011;19; 76 (16):1442
15. Garnotel R, Monier F, Lefèvre F, Gillery P. Long-term variability of serum lipoprotein(a) concentrations in healthy fertile women. *ClinChem Lab Med*. 1998; 36 (5): 317-321
16. Geda G, Caksen H, Içağasioğlu D. Serum lipids, vitamin B12 and folic acid levels in children receiving long-term valproate therapy. *Acta Neurol Belg*. 2002 Sep;102(3):122-126.
17. Harden CL. Menopause and bone density issues for women with epilepsy. *Neurology*. 2003 Sep 1; 61 (2): 16-22
18. Harden CL et. all. American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009 Jul 14; 73 (2): 142-9
19. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American AED Pregnancy Registry; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012; 22; 78 (21): 1692-1699
20. Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia*. 1997; 38(10):1082-1088
21. Herzog AG et all. Frequency of catamenial seizure exacerbation in women with localization-related epilepsy. *Ann Neurol*. 2004;56(3):431-434
22. Herzog AG. Catamenial Epilepsy: Update prevalence, pathophysiology and treatment from findings of NIH progesterone treatment trial. *Seizure* 2015; 28: 18-25
23. Herzog AG et. all. Abnormal pulsatile secretion of luteinizing hormone in men with epilepsy: relationship to laterality and nature of paroxysmal discharges. *Neurology*. 1990; 40(10):1557-1561
24. Herzog AG. Differential impact of antiepileptic drugs on the effects of contraceptive methods on seizures: Interim findings of the epilepsy birth control registry. *Seizure*. 2015; 28: 71-75
25. Isojärvi JI, Taubøll E, Herzog AG. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs*. 2005;19(3):207-223

26. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol*. 1996; 39(5): 579-584
27. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med*. 1993; 329(19): 1383-1388
28. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol*. 1996; 39(5):579-584
29. Liporace J, Kao A, D'Abreu A. Concerns regarding lamotrigine and breast-feeding. *Epilepsy Behav*. 2004; 5 (1): 102-105
30. Lobo RA. A disorder without identity: "HCA," "PCO," "PCOD," "PCOS," "SLS": what are we to call it?! *FertilSteril*. 1995 Jun; 63(6): 1158-1160
31. Luef G, Rauchenzauner M. Epilepsy and hormones: a critical review. *Epilepsy Behav*. 2009;15(1):73-77
32. Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H, Kini U. Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure*. 2002;11(8): 512-518
33. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 2009 Apr 16; 360 (16): 1597-1605
34. Morell MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology* 1998;51(4):355-359
35. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, Mc Givern RC, Morrison PJ, Craig J. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2006; 77 (2): 193-8
36. Pack AM, Reddy DS, Duncan S, Herzog A. Neuroendocrinological aspects of epilepsy: important issues and trends in future research. *Epilepsy Behav*. 2011; 22(1): 94-102
37. Pennell PB. Hormonal aspects of epilepsy. *NeurolClin*. 2009; 27(4): 941-965
38. Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure*. 2015; 28: 66-70
39. Schmidt D, Canger R, Avanzini G, Battino D, Cusi C, Beck-Mannagetta G, Koch S, Rating D, Janz D. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 1983; 46 (8): 751-755
40. Smith PE; UK Oxcarbazepine Advisory Board. Clinical recommendations for oxcarbazepine. *Seizure*. 200;10 (2):87-91
41. Steinhoff BJ. Pregnancy, epilepsy, and anticonvulsants. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008; 10 (1): 63-75
42. Sukumaran SC, Sarma PS, Thomas SV. Polytherapy increases the risk of infertility in women with epilepsy. *Neurology*. 2010;75(15): 1351-1355
43. Sveberg L, Svalheim S, Taubøll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure*. 2015; 28: 29-32
44. Tettenborn B, Genton P, Polson D. Epilepsy and women's issues: an update. *Epileptic Disord*. 2002; 4 (2): 23-3
45. Tomson T, Xue H, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. *Seizure*. 2015; 28: 40-44
46. Tomson T, Danielsson BR, Winblad B. Epilepsy and pregnancy. Balancing between risks to the mother and child. *Lakartidningen*. 1997;94 (34): 2827-32
47. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Cook M, Lander C, Eadie MJ. Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. *J ClinNeurosci*. 2004;11(8): 854-858
48. Veiby G, Bjørk M, Engelsen BA, Gilhus NE. Epilepsy and recommendations for breast feeding. *Seizure*. 2015; 28: 57-65
49. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T et al. Antiepileptic drug pregnancy registry: Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology*. 2003;64:961-965
50. Yerby M. Clinical care of pregnant women with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(S3):33-40
51. Yerby MS. Contraception, pregnancy and lactation in women with epilepsy. *Baillieres Clin Neurol*. 1996; 5 (4): 887-908

ÖZEL DURUMLAR YAŞLILIK VE EPİLEPSİ

Yasemin Gömceli

Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve
Tedavi Rehberi 2015

Biyolojik yaşlanma; organizmanın zamanın ilerlemesi ile geri dönüşümsüz olarak organ, doku, hücre ve gen düzeyinde yaşam fonksiyonlarını aksatacak şekilde değişerek o tür için beklenen ömür süresinin sonuna doğru gelmesi sürecidir.

- İnsan ömründe yaşlanmaya getirilen kronolojik sınır 65 yaştır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği şekilde yaşlılık;

- 65 - 74 yaş: Genç Yaşlılık

- 75 - 84 yaş: İleri Yaşlılık

- 85 yaş ve üstü: Çok ileri Yaşlılık olarak tanımlanmaktadır.

- Biyolojik yaşlanma ile ortaya çıkan değişiklikler;

- Bazal metabolizma yavaşlar

- Karaciğer, böbrekler ve kalpte bağ dokusu artar

- Gastrointestinal sistem peristaltizmi ve sekresyonları azalır

- Kas dokusu azalır, yağ dokusu artar

- Kemik mineralizasyonu azalır

- Akciğerlerde elastisite azalır

- Vasküler yatakta ateroskleroz gelişir

- Görme ve işitme başta olmak üzere tüm duyu organları zayıflar

- Glukoz toleransı azalır

- İmmün sistem zayıflar

• **Yaşlılarda epilepsi;** çocukluk ve gençlik dönemlerinden itibaren epileptik olanlar ve yaşlılık döneminde başlayan epilepsi olarak iki gruba ayrılabilir. Yaşlılık döneminde başlayan nöbetlerin hemen tamamı parsiyel başlangıçlı özellikler gösterir. Yaşlılarda

yeni başlangıçlı epileptik nöbetlerin en sık nedeni serebrovasküler hastalıklardır. Diğer etyolojik nedenler arasında nörodejeneratif hastalıklar, kafa travması, tümörler ve santral sinir sistemi enfeksiyonları yer alır.

• **Tanı;** yaşlılarda epilepsi tanısı koyarken, dikkatli öykü ile diğer olası tıbbi durumlar detaylıca değerlendirilmelidir.

- Nöbeti provoke edebilecek metabolik, toksik, enfeksiyöz nedenler

Araştırılmalıdır.

• Hemogram, kan şekeri, böbrek, karaciğer fonksiyonları, sodyum, potasyum, magnezyum düzeyleri

• SSS enfeksiyonu şüphesi varsa lomber ponksiyon

- Rutin EEG: düşük sensivite ve spesifite nedeni ile tanıya katkısı sınırlıdır, normal olması durumunda tekrarlanabilir. Geçici veya uzamış konfüzyonel durumda başvuran yaşlı hastalarda nonkonvulsif status epileptikus açısından mutlaka EEG incelemesi yapılmalıdır. Tanı sorunu yaşanan ve sık atak geçiren hastalarda uzun süreli video-EEG monitorizasyon önemli bir değerlendirme aracıdır.

- Kranyal MR görüntüleme: etyolojide yer alabilecek iskemik, tümoral,

vasküler , enfeksiyöz/otoimmün ensefalitik lezyonların tanınması için mutlaka yapılmalıdır.

• **Ayırıcı tanı;** genç hastalardan daha dikkatli olunmalı, senkop, geçici iskemik atak (GIA), geçici global amnezi (GGA), uyku bozuklukları, enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar, psikiyatrik bozukluklar ve demans mutlaka detaylı olarak değerlendirilmelidir.

- Bilinç kaybı, tekrarlayan düşmeler varsa; ön planda senkop düşünülmelidir. Tipik otonom semptomlar yanısıra miyoklonik jerkler eşlik edebilir.

• Kardiyak orijin açısından, EKG, 24 saatlik holter monitorizasyonu, EKO, kardiyoloji konsültasyonu

• Ortostatik hipotansiyon ve vasovagal senkop açısından; ortostatik kan basıncı ölçümleri ve eğik masa (tilt table) testi

- Atak sırasında fokal nörolojik defisit veya negatif semptom varsa ön planda TIA düşünülmelidir. Genellikle nöbetlerden daha uzun süreli olup, bilinç kaybı daha nadir izlenir.

• Nörogörüntüleme, karotis/vertebral doppler, EKG, Ekokardiyografi

- Atak sadece geçici bellek kusuru ile gündeme gelmişse ön planda GGA düşünülmeli. Genellikle tek bir ataktır ve bilinçlilik korunmuştur.

- Atak sadece geceleri ortaya çıkıyorsa, uyku bozuklukları dışlanmalı, yaşlı hastalarda mutlaka REM davranış bozukluğu ayırıcı tanıda yer almalıdır.

- Polisomnografi

• Tedavi

Genel Bilgiler

- Yaşlı hastalarda Antiepileptik ilaç (AEİ) kullanımına dair potansiyel sorunlar
- Hipertansiyon, diyabet, koroner kalp hastalığı gibi komorbid hastalıklara yönelik kullanılan ilaçlarla etkileşim
- İlaç absorpsiyonunda azalma
- İlacın dağılımında değişme
- Karaciğer metabolizmasında azalma
- Renal atılımında azalma
- Azalmış reseptör sayısı ve hassasiyeti nedeni ile ilaçların kararlı serum konsantrasyonlarının sağlanamaması
- Yaşlılarda AEİ tedavisine yanıtın gençlere göre daha düşük dozlarda sağlandığı ve ilaca dirençli epilepsi gençlere göre daha nadir olduğu bildirilmiştir. Ancak ilaçlara bağlı yan etkiler gençlerden daha sık ve daha düşük dozlarda gelişmektedir.
- İlaç yan etkilerini azaltmak ve tolerabiliteyi artırmak için standart AEİ kullanım prensibi olan " düşük doz başla, yavaş titrasyon yap", yaşlı hastalar için " çok düşük doz başla, çok yavaş titrasyon yap" olarak düzeltilebilir.

Öneriler

- Yaşlı hastalarda en sık izlenen nöbetler parsiyel başlangıçlı olup, hemen tüm AEİ'lar etkili olmakla birlikte, ilaç seçimi gençlere göre daha zordur.
- Komorbid durumlar başka bir başlık altında anlatılmakta olup, yaşlılarda özellikle dikkat edilmesi gereken genel prensipler:
- Karaciğerde metabolize olan ilaçlar olası ilaç etkileşimleri, yaşlılardaki metabolizma değişiklikleri nedeni tolerabilite güçlükleri ve osteoporozu yatkınlık oluşturdukları için çok tercih edilmez.
- Kardiyak aritmi varlığında atriyo-ventriküler iletimi etkileyen fenitoin (PHT) ve karbamazepin (CBZ) tercih edilmemelidir.
- Kognitif disfonksiyon varlığı ilaç seçiminde önemlidir. Benzodiazepinler (BZD), topiramet (TPM), zonisamid (ZNS) kognitif yan etkileri olan AEİ'lardır.

- Valproik asid'in yaşlılarda dikkatle kullanılmalıdır(Parkinson, tremor ve hepatik ensefalopati vb.)
- Diüretik kullanan yaşlılarda oksarbazepin (OXC) ve CBZ hiponatremi yan etkileri nedeni ile dikkatli kullanılmalıdır.
- Antikoagulan kullanan hastalarda platelet fonksiyonlarını etkileyen VPA'ten ve enzim indüksiyonu yapan ilaçlardan kaçınmak önerilir.
- Kanıtı dayalı tıpta tedavi önerileri hazırlanırken en değerli çalışmalar randomize çift-kör plasebo kontrollü çalışmalardır ve bunlardan elde edilen veriler kanıt A düzeyinde değerlendirilir. Maalesef yaşlılarda AEİ tedavisi ile ilgili literatürde çok az sayıda bu nitelikte çalışma yer almaktadır. ILAE'nin 2006 yılında yayınlanan ve 2013 yılında güncellenen son tedavi klavuzunda kanıt düzeylerine göre tedavi önerileri aşağıdaki şekilde bildirilmiştir.

ÖNERİ (ILAE tedavi kılavuzu)

Parsiyel başlangıçlı epilepsilerde

Kanıt düzeyi A: Gabapentin (GBP), Lamotrijin (LTG)

Kanıt düzeyi B: -

Kanıt düzeyi C: CBZ

Kanıt düzeyi D: TPM, VA

Kanıtdüzeyi E: Diğer ilaçlar

- Levetirasetam (LEV): Karaciğerde metabolize olmayıp, belirgin farmakokinetik etkileşimleri olmadığı için sıklıkla tercih edilmektedir. Yaşlı hastalarda daha önce gözlemsel çalışmalara dayanarak önerilen LEV henüz yayınlanan bir randomize çift kör çalışmada CBZ'den daha iyi tolere edilmiş, yeni başlangıçlı parsiyel epilepside LTG'e ilk basamak tedavide iyi bir alternatif olarak önerilmiştir.

- İdiyopatik Jeneralize epilepsiler: Yaşlı popülasyonda yeni başlangıçlı primer jeneralize nöbetler çok nadir de olsa izlenebilir. Absans nöbetler, miyoklonik nöbetler çok nadirdir, jeneralize tonik klonik nöbetler izlenebilir. Ancak bu tip nöbetlerle karşılaşılınca öncelikle çocukluk ve gençlik dönemine ait nöbet öyküsü dikkatlice sorgulanmalıdır. Yaşlı hastalarda izlenen idiyopatik jeneralize epilepsilerle ilgili sınırlı çalışmalar, başlangıç yaşı dışında klinik özellikleri ve tedaviye yanıtın gençlerden önemli ölçüde farklı olmadığını düşündürmektedir.

- Cerrahi tedavi: Genç hastalarla karşılaştırıldığında temporal lob epilepsisi daha nadir izlenmekte, nöbetler AEİ ile daha kolay kontrol altına alınmakta, kardiyovasküler ve diğer komorbid durumlar nedeniyle cerrahi komplikasyon riski artmaktadır. Ancak yaşlı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda, özellikle temporal lobektomi, gençlere göre

biraz daha düşük nöbet kontrol oranları ve biraz daha yüksek komplikasyon oranları izlenmekle birlikte, önerilmektedir.

Okuma önerileri

- 1-Acharya JN, Acharya VJ. Epilepsy in the elderly: Special considerations and challenges. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;(1):18-26.
- 2- Acosta I, Vale F, Tatum WO 4 th , Benbadis SR. Epilepsy surgery after age 60. *Epilepsy Behav* 2008;12:324-325.
- 3- Boling W, Andermann F, Reutens D, Dubeau F, Caporicci L, Olivier A. Surgery for temporal lobe epilepsy in older patients. *J Neurosurg* 2001;95:242-248.
- 4- Brodie LJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol* 2009;8:1019-1030
- 5- Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res.* 1999 Oct;37(1):81-7.
- 6- Cloyd J, Hauser W, Towne A, Ramsay R, Mattson R, Gilliam F, Walzac T. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy res.* 2006;68:39-48
- 7- Fabbri E, Zoli M, Gonzales-Freire M, Salive ME, Studenski SA, Ferrucci L. Aging and multimorbidity: New tasks, priorities, and frontiers for integrated gerontological and clinical research. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(8):640-647
- 8- Gidal BE, French JA, Grosman Pet al. Assesment of potential drug interactions in patients with epilepsy: impact of age and sex. *Neurology* 2009;72:419-425
- 9- Girgis GM, Baldock PA, Downes M. Vitamin D, muscle and bone: integrating effects in development, aging and injury. *Mol Cell Endocrinolog.* 2015;410-413
- 10- Glauser T, Ben-Menachem E, et all. Subcommittee on AED Guidelines: Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551-63
- 11- Glauser T, Ben-Menachem E, et all. ILAE Treatment Guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47(7):1094-120
- 12- Grivas A, Schramm J, Kral T, von Lehe M, Helmstaedter C, Elger C, et al. Surgical treatment for refractory temporal lobe epilepsy in the elderly: Seizure outcome and neuropsychological sequels compared with a younger cohort. *Epilepsia* 2006;47:1364-72.
- 13- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia.* 1993;34:453–468
- 14- Marini C, King MA, Archer JS, Newton MR, Berkovic SF. Idiopathic generalized epilepsy of adult onset: Clinical syndromes and genetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:192-196.
- 15- McBride AE, Shih TT, Hirsch LJ. Video-EEG monitoring in the elderly: A review of 94 patients. *Epilepsia* 2002;43:165-169.
- 16- Rowan AJ, Ramsay RE et all. Cooperative Study 428 Group. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology.* 2005;64(11):1868-1873.

- 17- Sato S, Kiyono H, Fujihashi K. Mucosal immunosenescence in the gastrointestinal tract:A mini review. *Gerontology*. 2015;61(4):336-342
 - 18- Shaw AC(1), Goldstein DR, Montgomery RR.Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12):875-887
 - 19- St-Onge MP Gallagher D.Body composition changes with aging: the cause or the result of alterations inmetabolic rate and macronutrient oxidation? *Nutrition*. 2010;26(2):152-5
 - 20- Werhahn KJ, Klimpe S, Balkaya S, Trinka E, Krämer G. The safety and efficacy of add-on levetiracetam in elderly patients with focal epilepsy: a one-year observational study. *Seizure*. 2011;20(4):305-311.
 - 21- Werhahn KJ, Trinka E, Dobsberger J et all. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56(3):450-9.
- in later life. *Lancet Neur*

Antiepileptik İlaç Tedavisi Ne Zaman ve Nasıl Bırakılmalıdır ?

Demet Kınay

Antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisi, nöbetleri önlemek ve epilepsiyi kontrol etmek için kullanılan temel uygulamadır. AEİ'lar monoterapi veya kombinasyon tedavisi olarak kullanıldıklarında olguların %50-70'de etkili olmalarına rağmen, uzun süreli kullanımda bilişsel ve davranışsal değişiklikler gibi yan etkilere sahiptir. Bu nedenle, nöbetlerin uzun süreli remisyonunda olduğu hastalarda ilaçların kesilmesi hastanın yararına olabilir. Böylece hastalar her gün düzenli ilaç kullanmak zorunda kalmaz; sosyal stigmaya yol açtığı bilinen epilepsi gibi bir hastalık söz konusu olduğundan kişinin benlik saygısı artar, sağlıklı olma algısı değişir. Motor koordinasyon, bilişsel işlevler, bellek ve konsantrasyonda düzelme görülür. Ayrıca bazı AEİ'ların birlikte olan diğer medikal durumlar veya kullanılan ilaçlar (oral kontraseptif, antibiyotikler, antipsikotikler, immunosupresifler, antineoplastikler, diğer AEİ'lar) ile olumsuz etkileşmesi önlenmiş olur. Bununla birlikte, AEİ'ların kesilmesi için en uygun zamanlama halen bilinmemektedir.

Antiepileptik ilaç tedavisinin kesilmesi, en az 2-4 yıl nöbetsiz geçen bir süreden sonra göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi kesimi ile ilgili riskler ve potansiyel yararları hasta ile dikkatlice tartışıldıktan sonra karar verilmelidir. Tedavi kesimi sırasında prognozla ilgili faktörlerin yanı sıra, devam eden AEİ tedavisinin yan etkileri, bireyin yaşam tarzı, hem tedavinin devam etmesine hem de nöks olasılığına karşı hastanın tutumu değerlendirilmelidir.

Antiepileptik ilaç kesilmesi sırasında hastanın yaşı dikkate alınmalıdır. Genel olarak, nöbet nöksü riski erişkinlerde çocuklardan daha fazladır. Çünkü yüksek oranda spontan remisyon gösteren epilepsi sendromları (Rolandik epilepsi ve çocukluk çağı absans epilepsisi gibi) tipik olarak çocuk yaş grubunda görülür. Nöbet nöksünün erişkinde daha ciddi psikososyal sonuçları (ehliyetinin geri alınması, işini kaybetmek vb.) olabilir, bununla birlikte uzun süreli ilaç kullanma ile ilişkili sıkıntılar da hafife alınmamalıdır.

Antiepileptik ilaç tedavisinin kesilmesinden sonra nöbetsiz kalma olasılığı, çocuklar için ilk yılda %66-96, ikinci yılda %61-91 ve erişkinler için ilk yılda %39-74, ikinci yılda %35-57'dir. AEİ kesilmesinde sonra nöks oranı ilk 12 ayda (özellikle ilk 6 ayda) en yüksektir, izleyerek zaman geçtikçe düşmeye başlar.

Nöbet nüksünün ortalama riskten daha fazla olacağını göstergeleri, ergen başlangıçlı epilepsi (juvenile miyoklonik epilepsi dahil), parsiyel nöbetler, altta yatan nörolojik bozukluk, çocuklarda ilaç kesilmesi sırasında anormal EEG bulgularının olmasıdır. Birden fazla nöbet tipinin olması durumunda nöbet tekrarlama riski yüksektir. Semptomatik nöbetler ve ilişkili faktörler (anormal nörolojik bulgular ve mental retardasyon) ilaç kesilmesinde sonra yüksek oranda nöbet nüksünün göstergesidir. Nöbet tekrarlama riski semptomatik epilepsili hastalarda idiyopatik epilepsili hastalara göre daha yüksektir.

Nöbet nüksünün ortalama riskten daha az olacağını göstergeleri, çocukluk çağı başlangıçlı epilepsi, idiyopatik jeneralize epilepsi, çocuklar için ilaç kesilmesi sırasında EEG'nin normal olmasıdır.

Uzun süreli AEİ kullanmanın risk-yarar (kazanç) oranı göz önünde bulundurulmalıdır. Çocuklarda, doğurma çağındaki kadınlarda, diğer hastalıkları olan kişilerde, ilaçların yan etkilerine aşırı maruz kalabilecek yaşlılarda ilaca devam edilmesi daha olumsuz olabilir.

Çocuklarda EEG patolojilerinin, AEİ kesilmesi sırasında prognostik önemi vardır. Ancak erişkinlerde EEG'nin AEİ kesilmesi sonrasında prognozu öngörmedeki değeri tartışmalıdır. EEG anomalilerinin varlığı, en azından çocuklarda, nöbet tekrarlama riskinin yüksek olacağını düşündürse de, EEG'nin prediktif rolünün teknik kayıt işlemi ve yorumlanması konusunda standartlaştırılmış prosedürlerin ışığında aydınlatılması gerekir. Anormal EEG bulguları, özellikle paroksizmal aktivite, nöbet nüks riskinde artma ile birliktedir. Ancak bu aynı zamanda epilepsi türüne de bağlıdır. Bu nedenle sadece EEG bulgularından ziyade nöbet ve epilepsi sendrom sınıflaması başlıca prognozu belirleyen faktördür. AEİ kesilmesi sırasında veya öncesinde anormal EEG bulgularının önemini yanı sıra tedavi kesildikten sonra da EEG bulgularındaki anormallikler nöbet nüksü riskini arttırmaktadır.

Antiepileptik ilaç kesilmesinden sonra epilepsinin uzun süreli prognozunun tedavinin özelliklerinden etkilendiğini (örneğin AEİ kesilmesi öncesinde tedavinin başlangıç zamanı ve süresi, spesifik ilaçlar gibi) gösteren kanıt yoktur. Buna karşın hastalığın başlangıcından sonra tedaviye yanıt, hastalığın ağırlığının (bir ölçüde epileptik sendromun) yansımalarıdır. Hastalığın başlangıcındaki tedavi yanıtı uzun süreli seyrin belirlenmesinde önemlidir. AEİ başlanmasından sonra nöbet geçirilmesi ve birden fazla AEİ kullanımı, tedavi kesilmesinden sonra nöbetlerin tekrarlama riskinin yüksek olacağını düşündürür. Tedavi sırasında veya öncesinde nöbet sıklığının yüksek olması, status epileptikus öyküsü (30 dakikadan uzun süren konvulsiyon) kötü prognoz göstergesi olabilir. Cins ve aile öyküsünün nöbet nüksü üzerine herhangi bir etkisi yoktur.

Hastalığın zaman içindeki seyri ve geçmiş nöbet sıklığı, gelecekteki nöbet riskini belirlemede önemlidir. İyi tanımlanmış bazı sendromlar (juvenil miyoklonik epilepsi ve santrotemporal dikenli selim epilepsi gibi) farklı prognoza sahiptir. Juvenil

miyoklonik epilepside tedavi kesildikten sonra nöbet tekrarlamaya potansiyeli yüksektir. Santrotemporal dikenli selim epilepsisi ise birçok hastada spontan remisyonla birlikte dir.

Şimdiye kadar yapılmış çift kör randomize kontrollü tek çalışmada, en az 2 yıl nöbetsiz olan hastalarda randomizasyondan bir yıl sonra nöbet nüksü, AEİ kesilen grupta %15, ilacına devam edenlerde %7 bulunmuştur. İlaç almaya devam eden grupla karşılaştırıldığında AEİ kesilen grupta daha fazla hastada nöropsikolojik performansta iyileşme saptanmıştır. Ancak yaşam kalitesi açısından iki grup farklı bulunmamıştır.

Antiepileptik ilaç kesilmesinden önce, şayet nöbet nüksü olursa tedavinin tekrar yerine konmasının nöbet kontrolünü sağlayıp sağlamayacağı göz önünde tutulmalıdır. Geniş randomize kontrollü çalışmalarda, ilaç kesilmesinin uzun süreli prognozu değiştirdiğine dair kanıt olmamasına rağmen, son yıllarda bazı hastalar için nöbet kontrolünün tekrar kazanılmasının bir yıldan fazla sürebileceği vurgulanmaktadır. Olguların %19'unda ilacın yeniden başlanması, daha önceki kadar nöbet kontrolü sağlamamaktadır. Nüks sonrası kötü prognozla ilişkili faktörler, semptomatik epilepsi, fokal epilepsi, kognitif bozukluklardır. Çocukluk çağı idiyopatik epilepsi sendromları veya nadir nöbetleri olanlar hariç bırakılırsa, nöbetsiz olan hastalarda ilaç kesilmesinin ciddi ve önemli risklerinin tartışılması gerekir.

İlaç kesilmesi kararı, bireyselleştirilmelidir. Risk ve olumsuz etkileri, erişkinde çocuklardan fazladır. Erişkinlerde ilacın hangi hızda kesilmesi gerektiğine rehberlik edecek kanıtlar yetersiz olmasına rağmen, süreç kademeli olmalı ve 2-3 aydan daha az sürmemelidir. Barbitürat ve benzodiazepinlerin kesilmesinde, ilaç kesilmesine bağlı semptomlar ve/veya nöbet nüksü olasılığı dikkate alınarak süre daha uzun (en az 6 ay) olmalıdır. Birden fazla ilaç kullanan hastalarda önce bir tanesi kesilmeli, sonra diğer ilacın kesilmesi planlanmalıdır. Nöbet nüksü görülürse, en son doz azaltımı geri alınmalıdır.

Amerikan Nöroloji Akademisi (1996), AEİ kesilme kararlarında hekimlere yardımcı olmak için tasarlanmış parametreler geliştirmiştir. Belli klinik özellikler ile remisyonun önceden tahmin edilebileceği düşünülmüştür. AEİ ile nöbetlerin kontrol altında olduğu süre ne kadar uzunsa prognozun o kadar iyi olacağı ileri sürülmüştür.

Başarılı şekilde ilaç kesilmesi şansını işaret eden bulgular:

AEİ tedavisi altında 2-5 yıl nöbetsiz dönem geçirilmesi

Fokal veya jeneralize tek tip nöbetin olması

Normal nörolojik muayene ve normal IQ

Tedavi ile EEG'nin normal olması

Erken (nöbetsiz geçen 2 yıldan önce) ve geç dönemde (nöbetsiz geçen 2 yıldan fazla) AEİ kesilmesinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, nöbetsiz geçen iki yılı doldurmadan AEİ kesilmesi durumunda, nöbet nüksü riskinin %34 oranında arttığı bildirilmiştir. Parsiyel epilepsilerde, nüks riski kesilme zamanına bakılmaksızın jeneralize

epilepsilerden fazladır. Bununla birlikte, parsiyel nöbetler basit veya rolandik dikenlerin eşlik ettiği selim karakterde ise nüks riski kompleks parsiyel nöbetlerden daha azdır. Jeneralize epilepsilerde erken veya geç dönemde AEİ kesilmesi arasındaki farklar açık değildir, ancak AEİ'ların geç dönemde kesilmesinde daha düşük risk gelişmesi eğilimi vardır. Absans nöbetlerinde nüks riski genel olarak daha azdır, ancak AEİ'ların erken kesilmesinde nüks riski yine de yüksektir.

Çocuklarda, özellikle parsiyel nöbetler ve anormal EEG bulgusu eşlik ettiğinde, AEİ'ların nöbetsiz geçen en az iki yıldan önce kesilmesi, nöbetsiz iki veya daha fazla yıl beklenmesine göre nöbetlerin yüksek tekrarlama riski ile birlikte. Çocuklarda iki yıldan önce AEİ tedavisine devam edip etmeme kararı altta yatan epilepsi sendromuna dayanmalıdır. Epilepsisi iki yaşından önce veya 10 yaşından sonra başlayan çocuklarda AEİ kesilmesini izleyerek nüks riski fazladır. Bu sonuç spesifik yaş gruplarında daha sık görülen daha ağır seyreden belli epilepsi türleri ile ilişkili olabilir. Jeneralize nöbetleri olan çocuklarda AEİ'ların en uygun ne zaman kesilmesi gerektiğine dair kanıtlar yoktur. Ayrıca nöbetsiz erişkinlerde AEİ'ların en uygun kesilme zamanına rehberlik edecek kanıt yoktur.

AEİ kesilmesi için uygun zamanın ve nüks için risk faktörlerinin belirlenmesi için, özellikle erişkinlerde ve jeneralize nöbetleri olanlarda, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

AEİ kesilmesine rehberlik edecek birincil kanıta dayalı genel özellikler tanımlanmıştır:

Erişkinlerde AEİ kesilmesinden sonra nöbetlerin tekrarlama riskinin düşük olduğunu düşündüren özellikler:

Tablo 8: Nöbetsiz bir hastada AEİ kesilmesi sırasında göz önünde bulundurulması gereken kriterler

| AEİ kesilmesinin riskli olduğu durumlar | AEİ kesilmesi lehine olan faktörler |
|--|--|
| Ergenlikte başlangıç | Çocukluk çağında başlangıç |
| Erişkin başlangıç | İleri yaşta başlangıç |
| Parsiyel epilepsi | İdiyopatik jeneralize epilepsi |
| Juvenil myoklonik epilepsi | Santrottemporal dikenli selim epilepsi |
| Altta yatan nörolojik hastalık | Normal EEG (çocuklarda) |
| Anormal EEG (çocuklarda) | Çocuk doğurma çağında olan ve gebelik planlayan kadınlar |
| Riskli işlerde çalışma | Komorbidite, diğer ilaç kullanımı |

İlaç kesilmesinden önce nöbetsizlik süresi

Erişkinlerde AEİ kesilmesinden sonra nöbetlerin tekrarlama riskinin yüksek olduğunu düşündüren özellikler:

- Fokal nöbet öyküsü
- Miyoklonik nöbet öyküsü
- Tonik-klonik nöbet öyküsü
- AEİ başlanmasından sonra nöbet geçirilmesi
- Birden fazla AEİ kullanımı

Çocuklarda AEİ kesilmesinden sonra nöbetlerin tekrarlama riskinin düşük olduğunu düşündüren özellikler:

Nöbetsiz geçen süre (2 veya daha fazla yıl)

Çocuklarda AEİ kesilmesinden sonra nöbetlerin tekrarlama riskinin yüksek olduğunu düşündüren özellikler:

- Fokal nöbet öyküsü
- EEG'de epileptiform anomaliler
- Öğrenme güçlüğü

Nöbetsiz bir hastada AEİ kesilmesi sırasında göz önünde bulundurulması gereken kriterler Tablo 8'de özetlenmiştir.

Okuma Önerileri

- 1-Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology*. 1994; 44(4):601-608.
- 2-Chadwick D, Taylor J, Johnson T. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. The MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group. *Epilepsia* 1996; 37: 1043-1050.
- 3-Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus study). *Epilepsia* 2008; 49: 455-463.
- 4-Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet*. 1991; 337(8751):1175-1180.
- 5-Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *BMJ: British Medical Journal*. 1993; 306:1374-1378.
- 6-Perucca E, Beghi E, Dulac O, et al. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res* 2000; 41: 107-139
- 7-Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol*.

2011;10(5):446-456.

- 8-Practice parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients-
-summary statement. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American
Academy of Neurology. *Neurology*. 1996; 47(2):600-602.
- 9-Schmidt D, Löscher W. Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs
in seizure-free patients: a review of current clinical experience. *Acta Neurol Scand*. 2005; 111:
291–300.
- 10-Specchio LM, Tramacere L, La Neve A, Beghi E. Discontinuing antiepileptic drugs in patients
who are seizure free on monotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(1):22-25.
- 11-Specchio LM, Beghi E. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS
Drugs* 2004; 18: 201–212.
- 12-Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, Wingerchuk DM, Sirven J. Early versus late antiepileptic drug
withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb
11;2:CD001902.

Dirençli Epilepsilerde Medikal Tedavi

Demet Kınay

Epilepsi tedavisinin temeli, epileptik nöbetlerin tekrarlamasını önlemek için günlük alınan antiepileptik ilaçlardır (AEİ). AEİ seçimi, başlıca nöbet tipi ve epilepsi sendromuna bağlıdır. İlaç tedavisi başlanmadan önce tedavi stratejisi ve AEİ uygunluğu epilepsili hasta ve yakınları ile işbirliği içinde belirlenmez. AEİ tedavi stratejisi, nöbet tipi, epilepsi sendromu, birlikte kullanılan ilaçlar, komorbidite, fertilitite, çocuk, genç ve erişkin yaşam tarzı, kişinin ve ailenin tercihlerine göre uygun şekilde bireyselleştirilmelidir. AEİ etki profiline ek olarak, yan etki profilleri ve farmakokinetik özellikleri dikkate alınmalıdır .

AEİ'lar ile yeterli tedavi ve uyuma rağmen hastaların %30-40'ı dirençli epilepsi geliştirmektedir. Tek başına veya kombinasyon halinde verilen, en az iki uygun AEİ denemesine rağmen uzun süreli nöbetsizlik durumuna ulaşamayan hastalar ILAE kriterlerine (2010) göre ilaç tedavisine dirençli olarak tanımlanır .

Dirençli epilepsi tedavisinin amacı (yeni başlangıçlı epilepsilerde olduğu gibi), mümkün olan en az yan etki ile nöbetsiz kalımın sağlanmasıdır. Şayet hasta nöbetsiz kalırsa ve yan etki görülmezse, klinisyen bir kaç yıl AEİ dozunu (epilepsi sendromundan bağımsız olarak) kan konsantrasyonunu terapötik düzeylerden düşük veya hafifçe yüksek olsa bile değiştirmemelidir.

Bununla birlikte, nöbetler devam ederse, AEİ dozu hasta nöbetsiz kalıncaya veya yan etki görülünceye kadar arttırılmalıdır. Şayet nöbetler uygun dozda birinci kuşak AEİ tedavisine rağmen devam ediyorsa, epilepsi tanısı tekrar gözden geçirilmelidir. İlk kullanılan AEİ'nin başarısızlığı (en yüksek tolere edilebilen doza titrasyona rağmen nöbetlerin devam etmesi) ilaç etkinliğinin olmaması sonucuysa, tedaviye uyumsuzluğun dışlanması, tanının ve başlangıç tedavisinin uygunluğunun yeniden gözden geçirilmesi gerekir. Tedaviye uyumsuzluk, tedavi başarısızlığının başlıca nedenidir ve nöbet kontrolü ötesinde ciddi sonuçları olabilir. Mortalitenin, tedaviye uyumsuzluk dönemlerinde artmış olduğu gösterilmiştir. İlk kullanılan AEİ idiyosenkratik reaksiyon nedeniyle kesilmişse, alternatif AEİ seçiminde benzer reaksiyona neden olabilecek ilaçlardan kaçınılmalıdır. Örneğin, karbamazepine bağlı deri döküntüsü olan bir kişide diğer AEİ ile döküntünün tekrarlama olasılığı fenitoin ile %58, okskarbazepin ile %33, fenobarbital ile %27 ve lamotrijin ile %20'dir.

AEİ tedavisinde değişiklik gerekliyse geleneksel öneri kademeli olarak başka bir ilaç ile monoterapiye geçilmesidir. İlk AEİ tedavisine dirençli kişilerin %20-30'unun alternatif monoterapi ile nöbetsizliğe ulaştığı bildirilmiştir. Bir AEİ yan etkileri veya nöbetlerin devam etmesi nedeniyle başarısız olursa, ikinci ilaç başlanmalı, yeterli veya maksimum tolere edilebilen doza kadar arttırılmalı ve sonra ilk ilaç yavaşça azaltılmalıdır. Geçiş döneminde dikkatli olunmalıdır.

Şayet ilk ilaç bir ölçüde etkinliğe sahipse, ilk ilaca ikinci ilacın eklenmesi ile başlamak en akılcı yaklaşım olacaktır. İkinci ilaç ile hasta nöbetsiz kalırsa, ilk ilaç hasta ile riski ve yararı tartışılarak yavaşça kesilebilir. Kombinasyon tedavisi, özellikle ağır epilepsilerde ilk AEİ tedavisi kısmen etkili ve iyi tolere edilmişse, monoterapi ile nöbetsizlik olasılığı düşükse başlanır. İkinci ilaç yararsız olursa, ilk veya ikinci ilaç, nispi etkinlik, yan etkiler, tolere edilebilirliği göz önüne alınarak diğer ilacın başlanmasından önce azaltılmalıdır.

Alternatif monoterapi veya ekleme tedavisinin hangisinin daha etkili bir tedavi stratejisi olduğuna dair kanıt yoktur. Monoterapi ile nöbet kontrolü sağlanamayan çocuk ve erişkinlerin önemli bir bölümünün yeni AEİ'lar ile kombinasyon tedavisinden yararlandığı gösterilmiştir. Kombinasyon tedavisi düşünülmeden önce, çocuk ve erişkinlerde tüm uygun monoterapi rejimlerinin denenmesi önerilmektedir.

ILAE'nın ilaç tedavisine dirençli epilepsi tanımının temel amacı, iki AEİ tedavisine yanıt vermeyen bireylerin epilepsi cerrahisine uygunluğunun değerlendirmesi de dahil olmak üzere teşhisin yeniden gözden geçirilmesi için uzmanlaşmış bir merkeze sevk gerekliliğini vurgulamaktır. Prospektif, randomize, kontrollü çalışmalarda çeşitli ilaçlara yanıt vermeyen hastalarda yeni bir AEİ eklenmesinden sonra nöbetsizlik oranı %10'dan az olarak bildirilmiştir. Alternatif tedavi özellikle mesial temporal kökenli parsiyel nöbetleri olan hastalarda epilepsi cerrahisini kapsar. Ayrıca, epileptik olmayan psikojenik nöbet olasılığını da gözden kaçırmamak önemlidir. Bu durum video-EEG monitorizasyon ile dışlanabilir. Hem epileptik olmayan psikojenik nöbetleri olan hem de gerçek epilepsisi olan hastaların yönetimi en zor gruptur. Epilepsi tanısı kesin olarak konulmuş ve epilepsi cerrahisi yaklaşımlarının büyük olasılıkla verimli olmayacağı belirlenmişse, medikal tedavinin iyileştirilmesine yönelik daha ileri çabalar değerlendirilmelidir. Bu aşamadan sonra, bir sonraki seçim için hangi ilacın kullanılacağı ve etkili nöbet kontrolüne ulaşmak için AEİ'ların nasıl kombine edileceği soruları sorulmalıdır. Ne yazık ki, bu yönde nasıl devam edilmesi gerektiği ile ilgili kesin bilgiler yoktur.

İlaç tedavisine dirençli hastalarda AEİ tedavisi nasıl en uygun şekilde kullanılır? Nöbetsizlik amaç edinilmeli ancak her ne pahasına olmamalıdır. Bazı hastalar AEİ kombinasyonlarının akılcıca kullanımından fayda görebilir ve dikkatlice bireyselleştirilmiş politerapi yan etki yükünü arttırmaz. Mevcut tedaviye eklenecek AEİ sırasında dikkat edilmesi gereken hususlar, etkinlik spektrumu, yan etki profili, hastanın özelliklerine göre beklenen etki, doz ayarlaması gerektiren farmokinetik ve farmakodinamik ilaç etkileşimleridir. Farmakodinamik etkileşimler, etkinliği ve tolerabiliteyi değiştirdiği için ilaç seçiminde özellikle önemlidir.

Politerapi ile nöbet alevlenmesi

İkinci veya üçüncü AEİ eklenirken, nöbetleri alevlendiren (kötüleştiren) ve uyaran AEİ'lerden kaçınmak önemlidir. Örneğin, karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, vigabatrin, *tiagabin* miyoklonileri ve absansları; gabapentin ve lamotrijin miyoklonileri; benzodiazepinler tonik nöbetleri kötüleştirebilir.

Nöbet alevlenmesi (kötüleşmesi), başlıca GABAerjik (*tiagabin*, gabapentin, vigabatrin) ve sodyum kanal bloke edici (fenitoin, karbamazepin, lamotrijin) AEİ'lar ile karşılaşılan bir sorundur. Ancak anekdotal olgular hemen her AEİ ile bildirilmiştir. İdiyopatik epilepsili hastalar en duyarlı, bununla birlikte parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan hastalar bu etkiye daha bağıştıktır. Ancak, dirençli epilepsi nöbeti olan tüm hastalarda bu durum olasıdır. Özellikle çocuklar, nöbet alevlenmesini veya beklenmedik bir zamanda yeni nöbet tipi gelişimini önlemek için daha dikkatli takip edilmelidir.

Nöbet alevlenmesinin gerçekten olup olmadığına karar verirken, bir yıl içinde nöbet sıklığında görülebilecek doğal dalgalanma dikkate alınmalıdır. AEİ başlanmadan önce nöbet sıklığına ait bilginin elde olması önemlidir, böylece nöbetlerdeki alevlenmenin AEİ'lara bağlı olup olmadığı değerlendirilebilir. Yeni AEİ'nin gerçekten yeni nöbet tipini ortaya çıkardığından veya nöbetlerde artmaya ya da EEG değişikliklerine neden olduğundan emin olmak zordur. Her durumda nöbet tipinde değişme veya nöbet sıklığında artma olasılığı vardır. Ne yazık ki, bu durumu kanıtlamanın tek yolu, ilaç kesildikten ve durum normale döndükten sonra hastayı tekrar değerlendirmektir. Ancak bu etik olarak olanaklı değildir. Sonuçta, asla kesinlikle emin olunamasa da ilaç kullanımı ve yeni nöbet tiplerinin ortaya çıkması arasındaki zamansal ilişkinin belirlenmesine çalışılmalıdır. İlaçlara dirençli epilepsinin tedavisi sırasında, hastalarda (özellikle çocuk yaş grubunda), yeni AEİ başlanmasından sonra yeni nöbet tipi ortaya çıkabileceğinden veya kognitif ve davranışsal değişikliklerin gelişebileceğinden haberdar olunmalıdır. Bu değişikliklerin, yeni başlanan AEİ' a mı, yoksa yeni AEİ ve diğer AEİ'lar arasındaki farmakodinamik etkileşime mi bağlı olduğu anlaşılmalıya çalışılmalıdır.

Rasyonel Paliterapi

Kombinasyon tedavisinin seyri, AEİ'ların etki mekanizmaları göz önünde tutularak bir ölçüde tahmin edilebilir. Mevcut tedaviye yeni bir AEİ ekleneceği zaman, hastanın kullandığı ilaçlardan farklı etki mekanizmasına sahip bir AEİ'nin tercih edilmesi gerekir. Aynı etki mekanizmasına sahip AEİ'ların eklenmesi, bu grup bileşikler ile görülen yan etkilerin artmasına neden olur. İki sodyum kanal bloke edici AEİ'nin kombinasyonu, sınırlı ilave etkinliğe ve santral sinir sistemi yan etkilerinin artmasına neden olur. Bununla birlikte, farklı etki mekanizmasındaki AEİ'ların kombinasyonu avantajlı olabilir. Örneğin, bir sodyum kanal blokörü olan lakozamidin diğer bir sodyum kanal blokörü olan karbamazepine eklenmesi ile nöbet kontrolüne ulaşılabilir ancak, bağıdönmesi yakınması gibi yan etkiler karbamazepin ve lakozamid kombinasyonu alan hastada sodyum kanal

blokeri olmayan bir ajanın lakozamide eklenmesine göre daha fazla görülür. Lamotrijin ile karbamazepin, okskarbazepin ile karbamazepin, *rufinamid* ile karbamazepin veya lakosamid ile karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin veya lamotrijin (hepsi sodyum kanal blokeri) kombinasyonları, aynı maddelerin diğer ilaçlarla kombinasyonundan daha az avantajlıdır. Bununla birlikte, lamotrijin ile valproat ve lakozamid ile sodyum kanal blokeri olmayan diğer AEİ'nin kombinasyonları, bazı hastalarda artan yarar sağlar.

Ancak mevcut birçok AEİ'nin major etki mekanizmasının yanısıra diğer etki mekanizmaları da vardır. Bu diğer mekanizmalar AEİ'nin antiepileptik işleviye ayrıca katkıda bulunur. Rasyonel politerapi kavramında kafa karışıklığı yaratabilir. Örneğin, levitirasetaminin sinaptik veziküllerde SV2a reseptörü üzerine etkili olduğuna inanılmaktadır. Ancak, ayrıca kalsiyum düzenleyici ve GABAerjik özelliklere de sahiptir. Karbamazepin sodyum kanal blokeri olmasına rağmen diğer etki mekanizmalarına da sahiptir. Bu nedenle, rasyonel politerapi seçilen ilaç kombinasyonunun yan etkilerini en aza indirmek açısından rasyoneldir, ancak bilinen etki mekanizmalarına dayanan etkinliğin iyileştirilmesi için rasyonel tedavi hala ikna edici bir şekilde ortaya konamamıştır.

AEİ sinerjisi fikri, rasyonel politerapide bir başka gelişmedir. Farklı etki mekanizmasındaki bir AEİ'nin diğerine eklenmesi, her iki AEİ'nin beklenen etkinliklerinden daha güçlü bir etkinlik sağlayacaktır. Örneğin, lamotrijin ve valproatın arasındaki terapötik sinerji gibi.

Nöbetsiz kalma amacına ulaşamadığında, nihai amaç nöbet sıklığında ve şiddetinde azalma ve yan etkiler arasındaki uzlaşma sonucu mümkün olan en iyi yaşam kalitesine ulaşmaktır. İlaç tedavisine dirençli hastalarda en büyük tehdit, aşırı dozlarda AEİ kullanımı ve politerapidir. Aşırı dozlarda AEİ kullanımının azaltılması, yan etkileri azaltır ve yaşam kalitesini artırır. Komorbiditelerin (örneğin depresyon) tanınması ve tedavisi nöbetleri baskılama uğraşından daha önemli olabilir.

Antiepileptik ilaç seçimi

Fokal nöbetlerde: Karbamazepin, OXC veya LTG fokal nöbetleri olan çocuk, genç ve erişkinlerde ilk tercih edilecek ilaçtır. Karbamazepin ve LTG uygun değilse veya tolere edilemiyorsa LEV, OXC veya VPA düşünülmelidir. İlk AEİ denemesi etkisiz kalırsa bu beş AEİ'dan biri alternatif olarak göz önünde tutulmalıdır. Valproatin teratojenik etkisinden haberdar olmak gerekir. Monoterapide kullanılan ikinci iyi tolere edilen AEİ etkisizse, kombine tedavi denenmelidir. Ekleme tedavisinde karbamazepin, CLB, GBP, LTG, LEV, OXC, VPA, TPM düşünülmelidir. Kombinasyon tedavisi etkisiz veya tolere edilemezse, hasta üçüncü basamak epilepsi merkezine sevk edilmelidir. Burda diğer AEİ'lar ESL, LCM, PB, PHT, PGB, TGB, VGB, ZNS denenebilir. Geri dönüşümsüz görme alanı defekti riski nedeniyle VGB kullanımının risk/yarar oranı göz önünde bulundurulmalıdır.

Jeneralize tonik-klonik nöbetlerde: Jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan çocuk, genç ve erişkinlerde valproik asit birinci seçenek olarak düşünülmelidir. Valproik asit

uygun olmadığında lamotrijin önerilir. Lamotrijinin miyoklonik nöbetleri artıracığı göz önünde bulundurulmalıdır. Şayet miyoklonik veya absans nöbetlerini eşlik ediyorsa, CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, VGB, TGB kullanılmamalıdır.

Absans nöbetlerinde: Absans nöbetlerinde birinci seçenek olarak kullanılan ESM veya VPA etkisiz kalırsa şu üç ilaçtan ikisi (etosuksimid, lamotrijin, valproik asid) kombine tedavide kullanılmalıdır. Kombine tedavi etkisiz kalırsa veya tolere edilemezse, CLB, CLZ, LEV, TPM, ZNS göz önünde bulundurulmalıdır.

Miyoklonik nöbetlerde: Miyoklonik nöbetlerde, VPA birinci tercihtir. Valproik asid etkisiz kalırsa veya tolere edilemezse LEV veya TPM düşünülebilir. Topiramatin LEV ve VPA'a göre yan etkisinin daha fazla olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Monoterapi etkisiz kalırsa bu üç ilaçla kombinasyon tedavisi denenebilir. Kombine tedavi etkisiz kalırsa veya tolere edilemezse, CLB, CLZ, ZNS, PIR düşünülebilir. Karbamazepin, GBP, OXC, PHT, PGB, VGB, TGB kullanılmamalıdır.

Tonik ve atonik nöbetlerde: Tonik veya atonik nöbetli çocuk, genç ve erişkinlerde VPA ilk tercihtir. Valproik asit tedavisi etkisiz kalırsa veya tolere edilemezse LTG kombine tedavide göz önünde tutulmalıdır. Kombinasyon tedavisi etkisiz kalırsa RUF ve TPM denenebilir. Karbamazepin, OXC, VGB, TGB önerilmez.

İnfantil spazm: Tuberoz skleroza bağlı olmayan infantile spasmlı sütçocuğunda birinci tercih olarak steroid veya VGB denemelidir. Tuberoz sklerozlu infantil spazmlı hastada ilk tercih vigabatrindir.

Dravet sendromunda: Dravet sendromlu çocuklarda ilk tercih VPA veya TPM'dir. Tedavi etkisiz kalırsa veya tolere edilemezse CLB, veya stripentol ek tedavide göz önünde ulundurulmalıdır. Karbamazepin, GBP, LTG, PHT, PGB, VGB, TGB kullanılmamalıdır.

Lennox-Gastaut sendromunda: Lennox-Gastaut sendromlu çocuklarda, birinci tercih olarak VPA önerilmelidir. Tedavi etkisiz kalır veya tolere edilemezse LTG ekleme tedavisi göz önünde bulundurulmalıdır. Kombinasyon tedavisi etkisiz kalırsa *rufinamid* ve TPM düşünülebilir. Karbamazepin, GBP, OXC, PGB, VGB, TGB kullanılmamalıdır. Tüm ilaçlar etkisiz olduğunda felbamat denenebilir.

Amerikan Nöroloji Akademisinin dirençli epilepsiler için hazırlanan en son rehberinde şu noktalara dikkat çekilmiştir.

Dirençli parsiyel epilepsili hastalarda, ekleme (add-on) tedavisinde tüm AEİ'ların etkili olduğu gösterilmiştir. Tüm çalışmalarda metodoloji benzer olmasına rağmen, nöbet seyri üzerine etkilerini karşılaştırmak mümkün olmamıştır. Çünkü, seçilen popülasyonlar farklıdır ve bazı ilaçlar maksimum dozlarda kullanılmamıştır. Esas olarak tüm ilaçlar için, etkinlik ve aynı zamanda yan etkiler artan dozlarla artar. İki farklı titrasyon oranları karşılaştırıldığında, yavaş titrasyon daha iyi tolere edilebilir. Düşük dozda başlayıp, yavaş şekilde doz titrasyonunu sağlamak, yan etkiler ortaya çıkana kadar doz artırmak önerilir. Diğer bir deyişle maksimum tolere edilen doza ulaşmaya zorlamak gerekir.

Tablo 9: Antiepileptik ilaçlar ve kullanım şekli

| | Titrasyon hızı | Başlangıç hedef dozu (mg/gün) | İdame dozu | Kullanım şekli |
|-----------------|---|--------------------------------------|-------------------|---|
| Karbamazepin | 100 mg/gün veya 200 mg/gün ile başlanır, 1-4 hafta içinde hedef doza çıkılır. | 400-600 | 400-1600 | Günde 2-3 kez (kontrollü salınan formüllerde 1-2 kez) |
| <i>Klobazam</i> | 10 mg/gün dozunda başlanır, gerekirse 1-2 hafta sonra 20 mg/güne artırılır. | 10 | 10-40 | Günde 1 veya 2 kez |
| Etosuksimid | 250 mg/gün ile başlanır, 1-3 hafta içinde hedef doza arttırılır. | 500-750 | 500-1500 | Günde 2-3 kez |
| Gabapentin | 300-900 mg/gün ile başlanır, 5-10 gün içinde hedef doza arttırılır. | 900-1800 | 900-3600 | Günde 2-3 kez |
| Lakozamid | 100 mg/gün ile başlanır, 1-2 hafta sonra 100 mg arttırılır | 200-300 | 200-400 | Günde 2 kez |
| Levetirasetam | 500 veya 1000 mg/gün başlanır, 2 hafta sonra gerekliyse arttırılır. | 1000 | 1000-3000 | Günde 2 kez |
| Okskarbazepin | 300 mg/gün ile başlanır, 1-3 hafta içinde hedef doza çıkılır. | 600-900 | 600-2400 | Günde 2-3 kez |
| Fenobarbital | 30-50 mg yatak vakti başlanır, 10-15 gün sonra artırılır. | 50-100 | 50-200 | Günde 1 kez |

| Tablo 9: (Devamı 1) | | | | |
|----------------------------|--|----------|-----------|--|
| Fenitoin | 100 mg/gün ile başlanır, 3-7 gün içinde hedef doza artırılır. | 200--300 | 200-400 | Günde 1 veya 2 kez |
| Pregabalin | 50-75 mg/gün ile başlanır, 2-4 hafta içinde 150 mg'a artırılır. Gerekirse 2 haftada 75-150 mg artırılmaya devam edilebilir. | 150-300 | 1500-600 | Günde 2-3 kez |
| Primidon | 62.5 mg/gün ile başlanır, 3 hafta içinde hedef doza artırılır, enzim indükleyici ilaç alanlarda daha hızlı titrasyon kullanılabilir. | 500-750 | 500-1500 | Günde 2-3 kez |
| Topiramet | 25 mg/gün ile başlanır, her 1-2 haftada 25 mg veya 50 mg artırılır | 100 | 100-400 | Günde 2 kez |
| Valproat | 500 mg/gün ile başlanır, gerekirse 1 hafta sonra artırılır. | 500-1000 | 500-2500 | Günde 2 kez (sürekli kontrollü salınan formül ile günde bir kez) |
| Vigabatrin | 250 mg/gün veya 500 mg/gün ile başlanır, 1-2 hafta içinde hedef doza artırılır. | 1000 | 1000-3000 | Günde 1 veya 2 kez |
| Zonizamid | 50 mg/gün ile başlanır, 1 hafta sonra 100 mg/güne artırılır, izleyerek gerekirse her 1-2 haftada bir günde 50 mg artırılabilir | 200 | 200-600 | Günde 2 kez |

Tablo 9: (Devamı 2)

| | | | | |
|---|--|---------|---------|----------------------------------|
| Lamotrijin monoterapi (ve valproate ve enzim indükleyiciler ile ko-medikasyon) | 2 hafta için 25 mg/gün ile başlanır, 2 hafta sonra 50mg/güne artırılır, izleyerek her 1-2 haftada bir 50 mg/gün artırılır. | 100-150 | 100-300 | Günde 2 kez (günde 1 kez mümkün) |
| Lamotrijin ve enzim indükleyici ko-medikasyon (NA Valproat olmadan) | 2 hafta için 25 veya 50 mg/gün başlanır, 2 hafta sonra 50-100 mg/güne artırılır, izleyerek her 1-2 haftada bir 50-100 mg/gün artırılır. | 200-300 | 200-500 | Günde 2 kez |
| Lamotrijin ve NA Valproat ko-medikasyon (enzim indükleyiciler olmadan) | 2 hafta için gün aşırı 25 mg/gün başlanır, sonra 2 hafta için 25 mg/gün artırılır, izleyerek her 1-2 haftada bir 25-50 mg/gün artırılır. | 100 | 100-200 | Günde 2 kez (günde 1 kez mümkün) |

1) Yeni AEİ'dan GBP, LTG, TPM, OXC, LEV ve ZNS, TGB, ZNS dirençli parsiyel epilepsili hastalarda ekleme (add-on) tedavisinde kullanılmaları uygundur.

2) Okskarbazepin, TPM (kanıt düzeyi A: kesin etkili) ve LTG (kanıt düzeyi B: muhtemel etkisi) dirençli parsiyel epilepsili hastalarda monoterapide kullanılabilir. Gabapentin, LEV, *tiagabin*, monoterapi olarak kullanımı için yeterli kanıt yoktur.

3) Topiramate erişkin ve çocuklarda dirençli jeneralize tonik-klonik nöbetlerde kullanılabilir. Gabapentin, LTG, OXC, *tiagabin*, LEV, ZNS'in dirençli jeneralize tonik-klonik nöbetlerde kullanılması için yeterli kanıtlar yoktur.

4) Dirençli parsiyel epilepsili çocuklarda GBP, LTG, OXC, TPM kombine tedavide kullanılabilir. Levetirasetam, TGB, ZNS dirençli parsiyel epilepsili çocuklarda kullanımı için yeterli kanıt yoktur.

5) Dirençli parsiyel epilepsili çocuklarda, yeni kuşak AEİ'ların monoterapi olarak kullanımına ilişkin çalışma yoktur.

6) Erişkin ve çocukta Lennox-Gastaut sendromunda TPM ve LTG drop atakları tedavi etmekte kullanılabilir.

7) Yeni kuşak AEİ ile teratojenik etki hayvanlarda gösterilmiştir fakat insanlarda risk bilinmemektedir. Yine de tüm AEİ'ların teratojenik olduğunun bilinmesinde fayda vardır. Fenitoin ve VPA için teratojenik etki, hem hayvan hem de insanlarda bildirilmiştir. Her iki grup için de öneri aynıdır. Gebelikte AEİ seçiminde risk/yarar oranına göre karar verilmelidir. Teratojenite doza ve polifarmasiye bağlı olarak belirgin bir şekilde artmaktadır.

Okuma Önerileri

- 1-Angehagen M, Margineanu DG, Ben-Menachem E, et al. Levetiracetam reduces caffeine-induced Ca²⁺ transients and epileptiform potentials in hippocampal neurons. *NeuroReport* 2003;14 (3):471–475.
- 2-Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010; 51: 7–26.
- 3-Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs—rational polytherapy? *Seizure* 2011;20:369–375.
- 4-Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, et al. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 797–804.
- 5-Faught E, Duh MS, Weiner JR, Guérin A, Cunnington MC. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology* 2008; 71: 1572–1578.
- 6-French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004;62:1261–1273.
- 7-Hirsch LJ, Arif H, Nahm EA, Buchsbaum R, Resor SR Jr, Bazil CW. Cross-sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use. *Neurology* 2008; 71: 1527–1534.
- 8-Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs* 2006; 66: 1817–1829.
- 9-Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069–1077.
- 10-Loscher W, Honack D, Bloms-Funke P. The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) induces alterations in GABA metabolism and turnover in discrete areas of rat brain and reduces neuronal activity in substantia nigra pars reticulata. *Bin Res* 2003;735:208–216.
- 11-National Clinical Guideline Centre (UK). The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of

Clinical Guideline 20. London: Royal College of Physicians (UK); 2012 Jan. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance .

- 12-Perucca E. Pharmacoresistance in epilepsy. How should it be defined? *CNS Drugs* 1998; 10: 171–79. Perucca E, Kwan P. Overtreatment in epilepsy: how it occurs and how it can be avoided. *CNS Drugs* 2005; 19: 897–908.
- 13-Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol.* 2011;10(5):446-56.
- 14-Rheims S, Perucca E, Cucherat M, Ryvlin P. Factors determining response to antiepileptic drugs in randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011; 52: 219–33.
- 15-Sake JK, Hebert D, Isojarvi J, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2010;24:1055–1068.
- 16-Sitges M, Guarneros A, Nekrassov V. Effects of carbamazepine, phenytoin, valproic acid, oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate and vinpocetine on the presynaptic Ca²⁺ channel-mediated release of [3H] glutamate: comparison with the Na⁺ channel-mediated release. *Neuropharmacology* 2007;53:854–862.
- 17-Somerville ER. Aggravation of partial seizures by antiepileptic drugs: is there evidence from clinical trials? *Neurology* 2002;59:79–83.

STATUS EPİLEPTİKUSTA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI KONVÜLZİF STATUS EPİLEPTİKUS VE NONKONVÜLZİF STATUS EPİLEPTİKUS TEDAVİSİ

Doç. Dr. Ebru ALTINDAĞ, Prof. Dr. Betül BAYKAN

Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve
Tedavi Rehberi 2015

Status epileptikus (SE) en sık görülen nörolojik acil tablolardan birisidir. Her nöbet tipi SE olarak karşımıza çıkabilir. SE'nin mortalitesi etyolojiye, yaşa, SE'nin tipine ve SE'nin süresine bağlıdır. En sık görülen ve en kolay tanınan tipi olan jeneralize konvülfik SE (JKSE) mortalite ve morbiditesi en yüksek olan tablodur. Etkin tedavinin zaman kaybetmeden başlanması önemlidir. Bu nedenle önceden oluşturulmuş algoritmalar böyle bir hasta ile karşılaşıldığında tanı ve tedavi basamaklarının hızla uygulanmasını sağlayacaktır.

Tanım, sınıflama, epidemiyoloji, etyoloji

Birçok epileptik nöbet tedavi girişimi gerektirmeden saniyeler veya dakikalar içinde sonlanmaktadır. Klasik olarak bir nöbetin 30 dakikadan uzun sürmesi veya bu süre içinde hasta düzelmeden veya eski nörolojik durumuna dönmeden çok sayıda nöbetin arka arkaya tekrarlamasına SE adı verilir. Son yıllarda bu süre giderek kısalmış, 5 dakika ve üzeri devam eden nöbetler SE olarak tanımlanmıştır.

Uluslararası Epilepsi İle Savaş Ligi'nin (ILAE) yeni tanımlama ve sınıflamasında SE'nin tanımında 2 zaman noktası tanımlanması gerektiği önerilmiştir. Bu yeni tanıma göre 1. zaman noktası yani t1 tedaviye kadar geçen süreyi, 2. zaman noktası (t2) uzun dönem sonuçlarının belirlediği süreyi işaret etmektedir. Buna göre SE, anormal uzamış nöbetler ile karakterize, nöbetleri sonlandıran mekanizmaların yetersizliği veya bu nöbetleri başlatan mekanizmaların (t1) neden olduğu klinik durumdur. Bu durumun uzak dönem etkisi (t2) sonucunda nöbetin süresi ve tipine bağlı olarak nöronal ölüm ve nöronal ağlarda değişiklikler meydana gelmektedir.

En basit şekliyle SE konvülfik ve nonkonvülfik SE (NKSE) olarak 2 gruba ayrılır. NKSE etyoloji, tedavi ve prognoz açısından farklı özelliklere sahip oldukça heterojen bir gruptur. NKSE'nin absans status epileptikus (ASE), kompleks parsiyel status epileptikus (KPSE) ve güç farkedilen (subtle) SE şeklinde 3 alt grubu mevcuttur. Güç farkedilen SE koma ve devam eden elektrografik nöbet aktivitesi ile karakterizedir ve genellikle iyi tedavi edilmemiş JKSE hastalarında gelişir. NKSE için ortak kabul görmüş bir elektroklinik nöbet aktivitesi süresi yoktur ve pratikte 30 dakika sınır olarak alınabilir (tablo 1).

ILAE'nin yeni sınıflamasında SE'nin semiyoloji, etyoloji, EEG ve yaşa göre sınıflandırılması önerilmiştir. NKSE komanın eşlik ettiği ve etmediği olarak iki gruba ayrılmış, NKSE+ koma alt grubu güç farkedilen SE olarak adlandırılırken, komalı olmayan NKSE grubunda ise epileptik hastalar yer almıştır. Bu grup da jeneralize ve fokal olarak iki gruba ayrılmıştır. Otonomik SE ise yine epileptik hasta grubunda fokal ve jeneralize ayrımı yapılamayan olarak tanımlanmıştır.

SE'nin toplumda görülme sıklığı 10-41/100.000'dir. Yaşamın ilk yılı ve 60 yaşından sonra en sık olmak üzere insidensi bimodal dağılım gösterir. 60 yaşından sonra 86/100.000 oranında görülür. SE'nin etyolojisi de heterojendir ve yaşa bağlı değişir. Erişkinde en sık nedenler uzak semptomatik tablolar, akut inme, hipoksi, metabolik bozukluklar ve epilepsili hastalarda etkin olmayan antiepileptik ilaç (AEİ) dozlarıdır.

SE'li hastaya yaklaşım

JKSEyüksek oranda ölümler sonuculanması ve kalıcı hasar bırakma potansiyeli nedeniyle hızlı ve etkin tedavi gerektirir. SE tedavisi destekleyici bakım, nöbet aktivitesinin damar içi yolla verilen AEİ ile sonlandırılması, nöbet nüksünün önlenmesi, tabloyu oluşturan nedenlerin düzeltilmesi, komplikasyonların önlenmesi ve gelişen komplikasyonların tedavisi gibi basamakları içerir (Şekil 1). İlk değerlendirme, destekleyici bakım ve nedene yönelik incelemeler erken nöbet tedavisini asla geciktirmemelidir.

Tedavi basamaklarını uygularken bir yandan da hastanın epilepsi hastası olup olmadığı, kullandığı AEİ'lar ve dozları, tedavide aksama ve/veya araya giren başka bir tedavi olup olmadığı öğrenilmelidir. Ardından da metabolik bozukluk, intoksikasyon, infeksiyon veya yeni bir yapısal lezyon varlığı gibi SE'ye yol açabilecek nedenler araştırılmalıdır. Hastada AEİ kullanımı varsa serum seviyesine bakılmalıdır. Nöbetler hızla durup hasta açılrsa bile gereğinde diğer tedavi basamaklarına geçilip, etyolojik araştırmalara ve hastayı izlemeye devam edilmelidir. SE tedavi edildiği takdirde en az 24 saat daha nüks olabileceği düşünülerek gözlem altında tutulmalıdır.

SE'de acil yapılması gereken tetkikler

- Damar yolu açıldıktan sonra kan gazı, glikoz, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kalsiyum, magnezyum, tam kan sayımı, AEİ düzeyleri için kan örneği alınmalıdır.
- Bu tetkiklerle nedenin aydınlatılmadığı durumda örneğin toksikolojik tetkikleri yapabilmek için 5 ml serum ve 50 ml idrar örneği saklanmalıdır.
- Miyokard infarktüsü, ileti blokları, aritmi tanısı için 12 kanal EKG çekin, troponin değerlerine bakılmalıdır.
- Olası aspirasyon tanısı için akciğer grafisi çekilmelidir.
- Klinik tabloya göre gerekirse etkin tedavinin başlamasını geciktirmesine izin vermeden beyin görüntüleme ve lomber ponksiyonu planlanmalıdır. Konvülsiyonlar

kontrol altına alındıktan sonra hastanın öyküsü SE'nin nedenini açıklamıyorsa acil uygulanabilmesi, kısa sürmesi ve ulaşılabilirliğinin daha kolay olması nedeni ile kranyal BT öncelikli olarak tercih edilebilir ancak SE'nin etyolojisinin aydınlatılmasında kranyal MR BT'e göre daha üstündür. Erken dönemde kranyal MR'da, inflamasyon veya iskemiyi taklit eden, en fazla hippokampus, neokorteks, korpus kollozum ve posterior talamusta görülen, nöbete bağlı bazı sinyal değişiklikleri geri dönüşümsüz beyin hasarı olarak değerlendirilmemelidir. SE'nin etyolojisinde inflamatuvar veya enfeksiyöz santral sinir sistemi hastalığından şüpheleniliyorsa lomber ponksiyon yapılmalıdır.

Monitorizasyon

- Düzenli nörolojik ve nabız dakika sayısı, kan basıncı, vücut ısısı monitorizasyonu yapılmalıdır.
- EKG, biyokimya, kan gazı, pıhtılaşma faktörleri, kan sayımı ve ilaç düzeyleri takip edilmelidir.
- İlk basamak AEİ'lara cevap vermeyen dirençli SE hastalarının takip ve tedavisi yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) anestezi uzmanı ile birlikte yürütülmelidir.
- JKSE tanısı için EEG incelemesi ve/veya EEG monitorizasyonuna ihtiyaç yoktur. Hızlı ve etkin tedavi vakit kaybetmeden başlanmalıdır. Ancak JKSE sonrası bilinci açılmayan veya primer nörolojik hasar olsun olmasın herhangi bir nedenle açıklanamayan, devam eden veya dalgalanma gösteren ensefalopati ve koma tablolarında NKSE veya subtile SE akla gelmeli, en azından yatakbashi EEG incelemesi yapılmalı, hatta yapılabiliyorsa hastalar YBÜ'e alınıp, devamlı EEG monitorizasyonu ile izlenmelidir.

JKSE'nin ilaç tedavisi

SE'de direnç ve nöronal hasar gelişiminin SE'nin süresi ile ilişkisinin bilinmesinden dolayı SE'nin hastane öncesi tedavisi giderek önem kazanmaktadır. Hastaneye ulaşan bir hastada erken ve etkin tedavinin yanısıra düzeltilebilecek hipoglisemi, elektrolit bozukluğu gibi nedenler hızlıca saptanmalı ve düzeltilmelidir. Prokonvülsif ilaç veya toksinden şüpheleniliyorsa ilaç kesilmeli, vücuttan uzaklaştırılmalıdır. Ateş yüksekliği varsa agresif bir şekilde düşürülmelidir.

Acil/erken dönem

Birinci seçenek tedaviler: Bu dönem hastane öncesi ve hastaneye ulaşılan ilk dakikalardan oluşur. Bu dönemdeki en önemli AEİ benzodiazepinlerdir. Pediatrik yaş grubunda rektal diazepamın hastane öncesi tedavide etkinliği uzun zamandan beri bilinmektedir. Damariçi benzodiazepinlerin (*lorazepam* ve *diazepam*) SE'nin sonlandırılmasında plaseboya üstünlüğü gösterildikten sonra hastane öncesi hatta evde kolay uygulanabilecek bukkal ve nazal preparatlar geliştirilmeye çalışılmıştır ve bukkal midazolamın rektal diazepam ile karşılaştırıldığında etkinlik ve güvenilirlik açısından üstünlüğü çocuk hasta grubunda gösterilmiştir. Bir başka çalışmada da

intramuskuler midzolanın damarîçi uygulanan *lorazepam* kadar etkinliği bildirilmiştir. Hastaneye ulaşan bir hastada damarîçi *lorazepam*ın damarîçi diazepam+fenitoin, tek başına damarîçi fenitoin, tek başına damarîçi fenobarbital ile karşılaştırıldığı bir çalışmada damarîçi *lorazepam* sadece tek başına fenitoine üstün bulunmuştur.

İkinci seçenek tedaviler:

Benzodiazepinin ilk doz uygulaması ile nöbetler kontrol altına alınamadığı takdirde doz tekrarı yapılması, nöbetlerin devamı halinde veya nöbetler kontrol altına alınsa bile benzodiazepin etkisi geçtikten sonra rekürrensi önlemek için ikinci seçenek AEİ uygulanmalıdır. Damarîçi uygulanan, hızlı titre edilebilen bu ikinci seçenek AEİ içinde *fosfenitoin* veya fenitoin, valproat, levetirasetam, lakosamid ve özellikle uzayan sedatif yan etkisi nedeni ile daha az tercih edilen fenobarbital sayılabilir. Etkinlik açısından birbirlerine üstünlüklerini gösteren çalışmalar olmaması nedeni ile yan etkiler ve komorbid durumlar göz önünde bulundurulurken tercih yapılabilir. Örneğin idyopatik jeneralize epilepsili bir hastada valproat tercih edilirken, fenitoin böyle bir hastada durumu kötüleştirebilir. Beyin tmrl bir hastada steroid ve kemoterapi ilaçlarının etkisini azaltacak P450 enzim indükleyici ilaçlar, aritmi, ileti boğu olan bir hastada fenitoin, lakosamid gibi ilaçlar kullanılmamalıdır. Birkaç randomize kontrollü çalışmada damarîçi valproatın fenitoinden daha az etkili olmadığı bildirilmiştir. Çeşitli kaynaklarda valproatın 40 mg/kg gibi yüksek bir dozda, 6 mg/kg/saat infüzyon hızında yüklenmesi önerilmektedir. Valproat sıklıkla asemptomatik hiperamonyemi ve trombositopeniye yol açabilir. Hastada zaten koagulapati varsa veya operasyon gerekecekse dikkatli olunmalıdır.

Pek cok merkezde hastada fenitoin kullanımına kontrendikasyon olusturacak bir durum yoksa, status epileptikusun ilk basamak tedavisinde fenitoin veya *fosfenitoin*, benzodiazepin uygulamasından hemen sonra veya eř zamanlı olarak başlatılır. Bunun nedeni valporatın kısa yarılanma ömrü, serum ilaç düzeylerinin dalgalanma göstermesi nedeniyle acil tedavide terapötik dozların ayarlanmasındaki güçlük ve günlük kan sayımları ve karaciğer enzimlerinin kontrol edilmesine rağmen hepatotoksisitenin kolayca atlanabilmesidir. Daha hızlı uygulanabilmesi, buna rağmen aritmi ve hipotansiyon yan etkilerinin daha fazla görülmemesi ve damar dışına sızma sonucunda yumuşak doku nekrozu yapma riskinin daha az olması nedeni ile *fosfenitoin* fenitoine tercih edilebilir.

Ancak lkemizde *lorazepam* ve *fosfenitoin* bulunmaması nedeniyle ilk seçenek tedavi 5-10 mg damarîçi bolus diazepam ve ardından 18-20 mg/kg fenitoin (50 mg/dakika) nerilmektedir. Pratikte sıklıkla uygulanan fenitoinin 1000 mg yükleme dozu yetersiz kalmaktadır. Mutlaka 20 mg/kg gibi doz hesabı ile uygulanmalıdır. Başlangıç dozuna rağmen nöbetlerin devam etmesi halinde 5-10 mg/kg ek doz fenitoin uygulanmalıdır. Bu şekilde kan fenitoin düzeyinin 20-30 g/mL olması hedeflenmelidir. Infüzyon hızı miyokardial depresyon ve kardiyak arrest oluşturabileceği için 50mg/dk`dan (veya 0.5-1mg/kg/dk`dan) daha yüksek olmamalıdır. Bu nedenle, hastaların fenitoin yüklenmesi sırasında kardiyak monitorizasyon altında olması önemlidir.

Benzodiazepin ve ikinci seçenek AEİ'e cevap vermeyen dirençli JKSE'de yeni yaklaşım alternatif 2. seçenek AEİ tekrar denemek yerine anestetik ilaçlarla tedaviye daha erken, 30-60 dakika içinde başlamaktır.

NKSE'nin ilaçla tedavisi

NKSE'de gerek ASE gerekse KPSE tablolarında prensip olarak JKSE tedavisi uygulanır. Şüphelenildiği durumda EEG ile kesin tanı konduktan sonra akut tedavide kısa süreli benzodiazepinlerdiazepam damar içi yolla verilir. EEG'nin yapılamadığı durumlarda tedavi denemesi yapılarak tanıya gidilmesi de önerilir. ASE tanısı kesinse fenitoin zararlı bile olabilir. ASE'de benzodiazepin tedavisine cevap genelde kalıcıdır. Dirençli KPSE tablosunda nöbetin sonlanmasına kadar geçen süre JKSE tablosuna göre daha az kritiktir. Dolayısıyla kanıta dayalı olmamakla birlikte genel anestezi ajanlara geçmeden önce anestezi olmayan AEİ denenebileceği önerilmektedir. Bu konuda AEİ'leri birbiri ile karşılaştıran çalışmalar olmamakla birlikte fenobarbital, valproat ve levetirasetam bu amaçla uygulanabilir. Ek doz fenobarbital uygulaması gerektiğinde yüksek dozlarda solunum depresyonu yapabilir. Hastanın bu durumda yoğun bakım koşullarında izlenmesi önerilir. Hala nöbeti devam eden olgularda JKSE'de kullanılan dozlarda anestezi ilaçlar uygulanabilir.

Uzun süreli AEİ tedavisi

- Uzun süreli, idame AEİ tedavisini acil tedaviye paralel olarak başlayın.
- İlaç seçimini önceki AEİ tedavisi, epilepsinin tipi ve klinik tabloya göre yapın.
- Önce AEİ tedavisine maksimum dozda devam edin, yeni bir doz azaltımı yapılmışsa eski doza dönün.
- Fenitoin ya da fenobarbital acil tedavide kullanılmışsa oral ya da IV idame dozlarını serum ilaç düzeyi takibi ile belirleyin. Mutlaka fenitoin ya da fenobarbital ile idame tedaviye devam edilmesi gerekmez.
- Gerekirse diğer idame AEİ tedavilerine oral yükleme dozlarında başlayın.
- Nazogastrik ile beslenmede bazı AEİ'nin emilim özelliklerinin değişebileceğini unutmayın.
- Eğer hasta 24 saattir nöbetsizse, idame AEİ'nin uygun kan düzeyleri sağlanmışsa, anestetik ilaçları yavaşça azaltmaya başlayın.

Tablo 1: Nonkonvülfiz nöbetler ve nonkonvülfiz status epileptikus için tanı kriterleri

• Primer kriterler

1. Tekrarlayan, jeneralize ya da fokal diken, keskin dalga, diken ve dalga kompleksi ≥ 3 Hz
2. Tekrarlayan jeneralize ya da fokal diken, keskin dalga, diken dalga ya da keskin ve yavaş dalga kompleksi < 3 Hz ve sekonder kriter

3. Seri, ritmik, periyodik veya semiperiyodik dalgalar ≥ 1 Hz ve frekans (en az 1 Hz veya 2-3 Hz artma ya da azalma), morfolojide değişme ya da lokalizasyonda (en az 2 elektrot alanında yayılma). Tek başına amplitütte değişim yeterli değildir.

• Sekonder kriter

1. Hızlı etkili bir antiepileptik ajanın uygulanmasını takiben klinik tabloda anlamlı düzelme ya da EEG'de daha önce olmayan normal paternlerin ortaya çıkması (posterior-dominan alfa aktivitesi gibi). Klinik düzelme olmadan ve önceki normal EEG paterni ortaya çıkmadan epileptiform aktivitenin kaybolması ve yaygın yavaş dalga aktivitesinin belirmesi sekonder kriter olarak değerlendirilemez.

10 saniye \geq süren herhangi bir primer kriter nonkonvülfif nöbet, 30 dakika \geq süren herhangi bir primer kriter NKSE olarak değerlendirilir.

Şekil 1: SE ile gelen bir hastanın tedavi algoritması

*İşaretli ilaçlar ülkemizde bulunmamaktadır.

**Bukkal midazolama özel bir rapor ile Türk Eczacılar Birliği'ne başvurularak ulaşılabilmektedir.

***SE tedavisinde kullanımına dair randomize, kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Beldzinska MM, Szmuda M, Zawadka M, Matheisel A. Current treatment of convulsive status epilepticus-a therapeutic protocol and review. *Anesthesiology Intensive Therapy* 2014; 46: 293-300.
2. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol* 2015; 14: 615-624.
3. Lawrence JH, Gaspard N. Status epilepticus. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19: 767-794.
4. Rosenow F, Knake S. Status epilepticus in adults. In: Stefan H, Theodore WH, ed. *Handbook of Clinical Neurology. Epilepsy, Part II*. Amsterdam: Elsevier; 2012;108(3rd series): 813-819.
5. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rosetti AO, Schffler IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;1-9.
6. Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for status epilepticus. *Drugs* 2015; 75: 1499-1521.
7. Walker MC. Principles of treatment of Nonconvulsive Status Epilepticus. In: Kaplan PW, Drislane FW, ed. *Nonconvulsive Status Epilepticus*. New York: Demosmedical; 2009; 20: 263-270.

Ek not: Status tedavi rehber ve kılavuzlarında yer almayan ancak bazı merkezlerde uygulanan PHT terapötik aralığını elde etmek amaçlı kullanılan bir formülü de burada paylaştık (Ebru Erbayat)

Difenil Hidantoin intravenöz yükleme dozundan sonra ilacın etkinliği hemen başlar ve plasma tepe konsantrasyonuna en geç birkaç saat içinde ulaşır. Fenitoinin

non-iyonize formu hızla vücutta dağılır ve tek bir IV dozla bu dağılım (Vd) yetişkin hastalarda ortalama 0.78L/kg olarak bilinir. İlacın dağılım hacmi obezlerde kiloya bağlı olarak yükselirken, yaşla da değişir; 5 yaşın altında 1.5-0.9 L/kg iken 8 yaşından sonra erişkindeki dağılım hacmine iner. Fenitoinin karaciğer enzimleriyle metabolize olması, ilgili enzimlerin saturasyonu nedeniyle non-lineer (zero-order) bir kinetik gösterir ve idame dozlarındaki çok küçük değişiklikler plasma konsantrasyonlarında orantısız artışlara neden olabilir. Bu nedenle, terapötik fenitoin aralığını yakalamak için idame dozlarındaki artış yerine ikinci bir yükleme dozu uygulanır. Burada uygulanacak doz, ilacın vücut dağılımı göz önünde bulundurularak aşağıdaki gibi hesaplanır:

Ek yükleme dozu (mg) = (istenen serum ilaç düzeyi-- 1. yüklemeden sonra bulunan serum ilaç düzeyi). Vd \times 100

Bu yüklemeden sonra (2-4 saat içinde) ve idameye (5 mg/kg) geçildikten sonraki ilk 24 saatin sonunda serum ilaç düzeyleri tekrar kontrol edilmelidir.

Kaynak:

1. [McEvoy, G.K. (ed.). American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD. 2007., p. 2217] **PEER REVIEWED** from Toxnet, NIH, US National Library of Medicine, data base network
2. Phenytoin, Emergency Medical treatment [Rumack BH POISINDEX(R) Information System Micromedex, Inc., Englewood, CO, 2015; CCIS Volume 166, edition expires Nov, 2015. Hall AH & Rumack BH (Eds): TOMES(R) Information System Micromedex, Inc., Englewood, CO, 2015; CCIS Volume 166, edition expires Nov, 2015.] **PEER REVIEWED** from Toxnet, NIH, US National Library of Medicine, data base network
3. [Thomson/Micromedex. Drug Information for the Health Care Professional. Volume 1, Greenwood Village, CO. 2007., p. 260] **PEER REVIEWED** from Toxnet, NIH, US National Library of Medicine, data base network

| 0 dk | 10 dk | 30 dk | 90 dk | Saat → Günler |
|--|---|---|---|--|
| Evre I Havayolu, solunum Dolaşım Laboratuvar testleri IV glukoz+thiamine | Evre II Diazepam 5-10 mg IV bolus (Maks hız 5 mg/ dk) Gerçeğinde 20 mg'a kadar tekrarlanabilir YA DA *Lorazepam 0.07 mg/kg IV bolus (Genellikle 4 mg); hız 2mg/dk Gerçeğinde 5 dk sonra 2. Doz YA DA *Klonazepam 1 mg IV bolus (Maks hız 0.5 mg/ dk) Gerçeğinde 5 dk sonra 2. doz yapılabilir Damar yolu yoksa Diazepam rektal 10 mg (yaşlı ve <50 kg ise 5 mg) (10 dk sonra 2. doz yapılabilir (Maks 20 mg) YA DA Midazolam IM 10 mg (yaşlı ve <50 kg ise 5 mg) (10 dk sonra 2. doz yapılabilir YA DA **Midazolam bukkal 10 mg (yaşlı ve <50 kg ise 5 mg) (10 dk sonra 2. doz yapılabilir 10 mg/2 ml injeksiyon formülasyonu bukkal olarak kullanılabilir | Evre III Fenitoin 18 mg/ kg (15-20 mg/kg) IV (50 mg/dk; yaşlı hastalarda 25 mg/dk) Ya da *Fosfenitoin 15 mg/kg (15-20 mg/kg) IV (150 mg/dk) Gerçeğinde 5-10 mg/kg ek doz verilebilir 5-7 mg/kg/gün oral/IV 3x1 idame | Evre IV Propofol 2 mg/kg IV bolus, gereğinde 2.doz yapılabilir 5-10 mg/kg/saat idame, EEG'de burst-supresyon paterni sonrası 1-3 mg/kg/saat idame Thiopental 100-250 mg IV bolus (20 sanliye), nöbet kontrolü sağlanana kadar 2-3 dakikada bir 50 mg doz tekrarı, EEG'de burst-supresyonu (15-20 mg/kg) IV (150 mg/kg/saat idame) Pentobarbital 5-15 mg/kg IV bolus, EEG'de burst-supresyon paternini hedefleyerek genellikle 0.5-3 mg/ kg/saat idame Midazolam 0.1-0.3 mg/kg IV bolus (4 mg/dk), EEG'de burst-supresyonu hedefleyerek genellikle 0.05-0.4 mg/kg/saat idame | Evre IV Randomize kontrolü çalışma yoktur. Evre III'deki anestetik ilaçlara devam edilebilir. Bkz. Dirençli ve süper dirençli SE'nin tedavisi |

Valproat 30 mg/kg (15-30 mg/kg) IV (3-6 mg/kg/saat)

YA DA

***Levetirasetam 30 mg/kg (30-60 mg/kg) IV, en az 10 dk'da bolus

YA DA

Fenobarbital 10 mg/kg (10-20 mg/kg) IV (maks hız 100 mg/dk)

YA DA

**Lakosamid 200-400 mg IV bolus, 3-5 dk içinde

Dirençli Status Epileptikusta Tedavi Algoritması:

Dr. Neşe Dericioğlu

Dirençli SE:

Birinci basamak (benzodiazepinler (BZD): *lorazepam*, *diazepam*, *midazolam*) veya ikinci basamak (fenitoin (PHT), valproat (VPA), levetirasetam (LEV) ve muhtemel lakozamid (LCM)) antiepileptik ilaçlara (AEI) rağmen klinik veya elektrografik nöbeti durmayan status epileptikus (SE) hastalarında dirençli SE (DSE) durumu söz konusudur. Dirençli SE tanımı üzerinde kesin bir uzlaşma olmamasına rağmen, pek çok araştırmacı BZD ve ikinci basamak AEI'lerden birine yanıtızlık olması halinde DSE'tan bahsedilebileceğini belirtmektedir. Bazı kaynaklarda >120 dk süreli SE olarak belirtilse de, bu tanım için süre ayrıca bir kriter olarak kullanılmamaktadır.

Dirençli SE'ta hastane mortalitesi %23-61 oranında bildirilmektedir. Çocuklarda mortalite genel olarak daha düşük olup semptomatik SE olgularında %20, idiyopatik SE olgularında %4 dolayındadır. Dirençli SE'ta 3 aylık takipte eski fonksiyonel duruma dönme oranı %39 olarak bildirilmektedir. Taburcu olabilen hastaların çoğunda (%62) ağır fonksiyonel kayıp yaşanmaktadır. Status epileptikus sonrası, dirençli olmayanlarda (%22), DSE olgularına göre (%88) epilepsi gelişimi çok daha yüksektir. Dirençli SE sonrası kötü prognozla ilişkilendirilen en önemli faktörler: etyoloji, ileri yaş (>50), uzun nöbet süresidir.

Dirençli SE'ta tedavi:

Dirençli SE tedavisi, SE konusunda uzmanlaşmış ve mümkünse sürekli video-EEG çekim altyapısı olan bir yoğun bakım ünitesinde yapılmalıdır. Özellikle tedaviye IV anestetik ile devam edilecekse hastanın entübe edilmesi gerekir.

Dirençli SE tedavisinde üçüncü aşamada atılacak adım henüz netlik kazanmamıştır. Bu aşamada, farklı bir ikinci basamak seçeneği (ör: IV PHT uygulanan bir hastada IV LEV ile devam etmek ... gibi) devreye sokmak mümkün olabileceği gibi, üçüncü basamakta yer alan IV anestetik ajanlarla tedaviye daha agresif bir şekilde devam etmek de mümkündür. Uzayan nöbetlerin morbidite riskini arttırma tehlikesi bulunduğundan, son zamanlarda ortaya çıkan akım daha agresif tedaviyle devam etmeyi önermektedir. Midazolam, propofol veya tiopental/pentobarbital (pentobarbital tiopentalin ilk

metabolitidir) IV olarak yüklendikten sonra idame dozlarla tedaviye devam edilir. Bahsedilen anestetiklerin yükleme ve idame dozları ile yan etkileri için Tablo 1'e bakınız. Bugünkü bilgiler ışığında bu üç ajandan hangisinin diğer(ler)ine üstün olup olmadığını söyleyecek yeterli veri bulunmamaktadır. Bu ajanlarla tedaviye devam edilirken mekanik ventilasyon ve kardiyak monitorizasyon gereklidir.

Dirençli SE durumunda standart bir tedavi protokolü olmadığı gibi, tedavinin ne derece agresif olacağı ve ne kadar devam edeceği de kesin olarak belirlenmiş değildir. Bu aşamada tedavinin sürekli EEG bulgularına göre yönlendirilmesi önerilmekte ve sürekli EEG kayıtlarında elektrografik nöbet supresyonu veya burst-supresyon hedeflenmektedir. Elektrografik nöbetin ne süreyle baskılanması gerektiği konusunda da fikir birliği bulunmamaktadır, ancak pek çok merkez bu süreyi 24-48 saat olarak belirlemektedir. Bu sürenin sonunda IV anestetikler tedricen azaltılarak kesilmektedir (kesilme hızı yada protokolü kesin olarak oluşturulmamakla birlikte bir yaklaşım her 12-24 saatte bir dozun yarıya indirilmesidir). İlaç azaltması sırasında nöbetlerin geri gelmesi halinde ilaç yeniden eski dozuna (bazen daha da yüksek dozlara) çıkarılmalı ve gerekirse ek olarak başka bir AEİ eklenmelidir. Haftalar yada aylar süren DSE tedavisinden sonra hastanın tam fonksiyonel kapasiteyi geri kazanması mümkündür.

İdame AEİ tedavisi genellikle anestetik infüzyon sırasında başlanır ve bu tedavinin kesilmesinden sonra da devam eder. İdame AEİ tedavisinde ilaç(lar) ve doz hastanın klinik durumuna ve yan etkilere göre ayarlanır. Hangi AEİ'lerin diğerlerine tercih edilmesi gerektiği konusunda veri yoktur. En fazla iki AEİ ile politerapi yapılması ve ilaçların mümkün olan en yüksek dozlarda verilmesi önerilmektedir. AEİ'ların sık değişiminden kaçınılmalıdır. İlaç-ilaç etkileşimi olmayan, farmako-kinetik özellikleri öngörülebilir, hepatik ya da renal toksisitesi bulunmayan ajanlar tercih edilmeli, mümkünse GABAerjik AEİ'lar verilmemelidir. Literatürde TPM (<1600 mg/gün), LEV (250-6000 mg/gün), LCM(100-400 mg/gün) ve PGB (<600 mg/gün) kullanılan az sayıda hasta ile ilgili veri bulunmaktadır.

İdame tedavinin başarısını etkileyebilecek pek çok faktör bulunmaktadır, ör: EEG paterni, SE'un etyolojisi, eşlik eden diğer ko-morbid durumlar, ilaç-ilaç etkileşimleri vb.

Bahsedilen tedavi yöntemleriyle başarı sağlanamayan hastalarda süper-dirençli SE tablosu söz konusudur.

Süper-dirençli SE:

24 saat veya daha uzun süreli genel anestezi tedavisine rağmen SE durumunun sürmesi ya da tekrarlaması durumunu ifade eder. Status epileptikus hastalarının %12-43'ü dirençli hale gelir. Genel anestezi uygulamasına ihtiyaç duyanların da en az %50'si süper-dirençli tanımına uyar. Dolayısıyla hastaneye SE tablosunda başvuran hastaların %10-15'inde süper-dirençli SE tablosunun gelişeceği söylenebilir.

Nörolojik otoimmünitenin subakut başlangıç gösteren birçok nörolojik hastalığa neden olduğu görüşü giderek artmaktadır. Otoimmün süreçlerde bu epilepsi tiplerinde

potansiyel neden olarak düşünülmektedir. Giderek artan sayıda literatür bilgisi ışığında artık otoantikörler da bir grup epilepsi hastasında neden olarak görülür. Pratik olarak düşünüldüğünde AEI'lara refrakter SE var ise ve etyoloji bulunamadı ise ampirik olarak immünomodilatuar tedavi verilmelidir.

Otoimmünite ve SE arasındaki ilişkiyi açıklamak amacı ile bir çok isimlendirme yapılmıştır; yeni başlangıçlı RSE (NORSE), refrakter tekrarlayıcı parsiyel nöbetler ile giden akut ensefalit (AERRPS) ve ateşle indüklenen refrakter epileptik ensefalopati sendromu (FIRES)

Süper-dirençli SE tedavisi:

SE'ta prognozu belirleyen en önemli etken etyolojidir. Bu nedenle altta yatan nedenin saptanıp ayrıca tedavi edilmesi çok önemlidir. Süper-dirençli SE genellikle ağır beyin hasarı sonucu gelişir. Ancak neden saptanamadığında immünolojik hastalıklar, mitokondrial bozukluklar, seyrek enfeksiyonlar, ilaç/toksinler ve ender görülen bazı genetik bozukluklar akla gelmelidir. Süper-dirençli SE, yoğun bakım ünitesinde mümkünse sürekli Video EEG monitorizasyon (VEEGM) eşliğinde izlenmelidir. Tedavi başlangıcında IV yoldan genel anestetikler uygulanmalıdır (midazolam, propofol veya tiopental/pentobarbital). Ancak hangi ajanın tercih edileceği konusunda bir fikir birliği yoktur. Etkinlik, yan etki profili ve hastanın klinik bulguları göz önünde bulundurularak hekim(ler) kararını vermelidir (Tablo 11). Pratikte sıklıkla tedaviye midazolam yada propofol ile devam edilir ve bunların etkisiz olması durumunda tiopental/pentobarbitale ya da çok daha nadiren ketamine geçilir. Farklı anestetik ajanların kombinasyonu da mümkün olmakla birlikte ne derece etkili olduğu tam olarak bilinmemekte ve yan etkiler belirgin şekilde artmaktadır. Ancak, yan etkiler(mesela hipotansiyon vb.) olduğunda yüksek doz monoterapi yerine ikili anestezi ilaç optimal dozda uygulanabilir.

Bunların dışında kullanılabilir alternatif tedavilerde özellikle immünoterapi ve hipotermi ön plana çıkmaktadır. Diğer seçenekler için, bilgi ağırlıklı olarak olgu raporlarına dayanmaktadır ve hekim hangi seçeneğin uygun olacağını hastanın klinik tablosuna göre kararlaştırmalıdır. Non-anestetik tedavi seçenekleri için daha ayrıntılı bilgi Tablo 12 ve 13'te verilmiştir. Bu ajanlarla süper-dirençli SE tedavi algoritması algoritma 9'de özetlenmiştir.

İmmünoterapi

İmmün aracı etyoloji dışındakilerde immünoterapinin etkisi hakkında yeterli veri yoktur. Steroidler özellikle ilk hafta içinde verildiğinde SE sırasında ortaya çıkan inflamatuvar kaskadı baskılar. İlk olarak steroid tedavisi verildikten ve inceleme için antikor paneli gönderildikten sonra plazmaferez ve intravenöz immünoglobülin tedavisi denenebilir. Bu tedaviler de yetmez ise- otoimmüniteden şüphelenilen olgulardasiklofosamid ve rituksimab verilebilir(tablo 14).

Tablo 11: Dirençli SE tedavisinde kullanılan anestetik ajanların önerilen dozları (sadece yetişkin hastalar için) ve özellikleri

| Anestetik ajan | Önerilen dozlar | Avantajlar | Dezavantajlar |
|---|---|---|--|
| Tiopental/ pentobarbital (1. seçenek) | Yükleme: 2-3 mg/kg İdame: 3-5 mg/kg/ saat | Güçlü antiepileptik etki; potansiyel nöro-koruyucu etki, intrakranyal basıncı azaltması, uzun süreli bilgi birikiminin olması | Linear olmayan farmakokinetik; akut tolerans, dokularda birikme eğilimi- uzun sürede vücuttan atılma, kardiyorespiratuar baskılanma, hipotansiyon, ilaç etkileşimi, hepatik pankreatik toksisite |
| Midazolam (1. seçenek) | Yükleme: 0.2 mg/kg İdame: 0.1-0.4 mg/ kg/saat | Güçlü antiepileptik etki; diğer BZD veya barbitüratlardan daha az birikir | Akut tolerans ve buna bağlı nöbet rekürensi, kardiyorespiratuar baskılanma, hipotansiyon, hepatik – renal disfonksiyon |
| Propofol (1. seçenek) | Yükleme: 3-5 mg/kg İdame: 5-10 mg/kg/ saat | Mükemmel farmakokinetik, kullanım kolaylığı, yüksek yanıt oranı, iyi bilgi birikimi, ilaç-ilaç etkileşimi az | PRIS, enjeksiyon bölgesinde ağrı, istemsiz hareketler (nöbetle karışabilir!), kardiyorespiratuar baskılanma, hipotansiyon |
| Ketamin (2. seçenek) | Yükleme: 1-3 mg/kg İdame: maksimum 5 mg/kg/saat | Kardiyorespiratuar baskılanma ve ilaca bağlı hipotansiyon görülmez, NMDA blokajı ve buna bağlı nöro-koruyucu etki | Hipertansiyon, potansiyel nörotoksisite (!) |

BZD: benzodiazepin; PRIS: propofol infüzyon sendromu

Gebelikte SE tedavisi:

Gebelikte SE görülme sıklığı normalden daha fazla değildir. Gebelikte SE tedavisi konusunda uzlaşılmış bir protokol bulunmamaktadır. Anne-fetus prognozu açısından en kritik nokta nöbetlerin bir an önce kontrol altına alınmasıdır. İlaçların dağılım hacmi ve klirensi değişeceğinden gebelikte AEİ dozları buna göre düzenlenmelidir. Vitamin B6 düzeyine bakılmalıdır. Akut tedavi için IV *lorazepam* ve *fosfenitoin* önerilmektedir. Gebelikte aynı algoritma uygulanır. Bazı ikinci nesil AEİ'nin gebelikte daha az riskli

Tablo 12: Süper-dirençli SE durumunda kullanılabilecek alternatif tedaviler**Birinci seçenek:**

Tiopental/pentobarbital

Midazolam

Propofol

Ketamin

AEİ

İnhalasyon anestetikleri (kullanım zorluğu ve yan etkiler nedeniyle pek önerilmemekte)

İkinci seçenek:

Hipotermi

Magnesium infüzyonu

Piridoksin

Steroid/immünterapi

Ketojenik diyet

Rezektif cerrahi

Üçüncü seçenek (*etkin olduklarına dair kesin kanıt bulunmadığından ve potansiyel riskler nedeniyle kullanımları pek önerilmemekte*):

Transkranyal magnetik uyarı (TMS)

Vagal sinir uyarısı (VNS)

Derin beyin uyarısı (DBS)

BOS drenajı

Elektrokonvulzif terapi (EKT)

Tablo 13: Non-anestetik tedavilerde uygulama bilgileri

| Tedavi seçeneği | Önerilen doz/ fiziksel parametre | Majör yan etki | Kontrendikasyonlar |
|-----------------|---|---|--|
| Magnesium | Serum düzeyi 3.5 mmol/L'ye çıkıncaya kadar infüzyon | Yüksek dozda hipotansiyon, aritmi, nöromusküler blok riski | Böbrek yetmezliği |
| Piridoksin | 30 mg/kg (çocuk) 100-200 mg/gün (yetişkin) | Bradikardi, hipotermi, apne, duyuşal nöropati | Hipersensitivite |
| Hipotermi | Endovasküler soğutma ile 32-35 °C (<48 saat) | Koagülasyon bozuklukları, venöz tromboz, hipotansiyon, titreme, asit-baz ve elektrolit dengesizlikleri, enfeksiyon, kardiyak aritmi, ileus, barsak iskemisi | Koagülopati, immüsupresyon |
| VNS | < 1.25 mA | Bradikardi, asistol, öksürük, ses kısıklığı, Horner sendromu | Geçirilmiş boyun cerrahisi veya servikal vagotomi öyküsü |
| Ketojenik diyet | 4:1 ketojenik oran | Kabızlık, asidoz, hipoglisemi, hiperkolesterolemi | Piruvat karboksilaz ve b-oksidasyon bozuklukları, propofol anestezi, porfiri |
| EKT | Günlük olarak, 3-8 gün süreyle | İntrakranyal basınç artışı, aritmi, hipo/ hipertansiyon | Beinde yer kaplayan lezyon, yakın zamanda geçirilmiş MI öyküsü, serebrovasküler hastalık |
| Steroid | Prednizolon 1 g/gün I.V., 3 gün; takiben 1 mg/kg/gün P.O. idame | GİS ülseri, Cushing sendromu, su-tuz retansiyonu, psikiyatrik yan etki | Enfeksiyon, hipertansiyon, diabet |
| İmmünglobulin | IVIG 0.4 g/kg/gün, 5 gün | Koagülopati, hipertansiyon | Koagülopati, selektif IgA eksikliği |

MI: miyokard infarktüsü; GİS gastrointestinal sistem

Tablo 14 : İmmün aracıli etyoloji ile ortaya çıkan statusta tedaviler

| Tedavi | Uygulama | Veriş şekli | Yaygın ve ciddi YE | Tedavi fazı |
|-------------------------|---|-------------|--|------------------------------------|
| Metilprednizolon | 1gr/gün 5 gün süre ile, 1mg/kg/gün oral ile devam edilebilir | IV | insomni, psikiyatrik bulgular, hiperglisemi, elektrolit boz, hipertansiyon ... | akut fazda verilir sonra azaltılır |
| IV Ig | 0.4/kg/gün 5 gün süre ile | IV | Baş ağrısı, aseptik menenjit, tromboembolik olaylar, ABY ve IgA yetmezliğine 20 anafaksi | akut fazda verilir sonra azaltılır |
| PLEX | gün aşırı 10-14gün | IV | hipotansiyon, elektrolit dengesizliği, santral katatere 20 kanama, enfeksiyon, tromboz ve pnömotoraks | akut fazda |
| Ritüksimab | 375mg/m ² /haftada 4 hafta süre ile | IV | ödem, ateş, baş ağrısı, sitopeni, döküntü, infüzyon rxn, enfeksiyon ve HBV aktivasyonu | akut ya da kronik fazda |
| siklofosamid | IV: 500-1000mg/m ² / ay 3-6 ay süre ile | IV | GI(bulantı, kusma), alopesi, mukozit, hemorajik sistit, infertilitte ve miyelosüpresyon | akut ya da kronik fazda |
| AZT | başlangıçta 1.5mg/kg/gün hedef 2.5-3mg/kg/gün (MCV artışı ile takip et) | Oral | GI(bulantı, kusma, diyare), hipersensitivite rxn, alopesia, sitopeni, hepatotoksiste, enfeksiyon ve lenfoma | kronik fazda |
| MMF-mikofenilat mofetil | | Oral | GI(bulantı, kusma, diyare), hipertansiyon, ödem, enfeksiyon, miyelosüpresyon, lenfoma ve diğer kötü huylu tümörler | kronik fazda |

olduğu göz önünde bulundurulursa IV LEV'in iyi bir ikinci basamak tedavisi olabileceği söylenebilir. Eklampsi varlığında IV magnezium uygulanmalıdır. Anne ve bebek, kadında doğum ve pediatri hekimlerinin yakın takibinde izlenmelidir.

SE'ta sürekli EEG monitorizasyonu:

Endikasyonlar:

- 1- Hastanın nöbet geçirdikten sonra en az 10 dk'dır eski haline gelememesi
- 2- Post-kardiyak arrest dahil komadaki hastalar
- 3- 30 dk'lık rutin EEG'de epileptiform aktivite veya periyodik deşarj görülmesi
- 4- İntrakranyal kanama (post-travmatik, subaraknoid kanama ve intraserebral kanama)
- 5- Bilinç veya davranış değişikliği olan ve non-konvulzif SE'tan kuşku edilen hastalar
- 6- İntravenöz anestetik ajan kullanan hastalarda ilaç dozu titrasyonu

Status epileptikus kuşku varsa sürekli VEEGM'na en geç 1 saat içinde başlanması önerilmektedir. Akut beyin hasarı bulunan komadaki hastalarda en az 48 saat; nöbet sonlanması veya AEİ azaltması sırasında da en az 24 saat kayıt yapılmalıdır. EEG'ler yoğun bakım elektrofizyolojisi konusunda uzmanlaşmış, hem ham EEG hem de kantitatif EEG kayıtlarını analiz edebilecek bir kişi tarafından değerlendirilmelidir. SE durumunda EEG'de elde edilmesi planlanan nihai hedef konusunda uzlaşma bulunmamaktadır.

EEG Hedefleri:

- 1-Non-konvulzif nöbetlerin baskılanması
- 2-Yaygın beta aktivitesinin görülmesi (anestetik ajanların etkinliği gösterir)
- 3-Burst-supresyon (1-2 sn süreli burst'ler ve 8-20 sn süreli supresyon periyotları)
- 4-EEG'de tam supresyon

Okuma Önerileri

- 1-Awaya Y, Fukuyama Y, Hayashi K, Osawa M. Acute non-herpetic encephalitis with severe refractory status epilepticus: its overwhelming ictogenicity, epileptogenicity, long-term prognosis and review of the literature. No ToHattatsu 2007; 39:138-144.
- 2-Baxter P, Clarke A, Cross H, Harding B, Hicks E, Livingston J, Surtees R. Idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy presenting with acute onset intractable status. Seizure 2003; 12:379-387.
- 3-Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. Lancet Neurol 2015;14:615-624
- 4-Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Neurocrit Care 2012;17:3-23

- 5-Davis R, Dalmau J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia*. 2013; 54 Suppl 6:46-9.
- 6-Fernandez IS and Loddenkemper T. Therapeutic choices in convulsive status epilepticus. *Expert OpinPharmacother* 2015;16(4):487-500
- 7-Kramer U, Shorer Z, Ben-Zeev B, Lerman-Sagie T, Goldberg-Stern H, La- hat E. Severe refractory status epilepticus owing to presumed encephalitis. *J Child Neurol* 2005; 20:184–187.
- 8-Lopinto-Khoury C, Sperling MR. Autoimmune status epilepticus. *Curr Treat Options Neurol*. 2013 15:545-56.
- 9-Mikaeloff Y, JambaquØ I, Hertz-Pannier L, Zamfirescu A, Adamsbaum C, Plouin P, Dulac O, Chiron C. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudoencephalitis. *Epilepsy Res* 2006; 69:67–79.
- 10-Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, Peudennier S, Allaire C, Flurin V, Aberastury M, Silva W, Dulac O. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia* 2010; 51:2033–2037.
- 11-Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia*. 2010;51:251-6.
- 12-Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, Yamanouchi H, Takahashi Y, Saito Y, Sugai K, Sasaki M. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis. *ActaNeurolScand* 2010;121:251–256.
- 13-Shorvon S and Ferlisi M. The treatment of süper-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011;134: 2802-2818
- 14-Shorvon S and Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and süper-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012;135:2314-2328.
- 15-Tan RY, Neligan A, Shorvon SD. The uncommon causes of status epilepticus: a systematic review. *Epilepsy Res*. 2010; 91:111-22.
- 16-Van Baalen A, Häusler M, Boor R, Rohr A, Sperner J, Kurlemann G, Panzer A, Stephani U, Kluger G. Febrile infection–related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 2010; 51:1323–1328.
- 17-Van Lierde I, Van Paesschen W, Dupont P, Maes A, Sciot R. De novo cryptogenic refractory multifocal febrile status epilepticus in the young adult: a review of six cases. *ActaNeurolBelg* 2003; 103:88–94.
- 18-Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL, Sharma VK, Tan JJ, Chan BP, Ong BK. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34:417-420.

Hastaların Epilepsi Cerrahisine Yönlendirilmesi (Algoritma 10)

Dr. İrem Yıldırım, Prof. Dr. Neşe Dericioğlu

Yaşam boyu epilepsi gelişim insidansı %3, prevalansı %0.5 dolayında bildirilmektedir. Epilepsi hastalarının büyük çoğunluğunda nöbetler antiepileptik ilaçlarla (AEİ) kontrol altına alınmakla birlikte yaklaşık %5-10'unda ilaca direnç nedeniyle epilepsi cerrahisi uygulanması mümkündür. Son zamanlarda, özellikle teknoloji ve nöro-görüntüleme yaşanan ilerlemeler, cerrahiyle tedavi edilebilir epileptik sendromların tanımlanması ve erken cerrahi tedavinin yararlarının daha iyi anlaşılmasıyla epilepsi cerrahisi farkındalığı ve uygulamaları belirgin artış göstermiştir.

Yapılan araştırmalar ABD'de hemen her yıl 5000 kadar yeni epilepsi cerrahisi adayının saptandığını, buna karşılık ancak 1/3'ünden daha az sayıda hastanın opere olabildiğini bildirmektedir. Ülkemizde bu rakamlar tam olarak bilinmemekte ancak bazı çalışmalarla durum saptaması yapmaya çalışılmaktadır. Seksen milyona yaklaşan nüfusuyla Türkiye'de yaklaşık 800 000 epilepsi hastası olması beklenmektedir. Bu hastaların % 10'nun epilepsi cerrahisi adayı olması halinde 80 000 hastaya cerrahi girişim olasılığı bulunmaktadır. Bu durumda yapılması gereken pek çok şeyden biri de epilepsi cerrahisi konusundaki farkındalığı arttırmak ve hastaların nörologlar tarafından zamanında tanı konarak ilgili merkezlere daha erken yönlendirilmesi ve cerrahi tedavi görmelerini sağlamaktır. Cerrahi sonrası nöbetleri duran ya da belirgin nöbet azalması gözlenen hastalarda ek olarak kognitif fonksiyonlarda kayda değer düzelmeye birlikte yaşam kalitesinde de bariz iyileşme sağlanmaktadır.

"Dirençli epilepsi" kavramı için hala üzerinde uzlaşmaya varılmış tek bir tanım bulunmamaktadır (Tablo 15). Günlük pratikte 1-2 yıllık izlemde, ilk seçeneklerden olan en az 2 farklı AEİ'ye (maksimum tolere edilebilir dozda ve monoterapi yada politerapi olarak uygulanan) yanıt vermeyen hastalarda dirençli epilepsi olduğu söylenebilir. Bu konuda çok önemli olan bir nokta şudur: "Epilepsinin dirençli olduğunu söylemek için mevcut tüm AEİ'lerin denenmesi gerekmemektedir" ve dahası böyle bir yaklaşım çok büyük bir zaman kaybına neden olur. Yapılan çalışmalar gecikmiş cerrahinin, beklenen yararları (nöbetsizlik, psikososyal ve kognitif fonksiyonlarda iyileşme vb..) azaltabileceğine dair veriler sunmaktadır. Dirençli epilepsi tanımında zorluk yaşanan bir diğer kriter de nöbetlerin sıklık, süre ve şiddetidir. Genellikle "kişinin yaşam kalitesini belirgin derecede kötüleştiren sıklık ve şiddette nöbet" olması halinde cerrahi tedavinin düşünülebileceği bildirilmektedir. Burada rakamın kişiden kişiye değişkenlik gösterebileceği açıktır.

Dirençli epilepsi kararı alırken, yalancı direnç de ekarte edilmelidir. Hasta dirençli tanımı almadan önce yeterli ve uygun tedavi edildiğinden emin olunmalıdır. Epilepsiyi taklit eden durumlar senkop atakları ve epileptik olmayan nöbetlerin ayırıcı tanısı iyi yapılmalıdır. Ayrıca nöbetler AEİ kullanımına rağmen kontrol altına alınamadığında veya tanıda zorluk yaşandığında epilepsi ve non-epileptik nöbet birlikteliği de akla gelmelidir.

Nöbet sıklığı sorgulanırken hastanın mutlaka ilaç kullanımı değerlendirilmelidir. İlaç kompliyansı iyi olmayan hastalar, yanlışlıkla medikal tedaviye dirençli olarak değerlendirilebilmektedir. Bu hastalar öncelikle mutlaka eğitilmelidir. Cerrahi tedavi sonrası da bir süre ilaç kullanıldığından bu hastalarda cerrahi başarısı da düşmektedir. Ayrıca hastalar düzenli yaşam standartları konusunda bilgilendirilmelidir. Aşırı bedensel aktivite, alkol, uyarıcı maddelerin kullanımı, ilaç alımı ve uyku bozuklukları önemli tetikleyici faktörlerdir. Bunların engellenmesi tedaviye olan yanıtın artmasını sağlamaktadır.

Tablo 15: “Dirençli epilepsi” tanı kriterleri (2010)

- 1- İzlem süresi: Karar vermeden önce en az iki yıl beklemek uygun olacaktır. Bu süre içerisinde remisyon olasılığına ve yeterli ilaç denenmesine zaman tanınması mümkün olmaktadır. Ancak bu alta yatan hastalığa ve patofizyolojiye bağlı olarak değişebilir. İlacın etkili olduğunu anlamak için gereken nöbetsizlik periyodu en az 1 yıl olmalı veya tedavi öncesi nöbetler arası en uzun intervalin üç katı süre olması gerekir. Hangisi daha uzunsa o kabul edilir.
- 2-Denenecek AEİ sayısı: Nöbet tipine uygun iki AEİ monoterapisi veya kombine tedavisi ile nöbetsizlik devamını sağlamakta başarı elde edilemezse medikal olarak dirençli kabul edilebilir. Bu tanım için AEİ’lar efektif aralıkta, yan etkiler çıkıncaya kadar, maksimum tolere edilebilen doza kadar artırılarak kullanılır.
- 3-Nöbet sıklığı/şiddeti: Kişinin yaşam kalitesini belirgin derecede kötüleştiren sıklık ve şiddette nöbetler olması gereklidir. Bu nedenle nöbet sıklığı ve şiddeti katı bir kural olmamalı, her hasta için bireysel değerlendirilmelidir.

Tablo 16: İlaça direnç durumuna işaret edebilecek genel risk faktörleri:

- 1-Sık günlük-haftalık nöbetler; nöbetlerde kümelenme
- 2-Erken yaşta nöbet başlangıcı (özellikle bebeklikte)
- 3-Motor konvulziyonların varlığı
- 4-Eşlik eden organik beyin hasarı (anormal nörolojik muayene bulguları, pozitif nöro-radyolojik bulgular)

Preoperatif dönemde en önemli inceleme araçlarından biri video-EEG monitorizasyonu olduğundan, yaklaşık 1 haftalık izlem süresi içinde (ilaç azaltması ya da kesimi sonucu) hastanın gereken sayıda nöbet kaydının yapılabilmesi beklenir. Bu nedenle, örneğin yılda bir kez nöbet geçiren bir hastada bu hedefin tutturulması beklenmezken ayda 1-2 kez nöbet geçiren bir bireyde nöbet kaydetme olasılığı oldukça yüksektir. İlaça direnç durumuna işaret edebilecek bazı genel risk faktörleri Tablo 16'de; cerrahiyle tedavi edilebilir en sık epileptik sendromlar ise Tablo 17'de özetlenmiştir. Yine rezektif cerrahi uygulanabilecek hasta kriterleri Tablo 18'te belirtilmiştir. Tabii ki tüm hastalara rezektif cerrahi uygulanması gerekmez. Bazı durumlarda palyatif cerrahi de uygulanabilir, ör: sık tonik/atonik nöbetler geçiren Lennox-Gastaut sendromlu bir hastaya korpus kallozotomi uygulanabilir ya da vagal sinir stimülatörü takılabilir.

Unutulmamalıdır ki hastanın nörolojik muayenesinin normal olması, kranyal MR görüntülemesinin normal rapor edilmesi, interiktal EEG'de deşarj saptanmaması vs. hastanın cerrahi için aday olmayacağını göstermez.

Tablo 17: Rezektif cerrahiden yarar görebilecek epileptik sendromlar:

- 1-Mesial temporal lob epilepsi sendromu
- 2-Lezyonel neokortikal epilepsiler (tümör, vasküler anomaliler, ensefalomalazi, vd.)
- 3-Sturge-Weber sendromu
- 4-Tüberoskleroz
- 5-Hemimegalensefali
- 6-Rasmussen ensefaliti
- 7-Fokal kortikal gelişimsel anomaliler
- 8-Hipotalamik hamartoma ile ilişkili jelaistik nöbetler

Tablo 18: Rezektif epilepsi cerrahisi uygulanabilecek hastalarda kriterler

- 1-Fokal nöbet başlangıcı
- 2-Antiepileptik ilaçlara direnç
- 3-Nöbetler nedeniyle yaşam kalitesinde belirgin kötüleşme
- 4-İlaça dirençten emin olabilmek için yeterince uzun izlem süresi
- 5- Hastanın fiziksel ve mental sağlık durumunun preoperatif, intraoperatif (gerekirse) ve postoperatif dönemde yapılan işlemlere uyum sağlayabilecek derecede iyi olması
- 6-Yaş: genellikle 1-60 yıl arasındaki hastalara cerrahi uygulaması yapılmakla birlikte kesin bir yaş sınırı yoktur.

Öte yandan, idiyopatik jeneralize epilepsilerde, dejeneratif-metabolik, ilerleyici nörolojik hastalıklarda, yaşa bağımlı benign epileptik sendromlarda, vb. epilepsi cerrahisinin genel olarak kontrendike olduğu bilinmelidir. Relatif kontraendikasyonlar çok katı kurallar olmayıp hastaya göre değerlendirilir. Cerrahi öncesi incelemelerde hasta ile kooperasyon kurulamıyorsa cerrahiden vazgeçilir. Hastanın ilaç kompliyansı bozuk olması durumunda cerrahi tedavi düşüncesi gözden geçirilmelidir. Nöbetlere bağlı olmaksızın ağır psikoz, suisid içerikli ağır depresyonlar, ağır kişilik bozuklukları ve beraberinde sık psikojen nöbetleri olanlarda cerrahi tedavi düşünülmez. İncelemeler ve cerrahi sırasında zorluklarla birlikte, cerrahi sonrası kötüleşme ihtimali olmaktadır. Sık nöbetler psikoza, depresyonu alevlendirebileceğinden, yarar riskten fazla ise epilepsi cerrahisi düşünülebilir. Özellikle postiktal psikozların cerrahiden yararlanması olabilmektedir. Koroner arter hastalığı gibi ciddi medikal problemi olan hastalarda epilepsi cerrahisine yarar ve zararları göz önüne alınarak karar verilir. Temporal lobektomi yapılacak olan hastanın WADA testinde karşı taraf temporal lobda bellek fonksiyonu bozursa, cerrahi sonrası amnestik sendrom gelişeceğinden cerrahi uygulanmaz. Önceleri 10 yaş altı ve 50 yaş üstü hastalarda cerrahi yapılmasından kaçınılmaktayken son yıllarda bu görüşler değişmektedir. Çocukluk çağında, dirençli nöbetlerin uzun dönemdeki olumsuz sonuçlarından kaçınmak için erken yaşta cerrahi tedavi düşünülmelidir. Genç hastaların cerrahi sonrası psikososyal prognozlarının daha iyi olduğu bilinmektedir. Elli yaş üstünde, gerek operasyon sırasında eşlik eden çoklu organ hastalığına bağlı ortaya çıkabilecek komplikasyonlardan kaçınmak için, gerekse postoperatif tam psikososyal yarar sağlanamadığı yönündeki görüşler nedeniyle bu hastalarda seçici olmak gerekir. Günümüzde eğer yaşam kalitesi düzelecek ve morbidite görece düşükse, uygun olgulara her yaşta cerrahi yapılabilir. Son olarak; zeka düzeyi düşük (IQ<70) hastalara rezektif cerrahi eskiden önerilmemekteydi ancak IQ düşük hastalarda da artık yapılabilir.

Okuma Önerileri

- 1-Duchovny MS, Harvey AS, Sperling MR, Williamson PD. Indications and criteria for surgical intervention. Chapter 167, page 1751-1759. In: Epilepsy A Comprehensive Textbook, second edition, volume 2. Eds. J Engel Jr, TA Pedley. Lippincott Williams and Wilkins, 2008, Philadelphia
- 2-Engel J, Jr., Cascino GD, Shields D. Surgically remediable syndromes. Chapter 168, page 1761-1769. In: Epilepsy A Comprehensive Textbook, second edition, volume 2. Eds. J Engel Jr, TA Pedley. Lippincott Williams and Wilkins, 2008, Philadelphia
- 3-Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1069-77.
- 4-Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery-European Standards. EFNS Task Force. *European Journal of Neurology* 2000; 7: 119-122
- 5-Simon EA, Doherty MJ, Miller JW. Surgically treatable epilepsy syndromes in adults, section II. CRC Press 2005; 45-50

Nörostimülasyon

Dr. Semai Bek

İlaca dirençli epilepsi tanısı ile takibe alınan ve bu tanısı doğrulanan hastalar daha önce değinilen algoritma ışığında rezektif cerrahi adayı olarak belirlenir. Rezektif cerrahi adayı olan hastalar klinik – anatomik – elektrografik uyumun sağlandığı, fokal görüntüleme bulgularının saptandığı ve epileptik odağın riskli kortikal bölge (eloquent cortex) içerisinde olmadığı durumlarda cerrahiye yönlendirilirken bunların dışında kalan adaylarda invaziv EEG monitorizasyon gerekir. İnvazif inceleme sonrasında da odağı lokalize edilenler, multifokal odağı olmayanlar ve odağın riskli kortikal bölge içerisinde olmayanlar rezektif cerrahiye yönlendirilir. Her üç durumda da ilaca dirençli epilepsi tanısı alan ancak rezektif cerrahi adayı olmayan/olmayan fokal/sınıflandırılmayan/jeneralize epilepsi hastaları nörostimülasyon için değerlendirilir(Algoritma 11).

Spesifik odak veya devrelerin direkt olarak hedeflenmesi ile semptomatolojik modülasyon yapılarak gerek nöbet başlangıcı gerekse nöbet yayılımının engellenmesi amaçlanmaktadır. Uygulama yöntemleri her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

A. Randomize kontrollü çalışma sonuçları olan ve epilepsi tanısı ile sağlık bakanlığı ve/veya yabancı kuruluş onayı olan teknikler:

1. Kranyal sinir stimülasyonu:

a. İnvazif vagal sinir stimülasyonu: Halen epilepsi tanısı ile SGK geri ödeme planında bulunan tek nörostimülasyon metodudur. Nöbet sıklığında azalma haricinde antiepileptik ilaç kullanımında azalma, yaşam kalitesine artış ve interiktal epileptiform deşarj sıklığında azalma sağlanması amaçlanır. Özellikle serebral palsi hastalarında uyanıklığın artması da ikincil bir etkidir. Sağlık uygulama tebliğine göre (04.05.2013 tarihli Resmi Gazete) uygulanması gereken prosedür ekte belirtilmiştir.

b. Transkütanöz vagal sinir stimülatörü

c. Transkütanöz trigeminal sinir stimülatörü

2. Derin beyin stimülasyonu: Anterior talamik çekirdek

3. Kortikal stimülasyon: Kapalı devre nörostimülasyon

B. Randomize kontrollü çalışma sonuçları olmayan, onaysız ve henüz çalışma aşamasında olan teknikler :

1. Derin beyin stimülasyonu: serebellum, sentromedian talamus, hipokampus, subtalamik çekirdek, hipotalamus, kaudat çekirdek, korpus kallozum, locus coeruleus, subtansia nigra

2. Kortikal stimülasyon: Açık devre nörostimülasyon

Tablo 19-

EK: SOSYAL GÜVENLİK KURUMU SAĞLIK UYGULAMA TEBLİĞİNDE DEĞİŞİKLİK YAPILMASINA DAİR TEBLİĞ (Resmi Gazete- 04/05/2013):

Vagal sinir stimülatörü, 3.Basamak Hastanelerde uygulanması halinde; Psikiyatri, Nöroloji (çocuk/erişkin) ve Beyin Cerrahisi uzman hekimleri tarafından düzenlenen heyet raporuna istinaden Kurumca bedeli karşılır. Vagal sinir stimülatörleri aşağıdaki tüm şartları taşıması halinde uygulanır:

a) Hastanın yaşam kalitesini bozacak sıklık ve şekilde nöbetlerinin olması.

b) Nöbet tipine uygun bütün antiepileptikleri kullanmış olması ve hâlihazırda en az ikili major antiepileptik ajanı 2 (iki) yıldır kullanıyor ve bunlara cevap alınamıyor olması.

c) Daha önce epileptik cerrahi uygulanıp yanıt alınamamış ya da epileptik cerrahi uygulanamaz durumda olması.

d) Epilepsi nedeninin malign beyin tümörü, nörometabolik ya da nörodejeneratif hastalık olmaması.

e) Hastaların zekâ düzeyi ağır derecede geri olmamalı.

f) Hamile olmaması.

g) Sistemik kronik hastalık olmaması (astım, aktif peptik ulkus, kr. akciğer hastalığı, koroner kalp hastalığı, kr. böbrek hastalığı, kr. karaciğer hastalığı, diabetes mellitus ve benzeri hastalıklar)

h) Nöroloji ve/veya Çocuk Nörolojisi, Beyin Cerrahisi ve Psikiyatri uzman hekimleri tarafından oluşan bir komisyon kurulması.

Komisyonca aşağıdaki belgelerle birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir:

1. Uzun çekimli video-EEG kayıtları,

2. Hastanın daha önce kullandığı antiepileptik tedavi; doz, ilaç-kan seviyesi, nöbet sayısı ve şekli ile ilgili bilgilerin dökümanite edildiği ayrıntılı epikriz (epikriz hasta takibini yapan nörolog ya da çocuk nörolog tarafından hazırlanmış ve imzalanmış olmalıdır),

3. Nöroradyolojik görüntüleme tetkiklerinin aslı,

4. Psikolog tarafından düzenlenmiş zeka düzeyini gösteren belge.

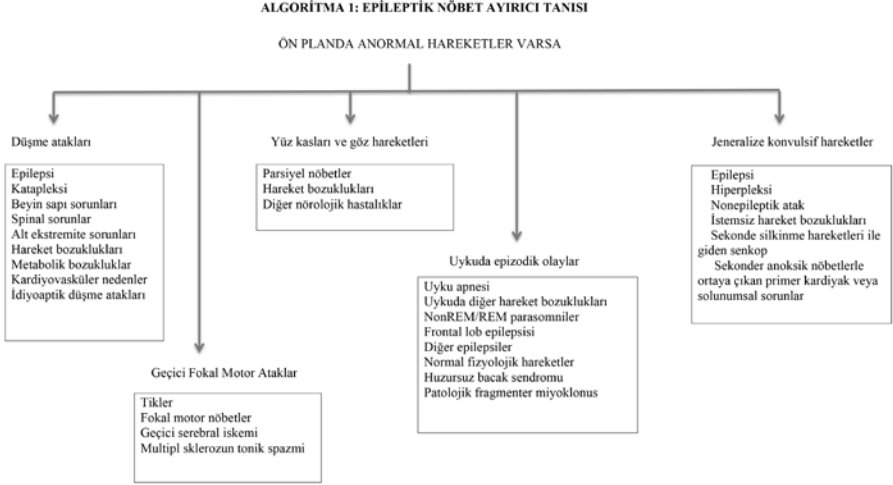
Okuma Önerileri

1. Aihua L, Lu S, Liping L, Xiuru W, Hua L, Yuping W. A controlled trial of transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of pharmcoresistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014;39:105-110.
2. Aktekin B, Ağan K, Arman F, Aslan K, Aykutlu E, Baklan B, Baykan B, Bebek N, Bilir E, Bora İ, Bozdemir H, Gürses C, Kayrak N, Özkara Ç, Saygı S, Veliöğlu S. *Epilepsi Rehberi. Türk Nöroloji Derneği Epilepsi Çalışma Grubu.* 2007.
3. Badawy RA, Strigaro G, Cantello R. TMS, cortical excitability and epilepsy: the clinical impact. *Epilepsy Res.* 2014;108(2):153-161.
4. Bek S, Erdoğan E, Gökçil Z. Vagal sinir stimülasyonu ve hasta seçimi. *Epilepsi.* 2012;18(Ek1):63-67.
5. Ben-Menachem E, Revesz D, Simon BJ, Silberstein S. Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability. *Eur J Neurol.* 2015. doi: 10.1111/ene.12629.
6. Ben-Menachem E, Krauss GL. Epilepsy: responsive neurostimulation-modulating the epileptic brain. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(5):247-248.
7. Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM, et al. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology.* 2015 Feb 24;84(8):810-817.
8. DeGiorgio CM, Soss J. et al. Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology.* 2013;80(9):786-791.
9. DeGiorgio CM, Krahl SE. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2013;19(3 Epilepsy):743-755.
10. Fanselow EE. Central mechanisms of cranial nerve stimulation for epilepsy. *Surg Neurol Int.* 2012;3(4):247-254.
11. Fisher RS, Velasco AL. Electrical brain stimulation for epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(5):261-270.
12. Kimiskidis VK, Valentin A, Kälviäinen R. Transcranial magnetic stimulation for the diagnosis and treatment of epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(2):236-241.
13. Laxpati NG, Kasoff WS, Gross RE. Deep brain stimulation for the treatment of epilepsy: circuits, targets, and trials. *Neurotherapeutics.* 2014;11(3):508-526.
14. Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2013;81(16):1453-9.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical Commissioning Policy: Vagal Nerve Stimulation for Epilepsy; NHSCB/D04/P/d- 2013.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Deep brain stimulation for refractory epilepsies; NICE clinical guideline 419. Updated 2012.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care; NICE

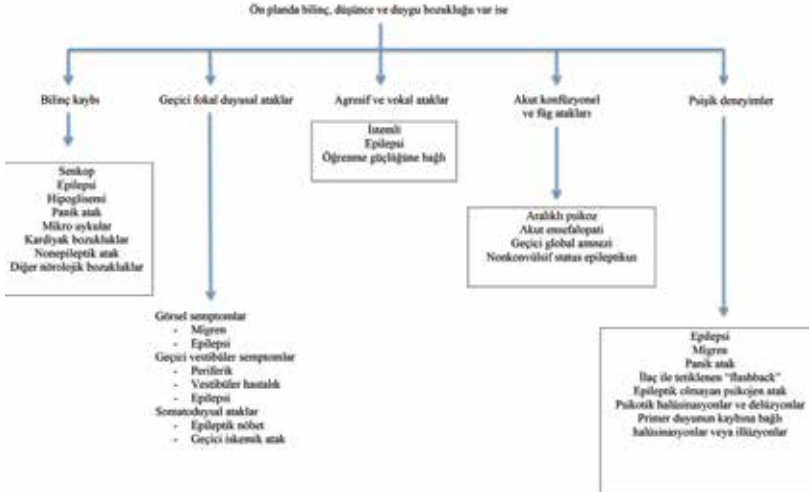
clinical guideline 137. Updated 2015.

18. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Interventions additional to anti-epileptic drug (AED) for epilepsy; NICE, 2015.
19. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children; NICE interventional procedure guidance 50. Updated 2012.
20. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Referral to a tertiary epilepsy service; NICE, 2015.
21. Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 3;4:CD002896.
22. Pati S, Alexopoulos AV. Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleve Clin J Med.* 2010;77(7):457-67.
23. Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR et al.; SANTE Study Group. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology.* 2015;84(10):1017-25.
24. San-Juan D, Morales-Quezada L, Orozco Garduño AJ, et al. Transcranial Direct Current Stimulation in Epilepsy. *Brain Stimul.* 2015. doi: 10.1016/j.brs.2015.01.001. [Epub ahead of print].
25. Soss J, Heck C, Murray D, Markovic D, Oviedo S, Corrale-Leyva G, Gordon S, Kealey C, DeGiorgio C. A prospective long-term study of external trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015;42:44-7.
26. Sprengers M, Vonck K, Carrette E, Marson AG, Boon P. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD008497.
27. Theodore WH1, Fisher RS. Brain stimulation for epilepsy. *Lancet Neurol.* 2004;3(2):111-8.
28. Zamponi N, Passamonti C, Cesaroni E, Trignani R, Rychlicki F. Effectiveness of vagal nerve stimulation (VNS) in patients with drop-attacks and different epileptic syndromes. *Seizure.* 2011;20(6):468-74.

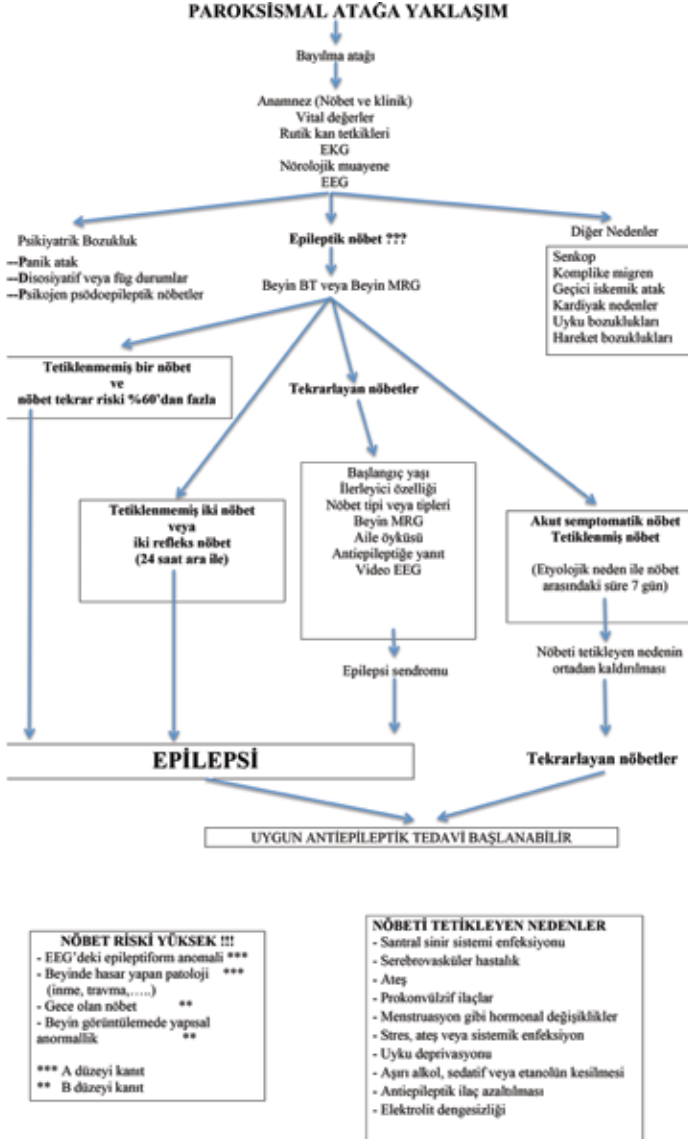
Algoritma 1a



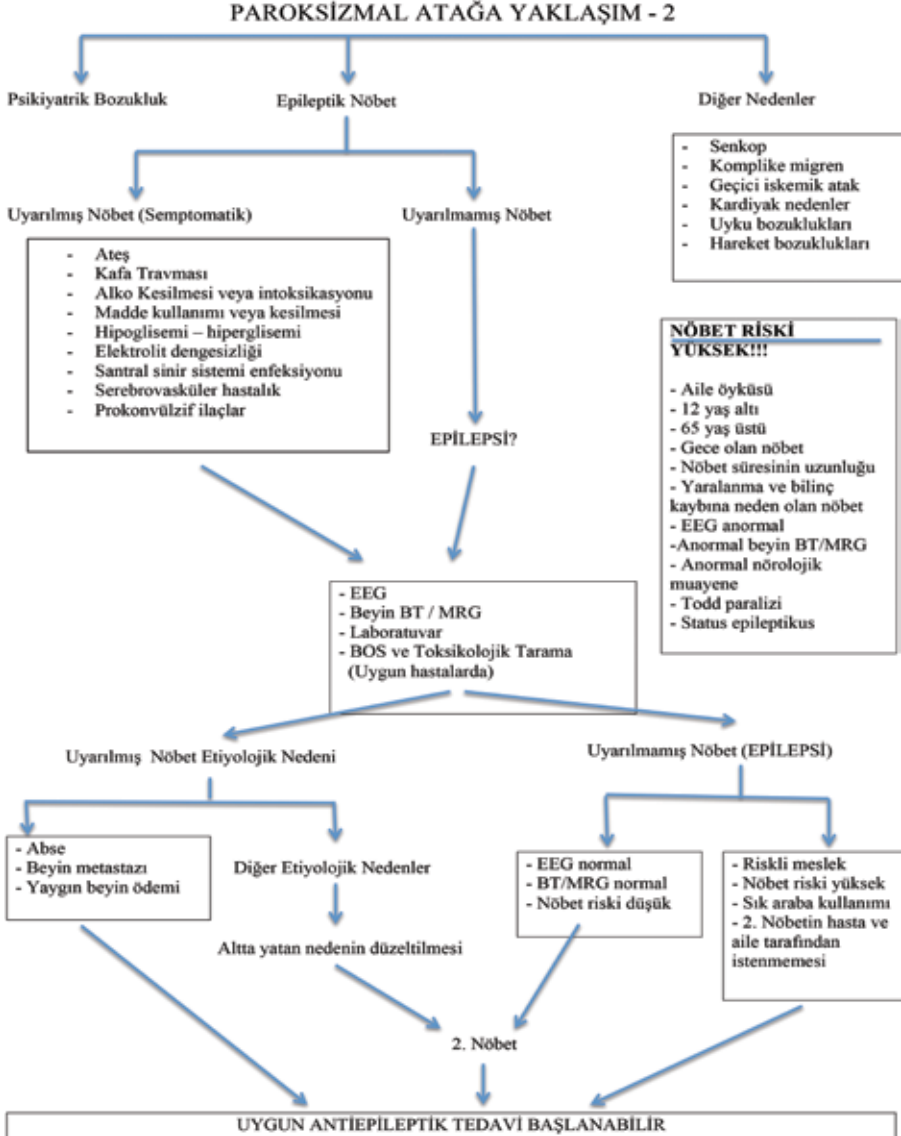
Algoritma 1b



Algoritma 2.

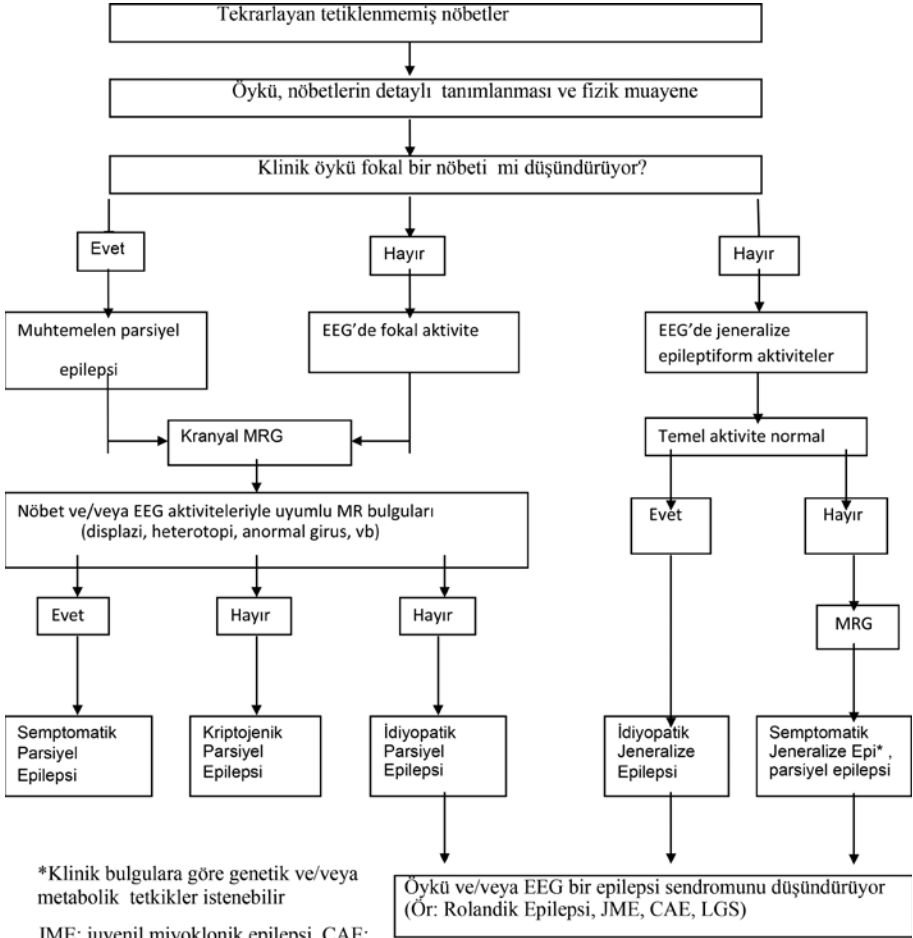


Algoritma 3.

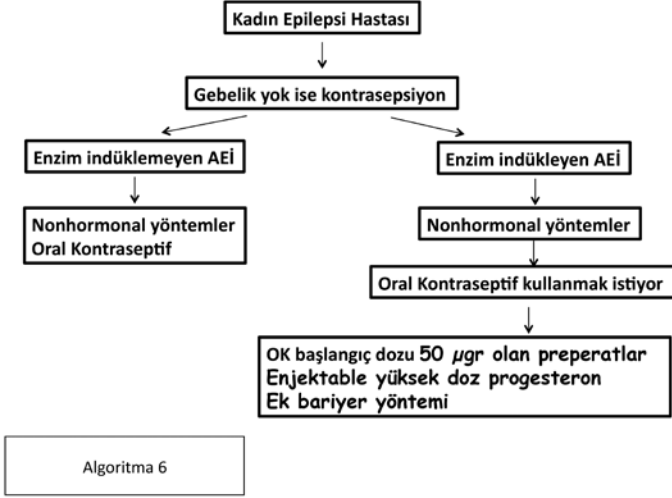


Algoritma 4. Epilepsi tedavisinde basamaklar

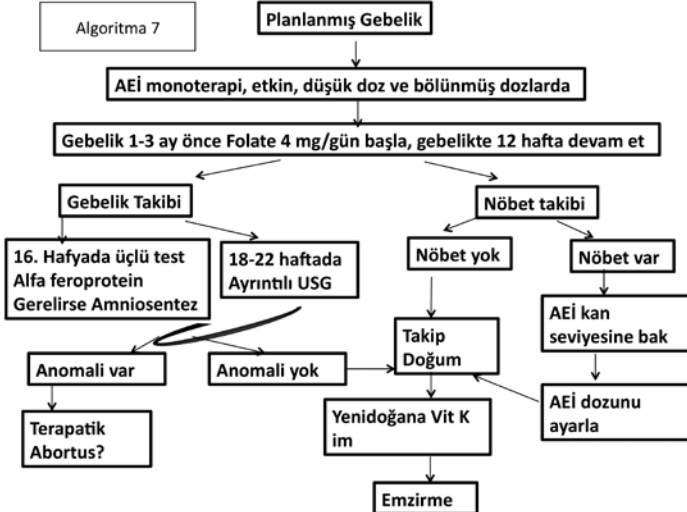


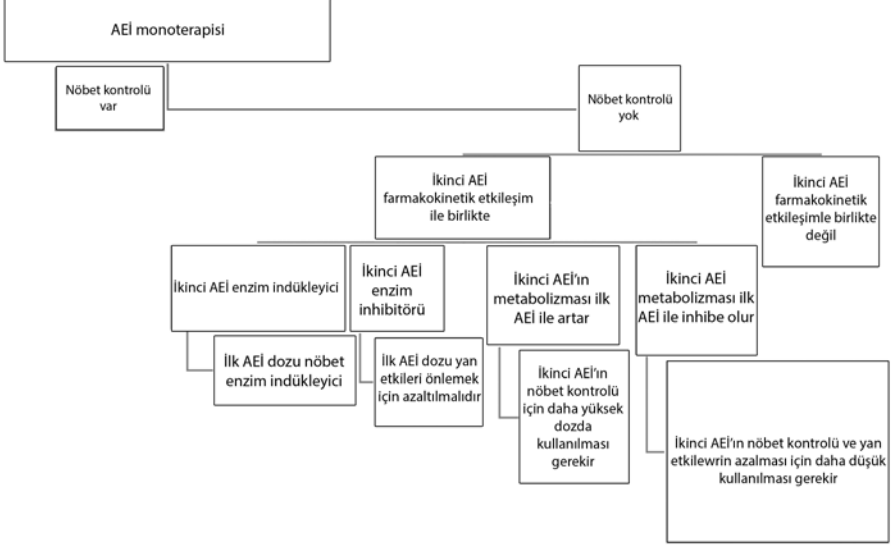
Algoritma 5. Nöbet ve Epilepsi Sendromu sınıflama algoritması

Algoritma 6.



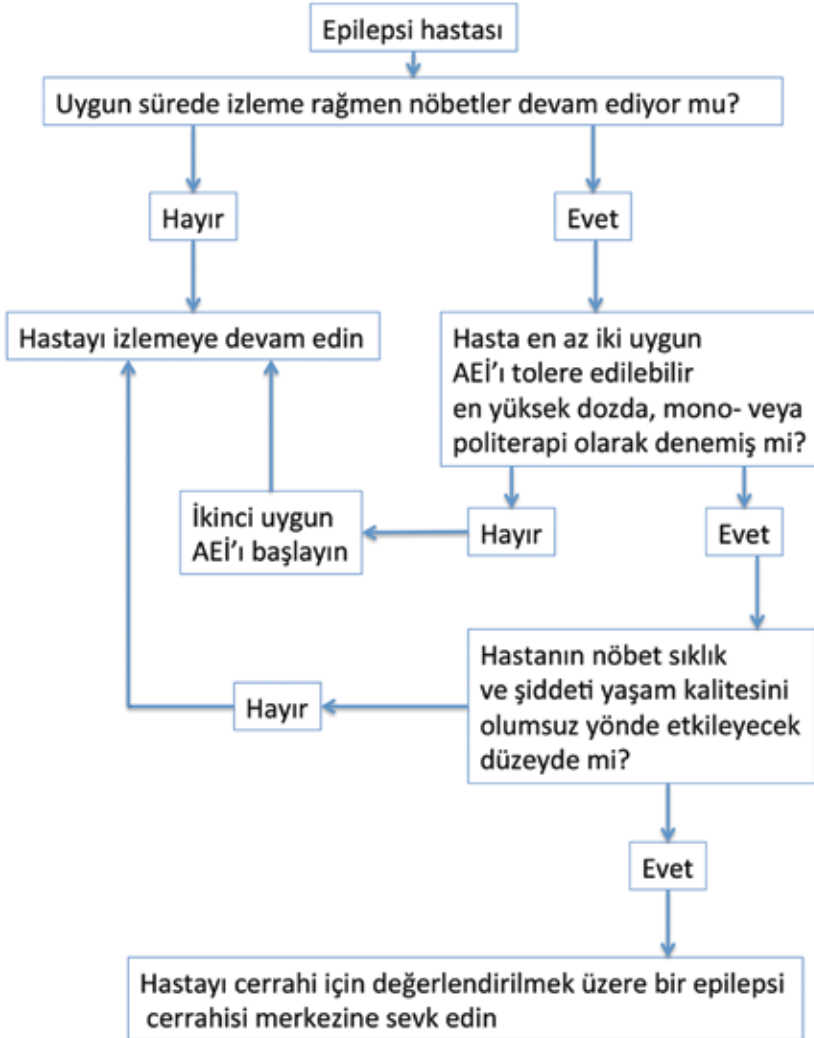
Algoritma 7.



Algoritma 8. Tedavide basamaklar

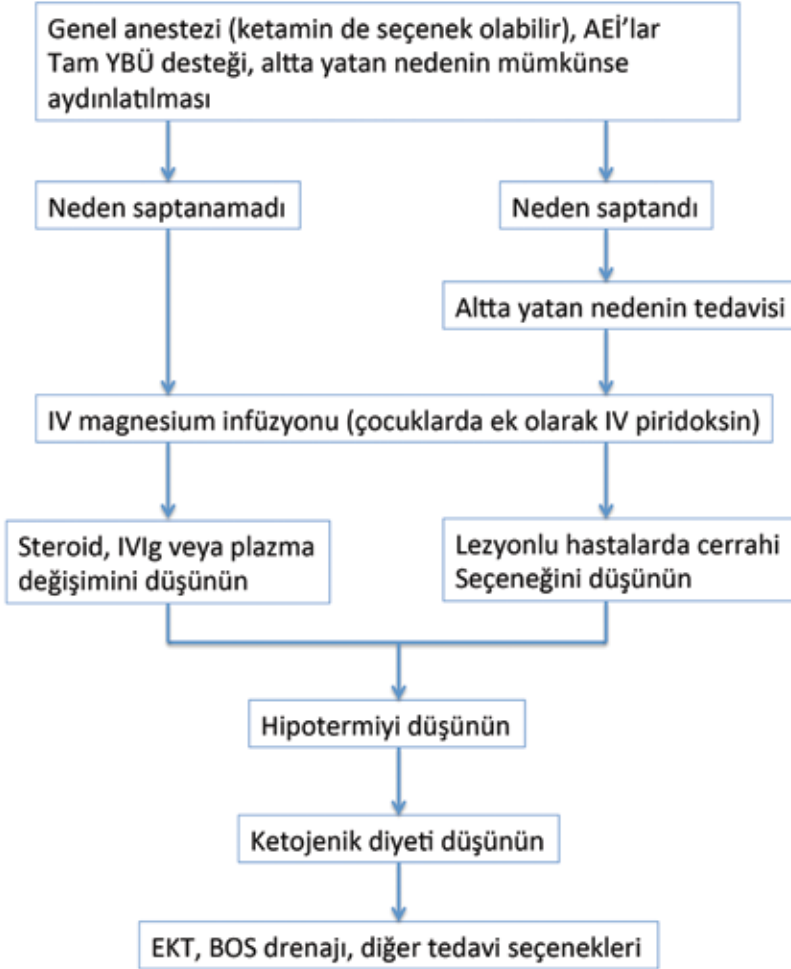
Algoritma 9.

Epilepsi hastasının cerrahi merkezine yönlendirilme algoritması:



Algoritma 10.

Algoritma 10: Süper-dirençli SE'ta tedavi algoritması



Algoritma 12.



1. Bilişsel kortikal bölge yerel tepki - Akut kal - vücut hareketi. 2. Bilişsel - vücut hareketi. 3. Bilişsel ve hareketli alan. 4. Bilişsel ve hareketli alan. 5. Bilişsel ve hareketli alan. 6. Bilişsel ve hareketli alan. 7. Bilişsel ve hareketli alan. 8. Bilişsel ve hareketli alan. 9. Bilişsel ve hareketli alan. 10. Bilişsel ve hareketli alan.