

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
NÖROLOĞİ SERVİSİ

50 YAŞ ÜSTÜ EPİLEPTİK HASTALARDA
NÖBETLERİ TETİKLEYEN FAKTÖRLER

Serkan DEMİR
Hv.Tbp.Kd.Ütgm.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'nın
Nöroloji Programı
İçin Öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Erdem TOĞROL
Dz.Tpb.Kd.Alb.

İSTANBUL
2013

ONAY SAYFASI

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'na:

“50 Yaş Üstü Epileptik Hastalarda Nöbetleri Tetikleyen Faktörler” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Servisi'nde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı Doç.Dz.Tbp.Kd.Alb.Erdem TOĞROL

GATA HEH Nöroloji Servisi

Başkan : Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb.Fatih ÖZDAĞ

GATA HEH Nöroloji Servisi

Üye : Doç.Tbp.Kd.Alb.Erdal EROĞLU

GATA Ankara Nöroloji Ana Bilim Dalı

Yedek Üye : Doç. Tbp.Yb. Mehmet Güney ŞENOL

GATA HEH Nöroloji Servisi

ONAY :

Hv.Tbp.Kd.Ütğm. Serkan DEMİR'in 05.07.2013 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Dekan

TEŞEKKÜR

“50 Yaş Üstü Epileptik Hastalarda Nöbetleri Tetikleyen Faktörler” konulu uzmanlık tezim, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nöroloji Servis Şefliği’nin 3730-36-13 sayılı ve 18.02.2013 tarihli emri ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince bize her zaman engin bilgi ve deneyimi ile önderlik eden sayın hocalarım Em.Prof.Tbp.Kd.Alb Mehmet SARAÇOĞLU ve Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb.Fatih ÖZDAĞ’a şükran ve saygılarımı sunarım. Tezimin hazırlanmasında, her aşamasında katkı ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Doç.Dz.Tbp.Kd.Alb.Erdem TOĞROL’a, bilgi ve becerimin artması ve yetişmemde büyük katkıları olan Doç.Tb.Yb.Mehmet Güney ŞENOL’a, Yrd.Doç.Hv.Tbp.Kd.Bnb. Tansel KENDİRLİ’ye, Yrd.Doç.Tbp.Kd.Bnb.Hakan TEKELİ’ye ve tez yazım aşamasında desteklerini esirgemeyen Em.Prof.Tbp.Kd.Alb.Zeki GÖKÇİL’e teşekkürlerimi arz ederim.

Birlikte çalıştığım süre içerisinde her zaman yardımlarını gördüğüm GATA HEH Nöroloji Servisi’ndeki meslektaşlarıma, hemşire ve yardımcı sağlık personeli tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince ve tüm yaşamımda; sürekli yanımda olan ve destekleyen, her zaman bana “Güzel günler yakında” diyerek yarınlara umutla bakmamı sağlayan öncelikle rahmetli babam Necip DEMİR ve diğer değerli aile fertlerime, eşim Müsefa DEMİR ve bu süreçte kendisinden birçok değerli zamanı çaldığım canım kızım Bade DEMİR’e sevgimi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bu çalışmada 50 yaş üstü epileptik hastalarda nöbetleri tetikleyen faktörler araştırılmış ve yaş, cinsiyet, nöbet tipi ile etyolojik gruplarda sıklığı incelenmiştir. Bu amaçla epilepsi tanısı ile çalışmanın yapıldığı nöroloji polikliniklere başvuran 387 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar kadın/erkek, jeneralize nöbet/parsiyel nöbet, 50-65 yaş/65 yaş üstü grup, ve nöbetleri 50 yaşından önce başlayanlar/sonra başlayanlar, etyolojik nedenlere ve kullandıkları ilaçlar açısından gruplara ayrılmış olup nöbet tetikleyiciler açısından değerlendirilmiştir

Tüm hasta gruplarında en sık tetikleyici faktör stres (%37), uykusuzluk (%27) ve ilaç dozunu almayı unutma (%20) bulunmuştur. Hastalarımızın %31'i karbamazepin, %21'i levetiresetam ve %19'i valproik asit kullanmaktadır. Etiyolojik neden olarak en sık idiyopatik (%39), SVO (%24) ve demans (%15) tespit edilmiştir. 50-65 yaş arası grupta stres, yorgunluk, uyanma ve uyku; nöbetleri 50 yaş öncesi başlayan grupta stres, doz atlama ve alkol; kadınlarda uykusuzluk; jeneralize nöbeti olanlarda alkol ve uyku; karbamazepin ve levetiresetam kullanan grupta yorgunluk; idiyopatik grupta alkol ve postroke epilepsi grununda yorgunluk diğer kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı nöbet tetikleyiciler olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak değerlendirme yapıldığında hastalarımızın %68'i en az bir nöbet tetikleyicisinden yakınmakta olup en sık nöbet tetikleyici olarak stres, uykusuzluk ve doz atlama tespit edilmiştir. Çalışma gruplarımızdan nöbetleri 50 yaş öncesi başlayan ve 50-65 yaş arası grupların diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde nöbet tetikleyicilerden etkilendiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Nöbet tetikleyici faktörler, stres, uykusuzluk, doz atlama

SUMMARY

In this study the factors that trigger the seizures in epileptic patients over the age of 50 was investigated and the frequency of seizures was analyzed regarding different age, gender, type of seizure and etiological groups. For this purpose, 387 patients were included in the study who were admitted to neurology outpatient clinic with the diagnosis of epilepsy. The patients are divided into groups based on those characteristics: male / female, generalized seizure / partial seizure, age between 50 and 65 / age over 65, first seizure before the age of 50 / first seizure after the age of 50, etiological factors and the medications used and they were evaluated in terms of seizure triggers. The most common precipitating factor in all groups were found as stress (37%), sleeplessness (27%) and forgetting to take the medication (20%). 31% of the patients were on Carbamazepine, 21% were on Levetiracetam and 19% were on Valproic Acid. The most common etiological causes were identified as idiopathic (39%), poststroke(24%) and dementia (15%). Regarding the triggering factor, some statistically significant differences were found between the following groups and control groups; the group with patients between the age 50 and 65: stress, fatigue, waking and sleeping; the group with the first seizure before the age of 50: stress, missing the dose of medication and drinking alcohol; the group with female patients: sleeplessness; the group with the generalized seizures: alcohol and sleep; the group with patients who are on Carbamazepine and Levetiracetam: fatigue; the group with idiopathic etiology: alcohol and the group with seizures after a stroke: fatigue.

In conclusion 68% of our patients complained about at least one seizure precipitant and the most common precipitants were stress, sleeplessness and missing dose of medication. In this study, age between 50 and 65 group and first seizure before the age of 50 group are more affected by triggers.

Keywords: Epilepsy, Seizure precipitants, Stress, Sleeplessness, Missing the dose of the medication

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER VE TABLOLAR	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Epilepsi	3
2.1.1. Epilepsi Nöbet sınıflamaları	6
2.2. Yaşlı popülasyonda epilepsi	10
2.3. 50 Yaş Üstü Kişilerde Epilepsi Nedenleri	13
2.3.1. Serebrovasküler Hastalıklar ve Epilepsi	13
2.3.2. Demans ve Epilepsi	15
2.3.3. Beyin Tümörleri ve Epilepsi	18
2.3.4. Posttravmatik Epilepsi	22
2.4 Nöbetleri tetikleyen Faktörler	24
2.4.1. Refleks Epilepsiler	24
2.4.2. Uyku ve Epilepsi	26
2.4.3. Stres ve Epilepsi	28
2.4.4. Alkol ve Epilepsi	29
2.4.5. Yorgunluk ve Fiziksel Aktivite Epilepsi İlişkisi	30

2.4.6. Diğer tetikleyici faktörler	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1 Çalışmada Kullanılan Anket Örneği	35
4. BULGULAR	36
5.TARTIŞMA	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
7. KAYNAKLAR	70

SİMGELER VE KISALTMALAR

BT:	Bilgisayarlı Tomografi
MRI:	Magnetik Rezonans Görüntüleme
TS :	Tüberoskleroz
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
SSS:	Santral Sinir Sistemi
HSV:	Herpes Simpleks Virüs
SVO :	Serebrovasküler Olay
AVM:	Arteriovenöz Malformasyon
INH:	İzoniazid
TV :	Televizyon
KT:	Kafa Travması
PTE:	Posttravmatik Epilepsi
SE:	Status Epileptikus
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
EEG:	Elektroensefalografi
SAA:	Serebral Amiloid Anjiopati
ILAE:	International League Against Epilepsy
AED:	Antiepileptik Drugs (İlaçlar)
SUDEP:	Sudden Unexpected Death in Epilepsy
KBZ:	Karbamazepin

TPM:	Topiramate
LVT:	Levetiracetam
JTK:	Jeneralize Tonik Klonik Nöbet

TABLolar VE GRAFİKLER

Tablo 1:	Ülkemizde yapılan prevelans çalışmaları
Tablo 2:	Nöbetlerin altında yatan farklı etyolojiler
Tablo 3:	Nöbet geçirmeyi tetikleyen faktörler
Tablo 4:	ILEA epileptik nöbetlerin sınıflaması 1981
Tablo 5:	ILEA epilepsi nöbet tipleri 2001
Tablo 6:	ILEA epilepsi sendrom sınıflaması 1989
Tablo 7:	ILEA poststroke nöbet sınıflaması
Tablo 8:	Epilepsi ve demansın beraber görülebildiği hastalıklar
Tablo 9:	Beyin tümörleri ve epilepsi görülebilme sıklığı
Tablo 10:	Nöbet tetikleyicileri
Tablo 11:	ILEA Refleks Epilepsi Sınıflaması 2001
Tablo 12	Cinsiyet, yaş grubu, nöbet geçirme yaş grubu ve nöbet tipi değişkenleri özet istatistikleri
Tablo 13	Tedavi tipi değişkenleri özet istatistikleri
Tablo 14	Etiyoloji değişkenleri özet istatistikleri
Tablo 15	Nöbet tetikleyicileri özet istatistikleri
Tablo 16	Yaş grupları ile tetikleyici faktörlerin analiz sonuçları
Tablo 17	Hastalık başlangıç yaşı ile tetikleyici faktörlerin analiz sonuçları
Tablo 18	Cinsiyet ile tetikleyici faktörlerin analiz sonuçları
Tablo 19	Nöbet tipi ile tetikleyici faktörlerin analiz sonuçları
Tablo 20	Tedavi tipleri ile tetikleyici faktörlerin analiz sonuçları
Tablo 21	Etyolojik nedenler ile tetikleyici faktörlerin analiz sonuçları

Tablo 21 Yaş grupları ile tetikleyici faktörlerin değerlendirilmesi logistik regresyon analizi

Tablo 22 Atak geçirmeye başlanan yaş grupları ile tetikleyici faktörlerin değerlendirilmesi logistik regresyon analizi

Grafik 1 Nöbet tetikleyiciler değişkenleri sıklık grafiği

Grafik 2 Yaş bakımından tetikleyici değişken dağılımları

Grafik 3 Hastalık başlama yaşı bakımından tetikleyici değişken dağılımları

Grafik 4 Cinsiyet bakımından tetikleyici faktörlerin dağılımı sıklık grafiği

Grafik 5 Nöbet tipi bakımından tetikleyici faktörlerin dağılımı sıklık grafiği

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epileptik nöbet ani, paroksizmal, yüksek voltajlı elektriksel boşalmalar sonucu santral sinir sisteminin (SSS) bir parçası ya da tümünün önüne geçilemeyen aşırı aktivitesidir (1). Nöbet sırasında görülebilen bilinç kaybı, anormal sensoriyal veya motor aktivite ve davranışta fonksiyon bozukluğu tekrarlayıcı nitelikte ise 'epilepsi' deyimini kullanılır (2).

Epilepsi tüm dünya da yaygın bir sağlık problemidir. Beynin en sık görülen nörolojik hastalıklarından biri olan epilepsinin insidansı ve prevalansı birçok çalışmada farklılık gösterir. Bu farklılığın nedeni, sıklıkla toplumlara göre değişiklik gösteren sınıflandırma, teşhis ve olgu araştırmasındaki metodların farklılığından ileri gelmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde yaşa göre genel epilepsi insidansı yılda 25-50/100,000 kişi olup ömür boyu kümülatif epilepsi sıklığı ise %3-4'dur. Prevalans ise yaklaşık 5/1000 olarak bildirilmiştir (3).

Epilepsi sıklığı yaşamın ilk yılından sonra dramatik olarak azalma göstermekte olup, çocukluk çağı boyunca bu düşüş sürmektedir (4). Genç erişkin döneminde insidanda hafif bir artış olup asıl artış geç erişkin döneminde olmaktadır. Yaşlı hasta tanımlaması 60 ya da 65 üstü olarak tanımlanmaktadır. İlk basamak sağlık hizmetlerini de kapsayan bir araştırmada yaşlı kişilerde epilepsi prevalansı 100'de 11.8 ve yıllık insidansı 100.000'de 117 olarak bulunmuştur (5,6).

Geriatrik yaş grubundaki hastalarda nörolojik sorunlara oldukça sık olarak rastlanır. Epilepsi, serebrovasküler hastalıklar ve demanstan sonra yaşlılarda en sık görülen nörolojik hastalıktır. 2050 yılında Dünya nüfusunun %20'sini yaşlı popülasyonun oluşturacağı düşünülürse yaşlılık döneminde görülen hastalıklar üzerinde daha ciddi durulması gerekmektedir (6,7). Yaşlı epileptiklerin de diğer yaş gruplarındaki hastalar gibi aynı derecede tanıya yönelik araştırmaya ve tedaviye hakları vardır (8).

65 yaş üzerinin yaşlı olarak nitelendirildiği göz önüne alındığında biz çalışmamızda 50-65 yaş arası grubu yaşlılığa geçiş aşamasındaki, yaşlılık öncesi grup olarak nitelendirdik.

Çoklu merkez olarak gerçekleştirilen çalışmamızda 2013 Şubat – Haziran tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nöroloji polikliniği, Haydarpaşa Numune Hastanesi Epilepsi polikliniği, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Servisi Epilepsi Polikliniği ve Ankara GATA Nöroloji Servisi Epilepsi Polikliniğine başvuran 50 yaş üstü epileptik hastaların nöbetlerini tetikleyen faktörleri tespit etmek için anket çalışması yaptık.

Çocuk ve genç erişkinlerde nöbet nedenleri, nöbet tetikleyicileri ve tedavi konusunda birçok çalışma yapılmış, endojen (stres, yorgunluk, ateş, menstruel siklus,uyku) ve eksojen (alkol, kafein, yemek yeme, uykusuzluk, titreşen ışık, sıcaklık-nem) birçok tetikleyici tanımlanmış olup yaşlılarda bu konularda yeterince çalışma bulunmamaktadır (9). 50 yaş üstü epileptik hastalarda bu konudaki veriler çoğunlukla tecrübeler ve kulaktan dolma verilere dayanmaktadır. Yapacağımız anket çalışması ile eksik olduğunu düşündüğümüz bu konuya değinmek , dikkat çekmek ve elde edeceğimiz sonuçları paylaşmak istedik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.EPİLEPSİ

Yunanca 'Epilepsia' kelime olarak yakalamak, birden tutulmak anlamındadır. İnsanoğlu tarafından en eski bilinen ve en sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir (10,11,12). Epilepsi değişik nedenlerle, beyindeki sinir hücrelerinin artmış uyarılabilirliğinden (nöronal hipereksitabilite) kaynaklanan epizodik serebral disfonksiyondur. Epilepsi nöbeti gri maddedeki artmış, hızlı elektriksel boşalımlardan köken alır ve klinikte belli bir süreye sınırlı olarak, bilinç, davranış, duygu, hareket ve algılama fonksiyonlarına ilişkin stereotipik bir bozukluk gözlenir (13). Epilepsi tekrarlayıcı (iki ve üzeri) ani, tanımlanabilen bir olayla tetiklenmiş epilepsi nöbetleri ile karakterize durumdur (14).

Beynin en sık görülen nörolojik hastalıklarından biri olan epilepsinin insidansı ve prevalansı birçok çalışmada farklılık gösterir. Bu farklılığın nedeni, sıklıkla toplumlara göre değişiklik gösteren sınıflandırma, teşhis ve olgu araştırmasındaki metodların farklılığından ileri gelmektedir. Epilepsinin dünyada 50 milyon insanı etkilediği düşünülmektedir. Tüm dünyada görülebilen, etnik ırk, cinsiyet ayrımı göstermeyen ve her yaşta görülebilen bir hastalık olan epilepsinin prevelansı ortalama her 1000 kişide 5- 10 iken, insidansı yaklaşık 50/100.000 civarındadır . İnsidans ve prevelans oranları gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek iken, endüstrileşmiş ülkelerde daha düşüktür (15). Türkiye'de 700 bin epilepsi epilepsi hastası olduğu tahmin edilmektedir. (16) Ülkemizde yapılmış prevelans çalışmaları Tablo 1 'de özetlenmiştir (17, 18,19,20,21,22,23).

Epilepsi kronik bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen ciddiyeti ve prognozu değişkendir. Örnek olarak Panama'da epilepsi sıklığının diğer bölgelere yüksek olması sistiserkozis sıklığı ile ilişkilendirilmiş olup, toplumlar arası bu ve benzeri durumlar epilepsi hastalığının etyoloji ile ilişkisinin ne derece kuvvetli olduğunu göstermektedir (24). Endüstrileşmiş ülkelerde yapılmış olan çalışmalarda etyolojik faktörler %60-70 oranlarında belirtilmesine rağmen, daha fazla risk faktörünün olduğu bilinen gelişmekteki ülkelerden bildirilen oranlar %30-40 dolaylarındadır. Daha yüksek teknolojik veriler kullanılabilirse bu oranların daha yüksek oranda olması beklenebilir

(25). Amerika Birleşik Devletleri ve Tanzanya verilerinin değerlendirildiği iki ayrı çalışmada idiyopatik epilepsi oranının birbirine yakın, fakat serebrovasküler olay, MSS enfeksiyonu ve kafa travmalarına bağlı epilepsi oranlarının ABD çalışmasında daha fazla bildirildiği gözlenmektedir (26,27).

Tablo 1 Ülkemizde gerçekleştirilen prevelans çalışmaları

Bölge	Kişi	Örneklem alanı	Nüfus aralığı	Sene	Prevelans
Ankara	11497	kentsel-kırsal	her yaş	1997	7
Sivas	5294	kentsel	her yaş	1999	6.1
İstanbul	4803	kırsal	yenidoğan hariç	1999	10.2
İstanbul	2187	kırsal	her yaş	2002	5.9
İzmir	4216	okullar	7-17	2002	5.6
Türkiye	46813	kentsel-kırsal	0-16	2004	8
Sivas	14253	kırsal	her yaş	2004	8.8
Bursa	2116	kentsel	yenidoğan hariç	2006	8.5

*prevelans değerleri; 1000 kişiye göre

Epilepsi ile ilgili ülkemizde yapılan çalışmalarda, epilepsi hastalarının %55-76'sının tedavi almadığı önemli bir bilgi olup, bunun sebepleri arasında ekonomik sebepler rol oynayabileceği gibi hastalığa karşı yanlış inanışların da büyük rolü bulunmaktadır (17,18). Öğretmenlerin epilepsi üzerine bilgilerini öğrenmek için yapılan bir çalışmada epilepsiyi psikolojik bir hastalık sananların oranının %18 olduğu toplumun epilepsiye bakış açısını gösteren dikkat çekici bir antitedir. Tedavi almayan hastaların nöbet sıklığı alanlara göre çok daha fazla ve tetikleyicilere karşı korunmasız oldukları aşıkardır (28).

Epidemiyolojik çalışmalar, epilepsi insidansının yaşamın ilk on yılı ile 75 yaş üzeri kişilerde en sık görüldüğünü göstermektedir. Yaşamın ilk 10 yılı sonrası düşme eğiliminde olan insidans 55 yaşından sonra tekrar artmaya başlar ve en yüksek değere 75 yaş sonrasında ulaşır. Bunun sebebi olarak ileri yaşlarda risk faktörlerinin artması gösterilebilir (10). Çocukluk çağında epilepsi insidansının giderek azalıyor olması çocuk sağlığı üzerine yapılan çalışmalar ve yatırımlar gösterilebilir. Yaşla beraber epilepsi

insidansının artması ise yaşam süresinin uzamasına ve semptomatik epilepsi olgularının daha fazla yaşanmasına bağlanabilir (15).

Gelişmiş ülkelerde gerek insidans gerek prevalansın en yüksek değerlere ileri yaşlarda (>75) olduğu belirtilmesine rağmen gelişmekte olan ülkelerde en sık ikinci ve üçüncü dekatlarda olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır. Bu durum ve yaşlılarda insidans ve prevalansın çalışmalarında çelişkili durumların çıkması yaşlılarda epilepsi tanısının konmasındaki zorluklardan kaynaklanmaktadır. İleri yaşlarda epilepsi tanısının konması diğer yaşlara göre daha zor olabilmektedir. Epilepsi nöbeti kimi zaman demansın seyrinde bir semptom olabileceği için gözden kaçabilmektedir. Çalışmalardaki çelişkinin bir diğer sebebi de hasta yaşlı populasyonun genelde bakım evlerinde yaşantılarını sürdürmelerinden dolayı çalışmalara dahil edilmeme durumu olabilir (29,30,31,32). Çocuklarda; gelişmekte olan ülkelerde doğum şartlarında yetersizlik sonucu olan kafa travması, çocuklukta geçirilen serebral enfeksiyonların sıklığı vb. nedenlere bağlı olarak epilepsi görülebilme oranının daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Yüksek insidansın gelişimsel faktörler, yaşlılarda ise nörodejeneratif süreçler, malignensi ve serebrovasküler olaylarla (SVO) ilişkili olduğu düşünülmektedir (33,34).

Birçok nedene bağlı epilepsi nöbetleri ortaya çıkabileceği gibi (Tablo 2) yatkınlığı olan kişilerde ise birçok neden epilepsi nöbetlerini tetikleyebilir (29) (Tablo 3).

Tablo 2 Nöbetlerin altında yatan farklı etyolojiler
Genetik eğilim (TS, metabolik hastalıklar,vb.)
Konjenital anomaliler (Sturge Weber, kortikal displaziler)
Antenatal ve perinatal hasar (enfeksiyon, anoksi, hemoraji)
Travma
Enfeksiyonlar (HSV, abse, menenjit, parazitoz, vb.)
Vasküler (SVO, AVM, venöz tromboz, vb.)
Serebral tümör
Toksik (alkol, ilaçlar, ağır metaller, vb.)
Metabolik (Ca, Mg, Na, glisemi, vb.)
Eklempsi

Tablo 3 Nöbet geçirmeyi tetikleyen faktörler

Uyku (uyanma, uykusuzluk)
Menstruasyon
Alkol kesilmesi
İlaçlar (antidepresan, antipsikotik, INH, lokal anestezipler)
Toksik metabolik nedenler
Refleks epilepsiler (ışık, okuma, TV, su, vb.)
Ateş
Stres
Sıcaklık-Nem
Yorgunluk
Kafein
Yorgunluk

2.1.1. EPİLEPSİ NÖBET SINIFLAMASI

Epilepsiler, jeneralize ve parsiyel olarak iki ana gruba ayrılırlar. Parsiyel nöbetler, tek bir serebral hemisferdeki sınırlı sayıda nöronun aktivasyonu ile başladıktan sonra ya lokalize kalır ya da beynin diğer bölgelerine yayılarak jeneralize olabilir. Jeneralize nöbetler ise, her iki serebral hemisferde birden nöron aktivasyonu ile oluşur (35). Sınıflamada kullanılan “idiopatik” terimi, olayın genetik kökenli olabileceğini ifade etmektedir. “Semptomatik” terimi, nedeni bilinen anlamında kullanılmıştır. “Kriptojenik” terimi de, olayın nedeninin bilinmediğini ancak semptomatik olabileceğini belirtir.

ILAE ilk kez 1964 yılında epileptik nöbetlerin sınıflaması için resmi önerilerini sunmuştur. 1981 yılında ise bunu revize ederek yayınlamıştır (36). Bu sınıflama daha kapsamlı olarak 2001 senesinde bir kez daha revize edilmesine rağmen klinik pratikte basit olması nedeni ile halen kullanılmaktadır.

Tablo 4 Epileptik nöbetlerin ILAE sınıflaması (1981)

I. PARSIYEL (Lokal, Fokal) NÖBETLER :

A. Basit Parsiyel Nöbetler : (Bilinç bozukluğu yoktur)

1. Motor semptomlu nöbetler
2. Somatosensoriyel veya özel duysal semptomlu nöbetler
3. Otonomik semptom veya bulguları olan nöbetler
4. Psikişik semptomlu nöbetler.

B. Kompleks Parsiyel Nöbetler (Bilinç bulanıklığı vardır)

1. Basit parsiyel başlangıcı bilinç bulanıklığının izlediği nöbetler
2. Başlangıçtan itibaren bilinç bulanıklığı olan nöbetler

C. Sekonder Jeneralize Olan Parsiyel Nöbetler :

1. Basit parsiyel şeklinde başlayıp jeneralize olan nöbetler
2. Kompleks parsiyel şeklinde başlayıp jeneralize olan nöbetler
3. Basit parsiyel şeklinde başlayıp, kompleks parsiyele dönüşüp jeneralize olan nöbetler.

II. JENERALİZE NÖBETLER (Konvülsif veya Nonkonvülsif)

- A. Absans nöbetleri
- B. Miyoklonik nöbetler
- C. Tonik nöbetler
- D. Klonik Nöbetler
- E. Atonik nöbetler
- F. Tonik-Klonik nöbetler.

III. SINIFLANDIRILAMIYAN EPİLEPTİK NÖBETLER

ILAE'nin 1981 yılında yaptığı bu nöbet sınıflamasının bilinç kaybı ve değişikliğinin hastalarda bazen tam olarak saptanamaması, lokalizasyon konusunda bilgi vermemesi , tanımlamada güçlük çekilen bazı nöbetlerin olması gibi nedenlerden dolayı yeni bir sınıflama üzerinde çalışmalar devam etmektedir. 2001 yılında bu tablo revize edilerek son şekli verilmiştir (Tablo 5).

TABLO 5 ILAE 2001 EPİLEPTİK NÖBET TİPLERİ**I. KENDİNİ SINIRLAYAN NÖBET TİPLERİ****1- Jeneralize nöbetler**

- 1.1.1 Tonik-klonik nöbetler
- 1.1.2 Klonik nöbetler
- Tonik komponentsiz
- Tonik komponentli
- 1.1.3 Tipik absans nöbetler
- 1.1.4 Atipik absans nöbetler
- 1.1.5 Myoklonik absans nöbetler
- 1.1.6 Tonik nöbetler
- 1.1.7 Fleksör Spazmlar
- 1.1.8 Myoklonik nöbetler
- 1.1.9 Massive bilateral mykonus
- 1.1.10 Göz kapağı myoklonusu
- Absanssız
- Absanslı
- 1.1.11 Myoklonik atonik nöbetler
- 1.1.12 Negativ myokonus
- 1.1.13 Atonik nöbetler

2- Fokal nöbetler

- 1.2.1 Fokal duysal nöbetler
- Elementer basit duysal semptomlar (oksipital ve paryetal lop nöbetleri)
- E k s p e riyental (deneyimsel) duysal semptomlar (temporoparietooksipital bileşke nöbetleri)
- 1.2.2 Fokal motor nöbetler
- Elementer klonik motor bulgulu
- Asimetrik tonik motor nöbetli (ör: suplementar motor nöbetler)
- Tipik (Temporal lop) otomatizmlı (ör: mezial temporal lop nöbetleri)
- Hiperkinetik otomatizmlı
- Fokal negatif myoklonuslu
- İnhibitör motor nöbetler
- 1.2.3 Jelastik nöbetler
- 1.2.4 Hemiklonik nöbetler
- 1.2.5 Sekonder jeneralize nöbetler
- 1.2.6 Fokal epilepsi sendromlarında refleks nöbetler

II- SÜREKLİ NÖBET TİPLERİ**1- Jeneralize status epileptikus**

- 2.1.1 Jeneralize tonik-klonik status epileptikus
- 2.1.2. Klonik status epileptikus
- 2.1.3. Absans status epileptikus
- 2.1.4 Tonik status epileptikus
- 2.1.5 Myoklonik status epileptikus

2- Fokal status epileptikus

- 2.2.1. Kojevnikov'un epilepsia parsiyalis kontinyusu
- 2.2.2. Aura kontinyu
- 2.2.3. Limbic status epileptikus (psikomotor status)
- 2.2.4. Hemiparazili hemikonvulsiv status

III- REFLEKS NÖBETLER İÇİN TETİKLEYİCİ UYARANLAR

- 3.1. Görsel uyarın
- 3.2. Müzik dinleme
- 3.3. Yeme
- 3.4. Praksis
- 3.5. Somatosensorial
- 3.6. Proprioseptif
- 3.7. Okuma
- 3.8. Sıcak su
- 3.9. Startl

Bazı epileptik bozukluklar spesifik semptom ve bulguların kümelenmeleriyle karakterizedir ki bunlar epilepsi sendromlarını oluşturur. Bu sendromların ciddi

etiyolojilerinin olması nedeniyle 1989 yılında ILAE epilepsi sendrom sınıflamasını yapmıştır.

TABLO 6. ILAE Epilepsi Sendromları Sınıflaması

İEpilepsi ve Epilepsi Sendromları ILAE Sınıflaması

1- Lokalizasyonla ilişkili (fokal veya parsiyel) epilepsiler

1.1 İdyopatik (Yaşa bağlı başlangıç)

Çocukluk çağının selim sentrotemporal dikenli epilepsisi

Çocukluk çağının oksipital paroksizimli epilepsisi

Primer okuma epilepsisi

1.2 Semptomatik

Temporal lob epilepsisi

Frontal lob epilepsisi

Parietal lob epilepsisi

Oksipital lob epilepsisi

Epilepsi parsiyalis continua

Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar

1.3 Kriptojenik

2- Jeneralize epilepsiler

2.1 İdyopatik (Yaşa bağlı başlangıç)

Benign neonatal familyal konvülsiyon

Benign yenidoğan konvülsiyon

Süt çocukluğunun benign myoklonik epilepsisi

Çocukluk çağı absans epilepsisi

Juvenil absans epilepsi

Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi

Özel aktivasyonlarla ortaya çıkan epilepsiler (okuma, refleks gibi)

Yukarıda tanımlanmamış diğer idiyopatik jeneralize epilepsiler

2.2 Semptomatik

2.2.1 Nonspesifik etyoloji

Erken myoklonik ensefalopati

Süpresyon börstlü erken infantil epileptik ensefalopati

Yukarıda tanımlanmamış diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

2.2.2 Spesifik sendromlar/etyolojiler

Serebral malformasyonlar

Doğuştal metabolizma bozuklukları

2.3 Kriptojenik

West Sendromu

Lennox-Gastaut Sendromu

Myoklonik-astatik nöbetli epilepsi

Myoklonik absanslı epilepsi

3- Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler

3.1 Jeneralize ve fokal konvülsiyonlu epilepsiler

Yenidoğan konvülsiyonlu

Süt çocuğunun ağır myoklonik epilepsisi

Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken dalgalı epilepsi

Diğer belirlenemeyen epilepsiler

3.2 Net jeneralize veya fokal özelliği olmayanlar

4- Özel Sendromlar

4.1 Duruma bağlı nöbetler

Febril konvülsiyonlu

İzole nöbet veya status epileptikus

2.2. YAŞLI KİŞİLERDE EPİLEPSİ

Epilepsi görülme sıklığı çocukluk dönemi ile yaşlılık döneminde(>75 yaş) pik yapar. Son zamanlarda yapılan çalışmalar da bu yönde veriler sunmakta olup yaşlı kişilerde epilepsi prevalansı 1000'de 11.8 ve yıllık insidansı da 100 binde 117 dir. Ortalama insan ömrü günümüzde artık uzamaya başlamasıyla ileri yaşta ortaya çıkan epilepsi olgularına olan ilgi ve dikkat giderek artmaktadır (37).

Epileptik nöbetler yaşlılık döneminde serebrovasküler hastalıklar ve demanstan sonra 3. sırada yer alır (38).

Yaşlılık döneminde ortaya çıkan epilepsinin nedenleri:

1. Serebrovasküler hastalık
2. Toksik metabolik nedenler
3. Primer veya metastatik beyin tümörleri
4. Kafa travmaları
5. Alzheimer hastalığı ve demanslar
6. Diğer inflamatuvar beyin hasarları (39)

Yaşlı kişilerdeki epilepsiyi iki ayrı grupta düşünmek gerekir.

1. Çocukluk veya gençlik yaşlarından itibaren epileptik nöbet geçiren ve şimdi yaşlanan grup
2. Yaşlılık döneminde ortaya çıkan epileptik nöbetler

Yaşlı bir insanda görülen epilepsi, yatışma dönemindeki bir rahatsızlığın tekrar ortaya çıkışının işareti olabileceği gibi hayat boyu süren bir sorununun devamlılığına da işaret ediyor olabilir (40).

Yaşlı kişilerde ortaya çıkan nöbetler genellikle parsiyel ya da sekonder jeneralize natürdedir. Jeneralize tonik klonik nöbetler daha çok metabolik veya toksik etiyojilerde izlenirken, parsiyel nöbetler, sekonder jeneralizasyon olsun veya olmasın, vasküler veya diğer sınırlı beyin lezyonlarında çok daha sıktır (41).

Status epileptikus (SE) insidansı ilerleyen yaşla beraber artış göstermekte olup ileri yaş semptomatik nöbetlerin üçte birinin bu şekilde prezente olduğu bilinmektedir. Bu konuda yine serebrovasküler hastalıklar en sık sebeptir (42).

Aynı zamanda yaşlı hastalarda epilepsi tanısını koymak da genellikle kolay değildir. Ayırıcı tanı dikkatle yapılmalıdır. Bunun sebepleri arasında aşağıdaki maddeler sayılabilir.

1. Yaşlı hastalardan genellikle güvenilir hikaye alınamamaktadır,
2. Hasta yakınları tarafından gözlenemeyen bayılmalar olmaktadır,
3. Nöbet tipi, süresi ve nöbet sonrası gençlere göre farklılık göstermektedir,
4. Parezi ve kognitif yıkım eşlik edebilmektedir,
5. Hastanın kliniği yanlışlıkla başka hastalıklarla karışabilmektedir (43). (geçici iskemik atak, kardiyak senkop, Meniere hastalığı veya psikiyatrik bozukluklar vb.)

Ayrıca yaşlı hastaların ayrıntılı bilgilendirmeye, desteğe ve karar vermede yardıma ihtiyaçları olduğu akılda tutulmalıdır.

Her ne kadar yaşlılarda semptomatik epilepsi sık olduğu için magnetik rezonans görüntüleme (MRI) tercih edilse de epilepsili tüm yaşlı hastalara en az bir bilgisayarlı tomografi (BT) taraması yapılmalıdır. Elektroensefalografi (EEG), epilepsi şüphesi olan yaşlı hastaların değerlendirmesinde önemli bir testtir, en sık bulgu fokal yavaşlama veya epileptiform deşarjlardır. Ayırıcı tanıya yönelik ayrıntılı kan tahlilleri yapılmalı, gerekirse beyin omurilik sıvısı (BOS) incelenmelidir (44).

Hastanın yaşlı olması ona olan ilginin azalmasına neden olmamalı, gerekirse hastanın 60'lı yaşlarda tolerabilite sorunları, ve ilacın biyoyararlanımı (vücuttaki yağ oranının artması ve albumindeki azalma, karaciğerde metabolize edilmesinde yavaşlama ve böbrek atılımının artması) göz önüne alınarak tekrar gözden geçirilmeli, hastanın diğer kullandığı ilaçlarla seçilecek antiepileptik ajanın etkileşimi göz önde bulundurulmalıdır. Yaşlı epileptiklerin de diğer yaş gruplarındaki hastalar gibi aynı derecede tanıya yönelik araştırmaya ve tedaviye hakları vardır. Bu sebeple yaşlılar için

ayrı bir tanı tedavi algoritması geliştirilmemiştir. Gençlere göre yaşlılarda epilepsi tedavisi daha zordur ve yakından takip gerekir. Nöbet toksik veya metabolik bir neden bağlı ise ilaç başlanmayabilir, sebep ortadan kaldırıldığında nöbetin tekrarlamama olasılığı yüksektir. Eski kuşak antiepileptiklerin kullanımı yaşlılarda mental konfüzyon, kognitif bozukluklar, osteomalazi, osteoporoz, sersemlik, tremor, idrar inkontinansı, hipotiroidi, hiponatremi gibi birçok yan etki oluşturabilir. Yeni kuşak antiepileptik ilaçlar yeterli sayıda çalışma olmamasına rağmen yaşlılarda güvenle kullanılabilir. Bu ilaçlar genelde böbrek üzerinden metabolize olur ve böbrek fonksiyonları objektif olarak değerlendirilen parametreler olduğu için bu ilaçların takibi daha kolay yapılabilir. Yan etkileri arttırabileceği için kombine tedaviden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (45,46).

2.3. 50 YAŞ ÜSTÜ KİŞİLERDE EPİLEPSİ NEDENLERİ

Epilepsi beyin damar hastalıkları ve demanstan sonra yaşlılarda en sık görülen nörolojik hastalıktır. Özellikle 65 yaş üstü epilepsi kişilerde epilepsi sıklığının arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir Yaşlı populasyon sayısı giderek artmakta, 2050 senesinde toplam dünya nüfusunun %20'sini oluşturacağı tahmin edilmektedir. Yaşlılık dönemi 60-65 yaş üstü olarak nitelendirilmiş olup biz 50-65 yaş arası dönemi yaşlılığa geçiş aşaması olarak isimlendirdik. Yaşlılık döneminde diğer yaş gruplarında olduğu gibi idiyopatik, hala klinik pratikte kullanılan kriptojenik ve özellikle semptomatik epilepsiler (SVO, tümör, posttravmatik, nörodejeneratif hastalıklara sekonder) görülmektedir. Sistemik hastalıklara sekonder gelişebilen toksik metabolik ensefalopati tabloları, hipoglisemi, sıvı elektrolit dengesizliği gibi durumlar sonrası gelişen nöbetler bu çalışmaya dahil edilmemiş olup, bu durumlarda altta yatan hadise ortadan kalktıktan sonra genelde nöbetler kontrol altına alınmakta ve uzun dönem epileptik tedaviye ihtiyaç duyulmamaktadır (47,48,49).

2.3.1. Serebrovasküler Hastalıklar ve Epilepsi

Koroner arter hastalığı ve kanserden sonra serebrovasküler olaylar (SVO) üçüncü en sık ölüm nedenidir. SVO sıklığı yaş ile artar. SVO'lu hastaların üçte biri bir yıl içinde kaybedilmekte, diğer hastalar ise çeşitli derecelerde sakat kalmaktadır (50). SVO'lar erişkinde ve yaşlılarda nöbetlerin en sık nedenlerinden biridir (51).

SVO ile epilepsi nöbetleri arasındaki ilişki ise 1864'den beri bilinmekte olup ilk olarak Hughlings Jackson tarafından tanımlanmıştır (52,53). SVO özellikle ileri yaşlarda olmak üzere, semptomatik epilepsinin patogeneğinde önemli bir yere sahiptir. 60 yaşından sonra gelişen epileptik nöbetlerin %45'inin nedeni SVO olduğu bildirilmiştir (54). SVO sonrası gelişen nöbetlerin sıklığı ile ilgili ise değişik çalışmalarda %4.4 ile %42.8 arasında bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak araştırmaların çalışma protokollerinin farklı olmasıdır. SVO sonrası nöbet gelişmesi için risk faktörleri olarak kortikal yerleşim, birden fazla lobun tutulumu, hemorajik inme, kardiyoembolik inme, inme şiddeti olarak bildirilmektedir (55,56,57,58).

SVO sonrası nöbetler erken başlangıçlı, geç başlangıçlı ve tekrarlayan nöbet olarak 3 gruba ayrılırlar. International League Against Epilepsy (ILAE) kriterlerine göre SVO sonrası 1 haftaya kadar gelişen nöbetler erken ve 1 haftadan sonra gelişen nöbetler ise geç nöbet olarak tanımlanmıştır (59). Yine ILAE kriterlerine göre poststroke epilepsi ise SVO'dan 1 hafta sonra ortaya çıkan 2 veya daha fazla provoke olmayan nöbetler olarak tanımlanmıştır (59,60). SVO sonrası erken nöbet riski %2 ile %33 arasında iken, geç nöbet riski %3 ile %47 arasında bildirilmiştir (61). Çalışmalara göre SVO sonrası geç nöbetler erken nöbetlere oranla daha nadir görülmekte olup poststroke epilepsiye dönüşme riski daha fazladır (62,63).

TABLO 7 ILAE göre Poststroke nöbet sınıflaması

Akut semptomatik nöbet: SVO sonrası ilk 24 saat içinde görülen nöbet veya nöbetler
Erken nöbet: SVO sonrası 1 hafta içinde görülen nöbet veya nöbetler
Geç nöbet: SVO başlangıcının ilk 1 haftasından sonra ortaya çıkan provoke olmayan nöbet veya nöbetler
Poststroke Epilepsi: SVO başlangıcının ilk 1 haftasından sonra ortaya çıkan 2 veya daha fazla provoke olmayan nöbetler

SVO'ların önemli bir bölümünü iskemiktir. İskemik SVO'lar beyin damarlarında meydana gelen tıkanmalar sonucu serebral fonksiyonların fokal yada global olarak hızlı bir şekilde bozulmasıdır. İskeminin tetiklediği epiloptogenezin mekanizması ise tam olarak anlaşılamamış olup glutamatın burada rol oynayabileceği çeşitli modellerde gösterilmeye çalışılmıştır (64,65).

SVO sonrası erken ve geç nöbetlerin patofizyolojilerinin birbirlerinden farklı olduğu düşünülmektedir. Erken nöbetlerin elektriksel olarak duyarlılığa yol açmış hücrel biyokimyasal disfonksiyondan, geç başlangıçlı nöbetlerin ise gliosis ve skatrise bağlı olduğu düşünülmektedir (60). Bu nedenle erken başlangıçlı nöbetler serebral kaynaklı olmayan nedenlerle oluşabilecekken, geç başlangıçlı nöbetler gerçek poststroke epilepsi (PSE) nöbetleri olarak kabul edilmektedir (52).

Hemorajik SVO'larda ise nöbeti oluşturan mekanizma belli değildir. Ancak erken dönemde meydana gelen yer kaplayıcı kitle etkisi, fokal iskemi ve hemosiderin gibi kan

ürünlerinin fokal serebral irritasyon oluşturarak nöbete neden olabileceği bildirilmiştir (56).

2.3.2. Demans Ve Epilepsi

Demans, beynin entellektüel ve kognitif fonksiyonlarının ilerleyici yıkımıdır. Beynin primer dejeneratif hastalığına bağlı olabilirken; toksik, metabolik, travmatik ve sistemik hastalıklara sekonder de gelişebilen klinik bir tablodur (66,67).

Demansların bütün tanımlamaları üç temel özelliği içerir.

- 1- Bilişsel bozukluk kazanılmış olmalıdır.
- 2- Bilişsel bozukluk tek bir nöropsikolojik defisit değil birçok farklı özelliğin bozukluğu şeklinde olmalıdır.
- 3- Hastaların uyanıklıkla ilgili bir bozukluğu olmamalıdır (68).

Yaş ile epilepsi sıklığı ileri yaşlarda tekrar pik yapmaktadır. Demans hastalığı da (özellikle en sık görülen demans tipi Alzheimer hastalığı) yaş ilerledikçe insidansı ve prevelansı artan bir hastalıktır. Bu iki durumun tesadüf olmadığı düşünülmektedir. Demanslı bir hastada epileptik ataklar görülebileceği gibi, epileptik hastalarda da demansiyel süreçler gelişebilmektedir. Epilepsi ve demansın birlikte görülebileceği hastalıklar tabloda belirtilmiştir (69) (Tablo 8).

Nöbet geçiren demanslı hastalar nöbet geçirmeyen demanslı hastalarla karşılaştırılmış ve nöbet geçiren demanslı hastaların daha genç olduğu ve kognitif defektlerinin daha ileri olduğu tespit edilmiş fakat bu demansın ileri derecede olmasına ve kullanılan nöroleptik ilaçlara bağlanmıştır (70).

Etyolojisi aydınlatılamayan geç başlangıçlı epilepsilerin nedeni olarak Alzheimer hastalığı düşünülmüştür. Bu hastalıktaki hipokampal ve neokortikal bölgelerdeki nöronal ve glial değişikliklerin epileptojenezis için varsayılan bir yapı olduğu düşünülmüştür. Bunun için yapılan bir çalışmada ilerlemiş Alzheimer hastalığının yeni başlayan jeneralize tonik klonik nöbetler için bir risk faktörü olduğu desteklenmiştir. Bu hastaların %16'sında nöbet gelişmiş ve bu nöbetler hastalığının ileri dönemlerinde ortaya çıkmıştır (71). Fakat biraz önce de belirttiğimiz gibi Alzheimer hastalığında

spontan nöbetlerin daha erken yaşta ve ilerleyici tip demans özelliklerine sahip olduğu düşünülen hastalarda başladığını belirten çalışmalar da mevcuttur (72).

TABLO 8 Epilepsi ve demansın beraber görülebileceği hastalıklar

1. Primer dejeneratif demanslar ve epilepsi

- a- Alzheimer hastalığı
- b- Non-Alzheimer tip diffuz serebral kortikal atrofiler
- c- Pick hastalığı
- d- Lewy-body demansı
- e- Mesolimbokortikal demans
- f- Talamik dejenerasyon

2. Nörolojik bir anormallikle ortaya çıkan demans sendromları ve epilepsi

- a- Huntington hastalığı
- b- Dentatorubral-pallidoluysian dejenerasyon

3. Primer epilepsi sendromları ve demans progresif miyoklonik epilepsiler

- Unverricht-Lundborg hastalığı
- MERRF (Miyoklonik epilepsi ve ragged red fibers)
- Lafora hastalığı
- Nöronal seroid lipofuskinosis, Kufs hastalığı
- Sialidosis

4. Herediter, metabolik ve infeksiyöz hastalıklarda demans ve epilepsi

- a- Down sendromu
- b- Jakob-Creutzfeldt hastalığı

Alzheimer hastalığının fizyopatolojisinde fosforilize tau parotienlerinden oluşan nörofibriler plaklar ve nörofibriller yumaklar beynin üzerine serpiştirilmiş durumda olup beta amiloid yapıdadır. Serebral amiloid anjiopati (SAA), leptomeningeal ve kortikal damarlarda amiloid proteinlerin depolanması sonucunda gelişir (73). Yaşlanma sürecinde ve Alzheimer hastalığında beta-amiloid vasküler duvarlarda ve beyin parankiminde senil plaklar olarak birikir (74) SAA'de , beta-amiloid kollajeni uzaklaştırır ve kontraktıl elemanların yerine geçer. Böylece damar duvarı zayıflar ve elastikiyeti azalır (75). SAA'nın da nöronal kayba yol açtığı gösterilmiş ve bunun da Alzheimer hastalığının patolojik derecesini etkileyen en önemli iki faktör olduğu

düşünülmüştür. SAA derecesi ve nöronal kayıp arasındaki korelasyon temporal ve frontal lobda en belirgindir (76). Bu tutulum bölgesi ile epileptik aktiviteler arasındaki ilişkiyi açıklayan çalışmalar yapılmıştır (77). Demanslı olsun olmasın epilepsi hastalarında temporal lobda beta amiloid plakların biriktiğine dair yayınlar bulunmaktadır. Dirençli epilepsi hastalarında temporal lobektomi sonrası yapılan histopatolojik incelemelerde hastaların %10'unda beta amiloid birikimine rastlanılmıştır. Bu hastaların bazılarının 40 yaş altı hastalar olduğu dikkat çekici bir durum olmakla birlikte bu birikimin epilepsiye zemin hazırladığı düşünülmektedir (78).

Alzheimer hastalığının familial formlarında 14,19 ve 21.kromozomda defekt gösterilmiştir. 14.kromozomda defektli hastalarda epilepsi görülme sıklığının daha az olduğuna yönelik çalışmalar olmasına rağmen bu hastaların nöbete duyarlı oldukları ve ileriki dönemlerde miyokloni görülebileceği olasılığının artmış olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. 19 ve 21.kromozom defekti saptanan Alzheimer hastalarında ise epilepsi sıklığı normal popülasyondan farklı bulunmamış ve familial form epileptik Alzheimer hastalığının özellikle 14.kromozomal defekt sorumlu tutulmuştur(79).

Alzheimer hastalığı ve epilepsinin hiç de küçümsenmeyecek derecede bir arada bulunması nedeniyle nöroradyolojik görüntüleme yöntemleri özellikle beyin manyetik rezonans incelemeleri (MRI) bu iki hastalık grubunda karşılaştırılmıştır. Alzheimer hastalığında hipokampus, hipokampal formasyon, parahipokampal yapılar gibi medial temporal lob oluşumlarındaki bölgesel atrofinin volümetrik ölçümü, bu hastaları normal sağlıklı bireylerden ayırmada güvenilir bir yol olarak görünmektedir. Alzheimer hastalığındaki hipokampal atrofinin histopatolojik bulguları da temporal lob epilepsisindeki gibi piramidal hücre kaybına, astrositlerde mikrogliya ve oligodendrositlerde artış, nörofibriler yumaklar ve senil plakların birikmesi eşlik eder. Ancak MRI verileri ile iki hastalık grubunda hipokampal atrofi derecesi benzerlik göstermesine rağmen, T2 relaksasyon zamanında uzama temporal lob epilepsisinde Alzheimer hastalığından çok daha belirgindir (80,81).

Yetişkin form Huntington hastalığında epileptik nöbet insidansı üzerine ayrıntılı bir araştırma henüz yoktur. Bir çalışmada klinik olarak kesin Huntington hastalığı olan iki erkek kardeşte yıllar sonra miyoklonus gelişmiştir. EEG'leri jeneralize epilepsi ile uyumlu olan bu hastaların nöbetleri valproik asit ile kontrol altına alındığı bildirilmiştir (82).

2.3.3. Beyin Tümörleri Ve Epilepsi

Beyin tümörlü hastalarda epileptik nöbetler sık görülür, primer beyin tümörlerinde görülebileceği gibi serebral metastaz ve leptomeningeal metastazlı hastalarda hastalığın herhangi bir evresinde çıkabilir (83). Nöbetler parsiyel, kompleks parsiyel veya jeneralize olabilir. Beyin tümörlü hastalarda epilepsi ciddi bir morbidite nedenidir. Epilepsi tedavisi genellikle dirençli olup multidisipliner yaklaşım gerektirir (84).

Beyin tümörlerine bağlı olarak ortaya çıkan nöbetlerin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekte olup inhibitör ve eksitator mekanizmalar arasındaki dengenin eksitator tarafa doğru kaymasının neden olduğu düşünülmektedir, ayrıca nöronal regülasyon ve nöronal iletişimin, vasküler permeabilitenin değişmesi, anormal kan beyin bariyeri, glial hücre fonksiyonunun bozulması gibi çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır (85,86).

Epilepsi hastalarında beyin tümörü görülebileme olasılığı %4 iken, beyin tümörlü hastaların üçte birinde epilepsi görülmektedir. Beyin tümörlerine bağlı epilepsi görülme olasılığı tümörün, cinsine, lokalizasyona eşlik eden hastalıklara ve görülme yaşına göre değişiklik göstermektedir. Tümörlere göre epilepsi görülme yüzdeleri tabloda belirtilmiştir (87). (Tablo 9)

TABLO 9: TÜMÖR TİPİ	NÖBET SIKLIĞI
Disembriyoplastik nöroepitelyal tümörler	%100
Gangliogliyoma	%80-90
Düşük gradeli astrositoma	%75
Meningioma	%29-60
Glioblastom	%29-49
Metastaz	%20-35
Leptomenengiyal tümör	%10-15
Primer SSS lenfoması	%10

Kural olarak yavaş büyüyen tümörler progresif seyredenlere göre; nöronal tümörler glial tümör ve lenfomalara göre; sağ kalımı yüksek genç hastalar diğerlerine göre daha fazla risk altındadır (88).

Yaşlılarda görülebilen başlıca beyin tümörleri:

- 1- Gliomalar adından da anlaşılacağı gibi üç ana tipte görülür; astrositoma, oligodendroglioma, ependimoma. Düşük Gradeli Gliomlar; pilositik astrositomlar, grade II fibriler astrositomlar ve oligodendrogliomları içermektedir. Bu tümörlerin agresif formlara ilerleyebilmeleri nedeni ile cerrahi olarak çıkartılmalı, cerrahi için riskler mevcut ise sık aralıklarla MR kontrolü yapılmalıdır. Bu hastalarda genellikle kemoradyoterapi uygulanmaz. Tedavinin nasıl şekilleneceğini tümörün agresifliği belirler. Prognoz tümörün patolojik grade'ine, hastanın yaşına, tedaviye yanıtı göre değişir. Anaplastik astrositoma ise genellikle yaşlı hastalarda görülür, cerrahi sonrası radyoterapi ve kemoterapiye rağmen tümör 2 ile 5 yıl arasında tekrarlar (89).
- 2- Ependimomalar beyinde ventriküllerin omurilik içindeki santral kanalın içini döşeyen ependimal hücrelerinden kaynak alan tümörlerdir. Her yaşta görülebilir ve santral sinir sistemi tümörlerinin %5-10'unu oluşturur. KIBAS tablosuna sekonder olarak gelişebilen baş ağrısı, letarji, nöbet, fokal defisitler, kusma ve çift görme sık rastlanılan şikayetlerdendir. Tümörün tekrar büyümesinde, yapılan cerrahi rezeksiyonunun genişliği, tümörün başlangıçtaki büyüklüğü ve grade'i ve hastanın yaşı ile ilgilidir (90).
- 3- Glioblastom ise genellikle orta ve ileri yaşlılarda görülür, ilk prezentasyonu epileptik nöbet olabilir ve tüm tedavilere rağmen hastalar 1-2 sene içerisinde kaybedilir (91).
- 4- SSS lenfomaları vücudun başka yerindeki non-hodgkin lenfomanın yayılması yolu ile oluşabileceği gibi primer santral sinir sistemi lenfoması şeklinde de görülebilir. Primer beyin lenfoması tüm beyin tümörlerinin % 1'inin yapar ve son zamanlarda organ nakli nedeniyle immünsupresyon uygulanan hastaların artması nedeniyle artma göstermektedir. Özellikle siklosporin toksisitesi suçlanmaktadır. Genellikle B hücre orjinli SSS lenfomalarında yakınmalar baş ağrısı, nöbet, mental ve kişilik değişimleri ve kuvvetsizliktir (92).

- 5- Metastatik beyin tümörleri beyine vücudun başka yerindeki tümörün yayılması ile oluşmaktadır.

Beyne en sık metastaz yapan tümörler

- * Akciger kanseri,
- * kolon kanseri,
- * melanoma,
- * meme kanseri
- * prostat kanseri

Sistemik kanseri bulunan hastaların %33 kadarında beyin metastazı görülür. Bu hastaların önemli bir bölümünde ilk bulgu beyin metastazına bağlı görülebilir. En sık görülen şikayet ve bulgular baş ağrısı, kuvvetsizlik, epilepsi nöbeti, his kaybı ve mental değişiklikler olarak sayılabilir. Kontrastlı beyin MR tetkiki metastazların gösterilmesinde en önemli tetkiktir.

Yapılacak tedavinin seçilmesinde birçok faktör rol oynamaktadır bunlar; sayısı, büyüklüğü, lokalizasyonu, patolojisi, sistemik yayılım olup olmadığı, primer tümörün tedavisi, hastanın yaşı ve hastanın genel durumu olarak sayılabilir. Beyninde çok sayıda küçük metastatik kitle ve sistemik olarak vücuda yayılmış ise bu hastalara tüm beyin ışınlaması yapılabilir. Cerrahi genel durumu iyi ve cerrahi olarak çıkarılabilecek olan metastazlarda uygulanabilir. Primer tümörü kontrol altında olan hastalar cerrahi adaydırlar, metastaz cerrahi olarak uygun bir bölgede değilse radyocerrahi uygulanmalıdır. Sonuç olarak, primer tümörü iyi kontrol altında olan hastalara mutlaka metastazlar için cerrahi ve radyocerrahi yapıp lokal kontrol sağlanmalı ve sonra takiben radyoterapi yapılmalıdır. Patolojin hemen hepsinde yapılan tüm tedavilerle hastaya en azından bir yıl tümör kontrolü sağlanmış olur (93).

- 6- Menenjiomalar araknoid zardan köken alan tümörler olup tüm beyin tümörlerinin %20 sini oluşturur ve kadınlarda daha sık görülür. Menenjioma sıklığı yaş ile beraber artar; sıklıkla orta veya geç erişkin kadınlarda görülür. Görülme sıklığına göre falksda, parasagital bölgede, konveksisitede sfenoid kanatta ve orta kranial fossada, anterior

kranial fossada ve posterior fossada yer almaktadırlar. Menengioma ların yaklaşık % 90 ı iyi huyludur ve yavaş büyüyerek beyne ve beyindeki kranial sinirlere bası yaparak bulgu verebilirler. Baş ağrısı, epilepsi nöbeti, görme kaybı, güç kaybı ve konuşma bozukluğu gibi fokal bulgular verebilirler. % 10-15 görülen atipik veya malign menengioma lar haricindekiler yavaş ve sinsi büyürler. İlk tercih edilecek tedavi lokalizasyon ile bağlantılı olarak cerrahi olarak çıkarmaktır. Tamamen çıkarıldığında kür sağlanma olasılığı yüksektir (94).

Beyin tümörü %30-50 nöbet ile prezente olurken, tanıdan daha sonra da nöbetle görülebilmektedir (95).

Beyin tümörlü hastalarda genellikle nöbet tipine göre lokalizasyon yapılabilmektedir. Yerleşim yeri motor korteks ise nöbetler unilateral ve fokaldir. Temporal yerleşimli tümörlerde ise aura eklenebilir ve kompleks parsiyel tip nöbetler gözlenebilir. Tümör büyükse kompleks parsiyel ve jeneralize nöbetler görülebilir ve odak hakkında nöbet gözlemi ile fikir sahibi olunamayabilmektedir (96). Tümöre bağlı nöbetlerle beraber tümör tedavisinde kullanılan kemoterapilere bağlı gelişebilen organ disfonksiyonu ve ensefalopatilere, gelişebilen immunsupresyon sonucu ortaya çıkabilen SSS enfeksiyonları, beyin abselerine ve bozulmuş sıvı elektrolit dengesine bağlı olarak nöbetler görülebilmektedir. Aynı zamanda bu hastalarda kullanılan antidepresan, antipsikotik ve antibiyotikler de kan beyin bariyerini bozarak nöbetlere zemin hazırlayabilir (97).

Beyin tümörü olan hastalarda antiepileptik ilaç ilk nöbetten sonra başlanmalıdır ve ilaç ile tamamen nöbet kontrolü sağlanması, ilacın farmakokinetik etkileşimlerde bulunmaması ve yan etki ortaya çıkmamasının sağlanması amaçlanmalıdır. Antiepileptik ilaç tolerabilite ve etkinlik yönünden değerlendirilmeli, en iyi tolere edilebilen ve en az toksisite ye sahip olan ilaç seçilmelidir. Eski antiepileptik ilaçların çoğu (fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, pirimidon) karaciğer enzimlerini indüklemekte, valproik asit ise inhibitör etki göstermektedir. Yeni anti epileptik ilaçların sitokrom sistemi üzerine etkisi genellikle daha azdır (98).

2.3.4. Posttravmatik Epilepsi

Posttravmatik epilepsi tüm epilepsilerin %5'ini oluşturur. Erkeklerde ve 15-24 yaş arasında daha fazla görülür. Kafa travması insidansı 200/100 000/yıl olarak belirtilmiştir. Kafa travmasını takiben epilepsi insidansı ise %1,9-53 arasında değişmektedir (99).

Kafa travmasını takiben ortaya çıkan nöbetler erken veya geç olmak üzere iki ana kategoride değerlendirilir. Erken nöbetler ilk 2 haftada görülen travmanın fiziksel etkisi sonucu olarak izlenen akut nöbetlerdir. Geç nöbetler hasta travma etkisini atlattıktan sonra ortaya çıkar ve asıl hasardan haftalar, aylar ve hatta yıllar sonra görülebilmektedir. Geç nöbetlerin %80'i ilk 12 ay içerisinde görülürken, %90'ı ilk 2 yıl içerisinde olmaktadır. Aynı zamanda ilk nöbet sonrası ikinci nöbetin görülme riski %86'dır. Erken nöbetler ile geç nöbetlerin patogenezinin birbirinden farklı olduğu düşünülmektedir. KT sonra sı erken nöbetler, yaygın aksonal hasarlanma ve fokal beyin hasarına bağlıdır. Geç dönemde gelişen PTE'nin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Travma sonrası tekrarlayan nöbetler posttravmatik epilepsi (PTE) olarak değerlendirilir (100,101). Genç yaş erken PTE için bağımsız bir risk faktörüken, 65 yaş üstü olmak ve subdural hematoma geç PTE için risk faktörleridir (102).

Tam bir görüş birliği olmasa da eşlik eden kırık ve ensefalopati tablosu dışında kısa süreli bilinç kaybı ve amnezi olan kafa travmaları (KT) hafif, yaygın bir hasar ve ensefalopati tablosu ile 24 saatten uzun süren amnezi olan kafa travmaları ise ağır olarak betimlenmektedir. Hafif beyin hasarlı insanlarda normal popülasyona göre PTE riski 2 kat artarken, ağır kafa travmalarında bu risk yaklaşık kattır. Epilepsi riski ilk 2 yıl en yüksek iken olası hasar sonrası 10.yılda da risk devam etmektedir. Yaş ilerledikçe bu oran artmaktadır. Kafa travmaları 15-24 yaş arasında pik yapmakta, özellikle polinöropatisi olan, birçok sistemik hastalık sebebi ile çok ilaç kullanan, baş dönmeleri olan, Parkinson ve Alzheimer gibi düşmeye meyil yaratacak nörodejeneratif hastalıkların ve antiagregan ve antikoagulan ajanların kullanılması gereken metal kapak protezli ve atrial fibrilasyon vb. hastalıkların ileri yaş ile görülme sıklığının artacağını düşünülürse, ileri yaş kafa travmaları açısından da riskli bir dönem kabul edilebilir (103).

Posttravmatik nöbetler basit, sekonder ve sekonder jeneralize nöbetleri içeren kompleks nöbetler olarak çok çeşitli prezentasyonlarla görülebilmektedir. Erken nöbetler genellikle jeneralize tonik klonik tarzda göürlürken, geç nöbetler genellikle parsiyel ya da kompleks parsiyel yapıdadır. Tedavilerinde ise fenitoin, karnamazepin, valproik asit ve fenobarbital kullanılırken tedaviye dirençli vakalar cerrahiden fayda görebilir (104).

2.4.NÖBETLERİ TETİKLEYEN FAKTÖRLER

Epileptik nöbetleri tetikleyen endojen ve eksojen birçok nöbet tetikleyici faktör tanımlanmıştır (105).

TABLO 10: Tetikleyiciler	
Endojen	Eksojen
Stres	Alkol
Yorgunluk	Kafein
Uyku	Yemek yeme
Menstruasyon	Titreşen ışık
İnfeksiyon ve ateş	Sıcaklık – nem
	Uykusuzluk

Bu konuda olgu bazında birçok yayın bulunmakla birlikte özellikle bizim yaşlılık öncesi dönem olarak tanımladığımız 50-65 yaş arası ve 65 yaş üzeri hastalara spesifik yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Birçok epileptik sendrom farklı fizyopatolojilere sahip olup ve sendroma özel olan ya da olmayan birçok tetikleyiciyle epileptik nöbet oluşabilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda özellikle sendroma özel tetikleyicileri tespit etmeye odaklanılmış olup (Frontal tip nöbetlerde uyku deprivasyonu nöbet tetikleyicisi olurken, miyoklonik ve temporal nöbetlerde uykudan uyanmanın tetikleyici olduğu tespit edilmiş), biz çalışmamızda sendromdan ziyade yaşlılığa özgü bir tetikleyici faktör olup olmadığı konusuna odaklandık (106,107,108).

Fakat yine de birçok tetikleyicinin bazılarının bilinmeyen mekanizmalarla epilepsinin çeşidi ne olursa olsun epileptik nöbetleri tetikledikleri bilinmektedir.

Tetikleyici özelliği kanıtlanmış olan bazı faktörlere değineceğiz.

2.4.1. Refleks Epilepsiler

Duysal bir dış uyaran veya daha az sıklıkla iç uyarana bağlı gelişen epileptik nöbetlere refleks epilepsi denmektedir. Bu özel uyaranlar ışık çakması gibi basit bir uyaran olabileceği gibi yemek yeme, banyo yapma gibi karmaşık bir dış uyaran şeklinde

de olabilir, , proprioseptif uyaran ve yüksek kortikal fonksiyonlar şeklinde gelişebilir (109).

İlk olarak 1885 senesinde Gowers tarafından ilk fotosensitif refleks epilepsi vakası tanımlanmış ilerleyen zamanlarda yine Gowers tarafından daha fazla sayıda refleks epilepsi serileri bildirilmiştir (110).

Refleks epilepsi direk bir duysal uyaranla çıkabileceği gibi fokal ya da jeneralize nöbetlerin duysal uyaranlar ile tetiklenen parçaları da olabilir. Alkol bırakılma sırasında bırakılan çekilme nöbetleri ise bu tanımın dışında tutulmuştur. Refleks epilepsili hastalar genelde gelişimsel normaldir (111).

Refleks epilepsi tanısı uyaranla indüklenen 2 veya daha fazla nöbet veya aynı anda EEG delili olan tek nöbet ile konur.

Refleks epilepsi nöbetleri tonik klonik nöbetler şeklinde görülebileceği gibi fokal , absans ve miyoklonik nöbetler olarak da karşımıza çıkabilir (112).

ILEA 2001 senesinde refleks epilepsi sınıflamasını yapmıştır. (Tablo 11) Bu sınıflamaya göre de tüm nöbetlerin duysal uyaranla tetiklenen nöbetler bu gruba dahil edilmiştir. Refleks epilepsiler içerisinde en sık görülen grup ışıya duyarlı olanlardır. Tüm refleks epilepsiler içerisinde %70 civarında görülürler. Refleks epilepsiler ise tüm epileptik nöbetlerin %6'lık kısmını oluşturmaktadır (113).

TABLO 11 : Refleks epilepsi sınıflaması ILEA 2001

- | |
|----------------------|
| 1-Vizuel stimulasyon |
| 2-Düşünme |
| 3-Müzik dinleme |
| 4-Yemek yeme |
| 5-Praksi |
| 6-Somatosensoryel |
| 7-Proprioseptif |
| 8-Okuma |
| 9-Sıcak su |
| 10-Startle |

Refleks epilepsilerde fizyopatoloji halen tartışma konusudur, epileptik krizi indükleyen fonksiyona karşı gelen beyin korteksinin hipereksitabil olduğu düşünülmektedir.

Refleks epilepsi ile olgu sunumları sayısı az ve klinik çalışma sayısı yoktur. Bunun sebepleri arasında refleks epilepsilerin iyi huylu nöbetler olup yıllar geçtikçe aktivitelerinin azaldığı düşünülebileceği gibi yaşlı hastaların tetikleyicilere karşı daha hassas olup tetikleyiciden uzak durmaları da etkenlerden birisi olabilir.

2.4.2. Uyku ve Epilepsi

Uyku ile epilepsi arasındaki ilişki çok eski zamanlardan beri ilgi duyulan ve araştırılan konuların başında gelmektedir (114). Epilepsi ve uyku mekanizmaları birbirleri ile benzerlik göstermektedir. Epileptik nöbetlerin büyük kısmının mekanizmasında olduğu gibi, uykunun fizyolojik mekanizmalarında da hipereksitabilite/hipersenkroni gibi bir tablo karşımıza çıkar. Uykunun ortaya çıkardığı ortam aynı zamanda kritik bir nöron kitlesinin de olaya katılımını sağlar. İntriketal epileptiform deşarjların kuvvetli bir aktivatörü olan uyku bu ve benzeri epileptiform anormalliklerin yakalanmasını kolaylaştırır. Uykunun fizyolojisi ve moleküler düzeydeki anatomisinin epilepsi ile bağlantısı incelendiğinde, bazı bölümlerin özellikle nöbet tetikleyici oldukları bilinmektedir (115).

Uykunun Epilepsiye Etkisi:

Uyku ve epilepsi arasında karşılıklı bir etkileşim vardır. Uykunun epilepsi üzerine etkisi ve epilepsinin uyku üzerine etkisi, yıllardır merak uyandıran ve üzerinde çok sayıda çalışma yapılan bir konu olmasına rağmen henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir (116). Uyku sırasında görülen nöbetlerin çoğu NonREM Evre II'de gözlenirken REM evresinde nöbet gözlenmemektedir (117). Janz nöbetleri;

1-Diurnal: Uykudan uyanma aşamasında görülen nöbetler

2-Nokturnal: Uyku sırasında görülen nöbetler

3-Diffüz: Hem diurnal hem de nokturnal özellik taşıyan nöbetler

olarak sınıflandırmıştır. En sık nokturnal ve diffüz nöbetler görülmektedir(118).

-Jeneralize nöbetler:

Bu nöbetlerin çoğu uyanıklıkta veya uyanma sırasında ortaya çıkar. Juvenil miyoklonik epilepsilerde nöbetlerin uyandıktan kısa bir süre sonra ortaya çıktığı bilinmektedir. Nöbet oluşumunda tetikleyici faktörlerden biri de uykusuzluktur. Uyanma sırasında görülen nöbetlerin çoğunda bir gece önce yetersiz uyuma öyküsü vardır. Bu grup nöbetlerde hastaların normal kişilere göre daha hafif uykusu olduğu bilinmektedir. İdiopatik jeneralize epilepsili hastaların %8-10'unda jeneralize tonik klonik nöbetler uyku sırasında ortaya çıkmaktadır(119). Bu nöbetler genellikle 20 yaş öncesinde başlarlar. Nöbetlerin çoğunda EEG anormallikleri NonREM uyku evresinde ortaya çıkar (120).

-Miyoklonik nöbetler :

Primer miyoklonik nöbetler juvenil miyoklonik epilepside gözlenmektedir. Genellikle sabahları uyanma sırasında veya gün içindeki uyuklamalardan uyanırken ortaya çıkar.

- Absans nöbetler :

Genellikle uyanıklığın az olduğu durumlarda, özellikle uykuya dalarken veya uykudan uyanırken ortaya çıkmaktadır.

- Parsiyel nöbetler :

Hastaların %1-2'sinde nöbetler uyku sırasında oluşmaktadır (121). Özellikle basit parsiyel nöbetlerin uyku sırasında gözlenmesi oldukça nadirdir. Ancak kompleks parsiyel nöbetlerin önemli bir kısmı uykululuk halinde ve uykuya daldıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkar. Özellikle temporal lob epilepsili olguların yarısından fazlasında nöbetler uyanıklıkta olduğu gibi NonREM uykuda da ortaya çıkar . Temporal lob epilepsilerde fokus amigdalada ise nöbetler çoğunlukla uykuda gözlenir (122).

Frontal lob nöbetler de çoğunlukla uyku sırasında oluşmaktadır. Çoğunlukla NonREM Evre II'de görülür (123). Uykuda görülen parsiyel nöbetler epileptik fokusun yerine ve epilepsi sendromunun tipine bağlıdır. Frontal lob nöbetler, temporal lob nöbetlere göre NonREM evrede daha sık görülürken, temporal lob nöbetlerinde sekonder jeneralize tipe daha çok NonREM uykuda geçer. Görüldüğü gibi nöbetlerin önemli bir

kısmı uykululuk halinde ve NonREM evrede ortaya çıkmaktadır. Özellikle evre değişimleri sırasında (NonREM-REM, Evre II-uyanıklık geçişlerinde) nöbetler gözlenmektedir (124).

Ancak epilepsi ve uyku arasındaki ilişki tam olarak açıklanabilmiş değildir.

NonREM evrede talamokortikal bağlantılar interiktal epileptiform deşarjları oluşmasını tetiklediği, desenkronizasyonun ortaya çıktığı ve GABAerjik inhibitör mekanizmaların yetersizliği sonucunda nöbetler olduğu düşünülmektedir (125). REM uykusu ise talamokortikal senkronizasyon mekanizmalarının inhibisyonu ile karakterizedir. EEG paterninde desenkronizasyon, iskelet kaslarında paralizi ve epileptiform deşarjların inhibisyonu görülür. Bu yüzden nöbetlerin çoğu bu evrede gözlenmez (126).

Uyku deprivasyonunun epileptiform aktiviteyi arttırdığı iyi bilinmektedir ve pratikte EEG çalışmalarında tanıyı desteklemek amacıyla kullanılmaktadır. Ancak uyku deprivasyonunun epileptiform aktiviteyi nasıl arttırdığı hala tam olarak açıklanamamıştır (127).

2.4.3. Stres ve epilepsi

Stres kişinin baş etme yeteneğini aşan ya da zorlayan bir durum algılandığında ortaya çıkan otomatik tepkidir. Korku, kaygı, endişe gibi ruh halleri stresin günlük yaşama yansımalarıdır (128).

Nöbetleri tetikleyen faktörlerin bir önemli yanı ise nöbet geçirme korkusudur. Nöbetler arası süre uzun olsa bile epilepsi hastaları sürekli olarak yeni bir nöbet geçirme korkusu yaşarlar. Hasta nöbetlerini tetikleyen faktörleri bilirse bunlardan uzak durarak nöbetlerini bir nebze azaltabilir. Tekrarlayan nöbetler hastaların aile yaşantısını, eğitimini, iş hayatını, araba kullanmasını, aile ve sosyal ilişkiler kurmalarını ve geliştirmelerini engelleyebilir. Epilepsi hastalarının; sağlıklarını ve özgürlüklerini geriye dönüşümsüz kaybettiklerine inanmaları, ölüm korkusu yaşamaları ve hastalığın kronik olması da akut ya da kronik strese neden olabilmektedir. Yani hastalığın bir getirisi olabilir (128).

Nöbetlerle ilişkili en yaygın tetikleyici faktör strestir. Nöbet-stres arasındaki ilişki genel olarak klinik tecrübelerle kabul edilmiş olmasına rağmen bu konuda yapılmış iki çalışma mevcut olup, bu çalışmaların ilkinde stresli günlerde hastaların nöbet sıklığının arttığı diğerinde ise stresli yaşamın nöbet sıklığı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiş (129), 3 ay süreyle takip edilen bir hasta grubunda stresin mental yorgunluk ve fiziksel yorgunluk sağlayarak nöbet sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (130).

Ayrıca epilepsinin bilinmeyen doğası, AEİ'ların yan etkileri, hastalarının beyin fonksiyonlarının bozulmasıyla ilişkili gelecekteki yaşamlarının etkilenmesi (evlilik, kariyer vb.) gibi konular psikolojik stres ve yüke neden olmaktadır(128).

2.4.4. Alkol ve Epilepsi

Alkol ve epilepsi hakkındaki yazılara Hipokrat'tan (İÖ 3.yy) beri süregelen tıbbi metinlerde rastlanmaktadır; ancak zaman içerisinde aralarındaki ilişki hakkında görüşler değişmektedir. Son zamanlarda epileptik kişilerde daha çok alkol kötüye kullanımı öne sürülürken, alkolik kişilerde ise epilepsi prevelansının normal topluma göre fazla olduğu düşünülmektedir (131).

Alkol epilepsisi terimi Victor ve Brausch'un 1967 senesinde yayınladıkları makalelerinde geniş kapsamlı bir çalışmadan sonucu kronik alkol kullanımını takiben ortaya çıkan epileptik nöbetleri tanımlamak amacıyla tün dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (132,133).

Yamane ve Katoh (1981) alkol ve alkolizme bağlı nöbetleri;

- 1- Kesilme nöbetleri
- 2- Tetani benzeri kas krampları
- 3- Karaciğer Sirozunun terminal döneminde görülen faktörler
- 4- Alkol intoksikasyonu sırasında ortaya çıkan kafa travmasına bağlı nöbetler
- 5- Predispozan faktörlerle beraber alkol ile tetiklenen nöbetler
- 6- Predispozan faktörler olmadan alkol ile tetiklenen nöbetler olarak sınıflamışlardır (134,135).

Görüldüğü gibi alkol direk kendisi epilepsiyi tetikleyen bir faktör olabileceği gibi, kronik alkolizme sekonder gelişen ve genellikle ileri yaşta (>50 yaş) görülen sirozun terminal döneminde de nöbetler görülebilmektedir.

Alkol bağımlılarında epilepsi görülme sıklığı %0,6 ile %15 aralığında değişik oranlarda bildirilmiştir. Düşük dozlarda uygulanan alkolün 12-48 saat sonra nöbet eşiğini düşürdüğü klinik deneylerde gösterilmiştir (136).

Yapılan bir çalışmada kronik alkol kullanan hastaların %28,8' inde spontan JTK nöbetler saptanmış olup bazı olgularda kompleks nöbetler görülmüş ve bunların direk alkolle ortaya çıktığı düşünülmüştür.

Epilepsili hastalarda nöbetleri provake eden faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada hastaların %25'inde alkolün nöbetleri ortaya çıkarmada etkisi olduğu gösterilmiş ve bu hastalarda alkol ile mücadele ile nöbet sıklığında azalma sağlanacağı düşünülmüştür (137).

2.4.5. Yorgunluk Ve Fiziksel Aktivite Epilepsi İlişkisi

Yorgunluğun nöbetleri tetikleyebilen bir faktör olduğu da bildirilmiştir (138). Fiziksel aktivite nöbet ilişkisi ilgili çok değişik sonuçlara ulaşılmış birçok çalışma vardır. Fiziksel aktivitenin nöbetleri tetikleyebildiğini düşünen birçok görüş olduğu gibi tersini savunanlar da mevcuttur. Bir çalışmada 4 haftalık yoğun fiziksel egzersiz yapan epileptiklerde nöbet sıklığının değişmediği tespit edilmiş olup başka bir çalışmada ise epilepsi kadınlarda fiziksel aktivitenin nöbet sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Fiziksel aktivitenin nöbetleri inhibe etmedeki mekanizması ile ilgili en yaygın teori asidozun nöbet eşiğini arttırarak koruyucu bir mekanizma oluşturduğu yönündedir (139,140).

Bazı araştırmalar ise fiziksel aktivitenin nöbetleri arttırma yönündeki etkisini tespit etmişlerdir. Bu makalelerde fiziksel aktivite sonrası EEG anormalliği tespit edilen hastalar olduğu gibi, nöbet geçiren hastalar da yayınlanmıştır. Egzersizin nöbetleri arttırmadaki mekanizması ise şu şekilde açıklanmaktadır. Hiperventilasyonun absans nöbetleri ve daha az yaygın olarak parsiyel nöbetleri tetiklediği belirtilmiştir. Hiperventilasyon, serebral vazokonstriksiyon, serebral kan akışında azalma ve hipoksiye neden olan kandaki CO₂ basıncında azalmaya neden olmaktadır. Bu hipoksi,epilepsili hastalarda zaten mevcut olan aşırı uyarılabilir nöronları etkilemektedir (141,142).

Nöbetleri en fazla arttıran faktörlerden aşırı mental yorgunluk, zorlama ve fiziksel yorgunluk gibi faktörlerin hepsi yoğun fiziksel aktivite ile oluşabilir (143).

Epilepsili hastalar için genelleme yapmak doğru değildir. Çünkü her hastanın nöbet tipi, nöbet sıklığı, nöbetlerini tetikleyen faktörler ve aldığı tedaviler farklıdır. Bir hastaya önerilerde bulunmadan önce özellikle iyi bir öykü alınması önerilir.

2.4.6 Diğer faktörler

Ayrıca olgu bazında refleks epilepsi sınıflamasında yer almayan çok sayıda nöbet tetikleyen ve nöbet eşiğini düşüren faktör bildirilmiştir.

Seksüel ilişki ile tetiklenen epilepsi refleks epilepsi sınıflamasında yer almamasına rağmen bu konuda birçok olgu sunumu bulunmaktadır. Hoeinig ve Hamilton ilk olguyu 1960 yılında yayınlamışlardır. Birkaç çeşitte görülebilir. Seksüel birleşme sırasında görülen hiperventilasyonun tetiklediği nöbetler, orgazm veya seksüel uyarı ile tetiklenen refleks epilepsi, epileptik auranın bir parçası olarak ortaya çıkan takdil genital his, seksüel halüsinasyon veya anormal seksüel davranış şeklinde görülebilir. Orgazm sırasındaki hiperventilasyonun nöbete olan etkisini dışlamak zordur. Bildirilen olguların çoğunun kadın olmasına rağmen erkek olgular da bildirilmiştir (144,145).

Yine refleks epilepsi sınıflamalarında yer almayan ve olgu bazında bildirilen “dış fırçalama ile tetiklenen epileptik nöbet” vakaları da mevcuttur (146).

Bayanlara özel bir diğer epilepsi çeşidi de katamenial epilepsidir. Katamenial epilepsi menstrüel siklus sırasında veya hemen başlangıcındaki epileptik nöbetlerin ortaya çıkması veya nöbetlerin bu dönemde sıklaşması olarak tanımlanmaktadır. Menstruel siklusta luteal fazda progesteron sentezi artar. Gebelik olmazsa progesteron giderek azalır ve östrojen sentezi artar. Yapılan hayvan çalışmalarında progesteron nöbet eşiğini düşürürken, östrojen nöbet eşiğini arttırmaktadır. Perimenstrüel nöbetleri olan hastalarda progesteron seviyelerinin düşük olduğu görülmüştür. Ancak yine de fizyopatoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nöbetler jeneralize olabileceği gibi kompleks parsiyel nöbetler şeklinde de olabilir. Katamenial epilepsi üretken epileptik

kadınların %10-78 'ni oluşturmakta olup genellikle antiepileptiklere direnç gösterir (147,148).

Birçok ilacın nöbet eşiğini düşürdüğü ve nöbetleri provoke ettiği iyi bilinir . Anestezikler, antiaritmikler, psikotropikler, antidepresanlar, antipsikotikler, antiepileptikler, antibiyotikler, antitüberkuloz ilaçlar ve SSS stimülanları nöbet eşiğini düşürerek epileptik nöbete neden olabilirler (149,150).

3. GEREÇ YÖNTEM

Bu çalışmaya Şubat 2013- Haziran 2013 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Servisi, GATA Ankara Nöroloji Anabilim Dalı polikliniği, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi polikliniği ve Haydarpaşa Numune Eğitim Hastanesi Nöroloji Servisi Epilepsi polikliniğine başvuran 50 yaş üstü 387 epilepsi hastasında yürütülen bu tez çalışması, “50 yaş üstü epileptik hastalarda nöbetleri tetikleyen faktörler” bakımından değerlendirilmiştir. Araştırılmak istenen bu konu dahilinde bahsedilen polikliniklere başvuran epilepsi hastalarından rastgele örnekleme ile seçilen 387 gönüllü hastadan tarama anketini doldurmaları ve anket oluşturulmasında tetikleyici faktörlerin belirlenmesi için öntest çalışması yapılarak rastgele 30 hastaya açık uçlu olarak epilepsi nöbetini tetikleyen faktörleri belirtmeleri istenmiştir. Bu hastalardan alınan bilgiler doğrultusunda tetikleyici faktörler belirlenmiş ve ankete eklenmiştir; ayrıca bir alan açık uçlu bırakılarak tüm faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ön test çalışmasında özetlenen faktörlerin dışında belirtilen bir durum olmamıştır.

Çalışmamız GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 28 Şubat 2013 günü yapılan 13. oturumda 2013-14 proje numarası ile “etik kurul onayı” almıştır.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- 50 yaş üzeri olmak,
- Bir nöroloji uzmanı tarafından epilepsi tanısı konmuş ve en az 6 aydır epilepsi tanısı ile takip ediliyor olmak

Çalışma dışı bırakılma nedenleri

- Metabolik nedenler ve postenfeksiyöz gibi nedenlerle 6 aydan kısa süreli nöbetler

Bu tez çalışmasının istatistiksel değerlendirmeleri SPSS 18.00 programında yapılmıştır. Değerlendirilen nitel değişkenler frekans ve % değerleri ile özetlenmiş olup

sayısal değişkenler Ortalama $\pm$ Standart Sapma değerleri ile özetlenmiştir. Bu tez kapsamında temel araştırılan konular, tetikleyici faktörler ile yaş grupları, nöbet geçirme yaş grupları, cinsiyet, hastalık, nöbet tipi değişkenleri arasındaki ilişkinin incelenmesidir. Bu ilişkinin analizinde nitel değişkenler arasındaki farklılığın test istatistiği olan Ki-Kare test istatistiği kullanılmıştır. Tedavi grupları ile değerlendirilen değişkenler arası ilişkinin analizinde nitel dataların ilişki analizinde Spearman rho katsayısı kullanılmıştır. Tedavi tipleri ve hastalık tipi değişkenleri ikiden çok düzeyi olduğu için Ki-Kare test istatistiğinin özelleşmiş hali olan Lineer by lineer association test istatistiği ile analiz edilmiştir.

Yaş grupları ve nöbet başlama yaş grupları bakımından araştırılan tetikleyici faktörlerin ayrıca birlikte değerlendirilmesi adına, logistik regresyon ile analiz edilmiştir. Logistik regresyon ile anlamlı ilişkide bulunan değişkenlerin birlikte yaş gruplarını nasıl etkilediği incelenmiştir. Logistik regresyonda katsayılar da elde edilen odds ratio değerleri de incelenmiştir.

3.1 ÇALIŞMAMIZDA KULLANILAN ANKET ÖRNEĞİ

Cinsiyet:

Nöbet Cinsi:

Yaş:

Kullandığı ilaçlar:

Kaç yıldır epilepsi hastası olduğu:

Epilepsi Etiyolojisi:

- Dolduracağınız form yaşadığınız nöbetleri tetikleyen etkenleri saptamak için hazırlanmıştır.
- Bu sebeple nöbetlerinizi ısrarla (hemen her zaman) tetiklediğini düşündüğünüz etkenleri işaretleyiniz.

Uykusuzluk ☐

Uyku ☐

Uyanma ☐

Stress, kaygı, endişe, korku ☐

Açlık ☐

Hava değişikliği ☐

Sıcaklık ve nem ☐

Yüksek ses, gürültü ☐

Televizyon ☐

Güneş ışığı, titreşen ışık ☐

Adet (menstrüasyon) dönemleri ☐

Kullandığınız epilepsi ilaç dozunu atlama ☐

Fiziksel aktivite ☐

Belirli bir yiyecek Belirtiniz

Belirli bir içecek Belirtiniz (alkol, sodalı içecek vb)

Diğer tetikleyiciler Belirtiniz (ateş, banyo vb).....

4. BULGULAR

Değerlendirilen nitel ve nicel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri aşağıda yer alan tablolarda özetlenmiştir.

Tablo 12 Cinsiyet, Yaş grubu, Nöbet başlama yaş grubu ve nöbet tipi değişkenleri özet istatistikleri

		n(sayı)	%
Cinsiyet	Erkek	201	52%
	Kadın	186	48%
YAŞ Grubu	65 Yaş Üstü	160	41%
	50-65 Yaş Arası	227	59%
Nöbet Geçirme Yaş Grubu	50 Yaş Sonrası Başlayan	209	54%
	50 Yaş Öncesi Başlayan	178	46%
Nöbet Tipi	Jeneralize	184	48%
	Parsiyel	203	52%

Çalışmaya dahil olan 387 hastanın %52'si erkek, %59'u 50-65 yaş arasında, %54'ü 50 yaş sonrası nöbeti başlayan hastalar ve %52'si parsiyel nöbet tipindedir.

Tablo 13 Tedavi tipi değişkenleri özet istatistikleri

Tedavi Tipi	n(sayı)	%
Karbamazepin	119	31%
Levetiresetam	83	21%
Valproik Asit	75	19%
Fenitoin	35	9%
Karbamazepin+Levetiresetam	22	6%
Okskarbazepin	14	4%
Karbamazepin+Topiramat	10	3%
Lamotrigin	9	2%
Topiramat	2	1%
İlac Kullanmıyor	17	5%

Çalışmaya dahil olan bireylerin %31'i karbamazepin tedavisi, %21'i levetiresetam, %19 ise valproik asit tedavisi almaktadırlar.

Tablo 14 Etiyoloji değişkenleri özet istatistikleri

Hastalık	n(sayı)	%
İdiyopatik	151	39%
SVO	92	24%
Demans	57	15%
Post travmatik	38	10%
Beyin Tümörü	49	13%

Hastaların %39'unda idiyopatik nedenler bulunmuş, %24'ünde SVO, %15'inde Demans hastalığı görölmüşür.

Tez çalışmasının ana araştırma konusu olan tetikleyici faktörlerin araştırılmasıdır.

Bu noktada değerlendirilen hastaların % 68'i (n:122) en az bir nöbet tetikleyici faktör belirtmiştir.

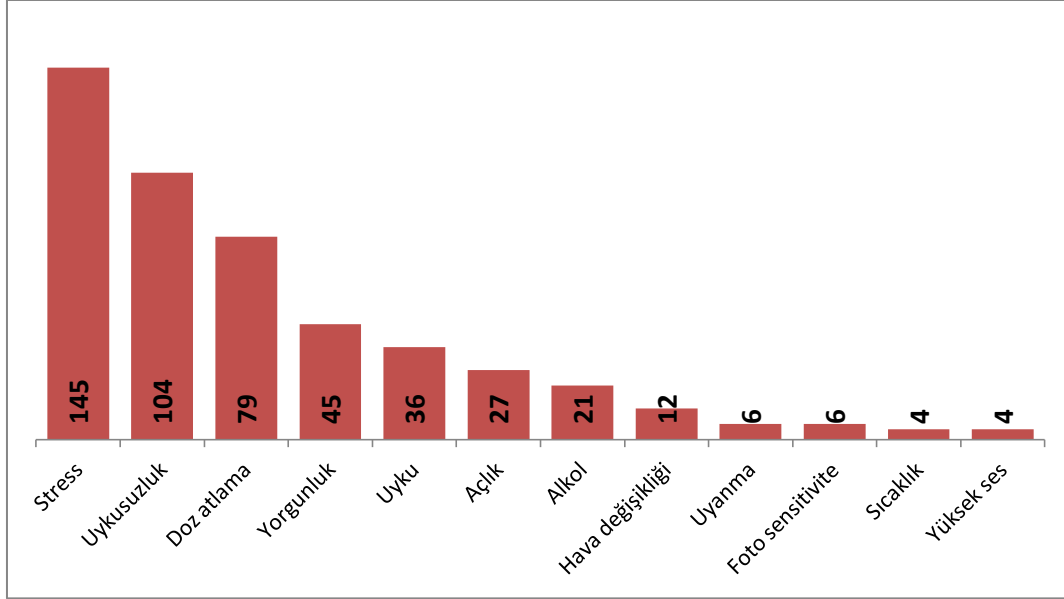
Tablo 15 Nöbet tetikleyiciler özet istatistikleri

Tetikleyici Faktörler		n(sayı)	%
Açlık	Evet	27	7%
	Hayır	360	93%
Uykusuzluk	Evet	104	27%
	Hayır	283	73%
Uyku	Evet	36	9%
	Hayır	351	91%
Uyanma	Evet	6	2%
	Hayır	381	98%
Stres	Evet	145	37%
	Hayır	242	63%
Hava değişikliği	Evet	12	3%
	Hayır	375	97%
Sıcaklık	Evet	4	1%
	Hayır	383	99%
Yüksek ses	Evet	4	1%
	Hayır	383	99%
Foto sensitivite	Evet	6	2%
	Hayır	381	98%
Doz atlama	Evet	79	20%
	Hayır	308	80%
Yorgunluk	Evet	45	12%
	Hayır	342	88%
Alkol	Evet	21	5%
	Hayır	366	95%

Tablo 15'te ve Grafik 1'de tetikleyici olduğu düşünülen tüm faktörlerin hastalar bakımından var olma durumlarına ait sıklıklar incelenmiştir. Hastaların %37'si stres ile tetiklenen epilepsi nöbeti geçirmişlerdir. %27'sinde uykusuzluk tetikleyici faktör olarak ortaya çıkarken, %20'si doz atlama faktörünü tetikleyici olarak belirtmiştir.

Tetikleyici faktörlerin görülme sıklıklarının birlikte değerlendirilmesi için aşağıdaki grafik düzenlenmiştir.

Grafik 1 Nöbet tetikleyiciler değişkenleri sıklık grafiği



Grafikte de özetlendiği gibi öncelikli ortaya çıkan faktörler yoğunlukla; stres, uykusuzluk, doz atlama, yorgunluk ve uyku durumudur.

Tezin bu kısmında tetikleyici faktörler yaş grupları, nöbet geçirmeye başlama yaşı, cinsiyet, etiyoloji ve nöbet tipi bakımından değerlendirilecektir. Özet istatistiklerde frekans ve yüzde değerleri ile özetlenmiş olup, karşılaştırma analizlerinde nitel dataların karşılaştırılmasında kullanılan Ki-Kare test istatistiği kullanılmıştır. Tedavi grupları ile değerlendirilen değişkenler arası ilişkinin analizinde ve nitel dataların ilişki analizinde Spearman rho katsayısı kullanılmıştır.

Tablo 16 Yaş grupları ile tetikleyici faktörlerin analiz sonuçları

		YAŞ GRUPLARI									
		65 Yaş Üstü					50-65 Yaş arası				
		N(sayı)	%	N(sayı)	%	Toplam	Pearson Chi-Square	p	Spearman rho	P	
Açlık	Evet	11	7%	16	7%	27	0,004	0,947	-0,003	0,948	
	Hayır	149	93%	211	93%	360					
Uykusuzluk	Evet	41	26%	63	28%	104	0,216	0,642	-0,024	0,643	
	Hayır	119	74%	164	72%	283					
Uyku	Evet	3	2%	33	15%	36	17,835	0,000	-0,215	0,000	
	Hayır	157	98%	194	85%	351					
Uyanma	Evet	0	0%	6	3%	6	4,296	0,038	-0,105	0,038	
	Hayır	160	100%	221	97%	381					
Stres	Evet	47	29%	98	43%	145	7,625	0,006	-0,140	0,006	
	Hayır	113	71%	129	57%	242					
Hava Değişikliği	Evet	0	0%	12	5%	12	8,729	0,003	-0,150	0,003	
	Hayır	160	100%	215	95%	375					
Sıcaklık	Evet	0	0%	4	2%	4	2,849	0,091	-0,086	0,092	
	Hayır	160	100%	223	98%	383					
Yüksek Ses	Evet	0	0%	4	2%	4	2,849	0,091	-0,086	0,092	
	Hayır	160	100%	223	98%	383					
Fotosensitivite	Evet	0	0%	6	3%	6	4,296	0,038	-0,105	0,038	
	Hayır	160	100%	221	97%	381					
Doz atlama	Evet	23	14%	56	25%	79	6,122	0,013	-0,126	0,013	
	Hayır	137	86%	171	75%	308					
Yorgunluk	Evet	12	8%	33	15%	45	4,523	0,033	-0,108	0,033	
	Hayır	148	93%	194	85%	342					
Alkol	Evet	5	3%	16	7%	21	2,815	0,093	-0,085	0,094	
	Hayır	155	97%	211	93%	366					

Tablo 16'da Grafik 2'de yaş grupları arasında tetikleyici faktörler bakımından farklılıklar incelenmiştir. 65 yaş üstü ve 50-65 yaş arasında olan hastaların; açlık, uykusuzluk, sıcaklık, yüksek ses ve alkol faktörleri arasında fark olmadığı gözlemlenmiştir. Her iki yaş grubu bakımından; açlık, uykusuzluk, sıcaklık, yüksek ses ve alkol faktörleri benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte aralarında anlamlı ilişki gözlenmemektedir.

İki yaş grubu arasında uykuda atakların tetiklenmesi durumu farklılık göstermektedir (p:0.000). 50-65 yaş arasındaki hastalarda uyku sırasında atak geçirme sıklıkları anlamlı ölçüde daha yüksek çıkmıştır. İki grup arasında ortaya çıkan negatif anlamlı ilişki 50-65 yaş arası grupta uykuda epilepsi ataklarının var olmasının daha yüksek olasılık olduğuna işaret etmektedir(-0.215).

İki yaş grubu arasında uyanma durumunda atakların tetiklenmesi durumu farklılık göstermektedir (p:0.038). 50-65 yaş arasındaki hastalarda uyanma sırasında atak geçirme sıklıkları anlamlı ölçüde daha yüksek çıkmıştır. İki grup arasında ortaya çıkan negatif anlamlı ilişki 50-65 yaş arası grupta uyanma durumunun atakları daha yüksek oranda tetiklediğine işaret etmektedir (-0.105).

İki yaş grubu arasında stres durumunda atakların tetiklenmesi durumu farklılık göstermektedir (p:0.006). 50-65 yaş arasındaki hastalarda stres durumunda atak geçirme sıklıkları anlamlı ölçüde daha yüksek çıkmıştır. İki grup arasında ortaya çıkan negatif anlamlı ilişki 50-65 yaş arası grupta stres faktörünün atakları daha yüksek oranda tetiklediğine işaret etmektedir (-0.140).

İki yaş grubu arasında hava değişikliği durumunda atakların tetiklenmesi durumu farklılık göstermektedir (p:0.003). 50-65 yaş arasındaki hastalarda hava değişikliği durumunda atak geçirme sıklıkları anlamlı ölçüde daha yüksek çıkmıştır. İki grup arasında ortaya çıkan negatif anlamlı ilişki 50-65 yaş arası grupta hava değişikliği durumunun atakları daha yüksek oranda tetiklediğine işaret etmektedir (-0.150).

İki yaş grubu arasında fotosensitivite ile atakların tetiklenmesi durumu farklılık göstermektedir (p:0.038). 50-65 yaş arasındaki hastalarda fotosensitivite sırasında atak geçirme sıklıkları anlamlı ölçüde daha yüksek çıkmıştır. İki grup arasında ortaya çıkan negatif anlamlı ilişki 50-65 yaş arası grupta fotosensitivitenin atakları daha yüksek oranda tetiklediğine işaret etmektedir (-0.105).

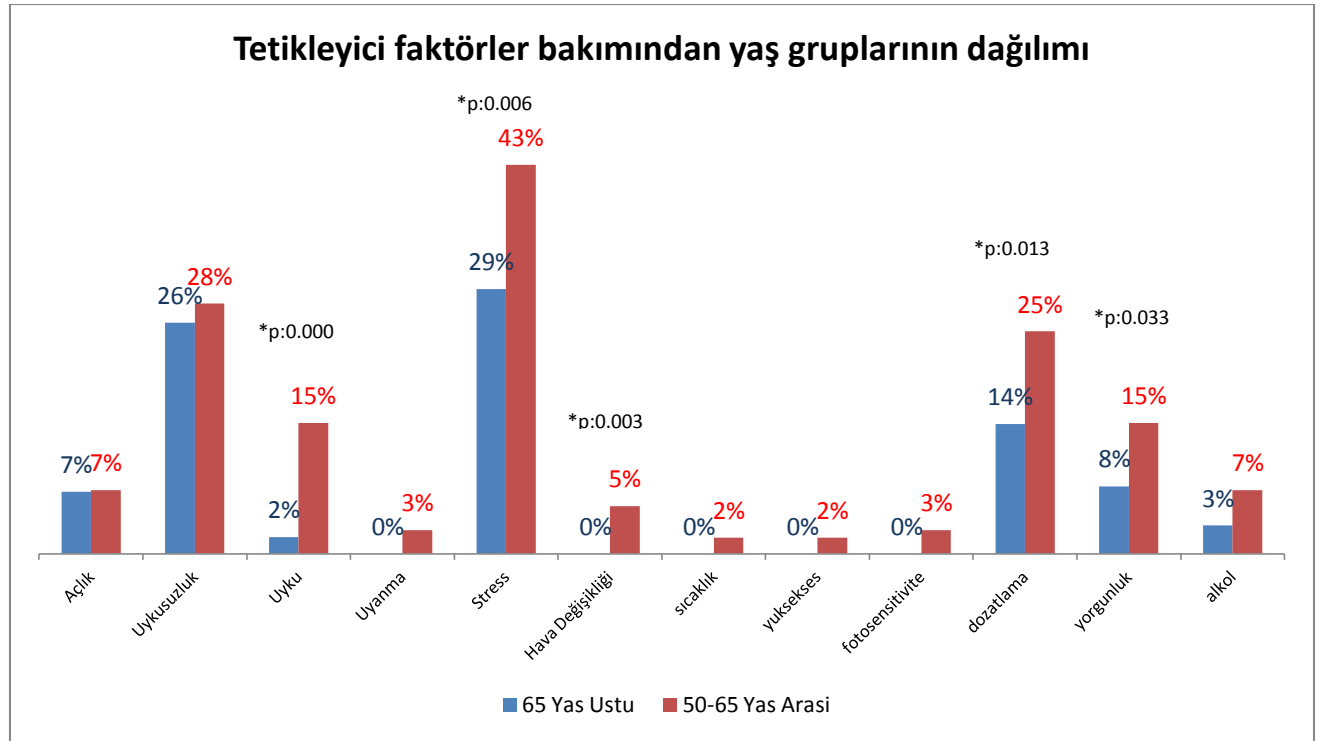
İki yaş grubu arasında doz atlamanın atakları tetiklenmesi durumu farklılık göstermektedir (p:0.013). 50-65 yaş arasındaki hastalarda doz atlama durumunun atak geçirme sıklıkları anlamlı ölçüde daha yüksek çıkmıştır. İki grup arasında ortaya çıkan negatif anlamlı ilişki; 50-65 yaş arası grupta doz atlamanın atakları daha yüksek oranda tetiklediğine işaret etmektedir (-0.126).

İki yaş grubu arasında yorgunluk faktörü atakların tetiklenmesinde farklılık göstermektedir (p:0.033). 50-65 yaş arasındaki hastalarda yorgunluk sırasında atak geçirme sıklıkları anlamlı ölçüde daha yüksek çıkmıştır. İki grup arasında ortaya çıkan negatif anlamlı ilişki; 50-65 yaş arası grupta yorgunluğun atakları tetikleme olasılığının daha yüksek olduğuna işaret etmektedir (-0.108).

Genel olarak 50-65 yaş arası hastalarda nöbet tetikleyicilerin anlamlı olarak nöbetleri tetikleme olasılıklarının yüksek olduğu ortaya konmuştur.

Tabloda özetlenen değerin görsel olarak yan yana karşılaştırılması adına gruplara ait grafik gösterimlerine de yer verilmiştir.

Grafik 2 Yaş bakımından tetikleyici değişken dağılımları



Tablo 17 Hastalık başlangıç yaşı ile tetikleyici faktörlerin analiz sonuçları

		Hastalık Başlangıç Yaş Grupları															
		50 Yaş Sonrası Başlayan				50 Yaş Öncesi Başlayan				Pearson Chi-Square		p		Spearman rho		P	
		n(sayı)	%	n(sayı)	%	Toplam											
Açlık	Evet	19	9%	8	4%	27	3,129	0,077	0,090	0,077							
	Hayır	190	91%	170	96%	360											
Uykusuzluk	Evet	64	31%	40	22%	104	3,249	0,071	0,092	0,072							
	Hayır	145	69%	138	78%	283											
Uyku	Evet	15	7%	21	12%	36	2,433	0,119	-0,079	0,119							
	Hayır	194	93%	157	88%	351											
Uyanma	Evet	4	2%	2	1%	6	0,393	0,531	0,032	0,532							
	Hayır	205	98%	176	99%	381											
Stres	Evet	68	33%	77	43%	145	4,717	0,030	-0,110	0,030							
	Hayır	141	67%	101	57%	242											
Hava Değişikliği	Evet	6	3%	6	3%	12	0,080	0,777	-0,014	0,778							
	Hayır	203	97%	172	97%	375											
Sıcaklık	Evet	0	0%	4	2%	4	4,746	0,029	-0,111	0,029							
	Hayır	209	100%	174	98%	383											
Yüksek ses	Evet	2	1%	2	1%	4	0,026	0,872	-0,008	0,872							
	Hayır	207	99%	176	99%	383											
Fotosensitivite	Evet	2	1%	4	2%	6	1,048	0,306	-0,052	0,307							
	Hayır	207	99%	174	98%	381											
Doz atlama	Evet	32	15%	47	26%	79	7,282	0,007	-0,137	0,007							
	Hayır	177	85%	131	74%	308											
Yorgunluk	Evet	21	10%	24	13%	45	1,104	0,293	-0,053	0,295							
	Hayır	188	90%	154	87%	342											
Alkol	Evet	2	1%	19	11%	21	17,687	0,000	-0,214	0,000							
	Hayır	207	99%	159	89%	366											

Tablo 17’de ve Grafik 3’te hastalığın başlama yaşına göre gruplar tetikleyici faktörler bakımından incelenmiştir. Atak başlangıcı 50 yaş öncesi ve sonrasında olan hastaların; açlık, uykusuzluk, uyku, uyanma, hava değişikliği, yüksek ses, fotosensitivite ve yorgunluk faktörleri arasında fark olmadığı gözlemlenmiştir.

İki yaş grubu arasında stresin atakları tetiklenmesi farklılık göstermektedir (p:0.030). Atakları 50 yaş öncesi başlayan hastalarda stres durumunda atak geçirme sıklıkları anlamlı ölçüde daha yüksek çıkmıştır. İki grup arasında ortaya çıkan negatif anlamlı ilişki 50 yaş öncesi atak başlayan grupta stresin atakları daha yüksek oranda tetiklediğine işaret etmektedir (-0.110).

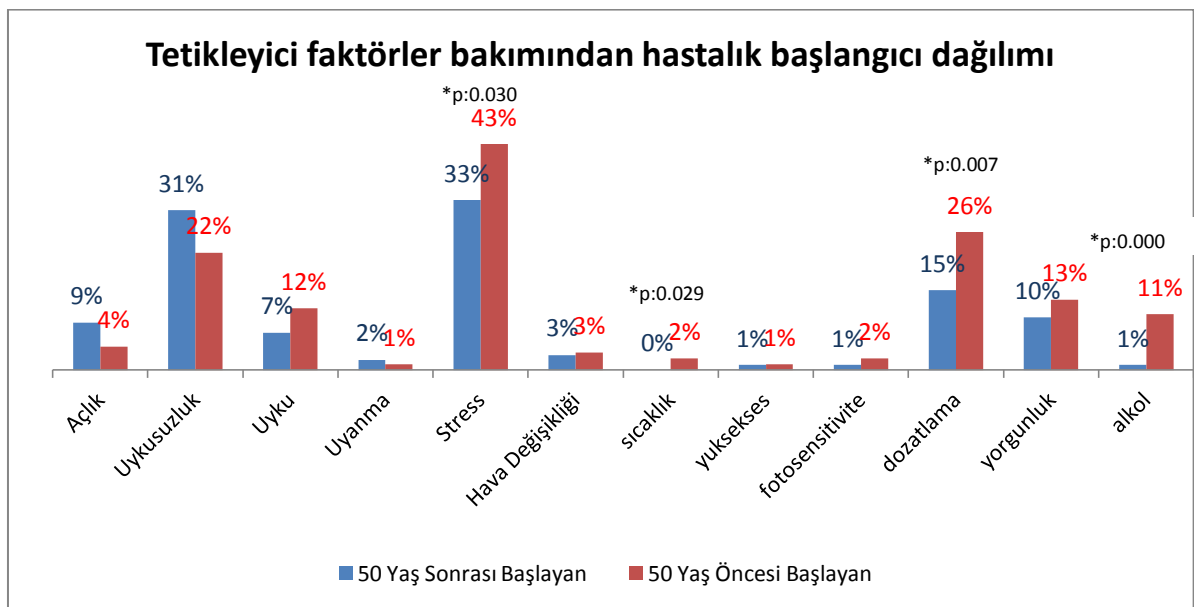
İki yaş grubu arasında sıcaklığın atakları tetiklenmesi farklılık göstermektedir (p:0.029). Atakları 50 yaş öncesi başlayan hastalarda sıcaklık durumunda atak geçirme sıklıkları anlamlı ölçüde daha yüksek çıkmıştır. 50 yaş sonrası atak başlayanlarda bu tetikleyici faktör gözlenmemiştir. İki grup arasında ortaya çıkan negatif anlamlı ilişki 50 yaş öncesi atak başlayan grupta sıcaklık faktörünün atakları daha yüksek oranda tetiklediğine işaret etmektedir (-0.111).

İki yaş grubu arasında doz atlamanın atakları tetiklenmesi farklılık göstermektedir (p:0.007). Atakları 50 yaş öncesi başlayan hastalarda doz atlama durumunda atak geçirme sıklıkları anlamlı ölçüde daha yüksek çıkmıştır. İki grup arasında ortaya çıkan negatif anlamlı ilişki 50 yaş öncesi atak başlayan grupta doz atlamanın atakları daha yüksek oranda tetiklediğine işaret etmektedir (-0.137).

İki yaş grubu arasında alkol alımının atakların tetiklenmesi farklılık göstermektedir (p:0.000). Atakları 50 yaş öncesi başlayan hastalarda alkol alımı durumunda atak geçirme sıklıkları anlamlı ölçüde daha yüksek çıkmıştır. İki grup arasında ortaya çıkan negatif anlamlı ilişki 50 yaş öncesi atak başlayan grupta alkol alımının atakları daha yüksek oranda tetiklediğine işaret etmektedir (-0.214).

Genel olarak atakları 50 yaş öncesi başlayan hastaların nöbet tetikleyicilerden anlamlı olarak nöbetlerinin tetiklenme olasılıklarının yüksek olduğu ortaya konmuştur.

Grafik 3 Hastalık başlama yaşı bakımından tetikleyici değişken dağılımları



Tablo 18 Cinsiyet ile tetikleyicilerin analiz sonuçları

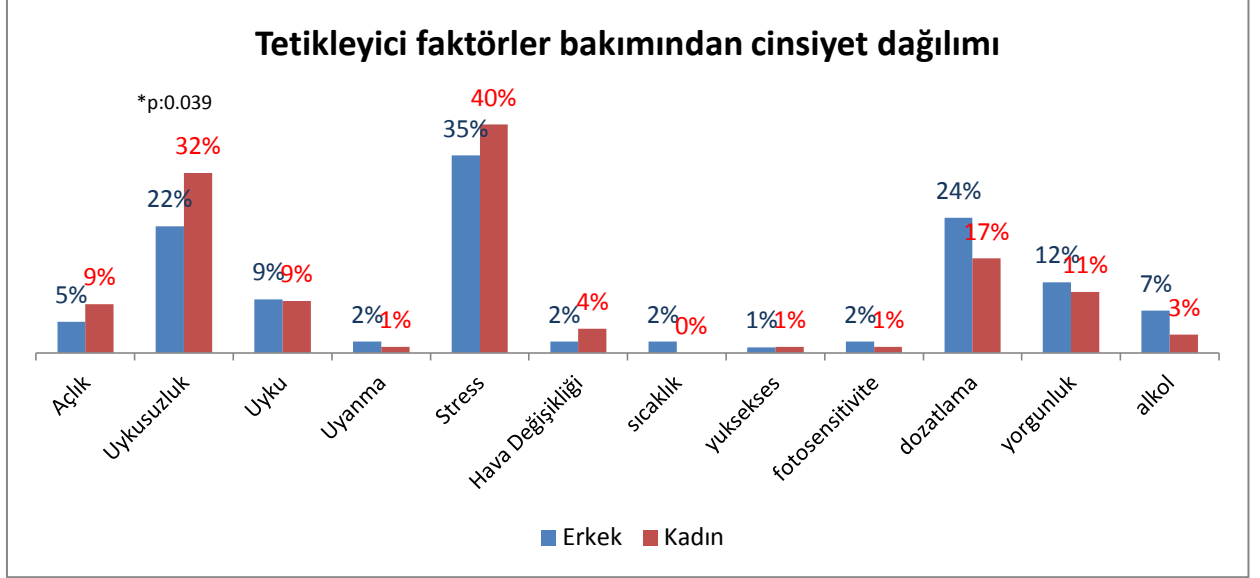
		Cinsiyet									
		Erkek					Kadın				
		Toplam					Pearson		Spearman		
		n(sayı)	%	n(sayı)	%		Chi-Square	p	rho	p	
Açlık	Evet	11	5%	16	9%	27	1,458	0,227	-0,061	0,228	
	Hayır	190	95%	170	91%	360					
Uykusuzluk	Evet	45	22%	59	32%	104	4,281	0,039	-0,105	0,039	
	Hayır	156	78%	127	68%	283					
Uyku	Evet	19	9%	17	9%	36	0,011	0,916	0,005	0,916	
	Hayır	182	91%	169	91%	351					
Uyanma	Evet	4	2%	2	1%	6	0,530	0,467	0,037	0,468	
	Hayır	197	98%	184	99%	381					
Stres	Evet	70	35%	75	40%	145	1,246	0,264	-0,057	0,266	
	Hayır	131	65%	111	60%	242					
Hava Değişikliği	Evet	4	2%	8	4%	12	1,717	0,190	-0,067	0,191	
	Hayır	197	98%	178	96%	375					
Sıcaklık	Evet	4	2%	0	0%	4	3,740	0,053	0,098	0,053	
	Hayır	197	98%	186	100%	383					
Yüksek ses	Evet	2	1%	2	1%	4	0,006	0,938	-0,004	0,938	
	Hayır	199	99%	184	99%	383					
Fotosensitivite	Evet	4	2%	2	1%	6	0,530	0,467	0,037	0,468	
	Hayır	197	98%	184	99%	381					
Doz atlama	Evet	48	24%	31	17%	79	3,094	0,079	0,089	0,079	
	Hayır	153	76%	155	83%	308					
Yorgunluk	Evet	25	12%	20	11%	45	0,267	0,605	0,026	0,606	
	Hayır	176	88%	166	89%	342					
Alkol	Evet	15	7%	6	3%	21	3,379	0,066	0,093	0,066	
	Hayır	186	93%	180	97%	366					

Tablo 18’de ve grafik 4’te cinsiyet ve tetikleyici faktörler bakımından farklılıklar incelenmiştir. Kadın ve erkekler arasında; açlık, uyku, uyanma, stres, hava değişikliği, sıcaklık, yüksek ses, fotosensitivite, doz atlama, yorgunluk ve alkol faktörleri arasında fark olmadığı gözlemlenmiştir.

Cinsiyet grupları arasında uykusuzluk durumunda atakların tetiklenmesi durumu farklılık göstermektedir ($p:0.039$). Kadın hastalarda uykusuzluk durumunda atak geçirme sıklıkları anlamlı ölçüde daha yüksek çıkmıştır. Kadınlarda uykusuzluğun atakları daha yüksek oranda tetiklediğine işaret etmektedir (-0.105).

Cinsiyet grupları bakımından sadece uykusuzluk faktörü anlamlı farklı olarak elde edilmiştir. Diğer tetikleyici faktörler kadın ve erkekler açısından benzerdir.

Grafik 4 Cinsiyet bakımından tetikleyici faktörlerin dağılımı



Tablo 19 Nöbet tipi ile tetikleyici faktörlerin analiz sonuçları

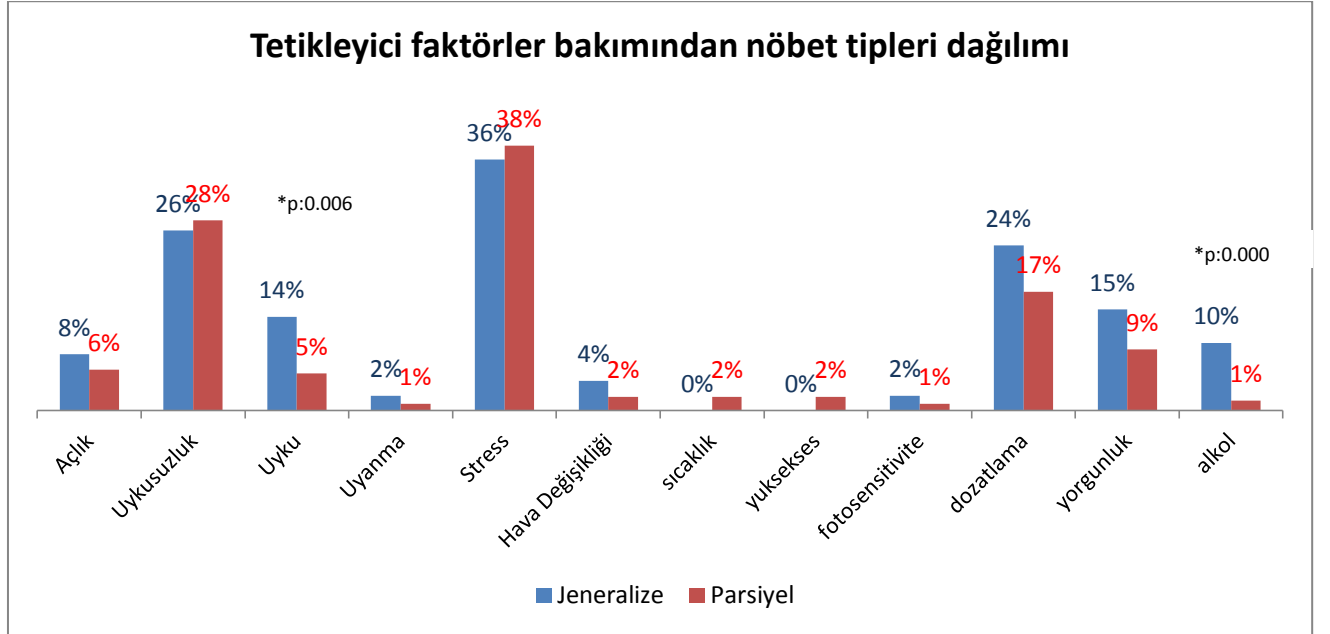
		Nöbet Tipi									
		Jeneralize					Parsiyel				
		n	%	n	%	Toplam	Pearson Chi-Square	p	S.man rho	P	
Açlık	Evet	15	8%	12	6%	27	0,747	0,388	0,044	0,389	
	Hayır	169	92%	191	94%	360					
Uykusuzluk	Evet	48	26%	56	28%	104	0,110	0,740	-0,017	0,740	
	Hayır	136	74%	147	72%	283					
Uyku	Evet	25	14%	11	5%	36	7,633	0,006	0,140	0,006	
	Hayır	159	86%	192	95%	351					
Uyanma	Evet	4	2%	2	1%	6	0,893	0,345	0,048	0,346	
	Hayır	180	98%	201	99%	381					
Stres	Evet	67	36%	78	38%	145	0,167	0,683	-0,021	0,684	
	Hayır	117	64%	125	62%	242					
Hava Değişikliği	Evet	8	4%	4	2%	12	1,816	0,178	0,068	0,179	
	Hayır	176	96%	199	98%	375					
Sıcaklık	Evet	0	0%	4	2%	4	3,663	0,056	-0,097	0,056	
	Hayır	184	100%	199	98%	383					
Yüksek ses	Evet	0	0%	4	2%	4	3,663	0,056	-0,097	0,056	
	Hayır	184	100%	199	98%	383					
Fotosensitivite	Evet	4	2%	2	1%	6	0,893	0,345	0,048	0,346	
	Hayır	180	98%	201	99%	381					
Doz atlama	Evet	44	24%	35	17%	79	2,644	0,104	0,083	0,104	
	Hayır	140	76%	168	83%	308					
Yorgunluk	Evet	27	15%	18	9%	45	3,167	0,075	0,090	0,075	
	Hayır	157	85%	185	91%	342					
Alkol	Evet	18	10%	3	1%	21	12,971	0,000	0,183	0,000	
	Hayır	166	90%	200	99%	366					

Tablo 19’da ve Grafik 5’te nöbet tipleri bakımından tetikleyici faktörler bakımından farklılıklar incelenmiştir. Jeneralize ve parsiyel nöbetler arasında; açlık, uykusuzluk, uyanma, stres, hava değişikliği, sıcaklık, yüksek ses, fotosensitivite, doz atlama, yorgunluk faktörleri arasında fark olmadığı gözlemlenmiştir.

Nöbet tipleri bakımından uykuda atak geçirme durumu farklılık göstermektedir (p:0.006). Jeneralize nöbet geçiren hastaların uykusuzluk ile nöbetlerinin tetiklenme sıklıkları anlamlı ölçüde daha yüksek çıkmıştır. Jeneralize nöbet geçirenlerde uyku durumunda ataklarının var olmasının daha yüksek ve pozitif ilişkili olduğuna işaret etmektedir(0.140).

Nöbet tipleri bakımından alkol alımında atak geçirme durumu farklılık göstermektedir ($p:0.000$). Jeneralize nöbet geçirenlerde alkolün atakları daha yüksek oranda tetiklediğine işaret etmektedir (0.183).

Grafik 5 Nöbet tipi bakımından tetikleyici faktörlerin dağılımı sıklık grafiği



Tablo 20 Tedavi tipleri ile tetikleyicilerin analiz sonuçları

		Tedavi Tipi																						Linear-by-Linear Association		p	
		Valproik Asit		KBZ		Fenitoin		LVT		Topiramet		OXC		İlac Kullanmıyor		KBZ +TPM		Lamotrigin		KBZ + LVT		TOPLAM					
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
Açlık	Evet	2	3%	11	9%	0	0%	7	8%	0	0%	5	36%	0	0%	0	0%	0	0%	2	9%	27	7%	,371	,542		
	Hayır	73	97%	108	91%	35	100%	76	92%	2	100%	9	64%	18	100%	10	100%	9	100%	20	91%	360	93%				
Uykusuzluk	Evet	21	28%	28	24%	10	29%	24	29%	0	0%	5	36%	0	0%	4	40%	6	67%	6	27%	104	27%	,519	,471		
	Hayır	54	72%	91	76%	25	71%	59	71%	2	100%	9	64%	18	100%	6	60%	3	33%	16	73%	283	73%				
Uyku	Evet	14	19%	5	4%	4	11%	4	5%	0	0%	0	0%	4	22%	2	20%	1	11%	2	9%	36	9%	,002	,963		
	Hayır	61	81%	114	96%	31	89%	79	95%	2	100%	14	100%	14	78%	8	80%	8	89%	20	91%	351	91%				
Uyanma	Evet	2	3%	0	0%	0	0%	4	5%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	6	2%	,228	,633		
	Hayır	73	97%	119	100%	35	100%	79	95%	2	100%	14	100%	18	100%	10	100%	9	100%	22	100%	381	98%				
Stres	Evet	31	41%	45	38%	12	34%	27	33%	0	0%	6	43%	6	33%	2	20%	5	56%	11	50%	145	37%	,105	,746		
	Hayır	44	59%	74	62%	23	66%	56	67%	2	100%	8	57%	12	67%	8	80%	4	44%	11	50%	242	63%				
Hava değişikliği	Evet	0	0%	10	8%	2	6%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	12	3%	3,377	,066		
	Hayır	75	100%	109	92%	33	94%	83	100%	2	100%	14	100%	18	100%	10	100%	9	100%	22	100%	375	97%				
Sıcaklık	Evet	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	2	14%	2	11%	0	0%	0	0%	0	0%	4	1%	5,690	,017		
	Hayır	75	100%	119	100%	35	100%	83	100%	2	100%	12	86%	16	89%	10	100%	9	100%	22	100%	383	99%				
Yüksek ses	Evet	0	0%	2	2%	0	0%	0	0%	0	0%	2	14%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	4	1%	,163	,687		
	Hayır	75	100%	117	98%	35	100%	83	100%	2	100%	12	86%	18	100%	10	100%	9	100%	22	100%	383	99%				
Fotosensitivite	Evet	0	0%	0	0%	2	6%	2	2%	0	0%	2	14%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	6	2%	,672	,412		
	Hayır	75	100%	119	100%	33	94%	81	98%	2	100%	12	86%	18	100%	10	100%	9	100%	22	100%	381	98%				
Doz atlama	Evet	24	32%	25	21%	2	6%	12	14%	0	0%	5	36%	2	11%	2	20%	0	0%	7	32%	79	20%	,782	,376		
	Hayır	51	68%	94	79%	33	94%	71	86%	2	100%	9	64%	16	89%	8	80%	9	100%	15	68%	308	80%				
Yorgunluk	Evet	5	7%	18	15%	0	0%	7	8%	0	0%	1	7%	0	0%	2	20%	2	22%	10	45%	45	12%	10,534	,001		
	Hayır	70	93%	101	85%	35	100%	76	92%	2	100%	13	93%	18	100%	8	80%	7	78%	12	55%	342	88%				
Alkol	Evet	10	13%	6	5%	0	0%	2	2%	0	0%	1	7%	0	0%	2	20%	0	0%	0	0%	21	5%	3,555	,059		
	Hayır	65	87%	113	95%	35	100%	81	98%	2	100%	13	93%	18	100%	8	80%	9	100%	22	100%	366	95%				

Tablo 20’de Hastalara verilen tedavi tipleri bakımından tetikleyici faktörler incelenmiştir. Tedavi tiplerinin ikiden çok düzeyi olduğu için Ki-Kare test istatistiğinin özelleşmiş hali olan Lineer by lineer association test istatistiği ile analiz edilmiştir. Test sonuçları ve anlamlılık değerleri tabloda özetlenmiştir. Tabloda görüldüğü üzere tedavi tipleri ile açlık, uykusuzluk, uyku, uyanma, stres, hava değişikliği, fotosensitivite, doz atlama, alkol faktörleri bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tedavi tiplerinin sıcaklık faktörüne verdikleri atak tepkilerinin farklılık gösterdiği gözlenmiştir (0.017). Oskarbazepin (%14) ve ilaç kullanmayan (%11) hastalarda sıcaklık durumunda atak gözlemlenirken diğer tüm tedavi gruplarında sıcaklık durumunda atak gözlemlenmemiştir.

Tedavi tipleri yorgunluk faktörü bakımından farklılık gözlenmiştir (p:0.001). Karbamazepin ile birlikte Levetiresetam (%45), Karbamazepin (%15) ve Levetiresetam (%8) kullanan hastalarında yorgunluk ile atakların ortaya çıkma durumu gözlenmektedir. Fenitoin, topiramat ve ilaç kullanmayanlarda yorgunluk sırasında atakların hiç gözlenmediği tespit edilmiştir

Tablo 20 Etiyolojik nedenler ile tetikleyici faktörler bakımında değerlendirilmesi

		Hastalık Türleri												Total	Ki-Kare	P
		İdiyopatik		SVO		Demans		Posttravmatik		Beyin Tümörü						
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%					
Açlık	Evet	8	5%	7	5%	3	2%	4	3%	5	3%	27	1,642	0,200		
	Hayır	143	95%	85	56%	54	36%	34	23%	44	29%	360				
Uykusuzluk	Evet	40	26%	24	16%	14	9%	15	10%	11	7%	104	0,036	0,849		
	Hayır	111	74%	68	45%	43	28%	23	15%	38	25%	283				
Uyku	Evet	19	13%	6	4%	0	0%	4	3%	7	5%	36	0,062	0,803		
	Hayır	132	87%	86	57%	57	38%	34	23%	42	28%	351				
Uyanma	Evet	2	1%	2	1%	0	0%	2	1%	0	0%	6	0,000	1,000		
	Hayır	149	99%	90	60%	57	38%	36	24%	49	32%	381				
Stress	Evet	67	44%	37	25%	11	7%	16	11%	14	9%	145	5,168	0,023		
	Hayır	84	56%	55	36%	46	30%	22	15%	35	23%	242				
Hava degisikligi	Evet	4	3%	4	3%	0	0%	0	0%	4	3%	12	0,701	0,403		
	Hayır	147	97%	88	58%	57	38%	38	25%	45	30%	375				
Sıcaklık	Evet	2	1%	0	0%	0	0%	0	0%	2	1%	4	0,915	0,339		
	Hayır	149	99%	92	61%	57	38%	38	25%	47	31%	383				
Yüksek ses	Evet	2	1%	0	0%	0	0%	0	0%	2	1%	4	0,915	0,339		
	Hayır	149	99%	92	61%	57	38%	38	25%	47	31%	383				
Fotosensitivite	Evet	2	1%	2	1%	0	0%	2	1%	0	0%	6	0,000	1,000		
	Hayır	149	99%	90	60%	57	38%	36	24%	49	32%	381				
Doz atlama	Evet	30	20%	21	14%	13	9%	9	6%	6	4%	79	0,436	0,509		
	Hayır	121	80%	71	47%	44	29%	29	19%	43	28%	308				
Yorgunluk	Evet	29	19%	8	5%	3	2%	3	2%	2	1%	45	10,769	0,001		
	Hayır	122	81%	84	56%	54	36%	35	23%	47	31%	342				
Alkol	Evet	19	13%	2	1%	0	0%	0	0%	0	0%	21	17,333	0,000		
	Hayır	132	87%	90	60%	57	38%	38	25%	49	32%	366				

Etiyolojik nedenler bakımından tetikleyici faktörler incelenmiştir. Hastalık tiplerinin ikiden çok düzeyi olduğu için Ki-Kare test istatistiğinin özelleşmiş hali olan Lineer by lineer association test istatistiği ile analiz edilmiştir. Test sonuçları ve anlamlılık değerleri tabloda özetlenmiştir. Tabloda görüldüğü üzere tedavi tipleri ile açlık, uykusuzluk, uyku, uyanma, stres, hava değişikliği, sıcaklık, fotosensitivite, doz atlama faktörleri bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Etyolojik nedenler yorgunluk faktörü bakımından farklılık gözlenmiştir (p:0.001). İdiyopatik (%19) hastalık tiplerinde ve SVO (%5) gözlenen hastalarında yorgunluğun atakları tetiklediği gözlemlenmiştir. Demans, posttravmatik ve beyin tümörü hastalarında nispeten daha düşük oranda (%2, %2, %1) gözlemlenmiştir.

Etyolojik nedenler alkol faktörü bakımından farklılık gözlenmiştir (p:0.000). İdiyopatik (%13) hastalık tiplerinde ve SVO (%1) hastalığı gözlenen hastalarda alkol alımı ile atakların tetiklendiği gözlemlenmiştir. Demans, posttravmatik ve beyin tümörü hastalarında hiç gözlemlenmemiştir.

Araştırılan bu faktörlerin ayrıca birlikte değerlendirilmesi adına, logistik regresyon ile analiz edilmiştir. Logistik regresyon ile anlamlı ilişkide bulunan değişkenlerin birlikte yaş gruplarını nasıl etkilediği incelenmiştir. Logistik regresyonda katsayılar elde edilen odds ratio değerleri de tabloda özetlenmiştir.

Anlamlı olarak elde edilen modelde -2log likelihood 478,138, Cox&Snell R square 0.114 olarak elde edilmiştir.

Tablo 22 Yaş grupları ile tetikleyici faktörler bakımından değerlendirilmesi logistik regresyon analizi

		B	St.Hata	Wald	p	Odds Ratio
Yaş Grupları	Uyku Evet/Hayır	2,499	,621	16,169	,000	12,170
50-65 yaş arası / 65 yaş üstü	Stres Evet/Hayır	,781	,229	11,608	,001	2,184
	Doz atlama Evet/Hayır	,790	,285	7,692	,006	2,203
	Yorgunluk Evet/Hayır	,863	,369	5,475	,019	2,371
	Sabit değer	-,340	,157	4,676	,031	,712

Modelde anlamlı olarak elde edilen uyku, stres, doz atlama, yorgunluk değişkenleri katsayıları ve anlamlılık düzeyleri Tablo 22’de özetlenmiştir. Elde edilen odds ratiolar tablo özetlenmiştir.

Odds ratiolarında elde edilen değerlere göre; 50-65 yaş arasında olan hastalarda uyku anında nöbet geçirme olasılığı 12 kat artmaktadır. 50-65 yaş arası hastalarda stres faktörü ile nöbet geçirme riski 2 kat artarken, doz atlama faktörü ve yorgunluk faktörü ile yine 2 kat artmaktadır.

Atakları 50 yaş öncesinde ve sonrasında gelişen grubun incelenmesinde anlamlı ilişkide bulunan değişkenler logistik regresyon ile incelenmiştir. Logistik regresyonda katsayılar elde edilen odds ratio değerleri de tabloda özetlenmiştir.

Anlamlı olarak elde edilen modelde -2log likelihood 507,718, Cox&Snell R square 0.066 olarak elde edilmiştir.

Tablo 23 Atak geçirmeye başlanan yaş grupları ile tetikleyici faktörler bakımından değerlendirilmesi logistik regresyon analizi

		B	St.Hata	Wald	p	Odds Ratio
Atak başlama yaş grupları 50	Doz atlama Evet/Hayır	,667	,262	6,476	,011	1,948
Yaş Öncesi / 50 Yaş sonrası	Alkol Evet/Hayır	2,494	,753	10,967	,001	12,113
	Sabit Değer	-,399	,119	11,261	,001	,671

Modelde anlamlı olarak elde edilen uyku, stres, doz atlama, yorgunluk değişkenleri katsayıları ve anlamlılık düzeyleri Tablo 23’de özetlenmiştir. Elde edilen odds ratiolar tablo özetlenmiştir.

Odds ratiolarında elde edilen değerlere göre; 50 yaş öncesi atak geçiren hastalarda alkol alımında nöbet geçirme olasılığı 12 kat artmakta, doz atlama durumunda ise 2 kat artmaktadır.

5. TARTIŞMA

Epileptik nöbet ani, paroksizmal, yüksek voltajlı elektriksel boşalmalar sonucu santral sinir sisteminin (SSS) bir parçası ya da tümünün önüne geçilemeyen aşırı aktivitesidir (1). 50 yaş sonrası epilepsi insidansı tekrar yükselişe geçmekte ve 65 yaş sonrası tüm yaş grupları içerisinde en yüksek insidans değerlerine ulaşmaktadır. 40'lı yaşlarda epilepsi insidansı en düşük değerlerinde iken (30-40/100.000) 50'li yaşlarda hızla yükselmekte ve 80'li yaşlarda ise en yüksek değerine ulaşmakta, ortalama 140-160/100.000 düzeylerine çıkmaktadır (47,48, 151).

Kaynaklara göre değişiklik göstermekle beraber yaşlı terimi özellikle 65 yaş üstü için kullanılmaktadır. 50 yaş sonrası epilepsi insidansının artması ile birlikte birçok sistemik hastalığının da görülme sıklığı artmaktadır. Biz çalışmamızda 50-65 yaş arası hasta grubunu yaşlılık öncesi dönem olarak nitelendirdik.

Yaşlı hastalarda epilepsi tanısını koymak kolay değildir. Bu hastalardan genellikle güvenilir hikaye alınamamakta ve hasta yakınları tarafından gözlenemeyen veya diğer hastalıkları ile karışabilen nöbetleri olabilmektedir. Yaşlılarda epilepsi gençlere göre çok daha farklı prezente olabilmektedir (43).

Çalışmamızda birbirine yakın, istatistiksel olarak karşılaştırılabilecek sayıda , erkek-kadın (201/186), 50-65 yaş arası/65 yaş üstü hasta(227/160), nöbetleri 50 yaş öncesi başlayan/ 50 yaş sonrası başlayan (209/178) ve jeneralize nöbet /parsiyel nöbet (184/203) geçiren hasta değerlendirmeye alınmıştır.

Geriatrik yaş grubundaki hastalarda nörolojik sorunlara oldukça sık olarak rastlanır. Epilepsi, serebrovasküler hastalıklar ve demanstan sonra yaşlılarda en sık görülen nörolojik hastalıktır. İdiyopatik epilepsi sıklığı da yaş arttıkça azalmaktadır. Bu yaş grubunda epilepsiler çocukluk çağındaki epilepsilere nazaran semptomatik epilepsiler olup bu grupta en sık poststroke epilepsiler yer almaktadır. Beyin tümörleri, nörodejeneratif hastalıklar ve

posttravmatik epilepsiler de diğer yaşlılık dönemi epilepsi görülebilmek nedenleridir (47,48). Çalışmamızda metabolik nedenler ve postenfeksiyöz 6 aydan kısa süreli nöbetler çalışma dışı bırakılmıştır. Bu nöbetlerde genelde alttaki metabolik neden ortadan kaldırıldıktan sonra nöbetler kontrol altına alınabilmekte ve uzun süreli AEİ kullanımına gerek kalmayabilmektedir. Ayrıca özellikle beyin ameliyatları sonrası profilaktik olarak AEİ başlanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. 592 altmış yaş üstü hastanın alındığı bir çalışmada etyolojik neden olarak %48,5 SVO, %7,1 kafa travması, %2,4 tümörler tespit edilmiş ve %24 oranında neden tespit edilememiştir (152). Forsgren ve arkılarının 1996 yılında 60 yaş üstü epileptik hastaların etyolojik nedenlerini araştırdıkları başka bir çalışmada ise %77 oranında etyolojik neden tespit edilmiş. SVO en sık nedeni oluştururken(%30), tümörler %11'ini, ve Alzheimer hastalığı ise %7'sini oluşturmuştur (153).

Çalışmamızda hastaların epilepsi etyolojisi %39 idiyopatik, %24 SVO, %15 Demans hastalığı olarak bulunmuştur. Bizim bulgularımızda literatüre nazaran idiyopatik nedenlerin yüksek oranda çıkmasının nedeni, tanı konmamış diğer etyolojik nedenler (örn: menenjiom, demans, veya anamnezde gözden kaçırılmış kafa travması vb.) ve kriptojenik epilepsilerin de bu grupta değerlendirilmesi olabilir. Etiyolojisi aydınlatılamayan geç başlangıçlı epilepsilerin nedeni olarak Alzheimer hastalığını düşündürten çalışmalar mevcuttur (71).

İleri yaş hastaların epilepsi tanısı da hastanın mevcut hastalıkları ve nöbetin değişik prezentasyonları nedeni ile zor konulabilir. Bu hastalar düşük doz antiepileptik ajana yanıt verebilir. AEİ'a bağlı olarak bu hastalarda sedasyon, tremor ve kognitif bozukluk gibi çok geniş bir yelpazede yan etkiler ortaya çıkabilir. Mümkün olduğunca yan etkileri arttırabileceği için kombine tedaviden kaçınmak gerekir (45,46). Genellikle yaşlı hastalar başka ilaçlar da (antihipertansif, antidiyabetik, antidemans, vb) kullandıkları için ilaç etkileşimi düşük, proteinlere bağlanmayan ve enzim indüksiyonu yapmayan ilaçlar tercih edilmelidir. Kognitif ve psikolojik etkisi olumlu olmalıdır. Bu hasta grubunda

doğru ve uygun dozda tedavi ile nöbetlerin %70'i kontrol altına alınabilmektedir (45,46).

Günümüzde birçok çalışmada elde edilen verilere göre halen eski kuşak antiepileptiklerin yaşlı hasta popülasyonunda daha fazla kullanıldığı bilinmektedir. ABD'de 1996-2000 il 2000-2004 yılları arasında yaşlılarda antiepileptik ajanların kullanımını inceleyen Pugh ve ark.larının yapmış olduğu çalışmada az da olsa yeni kuşak antiepileptik ajan kullanımının artış gösterdiği bulunmuştur (154). Fenitoin kullanımı %70 'den %66 'ya gerilerken yeni kuşak ajanların kullanılma oranı %12'den %20'lere çıkmıştır. Lamotrijin, levetiresetam ve topiramat tercih edilen ajanlar olarak tespit edilmiştir. Yaklaşık 35 bin hastanın incelendiği 2008 yılında yapılmış bir başka çalışmada ise en sık kullanılan ajan karbamazepin sonra sırasıyla gabapentin, pregabalin, valproik asit, lamotirigin ve son olarak da fenitoin, klonezepam , fenobarbital bulunmuştur (155). Günümüzdeki tespitler için daha geniş popülasyonda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda da en sık tercih edilen ajan %31 oranla karbamazepin, %21 oranda levetiresetam ve %19 ile valproik asittir. Az da olsa parsiyel nöbet sıklığının yüksek olması nörologları karbamazepin seçimine itmiş olabilir. Karbamazepin ve valproik asit seçiminde kan düzeylerinin takip edilebiliyor ve bu ilaçlar ilgili tecrübelerin yüksek olması da bu seçimlere katkıda bulunabilir. Bununla birlikte literatür bilgilerinden farklı olarak levetiresetam seçiminin ikinci sıklıkla tercih edilmesinin sebebi, ilaç etkileşiminin düşük olması, yan etki profilinin diğer antiepileptiklere oranla daha az olması ve doz titrasyonunun kısa sürede yüksek dozlara çıkarılabiliyor olması olabilir (156,157).

Çocuk ve genç erişkinlerde nöbet nedenleri, nöbet tetikleyicileri ve tedavi konusunda birçok çalışma yapılmış, endojen (stres,yorgunluk, ateş, menstruel siklus,uyku) ve eksojen (alkol, kafein, yemek yeme, uykusuzluk, titreşen ışık, sıcaklık-nem) birçok tetikleyici tanımlanmış olup yaşlılarda bu konularda yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bazı hastaların nöbetlerinin bu uyaranlarla hangi mekanizmalarla ne şekilde tetiklendiği konusunda birçok hipotez ortaya

atılmasına, birçok çalışma yapılmasına rağmen, halen net olarak aydınlatılabilmiş değildir (106,107,158).

Tetikleyiciler genellikle çocuk ve genç erişkin hastalarda araştırılmış olup 50 yaş üstü epileptik hastalarda bu konudaki veriler çoğunlukla tecrübeler ve kulaktan dolma verilere dayanmaktadır. Aynı zamanda yaşlılarla ilgili yapılan epilepsi çalışmalarında bakımevlerinde yaşayan yaşlı epileptik hastaların genellikle bu çalışmalara dahil edilememe durumu da verilerin değişken olmasını açıklayabilir (31,32). Kültürel ve genetik farklılıklar, etyoloji, epilepsi türü ve incelenen yaş grubuna göre tetikleyicilerin sıklığı değişiklik göstermektedir (158).

Çalışmamızda değerlendirilen hastaların % 68'i en az bir nöbet tetikleyici faktör belirtmiştir. Lunardi ve ark.larının mesiyal temporal lob epilepsili hastalarda yapmış oldukları çalışmada bu oran %78,9 , Fang ve ark.larının çocuklarda yapmış oldukları çalışmada %62 , Spector ve ark.larının dirençli epilepsi vakalarında yapmış oldukları çalışmada %80 ve Pinihana ve ark.larının tüm epilepsi hastalarında yapmış oldukları çalışmada ise %86,6 hastada en az bir tetikleyici faktör tespit edilmiş. Yapılan diğer bazı çalışmalarda çoğunlukla genç ve erişkin yaş grubundaki hastalar %53-65 oranlarında nöbetlerini tetikleyen en az bir faktörün varlığını belirtmişlerdir (159, 160,161, 162, 163).

Çalışmamızda en sık nöbet tetikleyici faktör olarak stres (%37) bulunmuş olup, uykusuzluk (%27) ve ilaç dozunu almayı unutma (%20) diğer en sık tetikleyiciler olarak tespit edilmiştir. Hastaların %32'si ise nöbetlerini tetikleyen herhangi bir faktör olmadığını belirtmişlerdir.

Stres kişinin baş etme yeteneğini aşan ya da zorlayan bir durum algılandığında ortaya çıkan otomatik tepkidir. Korku, kaygı, endişe gibi ruh halleri stresin günlük yaşama yansımalarıdır (128,129,130). Epilepsi nöroloji, psikiyatri, nöroşirurji, pediatri gibi farklı disiplinlerin en önemli ortak çalışma alanlarından birisidir. Özellikle son yüzyılda epilepsinin nöropsikolojik yönü üzerine de pek çok çalışma yapılmıştır (164,165,166,167,168,169). Yaşlılık

döneminde bedensel zorluklar, kendine güvenin azalması, kendini aciz hissetme, karamsarlık, sorumluluklarını yerine getirememe, yalnızlık gibi ruhsal sorunlar ve emeklilik, verimin azalması, ekonomik zorluklar gibi toplumsal zorluklar nedeni ile genç bireylere nazaran stres faktörüne daha fazla maruz kalmaktadırlar. Jalava ark.larının yapmış olduğu bir çalışmada 35 yıllık izlem sonucunda epilepsi hastalarının normal kontrol grubuna göre psikiyatrik hastalık geliştirme riski 4 kat fazla bulunmuş ve bu hastaların strese duyarlılığı normal bireye göre artmış tespit edilmiştir (170). DSM IV rehberinde “epilepsiye bağlı kişilik bozukluğu” tanımında bu bozukluğun toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında klinik açıdan belirgin bir strese neden olacağı belirtilmiştir. Yani hem yaşlılığın hem de epilepsi hastalığının getirisi olarak bu hasta grubu stres faktörüne daha fazla açıktır.

Nöbetlerle ilişkili en yaygın faktör strestir. Nöbet ile stres arasındaki ilişki genellikle klinik tecrübelerle kabul edilmiş olup Nancy ve ark.larının yapmış oldukları çalışmada stresin nöbetleri tetikleyen bir faktör olduğunu ortaya koymuşlardır (171). Baker ve ark.larının epilepsi hastalarının hayat kalitelerini değerlendirdikleri çalışmalarında da stresli yaşantıları olan hastaların nöbet sıklığının arttığını tespit etmişlerdir. Yine bu çalışmada stres ile oluşan mental ve fiziksel yorgunluğun da nöbet sıklığını arttırdığı sonucuna varmışlardır (172). Stresin hangi mekanizmalarla nöbeti tetiklediğine dair birçok hipotez ortaya atılmasına rağmen halen net olarak aydınlatılabilmemiş değildir (173).

Nakken ve ark.larının çocuklar ve yetişkinlerde nöbet tetikleyicilerini araştırdıkları çalışmalarında ateş ve uykusuzluğun, stresten daha fazla nöbet tetikleyici faktör olması çalıştıkları yaş grubuna bağlanmıştır (174). Frucht ve ark. ise yine aynı yaş grubunu değerlendirdikleri başka bir çalışmada ve Sperling ve ark. sadece yetişkin grupta yapmış oldukları çalışmada nöbetleri en sık stresin tetiklediğini tespit etmişlerdir (175,176).

18-83 yaş arası bütün epileptik hastaların alındığı başka bir çalışmada ise Pinikahana J ve ark. %65 yorgunluk, %64 stres ve %55 oranında ise hastaların nöbetlerini tetikleyen faktör olarak uykusuzluğu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada kadınların erkeklere oranla nöbetlerinin bu faktörlerden daha fazla oranda tetiklendiği bulunmuştur (160).

Lunardi ve ark. larının Meziyal temporal lob epilepsisi olan hastalarda yapmış olduğu çalışmada ise 16-64 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve hastaların %58.8'i sinirli olma, %21,6'nın endişeli olma, %15,7'sinin anksiyete ve %7,8'sinin stres ile nöbetlerinin tetiklenebildiğini belirtmişlerdir. Psikolojik durum subgruplarının nöbet üzerine etkinliğini gösterme açısından değerli bir çalışmadır (161). Bu çalışmada sadece 71 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada kadınların %41.2'sinin menstruasyonun nöbetlerini tetiklediği bildirilmiş olup bizim çalışmamızda da 50 yaşında hala adet gören hastaların 12'sinin nöbetlerini menstruasyonun tetiklediği bulunmuştur. Fakat biz bu hasta grubunu istatistiksel değerlendirme dışında bıraktık.

Hart ve ark. larının 1628 hasta üzerinde son 1 senedir nöbet geçirmeyen çocuk ve yetişkinlerde yapmış olduğu çalışmada hastaların %49'u en az bir tetikleyicinin olduğunu ve en sık stresin %28 oranda nöbetlerini tetiklediğini belirtmişlerdir (177).

Hafif zeka geriliği ve sınır zeka düzeyindeki çocuklarda Cull ve ark. larının çalışmasında da %38,5 oranında stresin nöbet tetiklediği bulunmuştur (178). Dirençli epilepsi hastalarında yapılmış bir başka çalışmada ise psikolojik etmenlerin nöbetleri en sık tetikleyen faktör olduğu tespit edilmiş (162).

Çalışmamızda stres ile nöbetlerinin tetiklendiğini belirten hasta yüzdesi %37'dir. 50-65 yaş arası hastalarda, nöbetleri 50 yaş öncesi başlayan grupta 65 yaş üzeri hastalara ve nöbetleri 50 yaş sonrası başlayan hastalara oranla anlamlı derecede nöbetlerin stresle tetiklendiği bulunmuştur. Cinsiyet, nöbet tipi ve etyolojik nedenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Epilepsi hastalarının; sağlıklarını ve özgürlüklerini geriye dönüşümsüz kaybettiklerine inanmaları, ölüm korkusu yaşamaları ve hastalıklarının kronik olması akut ya da kronik strese neden olabilmektedir. 50 yaş sonrası nöbetleri başlayan kişiler uzun yıllardır nöbet geçiren ve artık epilepsi hastalığı ile yaşamayı öğrenmiş kişilere nazaran nöbetlerini tetikleyebileceği düşüncesi ile daha temkinli ve sedanter bir hayat yaşıyor olabilirler. Fakat bu gruptaki 50-65 yaş arası kişiler hala aktif olarak çalışan ve günlük stresi 65 yaş üstü gruba daha fazla yaşayan hasta grubu olabilirler.

Uyku ve epilepsi arasında karşılıklı bir etkileşim vardır. Uykunun epilepsi üzerine etkisi ve epilepsinin uyku üzerine etkisi, yıllardır merak uyandıran ve üzerinde çok sayıda çalışma yapılan bir konu olmasına rağmen henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değildir (114,115). Özellikle SUDEP vakalarının genellikle uykuda meydana gelmesi, uyku ve epilepsi üzerine ilgiyi daha da arttırmıştır. Özellikle çocukluk çağı epileptik sendromların uyku ile yakından ilişkisi bilinmektedir. Lunardi ve ark.larının yaptıkları çalışmada uykusuzluğun %7.8, Hayden ve ark.larının 475 çocuk ve erişkin dirençli epilepsili hastada yaptıkları çalışmada %14, Pinikahana ve ark.larının çalışmada %55, Nakken ve ark.larının çalışmada %20, Frucht ve ark.larının çalışmada %30 ve Sperling ve ark.larının çalışmada %45 oranında nöbetleri tetiklediği tespit edilmiştir (160,161,175, 176,179,180).

Bizim çalışmamızda uykusuzluk %27 ile en sık ikinci tetikleyici faktör olarak bulunmuştur. 50-65 yaş arası hastalarda ve kadınlarda uykusuzluğun anlamlı derecede nöbetleri tetiklediği bulunmuştur. Aynı zamanda stres de bayanlarda ve yaşlılarda uykusuzluk nedenidir. Stres ve uykusuzluk tetikleyici faktör olarak birbirleri ile yakında ilişkili durumdadır. Uykusuzluk da stres yaratabilir (181). 65 yaş üstü hasta grubu ve aileleri hastanın nöbet geçirmesini engellemek adına ilaçlarını düzenli kullanmasına, yeterli düzeyde beslenmesine ve uyku hijyenini sağlamak adına gerekli takip ve önlemleri almış olabilirler.

Her iki cinsiyetin karşılaştırıldığı çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi kadınlarda uykusuzluk problemi daha fazla tespit edilmiştir.

Kadınların iş yaşantılarındaki tempolarına ek olarak ev işleri ve aileleri ile ilgili sorumlulukları ile menstruasyon ve menopoz nedeni ile erkeklere oranla uykuya yeterli süreyi ayıramayabilirler. ABD Ulusal Uyku Vakfı'nın verilerine göre 30-60 yaş arası kadınlar uykuya sadece 6 saat 41 dakika ayırmaktalar. Kadın olmak ile uykusuzluk birbirleri ile ilişkilidir (182).

Ayrıca çalışmamızda uyanma ile nöbetlerini tetiklediğini belirten hastalara nöbet alt grubu da sorulmuş olup hastaların miyokloni hastaları olduğu belirlenmiştir. (n:6) Uyanma miyoklonik epilepsiler için bilinen bir nöbet tetikleyicidir (183). Bu gruptaki hastaların hepsi 50-65 yaş arası grupta olup sadece 2 hastanın nöbetleri 50 yaş öncesi başlamıştır. Bu iki hasta idiyopatik hasta grubunda olup, diğer iki hasta poststroke ve diğer iki hasta da posttravmatik epilepsili hastalardır. Posttravmatik hastaların travma sonrası bir süre entübe kaldığı belirtilmiş olup bu miyoklinik nöbetlerin hipoksik ensefalopati zemininde gelişmiş olabileceği değerlendirilmiştir. Hipoksik ensefalopatilerin nöbetlere zemin hazırladığı bilinmektedir (184).

Aynı zamanda %9 hasta uykunun nöbetlerini tetiklediğini belirtmişlerdir. İdiyopatik jeneralize epilepsili hastaların %8-10'unda JTK nöbetler uyku sırasında çıkmaktadır (119). aynı zamanda basit parsiyel nöbetlerin %1'i uyku sırasında olmaktadır. Fakat temporal ve frontal tip kompleks parsiyel nöbetlerin yarısından çoğu uykuda görülmektedir (121,122,123). Fang ve ark.larının çocuklarda yapmış olduğu çalışmada %6 oranında uykunun nöbetleri tetiklediği tespit edilirken, Lunardi ve ark.larının yapmış olduğu çalışmada hastaların nöbetleri engellemek için uyumak istedikleri tespit edilmiştir (161,163).

Çalışmamızda uykunun özellikle 50-65 yaş arası grupta anlamlı şekilde nöbetleri tetiklediği tespit edildi. Diğer çalışma gruplarında ise gruplar arası fark saptanmadı. 65 yaş üstü grupta uykuda görülen nöbetler çok çeşitli nöbet semiyolojisi nedeni ile uyku hareketleri ile karıştırılmış veya normal olarak adlandırılmış olabilir. Aynı zamanda yaşlı hastalarda etiyolojiye sekonder parsiyel nöbet sıklığının daha genç popülasyona göre daha sık olması ve

parsiyel epileptik hastalarda uykuda nöbet geçirme olasılığının düşük olması da 65 yaş üstünde uykuda nöbet oranının düşük çıkmasının nedeni olabilir. Parsiyel epilepsili hasta grubunda uykuda nöbet görülme sıklığı jeneralize hasta grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur bu da literatür verileri ile benzerlik göstermektedir (121).

Endojen yada eksojen tetikleyicilerden sayılmasa da ilaç dozunun atlanması özellikle status epileptikus tablolarının en sık nedenleri arasında gösterilmektedir. Antiepileptikler kanda belirli bir derişimde etkili olan ilaçlar olup kandan anlık çekilmelerin nöbetleri tetiklediği düşünülmektedir. Tetikleyicilerin araştırıldığı çalışmalarda ilaç dozunu atlama üzerine genellikle değinilmemiş olup biz çalışmamızın sonucu ile bu konuya parmak basmak istedik. Çalışmamızda doz atlama %20 ile en sık 3. nöbet tetikleyici faktör olarak bulunmuştur.

50-65 yaş arası hasta grubunda ve nöbetleri 50 yaş öncesinde başlayan hasta grubunda doz atlamanın ve alkolün istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde nöbetleri tetiklediği bulunmuştur. Diğer çalışma gruplarında fark tespit edilmemiştir. 50 yaş sonrası nöbetleri başlayan ve 65 yaş üstü grupta olan hastalar ile aileleri yine diğer tetikleyicilerde olduğu gibi ilaç dozlarını almakta daha hassas ve temkinli davranıyor olabilir ve nöbetlerini tetikleyeceğini düşünerek alkol kullanımından kaçınıyor olabilirler.

Çalışmamızda hastaların %5,6 sı alkolün nöbetlerini tetiklediğini belirtmişlerdir. Bu hastaların çoğunun erkek olması toplumsal olarak bayanların daha az alkol kullanımı ile ilgili olabilir. Literatürde %5 ile %20 arasında çeşitli hasta gruplarında alkolün nöbetleri tetiklediği bildirilmiştir. (131,158,160,176) Çalışmamızda alkol bırakma aşamasındaki çekilme nöbetleri çalışma dışı tutulmuştur. Alkol bağımlılarında epilepsi görülme sıklığı %0,6 ile %15 aralığında değişik oranlarda bildirilmiştir. Düşük dozlarda uygulanan alkolün 12-48 saat sonra nöbet eşiğini düşürdüğü klinik deneylerde gösterilmiştir (132,133, 185).

Yorgunluğun nöbetleri tetikleyebilen bir faktör olduğu da bildirilmiştir (186). Fiziksel aktivite ve nöbet ilişkisi ilgili çok değişik sonuçlara ulaşılmış birçok çalışma vardır. Bazı çalışmalar nöbetleri tetiklediğini belirten sonuçlara varmışken, bazı çalışmalar ise nöbetleri inhibe edici özelliğine vurgu yapmışlardır (138,139). Pinikahaya ve ark.larının çalışmasında hastaların %65'inde yorgunluğun nöbetleri tetiklediği tespit edilmiş. Finkler ve ark.larının iki çalışmasında %44-52, Hayden ve ark.larının çalışmasında %19, Hart ve ark.larının çalışmasında %11 oranında yorgunluğun nöbetleri tetiklediği bulunmuş olup bizim çalışmamızda yorgunluk %12 oranla en sık nöbetleri tetikleyen 4. faktör olarak tespit edilmiştir (160, 177,178, 180).

Bizim çalışmamızda yorgunluğun özellikle 50-65 yaş arası hasta grubunda istatistiksel olarak nöbetleri tetikleme riski 65 yaş üstü hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu hasta grubu aynı stres faktöründe olduğu gibi halen aktif çalışan ve spor yapan kişiler olabilir. Bu nedenle mental ve fiziksel yorgunluğa daha fazla kalabilen bu kişilerin nöbetlerini tetikleyebilir. Erkek-kadın ve jeneralize-parsiyel nöbetlerin karşılaştırıldığı analizlerde gruplar arası yorgunluğun bu grupları tetikleyiciliği arasında fark yok iken, topiramat, fenitoin ve ilaç almayan gruptaki kişilerde yorgunluğun tetikleyici faktör olarak hiç işaretlenmemesi, karbamazepin (%15) , levetireseam (%8) ve karbamazepin-levetiresetam kombinasyonlarında (bu kombinasyonu kullanan hastaların %45'i) yorgunluğun nöbet tetikleyici faktör olarak görülmesi bu ilaçlar ile ortaya çıkan yan etkilerin sonucu olabilir. Karbamazapın , levetiresetam ve topiramat ile ilgili yapılan çalışmalarda yorgunluk yan etkisi minör yan etkileri çerçevesinde vurgulanmıştır. Fakat çalışmamızda monoterapide topiramat kullanan hasta sayısı sadece 2'dir ve bu hastaların ikisi de meme kanseri nedeni ile kraniyal metastazları olan ve parsiyel nöbet geçiren hastalardır. Bu hastalar zaten hiçbir faktörün nöbetlerini tetiklemediğini belirtmişlerdir. Günlük kullandıkları ilaç dozu 100 mg/gün olup doza bağımlı gelişebilecek yorgunluk yan etkisinin bu dozlarda görülmesi beklenmemektedir. Birçok yan etkisi bilinen fenitoinin ise yorgunluk, sık görülen major veya minör yan etkilerinden değildir (157).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Stresin nöbet tetikleyici etkisi 50-65 yaş arası kişilerde istatistiksel olarak da anlamlı ve yüksek bulunmuştur. Bu kişiler hala aktif çalışıyor kişiler olabilirler. Günlük yaşadıkları mental ve fiziksel stres ile ileri yaşa göre daha fazla maruz kalabilirler. Bu hastaların mevcut psikolojik durumları için gerekli psikiyatrik rehabilitasyon (günlük yaşamın düzenlenmesi, psikoterapi, yaşlılığa adaptasyon eğitimi vb) desteğinin verilmesi, ilaç kullanım gerektiren psikiyatrik rahatsızlıkları için epilepsi eşiğine etkisi olmayan veya daha az düşüren antidepresan veya ekleme tedavisinde gerekirse yine epilepsi eşiğine en az etkili antipsikotiklerin kullanılması önerilir.
- 2- Stres faktörünün önemi konusunda özellikle hastalığın seyrinde ajite davranışlar gösteren demans hastalarına öncelikle bakım veren kişilere eğitim verilmesi önemlidir. Çünkü sabrını kaybetmiş hasta yakınları hasta üzerindeki stresin daha da arttıracak davranışlar sergileyebilirler ve doktor önerisi dışında hastaya ilaç verebilirler. Bu hastaların duygu durumlarının yan etki profili en düşük, diğer mevcut ilaçları ile en az etkileşime giren ve epilepsi eşiğini en az düşüren antidepresan veya antipsikotikler kullanılarak tedavi edilmeleri önerilir.
- 3- Uykusuzluk çalışmamızda en sık 2.tetikleyici faktör olarak bulunmuş olup özellikle kadın ve 50-65 yaş arası grupta görülmüştür. Öncelikle uykusuzluğun nedeni araştırılması önerilir. En sık tetikleyici faktör olan stres ve uykusuzluk ilişkisi mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalara uyku hijyeni eğitimi verilmeli, uykusuzluğa neden olabilecek (donepezil, modafinil vb) tedavilerinin doz ve saat ayarlamasının yapılması, gerekli olduğu durumlarda mevcut komorbid durumlar göz önünde bulundurularak gerekli tıbbi

desteğin sağlanması ve uykusuzluğa neden olan bir uyku bozukluğunundan şüpheleniliyorsa hastaya polisomnografi planlanması önerilir.

- 4- İlaç dozunu almayı unutmak bilinen epilepsi nedenlerindendir. Bugün kullandığımız antiepileptikler epileptogeneze yönelik değil, daha çok bir sonraki nöbeti engellemeye yönelik yani aslında profilaktiktir. Kanda belirli bir derişimde etkinliği bulunan ilaçların dozunun atlanması olası gelecek nöbeti ortaya çıkartabilir. Bu sebeple uzun etkili ajanları tercih etmek ve ileri yaş grubu için ilaç doz hatırlatıcı alarmlar kullanılabilir.
- 5- 50-65 arası uykuda nöbet geçirmenin yüksek olması dolayısı ile, uykuda nöbetler için kesin nöbet tanısına yönelik video monitörizasyon önerilir. Böylece uyku hastalıkları, psodonöbet ve epileptik nöbet ayrımı ile nöbetin cinsi belirlenebilir.
- 6- Fotosensitivite ve yüksek ses nedeni ile nöbetlerinin tetiklediğini belirten hastaların hepsi 50-65 yaş arası grupta olup hastalarımızın %5'idir. 65 yaş sonrası refleks epilepsi görülme olasılığının azalması belki geçirilen parsiyel veya kompleks parsiyel nöbetin nedeninin anlaşılamamış olması olabileceği gibi, refleks epilepsilerin 65 yaş üstünde etkinliğini kaybeden bir epilepsi türü olduğu da düşünülebilir. Ayrıca bu hastalar nöbet tetikleyicilerinin farkında olup bu ajanlardan kaçınıyor olabilirler. Fakat bu konuda daha geniş bir hasta popülasyonunda çalışma yapılması önerilir.
- 7- Alkol direk olarak kendisi epilepsiyi tetikleyen bir faktör olabileceği gibi, alkol bırakılma sürecince görülebilen çekilme nöbetleri, alkole sekonder gelişebilen siroz gibi kronik hastalıklar ve alkol alımı ile ortaya çıkabilecek kafa travmaları gibi birçok sebeple nöbetlere zemin hazırlamaktadır. Epileptik hastalar alkol ve kullanımına bağlı

görüle tıbbi sorunlar sonucu gelişebilecek epileptik nöbetler konusunda uyarılmalı, kronik alkolizm söz konusu ise hastaların uygun profesyonel merkezlere yönlendirilmesi önerilir.

- 8- Karbamazepin, levetiresetam ve özellikle bu iki ilacın kombinasyonunu (%45) kullanan hastalarda yorgunluk istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde nöbet tetikleyici faktör olarak bulunmuştur. Bu ilaçların prospektüsünde yorgunluk yapabilme yan etkileri yazmaktadır. Bu durumun özellikle bu ilaçların yan etkisi sonucu oluşup oluşmadığını tespit etmek adına daha geniş hasta gruplarında çalışmalar yapılması önerilir. Özellikle yorucu işlerde çalışan veya yoğun stres altındaki mental ve beraberinde fiziksel yorgunluk yaşayan hastalarda bu ajanların seçileceği durumlarda bu nöbet tetikleyici durum göz önünde bulundurulabilir.
- 9- Yorgunluk özellikle idiyopatik ve poststroke epilepsi grubunda anlamlı nöbet tetikleyici olarak bulunmuştur. Bu durum poststroke epilepsili hastalarda nörolojik defisitinin bir sonucu olabilir. Bu hastaların rehabilite edilmesi, yorgunluğa yol açabilecek durumlarla (enfeksiyon, bası yarası, stres vb.) mücadele edilmesi ve beslenmelerinin yeterli kalori ihtiyacını karşılayacak şekilde düzenlenmesi önerilir.
- 10-Literatür ve çalışmamızda en sık bilinen ileri yaş epilepsi etyolojik nedeni SVO'dur. SVO görülme riski de yaş ile beraber artmaktadır. Bu sebeple risk altındaki (HT, DM, AF, Hiperlipidemi vb.) hastaların uygun antiagregan veya antikoagülan ajanlarla tedavi edilerek inme risklerinin en aza indirilmeleri önerilir. Poststroke epilepsilerin de tanısını koymada mutlaka hastanın mevcut hastalıkları ve bu hastalıklar nedeni ile kullandıkları ilaçlar sorgulanması bu sebeple gelişebilecek olası metabolik nedenlerin dışlanması önerilir. (hipoglisemi, diüretik kullanımına sekonder hiponatremi, asidoz vb.).

11-İdiyopatik hasta grubunun literatür verilerine nazaran yüksek bulunması ülkemizde kayıtların tam olarak tutulamaması, altta yatan başka bir hastalığının atlanması gibi nedenlerle yüksek bulunmuş olabilir. Bu sebeple epileptik hastaların anamnezlerinin, nörolojik muayenelerinin ve tetkiklerinin yapıp kayıtlarının tutulması hastalığın natürü hakkında çok fazla bilgi verebilir, seçilecek antiepileptik ajan ve takip süresi ile ilgili daha sağlıklı bir sürece ışık tutabilir.

12-Yaşlı hastalarda antiepileptik ilaç seçimi önemlidir. Hastanın mevcut diğer hastalıkları nedeni ile birçok kullandığı ilaç olabilir. Bu sebeple karaciğerde enzim indüksiyonu veya inhibisyonu yapmayan, ilaç etkileşimine girmeyen ve yan etki profili en az olan, en etkili en küçük dozda ajanların kullanılması önerilir. Bu sebeple yeni kuşak antiepileptikler ile ilgili bilgi ve deneyim arttıkça bu hasta grubunda daha çok kullanılmaya başlanacağı değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da levetiresetam en sık ikinci kullanılan ajan olarak bulunmuştur.

13- Aynı zamanda hastaların ilaç seçiminde mevcut diğer hastalıkları da göz önünde bulundurulmalıdır. Örnek olarak karaciğer yetmezliği olan hastalarda renal yolla atılan ajanların tercih edilmesi önerilirken, böbrek taşı olan hastalarda ise böbrek taşı yapma yan etkisi olan zonisamid ve topiramat gibi ajanların tercih edilmesi önerilmez. Yine böbrek yetmezlikli hastalarda renal yolla atılan ajanlardan kaçınılması, kullanılıyorsa da doz ayarlaması yapılması önerilir.

Çalışmamızda epilepsi cinsi, cinsiyet ve nöbet başlama yaşından ziyade özellikle 50 yaş sonrası epileptik kişilere özgü nöbet tetikleyici faktörlere

değınmek ıstedık. Bazı veriler elde ettık. Bu veriler çerçevesinde önerilerimizi sunduk. Fakat nöbet etyolojisi, nöbet tipi net olarak aydınlatılmış daha geniş hasta gruplarında daha net veriler için çalışmaların varlığına ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Adams R.D, Victor M.: Principles of Neurology 1989, p.258
2. Shovon S.D. Epidemiology, classification, natural history and genetics of epilepsy. Lancet 1990;336: 93- 96
3. Sander J.W. Epilepsy-Library of articles-The incidence and prevalence of epilepsy. The National Society for Epilepsy 2003
4. Hauser WA. Incidence and prevalence.. Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997:47-57
5. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota; 1935-1984. Epilepsia 1993;34:453-468
6. Courte DL, Breteler MM, Meinardi H, Hauser A, Hoffman A. Prevalence of epilepsy in the elderly: the Rotterdam study: Epilepsia 1996;37:141-147
7. United States Census Bureau-population division. International Data Base. <http://www.census.gov/cgi-bin/ipc/idbagg>. Accessed 12th October 2007
8. Türk Epilepsi Derneği Epilepsi Çalışma Grubu Epilepsi Rehberi 2007
9. Spector S, Cull C, Goldstein LH. Seizure precipitants and perceived self-control of seizures in adults with poorly-controlled epilepsy; Epilepsy Research 2000; 38; 207-216
10. Brodie M.J , French J.A . Management of epilepsy in adolescent and adults. The Lancet. July 22 , 2000 ; vol. 323-329
11. Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy. Epilepsy Research 2009; 85:31-45
12. Engel J.Jr. ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia 2001;42:796-803
13. Oğul E. Temel ve Klinik Nöroloji. Uludağ Üniversitesi Basımevi Bursa. 1996; 171-188
14. Yeni NS. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2008;1(2):9-16

15. ILEA Commission Report. The epidemiology of the epilepsies: Future directions. *Epilepsia* 1997;38:614-618
16. Türk epilepsi ile savaş derneği www.turkepilepsi.org.tr 2009
17. Aziz A, Güvener A, Hasan KZ. Comparative epidemiology of epilepsy Pakistan and Turkey: population-based studies using identical protocols. *Epilepsia* 1997;38:716-722
18. Topalkara K, Akyuz A, Sumer H. Sivas il merkezinde tabakalı örneklem yöntemi ile gerçekleştirilen epilepsi prevalans çalışması. *Epilepsi* 1999;5:24-29
19. Önal AE, Tümerdem Y, Öztürk MK. Epilepsy prevalence in a rural area in Istanbul. *Seizure* 2002;11:397-401
20. Aydın A, Ergör A, Ergör G, Dirik E. The prevalence of epilepsy amongst school children in Izmir, Turkey. *Seizure* 2002;11:392-396.
21. Serdaroğlu A, Özkan S, Aydın K. Prevalence of epilepsy in Turkish children between ages 0 and 16 years. *J Child Neurol* 2004;19:271-274
22. Sahin A, Bolayır E, Sümer H. Epidemiologic evaluation of epileptic and non epileptic seizures in Sivas region of middle Anatolia. *Neurol Psych Brain Res* 2004; 11:97-102
23. Çalışır N, Bora İ, İrgil E, Boz M. Prevalence of epilepsy in Bursa city center, an urban area of Turkey. *Epilepsia* 2006; 47: 1691-1699
24. Gracia F, DE Lao SL, Castillo L, et al. Epidemiology of epilepsy In Guaymi Indians from Bocas del Toro Province, Republic of Panama. *Epilepsia* 1990;31:718-723
25. Senanayake N, Roman GC. Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bull WHO* 1993;71:247-258
26. Rwiza HT, Kilonzo GP, Haule J. Prevalence and incidence of epilepsy in Ulanga, a rural Tanzanian district: A community-based study. *Epilepsia* 1992;33:1051-1056
27. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota 1940-1980. *Epilepsia* 1991;32:429-445

28. Bekiroğlu N, Özkan R, Gürses C, Arpacı B, Dervent A. A study on awareness and attitude of teachers on epilepsy in Istanbul. *Seizure* 2004;13:517-522
29. Gallitto G, Serra S, La Spina P. Prevalance and characteristics of epilepsy in the Aeolian islands. *Epilepsia* 2005;46:1828-1936
30. Osuntokun BO, Adejua AOG, Nottidge VA. Prevalance of the epilepsies in Nigerian Africans: a community-based study. *Epilepsia* 1987;28:271-279
31. Bharucha NE, Bharucha EP, Bharucha AE, Bhise V, Schoenberg BS. Prevalence of epilepsy in the Parsi community of Bombay. *Epilepsia* 1988;29:111-115
32. Roberts M, Godfrey J, Caird F. Epileptic seizures in elderly: actiology, and type of seizures. *Age Ageing* 1982;11:24-28
33. O'Donohoe NV. *Epilepsies of Childhood*. 3rd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd;1994:1-5
34. Hauser WA. Seizure disorders: the chances with age. *Epilepsia* 1992;33(suppl4):6-7
35. Shovon SD. Epidemiology, classification, natural history ang genetic of epilepsy. *Lancet* 1990;336:93-96
36. Commission on Classification and terminology of the International Leage against Epilepsy. Proposal for clinical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501
37. Epilepsi Rehberi. *Epilepsi* 2012; 18(1):26-38
38. Ramsey RE, Pryor F. Epilepsy in the elderly. *Neurology* 2000;55:9-14
39. Luhdorf K, Jensen LK, Plesner AM. Epilepsy in the elderly: incidence, social function, and disability. *Epilepsia* 1986;27:135-141
40. Velez L, Selwa LM. Seizure disorders in the elderly. *Epilepsia* 2002;43:94-102
41. Drury I, Beydoun A. Seizures and epilepsy in the elderly revisited. *Arc Intern Med* 1998;158:99-100
42. Godfrey JB. Misleading presentation of epilepsy in elderly people. *Age Ageing* 1989;18:17-20

43. Tascılar NF, Bozdemir H, Aslan K, Sarıca Y, Seydaolu G. Yaşlı epilepsi hastalarında elektroensefalografinin yeri. *Epilepsi* 2006;12(1):32-41
44. Hiyoshi T, Yagi K. Epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2000;41(9):31-35
45. Wilmore LJ. Management of epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 1996;37(6):23-33
46. Hindistan epilepsi rehberi *Epilepsi* 2010;16(2):117-132
47. Stephen L, Brodie M. Epilepsy in elderly people. *The Lancet* 2000;355:1441-1446
48. DeToledo JC. Changing presentation of seizureures with aging: Clinical and etiological factors. *Gerontology* 1999;45:329-335
49. Bonita R. Epidemiolgy of stroke. *Lancet* 1992;339:342-344
50. Sander J.W.A.S, Shorvon S.D. Epidemiology of the epilepsies. *J.Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:433-443
51. Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, Rubino FA. Postinfarction seizures. A clinical study. *Stroke* 1988;19:1477-1481
52. Lesser RP, Luders H, Diner DS, Morris HH. Epileptic seizures due to thrombotic and embolic cerebrovascular disease in older patients. *Epilepsia* 1985;26:622-630
53. Forsgren L, Bucht G, Erikson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective populations-based study. *Epilepsia* 1996;37:224-229
54. Reith J, Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Seizures in acut stroke: predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1997;28:1585-1589
55. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: The Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ* 1997;315: 1582-1587
56. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R. Seizures after stroke : a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000;57: 1617-1622
57. Berger S, Moulin T, Berger E, Tatu L, Sablot D, Challier B. Seizures and epilepsy following strokes: recurrence factors. *Eur Neurol J* 2000;43:3-8

58. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592-596
59. Lossius MI, Ronning OM, Slapo GD, Mowinckel P, Gjerstad L. Poststroke Epilepsy: Occurrence and Predictors-A long-term Prospective Controlled Study (Akershus Stroke Study) *Epilepsia* 2005;46(8): 1246-1251
60. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:1769-1775
61. Kilpatrick CJ, Davis SM, Hopper JL, Rossiter SC. Early seizures after acute stroke. Risk of late seizures. *Arch Neurol* 1992;49: 509-511
62. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population-based study of seizures disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996;46:350-355
63. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota:1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-468
64. Sun DA, Sombati S, Delorenzo RJ. Glutamate injury-induced epileptogenesis in hippocampal neurons: an in vitro model of stroke-induced "epilepsy". *Stroke* 2001;32:2344-2350
65. Davalos A, Cendra de E, Molins A, Ferrandiz M, I-lopez-Pousa S, Genis D. Epileptic seizures at the onset of stroke. *Cerebrovascular Disease* 1992;2:327-331
66. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Degenerative disease of the nervous system. *Principles of Neurology*, 6. baskı,1997;1046-1107.
67. Welsh-Bohmer KA, Mohs RC. Neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 1997;49(3):11-13
68. Scheuer ML, Cohen J. Seizures and epilepsy in the elderly. *Neurol Clin* 1993;11:787-784
69. Areavey MJ, Ballinger BR, Fenton GW. Epileptic seizures in elderly patients with dementia. *Epilepsia*, 1992;33:657-660

70. Romanelli MF, Moris JC, Ashkin K. Advanced Alzheimer's disease is a risk factor for lateonset seizures. *Arch Neurol*, 1990;47:847-850
71. Mendez MF, Catanzaro P, Doss RC. Seizures in Alzheimer's disease: Clinicopathologic study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1994;7:230-233
72. Scholz W. Studren zur pathologic der hirngefasse. II.Die drüsige Entartung der Hirnarterien und Kapillaren. *Z Gestamte Neurol Psychiatr*, 1938;162: 694-715.
73. Glenner GG, Wong CW, Quaranta V. The amyloid deposits in Alzheimer's disease: Their nature and pathogenesis. *Appl Pathol*, 1984;2:357-69
74. Leblanc R, Haddad G, Rabitaille Y. Cerebral hemorrhage from amyloid angiopathy and coronary trombolysis. *Neurosurgery*, 1992;31:586-590
75. Greenberg SM, Rebeck GW, Vonsattel JPG. Apolipoprotein E 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol*, 1995;38:254-259
76. Mackenzie IRA, Miller LA .Senile plaques in temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol*, 1994;87:504-510
77. Gouras GK, Relkin NR, Gony S. Increased apolipoprotein E 4 in epilepsy with senile plaques. *Ann Neurol*, 1997;41:402-404
78. Selkoe DJ . The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron*, 1991;6:487-498
79. Haltia M, Viitanen M, Sulkava R. Chromosome 14-encoded Alzheimer's disease: Genetic and clinicopathological description. *Ann Neurol*, 1994;36: 362-267
80. Bilir E, Craven W, Hugg J . Volumetric MRI of the limbic system: Anatomic determinants. *Neuroradiology*, 1998;40:138-144
81. Pitkanen A, Laakso M, Kalviainen R. Severity of hippocampal atrophy correlates with the prolongation of MRI T2 relaxation time in temporal lobe epilepsy but not in Alzheimer's disease. *Neurology*, 1996;46:1724-1730
82. Vogel CM, Drury I, Terry LC. Myoclonus in adult Huntington's disease. *Ann Neurol*, 1991;29:213-215

83. Van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007;6(5):421-30
84. Vecht CJ, van Breemen M. Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology* 2006;67(12):S10-3
85. Erdemoglu AK, Gokce B, Durusoy L. Beyin tümörlerinde epilepsi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2012;5(1)
86. Schaller B. Influences of brain tumor-associated pH changes and hypoxia on epileptogenesis. *Acta Neurol Scand* 2005;111(2):75-83
87. Avila EK, Graber J. Seizures and epilepsy in cancer patients. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10(1):60-67
88. Smith KC. The management of seizures in brain tumor patients. *J Neurosci Nurs* 2010; 42(1):28-37
89. Giese A, Bjerkvig R, Berens me. Cost of Migration: Invasion of Malignant Gliomas and Implications for Treatment *JCO* Apr 15, 2003:1624-1636.
90. Schwartz TH, Kim S, Glick RS, Bagiella E, Balmaceda C, Fetell MR, Stein BM, Sisti MB, Bruce JN: Supratentorial ependymomas in adult patients. *Neurosurgery*. 1999;44:721-731
91. Durmaz R. Glioblastome multiforme kliniği. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 2006;16(1), 1-11
92. Canda CM, Erşen A, Erbayraktar SR, Men S, Yılmaz U. Primary central nervous system lymphoma: Clinical and pathological features of a case *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 2006; 12 (1): 35-38
93. Wen PY, Loeffler JS: Brain metastases. *Curr Treat Options Oncol* Dec, 2000;1(5):447-458
94. Parisi JE, Mena H. Nonglial tumors. Nelson JS, Parisi JE, Schochet SS. Principles and practice of neuropathology, St. Louis: Mosby 1993:203-66
95. Brogna C, Gil Robles S, Duffau H. Brain tumors and epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2008;8(6):941-55
96. Wolf HK, Roos D, Blumcke I, Pietsch T, Wiestler OD. Perilesional neurochemical changes in focal epilepsies. *Acta Neuropatholö* 1996;91(4):376-384

97. Villanueva V, Codina M, Elices E. Management of epilepsy in oncological patients. *Neurologist* 2008;14(6):S44-54
98. Drappatz J, Schiff D, Kesari S, Norden AD, Wen PY. Medical management of brain tumor patients. *Neurol Clin* 2007;25(4):1035-1071
99. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(5):433-443
100. Langendorf F, Pedley TA. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1997; 2469-2474
101. Annegers JF, Coan SP. The risks of epilepsy after traumatic brain injury. *Seizure* 2000;9(7):453-457.
102. Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Vestergaard M. Longterm risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population- based cohort study. *Lancet* 2009;373(9669):1105-10.
103. Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD, Wilensky AJ, Holmes MD, Cohen W, et al. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. *J Neurosurg* 1999;91(4):593-600.
104. Practice parameter: antiepileptic drug treatment of posttraumatic seizures. Brain Injury Special Interest Group of the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79(5):594-7
105. Soga T. Restrictions on daily life's quality among people with epilepsy. *Jpn J Psychiatry* 1987;41:425-428
106. Bazil CW, Walczak TS. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and non epileptic seizures. *Epilepsia* 1997;38:85-138.
107. Quigg M, Straume M, Menaker M, Bertram EH. Temporal distribution of partial seizures: comparison of an animal model with human partial epilepsy. *Ann Neurol* 1998;43:748-755
108. Spatt J, Langbauer G, Mamaoli B. Subjective perception of seizure precipitants: results of a questionnaire study. *Seizure* 1998;7:391-395

109. Panayiotopoulos CP. Reflex seizures and reflex epilepsies. The epilepsies: seizures, syndromes and management. Oxford: Bladon Medical; 2005; 449-96
110. Ramani V. Reading epilepsy. Reflex epilepsies and reflex seizures. Advances in Neurology 2006;75:241-261
111. Kabay SC, Karaman HÖ, Çelikkaş E, Erdinç O. Refleks epilepsiler: Gözden geçirme. Epilepsi 2008;14:207-212
112. Yılmaz HN, Yiğit A, Aydın N. Refleks epilepsiler. T Klin Nöroloji 2004;2: 126-127
113. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILEA task force on classification and terminology. Epilepsia 2001;42:1212-1218
114. Salgado PC, Souza EA. Quality of life in epilepsy and perception of seizure control. Arg Neuropsiquiatr 2001; 59: 537-40.
115. Birbeck GL, Ron D, Hays RD et al. Seizure reduction and quality of life improvements in people with epilepsy. Epilepsia 2002; 43:535-8.
116. Chokroverty S, Montagna, Sleep and epilepsy, in Sleep Disorders Medicine: basic Science, Technical Considerations and Clinical Aspects, 3rd ed; 2008, p.268
117. Bazil, C.W., Walczak, T.S. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. Epilepsia 1997;38:56-62
118. Janz D. The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle. Epilepsia 1962;3:69-109.
119. Billiard, M., Besset, A., Zachariev, Z et al. Relation of seizures and seizure discharges to sleep stages. In: P. Wolf, M. Dam, D. Janz, F.E. Dreifuss (Eds.), Advances in Epileptology, Volume 16. Raven Press, New York, 1987;16:665-670
120. Chockroverty, S., Quinto, C Sleep and epilepsy. Sleep Disorders Medicine. Butterworth-Heinemann, Boston, 1998 p: 697-727
121. D'Alessandro, R. , Sintini, M. Et al Pure sleep epilepsies: prognostic features. Epilepsy: An update on research and therapy. Alan R. Liss, New York 1983, p: 235-239

122. Shouse, M.N., Dittes, P., Langer, J., Nienhuis R. Ontogeny of feline temporal lobe epilepsy, II. Stability of spontaneous sleep epilepsy in amygdala-kindled kittens. *Epilepsia* 1992;33:789-798
123. Zucconi, M., Oldani, A., Ferini-Strambi, L. Et al. Nocturnal paroxysmal arousals with motor behaviors during sleep: frontal lobe epilepsy or parasomnia? *J. Clin. Neurophysiol.* 1997;14: 513-522
124. Terzano, MG, Parrino, L, Garofalo, PG. Activation of partial seizures with motor signs during cyclic alternating pattern in human sleep. *Epilepsy Research*, 1991;10:166-173
125. Steriade M, Amzica F. Slow sleep oscillation, rhythmic K-complexes, and their paroxysmal developments. *J. Sleep Res.* 1998;1:30-35.
126. Shouse MN, Siegel JM, Wu MF. Mechanisms of seizure suppression during rapid-eye-movement (REM) sleep in cats. *Brain Res.* 1989;505:271-282
127. Fountain NB, Kim, JS, Lee SI. Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep. *J. Clin. Neurophysiol.* 1998;15:69-75
128. Oto R, Apak İ, Arslan S, Yavavlı A, Altındağ A, Karaca EE. Epilepsinin psikososyal etkileri. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2004; 7:210-214
129. Baker GA, Jacoby A, Buck D. Quality of life people with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 353-362
130. Nancy RT, Gay D. Stress as a risk factor for seizure among adults with epilepsy. *Epilepsia* 2008; 43: 456-468
131. Deisenhammer E: Epileptic seizures in alcoholism and diagnostic value of EEG after sleep deprivation; *Epilepsia* 1984; 25(4): 526-530
132. Yamane H, Katoh N: Alcoholic epilepsy. *Eur Neurol* 1981; 20:17-24
133. Chan AWK; Alcoholism and epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26(4): 323-333
134. Gonzales LP: Spontaneous versus elicited seizures following ethanol withdrawal: Differential time course. *Alcohol* 1989; 6: 481-487

135. Stoil MJ: Epilepsy, seizures and alcohol. Alcohol Health & Research World 1989; 13:2
136. Leach JP, Mohanraj R, Borland W. Alcohol and drugs in epilepsy: Pathophysiology, presentation, possibilities and prevention. Epilepsia 2012;53(4):58-57
137. Heckmatt J, Shaikh AA, Swach M: Seizure induction by alcohol in patients with epilepsy experience in two hospita clinics. JR Soc Med 1990; 83(1): 6-9
138. Frucht NM, Quigg M, Schwaner C, Fountain NB. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes. Epilepsia 2000; 41: 1534-1539
139. Gotze W, Kubicki ST, Munter M, et al. Efeect of physical exercise on seizure threshold. Dis Nerv Syst 1967; 28: 664-667
140. Bennett DR. Sports and epilepsy: to play or not to pla.Semin Neurol 1981;1:345-357
141. Kuijer A. Epilepsy and exercise, electroencephalgraphical and biochemical studies. Raven Press, 1980: 543
142. Gerrans C. Dont rule out sports for epilepstics. Aust Dr Weekly 1992; 7: 64
143. Bennett DR. Sport and epilepsy: tomlplaybor not to play. Semin Neurol 1981; 1: 345-357
144. Özkara C, Ozdemir S, Yılmaz A, Uzan M, Yeni N, Ozman M. Orgasm induced seizures: a study of six patients. Epilepsia 2006;47:2193-2197
145. Chuang YC, Lin TK, Lui CC. Toothbrushing epilepsy with ictal orgasms. Seizure 2004;13:179-182
146. Navarro V, Adam C, Petitmengin C, Baulac M. Toothbrush-thinking seizures. Epilepsia 2006; 47(11):1971-1973
147. Foldvary-Schaefer N, Falcone T. Catamenial epilepsy: Pathopsysiology, diagnosis and management. Neurology 2003;61:2-15
148. Reddy DS. Role of neurosteroids in catamenial epilepsy. Epilepsy Res 2004;62:99-118

149. Montgomery SA. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. *Int J Clin Pract* 2005;59:1435-1440
150. Logothetis J, Spontaneous epileptic seizures and EEG changes in the course of phenothizina therapy, *Neurology*, 17:869-877, 1967
151. Cloyd J, Hauser W, Towne A, Ramsay R, Mattson R, Gliam F, Walczak T. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Research* 2006;68:39-48
152. Rebecca M, Cavazos JE. Pathophysiological considerations of seizures, epilepsy and status epilepticus in the elderly. *Aging and disease* 2011; 4:278-285.
153. Forsgren L. Prospective incidence study and clinical characterization of seizures in newly referred adults. *Epilepsia* 2000 ;31(3): 292-301.
154. Pugh MJV, Van Cott AC, Cramer JA et al. Trends in antiepileptic drug prescribing for older patients with new onset epilepsy 2000-2004
155. Fastbom J, Joshnell K. Antiepileptic drug use in community-dwelling and institutionalized elderly: a nationwide study of over 1 300 000 older people. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:1069-1075
156. Berkovic SF: Treatment with anti- epileptic drugs. *Aust Fam Physician*. 2005; 34: 1017-1020.
157. Vanlı Yavuz EN, Baykan B. Epilepsi tedavisinde güncel yaklaşımlar. 2012
158. Frucht MM, Quigg M, Schwaner C, Fountain N. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2000; 41(12):1534-1539
159. Dorothee GA. Provoked and reflex seizures: Surprising and common?. *Epilepsia* 2012; 53(4):105-112
160. Pinikahana J, Dono J. Age and gender differences in initial symptoms and precipitant factors of epileptic seizures: An Australian study. *Epilepsy and Behaviour* 2009; 16: 231-239

161. Lunardi MDS, Sukys-Claudino L, Guarnieri R, Walz R, Lin K. Seizure precipitants and inhibiting factors in mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of the neurological sciences* 2011;308:21-24
162. Spector S, Cull C, Goldstein L. Seizure precipitants and perceived self-control of seizures in adults with poorly-controlled epilepsy. *Epilepsy Research* 2000;38:207-216
163. Fang PC, Chen YC, Lee IC. Seizure precipitants in children with intractable epilepsy. *Brain & Development* 2008; 30 527-532
164. Chadwick D. Epilepsy: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1994;27:267-277
165. Swinkels WA, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven P. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005;7:37-50.
166. Sachdev P. Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association. *Am J Psychiatry.* 1998;155:325-336.
167. Kristensen O, Sindrup EH. Psychomotor epilepsy and psychosis. I. Physical aspects. *Acta Neurol Scand.* 1978;57:361-369
168. Slater E, Beard AW, Glithero E. The schizophrenialike psychoses of epilepsy. *Br J Psychiatry.* 1963;109:95-150
169. Suurmeijer TP, Reuvekamp MF, Aldenkamp BP. Social functioning, psychological functioning, and quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(9):1160-1168
170. Jalava M, Sillanpaa M. Concurrent illness in adult with childhood-onset epilepsy: a population-based 35 year follow up study. *Epilepsia* 1996;1155-1163
171. Nancy RT, Gay D. Stress as a risk factor for seizure among adults with epilepsy. *Epilepsia* 2008; 43: 456-468 Silber MH. Sleep Disorders. *Neurol Clin* 2001;1,173-186
172. Baker GA, Jacoby A, Buck D. Quality of life people with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 353-362
173. Friedman RA, Cacheaux LP, Ivens S, Kaufer D. Elucidating the complex interactions between stress and epileptogenic pathways. *Cardiovaskuler Psychiatry and Neurology* 2011; 10; 1-8

174. Nakken KO, Solaas MH, Kjeldsen MJ. Which seizures precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy Behav* 2005;6:185-189
175. Frucht MM, Quigg M, Schwazer C. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2000;41:1534-1539
176. Sperling MR, Schilling CA, Glosser D, Tracy JL. Self-perception of seizure precipitants and their relation to the anxiety level, depression, and health locus of control in epilepsy. *Seizure* 2008;17:302-307
177. Hart YM, Shorvon SD. The Nature Of Epilepsy In The General Population: I: characteristics of patients receiving medication for epilepsy. *Epilepsy* 1995; 21:43-49
178. Cull CA, Fowler M, Brown SW. Perceived self control of seizures in young people with epilepsy. *Seizure* 1996;5:131-138
179. Nakken KO, Bjorholt PG, Johannessen SI, et al. Effect of physical training on aerobic capacity, seizure occurrence and contact sports. *Epilepsia* 1990; 31: 88-94
180. Hayden M, Penna C, Buchanan N. Epilepsy: patient perceptions of their condition. *Seizure* 1992;1:191-197
181. Silber MH. Sleep Disorders. *Neurol Clin* 2001;1,173-186
182. www.sleepfoundation.org Women and Sleep
183. Panayiotopoulos CP. Juvenile myoclonic epilepsy. The epilepsies, seizures, syndromes and management. First edition, 2005:308-320
184. Akyol A, Taşdemir N, Müngen B, Soyuer A. İnme sonrası epileptik nöbetler. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi* 2004;10(2):67-73
185. Ballanger JC, Post RM: Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes. *Brit J Psychiatry* 1978; 133:1-14
186. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILEA task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:1212-1218