



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİĞİ

SERUM NEOPTERİN DÜZEYLERİNİN EPİLEPTİK
NÖBETİ ÖNGÖRMEDEKİ FAYDASININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Baki HAYME

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİĞİ

SERUM NEOPTERİN DÜZEYLERİNİN EPİLEPTİK
NÖBETİ ÖNGÖRMEDEKİ FAYDASININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Baki HAYME

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Asım KALKAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024

TEŞEKKÜRLER

Acil Tıp Uzmanlık eğitimim boyunca, hekimlik mesleğinin icrasında bilgi ve tecrübeleri ile ben dahil birçok hekime yol gösteren ayrıca tez sürecimin tüm aşamalarında destek veren, kıymetli büyüğüm, hocam Sayın Prof. Dr. Asım Kalkan'a,

Acil klinik eğitimi süresince mesleki beceri ve kabiliyetime tecrübeleri ile katkıda bulunan meslek arkadaşlarıma,

Benim hayatımda, kişiliğimin oluşmasında en büyük paya sahip biricik kıymetlim anneme,

Eğitim hayatımda en önemli kararlarda bana yol gösteren üzerimde emeği çok olan Bedriye ablama,

Çok zor şartlar geçirmemize rağmen birbirimize destek olduğumuz saygımızı yitirmedığımız değerli hastanedeki tüm çalışma arkadaşlarıma,

Teşekkür ederim

Dr. Baki Hayme

İstanbul / 2024

KISALTMALAR VE SİMGELER

AEİ : Antiepileptik ilaçların

Alt : Alanin Transferaz

Ast : Aspartat Transferaz

AUC: Eğri Altındaki Alan

BT : Bilgisayarlı Tomografi

Bun : Üre

Ca : Kalsiyum

CC: Santimetre Küp

CMV : Sitomegalovirus

CRP: C-Reaktif Protein

DRPLA : Otozomal Dominant Dentatorubral-Pallidoluysian Atrofi

EEG: Elektroensefalogram

ELISA : Enzyme-linked Immunosorbent Assay,

EPM1 : Unverricht–Lundborg Hastalığı

EPM2 : Lafora hastalığı

Fmri : Fonksiyonel MR Görüntüleme

GABA : γ -aminobütirik Asit

GAD-65 : Oto Antikor

GTP :Güanozin trifosfat

Hb : Hemoglobin

HIV : Human Immunodeficiency Virus

Hz : Hertz

İJE : İdiyopatik jeneralize epilepsiler

ILAE : Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği

IRE : Rolandik Epilepsi

IV : İntra Venöz

JME : Juvenil Miyoklonik Epilepsi

K : Potasyum

LP : Lomber Ponksiyon

Ltd : Limited

MEG: Manyetoensefalografi

MÖ : Milattan Önce

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS : MR spektroskopisi

Na : Sodyum

NMDA : N-metil-D-aspartat

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

Ph: Power of Hydrogen

Plt : Platelet

PME : Progresif Miyoklonik Epilepsi

RIA: Radioimmunoassay

ROC : Receiver Operating Characterisc

San : Sanayi

SO2: Satürasyon

SSS : Santral Sinir Sistemi

SSPE : Subakut Sklerozan Panensefalit

SPECT : Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi

Şti : Şirket

Tic : Ticaret

Wbc: White Blood Cell

Vb : Ve Benzeri

vEEG : Video-EEG



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.TARİHÇE.....	2
2.2. TANIM.....	4
2.3.EPİDEMİYOLOJİ.....	6
2.4. ETİYOLOJİ.....	6
2.4.1.Yapısal:.....	7
2.4.2.Genetik.....	7
2.4.3.Metabolik.....	8
2.4.4.İmmünolojik.....	9
2.4.5.Enfeksiyonlar.....	10
2.4.6. Sebebi Bilinmeyen Epilepsiler.....	11
2.5. EPİLEPSİ PATOFİZYOLOJİSİ.....	11
2.6. EPİLEPSİLERDE SINIFLANDIRMA.....	13
2.6.1. Parsiyel(Fokal, Lokal) Nöbetler.....	14
2.6.2. Generalize Nöbetler.....	16
2.6.2.1. Absans nöbetler (petit mal):.....	16

2.6.2.2. Miyoklonik nöbetler:	17
2.6.2.3. Tonik Nöbetler:	18
2.6.2.4. Klonik Nöbetler:	18
2.6.2.5. Atonik Nöbetler:	19
2.6.2.6. Tonik-Klonik Nöbetler:	19
2.7. EPİLEPSİLERDE TANI.....	19
2.8. EPİLEPSİ TEDAVİSİ.....	22
2.8.1.Acil Serviste Epileptik Durumlara Yaklaşım	23
2.8.2.Acil Serviste Status Epileptikusa Yaklaşım	24
2.9. NEOPTERİN.....	25
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
4.BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	43
6. LİMİTASYONLAR.....	46
7. SONUÇLAR.....	47
KAYNAKÇA.....	48
ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EKLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TABLÖLAR

Tablo 1. Epileptik Nöbet Tipleri	14
Tablo 2. Gruplara göre cinsiyetin karşılaştırılması.....	32
Tablo 3. Gruplara göre yaş ve neopterin değerlerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 4. Korelasyon analizi sonuçları (Epilepsi grubu)	35
Tablo 5. Korelasyon analizi sonuçları p değerleri (Epilepsi grubu)	36
Tablo 6. Kontrol grubunda yaş ile neopterin değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	38
Tablo 7. ROC analizi sonucu	38
Tablo 8. Epilepsi grubunda Neopterin'e etki eden faktörlerin Robust regresyon analizi ile incelenmesi.....	40

ŞEKİLLER

Şekil 1. Nöbet esnasında iyon konsantrasyon değişimi	13
Şekil 2. Neopterin türevlerinin biyosentezi.....	25
Şekil 3. Gruplara göre yaş ve neopterin değerlerinin karşılaştırılması	33
Şekil 4. Neopterin parametresine ait ROC eğrisi	39



ÖZET

Giriş ve Amaç : Nöbet, beyinde aşırı anormal veya senkronize nöronal aktivitenin sonucu olup klinik bir durumdur. Tekrarlayan, nonprovake nöbet durumları ise epilepsi hastalığı olarak değerlendirilir. Epilepsi tanısı, hastanın yaşadığı nöbetlerin özellikleri ve klinik durumunun yanı sıra elektroensefalogram (EEG), laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bulgulara dayanarak konulur. Yapılan bir çalışmada epilepsinin nokta prevalansı 6,38 /1000 kişi başına iken yaşam boyu prevalansı 7,60 /1000 kişi başına olarak tespit edilmiş ve epilepsinin yıllık kümülatif insidansı 67,77 /100.000 kişi başına iken insidans oranı 61,44 /100.000 kişi-yıl başına olarak bulunmuştur. Epileptik nöbetlerin teşhisi için bir dizi yöntem bulunmaktadır. Bunlar arasında bilgisayarlı tomografi (BT), elektroensefalografi (EEG), pozitron emisyon tomografisi (PET), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve genetik testler yer almaktadır. Kan tetkikleri, metabolik ve toksik ensefalopatilerin nedenini ortaya koymak adına faydalı olduğundan bu tetkiklere de bakılır. Biz de bu çalışmamızda Neopterinin Epileptik nöbeti öngörmedeki potansiyelini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli prospektif kesitsel bir çalışma olan araştırmamızın kapsamına Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil 01.07.2023-01.11.2023 tarihleri arasında Hastanemiz acil tıp kliniğine epileptik nöbet ile gelen, kliniğimizde nöbet geçirdiği görülen hastalar araştırmaya dahil edilip serum Neopterin düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya kriterleri sağlayan toplam 128 hasta dahil edildi. Bu hastaların Epilepsi grubunda cinsiyet dağılımları incelendiğinde kadın olanların oranı %42.2 iken, erkek olanların oranı %57.8 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunda cinsiyet dağılımları incelendiğinde kadın olanların oranı %35.9 iken, erkek olanların oranı %64.1 olarak elde edilmiştir. Epilepsi hasta grubunda ortalama yaş değeri 32.5 iken Kontrol grubunda 30.5 olarak elde edilmiştir. Epileptik nöbet grubunda ortalama Neopterin değeri $0,13 \pm 0,06$ olup ortalama Neopterin değeri de 0.11 iken Kontrol grubunda ortalama Neopterin değeri $0,15 \pm 0,06$ olup ortalama değer 0.121 olarak elde edilmiştir. Epilepsi grubunda Neopterin değeri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Epilepsi grubunu ayırt etmede Neopterin parametresine ait AUC değeri 0,657 olarak istatistiksel açıdan negatif yönlü anlamlı elde edilmiştir.

Sonuç: Elde edilen bulgular Epileptik Nöbet hastalarında Neopterinin potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Neopterin, Epilepsi, Epileptik Nöbet, Biyobelirteç



ABSTRACT

Introduction and Aim: Seizure is a clinical condition resulting from excessive abnormal or synchronized neuronal activity in the brain. Recurrent, non-provoked seizure episodes are considered as epilepsy. The diagnosis of epilepsy is based on the characteristics of the seizures experienced by the patient, as well as findings obtained through electroencephalogram (EEG), laboratory tests, and imaging methods. In a study, the point prevalence of epilepsy was found to be 6.38 per 1000 persons, while the lifetime prevalence was 7.60 per 1000 persons, and the annual cumulative incidence of epilepsy was 67.77 per 100,000 persons, with an incidence rate of 61.44 per 100,000 person-years. There are several methods for the diagnosis of epileptic seizures. These include computerized tomography (CT), electroencephalography (EEG), positron emission tomography (PET), magnetic resonance imaging (MRI), single photon emission computed tomography (SPECT), and genetic tests. Blood tests are also examined to identify the cause of metabolic and toxic encephalopathies. In this study, we investigated the potential of Neopterin in determining epileptic seizures.

Materials and Methods: Our study, which is a single-center prospective cross-sectional study, included patients diagnosed with epilepsy at the emergency medicine clinic of Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital of Health Sciences University between 01.07.2023 and 01.11.2023, who experienced seizures or were suspected of having seizures in our emergency medicine clinic, and their serum Neopterin levels were measured. Results: A total of 128 patients meeting the criteria for the study were included. When the gender distribution was examined in the Epilepsy group, the proportion of females was 42.2%, while the proportion of males was 57.8%. In the Control group, the proportion of females was 35.9%, while the proportion of males was 64.1%. In the Epileptic seizure group, the average Neopterin value was 0.13 ± 0.06 , with a median Neopterin value of 0.11, while in the control group, the average Neopterin value was 0.15 ± 0.06 , with a median value of 0.121. The Neopterin value was found to be lower in the Epilepsy group compared to the Control group. The AUC value for the Neopterin parameter in distinguishing the epilepsy group was 0.657, which was statistically significant in a negative direction.

Conclusion: The findings indicate that Neopterin can be used as a potential biomarker in patients with epileptic seizures.

Keywords: Neopterin, Epilepsy, Epileptic Seizure, Biomarker

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Nöbet, klinik bir durum olup beyinde aşırı anormal veya senkronize nöronal aktivitenin sonucudur (1). Tekrarlayan, nonprovake nöbet durumları ise epilepsi hastalığı olarak değerlendirilir. Nöbet, acil serviste acil hekim ve sağlık çalışanlarının sık karşılaştığı başvuru sebepleri arasında yer alır (2).

Epilepsi tanısı, hastanın yaşadığı nöbetlerin özellikleri ve klinik durumunun yanı sıra elektroensefalogram (EEG), laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bulgulara dayanarak konulur (3).

Hastaların bir bölümünde epilepsiye neden olan faktörler, tümör, skleroz, genetik etmenler ve sendromlar gibi belirlenebilirken, yaklaşık %45'inde laboratuvar sonuçları ve görüntüleme bulgularında herhangi bir patolojik bulgu saptanmamaktadır (4).

Epilepsi tanısı, olası nöbetlerin önlenmesi amacıyla antiepileptik tedaviye başlama kararının alınması açısından kritiktir. Antiepileptik ilaçlar, yeni nöbetlerin gelişimini büyük ölçüde engellemelerine rağmen, dikkatsizlik, uykusuzluk, çift-bulanık görme gibi günlük yaşamı etkileyebilecek birçok yan etkiye sahiptir (5). Epilepsi tanısında kullanılan güçlü yöntemlerin yetersizliği, hekimlerin kararlarını ve hasta yönetimini sınırlayabilir (3).

Moleküler ağırlığı 253 Dalton olan Neopterin (6R-erythro-tetrahydrobiopterin), ilk kez 1967 yılında insan idrarından ayrıştırılmıştır. Guanozin trifosfat (GTP) tarafından metabolize edilen bir pirazino-pirimidin bileşiği olan Neopterin, biopterin sentetik yolu tarafından sentezlenir. Neopterin, aktive edilmiş T-yardımcı tip-1 lenfositler ve doğal öldürücü hücreler tarafından salınan interferon-gama ile uyarıldığında monositler ve makrofajlar tarafından üretilir (6).

Neopterin, oksidatif stresin önemli bir göstergesidir (7). Neopterinin nörokoruyucu bir rolü olabilir. Pterin, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkan oksidatif stresi azaltabilir. Neopterinin merkezi sinir sistemi (SSS) üzerindeki sitoprotektif etkilerini ve çeşitli nöroinflamatuvar hastalıklarda potansiyel rolünü araştırmak konusuyla ilgilenilmektedir (8, 9).

Amacımız epileptik nöbet ile gelen hastalarda nöbeti destekleyecek, nöbet-psödo nöbet ayrımı yapabilecek yeni bir belirteç ortaya koymaktır. Çalışmada amacımız epileptik nöbet ile gelen hastalarda serum Neopterin seviyesine bakmak ve bunun nöbeti ön görme, destekleme ve nöbet, psödo nöbet ayrımında yararına bakmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Günümüzden önceki dönemlerde epilepsi, metafizik temellere dayanan bir hastalık olarak tanınmıştır. Birçok batıl inanç ve tanrı, bu rahatsızlığa sebep olarak gösterilmiştir (10).

Epilepsi hastalığı, insanlık tarihi kadar köklü bir geçmişe sahiptir. Epileptik nöbetin ilk tanımı, M.Ö. 2000 tarihli bir metinde ortaya çıkar. Mezopotamya bölgesinde, Akad dilinde yazılmış olan bu metinde yazar, epilepsi benzeri semptomları olan bir hastayı şu şekilde tarif etmiştir: "Boynu sola dönük, elleri ayakları gergin, gözleri fal taşı gibi açık ve bilinci olmadan ağzından köpükler akıyor"(11).

"Sar'a" kelimesi Arapça kökenlidir ve "yere serme" anlamına gelir. "Seizure" kelimesi ise İngilizce kökenlidir ve "tutmak, yakalamak, ele geçirmek" anlamındaki "to seize" fiilinden türemiştir (12).

Yıllar içinde farklı yazarlar, bu durumu çeşitli isimlerle tanımlamışlardır: kutsal hastalık, Herkül hastalığı, şeytancılık. Bu isimler, hastalığın etiyojisiyle (örneğin, Ay hastalığı, kutsal hastalık, şeytancılık) veya bir figürle (örneğin, Herkül) ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, hastalığın tedavisinin ilahi kaynaklı olabileceği inancı, onun "kutsal" referansına katkıda bulunmuş olabilir.

En eski Babil tıp metinlerinden biri olan Sakikku (İngilizce çevirisi: "Tüm Hastalıklar"), M.Ö. 1050'den kalmadır ve o dönemde algılandığı ve anlaşıldığı şekliyle epilepsinin en eski yazılı anlatımını içermektedir. Miqtu (Akadca (Babil ve Asurca tek bir kültür veya dil olarak kabul edilir), "düşme hastalığı" anlamına gelir), şibtu ("ele geçirme" anlamına gelir) ve bununla ilgili şabatu fiili (her ikisi de "ele geçirmek" anlamına gelir) gibi terimler kullanılır. "ve "sahip olmak"). Tablet, bugün fokal başlangıçlı, tonik ve absans nöbetleri olarak adlandırdığımız nöbetlerin yanı sıra prodromal semptomların, auraların, postiktal fenomenin, interiktal duygusal bozuklukların ve nöbet tetikleyicilerinin tanımlarını içerir (13).

Epilepsinin ilahi bir kökene dayandığını savunan teorilerin ilk resmi çürütücüsü, M.Ö. 400 civarında yaşamış ve birçok isimsiz hekim tarafından yazılmış olduğuna inanılan 'Kutsal Hastalık Üzerine' adlı eserle temsil edilen Hipokrat'tır. Yazarlar, bu eserde epilepsi hastalığını beynin tıbbi bir durumu olarak tanımlamışlardır(11).

Orta Çağ'da, İbn-i Sina (veya Avicenna olarak da bilinir), "El-Kânûn Fi't-Tıbb" adlı kitabında epilepsiyi beyin disfonksiyonu olarak değerlendirmiştir. Bu eserde İbn-i Sina, epilepsiye ilişkin beyinle ilgili anormallikleri tanımlamış ve tedavi önerilerinde bulunmuştur. İbn-i Sina'nın bu yaklaşımı, tıp tarihinde epilepsi anlayışında bir ilerleme olarak kabul edilir ve onun eserleri Orta Çağ tıbbına önemli katkılarda bulunmuştur (14).

Rönesans döneminde epilepsinin patofizyolojisi üzerine yeni bilimsel teoriler öne sürülmüştür. Charles Le Pois (1563-1636) geleneksel idiyopatik ve sempatik epilepsi teorisini çürüttü ve tüm epilepsilerin beyinden kaynaklandığını, kafadaki serumun sinir köklerine akarak sinir köklerine akmasından kaynaklandığını öne sürdü. İddiasını kısmen otopsi incelemelerinde gözlemlediği anatomik bulgulara dayandırdı. Çoğu vakada ventriküler tıkanıklığın olmaması, nöbetlere neden olan şeyin beyin veya beyin zarlarındaki tahriş olduğunu düşündürdü. Bu tahriş teorisi, 17. yüzyılın ikinci yarısında kimya ve fizik alanlarındaki yeni keşiflerle daha da desteklendi. Sylvius (1614-1672), tahriş edici maddenin asit ispiroları veya hayvan ruhlarıyla karışan buharlar olduğunu öne sürdü. Thomas Willis (1621-1675), hayvan ruhlarının kana zehirli kimyasal parçacıklar saldıgı, bunların beyne ve omuriliğe sıçrayarak sinirleri tahriş ettiğ i ve kasların patlamasına neden olduğı fikrini ortaya attı. Giorgio Baglivi (1668-1707) mekanik bir teori geliştirdi ve nöbetlerin nedeninin duramaterdeki liflerin elastik dengesinin bozulması olduğunu yazdı. 17. yüzyılın sonlarına doğru Stahl'ın (1660-1734) bu mekanik teorilere karşı çıktığı ve epilepsi krizini ruhun bir tepkisi olarak gördüğü bildirilmektedir. Bazı hastalıkların komplikasyonları olan semptomatik konvülsiyonları, diğ er hastalıklarla hiçbir ilişkisi olmayan epileptik konvülsiyonlardan ayırdı (15).

19. yüzyılda özellikle Fransız, Hollandalı, Alman ve İngiliz bilim adamları, epilepsi alanında önemli araştırmalar yaparak dikkat çekmişlerdir. Bu dönemde, epilepsiyi patofizyoloji ve yapısal özellikleriyle açıklamaya çalışan Hughlings Jackson, bilinen ilk modern epileptolojiyi kurmuştur (16).

Hans Berger, 1920'lerde elektroensefalografinin (EEG) temelini atmıştır. EEG, beyin elektrik aktivitesini kaydeden bir tekniktir. Berger, bu yöntemi kullanarak interiktal (nöbetler arasındaki dönem) ve postiktal (nöbet sonrası dönem) EEG değ iş ikliklerini göstermiştir. Bu çalışmaları, epileptoloji ve nöroloji alanlarında önemli bir ilerleme kaydetmiş ve EEG'nin epilepsi teş hisi ve anlaş ılması açısından kritik bir araç haline gelmesini sağlamıştır(17).

William G. Lennox ve Henri Gastaut, epilepsi alanında önemli çalışmalara imza atmışlardır. Her ikisi de nöbet tipleri ile elektroensefalografi (EEG) arasındaki ilişkiyi tanımlamaya yönelik önemli katkılarda bulunmuşlardır(18).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE), 1909 yılında kurulmuş ve epilepsi alanında dünya çapında önemli bir rol oynamaktadır. ILAE, epilepsi sınıflamalarını belirlemek ve dünya genelinde benzer bir bilimsel dilin kullanılmasını sağlamak amacıyla çeşitli dönemlerde sınıflama sistemlerini güncellemiştir.

1969, 1981 ve 1989 yıllarında yapılan sınıflama güncellemelerinin ardından, ILAE, 2010 yılında sınıflamayı genişletmiş ve 2017'de güncel verilerle son şeklini almıştır. Bu güncellemeler, epilepsi tanısının ve sınıflandırılmasının daha hassas ve kapsamlı bir şekilde yapılabilmesine olanak tanımıştır. ILAE'nin bu çabaları, epilepsi alanında ortak bir terminoloji ve sınıflandırma sistemi oluşturarak küresel düzeyde bilimsel bir iletişim sağlamayı amaçlamıştır (19).

2.2.TANIM

Epileptik nöbet tanımlamaları, nöroloji pratiğinde etkili iletişim ve doğru değerlendirmeler için önemlidir.

Epileptik Nöbet: Serebro-kortikal nöronların anormal, aşırı aktivitesine bağlı olarak ortaya çıkan ve kendiliğinden sonlanan veya tekrarlayan nöbetlerle karakterize edilen durum.

Epilepsi: Beyinde sürekli epileptik nöbet oluşturma eğilimi gösteren patolojik bir süreçtir. Bu durum fiziksel, kognitif ve psikososyal sonuçlara neden olabilir.

Tetiklenmiş Nöbet: Provoke, uyarılmış, uyartılmış nöbet olarak da adlandırılabilir. Metabolik, toksik, yapısal, enfeksiyöz veya inflamatuvar nedenlerle merkezi sinir sisteminde oluşan ve bu sebeplerle zamansal ilişkisi olan akut, geçici, düzeltilebilir olaylardır.

Tetiklenmemiş Nöbet: Provoke olmamış, uyarılmamış, uyartılmamış nöbet olarak da adlandırılabilir. Potansiyel nöbet oluşturan bir klinik durumun olmadığı veya klinik durumla zamansal bağlantısı olmayan nöbetlerdir. Etiyolojisi bilinmeyen veya yapısal lezyonu, ilerleyici merkezi sinir sistemi hastalığı veya epilepsiye sebep olan metabolik bir bozukluğu olanlar arasında iki alt grupta incelenir.

Refleks Nöbet: Özgül bir tetikleyiciye karşı oluşan nöbetlerdir. Örneğin, ışık tetikleyicisi gibi provoke nöbetler oluştuğunda.

Refleks Epilepsi Sendromu: Sensoriyel tetikleyicilerle meydana gelen tüm epileptik nöbetleri içeren bir sendromdur(20).

Epileptik nöbet, beyindeki anormal aşırı veya eşzamanlı nöronal aktiviteye bağlı olarak geçici belirti ve/veya semptomların ortaya çıkmasıdır.

Epilepsi, epileptik nöbetler oluşturmaya kalıcı bir yatkınlık ve bu durumun nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçlarıyla karakterize edilen bir beyin bozukluğudur. Epilepsinin tanımı en az bir epileptik nöbetin meydana gelmesini gerektirir (21).

Epilepsi, aşağıdaki durumlardan herhangi biriyle tanımlanan bir beyin hastalığıdır;

1. >24 saat arayla meydana gelen en az iki provoke edilmemiş (veya refleks) nöbet

2. Bir provoke edilmemiş (veya refleks) nöbet ve önümüzdeki 10 yıl içinde meydana gelen, iki provoke edilmemiş nöbetten sonra genel tekrarlama riskine benzer başka nöbet olasılığı (en az %60).

3. Epilepsi sendromunun tanısı (22).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy - ILAE), epilepsi ile ilgili kavramları belirlemek ve sınıflandırmak amacıyla çeşitli tanımlamalar yapmıştır.

1.Akut Semptomatik Nöbet:

Bu tip nöbet, metabolik, toksik, yapısal, enfeksiyöz veya inflamatuvar sebeplerle oluşmuş akut santral sinir sistemi (SSS) hasarı ile yakından ilişkilidir. Bu nöbetler, bu tür nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan geçici nöbetlerdir.

2.Epileptik Nöbet:

Epileptik nöbet, beyindeki anormal aşırı veya senkron nöral aktivite sonucu gelişen geçici işaretler ve/veya semptomlar olarak tanımlanır. Bu tür nöbetler epilepsiye özgüdür ve tekrar edebilir. Epilepsi, beyindeki sürekli epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlık ile karakterize edilen bir nörolojik bozukluktur. Epilepsi, bireyin nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal açıdan çeşitli sonuçlara maruz kalmasına neden olabilir (23).

2.3.EPİDEMİYOLOJİ

Epilepsi, dünya genelinde en yaygın görülen nörolojik hastalıklardan biridir ve yaş, cinsiyet, ırk, sosyal sınıf, coğrafi konum gözetmeksizin her yaştan insanı etkileyebilir. Etiyolojik çalışmalara rağmen, hala vakaların yarısının neden kaynaklandığı net bir şekilde bilinmemektedir.

Son yıllarda, genetik yatkınlık ve çevresel risk faktörlerinin bir araya gelerek epilepsi gelişimine katkıda bulunduğu üzerine çalışmalar yapılmaktadır (24).

Yapılan bir çalışmada epilepsinin nokta prevalansı 6,38 /1000 kişi başına iken yaşam boyu prevalansı 7,60 /1000 kişi başına olarak tespit edilmiş ve epilepsinin yıllık kümülatif insidansı 67,77 /100.000 kişi başına iken insidans oranı 61,44 /100.000 kişi-yıl başına olarak bulunulmuştur (25).

İki dönem, epilepsi insidansının en yüksek olduğu dönemlerdir. Bunlardan biri hayatının ilk yılı, diğeri ise 60 yıl sonradır. Çocukluk ve ergenlik döneminde en sık görülen iyileşme hastalığı epilepsidir. Erişkinlerde beyin damar hastalığından sonra ikinci sıklıkta görülür (26).

2.4.ETİYOLOJİ

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy - ILAE), epilepsinin altta yatan mekanizmalarını anlamak, nöbetlerin gelişmesini önlemek ve hastalara uygun tedavi planlarını oluşturmak amacıyla dünya genelinde epilepsi alanında rehberler geliştiren önemli bir kuruluştur.

ILAE'nin oluşturduğu rehberler, klinik pratiği güncel bilimsel bulgular ve kanıtlarla uyumlu hale getirerek epilepsi konusunda sağlık profesyonellerine rehberlik etmeyi amaçlar. Bu rehberler, epilepsi tanısı, sınıflandırılması, tedavisi, nörogörüntüleme yöntemleri, medikal tedavi, cerrahi müdahaleler ve diğer yönetim stratejileri gibi birçok konuda kılavuzluk sağlar (27). Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından geliştirilen epilepsi sınıflandırması, etiyolojik açıdan altı ana grupta incelenen epilepsileri içerir. Bu gruplar: Yapısal Epilepsiler, Genetik (İdiyopatik) Epilepsiler, Metabolik Epilepsiler, İmmünolojik Epilepsiler, Enfeksiyöz Epilepsiler, Sebebi Bilinmeyen Epilepsiler (27).

Yapısal nedenlere dayanan epilepsiler, özellikle tedavide cerrahi müdahalelerin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Yapısal anormallikler, örneğin beyin tümörleri,

hipotalamus hamartomları veya diğer cerrahi düzeltilebilir lezyonlar, cerrahi tedavi seçenekleri göz önüne alınarak değerlendirilebilir.

Genetik nedenlere dayanan epilepsiler ise genetik danışmanlık açısından önemlidir. Genetik danışmanlık, hastaya ve ailesine genetik temelli durumların anlaşılması, genetik testlerin yorumlanması, aile geçiş paternlerinin değerlendirilmesi ve gelecekteki jenerasyonlarda görülme riskinin belirlenmesi gibi konularda yardımcı olabilir (27).

2.4.1.Yapısal

Beyin Malformasyonları: Doğuştan gelen beyin anormallikleri veya gelişimsel malformasyonlar, epilepsiye neden olabilir. Bu durumlar arasında kortikal displazi (beyin korteksinin anormal gelişimi), polimikrogri (beyin yüzeyindeki küçük kıvrımların anormal şekilde oluşması) ve agenezis (bir bölgenin eksik olması) bulunabilir.

Beyin Tümörleri: Hem iyi huylu (benign) hem de kötü huylu (malign) beyin tümörleri, çeşitli epileptik nöbetlere neden olabilir. Tümörler, normal beyin dokusunu etkileyerek nöral aktiviteyi bozabilir.

Beyin Yaralanmaları ve Travmalar: Kafa travması veya başka türdeki beyin yaralanmaları, beyinde yapısal değişikliklere yol açabilir ve epileptik nöbetlere neden olabilir.

Vasküler Anormallikler: Anevrizmalar, arteriovenöz malformasyonlar ve diğer vasküler anormallikler, beyindeki kan akışını etkileyerek epilepsiye yol açabilir.

Enfeksiyonlar: Beyni etkileyen enfeksiyonlar, özellikle viral veya bakteriyel menenjit, yapısal epilepsiye neden olabilir.

Metabolik Hastalıklar: Metabolik hastalıkların neden olduğu beyin hasarı, epileptik nöbetlere yol açabilir. Örneğin, fenilketonüri gibi genetik metabolik bozukluklar.

Doğuştan Gelen Anormallikler: Doğuştan gelen anormal beyin gelişimi, genetik veya genetik olmayan faktörlere bağlı olarak epileptik nöbetlere neden olabilir(28).

2.4.2.Genetik

Hastada genetik bir mutasyonun neden olduğu nöbetlerdir. Genetik mutasyonlara kromozomal veya genetik faktörler neden olur. Genetiğin kalıttan farklı olduğunu anlamak önemlidir. Hem şiddetli hem de hafif epilepsiler içinde artan sayıda denovo mutasyon görülmektedir. Bu hastanın kendisinde ortaya çıkan yeni bir genetik farklılığa sahip olduğu ve

bu sebeple ailesinde nöbet geçirme ihtimalinin düşük olduğu ve genetik mutasyonu ailesinden almadığı anlamına gelir. Bazı örnekleri:

Dravet Sendromu (SCN1A Mutasyonları): Dravet sendromu, genellikle çocukluk döneminde başlayan, sık nöbetlere ve gelişim geriliğine yol açabilen bir genetik epilepsi türüdür. SCN1A genindeki mutasyonlar bu sendromla sıklıkla ilişkilidir.

Lennox-Gastaut Sendromu (Çeşitli Gen Mutasyonları): Lennox-Gastaut sendromu, genellikle çocukluk döneminde ortaya çıkan ve farklı nöbet türleri, zihinsel engel ve EEG'de belirgin değişikliklerle karakterize edilen bir epilepsi sendromudur. Bu sendrom çeşitli gen mutasyonlarına bağlı olabilir.

Angelman Sendromu (UBE3A Gen Mutasyonları): Angelman sendromu, motor ve zihinsel gelişimde gerilik, konuşma zorlukları ve genellikle nöbetlerle karakterize edilen bir genetik bozukluktur. UBE3A genindeki mutasyonlar bu sendromla ilişkilidir.

Rett Sendromu (MECP2 Gen Mutasyonları): Rett sendromu, genellikle kız çocuklarında ortaya çıkan ve dil becerilerinde kayıp, el becerilerinde gerileme, stereotipik el hareketleri ve nöbetlerle ilişkilendirilen bir genetik bozukluktur. MECP2 genindeki mutasyonlar bu sendromla bağlantılıdır.

Tuberöz Skleroz (TSC1 ve TSC2 Gen Mutasyonları): Tuberöz skleroz kompleksi, deri lezyonları, beyin tümörleri, zihinsel gerilik ve epilepsi ile karakterize edilen bir genetik bozukluktur. TSC1 ve TSC2 genlerindeki mutasyonlar bu durumla ilişkilidir.

Juvenil Miyoklonik Epilepsi (JME): Juvenil miyoklonik epilepsi genellikle ergenlik döneminde başlar ve genetik bir temele dayanabilir. Bu formda, bilinen birçok genetik faktör rol oynayabilir(28).

2.4.3. Metabolik

Metabolik bozukluklar, vücuttaki biyokimyasal dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan hastalıklardır. Bu bozukluklar, enerji üretimi, protein metabolizması, lipid metabolizması ve diğer temel biyokimyasal süreçlerdeki anormalliklerden kaynaklanabilir. Metabolik bozukluklar, nöbetlere neden olan bir dizi durumu içerebilir ve bu durumların belirlenmesi, doğru tanı ve tedavi için önemlidir.

Özellikle nöbetlerin metabolik nedenleri arasında şunlar bulunabilir:

Biotinidaz Eksikliği: Biotinidaz, biyotin adlı bir vitamini parçalayan bir enzimdir. Biotinidaz eksikliği, biyotinin vücutta düzgün metabolize edilememesine ve bu durumun nöbetlere yol açmasına neden olabilir.

Mitokondriyal Bozukluklar: Mitokondriler, hücrelerde enerji üretiminden sorumlu olan organellerdir. Mitokondriyal bozukluklar, enerji üretimindeki anormalliklerden kaynaklanabilir ve nöbetlere neden olabilir.

Peroksizomal Bozukluklar: Peroksizomlar, hücre içinde lipid metabolizması ve diğer işlevlerle ilişkilidir. Peroksizomal bozukluklar, bu organellerin düzgün çalışmamasına ve nöbetlere yol açmasına neden olabilir.

Serebral Folat Eksikliği: Folat, beyin fonksiyonları için önemli bir vitamindir. Serebral folat eksikliği, beyinde folat düzeyinin düşük olması ve buna bağlı olarak nöbetlere yol açabilir.

Bu metabolik nedenleri belirlemek için hastanın klinik belirtileri dikkatlice değerlendirilmeli ve gerekli görülürse kan ve idrar tarama testleri yapılmalıdır. Bu testler, metabolik bozuklukların varlığını veya yokluğunu belirlemeye yardımcı olabilir(29).

2.4.4.İmmünolojik

İmmün sistem aracılı mekanizmalar, santral sinir sistemi (SSS) etkilenmesine ve nöbet gelişimine neden olabilen bir dizi otoimmün hastalığa yol açabilir. Bu durumlar, bağışıklık sisteminin normalde kendi hücrelerini hedef alması veya yanlışlıkla normal dokulara saldırması sonucu ortaya çıkar.

İmmün sistemin bu tür saldırılarına bağlı olarak nöbetlere neden olan bazı durumlar şunlardır:

Rasmussen Ensefaliti: Rasmussen ensefaliti, genellikle tek taraflı beyin iltihabına neden olan bir otoimmün hastalıktır. Bağışıklık sistemi, bir tarafındaki beyin dokusuna saldırır ve bu durum nöbetlere, zihinsel gerilik ve diğer nörolojik belirtilere yol açabilir(30).

Anti-NMDA Reseptör Ensefaliti: Anti-NMDA reseptör ensefaliti, bağışıklık sisteminin N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerine karşı saldırması sonucu ortaya çıkan bir otoimmün hastalıktır. Bu durum, duyuusal ve motor fonksiyonları etkileyebilir ve nöbetlere neden olabilir.

GAD-65 Antikoru İlişkili Ensefalit: GAD-65 antikoru, bir tür oto-antikordur ve bağışıklık sistemi tarafından üretilir. Bu antikorlar bazen bağışıklık sistemi tarafından saldırıya

uğrayan sinir hücrelerine karşı olabilir ve GAD-65 antikoru ilişkili ensefalite nöbetlere yol açabilir.

Potasyum Kanal Antikoru İlişkili Ensefalit: Potasyum kanal antikoru, bağışıklık sistemi tarafından üretilen bir antikordur. Potasyum kanal antikoru ilişkili ensefalit, bu antikorların sinir hücrelerine saldırması sonucu ortaya çıkar ve nöbetlere, zihinsel değişikliklere ve diğer nörolojik semptomlara neden olabilir.

Bu otoimmün ensefalitlerin tanısı genellikle spesifik otoantikor testleri, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve diğer nörolojik değerlendirmelerle konur(30, 31).

2.4.5.Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar, özellikle gelişmekte olan ülkelerde epilepsiye neden olan önemli etiyolojik faktörlerden biridir. Enfeksiyonlar, beyinde yapısal bozukluklara yol açabilir ve bu da nöbetlere zemin oluşturabilir. Dünya genelinde epilepsiye neden olan enfeksiyonlardan bazıları şunlardır:

Tüberküloz : Tüberküloz, Mycobacterium tuberculosis adlı bakterinin neden olduğu bir enfeksiyon hastalığıdır. Beyin tüberkülozu, nöbetlere neden olabilecek bir komplikasyon olabilir.

Human Immunodeficiency Virus (HIV): HIV, bağışıklık sistemini zayıflatan bir virüstür. HIV enfeksiyonu, nöbetlere ve diğer nörolojik sorunlara neden olabilir.

Serebral Sıtma: Sıtma parazitleri tarafından neden olan bir enfeksiyondur. Serebral sıtma, beyinde ciddi komplikasyonlara ve nöbetlere neden olabilir.

Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE): SSPE, önceki kızamık geçirilmesinin ardından yıllar sonra ortaya çıkan yavaş ilerleyen bir virüs enfeksiyonudur. SSPE, nöbetlere ve diğer nörolojik belirtilere neden olabilir.

Zika Virüsü: Zika virüsü, gebelikte anneden fetüse bulaşabilen bir virüstür. Zika virüsü enfeksiyonu, konjenital malformasyonlara ve nöbetlere neden olabilir.

Toxoplasma Gondii (Serebral Toxoplazmozis): Toxoplasma gondii paraziti tarafından neden olan bir enfeksiyon hastalığıdır. Serebral toxoplazmozis, beyinde lezyonlara ve nöbetlere yol açabilir.

Bakteriyel Menenjit: Menenjit, beyin zarlarının iltihaplanmasıdır. Bakteriyel menenjit, nöbetlere ve diğer nörolojik sorunlara neden olabilir.

Cytomegalovirus (CMV): CMV, bir herpes virüsüdür. CMV enfeksiyonu, nöbetlere neden olabilen bir enfeksiyon komplikasyonu olabilir(32).

2.4.6. Sebebi Bilinmeyen Epilepsiler

"Sebebi bilinmeyen epilepsi" terimi, epileptik nöbetlere neden olan belirgin bir yapısal, genetik, metabolik veya diğer bilinen bir nedenin tanımlanamadığı durumları ifade eder. Bu durum, tanı aldıkları anda epileptik nöbetleri olan hastalar için kullanılır. İyi huylu Rolandik Epilepsi (IRE), genellikle çocukluk döneminde ortaya çıkan ve büyük çoğunlukla nöbetlerin kontrol altına alınabilir olduğu bir tür sebebi bilinmeyen epilepsidir.

Sebebi bilinmeyen epilepsi durumu, tanı konulduğu sırada bilinen bir nedenin bulunmamasını içerir. Ancak, bu durumun altında yatan nedenler zamanla daha iyi anlaşılabilir. Gelişen teknoloji, genetik araştırmalar ve nörolojik görüntüleme teknikleri, daha önce bilinmeyen nedenlerin tanımlanmasına yardımcı olabilir (27).

2.5. EPİLEPSİ PATOFİZYOLOJİSİ

Epilepsi patofizyolojisi, epileptik nöbetlerin nedenlerini ve beyindeki anormal elektriksel aktivitenin nasıl oluştuğunu anlamaya çalışan bir alandır. Epilepsi, serebral korteksin anormal ve aşırı nöronal aktivitesine bağlı olarak ortaya çıkan bir nörolojik bozukluktur. İşte epilepsi patofizyolojisinin temel bileşenleri:

Nöronal Hiperaktivite: Epilepsi, genellikle nöronal hiperaktivite ile karakterizedir. Normalde sinir hücreleri arasında iletişim, dengeli bir şekilde inhibe edici ve uyarıcı sinyallerin birbirini dengelemesiyle gerçekleşir. Epileptik durumlarda, bu denge bozulmuş ve aşırı nöronal aktivite meydana gelmiştir.

İnhibitör ve Eksitatör Dengesizlik: İnhibitör ve eksitatör nörotransmitterler arasındaki denge, epilepsi patofizyolojisinde kritik bir rol oynar. Özellikle GABA (γ -aminobütirik asit) gibi inhibitör nörotransmitterlerin eksikliği veya etkinliğinin bozulması, nöronal hiperaktiviteye neden olabilir.

Nörotransmitter reseptör bozuklukları da epilepsi patofizyolojisinde yer almaktadır. Örneğin Angelman sendromunda ve JME'de anormal GABA reseptör alt birimi epilepsiye

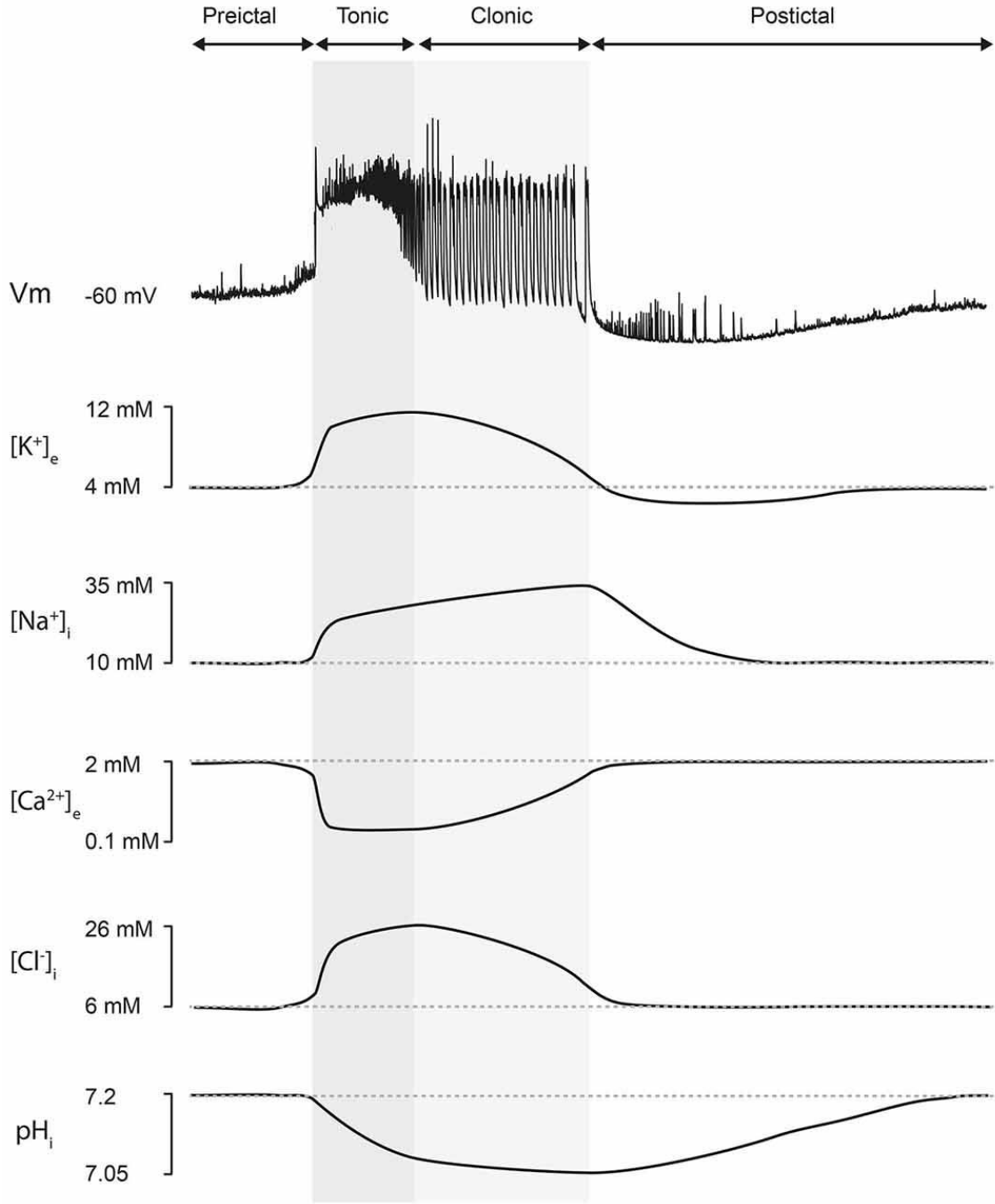
neden olmaktadır. Nonketotik hiperglisinemi de fazla glisin, nmetil D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aşırı aktive olmasına neden olmaktadır

İyon Kanal Anormallikleri: Sodyum kanal mutasyonları, potasyum kanal mutasyonları gibi iyon kanal bozuklukları, epilepsi patofizyolojisinde etki gösterir. Kanal veya reseptör patolojileri, aksiyon potansiyel ateşlenmesinin yinelenmesine, aksiyon potansiyel repolarizasyonunun azalmasına, aşırı nörotransmitter salınmasına, artmış eksitasyona ve nöronal ateşlenmenin senkronizasyonuna sebep olabilir. İyi örnekler arasında benign ailesel neonatal konvülziyonlar ve Dravet sendromu bulunmaktadır..

Nöronal Ağ Anomalileri: Nöronal ağdaki anormallik, nöronal iletimin bozulmasına yol açan anormal uyarıcı bağlantıların kurulması sonucunda ortaya çıkar. Bu durumlar, serebral disgenезis, travmatik skar, meziyal temporal sklerozis gibi durumlarla ilişkilidir. Nöron yapısındaki anormallik, nöronlarda değişken akım iletimine neden olan anormal dendrit ve dendrit uçları ile karakterizedir. Down sendromu ve diğer sendromlarda, bu bozukluklar genellikle nöbet veya entellektüel yetersizlikle birlikte görülebilir.

Genetik Faktörler: Bazı epilepsiler genetik temellere dayanır. Belirli gen mutasyonları veya genetik predispozisyonlar, bireyin epilepsi geliştirme riskini artırabilir.

Beyin Yapısal Anormallikleri: Beyindeki yapısal anormallikler, özellikle hipotalamus, hipokampus veya serebral kortekste meydana gelen lezyonlar, epilepsiye neden olabilir (34).

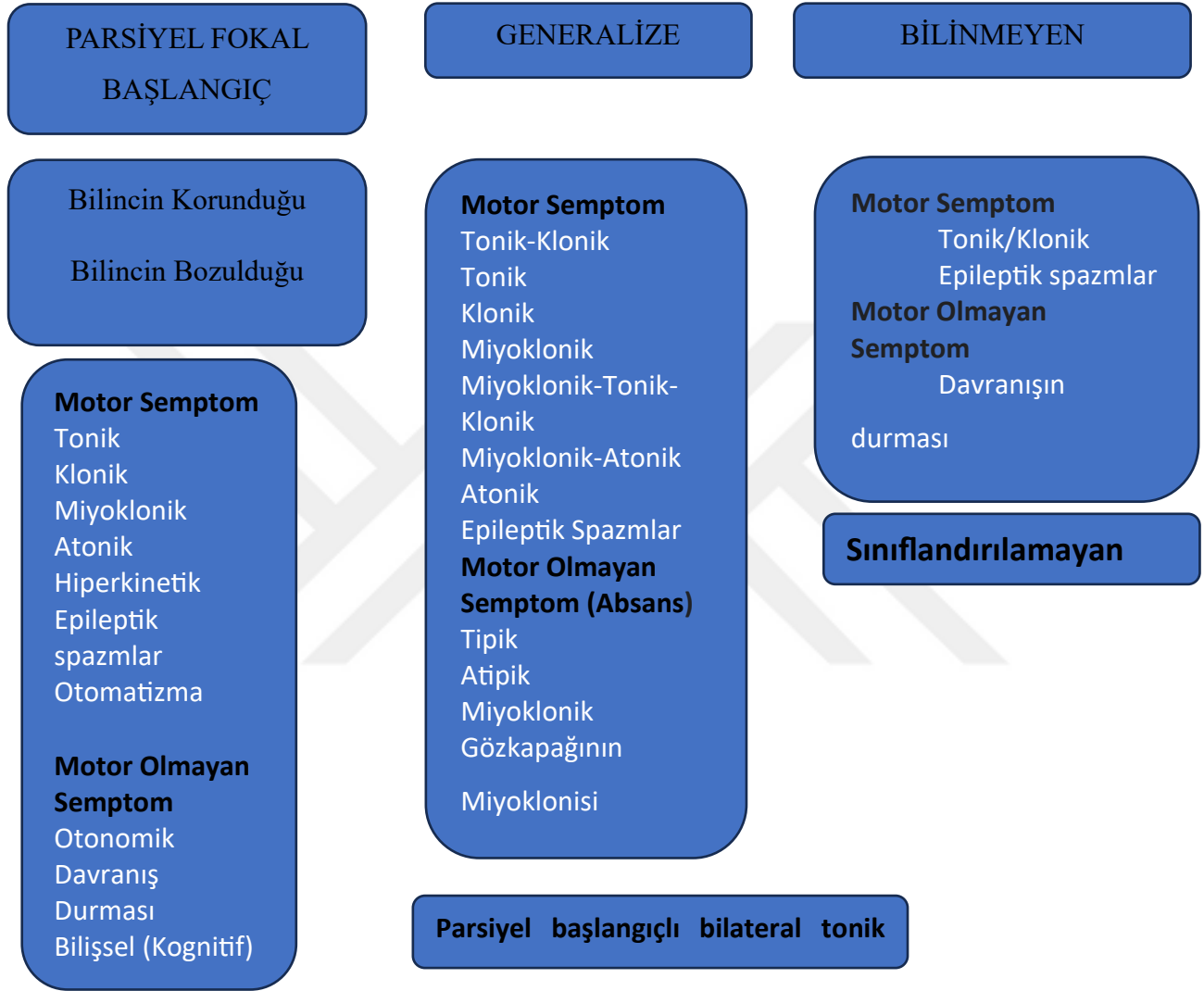


Şekil 1 : Nöbet esnasında iyon konsantrasyon değişimi(35).

2.6. EPİLEPSİLERDE SINIFLANDIRMA

Sınıflandırmanın geçmişi, büyük ölçüde zeki gözlemlere ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Sınıflandırma çalışmaları 1960'larda başlamış olsa da ilk düzenli sınıflama, 1969'da Gastaut tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu sınıflama, 1981'de gözden geçirilip tekrar düzenlenmiştir. 1981 sınıflaması nöbetleri parsiyel ve jeneralize olarak iki kategoriye ayırmıştır. Parsiyel nöbetler, basit, kompleks ve sekonder jeneralize olarak üçe; jeneralize

nöbetler ise absans, miyoklonik, klonik, tonik, tonik-klonik ve atonik olmak üzere altı farklı gruba ayrılmıştır. 1989 yılında epilepsi sendromlarını bir araya getiren yeni bir sınıflama yapılmıştır. Moleküler biyoloji, genomik teknoloji ve nörogörüntüleme ilerlemeleriyle 4-5 yılda bir güncellenen sınıflama en son 2017'de revize edilmiştir(36).



Tablo 1. Epileptik Nöbet Tipleri (ILAE 2017) (27)

2.6.1. Parsiyel(Fokal, Lokal) Nöbetler

Fokal nöbetler, yaklaşık 3000 senedir bilinip tanımı, Mezopotamya dönemlerine kadar uzanmaktadır (37). Fokal nöbetler, neokorteksin belirli bölgelerinden kaynaklanan patolojik beyin aktivitesi gibi görünmektedir. Bu tür nöbetlerle ilgili klasik anlayış, lokalize patolojik

dokunun epileptik deşarjlar oluşturduğunu ve bu deşarjların daha sonra bağı dokuyu etkileyerek epileptik nöbete yol açtığını ifade etmektedir (38).

Fokal nöbetlerde, ilk olarak bilinç durumu değerlendirilir. Eğer nöbetin herhangi bir evresinde bilinç kaybı yaşanmışsa, bu durum fokal başlangıçlı ve bilinç kaybının mevcut olduğu nöbet olarak tanımlanır. Hasta ve hasta yakınından alınan tıbbi geçmiş veya nöbet esnasında yapılan muayene temel alınarak, bilinç durumu belirlenmelidir.

Fokal başlangıçlı nöbetlerin sonraki aşamasında ise klinik belirtiler ve bulgular ele alınmalıdır. Bu klinik belirtiler, motor ve non-motor semptomlar olarak iki kategoride incelenir.

Fokal başlangıçlı nöbetlerde ortaya çıkan motor semptomlar şunlardır:

- Otomatizmler (amaçlı, amaçsız tekrarlayan hareketler)
- Tonik (devamlı kas kasılması, katılığı)
- Atonik (kas tonusunun kaybolduğu)
- Klonik (fokal ritimli sızramalar)
- Miyoklonik (düzensiz, fokal sızramalar)
- Epileptik spazm (gövde ekstansiyonu ve kolların fokal fleksiyonu veya ekstansiyon postür alması)
- Hiperkinetizm (pedal çevirmek, ayağa kalkmak, koşmak vb.)

Fokal başlangıçlı nöbetlerde görülen motor olmayan belirtiler:

- Otonom bulgular (bradikardi, asistoli , taşikardi, ereksiyon, gastrointestinal, flushing, hiper/hipoventilasyon, solukluk, bulantı veya kusma, çarpıntı, piloereksiyon, solunum değişiklikleri)
- Duraklama
- Kognitif(afazi, dikkat bozulması, deja vu ve jamais vu, akalküli, disosiasyon, disfazi, halüsinasyon, bellek kaybı, ihmal, zorlu düşünce, ilüzyon, cevaplılık halinin bozulması)
- Emosyonel (Ajitasyon, öfke, anksiyete, ağlama, korku, gülme)
- Duysal (duysal, görsel, işitsel, vestibüler sıcak-soğuk hissi, olfaktor, gustatuar, somatosensörial) belirtilerdir (39).

Fokal nöbetler, etkilenen beyin alanına bağı olarak çeşitli davranışsal belirtiler ile ortaya çıkabilir ve bu bölgeler ile uyumlu EEG özellikleri gösterebilir. Örneğin; fokal nöbet

okspital lobtan kaynaklı ise görsel fenomenlerle, presantral girustan kaynaklı ise ritmik klonik ve tonik motor aktivitelerle, postsantral girustan kaynaklanıyor ise duysal semptomlar ile ortaya çıkabilir(40).

Fokal nöbetler sırasında, hastada bilinç durum bozukluğu meydana gelirse (görsel ve dokunsal uyarılara yanıtsızlık hali), bu durum kompleks parsiyel nöbet adıyla anılır. Genellikle temporal lobtan kaynaklı lokal nöbetler kompleks parsiyel nöbetlerdir. Bazı nöbetler hemen öncesinde motor, otonomik ,duyusal veya psişik özelliklerde aura görülebilir. Aura, genellikle nöbetlerden hemen önce meydana gelir ve çoğunlukla temporal lobtan kaynaklanır(41).

2.6.2. Generalize Nöbetler

İdiyopatik jeneralize epilepsiler (İJE),sınıflandırma olarak absans, miyoklonik ve tonik-klonik nöbet gibi jeneralize nöbet tiplerine ayrılır ve bunlardan bir veya daha fazlasının klinik kombinasyonunda oluşabilir. Bu tür epileptik sendroma sahip hastaların EEG gözlemlerinde 3 Hz ve üstü generalize diken-dalga gözlemlenir. Önemli bir özellik olarak, bu hastaların nörolojik muayene ve görüntüleme bulgularının normal olmasıdır. İJE, tüm epilepsi hasta grubunun yaklaşık 1/3 ünü oluşturur. Bu hastalar genellikle hayatın ilk dekatında ortaya çıkar ve genellikle iyi bir seyre sahiptir. İleri yıllarda genç yaşa oranla daha az sıklıkta görülürler(42).

2.6.2.2. Absans nöbetler (petit mal):

Absans nöbetler, ani başlayan ani sonlanan, paroksizmal şuur kaybı ataklarına sebebiyet veren jeneralize nöbetlerdir. Bu nöbetlerin EEG'sinde karakteristik olarak bilateral, senkron, simetrik, 3-4 Hz (>2.5 Hz) diken-dalga deşarjları izlenir. Genellikle çocukluk çağlarında, 4-10 yaş arasında görülür. İnsidansı genel nüfus içinde 0.7–4.6/100.000 ve 0–15 yaş grubu çocuklarda 6-8/100.000'dir. Hastaların nörolojik muayeneleri ve santral sinir sistemi görüntülemeleri (SSS) normaldir.

Klasik absans nöbetleri, basit ve kompleks olmak üzere iki kategoride ele alınır. Basit absanslarda sadece şuur/bilinç bozukluğu görülürken; kompleks absanslarda bilincin bozukluğuna ilave iktal motor bulguları da gözlemlenir. Tipik absans nöbetleri ani başlar. Hastanın devam ettiği aktivite varsa birden durur, sabit bir noktaya bakar ve bazen de gözleri kısa süreli olarak yukarı dönme eğiliminde olur. Tipik absanslar genellikle 10-20 saniye

civarında sürer ve bu süre içinde hasta cevapsızdır. Nöbetler, hiperventilasyon ile provoke edilebilir ve fotosensitivite gözlemlenebilir.

Tipik absans nöbetlerini altı farklı tipte inceleyebiliriz:

1. Sadece bilincin bozulması olan absans: Bilincin bozukluğuna eşlik eden başka ek belirti yoktur.

2. Hafif klonik ve/veya miyoklonik karakterli absans: Bilinç kaybının yanında göz kapakları, ağzın kenarı ve diğer kas gruplarını da içine alan klonik nitelikte hareketler gözlemlenir.

3. Atonik komponentli absans: Nöbet esnasında kasların tonusundaki azalma kaynaklı baş düşmesi, kol düşmesi, vücudun öne doğru eğilmesi gözlemlenebilir.

4. Tonik komponentli absans: Tipik absans nöbetlerine tonik kasılmalar eşlik edebilir. Kaslar simetrik olarak veya asimetrik bir şekilde tutulabilir.

5. Otomatizmalı absans: Tipik absans nöbetlerinin yanında, nöbet süresi uzadığı durumlarda yalanma, amaçsız yürüme, yutkunma gibi davranışlar görülebilir.

6. Otonomik komponentli absans: Nöbet esnasında bilinç bozukluğunun yanında perioral solukluk, terleme, flushing, pupiller dilatasyon ve idrar kaçırma gözlemlenebilir(43).

2.6.2.2. Miyoklonik nöbetler:

Miyokloni, bir kas ya da kas grubunda aniden ortaya çıkan, düzensiz, kısa süreli kasılmalardır. Miyokloniye sebep olabilecek durumlar arasında Wilson hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, Alzheimer tipi demans, karaciğer yetmezliği, viral ensefalopati, böbrek yetmezliği, ağır metal zehirlenmesi ve hiponatremi sayılabilir(44).

Nöronal hipereksitability, hem pozitif hem de negatif myoklonus oluşturabilir. Miyoklonus fokal, multifokal veya jeneralize olarak ortaya çıkabilir. Myoklonus, hareketle veya somatosensoriyel uyarıcı ile tetiklenebilir. Harekete bağlı olduğunda, buna refleks myoklonus denir; somatosensoriyel uyarıcı ile tetiklendiğinde ise aksiyon myoklonus olarak adlandırılır. Ayrıca, epileptik nöbetin bir bileşeni olabilir ve absans nöbetlere eşlik edebilir.

Miyoklonus, birkaç saniye ile birkaç dakika arasında sürebilen bir durumdur. Genellikle üst ekstremiteleri etkilese de alt ekstremiteleri de etkileyebilir. Miyoklonusla ilişkilendirilmiş epileptik sendromlar da tanımlanmıştır. Bu sendromlar arasında; Otozomal Dominant Dentatorubral-Pallidoluysian Atrofi (DRPLA), Progresif Miyoklonik Epilepsi (PME), Lafora hastalığı (EPM2), Unverricht–Lundborg Hastalığı (EPM1), genetik heterojen nöronal seroid lipofuzinosis, Gaucher tip 3 sayılabilir.

Ergenlik dönemi içinde bulgu veren epilepsi ve miyoklonuslarda ise Juvenil Miyoklonik Epilepsi (JME), Tay–Sachs), GM2 gangliositozis (Sandhoff), Niemann–Pick Hastalığı tip C gibi hastalıklar düşünülmelidir

Progresif miyoklonik epilepsilerde miyokloni aritmik, asimetrik ve asenkron olarak özellikle yüz ve uç ekstremitelerde gözlenir. Miyokloni özellikle duruş, ses, hareket, ışık, dokunma gibi uyaranlara karşı tetiklenebilir. Küçük genlikteki miyoklonilerin EEG bulguları olmayabilir. Miyokloni gözlemlenen hastaların EEG'de; kısa süreli generalize dikenler ve multiple diken-dalga kompleksleri tespit edilebilir(45).

2.6.2.3. Tonik nöbetler:

Jeneralize tonik nöbetleri seyrek görülür. Vücudun ya da ekstremitelerin duruşunu sağlayan kasların kontraksiyonu sonucu oluşur. Klonik faz görülmemekle birlikte postiktal dönem yoktur ya da kısa sürmektedir. Fokal tonik nöbetlerde ise ekstremiteler uzun süreklilikle düzensiz duruş alır ve gövdede bozulan doğru fleksiyon yapar. Nöbete tonik göz deviasyonu, flushing ,apne, siyanoz gibi otonomik semptomlar beraberinde görülebilir(46).

2.6.2.4. Klonik nöbetler:

Vücudun herhangi bir yerinde görülebilen düzenli ritmik kas atımlarıdır. Fokal /lokal klonik nöbetler, yüz bölge yarısı, bir ekstremitelerinde ya da vücut yarısı ile sınırlı kalabilmektedir. Multifokal klonik nöbetlerde; bir yere özgü başlayan fokal klonik nöbetler hızlı bir şekilde komşuluk olmayan bölgelere ya da vücudun karşı yarısına yayılması ile oluşur. Nadir durumlarda jeneralize konvulziv nöbetlerde tonik faz olmadan görülebilirler. Jeneralize klonik nöbetlerde postiktal süreç kısa süreli olur(46).

2.6.2.5. Atonik nöbetler:

Çene veya ekstremitelerde kas tonuslarında ani olan kayıp sebebiyle meydana gelmektedir. Ani yere düşmelere sebep olmaktadır. Atonik nöbetler süre olarak çok kısa sürelidir. Nöbet anında bilinç bozukluğu olmaz, bilinç bozukluğu olduğunda bu durum süre olarak çok kısa sürmektedir. Baş ve yüz travmaları sık olmaktadır(46).

2.6.2.6. Tonik-Klonik nöbetler:

En sık görülen generalize nöbet tipidir. Nöbetin öncesinde aura olmaz. Aniden tonik bir kas kontraksiyonu ile başlayan nöbetlerde sırasında solunum ilgili kasların da kasılmasına bağlı olarak ‘epileptik cry’ görülebilir. Tonik faz olduğunda yere düşme görülebilir, yaralanma sıklıkla olur. Bu aşamada solunumun durması sebebiyle siyanoz gelişebilir, hasta istemsizce dilini ısırabilir. Tonik dönemi klonik faz takip eder. Klonik dönemde vücut ekstremitelerde ritmik istemsiz atımlar gözlenir ve klonilerin arasında solunum hareketleri oluşur. Fakat solunum yetersizliği olduğundan siyanoz kaybolmaz. Klonik fazda sfinkter disfonksiyonu meydana gelebilir ve ağızdan salya da gelebilir. Nöbet sonrasında 15-25 dk sürebilen bir postiktal dönem izlenebilir. Postiktal dönemin sonrasında şuur zaman içinde yavaşça açılır, hastada yorgunluk, baş ağrısı ,halsizlik, kas ağrısı şikayetleri oluşabilir(46).

Patolojik beyin dalgalarının bütün korteksi etkilediği generalize nöbet tipidir. Karakteristik özellikleri ile diğer nöbet tiplerinden ayrımı belirgindir. Tonik fazda EEG’de yüksek frekanslı (>13 Hz) ile birlikte düşük amplitüdlü nöronal aktivite görülmektedir. Nöbetin esnasında kas kasılmaları, pre/post iktal dönemde bilinç durumunda bozukluk tipiktir. Nöbetin klonik fazına girildiğinde EEG’de düşük frekanslı ve yüksek amplitüdlü yavaş dalga aktiviteleri görülmektedir. Tonik-klonik nöbetler genellikle serebrum korteksinde ve talamustan kaynaklanan anormal kortikotalamik aktiviteler nedeni ile oluşmaktadır(47).

2.7. EPİLEPSİLERDE TANI

Epilepsi tanısı öncelikli olarak klinik belirteçlerle konmaktadır. Desteklemesi için EEG ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır(48). Epilepsi tanısı için, Uluslararası Epilepsi Birliği (ILAE) tarafından tanımlanan üç koşuldaki herhangi birinin varlığı yeterlidir. Bunlar;

1-En Az iki nöbetin varlığı: Bir bireyin epilepsi tanısı alabilmesi için, en az iki ayrı nöbet geçirmiş olması gerekir. Nöbetler, beyin aktivitesinde anormal bir paternin neden olduğu ani, geçici bir durumdur.

2-Bir nöbet türü ile tanı: En az iki nöbetin olması yanında, bu nöbetlerin aynı türden olması da tanı için gereklidir. Epilepsi, çeşitli nöbet türlerini içerebilir, bu nedenle tanı, bireyin yaşadığı nöbet tipine göre belirlenir (örneğin, kompleks kısmi nöbetler, grand mal nöbetler).

3-Nöbetlerin ilk iki yılda meydana gelmiş olması: İki veya daha fazla nöbet geçiren bir bireyde, nöbetlerin ilk iki yıl içinde meydana gelmiş olması, tanı için bir kriterdir(24).

Epilepsi tanısı koymak için ilk adım, mevcut durumun gerçekten epileptik bir nöbet mi yoksa nöbeti taklit eden bir durum mu olduğunu belirlemektir. Eğer bir nöbete tanık olunmamışsa ya da tanık olanların bildirimlerinde belirgin hatalar varsa, gerçek nöbet ile taklit nöbetini birbirinden ayırmak zor olabilir (49).

Bu nedenle, hekimin doğru bir tanı koymak için hastadan ya da hasta yakınından detaylı bir anamnez alması çok önemlidir. Anamnezde, nöbet öncesi, nöbet esnası ve nöbet sonrasının detaylı bir şekilde sorgulanması, varsa nöbet esnasında çekilen video görüntülerinin değerlendirilmesi gereklidir. Ayrıca, aşağıdaki konuların anamnez kapsamında incelenmesi önemlidir:

- Ayrıntılı doğum öyküsü
- Febril konvülziyon öyküsü
- Geçmiş veya mevcut merkezi sinir sistemi (SSS) patolojileri
- Metabolik hastalık varlığı
- İlaç kullanımı
- Geçirilmiş SSS cerrahisi
- Travma öyküsü

Ayrıca, akraba evliliği ve ailede nöbet öyküsünün var olup olmadığı da öğrenilmelidir. Bu bilgilerin elde edilmesi, hastanın klinik durumunu daha iyi anlamak ve doğru bir tanı koymak açısından kritiktir. Daha sonra, ayrıntılı nörolojik ve sistemik bir muayene yapılmalıdır (50).

Epileptik nöbetlerin teşhisi için bir dizi yöntem bulunmaktadır. Bunlar arasında bilgisayarlı tomografi (BT), elektroensefalografi (EEG), pozitron emisyon tomografisi (PET), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT)

ve genetik testler yer almaktadır. Kan tetkikleri, metabolik ve toksik ensefalopatilerin nedenini ortaya koymak adına faydalı olduğundan bu tetkiklere de bakılmalıdır (51)

EEG, epilepsinin teşhisinde en etkili yöntem olarak kabul edilmektedir. Elektroensefalografik (EEG) sinyalleri, kortikal nöronal postsinaptik potansiyeller tarafından üretilir ve bu sinyaller, serebral fizyolojik fonksiyonun gerçek zamanlı değerlendirmesine olanak tanır. Özellikle nöbetlerin ve interiktal epileptiform deşarjların analizi, EEG bulgularının epilepsi tanısında kritik bir rol oynamaktadır. Bu sayede, hastalığın prognozunu belirlemede ve daha sonraki nöbetlerin kontrolünde yardımcı olabilir, ayrıca daha etkili tedavi seçenekleri için fırsatlar sunabilir. Normal beyin görüntülemesi sonuçlarına sahip hastalarda, Video-EEG (vEEG) ile beyin hasarlı bölgeler doğrulandıktan sonra cerrahi tedavi tercih edilebilir(48, 51).

İlk nöbetin ardından ilk 48 saat içinde yapılan EEG'lerde epileptiform ya da nonepileptiform anomaliler %71 oranında tespit edilebilir. İlk alınan rutin EEG normal olduğunda, uyku sırasında yapılan EEG ile vakaların %13-35'inde epileptiform deşarjlar gözlemlenebilir (49).

Epilepsili bireylerin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan beyin görüntüleme yöntemleri arasında, kontrastsız BT, MR spektroskopisi (MRS), yapısal ve fonksiyonel MR görüntüleme (fMRI), pozitron emisyon tomografisi (PET), EEG ile birleştirilmiş fMRI (EEG/fMRI), iktal ve interiktal SPECT ve manyetoensefalografi (MEG) yer almaktadır (52, 53).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) tanıya yardımcı olabilir, ancak hastalardaki fokal lezyonları tespit etme oranı %30'dur. Cerrahi tedavi seçeneği tercih edildiğinde, epilepsinin değerlendirilmesindeki nörogörüntüleme hassas ve krttik bir yere sahiptir. Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), epileptojenik lezyonların tanımlama aşamasında temel bir görüntüleme tekniği olarak göze çarpar. Bununla beraber, dirençli olan fokal epilepsi hastalarında yaklaşık %15 ile %30'unda yanlış negatif sonuçlar elde etme olasılığı bulunmaktadır(51).

PET ve SPECT, cerrahi öncesi değerlendirme imkanı tanıyan ve epileptojenik bölgenin belirlenmesine yardımcı olan fonksiyonel görüntüleme yöntemleridir. Genetik testler, bazı epilepsi türlerinin nedenini bulmada kullanılmaktadır; ancak yüksek maliyeti ve genel bulunabilirliği nedeniyle tanının sınırlı bir rolü vardır. Özellikle Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) sonuçları normal olan fokal epilepsili hastalarda, MRG ile multiple lezyonları olan hastalarda veya MRG ile EEG arasında uyumsuzluk bulunan hastalarda, PET

ve SPECT görüntüleme teknikleri kullanılarak nöbetin başlangıcından sorumlu korteks alanı lokalize edilir. Ayrıca, SPECT görüntüleme, serebral perfüzyon hakkındaki değişimler hakkında bilgiler sağlamaktadır(51, 52).

2.8. EPİLEPSİ TEDAVİSİ

Epilepsi tedavisinde temel yaklaşım, hastanın nöbetlerini kontrol altına almak, tedavi yan etkilerinden kaçınmak ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilenmesini önlemektir (27). Epilepsi tiplerinin ve nöbetlerinin çeşitliliği, neden olan mekanizmaların tam olarak bilinmemesi ve patofizyolojisinin karmaşıklığı, epilepsi hastalığının önlenmesini ve tedavi edilmesini zorlaştıran durumlardır. Epilepsi tedavisinde genellikle birincil basamak tedavi yöntemi medikal tedavi yaklaşımıdır (54). Ancak, hasta popülasyonunun yaklaşık %30'unda tıbbi tedaviye karşı direnç gözlenmektedir (55). Dirençli hastaların alternatif tedavi yaklaşımları arasında non-farmakolojik tedavi olarak temporal lob cerrahisi, , hemisferektomi, multilober rezeksiyon, ekstrapetoral neokortikal rezeksiyon, korpus kallozotomi, lezyonektomi, multiple subpiyal transeksiyon gibi i epilepsi cerrahileri uygulanabilir. Rezektif epilepsi cerrahisine uygun olmayan dirençli epilepsi hastalarında ise, Vagal Sinir Stimülatörü cihazı implantasyonu gibi çözümler de düşünülebilir (54, 56).

Medikal tedavide kullanılan antiepileptik ilaçlar semptomatik etkilidir, yani epileptogeneze değil nöbete engel olmak için kullanılırlar. Bu ilaçlar, voltaj bağımlı sodyum (Na^+) kanallarıyla yüksek voltajlı olarak aktive olan kalsiyum (Ca^{++}) kanallarına blok uygulayarak, gama aminobütirik asit (GABA) iletiminde artış sağlayarak veya glutamat iletimini azaltarak nöronların aşırı uyarılmaları engellemeye çalışırlar (57).

Antiepileptik ilaçların (AEİ) temel amacı, beyindeki inhibisyonu artırmak, uyarımı azaltmak veya her iki etkiyi de düzenlemektir. Tipik olarak, AEİ tedavisi, genellikle 2 yıl süresince kesintisiz olarak başlatılır ve bazen ömür boyu sürdürülmesi gerekebilir. Fenobarbital, valproat, fenitoin, karbamazepin, , gabapentin, oksarbazepin, lamotrijin, pregabalin, topiramet, primidon, tiagabin, klonozepam, etosuksimid, levatirasetam, zonisamid gibi maddeler, epilepsinin medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar arasındadır.

- Fenobarbital: Merkezi sinir sistemini baskılamak suretiyle nöbet aktivitesini azaltır.
- Valproat: Nöronal aktiviteyi modüle ederek nöbet kontrolünü sağlar.

- Fenitoin: Sodyum kanallarını bloke ederek nöronal hiperaktiviteyi düzenler.
- Karbamazepin: Sodyum kanallarını engelleyerek sinir hücrelerinin aşırı uyarılmasını önler.
- Oksarbazepin: Nöronların aşırı uyarılmasını engelleyerek nöbetlere karşı koruma sağlar.
- Lamotrijin: Nöronal aktiviteyi düzenleyerek nöbet kontrolünü artırır.
- Gabapentin: GABA'nın salınımını artırarak nöbet aktivitesini azaltır.
- Pregabalin: Sinir hücrelerinin aşırı uyarılmasını engelleyerek nöbetleri kontrol altında tutar.
- Primidon: Sodyum kanallarını bloke ederek nöbetlere karşı koruma sağlar.
- Klonozepam: GABA reseptörlerini etkileyerek nöbet kontrolünü artırır.
- Etosuksimid: Sinir hücrelerinin aşırı uyarılmasını engelleyerek nöbetlere karşı koruma sağlar.
- Topiramet: Nöronal aktiviteyi düzenleyerek nöbet kontrolünü artırır.
- Levatirasetam: Sinir hücrelerinin aşırı uyarılmasını engelleyerek nöbet aktivitesini azaltır.
- Tiagabin: GABA'nın geri alımını engelleyerek nöbet kontrolünü artırır.
- Zonisamid: Sodyum ve kalsiyum kanallarını etkileyerek nöbet aktivitesini düzenler (58).

AEİ'lerin yan etkileri arasında sersemlik, mide bulantısı, çift görme, baş dönmesi, dengesiz yürüyüş, , hiperaktivite, depresyon, sinirlilik ve kızarıklık gibi etkiler görülebilir (59).

2.8.1.Acil Serviste Epileptik Durumlara Yaklaşım

Acil servise epileptik atak(nöbet) sonrası başvuran hastanın ilk etapta durumunun gerçekten bir nöbet olup olmadığının belirlenmesi acil önem taşır. Bu amaçla, hastadan veya olaya tanık olan kişilerden detaylı sorgulama ile anamnez alınmalıdır. Atak öncesi auranın olup olmadığı, başlangıcın ani veya kademe kademe oluşu, motor aktivitenin progresyon gösterip göstermemesi, bağırsak veya mesane kontrolünün kaybı olup olmadığı, ağız içindeki yaralanma durumu, atak tipi (lokalize, jeneralize, simetrik veya asimetrik) gibi detaylar bizi gerçek nöbet olup olmadığı konusunda yönlendirebilir. Eğer hastanın daha önceden aldığı epilepsi tanısı

varsa, nöbeti tetikleyen olası faktörler araştırılmalıdır; bu genellikle hastaya reçete edilmiş olan antiepileptik ilaçların doz değişiklikleri, uykusuzluk, elektrolit bozuklukları, enfeksiyon, alkol veya madde kullanımı olabilir.

İlk kez nöbet geçiren bir hastada ise daha detaylı bir inceleme yapılmalıdır; kafa travması, kitle lezyonları, metabolik bozukluklar, elektrolit bozuklukları, hipertansif ensefalopati, alkol ve madde kullanımı, anoksik iskemik hasar gibi nedenler araştırılmalıdır. Fizik muayenede hastanın vital bulguları, açlık kan şekeri, kafa ve omurga travması gibi yaralanması kontrol edilmelidir. Ayrıntılı nörolojik muayene yapılarak hastanın bilinci ve zihinsel durumu yakından takip edilmelidir. Kan şekeri ve antiepileptik ilaç düzeyi bakılmalıdır. İlk nöbetle başvuran veya bilinen nöbetinde değişiklik olan hastaya kontrastsız kranial BT çekilmesi gereklidir. Hasta ateşli veya immün sistemi baskılanmışsa, kontrastsız kranial BT bulguları normal olsa bile subaraknoid kanamadan şüphe duyuluyorsa lomber ponksiyon(LP) önerilir.

Aktif nöbet esnasında destek tedavisi verilmeli ve hastayı koruyucu önlemler alınmalıdır. Komplike olmayan nöbetlerde genellikle IV antikonvülsan ilaç verilmesine gerek kalmaz, çünkü bu tarz durumlarda çoğu nöbet kendiliğinden sonlanır. Ancak, süre geçmesine rağmen nöbet durmuyorsa status epileptikus olarak değerlendirilir ve artık farklı müdahaleler gerekebilir. Nöbet özgeçmişli olan hastalarda serum antikonvülsan seviyesi bakılmalı ve yeterli düzeyde ise tek bir nöbet geçiren hastaya ekstra özel bir tedaviye gerek duyulmaz. Eğer ilaç düşükse, unutulmuş, atlanmış doz veya ilaca uyumsuzluk varsa, taburcu etmeden önce acil serviste bir normal doz verilmesi önerilir (60).

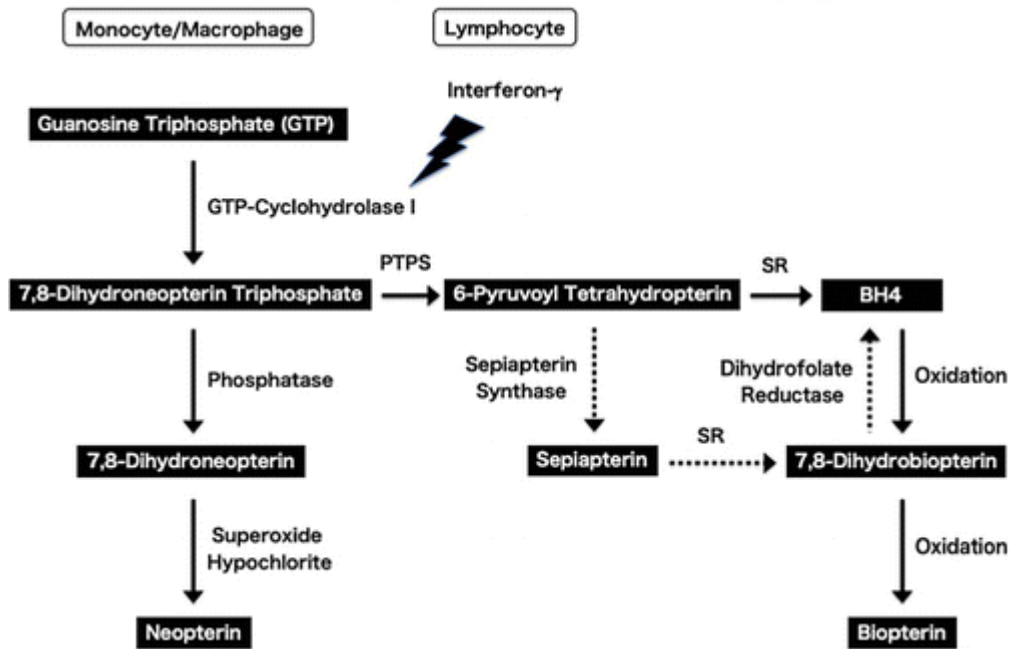
2.8.2.Acil Serviste Status Epileptikusa Yaklaşım

Status epileptikus, bir nöbet anının 5 dakikadan fazla sürmesi veya nöbetlerin arasında bilinç durumunun düzelmediği iki veya fazlası nöbet olarak tanımlanmaktadır. Bu durum, daha önce epilepsi tanısı almış bir hastada gözlemlenebilmesinin yanında, ilk epileptik olayda da bu durumla karşılaşabiliriz. Status epileptikus, nörolojik bir acil durumu ifade eder ve bunun yanında sürekli nöbet aktivitesinin beş dakikadan uzun sürdüğü durumlarda hastaya anında tedavi uygulanması zaruridir. Bu aşamada verilecek tedavi hedefi, nöbetin 5-10 dakika içinde sonlanmasına yönelik olmalıdır. Lorazepam veya diazepam intravenöz(IV) olarak verilir ve buna ek fosfenitoin/fenitoin/levatirasetam gibi ilaçlar intravenöz olacak şekilde eklenir. Bu süreçte, entübasyonun da gerekli olabileceği unutulmamalıdır. İki antiepileptik ilacın

intravenöz olarak verilmesine rağmen eğer nöbet devam ediyorsa, buna refrakter status epileptikus adı verilir. Bu durumda, tedavide farklı olarak genellikle propofol, midazolam, fenobarbital veya pentobarbital gibi ilaçlar infüzyon olarak verilmesi önerilir. Yalnız bu maddeler hipotansiyona neden olabileceğinden dolayı genellikle entübasyon gerektirebilir. Son olarak, ketamin tedavide üçüncü basamak bir ajan olarak düşünülmektedir (60).

2.9. NEOPTERİN

Moleküler ağırlığı 253 Dalton olan Neopterin (6R-erythro-tetrahydrobiopterin), ilk kez 1967 yılında insan idrarından ayrıştırılmıştır. Guanozin trifosfat (GTP) tarafından metabolize edilen bir pirazino-pirimidin bileşiği olan Neopterin, biopterin sentetik yolu tarafından sentezlenir. Neopterin, aktive edilmiş T-yardımcı tip-1 lenfositler ve doğal öldürücü hücreler tarafından salınan interferon-gama ile uyarıldığında monositler ve makrofajlar tarafından üretilir (şekil 2) (61). Neopterin, ayrıca interferon-gama tarafından uyarılan endotel hücrelerinden de sentezlenir. Neopterin, GTP-siklohidrolaz I'in etkisiyle GTP'nin dönüşümünden kaynaklanan 7,8-dihidroneopterin trifosfatın hidrolizi ve oksidasyonu yoluyla oluşturulur (61).



Şekil 2. Neopterin türevlerinin biyosentezi (61)

Neopterin düzeyi, çeşitli hastalıkların patogeneğinde ve ilerleğinde önemli olan hücresel bağışıklık sisteminin aktivasyon aşamasını yansıtır. Vücut sıvılarındaki konsantrasyonunun ölçülmesi, modern tıbbın bulaşıcı hastalıklar, gastroenteroloji, romatoloji veya onkoloji gibi birçok farklı alanında kullanılmaktadır. Nörolojik, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklarda hücre aracılı bağışıklık da aktive olur ve bu belirtecin yüksek seviyesiyle kanıtlanır (62).

Neopterin, oksidatif stresin önemli bir göstergesidir. Oksidatif stres, süperoksit anyon, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, nitrik oksit gibi reaktif bileşiklerin aşırı üretimi veya SOD, glutatyon redüktaz, katalaz, tokoferol, peroksidazaskorbik asit gibi antioksidan mekanizmaların eksikliği neticesinde ortaya çıkar. Reaktif oksijen türevlerinin üretimi, monosit/makrofajların uyarılmasıyla başlar. Neopterin seviyeleri ile oksidatif stres arasında olumlu bir ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca, 7-8-dihidroneopterin ve 5-6-7-8-tetrahidroneopterin gibi neopterin türevlerinin etkili antioksidan bileşikler olduğu gösterilmiştir (63).

Neopterinin nörokoruyucu bir rolü olabilir. Pterin, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkan oksidatif stresi azaltabilir. Neopterinin merkezi sinir sistemi (SSS) üzerindeki sitoprotektif etkilerini ve çeşitli nöroinflamatuvar hastalıklarda potansiyel rolünü araştırmak konusuyla ilgilenilmektedir (64, 65).

Neopterin, çeşitli hastalıkların tanı ve izleminde kullanılan bir belirteçtir. Yapılan birçok çalışma, yüksek neopterin düzeylerinin enfeksiyon hastalıkları ile malign, otoimmün ve nörodegeneratif hastalıklar arasında ilişkilendirildiğini göstermiştir (66).

Sağlıklı bireylerde serumda ve plazmada neopterin seviyeleri genellikle 5-10 nmol/l aralığındadır. Ancak, patolojik durumlarda bu seviyeler 2-3 katına kadar çıkabilir (67, 68).

Neopterin düzeyleri serum, plazma ve diğer biyolojik sıvılarda (beyin-omurilik sıvısı, tükürük vb.) genellikle immünosorbent analiz (enzyme-linked immünosorbent assay, ELISA) ve radyoimmünanaliz (radioimmunoassay, RIA) gibi yöntemlerle ölçülmektedir (69).

Monosit/makrofaj aktivitesinin yoğun olduğu hastalıklarda Neopterin konsantrasyonlarında bir artış gözlemlenebilir. Vücut sıvılarındaki Neopterin ölçümleri, hücresel bağışıklığın mevcut durumu hakkında bilgi sağlar ve sıklıkla hastalığın ilerleyişini tahmin etmeye yardımcı olur. Neopterin salınımı, T hücrelerinin çoğalmasının maksimuma ulaşmasından önce yaklaşık üç gün önce başlar ve spesifik antikorların ortaya çıkmasından yaklaşık bir hafta önce NP üretiminde bir artış gözlemlenebilir. Bu nedenle Neopterin, erken

inflamasyon belirteci olarak klinik kullanım için uygun olabilir (70).Neopterin konsantrasyonlarının enfeksiyöz hastalıklarda, kanserlerde, bağışıklık sistemiyle ilgili hastalıklarda, kalp ve böbrek yetmezliğinde, koroner arter hastalığında ve nakil organı reddinde yükseldiği belirlenmiştir (71).

Neopterin seviyeleri kronik hepatit C viral enfeksiyonunda da artar, fakat interferon- α tedavisi sırasında azalır. Virüsün yok edilmesinden sonra, hala tespit edilebilir viral RNA'ya sahip hastalarla karşılaştırıldığında serum Neopterin seviyeleri biraz daha düşüktür (72).



3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Araştırmamız, tek merkezli prospektif kesitsel bir çalışmadır. Araştırma kapsamına Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil 01.07.2023-01.11.2023 tarihleri arasında etik kurul izni alındıktan sonra, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi acil tıp kliniğine epilepsi tanısı alan, acil tıp kliniğimizde nöbet geçirdiği görülen ve 18 yaş üstü hastalar araştırmaya dahil edildi.

3.2. OLGULARIN SEÇİMİ

Çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof.Dr.Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi 01.07.2023-01.11.2023 tarihleri arasında etik kurul izni alındıktan sonra, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi acil tıp kliniğine epilepsi tanısı alan, acil tıp kliniğimizde nöbet geçirdiği görülen ve 18 yaş üstü hastalar araştırmaya dahil edildi.

Kontrol grubu olarak acil servise başvuran, basit halsizlik veya yorgunluk gibi subjektif şikayetleri olup yapılan tetkiklerinde ve muayenesinde herhangi bir hastalık tespit edilmeyen gönüllü kişilerden; herhangi bir sebepten kan tetkiki istenen vital parametreleri olan, fakat hastane yatışı gerektiren bir hastalık tespit edilmeyen, çalışma için gönüllü onayı veren bireylerin kanlarından bir tüp kan alınıp çalışıldı.

3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri:

1. Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Kliniği'ne başvuran,daha önce Eeg ile epilepsi tanısı alan veya daha sonrasında Eeg ile epilepsi tanısı konan hastalardan, epileptik nöbet geçirdiği görülen hastalar,

2. Hastanın 18 yaş ve üstü olması,

3. Çalışmaya katılma konusunda kendisinden ya da hastanın bilinci kapalı ise

Yakınından yazılı ve sözlü onamı alınan hastalar,

4. Şizofreni, parkinson vb. nöropsikiyatrik veya nörodejeneratif hastalığı olmayan

hastalar,

5. Travmaya sekonder kafaiçi lezyonu olmayan hastalar,
6. Son 3 ay içinde kafa travması olmayan hastalar,
7. Santral sinir sisteminde yer kaplayan lezyonu bulunmayan hastalar,
8. Antidepresan, antipsikotik vb. primer olarak santral sinir sistemi üzerine etkili ilaç kullanmayan hastalar,

3.2.2. Dahil Edilmeme Kriterleri:

1. Çalışmaya katılma konusunda onam alınamayan hastalar,
2. 18 yaş altındaki hastalar,
3. Şizofreni, parkinson vb. nöropsikiyatrik veya nörodejeneratif hastalığı olan hastalar,
4. Travmaya sekonder kafa içi lezyonu olan hastalar,
5. Son 3 ay içinde kafa travması olan hastalar,
6. Son 3 ay içinde iskemik serebrovasküler hastalık öyküsü olanlar,
7. Gebeler,
8. Santral sinir sisteminde yer kaplayan lezyonu bulunan hastalar,
9. Antidepresan, antipsikotik vb. primer olarak santral sinir sistemi üzerine etkili ilaç kullanan hastalar,

Kontrol grubu olarak acil servise başvurusu olan fakat nörolojik bir semptomu olan, intrakraniyal hadise öyküsü ya da nörolojik bir hastalık öyküsü olan veya onam vermeyen bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışma için 01.07.2023-01.11.2023 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Servisine nöbet öyküsü ile başvuran 179 hasta değerlendirildi.

Yakınından veya kendisinden onam alınamayan (16 kişi), dahil edilmeme kriterlerinden malignite öyküsü olan (23 kişi), nörolojik hastalık öyküsü olan (32), travma öyküsü olan(başvuru anında veya son 3 ay içinde) (44) , toplam 115 kişi çalışma dışı bırakıldı. Toplam 64 kişi hasta grubu, 64 kişi de kontrol grubu olacak şekilde çalışmaya dahil edildi.

Olgu Rapor Formu'na hastaların; müracaat numarası, tarih, yaş, cinsiyet, bilinen komorbid hastalıkları , vital parametreleri (tansiyon, nabız, ateş, saturasyon), düzenli kullandığı ilaçlar, şikayetlerin neler olduğu, ne zaman başladığı; yapılmış olan hemogram (Wbc,Hb,Plt), biyokimya analizleri (Na,K,Ca,Bun, Kreatinin,Alt,Ast,Glukoz,CRP,), Kan Gazı (Laktat,Ph) kayıt altına alındı. Bunlar rutin tetkikler olup sadece Neopterin için extra bir tüp kan alındı. Ardından bu forma daha sonra saptanan serum Neopterin seviyerleri yazıldı

Kontrol grubu hastalardan da aynı şekilde yaş, cinsiyet gibi demografik veriler, tarih,yaş,cinsiyet,bilinen komorbid hastalıkları, vital parametreleri(tansiyon, nabız, ateş,saturasyon), düzenli kullandığı ilaçlar ve yapılmış olan Neopterin analizleri kaydedildi. Ardından bu forma daha sonra saptanan serum Neopterin seviyeleri yazıldı.

Hastalar sedye üzerinde yatar pozisyondayken hemogram, biyokimya belirteçleri için alınan kan örneğine ilave olarak, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu imzası alındıktan sonra, 1 tüp biyokimya tüp içine aktarılmak üzere 2 cc kan-serum örneği alındı. Alınan bu örnekleri, serum temini için 4000/dakika devir ile 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum, hemolize uğramaması için, steril enjektör ile kapaklı ependorf tüplerine transfer edildi ve numaralandırma işlemi yapıldı. Bu ependorf tüpleri, ivedilikle -80°C'lik buzdolabına nakledildi.

3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Kitler, temin edilmesinden analiz aşamasına kadar geçen sürede -80°C'ta muhafaza edildi. Temin edilen kitlerin çalışıldığı ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) analizleri; Opakgen Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic. Ltd. Şti. Laboratuvarında, firma çalışanları gözetiminde gruplara ve araştırma bilgilerine kör şekilde gerçekleştirildi.

Verilerin toplanma işlemi bitiminde örnekler, kitlerin temin edildiği firma aracılığıyla soğuk zincir kurallarına uygun şekilde örneklerin analizlerinin yapılacağı laboratuvara nakledildi ve burada oda sıcaklığında serumların çözülmesi beklendi. Laboratuvar çalışanlarına

hastalar hakkında hiçbir şekilde bilgi temin etmedi. Bütün ölçümler, klinik verilere kör olan iki araştırmacı tarafından gerçekleştirildi.

Örneklerde NEOPTERİN DÜZEYLERİ; Bioassay Technology Laboratory – BT LAB (Şanghay, Çin) firmasının 96’lı “Human Neopterin ELISA Kit” kullanılarak, BioTek® ELx800DA™ Microplate Reader (Vermont, Amerika Birleşik Devletleri.) ve DIALAB® DIAWasher ELX50/8 cihazlarıyla ELISA yöntemi ile çalışıldı. Elde edilen sonuçlar olgu rapor formlarına işlendi. Hasta ve kontrol grupları Neopterin düzeyleri karşılaştırıldı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS V23 ve R programı ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Gruplara göre normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılmayan veriler arasındaki ilişkiler Spearman’s rho korelasyon katsayısı ile incelendi. Normal dağılan veriler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile incelendi. Neopterin parametresine ait kesme değeri ROC analizi ile incelendi. Neopterin üzeri etki eden bağımsız değişkenlerin etkisinin incelemek için ise Neopterin değerleri normal dağılım göstermediğinden dolayı MASS paketi kullanılarak Robust regresyon analizi ile incelendi. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama $\pm$ s. sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde kategorik veriler ise frekans (yüzde) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

4.BULGULAR

Çalışmaya kriterleri sağlayan toplam 128 hasta dahil edildi. Bu hastaların Epileptik nöbet grubunda cinsiyet dağılımları incelendiğinde kadın olanların oranı %42.2 iken, erkek olanların oranı %57.8 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunda cinsiyet dağılımları incelendiğinde kadın olanların oranı %35.9 iken, erkek olanların oranı %64.1 olarak elde edilmiştir. Cinsiyet ile grup arasında bağlantılı olup olmadığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir ($p = 0.469$).

Tablo 2. Gruplara göre cinsiyetin karşılaştırılması

	EpileptikNöbet	Kontrol	Toplam	p
Cinsiyet				
Kadın	27 (42.2)	23 (35.9)	50 (39.1)	0.469 ^x
Erkek	37 (57.8)	41 (64.1)	78 (60.9)	

^x Pearson's Ki-kare testi; n(%)

Epilepsi grubunda ortalama yaş değeri 32.5 iken Kontrol grubunda 30.5 olarak elde edilmiştir. Elde edilen ortalama Yaş değerleri Grup faktörüne göre farklılık göstermemektedir ($p=0.663$).

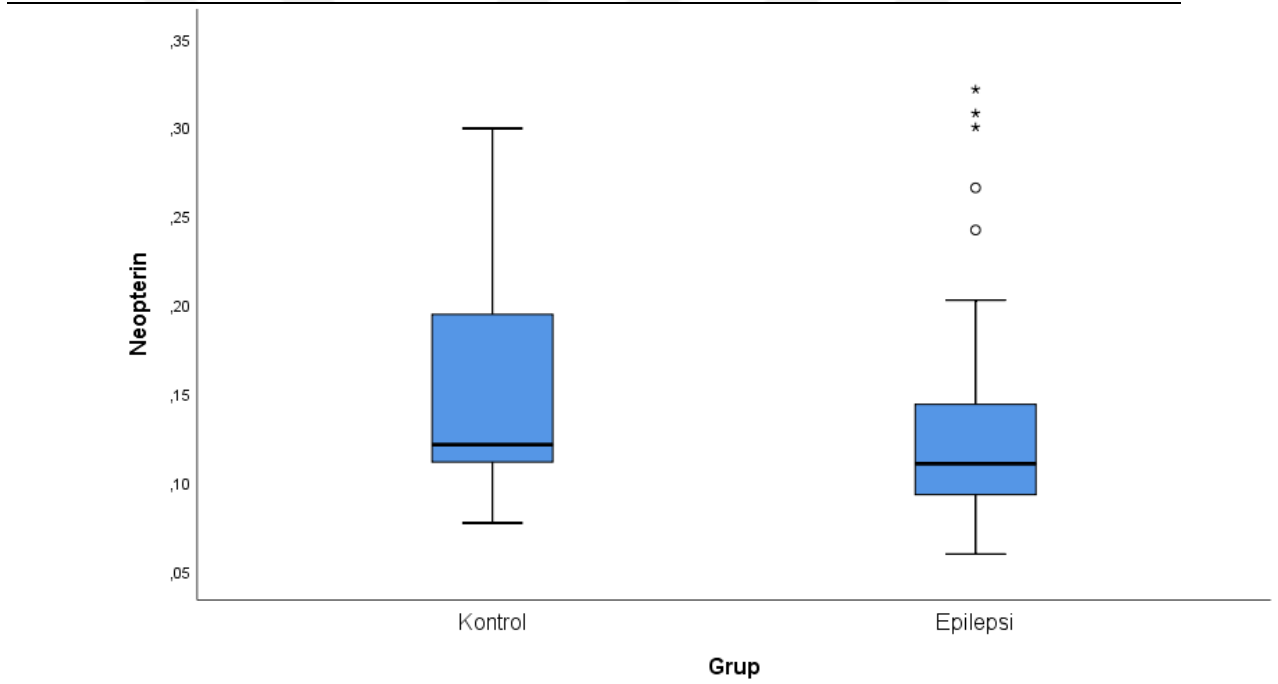
Tablo 3. Gruplara göre yaş ve neopterin ortalama ve ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	Epilepsi	Kontrol	Toplam	Test istatistiği	p
Yaş	32.5 (18 - 67)	30.5 (19 - 74)	31 (18 - 74)	2140.000	0.663 ^x
Neopterin	0.11 (0.059 - 0.321)	0.121 (0.077 - 0.299)	0.116 (0.059 - 0.321)	1404.000	0.002^x

^xMann Whitney U Test

	Kontrol	Epilepsi	Total
Yaş	32,56 ± 9,92	34,47 ± 12,79	33,52 ± 11,44
Neopterin	0,15 ± 0,06	0,13 ± 0,06	0,14 ± 0,06

^xMann Whitney U Test



Şekil 3. Gruplara göre yaş ve neopterin değerlerinin karşılaştırılması

Epileptik nöbet grubunda ortalanca Neopterin değeri 0.11 iken Kontrol grubunda 0.121 olarak elde edilmiştir. Elde edilen ortalanca Neopterin değerleri Grup faktörüne göre farklılık göstermektedir ($p=0.002$).



Tablo 4. Korelasyon analizi sonuçları (Epilepsi grubu)

Parametre	Ortalama ± SS	Yaş	Sistolik	Diastolik	Nabız	Ateş	SO2	Kan şekeri	WBC	HBG	PLT	Kreatin	Üre	Glukoz	ALT	AST	CRP	NA	CA	K	PH	LAKTAT
Yaş	34.469 ± 12.786																					
Sistolik	116.875 ± 14.915	0.078 ^x																				
Diastolik	79.078 ± 8.171	0.086 ^x	0.646 ^y																			
Nabız	89.047 ± 8.838	0.054 ^x	0.214 ^x	0.322 ^x																		
Ateş	36.438 ± 0.27	0.033 ^x	0.025 ^x	0.004 ^x	0.169 ^x																	
SO2	96.828 ± 2.036	0.018 ^x	0.164 ^x	0.024 ^x	0.073 ^x	0.021 ^x																
Kan şekeri	103.109 ± 20.007	0.232 ^x	0.068 ^x	0.003 ^x	0.026 ^x	0.037 ^x	0.046 ^x															
WBC	9.522 ± 3.481	0.013 ^x	0.14 ^x	0.162 ^x	0.234 ^x	0.208 ^x	0.028 ^x	0.084 ^x														
HBG	31.967 ± 43.047	0.085 ^x	0.054 ^x	0.133 ^x	0.174 ^x	0.042 ^x	0.088 ^x	0.009 ^x	0.073 ^x													
PLT	244.172 ± 73.999	0.093 ^x	0.17 ^x	0.129 ^x	0.159 ^x	0.047 ^x	0.117 ^x	0.025 ^x	0.259 ^x	0.098 ^x												
Kreatin	0.778 ± 0.189	0.025 ^x	-0.04 ^y	0.186 ^y	0.056 ^x	0.023 ^x	0.063 ^x	0.01 ^x	0.167 ^x	0.223 ^x	0.032 ^x											
Üre	26.125 ± 8.226	0.209 ^x	0.105 ^y	0.085 ^y	0.001 ^x	0.033 ^x	0.073 ^x	0.025 ^x	0.07 ^x	0.064 ^x	0.132 ^x	0.196 ^y										
Glukoz	107.422 ± 24.996	0.194 ^x	0.136 ^x	0.053 ^x	0.084 ^x	0.092 ^x	0.184 ^x	0.704 ^x	0.102 ^x	0.063 ^x	0.064 ^x	0.005 ^x	0.145 ^x									
ALT	26.547 ± 27.147	0.058 ^x	0.064 ^x	0.196 ^x	0.047 ^x	0.08 ^x	0.321 ^x	0.05 ^x	0.376 ^x	0.259 ^x	0.174 ^x	0.282 ^x	0.084 ^x	0.174 ^x								
AST	32.688 ± 31.348	0.013 ^x	0.057 ^x	0.194 ^x	0.188 ^x	0.068 ^x	0.242 ^x	0.082 ^x	0.187 ^x	0.347 ^x	0.01 ^x	0.195 ^x	0.084 ^x	0.023 ^x	0.638 ^x							
CRP	4.418 ± 11.257	0.315 ^x	0.177 ^x	0.074 ^x	0.07 ^x	0.052 ^x	0.009 ^x	0.007 ^x	0.309 ^x	0.125 ^x	0.052 ^x	0.271 ^x	0.152 ^x	0.035 ^x	0.397 ^x	0.224 ^x						
NA	137.063 ± 5.197	0.194 ^x	0.057 ^x	0.11 ^x	0.022 ^x	0.008 ^x	0.16 ^x	0.158 ^x	0.026 ^x	0.075 ^x	0.05 ^x	0.086 ^x	0.105 ^x	0.206 ^x	0.071 ^x	0.148 ^x	0.11 ^x					
CA	8.952 ± 0.538	0.412 ^x	-0.123 ^y	-0.115 ^y	0.098 ^x	0.053 ^x	0.074 ^x	0.08 ^x	0.074 ^x	0.055 ^x	0.126 ^x	-0.117 ^y	-0.156 ^y	0.005 ^x	0.098 ^x	0.011 ^x	0.106 ^x	0.069 ^x				
K	4.36 ± 0.524	0.073 ^x	0.005 ^y	0.052 ^y	0.119 ^x	0.055 ^x	0.03 ^x	0.243 ^x	0.027 ^x	0.376 ^x	0.178 ^x	0.02 ^y	-0.027 ^y	0.238 ^x	0.055 ^x	0.323 ^x	0.088 ^x	0.043 ^x	0.067 ^y			
PH	7.342 ± 0.075	0.048 ^x	0.031 ^x	0.016 ^x	0.012 ^x	0.126 ^x	0.037 ^x	0.171 ^x	0.138 ^x	0.008 ^x	0.045 ^x	0.206 ^x	0.14 ^x	0.13 ^x	0.358 ^x	0.266 ^x	0.052 ^x	0.065 ^x	0.085 ^x	0.079 ^x		
LAKTAT	4.197 ± 2.811	0.117 ^x	0.209 ^x	0.177 ^x	0.105 ^x	0.163 ^x	0.115 ^x	0.177 ^x	0.16 ^x	0.186 ^x	0.05 ^x	0.216 ^x	0.098 ^x	0.157 ^x	0.212 ^x	0.131 ^x	0.009 ^x	0.01 ^x	0.224 ^x	0.151 ^x	0.425 ^x	
Neopterin	0.13 ± 0.057	0.005 ^x	0.072 ^x	0.21 ^x	0.155 ^x	0.043 ^x	0.046 ^x	0.089 ^x	0.102 ^x	0.02 ^x	0.154 ^x	0.099 ^x	0.105 ^x	0.022 ^x	0.028 ^x	0.037 ^x	0.047 ^x	0.062 ^x	0.142 ^x	0.088 ^x	0.05 ^x	0.049 ^x

^x Spearman; ^y Pearson

Tablo 5. Korelasyon analizi sonuçları p değerleri (Epileptik nöbet grubu)

arametre	aş	istolik	iastolik	abız	teş	O2	an şekeri	BC	BG	LT	reatin	re	lukoz	LT	ST	RP	A	A	H	AKTAT
istolik	.543 ^x																			
iastolik	.501 ^x	^y																		
abız	.672 ^x	.09 ^x	.01 ^x																	
teş	.796 ^x	.844 ^x	.974 ^x	.182 ^x																
O2	.886 ^x	.196 ^x	.849 ^x	.568 ^x	.87 ^x															
an şekeri	.065 ^x	.592 ^x	.984 ^x	.84 ^x	.774 ^x	.721 ^x														
BC	.916 ^x	.271 ^x	.202 ^x	.063 ^x	.099 ^x	.827 ^x	.509 ^x													
BG	.507 ^x	.671 ^x	.297 ^x	.17 ^x	.741 ^x	.489 ^x	.945 ^x	.565 ^x												
LT	.463 ^x	.179 ^x	.312 ^x	.208 ^x	.711 ^x	.356 ^x	.842 ^x	.039 ^x	.44 ^x											
reatin	.848 ^x	.752 ^y	.141 ^y	.663 ^x	.859 ^x	.622 ^x	.937 ^x	.188 ^x	.077 ^x	.805 ^x										
re	.098 ^x	.408 ^y	.503 ^y	.993 ^x	.796 ^x	.564 ^x	.844 ^x	.581 ^x	.615 ^x	.3 ^x	.122 ^y									
lukoz	.125 ^x	.286 ^x	.68 ^x	.511 ^x	.47 ^x	.146 ^x	^x	.421 ^x	.619 ^x	.616 ^x	.97 ^x	.254 ^x								
LT	.647 ^x	.615 ^x	.121 ^x	.712 ^x	.532 ^x	.01 ^x	.695 ^x	.002 ^x	.039 ^x	.169 ^x	.024 ^x	.511 ^x	.17 ^x							
ST	.921 ^x	.654 ^x	.126 ^x	.137 ^x	.596 ^x	.054 ^x	.518 ^x	.139 ^x	.005 ^x	.937 ^x	.122 ^x	.508 ^x	.856 ^x	^x						
RP	.011 ^x	.162 ^x	.561 ^x	.581 ^x	.683 ^x	.941 ^x	.954 ^x	.013 ^x	.324 ^x	.683 ^x	.03 ^x	.23 ^x	.782 ^x	.001 ^x	.075 ^x					
A	.126 ^x	.657 ^x	.388 ^x	.862 ^x	.953 ^x	.207 ^x	.212 ^x	.841 ^x	.556 ^x	.694 ^x	.499 ^x	.411 ^x	.102 ^x	.577 ^x	.242 ^x	.387 ^x				
A	.001 ^x	.333 ^y	.364 ^y	.44 ^x	.68 ^x	.564 ^x	.533 ^x	.562 ^x	.669 ^x	.322 ^x	.355 ^y	.219 ^y	.971 ^x	.44 ^x	.931 ^x	.407 ^x	.588 ^x			
	.567 ^x	.968 ^y	.684 ^y	.349 ^x	.664 ^x	.813 ^x	.054 ^x	.831 ^x	.002 ^x	.16 ^x	.878 ^y	.832 ^y	.059 ^x	.664 ^x	.009 ^x	.488 ^x	.736 ^x	.597 ^y		
H	.709 ^x	.805 ^x	.903 ^x	.926 ^x	.323 ^x	.771 ^x	.177 ^x	.278 ^x	.95 ^x	.727 ^x	.103 ^x	.271 ^x	.307 ^x	.004 ^x	.034 ^x	.681 ^x	.611 ^x	.506 ^x	.538 ^x	0
AKTA T	.357 ^x	.098 ^x	.162 ^x	.41 ^x	.197 ^x	.365 ^x	.162 ^x	.207 ^x	.142 ^x	.696 ^x	.087 ^x	.439 ^x	.217 ^x	.093 ^x	.304 ^x	.945 ^x	.939 ^x	.075 ^x	.234 ^x	0
eopte rin	.971 ^x	.572 ^x	.095 ^x	.223 ^x	.735 ^x	.718 ^x	.483 ^x	.421 ^x	.875 ^x	.223 ^x	.436 ^x	.407 ^x	.865 ^x	.827 ^x	.77 ^x	.71 ^x	.629 ^x	.265 ^x	.491 ^x	0
																			.695 ^x	.701 ^x

^xSpearman's rho korelasyon katsayısı; ^yPearson korelasyon katsayısı

Yaş ile Neopterin arasındaki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki var olmadığı gözlemlenmiştir ($r=0.005$; $p= 0.971$). Sistolik kan basıncı ile Neopterin arasındaki ilişki Spearman korelasyon değeri ($r=0.072$) için istatistiksel olarak anlamsız elde edilmiştir ($p= 0.572$). Diastolik kan basıncı ile Neopterin arasındaki ilişki Spearman korelasyon değeri ($r=0.21$) için istatistiksel olarak anlamsız elde edilmiştir ($p= 0.095$). Nabız ile Neopterin arasındaki ilişki Spearman korelasyon değeri ($r=0.155$) için istatistiksel olarak anlamsız elde edilmiştir ($p= 0.223$). Ateş ile Neopterin arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlenmiştir ($r=0.043$; $p= 0.735$). SO₂ ile Neopterin arasındaki ilişki Spearman korelasyon değeri ($r=0.046$) için istatistiksel olarak anlamsız elde edilmiştir ($p= 0.718$). WBC ile Neopterin arasındaki ilişki Spearman korelasyon değeri ($r=0.102$) için istatistiksel olarak anlamsız elde edilmiştir ($p= 0.421$). Kan şekeri ile Neopterin arasındaki ilişki Spearman korelasyonu ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlenmiştir ($r=0.089$; $p= 0.483$). HBG ile Neopterin arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlenmiştir ($r=0.02$; $p= 0.875$). PLT ile Neopterin arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlenmiştir ($r=0.154$; $p= 0.223$). Kreatin ile Neopterin arasındaki ilişki Spearman korelasyon değeri ($r=0.099$) için istatistiksel olarak anlamsız elde edilmiştir ($p= 0.436$). Üre ile Neopterin arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki var olmadığı gözlemlenmiştir ($r=0.105$; $p= 0.407$). Glukoz ile Neopterin arasındaki ilişki Spearman korelasyon değeri ($r=0.022$) için istatistiksel olarak anlamsız elde edilmiştir ($p= 0.865$). ALT ile Neopterin arasındaki ilişki Spearman korelasyon değeri ($r=0.028$) için istatistiksel olarak anlamsız elde edilmiştir ($p= 0.827$). AST ile Neopterin arasındaki ilişki Spearman korelasyon değeri ($r=0.037$) için istatistiksel olarak anlamsız elde edilmiştir ($p= 0.770$). CRP ile Neopterin arasındaki ilişki Spearman korelasyon değeri ($r=0.047$) için istatistiksel olarak anlamsız elde edilmiştir ($p= 0.710$). NA ile Neopterin arasındaki ilişki Spearman korelasyon değeri ($r=0.062$) için istatistiksel olarak anlamsız elde edilmiştir ($p= 0.629$). Ca ile Neopterin arasındaki ilişki Spearman korelasyon değeri ($r=0.142$) için istatistiksel olarak anlamsız elde edilmiştir ($p= 0.265$). K ile Neopterin arasındaki ilişki Spearman korelasyon değeri ($r=0.088$) için istatistiksel olarak anlamsız elde edilmiştir ($p= 0.491$). PH ile Neopterin arasındaki ilişki Spearman korelasyon değeri ($r=0.05$) için istatistiksel olarak anlamsız elde edilmiştir ($p= 0.695$). LAKTAT

ile Neopterin arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki var olmadığı gözlemlenmiştir ($r=0.049$; $p= 0.701$).

Tablo 6. Kontrol grubunda yaş ile neopterin değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi

Parametre	Ortalama $\pm$ SS	Yaş	
		r	p
Yaş	32.563 $\pm$ 9.922	---	---
Neopterin	0.154 $\pm$ 0.059	0.161 ^x	0.203 ^x

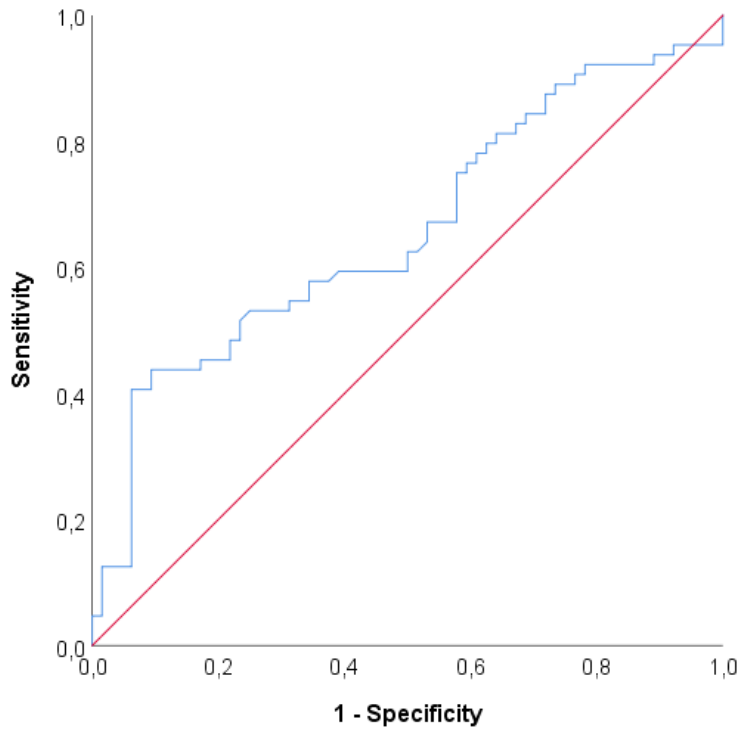
^xSpearman's rho korelasyon katsayısı

Yaş ile Neopterin arasındaki ilişki Spearman korelasyonu ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlenmiştir ($r=0.161$; $p= 0.203$).

Tablo 7. ROC analizi sonucu

	AUC (%95 CI)	p	Kesme değeri	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Neopterin	0,657 (0,562 - 0,753)	0,002	0,1039	40,62%	93,75%	86,67%	61,22%

Epileptik Nöbet geçiren hastalarda Neopterin AUC değeri 0,657 olarak istatistiksel açıdan anlamlı elde edilmiştir (Şekil 4). Epileptik Nöbet geçiren hastalarda Neopterin'e ait kesme değeri 0,1039 olarak alındığında bu seviyenin altında kaldığı durumlar hastanın nöbet geçirdiğini göstergesi olarak orta derecede anlamlı tespit edilmişti. Çalışmamıza ait duyarlılık %40,62, özgüllük %93,74, pozitif prediktif değer %86,67 ve negatif prediktif değer %61,22 olarak elde edilmiştir.



Şekil 4. Neopterin parametresine ait ROC eğrisi

Tablo 8. Epileptik nöbet grubunda Neopterine etki eden faktörlerin Robust regresyon analizi ile incelenmesi

	β^1 (%95 CI)	S. hata	β^2	β	t	p IF	V
Intercept	0,30404 1,52675 - 2,13483)	(- 0, 90782	0, 00037	0, ,335	0 ,739	0 ,739	
Sistolik	0,00037 0,00038 - 0,00113)	(- 0, 00037	0, ,191	0 ,998	0 ,324	0 ,079	3
Diastolik	-0,00017 0,00149 - 0,00114)	(- 0, 00065	0, 0,048	- 0,264	- ,793	0 ,738	2
Nabız	0,00046 0,00042 - 0,00134)	(- 0, 00043	0, ,136	0 ,053	1 ,298	0 ,411	1
Ateş	-0,03041 0,06028 - -0,00053)	(- 0, 01481	0, 0,273	- 2,053	- ,046	0 ,487	1
SO2	0,00238 0,0015 - 0,00627)	(- 0, 00193	0, ,158	0 ,237	1 ,223	0 ,363	1
Kan şekeri	0,0006 0,0001 - 0,00129)	(- 0, 00034	0, ,409	0 ,736	1 ,090	0 ,667	4
WBC	-0,00157 0,00438 - 0,00123)	(- 0, 00139	0, 0,187	- 1,132	- ,264	0 ,303	2
HGB	0,00002 0,00016 - 0,00019)	(- 0, 00009	0, ,023	0 ,189	0 ,851	0 ,207	1
PLT	0,00023 (0,0001 - 0,00036)	0, 00007	0, ,557	0 ,464	3 ,001	0 ,171	2
Kreatin	0,01476 0,02949 - 0,05902)	(- 0, 02194	0, ,094	0 ,673	0 ,505	0 ,630	1

	0,00017	(-	0,	0	0	0	1
Üre	0,0008 - 0,00113)	00048	,046	,354	,725	,440	
	-0,00056	(-	0,	-	-	0	4
Glukoz	0,0011 - -0,00001)	00027	0,481	2,044	,047	,652	
	0,00074		0,	0	2	0	5
ALT	(0,00022 - 0,00126)	00026	,710	,870	,006	,143	
	-0,00034	(-	0,	-	-	0	5
AST	0,00079 - 0,00012)	00023	0,377	1,499	,141	,321	
	0,00083		0,	0	2	0	1
CRP	(0,00005 - 0,00161)	00039	,330	,153	,037	,978	
	0,00066	(-	0,	0	0	0	2
NA	0,00149 - 0,00281)	00107	,117	,620	,539	,997	
	0,01587		0,	0	2	0	1
Ca	(0,00101 - 0,03074)	00737	,292	,154	,037	,542	
	0,03935	(-	0,	0	0	0	2
PH	0,10462 - 0,18332)	07139	,101	,551	,584	,834	
	0,00687		0,	0	3	0	2
LAKTAT	(0,00303 - 0,01071)	00191	,653	,605	,001	,755	
Cinsiyet	-0,01289	(-	0,	-	-	0	1
(Referans: Kadın)	0,03159 - 0,00582)	00928	0,208	1,389	,172	,884	

F=2,052, p=0,024, R²=0,488, β^1 (%95 CI): Standartlaştırılmamış beta katsayısı, β^2 : Standartlaştırılmış beta katsayısı

Epileptik nöbet grubunda Neopterin etki eden faktörlerin Robust regresyon analizi ile incelenmiş olup kurulan regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiştir (F=2,052, p=0,024). Ateş değerindeki bir birimlik artış Neopterin değerlerini 0,0304 birim azaltmaktadır (p=0,046). PLT değerinin Neopterin üzerinde pozitif bir etkisi bulunmuş olup PLT değeri bir

birim artığında Neopterin değeri 0,00023 birim artırmaktadır ($p=0,001$). Glukoz değerinin bir birim artması Neopterin değerini 0,00056 azaltmaktadır ($p=0,047$). ALT değeri bir birim artığında Neopterin değeri 0,00074 birim artmaktadır ($p=0,006$). CRP değeri bir birim artığında Neopterin değeri 0,00083 birim artmaktadır ($p=0,037$). CA değeri bir birim artığında Neopterin değeri 0,01587 birim artmaktadır ($p=0,037$). Laktat değeri bir birim artığında Neopterin değeri 0,00687 birim artmaktadır ($p=0,001$). Diğer değişkenlerin anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$).



5. TARTIŞMA

Bu çalışma Epileptik Nöbet ile gelen hastalarda serum Neopterin düzeylerini inceleyen ilk çalışmadır. Yaptığımız çalışmamızda Epileptik Nöbet ile gelen hastaların serum Neopterin düzeyleri düşük tespit edilmiştir. Buna dayanarak Nöbet/ Psödonöbet ayırımında serum Neopterin düzeyinin düşük olmasını klinik olarak anlamlı olduğunu düşünmekteyiz.

Arat-Altındağ ve ark. FMF hastalarında yaptığı bir çalışmada Neopterin düzeyleri FMF atak sırasında tedavi edilen hastalarda, asemptomatik tedavi edilmeyen hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgularla tedavi edilmeyen FMF hastalarının Neopterin atılımlarının önemli ölçüde arttığı, kolşisin tedavisinin Neopterin düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir (73). Hutterer ve ark. HIV hastalarında yaptıkları bir çalışmada Zidovdin tedavisi sonrası Neopterin düzeylerinin düştüğünü belirtmişlerdir (74). Biz yaptığımız çalışmada Epileptik Nöbet olgularında serum Neopterin düzeylerini, sağlıklı olan kontrol grubuna göre azalmış olduğunu tespit ettik. Biz kendi çalışmamızdaki elde ettiğimiz serum Neopterin seviyelerindeki düşüklüğün epilepsi hastalarının kullandığı anti epileptik ilaçlara bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Berdowska ve Zwirska-Korczala ark. yaptıkları bir çalışmada; otoimmün hastalıklar, infeksiyonlar, maligniteler, allograft reddi, kardiyak ve böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsünde Neopterin düzeylerinin anormal düzeyde değiştiği, artmış serum Neopterin seviyelerinin, hücre aracılı bağışıklık ile ilişkili durumları tanı ve prognozda klinik değeri olabileceğini göstermiştir (75). Biz çalışmamızda Epileptik Nöbet hastalarında Serum Neopterin düzeylerini düşük bulmakla beraber Berdowska ve Zwirska-Korczala ark. yaptıkları çalışmadaki hastalık gruplarını dışladığımız için karşılaştırma verisi elde edemedik.

Abhijit G. Honavar ve ekibinin 2019'da acil serviste yaptığı retrospektif çalışmaya katılan 477 epileptik nöbet geçiren hastanın yaş ortalaması 41.4 olarak belirlenmiştir (76). 2022 yılında İspanya'daki bir acil kliniğinde yapılan çalışmada V. Gajate-Garcia ve arkadaşları, 153 hastanın ortalama yaşının 58 olduğunu bulmuştur (77). Ancak bu çalışmada, hastaların %24'ünün serebrovasküler hastalıklara sekonder tanılı epilepsililer olduğu ortaya çıkmıştır. Çalışmamızdaki hastalar yaşlarına göre incelendiğinde, en yaşlı hastanın 67 yaşında, en genç hastanın ise 18 yaşında olduğu görülmüştür. Çalışmamıza 18 yaşından küçük hastalar dahil edilmemiştir. Yaptığımız çalışmada ortalama yaş 32,5 tir. Bizim yaptığımız çalışmada,

serebrovasküler hastalığı olanlar ve diğer bazı yaşa bağlı artan komorbid durumları dışlama kriteri olarak aldık. Bu nedenle yaş ortalamamızın literatüre göre düşük olduğunu düşünüyoruz.

Pallin DJ ve ekibindeki araştırmacıların Amerika Birleşik Devletleri'nde yaptığı bir çalışmada, acil servise başvuran hastalar arasındaki cinsiyet ve nöbet arasındaki ilişkiyi incelemişler ve kadın popülasyonunda hastalık sıklığının erkek popülasyonuna kıyasla 1,4 kat daha az olduğunu bulmuşlar (78). Başka bir çalışmada Annegers JF ve ekibi nöbet geçirmiş hastaları araştırmış ve akut semptomatik nöbet sıklığının erkeklerin, kadınlara göre 1,85 kat daha fazla olduğunu belirlemişlerdir. Yine Annegers JF ve ekibinin çalışmada, her tipte nöbetin yapısal beyin hasarı sebeplerinden biri olan inme ve diğer birikimli olaylara bağlı olarak en yüksek insidansın 75 yaşından sonra olduğu tespit edilmiştir. Diğer yandan, Pallin DJ ve arkadaşları tarafından 1993-2003 yılları arasında ABD'deki acil servise akut semptomatik nöbetle başvuran hastalar incelenmiş ve hastaların yaş dağılımının iki tepe noktalı olduğu bulunmuştur. En yüksek insidans 100 binde 253 ile bebeklerde, bunu 100 binde 123 oranı ile 75 yaş ve üstü yaş grubu izlemiştir. (79). Çalışmamız 18 yaş altını dahil etmediği için ve 75 yaş ve üzeri kriterlere uygun hasta bulunmadığı için araştırmamız bu konu hakkında bilgi vermemektedir. Pallin ve meslektaşlarının yaptığı bir prevalans çalışmasında acil servise epileptik nöbet şikayetiyle başvuran hastaların %58'i erkek olarak tespit edilmiştir (80). Bizim çalışmamızda ise (79-81) Epilepsi grubunda cinsiyet dağılımları incelendiğinde kadın olanların oranı %42.2 iken, erkek olanların oranı %57.8 olmak üzere erkeklerin kadınlara göre 1,37 kat daha fazla başvurduğu görülmüştür.

Çalışmamızda hastalar yaş gruplarına ayrıldığında 18-30 yaş grubu %45,3 (29) ile en yoğun grubu oluşturmakta. 31-45 yaş grubu %35,9 (23) ile ikinci yoğun grup olup 46 ve üzeri yaş grubu ise % 18,8 (12) olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen 64 hastanın diğer başvuru vital bulguları (sistolik kan basıncı ve kalp atım hızı) arasında anlamlı farklar gözlenmemiştir. Ayrıca, çalışmamıza dahil edilen 64 hastanın başvuru hemogram parametreleri (lökosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, trombosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit miktarı) arasında anlamlı farklar gözlenmemiştir.

Hipoglisemi ve hipergliseminin nöbet tetikleyici etkileri ile ilgili çalışmalar literatürde bulunmaktadır (79-81). Çalışmamızda bulunan 64 hasta için başvuru anındaki parmak kan şekeri ortalama 103,10 idi. Aynı hasta grubunun biyokimyasal testler sonucunda kan şekeri ortalaması 107,4 olarak belirlendi. İstatistiksel olarak anlamlı gözlemlendi. Ancak her iki grubun ortalaması da aşırılık içermemektedir.

Elektrolit anormallikleri klinik uygulamada sıkça karşılaşırlar ve tanıları genellikle laboratuvar sonuçlarına dayanır. Nöbetler, sodyum bozuklukları, hipokalsemi ve hastalarında daha sık görülür. Bu hastalarda ortaya çıkan nöbetler genellikle genelleşmiş tonik-klonik nöbetlerdir, ancak parsiyel nöbetler veya diğer nöbet tipleri de görülebilir (81, 82). Kiwiranta ve ekibinin araştırmasında, nöbet şikayetiyle başvuran hastalarda kan tetkiklerinde düşük sodyum değerleri tespit edilmiştir (83).

Yoldaş ve ekibinin araştırmasında, epilepsi nöbeti geçiren hastalarda sodyum gibi laboratuvar parametrelerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur (84). Bizim çalışmamızda 64 hastanın % 18,75 inde düşük sodyum seviyesi bulunmuştur.

Frick ve ekibinin araştırmasında serum neopterin seviyelerinin yaşla birlikte arttığı belirlenmiştir (85). Biz ise yaptığımız çalışmada yaş ile Neopterin arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemledik. Bunun sebebinin hasta yaş grubumuzun görece genç olması ve Serotonin yolağında kofaktör olarak kullanılan Neopterin yüksek bulunmamasının sebebi olabilir.

Siherdon ve arkadaşlarının yetişkin yoğun bakım hastalarında yaptıkları bir çalışmada C-reaktif protein (CRP) ile birlikte neopterin düzeylerinin de enfeksiyonlu hastalarda arttığını bildirmişlerdir(86) .Bizim çalışmamızda CRP ile Neopterin arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir.

6. LİMİTASYONLAR

Çalışmamızın önemli limitasyonlarından biri, hastaların sayısının sınırlı olmasıdır. Çalışmamız kısa bir sürede yapıldığından, daha geniş bir hasta grubuyla gerçekleştirilecek çalışmaların sonuçlarımızı destekleyeceğini düşünüyoruz. Bir diğer sınırlama ise hastaların alt gruplara ayrılmamasıdır. Özellikle malignite, komorbidite ve travma öyküsü olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Çalışmamızdaki bir diğer limitasyon ise hastalarımızın serum Neopterin düzeyleri hemen Epileptik atak sonrası incelenmesidir. Karşılaştırmalar ise kontrol grubu ile yapılmıştır. Epileptik atak geçiren bu hastalar nöbetsiz geçen 24 saat veya daha sonra ölçülen serum Neopterin düzeyleri tezimizi destekleyebileceği düşüncesindeyiz. Şöyle ki bu hastaların nöbet geçirmediği dönemlerdeki bazal Neopterin düzeylerini biliyor olsaydık atak sırasında düştüğünü gösterebilirdik. Bu sebeple çalışmamızın yeni çalışmalara ışık tutacağı düşüncesindeyiz

7. SONUÇLAR

Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak serum Neopterin düzeyinin düşmesi gerçek Epileptik nöbet ile psödonöbet ayırımında acil servislerde kullanılabilecek anlamlı bir biyobelirteç olabileceği düşüncesindeyiz



KAYNAKÇA

1. Harris L, Angus-Leppan H. Epilepsy: diagnosis, classification and management. *Medicine* 2020;48(8):522–528.
2. Tatiana Roldan TR. “Initial Approach to the First Epileptic Seizure in the Emergency Department.” *Biomed J Sci Tech Res* 2022;45(2). doi:10.26717/BJSTR.2022.45.007178.
3. Dunn MJG, Breen DP, Davenport RJ, Gray AJ. Early management of adults with an uncomplicated first generalised seizure. *Emergency Medicine Journal* 2005;22(4):237–242.
4. Jagoda A, Gupta K. The Emergency Department Evaluation of the Adult Patient Who Presents with a First-Time Seizure. *Emerg Med Clin North Am* 2011;29(1):41–49.
5. Perucca E. The pharmacological treatment of epilepsy: recent advances and future perspectives. *Acta Epileptologica* 2021;3(1):22.
6. Watanabe T. Neopterin derivatives – a novel therapeutic target rather than biomarker for atherosclerosis and related diseases. *Vasa* 2021;50(3):165–173.
7. Weiss G, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER, Werner-Felmayer G, et al. Neopterin modulates toxicity mediated by reactive oxygen and chloride species. *FEBS Lett* 1993;321(1):89–92.
8. Dale RC, Brilot F. Biomarkers of inflammatory and auto-immune central nervous system disorders. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(6):718–725.
9. Ghisoni K, Martins R de P, Barbeito L, Latini A. Neopterin as a potential cytoprotective brain molecule. *J Psychiatr Res* 2015;71:134–139.
10. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol* 2004;3(11):663–672.
11. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. *Epilepsy & Behavior* 2010;17(1):103–108.
12. Eşkazan E. *Tarihte Epilepsi ve Epileptolojinin Kısa Tarihçesi*. 1st ed. (Bora İbrahim, Yeni NS, Gürses C, eds.). İstanbul: NOBEL TIP KİTAPEVLERİ ; 2008.

13. Wilson JVK, Reynolds EH. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy. *Med Hist* 1990;34(2):185–198.
14. Asadi-Pooya AA, Nikseresht AR, Yaghoubi E. Old Remedies for Epilepsy: Avicenna's Medicine. *Iran Red Crescent Med J* 2012;14(3):174–7.
15. Patel P, Moshé SL. The evolution of the concepts of seizures and epilepsy: What's in a name? *Epilepsia Open* 2020;5(1):22–35.
16. Reynolds E. Todd, Hughlings Jackson, and the electrical basis of epilepsy. *The Lancet* 2001;358(9281):575–577.
17. Zifkin BG, Avanzini G. Clinical neurophysiology with special reference to the electroencephalogram. *Epilepsia* 2009;50(s3):30–38.
18. Patel P, Moshé SL. The evolution of the concepts of seizures and epilepsy: What's in a name? *Epilepsia Open* 2020;5(1):22–35.
19. Sharma S, Anand A, Garg D, Batra S, Mukherjee SB, Patra B, et al. Use of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1989, 2010, and 2017 Classification of Epilepsy in children in a low-resource setting: A hospital-based cross-sectional study. *Epilepsia Open* 2020;5(3):397–405.
20. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology* 2007;68(5):326–337.
21. Fisher RS, Boas W van E, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46(4):470–472.
22. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475–482.
23. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475–482.
24. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology* 2020;54(2):185–191.

25. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology* 2017;88(3):296–303.
26. Akdağ G, Algin Dİ, Erdiñç OO. EPİLEPSİ / EPILEPSY. *OSMANGAZİ JOURNAL OF MEDICINE* 2016;38(0). doi:10.20515/otd.88853.
27. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512–521.
28. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52(6):1052–1057.
29. van Karnebeek CDM, Sayson B, Lee JY, Tseng LA, Blau N, Horvath GA, et al. Metabolic Evaluation of Epilepsy: A Diagnostic Algorithm With Focus on Treatable Conditions. *Front Neurol* 2018;9. doi:10.3389/fneur.2018.01016.
30. KINAY D. Epileptic Syndromes With Possible Immunological Mechanisms (Rasmussen Encephalitis, FIRES, West Syndrome, Landau-Kleffner Syndrome). *Journal of the Turkish Epilepsi Society* 2015. doi:10.5505/epilepsi.2015.69672.
31. Najjar S, Bernbaum M, Lai G, Devinsky O. Immunology and epilepsy. *Rev Neurol Dis* 2008;5(3):109–16.
32. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux P-M, Blümcke I, Sander JW, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol* 2016;131(2):211–234.
33. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51(4):671–675.
34. *Swaiman's Pediatric Neurology*. Elsevier; 2017. doi:10.1016/C2013-1-00079-0.
35. Raimondo J V., Burman RJ, Katz AA, Akerman CJ. Ion dynamics during seizures. *Front Cell Neurosci* 2015;9. doi:10.3389/fncel.2015.00419.
36. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, 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(4):676–685.

37. Liou J, Smith EH, Bateman LM, Bruce SL, McKhann GM, Goodman RR, et al. A model for focal seizure onset, propagation, evolution, and progression. *Elife* 2020;9. doi:10.7554/eLife.50927.
38. Wang Y, Goodfellow M, Taylor PN, Baier G. Dynamic Mechanisms of Neocortical Focal Seizure Onset. *PLoS Comput Biol* 2014;10(8):e1003787.
39. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58(4):531–542.
40. Liou J, Smith EH, Bateman LM, Bruce SL, McKhann GM, Goodman RR, et al. A model for focal seizure onset, propagation, evolution, and progression. *Elife* 2020;9. doi:10.7554/eLife.50927.
41. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5(6):a022426–a022426.
42. Z. AÖ, B. B, C. G, A. G. Prognosis and clinical features of idiopathic generalised epilepsy patients older than 40 years. *Journal of Neurological Sciences* 2012;29(1).
43. Kınay D. Typical absence seizures and related epilepsy sendromes. *Journal of the Turkish Epilepsi Society* 2018. doi:10.14744/epilepsi.2018.38247.
44. Sarıçiçek A, Gülseren L. Clozapine-Induced Myoclonus: A Case Report. *J Clin Psy* 2006;9(4):198–202.
45. Eberhardt O, Topka H. Myoclonic Disorders. *Brain Sci* 2017;7(8):103.
46. YALCINKAYA C. Newborn Seizures. *Journal of the Turkish Epilepsi Society* 2014. doi:10.5505/epilepsi.2014.14633.
47. Fan D, Wang Q, Perc M. Disinhibition-induced transitions between absence and tonic-clonic epileptic seizures. *Sci Rep* 2015;5(1):12618.
48. Chen H, Koubeissi MZ. Electroencephalography in Epilepsy Evaluation. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2019;25(2):431–453.
49. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):18024.

50. Berg AT, Cross JH. Towards a modern classification of the epilepsies? *Lancet Neurol* 2010;9(5):459–461.
51. Anwar H, Khan QU, Nadeem N, Pervaiz I, Ali M, Cheema FF. Epileptic seizures. *Discoveries* 2020;8(2):e110.
52. Sidhu MK, Duncan JS, Sander JW. Neuroimaging in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2018;31(4):371–378.
53. Middlebrooks EH, Ver Hoef L, Szaflarski JP. Neuroimaging in Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17(4):32.
54. Vural Ö, Serdaroglu A, Citak Kurt AN, Hirfanoğlu T, Kurt G. Dirençli epilepsili çocuklarda ilaç dışı tedavinin etkinliği. *Güncel Pediatri* 2019;17(2):243–252.
55. Yang J, Phi JH. The Present and Future of Vagus Nerve Stimulation. *J Korean Neurosurg Soc* 2019;62(3):344–352.
56. Oliveira TVHF de, Francisco AN, Demartini Junior Z, Stebel SL. The role of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2017;75(9):657–666.
57. Stephen LJ, Brodie MJ. Selection of Antiepileptic Drugs in Adults. *Neurol Clin* 2009;27(4):967–992.
58. Karacaer F, Biricik E, Ilginel M, Tunay DL, Döğüş Y, Öztürk ÖG, et al. The Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of Propofol and Sevoflurane in Children With Cyanotic Congenital Heart Disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2023;37(1):65–72.
59. Gavvala JR, Schuele SU. New-Onset Seizure in Adults and Adolescents. *JAMA* 2016;316(24):2657.
60. Tintinalli JE. *Status epilepticus*. 9th ed. (Aslaner MA, Çetin M, Çolak N, Karaca MA, eds.); 2021. doi:10.1016/S0361-1124(76)80039-1.
61. Watanabe T. Neopterin derivatives – a novel therapeutic target rather than biomarker for atherosclerosis and related diseases. *Vasa* 2021;50(3):165–173.
62. Michalak Ł, Bulska M, Strzabala K, Szcześniak P. Neopterin as a marker of cellular immunological response. *Postepy Hig Med Dosw* 2017;71(1):0–0.

63. Weiss G, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER, Werner-Felmayer G, et al. Neopterin modulates toxicity mediated by reactive oxygen and chloride species. *FEBS Lett* 1993;321(1):89–92.
64. Ghisoni K, Martins R de P, Barbeito L, Latini A. Neopterin as a potential cytoprotective brain molecule. *J Psychiatr Res* 2015;71:134–139.
65. Dale RC, Brilot F. Biomarkers of inflammatory and auto-immune central nervous system disorders. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(6):718–725.
66. Hagberg L, Cinque P, Gisslen M, Brew BJ, Spudich S, Bestetti A, et al. Cerebrospinal fluid neopterin: an informative biomarker of central nervous system immune activation in HIV-1 infection. *AIDS Res Ther* 2010;7(1):15.
67. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Weiss G, Werner E. Neopterin. 2011.
68. Girgin G, Sahin TT, Fuchs D, Yuksel O, Kurukahvecioglu O, Sare M, et al. Tryptophan degradation and serum neopterin concentrations in intensive care unit patients. *Toxicol Mech Methods* 2011;21(3):231–235.
69. Isci Bostanci E, Ugras Dikmen A, Girgin G, Gungor T, Baydar T, Nuri Danisman A. A New Diagnostic and Prognostic Marker in Endometrial Cancer: Neopterin. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(4):754–758.
70. Millner MM, Frantal W, Thalhammer GH, Berghold A, Aigner RM, Föger GF, et al. Neopterin concentrations in cerebrospinal fluid and serum as an aid in differentiating central nervous system and peripheral infections in children. *Clin Chem* 1998;44(1):161–7.
71. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Ther* 2001;26(5):319–329.
72. Grüngreiff K, Reinhold D, Ansorge S. SERUM CONCENTRATIONS OF sIL-2R, IL-6, TGF- β 1, NEOPTERIN, AND ZINC IN CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS TREATED WITH INTERFERON-ALPHA. *Cytokine* 1999;11(12):1076–1080.
73. Arat-Altindag Z, Sahin G, Ozyilkan E, Isimer A, Telatar H. Urinary neopterin level in familial Mediterranean fever. *Presse Med* 1994;23(15):718.

74. Hutterer J, Armbruster C, Wallner G, Fuchs D, Vetter N, Wachter H. Early Changes of Neopterin Concentrations during Treatment of Human Immunodeficiency Virus Infection with Zidovudine. *Journal of Infectious Diseases* 1992;165(4):783–784.
75. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Ther* 2001;26(5):319–329.
76. Honavar A, Anuranjana A, Markose A, Dani K, Yadav B, Abhilash Kundavaram PP. Profile of patients presenting with seizures as emergencies and immediate noncompliance to antiepileptic medications. *J Family Med Prim Care* 2019;8(12):3977.
77. Gajate-García V, Gutiérrez-Viedma Á, Romeral-Jiménez M, Serrano-García I, Parejo-Carbonell B, Montalvo-Moraleda T, et al. Seizures in the Emergency Department: clinical and diagnostic data from a series of 153 patients. *Neurologia* 2023;38(1):29–34.
78. Pallin DJ, Goldstein JN, Moussally JS, Pelletier AJ, Green AR, Camargo CA. Seizure visits in US emergency departments: epidemiology and potential disparities in care. *Int J Emerg Med* 2008;1(2):97–105.
79. Andermann F. Cortical dysplasias and epilepsy: a review of the architectonic, clinical, and seizure patterns. *Adv Neurol* 2000;84:479–96.
80. Pallin DJ, Goldstein JN, Moussally JS, Pelletier AJ, Green AR, Camargo CA. Seizure visits in US emergency departments: epidemiology and potential disparities in care. *Int J Emerg Med* 2008;1(2):97–105.
81. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno M del C, López-Chozas JM, Fernández-Bolaños R. Electrolytes Disturbances and Seizures. *Epilepsia* 2006;47(12):1990–1998.
82. Riggs JE. Neurologic Manifestations of Electrolyte Disturbances. *Neurol Clin* 2002;20(1):227–239.
83. Kiviranta T, Airaksinen E. Low sodium levels in serum are associated with subsequent febrile seizures. *Acta Paediatr* 1995;84(12):1372–1374.
84. Hanci F, Dincel GK, Bekdas M, Yoldas MA. The predictive role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in children with simple febrile seizures. *Experimental Biomedical Research* 2021;4(3):198–205.

85. Frick B, Schroecksnadel K, Neutrauer G, Leblhuber F, Fuchs D. Increasing production of homocysteine and neopterin and degradation of tryptophan with older age. *Clin Biochem* 2004;37(8):684–687.
86. Fukushima T, Nixon JC. Analysis of reduced forms of biopterin in biological tissues and fluids. *Anal Biochem* 1980;102(1):176–188.



