



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, GÜLHANE SAğLIK
UYGULAMA ve ARAşTIRMA MERKEZİ**

NÖROLOJİ KLİNİğİ

**ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE
ETKİSİNİN N-200 / P-300 POTANSİYELLERİ ve NÖROPSİKOLOJİK
TESTLER İLE DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Javid Shafiyev

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2023



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, GÜLHANE SAğLIK
UYGULAMA ve ARAşTIRMA MERKEZİ**

NÖROLOJİ KLİNİğİ

**ANTI EPİLEPTİK İLAÇLARIN KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE
ETKİSİNİN N-200 / P-300 POTANSİYELLERİ ve NÖROPSİKOLOJİK
TESTLER İLE DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Javid Shafiyev

Tez danışmanı: Prof. Dr. Ömer Karadaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2023

TEŞEKKÜR

Bu tez faaliyetinin gerçekleşmesinde yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen, tezimin bütün aşamalarında emeği bulunan, her daim bilgisi ve kişiliği ile örnek aldığım, tecrübelerinden yararlanma olanağı sağlayan tez hocam Prof. Dr. Ömer KARADAŞ'a sonsuz saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen Nöroloji Ana bilim dalı Başkanı Prof. Dr. Ömer KARADAŞ'a, Nöroloji Ana bilim dalı öğretim yeleri Prof. Dr. Zeki ODABAŐI'na, Doç. Dr. Bilgin ÖZTÜRK'e, Doç. Dr. Ali Rıza Sonkaya'ya teőekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ailem olarak gördüğüm zor zamanlarımda her daim yanımda olan uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma teőekkürü borç bilirim. Asistanlık sürem boyunca beraber alıştığım Nöroloji kliniği uzmanları, hemşireleri ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Buğnlere gelmemde en büyük pay sahibi olan annem, babam ve kardeşime sonsuz saygı, sevgi ve teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Javid SHAFIYEV

Ankara, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR DİZİNİ	V
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
ABSTRACT	XI
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	4
2.1 Epilepsi Tarihçesi ve Tanımı	4
2.2 Epilepsi Epidemiyolojisi	6
2.3 Epilepsi Sınıflandırmaları	8
2.3.1 Nöbet Sınıflandırması	8
2.3.1.1 ILAE Temel Nöbet Sınıflandırması	8
2.3.1.2 ILAE Genişletilmiş Nöbet Sınıflandırması	9
2.3.2 Etiyolojik Sınıflandırma	12
2.4 Epilepsi Tedavisi	13
2.4.1 Medikal tedavi	13
2.4.1.1 Birinci Jenerasyon Antiepileptik İlaçlar	15
2.4.1.2 İkinci Jenerasyon Nöbet Önleyici İlaçlar	18
2.4.1.3 Üçüncü Jenerasyon Nöbet Önleyici İlaçlar	21
2.4.2 Cihaz Destekli Tedavi	22
2.4.3 Cerrahi Yöntemler	23
2.5 Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi	24
2.5.1 Nöropsikolojik Testler	24
2.5.1.1 Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD/MoCA)	24
2.5.2 Olayla İlişkili Potansiyeller	26

2.5.2.1	N-200 Uyarılmış Potansiyeli	28
2.5.2.2	P-300 Uyarılmış Potansiyeli	29
2.6	Epilepsinin Kognisyon Üzerine Etkisi	29
2.6.1	İdiopatik Epilepsilerde Kognisyon	31
2.6.2	Fokal Epilepsilerde Kognisyon	32
2.6.2.1	Temporal lob epilepsileri	32
2.6.2.2	Frontal Lob Epilepsileri	34
2.6.2.3	Paryetoksipital lob epilepsileri	34
2.7	Antiepileptik ilaçların kognisyon üzerine etkisi	35
2.7.1	Levetirasetam	37
2.7.2	Valproik asit	38
2.7.3	Karbamazepin	39
2.7.4	Lakozamid	39
2.7.5	Topiramet	40
2.7.6	Zonisamid	41
2.7.7	Lamotirijin	42
3	GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1	Araştırma Tasarımı, Yer ve Süre	43
3.2	Katılımcı Seçilmesi	44
3.3	Araştırmanın Etik Yöntemi ve İzinler	44
3.4	Veri Toplama Gereçleri	45
3.4.1	Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA/MOBİD)	45
3.4.2	P-300 / N-200 Olayla İlişkili Potansiyelleri	46
3.5	Birincil ve İkincil Amaçlar	47
3.6	İstatistiksel Analiz	47
4	BULGULAR	49
4.1	Sosyodemografik Veriler	49

4.2 Antiepileptik İlaçların Dağılımı	49
4.3 MoCA Test Puanlarının Antiepileptik ilaç Kullanımı ile ilişkisi	51
4.4 Olayla İlişkili Potansiyellerin Antiepileptik İlaç Kullanımıyla İlişkisi	55
4.5 MoCA ve Olayla İlişkili Potansiyellerin Yaşla ve Cinsiyetle İlişkisi	60
5 TARTIŞMA	60
6 SONUÇ	71
7 KAYNAKLAR	73
8 ÖZGEÇMİŞ	84
9 EKLER	86
9.1 Ek 1: Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Kararı	86
9.2 Ek 2: Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı	87
9.3 Ek 3: SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlık Kararı	89
9.4 Ek 4: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği Türkçe Formu	91

KISALTMALAR DİZİNİ

AEİ	: Antiepileptik İlaç
BDZ	: Benzodiazepin
CLB	: Clobazam
DBS	: Derin Beyin Stimülasyonu
EEG	: Elektroensefalografi
ERP	: Even Related Potentials
ETX	: Etoksuximide
FAS	: Focal Aware Seiuzes
FDA	: Food and Drug Admnisitation
FIAS	: Fokal Impaired Awareness Seizures
FLE	: Frontal Lob Epilepsisi
fMRI	: Functional Magnetic Resonanse Imaging
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	: Gama Aminobutirik Asit
GBP	: Gabapentin
HBB	: Hafif Bilişsel Bozukluk
IJE	: İdiyopatik Jeneralize Epilepsi
ILAE	: International League Against Epilepsy
JME	: Jüvenil Myoklonik Epilepsi
KBZ	: Karbamazepin
LCM	: Lakozamid
LEV	: Levetirasetam
LTG	: Lamotrijin
MOBİD	: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
MoCA	: Montreal Cognitive Assessment
MMN	: Mismatch Negativity
MMSE	: Mini Mental State Exam
M.Ö	: Milattan Önce

OİP	: Olayla İlişkili Potansiyeller
OXC	: Okskarbezapin
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PHT	: Phenitoin
PLE	: Posterior Lob Epilepsi
SE	: Status Epileptikus
SPECT	: Single-Photon Emission Computerized Tomography
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SUDEP	: Sudeen Unexpected Death in Epilepsy
TPM	: Topiramate
TLE	: Temporal Lob Epilepsisi
VGB	: Vigabatrin
VNS	: Vagal Nerve Stimulation
VPA	: Valproik Asit
ZNS	: Zonisamid

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1. Demografik Veriler	49
Tablo 2. Antiepileptik ilaçların dağılımı	50
Tablo 3. Ana gruplar ile MoCA puanları arasındaki ilişki.....	53
Tablo 4. Monoterapi grubunda ilaç alt gruplarının tedavi sonrası 3. Ayda MoCA puanları üzerine etkisi	53
Tablo 5. İkili ilaç alt gruplarında MoCA puanlarının dağılımı	54
Tablo 6. Üçlü ilaç alt gruplarında MoCA puanlarının dağılımı	54
Tablo 7. Ana gruplar ile Olayla İlişkili Potansiyeller arasındaki ilişki.....	58
Tablo 8. Monoterapi grubunda ilaç alt gruplarının tedavi sonrası 3. ayda olayla ilişkili potansiyeller üzerine etkisi.....	58
Tablo 9. İkili ilaç alt gruplarıyla olayla ilişkili potansiyeller arasındaki ilişki.....	59
Tablo 10. Üçlü ilaç alt gruplarıyla olayla ilişkili potansiyeller arasındaki ilişki.....	59
Şekil.1 İşitsel uyaran sonrası ortaya çıkan OİP bileşenleri.....	27
Şekil.2 KBZ monoterapsisi başlanan bir hastaya 3. ayda yapılan OİP ölçümü.....	56

ÖZET

Antiepileptik ilaçların kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin N-200/P-300 potansiyelleri ve nöropsikolojik testler ile değerlendirilmesi

Amaç: Antiepileptik ilaçların kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkilerini araştıran birçok çalışmada bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için klinik nöropsikolojik ve elektronörofizyolojik incelemeler yapılmıştır. Nöropsikolojik değerlendirmede MoCA ölçeği, elektronörofizyolojik incelemede ise OİP'lerin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Ancak bu iki inceleme yönteminin birlikte uygulandığı metodolojiye sahip yayınlar literatürde bulunmamaktadır. Ayrıca literatürdeki çalışmalarda değerlendirilen ilaç veya ilaç kombinasyonlarının geniş bir yelpazeye sahip olmadığını görmekteyiz. Bu çalışmanın amacı epilepsi tanısı olan hastalardan AEİ tedavisi alanlarda ve yeni ilaç başlanacak olanlarda kognitif fonksiyonlardaki olası değişiklikleri nöropsikolojik ve elektrofizyolojik yöntemlerle değerlendirmektir

Yöntem: Tek merkezli, prospektif hasta kayıtlı araştırma Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara'da Mayıs 2022-Haziran 2023 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya, yatarak ve ayaktan tedavi alan, 18-50 yaş arası, kognitif fonksiyonları bozabilecek herhangi bir demansiyel veya sendromik bulgu ve tanısı olmayan epilepsi hastaları dahil edildi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri ve varsa kullandıkları antiepileptik ilaçlar sorgulandı. İlaç kullanmayan hastalardan yeni antiepileptik ilaç başlanacak olanlara tedaviye başlamadan önce ve 3 ay sonra MoCA ölçeği uygulaması ve olayla ilişkili potansiyellerin değerlendirilmesi yapıldı. Politerapi alan hastalar ise ikili ve üçlü ilaç alt gruplarına ayrılarak MoCA ve OİP uygulamalarına tabi tutuldu. İlaç ve ilaç kombinasyonlarının kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkileri araştırıldı.

Bulgular: Bulgular: Araştırmaya 320 katılımcı (20 sağlıklı kontrol, 300 epilepsi hastası) alındı (yaş: 35,4, erkek: %50,6). Monoterapi alan grupta 100, politerapi alan grupta ise

200 katılımcı bulunmaktaydı. İkili politerapi alan grupta 80, üçlü alan grupta ise 120 katılımcı vardı. Sağlıklı grupla epilepsi grubu arasında ortalama MoCA puanı ve OİP değerleri (N200, P300 latansları ile N2P3 amplitütü) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmaktaydı (sırasıyla 26; 22,9, 320,5 ms; 337 ms, 220,3 ms; 236,8 ms, 12 μ V; 9,8 μ V) ($p<0,005$). Monoterapi grubu (23,8; 334 ms; 233,9 ms; 10,3 μ V) ile politerapi grubu (22,7; 342,8 ms; 241,4 ms; 9,4 μ V) arasında da ortalama MoCA puanları ve OİP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlemlendi ($p<0,005$). Benzer şekilde, ikili ve üçlü ilaç kullanan gruplar arasında da ortalama MoCA puanları ve OİP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görüldü (sırasıyla 23,2; 22,2, 334,8 ms; 349,3 ms, 234,7 ms; 250 ms, 10 μ V; 8,8 μ V) ($p<0,005$). Topiramet (24,4; 21,7, 327,2 ms; 347,1 ms, 226 ms; 245 ms, 10,7 μ V; 9,1 μ V) ve karbamazepin (24,5; 23,1, 327,2 ms; 337,4 ms, 226 ms; 235,8 ms, 10,6 μ V; 9,4 μ V) monoterapisi alan gruplarda tedavi öncesi ve sonrası ortalama MoCA puanları ve OİP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu ($p<0,005$). Levetirasetam, lamotirijin ve lakozamid monoterapisi alan gruplarda ise bu yönden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,005$). LEV+TPM (21; 346,4 ms; 246,1 ms; 8,9 μ V) ve LEV+KBZ (23; 337,4 ms; 237,5 ms; 9,5 μ V) alt gruplarında, diğer ikili ilaç alt gruplarından (LEV+LCM ve LEV+LTG) ortalama MoCA puanları ve OİP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ve LEV+TPM alt grubunda bu farkın daha fazla olduğu görüldü ($p<0,005$). Ayrıca diğer ikili ilaç alt grupları bu yönlerden birbirinden anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,005$). LEV+TPM+KBZ içeren alt grupta, diğer tüm grup ve alt gruplara göre MoCA puanları ve OİP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla 19, 355,5 ms; 253,9 ms; 8,1 μ V) ($p<0,005$).

Sonuç: Bu araştırmada antiepileptik ilaçlardan (AEİ) özellikle topiramatta belirgin olmaya üzere topiramet ve karbamazepinin kognitif fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkileri olduğu görüldü. Aynı zamanda kullanılan AEİ sayısı arttıkça bu etkinin daha belirgin hale geldiği saptandı. Levetirasetam, lakozamid ve lamotirijinin ise bilişsel fonksiyonlar üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, antiepileptik ilaçlar, kognisyon, MoCA, olayla ilişkili potansiyeller.



ABSTRACT

“Evaluation of The Effect of Antiepileptic Drugs on Cognitive Functions with N-200/P-300 Potentials and Neuropsychological Tests” SBU Gulhane Training and Research Hospital, Medical Specialization Thesis, Ankara 2023.

Introduction: Numerous studies have investigated the effects of antiepileptic drugs on cognitive functions, employing clinical neuropsychological and electroneurophysiological evaluations to assess cognitive performance. While some studies have utilized the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale for neuropsychological assessment and assessed Event-Related Potentials (ERPs) for electroneurophysiological investigation, there is a lack of literature documenting the simultaneous application of these two evaluation methods. Additionally, it should be noted that the range of evaluated drugs or drug combinations in the literature is limited. Therefore, the primary objective of this study is to evaluate potential changes in cognitive functions, both neuropsychologically and electrophysiologically, in patients diagnosed with epilepsy who are currently undergoing antiepileptic drug treatment and in those about to initiate new medication.

Material and Methods: A single-center, prospective patient registry study was conducted at the Department of Neurology, Gulhane Training and Research Hospital, Health Sciences University, Ankara, between May 2022 and June 2023. The study included epilepsy patients aged 18-50 who received inpatient or outpatient treatment and did not exhibit any signs or diagnosis of dementia or other syndromic conditions that could impair cognitive functions. The age, gender, and current antiepileptic drug usage of the patients were recorded. For patients not using medication, those who were scheduled to initiate new antiepileptic drug treatment underwent MoCA scale assessment and evaluation of event-related potentials before starting the treatment and three months later. Patients receiving polytherapy were divided into binary and triple

drug subgroups and underwent MoCA and ERP assessments. The study aimed to investigate the effects of different drugs and drug combinations on cognitive functions

Results: A total of 320 participants were included in the study, consisting of 20 healthy controls and 300 epilepsy patients (mean age: 35.4, male: 50,6%). The monotherapy group consisted of 100 participants, while the polytherapy group included 200 participants. The binary polytherapy subgroup had 80 participants, and the triple polytherapy subgroup had 120 participants. There were statistically significant differences in terms of mean MoCA scores and ERP values (n200, p300 latencies, n2p3 amplitudes) between the healthy control group and the epilepsy group bulunmaktaydı (sırasıyla 26; 22,9, 320,5 ms; 337 ms, 220,3 ms; 236,8 ms, 12 μ V; 9,8 μ V) ($p<0.005$). The monotherapy group (23,8; 334 ms; 233,9 ms; 10,3 μ V) and the polytherapy group (22,7; 342,8 ms; 241,4 ms; 9,4 μ V) showed statistically significant differences in mean MoCA scores and ERP values ($p<0.005$). Similarly, significant differences were observed between the binary and triple drug-using groups in terms of mean MoCA scores and ERP values (sırasıyla 23,2; 22,2, 334,8 ms; 349,3 ms, 234,7 ms; 250 ms, 10 μ V; 8,8 μ V) ($p<0.005$). Regarding specific drugs, the monotherapy groups receiving topiramate (24,4; 21,7, 327,2 ms; 347,1 ms, 226 ms; 245 ms, 10,7 μ V; 9,1 μ V) and carbamazepine (24,5; 23,1, 327,2 ms; 337,4 ms, 226 ms; 235,8 ms, 10,6 μ V; 9,4 μ V) exhibited statistically significant differences in mean MoCA scores and ERP values before and after treatment ($p<0.005$). No statistically significant differences were found in the monotherapy groups receiving levetiracetam, lamotrigine, and lacosamide ($p>0.005$). Among the binary drug subgroups, the LEV+TPM (21; 346,4 ms; 246,1 ms; 8,9 μ V) and LEV+CBZ (23; 337,4 ms; 237,5 ms; 9,5 μ V) subgroups showed significant differences in mean MoCA scores and ERP values compared to other binary drug subgroups (LEV+LCM and LEV+LTG), with a greater difference observed in the LEV+TPM subgroup ($p<0.005$). However, there were no significant differences among the other binary drug subgroups in terms of MoCA scores and ERP values ($p>0.005$). The subgroup including LEV+TPM+CBZ showed statistically significant differences in MoCA scores and ERP values compared to all other groups and subgroups (sırasıyla 19, 355,5 ms; 253,9 ms; 8,1 μ V) ($p<0.005$).

Conclusions: In this study, it was observed that AEDs, especially topiramate and carbamazepine, had a negative impact on cognitive functions. Additionally, as the number of AEDs used increased, this effect became more pronounced. It was concluded that levetiracetam, lacosamide, and lamotrigine did not have any negative effects on cognition.

Keywords: Epilepsy, antiepileptic drugs, cognition, MoCA, event-related potentials.



1 GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, tekrarlayan epizodik ataklar, epileptik nöbetler ve bunların somatik ve psikiyatrik sonuçları ile karakterize kronik bir beyin hastalığıdır (1). Dünya çapında 70 milyondan fazla insanı etkileyen en yaygın ciddi beyin rahatsızlıklarından biri olarak kalmaktadır. İnsidansı, bebeklerde ve daha büyük yaş gruplarında en yüksek risk ile bimodal bir dağılıma sahiptir (2). Aktif epilepsi prevalansı çoğu lokasyonda 5–10/1000 aralığındadır, ancak bazı izolatlarda daha yüksek olabilir (3). İnsidansı ise 100.000 kişi-yılda 61.4 civarındadır (1). Dünyadaki dağılımına bakıldığında zaman epilepsili hastaların yaklaşık %80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamını sürdürmektedir (4).

Bilişsel bozukluklar, epilepsi hastalarının yaygın yakınmalarından biridir (5) ve hastaların tahmini %20-50'si bilişsel problemler yaşamaktadır (6). Bu bozuklukların etiolojisi, diğer faktörlerin yanı sıra epileptojenik bölgenin konumuna, epileptik sendroma, nöbetlerin tipine, sıklığına ve hastalığın başlangıç yaşına bağlı olarak çok faktörlüdür. Aynı şekilde tedavide kullanılan antiepileptik ilaçların (AEİ) bazıları yeni nöropsikolojik bozukluklara neden olabilir veya mevcut durumları ağırlaştırabilir. (5).

AEİ'ler, genelde bilişsel işlevsellik üzerinde doz bağımlı bir etkiye sahiptirler. Aynı zamanda çoklu AEİ tedavisi de daha belirgin olumsuz bilişsel etkiler oluşturabilir (7). Fenitoin, karbamazepin, valproat, fenobarbital ve benzodiazepinler uzun yıllardır epilepsi tedavisinde kullanılmakta ve "geleneksel" AEİ'ler olarak bilinmektedirler (8). Bu ilaçlarla ilişkili bilişsel yan etkiler orta düzeyde olmakla beraber sıklıkla klinik olarak anlamlı yan etkilerdir (8). Keene ve ark. karbamazepin, fenitoin veya benzodiazepin tedavilerinin ortaya çıkardığı kognitif yan etkilerde ilaçlar arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (8). Hiba ve ark. 130 hastalık kognitif yan etki çalışmasında karbamazepin (%9,9), gabapentin (%7,3), levetirasetam (%10,4), lamotrijin (%8,9), okskarbazepin (%11,6) dahil olmak üzere diğer birçok AEİ'ye göre önemli ölçüde daha fazla tolere edilemeyen kognitif yan etkileri topiramata ilişkilendirmişlerdir (%21,5). Aynı çalışmada valproat (%8,3) ve zonisamid ile ilgili

kognitif yan etki oranları (%14,9), gabapentin ve lamotrijin için olanlardan önemli ölçüde daha yüksek olarak bulunmuştur (9).

Kognitif fonksiyonları değerlendirmek için çeşitli ölçüm metodları geliştirilmiştir. Montreal Bilişsel Değerlendirmesinin (MoCA/MOBİD) Hafif Bilişsel Bozukluğu (HBB) olan hastaları normal popülasyondan ayırmada önemli bir araç olduğu bilinmektedir. Çalışmalarda MoCA/MOBİD'in Alzheimer hastalığı için başka bir yaygın klinik tarama aracı olan "Mini-Mental State Examination"a ("MMSE") kıyasla bilişsel gerilemeyi tespit etmede daha yüksek hassasiyet gösterdiği ortaya konulmuştur (10). Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği bilişsel bozukluğun özellikle erken evrelerini değerlendirmek için geliştirilmiş bir tarama ölçeğidir. Uygulama süresi yaklaşık 10 dakika olan MoCA/MOBİD ölçeği 1 sayfadan oluşan kısa ve uygulaması kolay bir ölçektir. Bu ölçüm metodunun erişkin ve yaşlı popülasyonlarda duyarlılık ve özgüllüğü kanıtlanmış olup validasyonu yapılmış türkçe varyantı araştırmacılar tarafından kullanılmaktadır (11).

Kognitif fonksiyonların elektrofizyolojik göstergesi olan olayla ilişkili potansiyellerden N-200/P-300 potansiyelleri bilimsel çalışmalarda bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi ve takibinde yaygın olarak kullanılmış ve halen de kullanılmaktadır. N-200 potansiyeli fiziksel ayırlama (diskriminasyon) görevi veya semantik ayırlama görevini takiben ortaya çıkar. Fiziksel ayırlama pasif dikkat ile oluşurken, semantik ayırlama seçici dikkate gereksinim gösterir. Bunlar örüntü tanıma ve uyaran sınıflama ile de ilişkilidirler. P-300 potansiyeli ise 1965 yılında Sutton ve ark. tarafından keşfedilmiştir. N-200 yanıtını takip eden ilk pozitif pik olup, a ve b olarak bimodal karakter gösterebilir (şekil.1). P-300a uyaran yenilenmesi ve hedef uyarının önceden tahminlenmesi azaldığında belirgindir. P-300b hedef uyarının yakalanması ve verilen görevin yapılması ile belirgin hale gelir (12).

Son dönemde yeni nesil antiepileptik ilaçların epileptik nöbetler üzerine konvansiyonel ilaçlar kadar etkili olduğunu ve yan etki profili açısından daha kullanılabilir kılındığını gösteren bir çok çalışma yapılmıştır. Ancak antiepileptik

ilaçların kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkisini gösteren çalışmaların çoğu klinik veriler ve nöropsikolojik testler kullanılarak yapılmış olup literatürde elektronörofizyolojik ölçümlerin yer aldığı çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Özellikle N-200 ve P-300 gibi kognitif fonksiyonlar ile yakından ilişkili potansiyellerin kullanıldığı çalışmalar sınırlı sayıda olmakla beraber, literatürde antiepileptik ilaçlara başlamadan önce ve sonrasında bu potansiyellerin nöropsikolojik testler ile beraber değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmamızdaki birincil amacımız epilepsi tansı olan hastalarda antiepileptik ilaç başlandıktan sonra kognitif fonksiyonlardaki oluşabilecek değişiklikleri nöropsikolojik testler ve N-200/P-300 potansiyelleri ile birlikte değerlendirmektir. İkincil amacımız kullanılan antiepileptik ilaçları monoterapi ve politerapi şeklinde gruplayarak kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini değerlendirmektir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Epilepsi Tarihi ve Tanımı

Epilepsi insanlık tarihi kadar eskiye dayanan nörolojik hastalıklardan biridir. Epileptik nöbetin ilk tanımı, M.Ö 2000 yılına ait Mezopotamya bölgesinde kullanılan akad dilinde yazılmış bir metinde yer almaktadır. Yazar, epilepsiye benzer semptomları olan bir hastayı "boynu sola dönük, elleri ve ayakları gergin, gözleri fal taşı gibi açık, bilinci kapalı bir şekilde ağızdan köpükler akıyor" şeklinde tarif etmiştir (13). Epileptik nöbetler, oldukça ilkel olsalar bile tüm organize sinir sistemlerinin olası bir ifadesidir. Bu nedenle, epilepsinin insanlığın ilk evreleri de dahil olmak üzere filogenez boyunca var olduğu varsayılabilir. Tarih öncesi trepanasyonlu (kafa tasında tedavi amaçlı delikler açılması) kafatasları epilepsi ile ilişkilendirilmiş ve birçok kültürde büyük miktarlarda bulunmuştur (14). Daha sonraki epilepsi raporları eski Mısır tıp metinlerinde de bulunabilir. En eski Babil tıbbi metinlerinden (M.Ö 1067-1046) biri olan Sakikku'da antasubba ve miqtu terimleriyle epilepsiden söz edilmektedir. Edwin Smith cerrahi papirüsü (M.Ö. 1700), beş ayrı anlatımda "aşırı derecede titreyen" hastaları tarif ederken epileptik konvülsiyonlardan bahsetmiştir. Açıklamalar, yaralanma veya bir yaralanmanın incelenmesinden veya enfeksiyonundan kaynaklanan kortikal tahrişin neden olduğu fokal nöbetlerin ilk raporları olabilir (13).

19. yüzyılın sonlarına kadar epilepsi, "jeneralize tonik-klonik" veya "grand mal" nöbet ile eş anlamlı olarak kullanılmakta ve diğer nöbet türleri "epileptiform", "kısmi konvülsiyonlar" veya "epileptik eş değerler" olarak adlandırılmaktaydı. Fokal motor nöbetlerin ilk tanımlanmasını Bravais yapmıştır, ancak bunları anatomik açıdan tam olarak anlayan Jackson olmuş ve kendisinin önerdiği temporal lob nöbetleri "uncinate nöbetler" o dönemde bir başka yaklaşım açısından, yani sendromların tanınması ve epilepsilerin anlaşılması için oldukça önemli rol oynamıştır. Tissot (1770), bir çocukluk çağı absans epilepsi vakasının güzel ve kesin bir tanımını vermiş. Herpin (1867), şimdi juvenil miyoklonik epilepsi (JME) olarak adlandırdığımız bir hastayı tanımlamıştır.

Gowers (1881) nöbetlerin uyku-uyanıklık döngüsü ile ilişkisini inceleyerek biyolojik özelliklerin de dahil edilmesiyle sistematik ve sendromatik yaklaşımları ileri sürmüştür. Beyin aktivitesinin yeni işlevsel araştırma yöntemleri (SPECT, PET ve fMRI) bu süreçleri daha da açıklığa kavuşturmuştur. Jeneralize iktogenezin fizyolojik, işlevsel ve anatomik ağlardaki hiperaktivite ile ilişkili olduğuna dair artan kanıtlar, diğer nörolojik sistem bozukluklarına benzer ve fokal patolojilere bağlı epilepsilerden farklı olarak "Epilepsi sendromları" kavramının ortaya çıkmasına yol açmıştır (14).

Epileptik nöbetler, anormal nöronal aktivitenin davranışsal tezahürü olarak ortaya çıkmaktadırlar. Bu anormal nöronal aktivite, aşırı hipersenkron nöronal deşarjlarla karakterize edilir. Merkezi sinir sistemi hastalığına veya işlev bozukluğuna sekonder tekrarlayan nöbetler epilepsi olarak tanımlanmaktadır (15). Epileptik nöbetin temel unsurları; başlama ve sonlanma şekli, klinik belirtiler ve anormal artmış senkronizasyondur. Geçici bir olay olduğu göz önüne alındığında, bir nöbetin açıkça tanımlanmış bir başlangıcı ve bitişi olmalıdır. Tipik olarak nöbetin sonlanması, postiktal dönem nedeniyle başlangıcına göre klinik olarak daha az belirgindir. Klinik belirtiler geniş ölçüde değişebilir, ancak bir klinik nöbet en az bir klinik belirti ile kendini göstermelidir (16). Epileptik nöbetlerin olası bir klinik anahtar özelliği de tipik bir auranın varlığıdır. Gözler genellikle açık, orta hatta veya orta hattan sapsmış vaziyettedir. Bazı ortak belirtilerin epilepsiye özgü olduğu fikrinin aksine, hem epileptik hem de non-epileptik nöbetlerde inkontinans, ciddi yaralanma ve dil laserasyonları meydana gelebilir. Bilateral tonik-klonik nöbetler tipik olarak tonik duruş fazını takiben ritmik vücut hareketlerinden oluşan klonik fazın geldiği belirli bir semptomlar dizisiyle ortaya çıkar. Tipik olarak, düşük genlikli hızlı kasılmalar, daha yavaş ve daha yüksek genlikli kasılmalara dönüşür. Fokal iktal semptomlar, sekonder bilateral tonik-klonik nöbetlerde nöbetlerin jeneralize fazından önce gelebilir. Jeneralize orijinli epilepsilerdeki klasik gırtlaksı epileptik "ağlama", bilateral tonik-klonik nöbetler için patognomonik olan benzersiz bir sestir (17).

Epilepsideki tanımlar her zaman sorunlu olmuştur. Epileptik nöbet ile epilepsi karıştırılmaması gereken iki husustur. Epileptik nöbetler her zaman epilepsiye bağlı olmayabilir. Örneğin enfeksiyon, ateş, ilaç kullanımı gibi durumlar da epileptik nöbete sebep olabilir ki bunlar tekrarlamadığı sürece provoke nöbet veya semptomatik nöbet olarak isimlendirilirler. Teşhis zordur çünkü pratikte epilepsinin tanısız elektriksel bulguları, özellikle erişkinlerde ve nöbetleri seyrek olan bireylerde interiktal olarak ortaya çıkmayabilir. Bunun yanı sıra interiktal epileptiform deşarjlar epilepsisi olmayan bireylerde de ara sıra ortaya çıkabilir (18).

En son epilepsi tanımı 2014 yılında ILAE (‘‘International League Against Epilepsy’’) tarafından yapılmıştır. Tanım şu şekilde ifade edilmektedir: Epilepsi, bir kişinin 24 saatten uzun arayla iki veya daha fazla provoke edilmemiş veya refleks nöbet geçirmesi ya da önümüzdeki 10 yıl içinde ikinci bir nöbet geçirme riski %60 olan bir kişide tek bir provoke edilmemiş veya refleks nöbet olması durumudur. Ayrıca herhangi bir epilepsi sendromunun varlığı da epilepsi tanımı için yeterlidir. Bir kişiyi önümüzdeki 10 yıl içinde ikinci bir nöbet geçirme riskini %60 olarak sınıflandıran iki şey; Epileptojenik potansiyele sahip beyin görüntüleme bulguları ve elektroensefalografide epileptiform aktivitedir. Beyin görüntülemesi anormal olan (örn., bir araknoid kist, yaygın atrofi), ancak epileptiform aktivitesi olmayan bir olguda tek bir provoke edilmemiş nöbetin olması epilepsi tanı kriterlerini karşılamaz. Kesme değerin (‘cut-off’) %60 seçilmesinin nedeni bu oranın provoke edilmemiş iki nöbeti olan birinin üçüncü bir nöbet geçirme riski açısından güven aralığının alt sınırı olmasıdır. (16).

2.2 Epilepsi Epidemiyolojisi

Epilepsi en yaygın nörolojik hastalıklardan biridir ve her yaştan, ırktan, sosyal sınıftan ve coğrafi bölgeden insanı etkilemektedir (19). Dünyada epilepsili 50 milyon insan mevcut olup, her yıl 125.000’i ölmekte ve bu ölümlerin %80’inden fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir (4). Epilepsi prevalansı, risk ve etiyolojik faktörlerin yerel dağılımına, tanı anındaki nöbet sayısına ve sadece aktif epilepsi (aktif prevalans) veya remisyonadaki vakaları da dahil etmeye (yaşam boyu prevalans) bağlı

olarak ülkeler arasında önemli ölçüde farklılık gösterir (19). Aktif epilepsi prevalansı çoğu lokasyonda 5–10/1000 aralığındadır, ancak bazı izolatlarda daha yüksek olabilir (3). Fiest ve ark. epilepsinin genel yaşam boyu prevalansını 1.000 popülasyonda 7.6 bulmuş ve düşük gelirli ülkelerde (1.000'de 8.75) yüksek gelirli ülkelerden (1.000'de 5.18) daha sık olduğunu ortaya koymuşlardır. İnsidans çalışmalarının Beghi ve ark. tarafından yapılan sistematik bir incelemesinde ve meta-analizinde, epilepsinin havuzlanmış insidans oranı 100.000 kişi-yılda 61,4 olarak bulunmuştur (19). Zaman geçtikçe yaşa özel insidans oranları değişmiş, genç yaş gruplarında azalma ve 60 yaş üstü kişilerde artış olmuştur (3). Epilepsi insidansı ve prevalansı erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksektir. Fark, en sık görülen risk faktörlerinin farklı yaygınlığı ve belirli bölgelerde sosyokültürel nedenlerle kadınlarda durumun gizlenmesi ile açıklanabilir. Epilepsi insidansı en genç ve en yaşlı yaş gruplarında daha yüksektir. Yaşamın ilk yıllarında iyi tanımlanmış bir popülasyonda yılda 100.000'de 86, 30-59 yaşındaki kişilerde 100.000'de yaklaşık 23-31'e düşme eğilimi ve ardından 85 yaşın üzerinde 100.000'de 180'e kadar bir artış ortaya çıkmaktadır (19). Epilepsi, 1000 çocukta 4 ila 6 vaka prevalansı ile çocuk ve ergenlerde en sık görülen nörolojik hastalıklardan birini temsil eder (20). Fokal nöbetler, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde baskın olan nöbet tipidir. En yaygın fokal nöbet tipi, kompleks parsiyel nöbettir (nöbet geçiren tüm kişilerin yaklaşık %36'sını oluşturur) (19). Fokal epilepsisi olanların yaklaşık %60'ında kompleks parsiyel nöbet görülmektedir (21). Ateş, travmatik beyin hasarı, serebrovasküler hastalık, ilaç, enfeksiyon ve metabolik bozuklukların en yaygın tetikleyici faktörler olduğu akut semptomatik nöbetlerin medyan insidansı yılda 100.000'de 29-39'dur. Status epileptikus insidansının bimodal bir dağılımla yılda 100.000'de 6.8 ila 41 arasında değiştiği gösterilmiştir (pikler <1 yaşındaki çocuklarda ve yaşlılarda). Epilepsili insanlar genel popülasyona göre daha yüksek ölüm riski altındadırlar. Epilepsi veya nöbetlere atfedilebilen ölümler ile ilgili önemli nedenler arasında SUDEP ("Sudden Unexpected Death İn Epilepsy", Epilepside Ani Beklenmedik Ölüm), SE (Status Epileptikus), epilepsiye bağlı travmalar ve intiharlar yer alır. Epilepsili kişilerde SUDEP insidansı 1.000 kişi-yılda 1.2'dir ve 16 yaşın altındaki çocuklarda 1.1'den 50 yaşından sonra yetişkinlerde 1.3'e kadar değişmektedir (19).

2.3 Epilepsi Sınıflandırmaları

2.3.1 Nöbet Sınıflandırması

Klinik uygulamadaki teşhis süreci iki aşamadan oluşur: Nöbet tipinin/sendromun sınıflandırılması ve nedenin belirlenmesi. Epilepsi sınıflandırmaları ikincisine değil büyük ölçüde birincisine odaklanmıştır, ancak etiyoloji de aynı derecede önemlidir çünkü tedavi, prognoz ve klinik seyrin ana belirleyicisidir. En son epilepsi sınıflandırması ILAE ("International League Against Epilepsy") tarafından "temel ve genişletilmiş sınıflandırma" başlıkları altında çok yönlülüğe izin verecek şekilde 2017'de güncellenmiştir (22) (16).

2.3.1.1 ILAE Temel Nöbet Sınıflandırması

ILAE 2017 sınıflandırmasında nöbet başlangıcı fokal (1), jeneralize (2), başlangıcı bilinmeyen (3) ve sınıflandırılmayan (4) olarak kategorize edilmiştir. Fokal nöbet, belirli bir odaktan başlayan nöbettir. "Fokal" terimi, eski "Parsiyel" teriminin yerine kullanılmıştır. Jeneralize nöbetler ise her iki hemisferin nöbet sırasında aktive olması ile oluşmaktadır. Bu aktivasyon asimetrik olabilir ancak başlangıçta her iki hemisferin de dahil olması gerekir. Bir nöbeti fokal veya jeneralize olarak kategorize etmek için öykü ve destekleyici çalışmalardan (örn. MRG, EEG) yeterli veri edinilemiyorsa, "başlangıcı bilinmeyen nöbet" olarak sınıflandırılır. Sınıflandırmadaki "bilinmeyen başlangıç" kategorisi, başlangıcı hakkında hiçbir şey bilinmese bile nöbetin geri kalanının tanımının sınıflandırılmasına izin vererek avantaj sağlamaktadır. Örneğin, bir aile üyesinden aldığımız öyküde hasta yakınının; hastayı tüm vücudu sallanırken, tepkisiz, salyaları akar halde yerde gördüğü ve dilini ısırıldığını belirttiği nöbetlere başlangıcı bilinmiyorsa bile "Başlangıcı Bilinmeyen Bilateral Tonik Klonik Nöbet" denilebilmektedir. Bu nöbet, fokal veya jeneralize bir nöbet olarak başlamış olabilir ve daha önce sınıflandırılmazken şimdiki sınıflandırma sayesinde kategorize edilebilir. Görgü tanığı olmayan veya hastanın anlatabileceği herhangi bir öncül belirtisi olmayan

nöbetler de sınıflandırılmayan nöbetler olarak yeni sınıflandırmada yer almaktadır (16).

Başlangıç tipini belirledikten sonra, nöbetin bilinci bozup bozmadığını ayırt etmek gerekir. Bunun için ‘Farkındalığın Korunduğu’ ve ‘Farkındalığın Bozulduğu’ nöbetler olarak sınıflandırmanın ikinci basamağı yardımcı olmaktadır. Bu terim, başlangıç terimiyle birleştirilir ve böylece "Fokal Farkındalığın Korunduğu Nöbetler " ve "Fokal Bozulmuş Farkındalık Nöbetler" arasındaki ayrımı yaratır. Fokal farkındalığın korunduğu nöbetler daha önceden basit parsiyel nöbetler olarak, fokal bozulmuş farkındalık nöbetler ise kompleks parsiyel nöbetler olarak adlandırılıyordu. Bu terminoloji, bilinç bozukluğu olmayan bir nöbetin basit, bilinç bozukluğu olan bir nöbetin ise kompleks sanılmasının hastaları yanıltabileceği düşünülerek yenisiyle değiştirilmiştir. Jeneralize nöbetler için, "jeneralize" terimi bilincin bozulduğunu ima ettiğinden, farkındalık tanımı bu nöbetlerde kullanılmamaktadır (16).

Temel nöbet sınıflandırmasındaki son aşama, fokal veya jeneralize bir nöbetin motor bileşene sahip olup olmadığını tanımlamaktadır. Daha önce tanımlanan terimlere "motor" terimi eklenir ve "Fokal farkındalığın korunduğu motor nöbet", "jeneralize motor olmayan nöbet" ve "Bilinmeyen başlangıçlı motor nöbet" gibi terimler ortaya çıkar. Jeneralize ve bilinmeyen başlangıçlı nöbetler için motor komponent “tonik-klonik” veya “diğer motor” olarak tanımlanabilir. "Jeneralize" terimi jeneralize başlayan nöbetler için ayrıldığından, eski "sekonder jeneralize " terimi artık kullanılmamaktadır ve yerine ‘Fokalden bilateral tonik kloniğe’ terimi kullanılmalıdır.

"Bilinmeyen başlangıçlı nöbet” kategorisine de daha fazla bilgi (motor bileşeni olup olmadığı gibi) eklenebilir. Sınıflandırılmayan nöbetlere ise başka tanımlamalar eklenmez (16).

2.3.1.2 ILAE Genişletilmiş Nöbet Sınıflandırması

Genişletilmiş sınıflandırma ile basit sınıflandırma arasındaki temel fark en erken veya en belirgin olan motor/non-motor bulgunun daha net bir şekilde açıklanmasıdır.

Fokal motor başlangıçlı nöbetlerde bulgular atonik (fokal tonus kaybı), tonik (uzun süreli fokal kasılma), klonik (fokal ritmik kasılma/atma), miyoklonik (düzensiz, kısa süreli fokal kasılma/atma) ve epileptik spazm (gövdenin fleksiyonu ile beraber kollarda fokal fleksiyon veya ekstansiyon) şeklinde olabilir. Semiyolojik olarak klonik kasılma ile miyoklonik kasılma arasındaki ayırım net yapılmalıdır. Klonik kasılmada uzun süreli, düzenli aralıkları olan stereotipik kasılma varken miyoklonik kasılma düzensiz ve kısa diziler halindedir (23).

Daha az belirgin olan fokal motor bulgular hiperkinetik hareketler ve otomatizmlerdir. Otomatizmde amaçsız tekrarlayıcı motor aktivite vardır. Nöbet haricinde görüldüğünde ve bir amaca yönelik yapıldığında normal bir hareketmiş gibi değerlendirilebilecek olan bu hareketler nöbet sırasında amaçsızca tekrarlayıcı özellik kazanırlar. Otomatizm, absans nöbetlere de eşlik edebilir (23).

Davranışsal duraksama hareketlerin durması ve yanıtsızlık şeklindedir. Tüm nöbetlerin başında çok kısa süreli ve tanınması zor davranışsal duraksama olabilir ancak sınıflandırmada fokal davranışsal duraksama nöbeti diyebilmemiz için davranışsal duraksamanın nöbetin başlıca özelliği olması gerekir (23).

Fokal otonomik nöbet gastrointestinal his, sıcaklama veya üşüme hissi, ateş basması, tüylerin ürpermesi/diken diken olması, çarpıntı, cinsel uyanma, solunumsal değişiklikler veya diğer otonomik bulgular şeklinde olabilir (23).

Fokal bilişsel nöbetler hastada bulgu olarak saptanan veya kendisinin ifade ettiği lisan, düşünce veya yüksek kortikal fonksiyonlar ile ilişkili olan nöbetlerdir. Deja vu, jamais vu, halüsinasyon, illüzyon ve zorlu düşünce bunlara örnek verilebilir (23).

Fokal emosyonel nöbetler ise korku, kaygı, ajitasyon, kızgınlık, paranoya, haz, tatmin, keyif alma, gülme (jelastik) veya ağlama (dakristik) şeklinde olabilir (23)

Fokal duyusal nöbetlerde bulgu ve belirtiler somatosensoriyel, olfaktör, görsel, işitsel, gustatuar, sıcak-soğuk hissi veya vestibüler duyumsamalar şeklinde olabilir(23).

Jeneralize nöbetlerin sınıflaması, birkaç yeni eklene nöbet tipi haricinde, 1981 sınıflamasına benzerdir. Temelde motor veya non-motor (absans) olarak başlar. Ana semiyolojik özelliklerin tanımlarının iyi bilinmesi ve doğru olarak kullanılması gerekmektedir (23). Klonik kasılma, sıçrama, simetrik veya asimetrik, düzenli tekrarlayan, aynı kas gruplarını içerir (23). Tonik kasılmada birkaç saniyeden dakikalara kadar uzayabilen kas kasılmasındaki sürekli devam eden artış gözlemlenir (23). Miyoklonik kasılma ani, kısa süreli (<100 milisaniye), tek veya çoklu kas kasılması, aksiyal proksimal-distal kaslarda görülebilir ve klonik kasılmaya göre ardışık tekrarlayıcılığı daha düzensiz ve daha kısa sürelidir (23). Atoni öncesinde miyoklonik veya tonik bir kasılma olmaksızın kas tonusunda ani kayıp veya azalma ile karakterize olup 1-2 saniye sürelidir ve baş, gövde, çene veya ekstremitelerde kaslarında görülebilir (23). Epileptik spazmlar miyoklonik kasılmadan daha uzun süreli ancak klonik kasılmadan kısa süreli kasılmalardır (o nedenle spazm olarak adlandırılır). Daha belirgin olarak proksimal ve gövde kaslarında ani fleksiyon-ekstansiyon veya ekstansiyon+fleksiyon karışımı şeklindedir (sırıltma, baş sallama, küçük göz hareketleri şeklinde sınırlı bir bölgede de olabilir) (23). Bu tanımlamalara sadık kalarak izole veya arka arkaya ortaya çıkan tonik-klonik, miyoklonik tonik-klonik veya miyoklonik-atonik nöbetler şeklinde sınıflamalar yapılabilir (23).

Jeneralize non-motor nöbetler absans nöbetlerden oluşur. Farklı EEG bulguları, epilepsi sendromlarında görülmeleri, tedavi ve prognozlarının farklı olması nedeniyle atipik absans ve tipik absans ayırımı önemlidir. Tonus değişikliğinin daha ön planda olduğu, ani başlangıç ve bitişi olmayan atipik formun ayırımında EEG gerekebilir. Ritmik 3 Hz miyokloninin eşlik ettiği miyoklonik absans ve sıklıkla göz kapatma ve ışık ile tetiklenen gözlerin yukarı deviyeye olduğu ve göz kapağında miyoklonik atmaların gözlemlendiği göz kapağı miyoklonisi de diğer öğeleridir (23).

Başlangıcı bilinmeyen nöbetler ancak görüldüğü zamandan itibaren tanımlanabilen klinik görünümüne göre sınıflandırılır (23). Sınıflandırılmayan nöbetler ise yetersiz bilgi veya sınıflamanın diğer bölümlerine uymayan nöbetler için kullanılmalıdır. Bir olayın nöbet olup olmadığından emin değilsek bu kategoriye almamız gerekir (23).

2.3.2 Etiyolojik Sınıflandırma

Epilepsinin etiyojisi, klinik seyrin ve prognozuna ana belirleyicisidir, ancak mevcut epilepsi sınıflandırmaları etiyojisi ayrıntılı olarak listelememektedir. Epilepsi etiyojilerinin sınıflandırılması dört ana (idiyopatik, semptomatik, provoke, kriptojenik) kategoriye ayrılmıştır (22).

1. İdiyopatik epilepsi: Ağırlıklı olarak genetik veya varsayılan genetik kökenli ve hiçbir büyük nöroanatomik veya nöropatolojik anormalliğin olmadığı bir epilepsi olarak tanımlanır. Burada multigenik veya kompleks kalıtımı olduğu varsayılan ancak şu anda genetik temeli açıklığa kavuşturulmamış epilepsiler de yer almaktadır (22).
2. Semptomatik epilepsi: Büyük anatomik veya patolojik anormallikler ve/veya altında yatan hastalığın göstergesi olan klinik özelliklerle ilişkili, kazanılmış veya genetik bir nedene bağlı ortaya çıkan epilepsi olarak tanımlanır. Bu nedenle, kökenleri genetik veya edinilmiş olsun, serebral patolojik değişikliklerle ilişkili olan gelişimsel ve konjenital bozukluklar bu kategoriye dahil edilir (22).
3. Provokatif epilepsi: Belirli bir sistemik veya çevresel faktörün nöbetlerin baskın nedeni olduğu ve nedensel olarak büyük nöroanatomik veya nöropatolojik değişikliklerin olmadığı bir epilepsi olarak tanımlanır. Refleks epilepsiler (genellikle genetik) de bu kategoriye dahildir (22).
4. Kriptojenik epilepsi: Nedeninin belirlenemediği ve semptomatik olduğu varsayılan bir epilepsi olarak tanımlanmaktadır. Bu tür vakaların sayısı

azalmaktadır, ancak şu anda yetişkinlerde başlayan epilepsi vakalarının en az %40'ını oluşturan önemli bir kategoridir (22).

2.4 Epilepsi Tedavisi

Epilepsi hastalığının tedavisinde amaç nöbetsizliğe ulaşmak olmalıdır. Bir kişinin nöbetlerini %50 oranında azaltmak, örneğin ayda altı nöbetten üç nöbete düşürmek, yaşam kalitesi üzerinde minimal bir etkiye sahip olabilir. Bunun nedeni, büyük ölçüde, araba kullanamama, iş bulmada güçlükler ve bir ilişkiyi sürdürmede güçlükler gibi, bir kişinin yaşam tarzına yönelik kısıtlamalardır. Bununla birlikte, antiepileptik ilaçların da kendine özgü öngörülebilir kronik yan etkileri vardır. Bu yüzden nöbetsizlik için, yaşam kalitesi pahasına inatçı bir şekilde devam ettirilmemelidir. İlaç tedavisinin kesilmesine yol açan yaygın yan etkiler arasında uyusukluk, baş dönmesi ve bilişsel yavaşlama yer alır. Bu yan etkiler, kombinasyon antiepileptik ilaç tedavisi için özel bir endişe kaynağıdır. İlaç tedavisinin yanı sıra dirençli epilepsilerde ve ilaç yan etkilerini tolere edemeyen hastalarda cihaz destekli tedavi ve cerrahi tedavi seçenekleri de değerlendirilmelidir (24)

2.4.1 Medikal tedavi

Epilepsi tanısı almış hastanın takibinde 3 temel hedef vardır; nöbetleri kontrol altına almak, yan etkilerden kaçınmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek. Optimal tedavi planı için hastanın nöbet tipi/tiplerini, nöbetlerin şiddet ve sıklığını belirlemek, tedavi yan etkilerinin farkında olmak ve hastalıkla ilişkili psiko-sosyal problemleri değerlendirmek

gereklidir. Antiepileptik ilaçlar epilepsi tanısından emin olduğunda başlanmalıdır. Antiepileptik ilaç başlama kararı, eğer uygunsa hasta birey, ailesi ve uzman doktor arasında tedavinin risk ve yararları tam olarak tartışılarak alınmalıdır. Risk-fayda oranı tam olarak bilgilendirildikten sonra bile bazı hasta ve ailelerin ilaç almayı kabul etmeyebilecekleri de bilinmelidir. Genel eğilim ilaç tedavisinin ikinci nöbetten sonra başlanması yönündedir. İki tetiklenmemiş nöbetten sonra yeni bir nöbet geçirme riski

takip eden 4 yıl içinde %73 olarak bulunmuştur. Ancak hastada nörolojik defisit varsa, EEG'de patolojik bulgu varsa, hasta ve/veya ailesi ikinci nöbet riskini göze almak istemiyorsa ve MRG'de yapısal lezyon varsa tek nöbet sonrası antiepileptik ilaç başlanması düşünülebilir (23). Provoke edilmemiş ilk nöbetten sonra tekrarlama riskinin genel popülasyonda yaklaşık %40 olduğu tahmin edilmektedir, ancak yaşlı popülasyonda tekrarlama riski oldukça yüksektir ve %80'e kadar çıkabilir. Bu yüksek nüks riski göz önüne alındığında, yaşlı hastalara ilk provoke edilmemiş nöbetten sonra bile bir AEİ tedavisi başlanılabilir (25).

Antiepileptik ilaçlar epilepsi tedavisinin temel dayanağıdır. 1993 yılına kadar, AEİ seçimi yedi veya sekiz ana ajanla sınırlıydı. Bununla birlikte, o zamandan beri 17'den fazla yeni AEİ onaylandı ve pazarlandı. Bu kadar geniş bir AEİ seçeneğiyle, başlangıç tedavisi, daha sonra replasman monoterapisi veya ek tedavi için AEİ seçiminde çok fazla rehberliğe ihtiyaç olduğu görünmektedir. AEİ seçiminde ilacın etkinlik spektrumu, farmakokinetik özellikleri, güvenlik ve tolere edilebilirlik profili ve hastanın özel koşullarına uygun olarak komorbiditelerinin değerlendirilmesi, göz önünde bulundurulması gereken hususlardır (26). Tedaviye tek ilaçla başlanmalı (monoterapi) ve kademeli olarak maksimum tolere edilebilen ve/veya optimal nöbet kontrolü sağlanan doza kadar artırılmalıdır. İlk seçenек AEİ optimal dozlarda kullanılırken nöbetler halen devam ediyorsa epilepsi tanısı yeniden gözden geçirilmelidir (23). Mümkünse monoterapi tercih edilmeli ve eğer ilk ilaç etkili olmazsa ikinci ilaçla monoterapi önerilmektedir. Eğer başlanan AEİ yan etki yapar ya da nöbetler devam ederse ikinci ilaç başlanmalı ve tolere edilebilen maksimum doza yavaşça çıkıldıktan sonra ilk ilaç kesilmesi hakkında düşünülmelidir. Eğer ikinci ilaç da yardımcı olmazsa, yan etki ve etkiler gözetilerek, bir başka ilaç başlanmadan ya ilk başlanan ya da ikinci başlanan ilaç kesilebilir. Kombine ilaç tedavisi, yalnızca, monoterapi denemesinde nöbetsizlik durumu sağlanamazsa tavsiye edilmektedir. Kombine tedavide ilk antiepileptik ilaçtan farklı etki mekanizması ve farklı yan etki profili olan AEİ tercih edilmelidir (23).

2.4.1.1 Birinci Jenerasyon Antiepileptik İlaçlar

Fenobarbital (PHT) başlangıçta sedatif ve uyku ilacı olarak kullanılmasına rağmen, 1912'den beri AEİ olarak klinik kullanımdadır. Ana etki mekanizması, γ -aminobutirik asit (GABA)-A reseptörüne bağlanarak ilgili klorür kanalının açık kalma süresini uzatmaktır. Fenobarbital, fokal nöbetlere ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere karşı etkilidir, ancak jeneralize absans nöbetlerine karşı etkili değildir. Parenteral solüsyonu status epileptikus için etkin bir şekilde kullanılmıştır. Önerilen idame dozu 1 mg/kg/gün ila 2,5 mg/kg/gün'dür, ancak yatmadan önce 30 mg ila 60 mg gibi çok daha düşük bir başlangıç dozu önerilir. Nöbet kontrolü ve tolerabiliteye bağlı olarak doz, gerektiğinde her 2 haftada bir 30 mg ila 60 mg arasında artırılabilir. Fenobarbitalin ana yan etkileri sedasyon, azalan konsantrasyon ve ruh hali değişiklikleri, özellikle depresyondur. Çocuklarda hiperaktiviteye neden olabilir. Uzun süreli kullanımı, kemik yoğunluğunda azalmaya, Dupuytren kontraktürlerine ve plantar fibromatoza sebep olabilir. Fetüste artmış kardiyak malformasyon riski ile teratojenisiteye neden olduğu için gebelikte önerilmemektedir. Anne karnında maruz kalan erkeklerde bilişsel yeteneklerin azaldığına dair kanıtlar da mevcuttur (26).

Benzodiazepinler (BZD) esas olarak GABA-A reseptörü üzerinden etki ederek GABA aracılı klorür kanallarının açık kalma süresini uzatırlar. Klonazepam inaktif metabolitlere dönüştürülürken, klobazam karaciğerde aktif N-desmetilklobazam'a metabolize edilir. Hem klonazepam hem de klobazamın uzun yarılanma ömürleri vardır ve bu da günde bir kez kullanıma olanak sağlar. Hem klonazepam hem de klobazam geniş spektrumlu ajanlardır, ancak FDA ("Food and Drug Administration") endikasyonları jeneralize nöbet tipleriyle sınırlıdır (26).

Primidon karaciğerde fenobarbital ve yine aktif bir metabolit olan fenilettil malonamide dönüştürülür. Primidon, fokal nöbetlere ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere karşı etkilidir. Miyoklonik nöbetlere karşı etkinlik olduğuna dair anekdotal kanıtlar da mevcuttur. Primidon ayrıca esansiyel tremorun tedavisinde de kullanılmaktadır. Sedasyon ve fenobarbitalin diğer olumsuz etkilerine ek olarak, primidon kullanımı

fenobarbital ile ilgisi olmayan, potansiyel olarak uyuşukluk, baş dönmesi, ataksi, mide bulantısı ve kusma gibi akut toksik reaksiyonlara sebep olabilir (26).

Fenitoin (PHT) hızlı inaktivite durumunu uzatmak için sodyum kanalının aktif durumuna bağlanır, böylece bir nöbet sırasında meydana gelebilecek yüksek frekanslı ateşlemeyi azaltırken normal aksiyon potansiyellerinin oluşmasına izin verir. Proteinlere yaklaşık %90'a yakın yüksek bir oranda bağlanır. Karaciğerde çoğunlukla sitokrom P450 ile metabolize edilir. Fenitoin, aynı zamanda P450 enzim sistemi tarafından metabolize edilen ilaçların etkinliğini azaltan güçlü bir enzim indükleyicidir. Olağan fenitoin başlangıç dozu, başlangıçta yatma zamanı dozu olarak verilen 200 mg/gün ile 400 mg/gün'dür. Fenitoin veya fosfenitoinin intravenöz uygulaması hipotansiyon ve aritmilerle sebep olabildiğinden EKG ve kan basıncı takibi yapılmalıdır. Bu yan etkilerin olasılığını azaltmak için intravenöz uygulama hızı fenitoin için 50 mg/dk ve fosfenitoin için 150 mg/dk'yı geçmemelidir. Fenitoin, fenobarbitalden daha az sedatiftir, ancak yine de bazı kişilerde terapötik aralık içinde bile bilişsel yan etkilere sahip olabilir. Yüksek konsantrasyonlarda ataksi, koordinasyon bozukluğu, dizartri, nistagmus ve diplopi gibi yan etkiler ortaya çıkabilir (26).

Karbamazepin (KBZ) 1974'ten beri AEİ olarak kullanılmaktadır. Fokal ve jeneralize nöbetlerin tedavisi için FDA onaylıdır, ancak absans epilepsisi gibi bazı jeneralize epilepsileri şiddetlendirebilir. KBZ yaklaşık %80 absorpsiyon oranına sahiptir ve yaklaşık %75-85 oranında proteine bağlanır. KBZ'nin önemli bir yönü de, sitokrom P450'yi uyararak kendi metabolizmasını indüklemesi ve bu nedenle, tedavinin ilk birkaç haftasından sonra serum seviyeleri düştüğü için doz ayarlaması gerektirmesidir. Bu durum ilaç uyumsuzluğu ile karıştırılmamalıdır. KBZ, bir enzim indükleyici olarak çoklu etkileşime sahiptir ve karaciğerde metabolize olan ilaçları etkiler (27). Başlangıç dozu günde 2 kez 100 mg veya uzatılmış salımlı preparat kullanıldığında yatmadan önce 200 mg'dır. Doz, iki doza bölünmüş olarak 400 mg ile 800 mg şeklinde ayarlanabilir. Günlük doza 3 günde bir 200 mg eklenerek artırılabilir ve gerekirse inatçı nöbetler için daha da yüksek dozlara çıkılabilir (26). KBZ diplopi, kilo alımı, döküntü, hiponatremi,

lökopeni, hepatotoksisite (nadiren) ve diğer idiyosinkratik reaksiyonlara neden olabilir (27).

Valproik asit (VPA) hemen hemen tüm nöbet türleri için onaylanmıştır ve yalnızca epilepsi için değil, aynı zamanda ruh halini dengeleyici bir ilaç olarak da yaygın olarak kullanılan AEİ'lerden biridir. Valproat, GABA potansiyasyonu, T-tipi kalsiyum kanallarının bloke edilmesi (absans nöbetlerine karşı etkinliğin göstergesi) ve sodyum kanallarının bloke edilmesi dahil olmak üzere çok sayıda etki mekanizmasına sahiptir. Valproat, uzatılmış salımlı tabletler ve intravenöz dahil olmak üzere birçok formülasyonda mevcuttur. Oral olarak çok iyi emilir ve proteinlere %90 oranında bağlanır. VPA, sitokrom P450 sistemini inhibe eder ve bu sistem aracılığıyla metabolize edilen AEİ'lerin seviyelerini yükseltir. Aynı zamanda, PHT gibi yüksek oranda proteine bağlı diğer ilaçların yerini alır ve serbest fraksiyonlarını yükseltebilir. Lamotirijin ile birlikte kullanıldığında, lamotirijin seviyelerini yükseltebilir ve Stevens-Johnson sendromu gibi ölümcül cilt reaksiyonlarının gelişimini hızlandırabilir (27). Önerilen başlangıç dozu, uzatılmış salımlı divalproat sodyum preparatı için yatmadan önce 500 mg veya gecikmeli salımlı ve ani salımlı preparatlar için günde 2 kez 250 mg'dır. Doz, nöbet kontrolünü sağlamak için gerektiği şekilde 1000 mg/gün ila 2000 mg/gün'e kadar kademeli olarak artırılabilir. Teratojenik risk nedeniyle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kaçınılmalıdır. Valproatın esas yan etkileri arasında mide bulantısı, kusma, ishal, yorgunluk, uyuşukluk, titreme, kilo alımı, saç dökülmesi, periferik ödem ve konfüzyon yer alır (26).

Etoksüksimid (ETX) 1958'den beri mevcuttur ve çocukluk çağı jeneralize absans nöbetleri için seçici olan dar spektrumlu bir AEİ'dir. T-tipi kalsiyum kanallarını bloke eder. Başlangıç dozu 3-6 yaş arası hastalarda 250 mg/gün, 6 yaşından büyüklerde günde 2 defa 250 mg'dır. İnatçı nöbetlerde doz, günde 3 defa 500 mg'ı geçmemek üzere, gerektiğinde her hafta 250 mg artırılabilir. Olumsuz etkileri mide bulantısı, karın rahatsızlığı, anoreksiya, kusma, ishal, uyuşukluk, uykusuzluk, sinirlilik, baş dönmesi, yorgunluk, ataksi ve davranış değişiklikleridir. Yan etkilerin çoğu doza bağlıdır ve

yemeklerle birlikte bölünmüş dozların uygulanması ortaya çıkmalarını önleyebilir. Ancak baş ağrısı, psikoz, depresyon ve halüsinasyonların dozla ilişkiliği olmadığı bilinmektedir. İdiyosenkratik yan etkiler arasında döküntü, Stevens-Johnson sendromu, sistemik lupus eritematozus, nadir aplastik anemi, trombositopeni, agranülositoz ve nadir otoimmün tiroidit yer almaktadır (26).

2.4.1.2 İkinci Jenerasyon Nöbet Önleyici İlaçlar

Levetirasetam (LEV) 1999 yılında FDA tarafından parsiyel nöbetler için ek bir tedavi olarak onaylanmıştır. Daha yakın zamanlarda da LVT, juvenil miyoklonik epilepsinin birincil jeneralize tonik-klonik nöbetleri ve miyoklonik nöbetleri için ek bir tedavi olarak onay almıştır (27). Levetirasetam'ın ana etki mekanizması, sinaptik vezikül proteini SV2A'ya bağlanmasıdır. Bu durum nöronal hiperaktivasyon durumunda nörotransmitter salınımında spesifik olmayan bir azalmaya neden olur. Oral ve IV formülasyonlar şeklinde mevcut olup miyoklonik nöbetlere karşı etkinlik için Sınıf I kanıtı olan tek AEİ'dir. Uzatılmış salımlı preparat ile 2 bölünmüş dozda veya yatmadan önce bir kez 500 mg/gün ile başlanılabilir. Doz daha sonra gerektiği şekilde ve tolere edildiği şekilde 3000 mg/gün ile 4000 mg/gün'e kadar artırılabilir (26). LVT'nin diğer AEİ'ler, varfarin veya oral kontraseptiflerle hiçbir etkileşimi yoktur, bu da onu bir hekimin nöbet tipi veya epilepsi sendromundan emin olmadığı durumlarda kullanım için ideal bir ilaç haline getirir (27). En yaygın yan etkiler uyku hali, baş dönmesi ve astenidir. Çocuklarda daha sık sinirlilik ve agresif davranışlara sebep olabilir (26).

Lamotrijin (LTG), fenitoin ve karbamazepin gibi sodyum kanallarını bloke eder, ancak absans nöbetlerine karşı etkinliğini açıklamak için başka bilinmeyen etkileri olduğu düşünülmektedir. Sadece oral preparat olarak mevcuttur (26). LTG, 1994'te kısmi ve jeneralize konvülsif nöbetlerde kullanım için FDA tarafından onaylanmıştır. Geniş spektrumlu bir AEİ olarak kabul edilir. Yüksek oranda emilime ve %100 biyoyararlanıma sahiptir. Fenitoin ve karbamazepin gibi enzim indükleyici ilaçlar LTG düzeylerini düşürürken, valproat enzim inhibisyonu ile LTG serum düzeylerini yükseltir (27). Jeneralize absans nöbetlerine karşı valproat ve etosuksimide göre daha az etkilidir.

Bazı hastalarda miyoklonik nöbetlere karşı etkili olabilirken bazı hastalarda bu nöbetleri şiddetlendirebilir. Lamotrijin ayrıca bipolar I bozuklukta idame tedavisi için de FDA endikasyonuna sahiptir. Lamotrijin, döküntü gelişimini önlemek için çok yavaş bir titrasyon gerektirir. Monoterapide 2 hafta 25 mg/gün, ardından 2 hafta 50 mg/gün, ardından 100 mg/gün ile başlanmalıdır. Doz daha sonra gerektiği gibi her 2 haftada bir 100 mg artırılabilir. Doza bağlı olarak baş dönmesi, bulanık görme, çift görme, kararsızlık, mide bulantısı ve kusma, baş ağrısı ve titreme gibi yan etkiler ortaya çıkabilir (26).

Okskarbazepin (OXC), 2000 yılında fokal başlangıçlı nöbetler için bir monoterapi veya ek tedavi olarak FDA tarafından onaylanmış ve şimdi çocuklarda parsiyel başlangıçlı nöbetler için en yaygın kullanılan ilaçlardan biri haline gelmiştir. OXC'nin çoğu AEİ'in metabolizması üzerinde etkisi yoktur ve genellikle ilaç-ilaç etkileşimine girmez. OXC ve KBZ ortak bir etki mekanizmasını paylaşırsa da, literatürde KBZ'den yeterince fayda görmeyen hastaların OXC'ye geçtikten sonra nöbetlerinin belirgin azaldığını gösteren çalışmalar mevcut (27). Günde 2 defa 300 mg dozunda başlanabilir ancak aciliyet yoksa günde 2 defa 150 mg ile başlamak en uygun olan başlama protokolüdür. Doz, gerektiğinde haftada 300 mg titrasyon ile artırılabilir. Klinik çalışmalarda kullanılan en yüksek doz günde 2 kez 1200 mg olmuştur (26). OXC'nin yan etkileri arasında hiponatremi (KBZ'den daha sık) ve alerjik döküntü yer amaktadır. Genel olarak, KBZ'den çok daha iyi tolere edilmektedir (27).

Topiramate (TPM), 1997 yılında FDA tarafından fokal başlangıçlı nöbetlerin ek tedavisi için onaylanan ve sonrasında primer jeneralize tonik-klonik ve absans nöbetler için ek endikasyonlar alan geniş spektrumlu bir AEİ'dir (27). Topiramate, a-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propiyonik asit (AMPA/kainat) reseptörlerinin antagonizması, GABA aktivitesinin artırılması ve voltaj kapılı sodyum kanallarının bloke edilmesi dahil olmak üzere birçok etki mekanizmasına sahiptir. Aynı zamanda zayıf bir karbonik anhidraz inhibitörüdür, ancak bu mekanizma antiepileptik etkinliğine önemli ölçüde katkıda bulunmamaktadır. Bilişsel yan etkileri yönetmek için topiramate

kademeli olarak titre edilmelidir. 25 mg/gün ile başlanması ve dozun her hafta 25 mg artarak 100 mg/gün'e çıkarılması önerilir. Gerekğinde 2 bölünmüş doz şeklinde 400 mg/gün'e çıkılabilir. Günde bir kez dozlaşma ile uzatılmış salımlı preparatları da mevcuttur ve bu tolere edilebilirlik açısından avantaj sağlamaktadır. Başlıca tolere edilebilirlik sorunu, bilişsel yavaşlama, azalmış dikkat ve hafıza, bozulmuş yürütücü işlev, sözcük bulma güçlüğü ve azalmış sözel akıcılık dahil olmak üzere bilişsel yan etkilerdir. Hastalar bu bilişsel zorlukların farkında olmayabilir. Diğer olumsuz etkiler arasında sedasyon, yorgunluk, baş dönmesi, ataksi ve depresyon vardır. Böbrek taşları bireylerin yaklaşık %1,5'inde görülür. İştahta azalma ve kilo kaybı da meydana gelebilir. Başlama ve doz artışı ile ellerde ve ayaklarda parestezi oluşabilir, ancak genellikle düzelir (26).

Zonisamid (ZNS) yapısal olarak sülfonamidlerle akrabadır. T-tipi kalsiyum kanallarını bloke etme (absans nöbetlerine karşı etkililik), sodyum kanallarını bloke etme ve karbonik anhidraz aktivitesinin zayıf inhibisyonu dahil olmak üzere birçok etki mekanizmasına sahiptir. Sadece oral preparat olarak mevcuttur. Zonisamid, geniş spektrumlu bir AEİ olarak kabul edilir, ancak Sınıf I kant çalışmaları yalnızca fokal nöbetleri olan hastalarda yapılmıştır. Başlangıç dozu 2 hafta yatmadan önce 100 mg, sonra yatmadan önce 200 mg'dır. Doz, ihtiyaca göre 2 haftada bir 100 mg artırılarak, günde bir kez yatmadan önce veya 2 doza bölünmüş olarak 600 mg/gün'e kadar artırılabilir. Yan etkiler arasında sedasyon, ataksi, baş dönmesi, mide bulantısı, yorgunluk, ajitasyon/sinirlilik ve anoreksi yer almaktadır. Kilo kaybı da meydana gelebilir. Bilişsel yavaşlama ve konsantrasyon güçlüğü, özellikle yüksek dozlarda görülebilir, ancak bunların topiramata kıyasla daha az belirgin olduğu bilinmektedir. Nadiren depresyon ve psikoz görülebilir. Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi döküntüler de nadiren görülen yan etkileri arasındadır. Böbrek taşları hastaların %4'üne varan oranlarda görülür, ancak yeterli hidrasyon ile önlenir. Oligohidrozu, hipertermi ve metabolik asidozu gibi sistemik yan etkileri nadirdir ve çocuklarda daha sık görülür (26).

Gabapentin (GBP), voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt birimine bağlanarak, aşırı uyarılabilir koşullar altında kalsiyum akışını ve ilişkili nörotransmitter salınımını azaltır. Sadece oral preparat olarak mevcuttur. Gabapentin, fokal nöbetlere karşı dar spektrumlu bir ajandır. Myoklonusun ortaya çıkmasına veya mevcut myoklonusun şiddetlenmesine neden olabilir. Gabapentinin tavsiye edilen başlangıç dozu 300 mg/gün ila 400 mg/gündür. Doz, ihtiyaç duyulduğunda 3'e bölünmüş dozlar halinde 4800 mg/gün'e kadar artırılabilir. Sık görülen yan etkileri uyuşukluk, baş dönmesi, ataksi, yorgunluk ve kilo alımdır. Yaşlılarda bilişsel yavaşlamaya ve çocuklarda duygusal değişkenliğe neden olabilir. Yaşla birlikte sık görülen yan etkilerinden biri de periferik ödemdir (26).

2.4.1.3 Üçüncü Jenerasyon Nöbet Önleyici İlaçlar

Vigabatrin (VGB) ciddi yan etkilere sahip bir AEİ'dir. 2010 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Kimyasal yapısı (\pm)-amino-hex-5-enoik asittir (27). Avrupa sağlık kuruluşu ve FDA tarafından özellikle infatil spazm için onay verilmiştir. Ayrıca refrakter epilepsilerde ve sekonder jeneralize olsun ya da olmasın fokal başlangıçlı nöbetlerde de onay almıştır. Absans tipi nöbetleri arttırdığı için absans epilepsilerde kontraendikedir. İdiyopatik jeneralize epilepsileri de ağırlaştırabilir. Etki mekanizması GABA analogu olup, SSS (Santral Sinir Sistemi)'de GABA düzeyinin artmasına neden olmaktadır. Bir diğer ve daha önemli olan etki mekanizması ise GABA transaminaza bağlanarak geri dönüşümsüz olarak enzimi inaktive etmesidir. En sık görülen yan etkileri görme alanı defekti, nistagmus ve çift görmedir. Sedasyon, baş ağrısı, ataksi, kognitif-mental-davranışsal bozukluklar da önemli yan etkileri arasındadır. Bunların içinde özellikle çocuklarda ajitasyon, eksitasyon gibi davranışlar olabilir. Parastezi, bulantı, karın ağrısı, yorgunluk, ayrıca radyolojik inceleme sırasında bazal ganglionlarda göze çarpan ve geri dönüşümlü olabilen anormalliklere neden olabilir. Nadiren statusa kadar götürme riski taşıyan nöbet sıklığında artışa neden olabilir. Anjiyoödem, ürtiker,

halüsinasyon, retinal atrofi, optik nörit diğer ciddi yan etkileridir. İlaç dozu çocuk ve erişkinlerde 1.000-3.000 mg/gün, infantlarda ise 150-200 mg/kg/gündür (23).

Lakozamid (LCM), hızlı sodyum kanalı inaktivasyonunu artıran çoğu klasik sodyum kanal blokerinin aksine, yavaş inaktivasyonu artırarak sodyum kanallarını bloke eder. Oral ve parenteral formülasyonlarda mevcuttur. Lakozamid, fokal nöbetlere karşı dar spektrumlu bir AEİ gibi görünmektedir. Bununla birlikte, ön veriler absans veya miyoklonik nöbetleri şiddetlendirmedeğini düşündürmektedir. Başlangıç dozu 1 hafta boyunca günde 100 mg (yatmadan önce veya ikiye bölünmüş dozlar halinde), ardından günde 2 kez 100 mg'dır. 600 mg/gün'e kadar çıkılabilir. Hedef doza 1 ila 2 haftada bir 100 mg şeklinde şekilde titre edilerek ulaşılmalıdır (26). En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, sersemlik, denge/koordinasyon bozukluğu, hafıza bozukluğu, somnolans, tremor, nistagmus, çift görme, bulanık görme, baş dönmesi, bulantı, kusma, kaşıntı ve depresyondur. Hayati tehlike yaratan yan etkiler içinde PR uzaması da yer almaktadır ve ailede 2. ya da 3. derece atriyoventriküler blok var ise hasta riskli grupta olarak değerlendirilmedi (23).

Klobazam (KLB), 2011'de FDA tarafından Lennox-Gastaut sendromunda yardımcı tedavi olarak onaylandı. Bir benzodiazepindir ve GABA-A reseptörüne bağlanıp GABA'eriik nörotransmisyonu güçlendirerek etki eder (27). Sedasyon ana yan etkidir ancak diğer benzodiazepinlerde görülen kadar şiddetli değildir. Kesilirken dikkatli olunmalıdır, çünkü yoksunluk semptomları ve nöbetler meydana gelebilir (27)

2.4.2 Cihaz Destekli Tedavi

İlaça dirençli epilepsi, iki veya daha fazla antiepileptik ilaca zayıf klinik yanıt veren ve epilepsili hastaların yaklaşık üçte birinde görülen bir durumdur (28). Hem ekstrakraniyal (vagus sinir stimülasyonu) hem de intrakraniyal (derin beyin stimülasyonu (DBS) ve kortikal (neokorteks ve serebellar korteks) stimülasyonu) nörostimülasyon, ilaca dirençli epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır (29). 1997'de Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi, dirençli epilepsili hastalarda ek bir tedavi olarak invaziv sol servikal vagus sinir stimülasyonunu (VNS) onaylamıştır. İngiltere merkezli bir meta-

analize göre, implante edilen her altı cihaz için bir hastada nöbet sıklığında %50'lik bir azalma sağlanmaktadır. Vagus sinir stimülasyonunun antiepileptik etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak anormal kortikal nöronal aktivitenin senkronizasyonunun yanı sıra modüle edici nörotransmitter salınımına da neden olduğu öne sürülmektedir (28). İntrakraniyal stimülasyon bir elektrik akımının implante edilmiş (DBS) veya subdural (kortikal stimülasyon) elektrotlar aracılığıyla merkezi sinir sistemi yapılarına doğrudan uygulanmasıdır. İnhibisyonun etkisi, hedeflenen yapılara, dolayısıyla beyine implante edilen elektrotların konumuna bağlıdır. Epileptik başlangıç bölgesine (örneğin hipokampus) yerleştirilen elektrotların uyarılması, aşırı uyarılabilir bölgenin 'lokal' inhibisyonuna ve nöbet baskılanmasına yol açmaktadır. Nöbetin yayılmasından sorumlu anahtar yapılara (örneğin talamus) yerleştirilen elektrotların stimülasyonu ise stimülasyon alanı ile merkezi sinir sisteminin diğer bölümleri arasındaki bağlantılara bağlı olarak nöbet yayılmasının baskılanmasına yol açar (29).

2.4.3 Cerrahi Yöntemler

Epilepsi cerrahisi, antiepileptik ilaçlara rağmen nöbetleri devam eden fokal epilepsi hastalarının %30-40'ında nöbetlerin azalmasını sağlayabilmektedir. Epilepsi cerrahisi, küratif rezektif prosedürleri, korpus kallozotomi gibi palyatif teknikleri ve stimülasyon cihazlarının implantasyonunu kapsamaktadır. Ameliyat öncesinde, epileptojenik bölge ve ameliyat sonrası oluşabilecek nörolojik/bilişsel defisitlerin riski değerlendirilir. Bunun için optimum görüntüleme, uzun süreli videoelektroensefalografi (video EEG) kayıtları ve nöropsikolojik/psikiyatrik değerlendirmeler yapılmalıdır. Bazı hastalara daha sonra nükleer tıp görüntülemesi ve intrakraniyal EEG kaydı gerekebilmektedir. En iyi sonuçlar (%60-%70 nöbetsizlik) MRG'de elektroklinik olarak uyumlu yapısal lezyonu olan hastalarda görülmektedir. Ekstratemporal lob odakları, fokal başlangıçlı bilateral tonik-klonik nöbetleri, normal yapısal görüntülemesi, psikiyatrik komorbidite ve öğrenme güçlüğü olan hastaların ameliyat sonrası nöbetsizlik oranları daha düşüktür (30).

2.5 Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi

2.5.1 Nöropsikolojik Testler

Nöropsikolojik bir değerlendirme, sağlıklı popülasyonlar üzerinde standardize edilmiş ve rutin haline getirilmiş çeşitli testlerin uygulanmasını içermelidir (31). Günümüzde klinik nöropsikolojik değerlendirme, temel olarak beyin-davranış ilişkileri, psikometrik teori ve teknoloji anlayışındaki büyük ilerlemeleri yansıtmayan, on dokuzuncu yüzyılın sonlarından yirminci yüzyılın ortalarına kadar uzanan prosedürlere dayanmaktadır (32). Her nöropsikolojik testin bir tavanı ve bir zemini vardır. Bunlar, verilen görevlerdeki mümkün olan en iyi ve en kötü performansların sınırlarıdır. Örneğin, "3'e kadar say" görevinde, testin tavanı 3'e kadar sayma yeteneği olacaktır. Bu yetişkin nüfusun %99'undan fazlası bunu yapabildiğinden, çok alçak tavanlı bir test olarak tanımlanabilir. Testten alınan tam puanlar, sayma sınırı 4 olan hastayı, karmaşık ikinci dereceden denklemleri yıldırım hızında çözebilen hastadan ayırmaz. Bu nedenle çoğu test, genel popülasyonun yalnızca %2'si tarafından en yüksek ve en düşük puanların alınabileceği şekilde standardize edilmiştir. Nöropsikolojik değerlendirmelerin çoğu, genel entelektüel yetenek, hafıza işlevi, ifade edici ve alıcı dil becerileri, yürütme işlevi ve algısal yetenekler dahil olmak üzere çeşitli bilişsel alanlarda çok sayıda işlev ölçümü içermektedir. Bu, katılımcılarda birden çok alanda güçlü ve zayıf yönlerin bilişsel bir profilini oluşturur. (31). Mini Mental Durum Testi (MMSE) en sık kullanılan bilişsel tarama testidir. Montreal Bilişsel Değerlendirmesi (MOBİD/MoCA) ise normal yaşlanma ile "Hafif Bilişsel Bozukluk" (HBB) arasındaki ayrımı hedefleyen ve sağlık uzmanları arasında dünya çapında ilgi gören, daha yakın zamanda geliştirilmiş bir bilişsel taramadır. Nasreddin ve ark. çalışmalarında MoCA'nın, HBB'yi saptamak için MMSE'den daha yüksek hassasiyet ve özgüllük gösterdiğini bildirmişlerdir (33).

2.5.1.1 Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD/MoCA)

MOBİD, HBB'yi tespit etmek için 2005 yılında geliştirilmiş ve yaşlı yetişkin popülasyonda oldukça hassas ve spesifik olduğu gösterilmiştir. Kısa bir hasta başı testidir ve uygulama süresi yaklaşık olarak 10 dakikadır (34). MOBİD'de görsel

uzamsal/yürütücü işlev, adlandırma, epizodik bellek, dikkat, dil, soyutlama ve yönelim gibi bilişsel fonksiyonlar değerlendirilir. Nasreddin ve ark. 2005 yılında HBB 'ye kesme değeri olarak 26 puanı önermişlerdir ve ayrıca 12 yıl veya daha az örgün eğitim almış bireyler için eğitimin etkisini düzeltmek için toplam puana bir puan eklenmesi gerektiğini belirlemişlerdir (33). Bu değer artık bilişsel işlev bozukluğunu ve olası demansı tespit etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ölçekte dikkat ve konsantrasyon, yönetici işlevler, bellek, dil, görsel-mekansal beceriler, soyut düşünme ve hesaplama boyutlarını derecelendiren maddeler bulunmaktadır. MOBİD' in görev maddeleri şu şekilde sıralanabilir:

- Bellek görevleri: Kısa süreli bellekten geri çağırma, beş kelimeyi öğrenme denemeleri (2 kez) ve beş dakika sonra gecikmeli hatırlama (5 puan)
- Görsel-mekansal beceri gerektiren görevler, saat çizme testi (3 puan) ve üç boyutlu küp kopyalama (1 puan)
- Yürütücü işlevlere ilişkin görevle: İz sürme testi-b formundan uyarlanmış ardışık rakam ve harf örüntülerini (1-A, 2-B, 3-C gibi) birleştirme (1 puan)
- Sözel akıcılık (1 puan) ve iki maddeli soyut düşünme görevi (2 puan)
- Dikkat, konsantrasyon ve çalışma belleği görevleri: Ard arda çıkarma işlemi ileriye ve geriye doğru sayı uzamı (1'er puan)
- Dile ilişkin görevler: görece daha az tanınan üç hayvan (aslan, gergedan, deve) resmini adlandırma (3 puan)
- Karmaşık iki cümleyi söz dizilimsel olarak tekrar etme (2 puan) ve son olarak zaman ve yer oryantasyonu (6 puan)

Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 30'dur (11).

Uygulama etkilerini en aza indirmek için MOBİD'in İngilizce olarak üç versiyonu geliştirilmiştir. Bu üç versiyon orijinali ile aynı alanları test etmektedir. Görevlerin içeriği farklı olsa da orijinal testle karşılaştırılabilir güvenilirliğe sahiptir. Birden çok dilde çeviriler de mevcuttur. MOBİD'in erişilebilirliği, testin teşhis yeteneklerini araştıran çok sayıda çalışmayı kolaylaştırmıştır. Çalışmaların çoğu MOBİD'in HBB tespiti için MMSE'den daha yüksek teşhis doğruluğu sağladığını

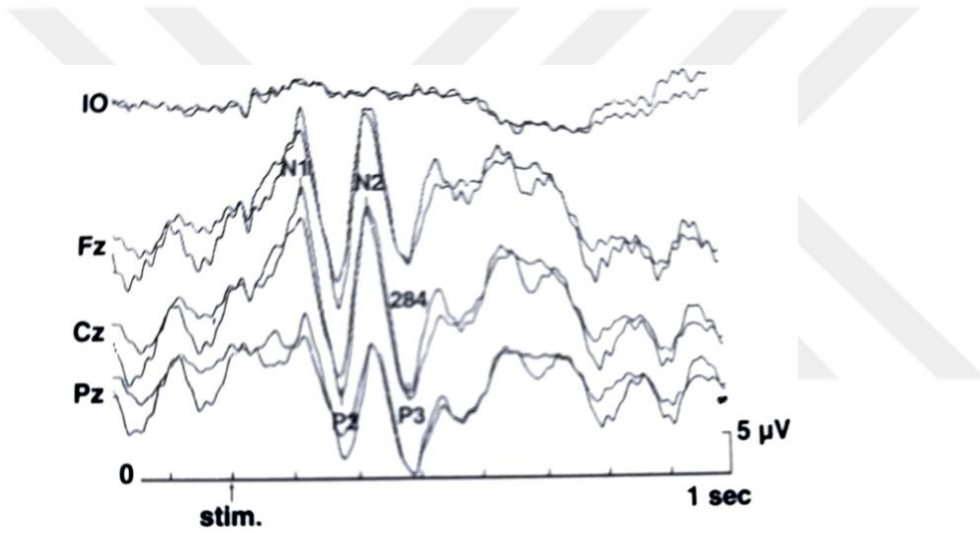
göstermektedir (33). MOBİD ölçeğinin ülkemizde geçerlilik ve uyarlama çalışması Selekler ve ark. tarafından 2010 yılında yapılmış ve Turkish Journal of Geriatrics’de yayınlanmıştır. Ülkemiz için HBB kesme değeri (cut off) değeri 21 olarak tespit edilmiştir (11).

2.5.2 Olayla İlişkili Potansiyeller

Olayla ilişkili potansiyeller (OİP) ya da “Event Related Potentials (ERPs)” EEG kayıtları sırasında uygulanan spesifik olay veya stimulusa (uyaran) karşı beyin yapılarının oluşturduğu zaman kilitli küçük elektriksel voltajlardır (35). Duyusal, motor veya kognitif olaylara karşı elde edilen bu nöral deşarj hızına yakın, zaman kilitli voltaj değişiklikleri, mental süreçlerin psikofizyolojik bağıntılarını çalışmak için güvenli ve girişimsel olmayan bir yöntemdir. Beynin bilgi işleme sırasında aynı yönde dizilim göstermiş olan binlerce veya milyonlarca kortikal piramidal nöronun senkron olarak ateşlemesiyle oluşan inhibitör ve eksitatör postsinaptik potansiyellerin yüzey elektrotlarına ulaşmasıyla oluştuğu düşünülmektedir (12)

OİP elde edebilmek için, kaydedilmekte olan sürekli EEG üzerine, kayıt sırasında katılımcılara uygulanan uyaranla (işitsel, görsel, dokunsal, tat, koku) eş zamanlı olarak işaret konulmalıdır. Ardışık uyaranların aralarında değişken kısa süreler bırakılarak rastgele olacak şekilde bir paradigma hazırlanmalıdır. Örneğin ses uyararı için farklı sayılarda ve ardışık ince ve kalın ses sinyalleri içeren uyaran paradigması kişiye dinletilirken eş zamanlı olarak EEG üzerine uyaran zamanları işaretlenir. Kayıt sona erdikten sonra, bu işaretleri içeren EEG bölgeleri belirli bir zaman dilimi için alınarak (epoklama), sinyaldeki gürültüler gözle veya otomatik olarak ayıklanır (artifact rejection). Geride kalan EEG dilimlerinin ortalaması alınır (averajlama). Bu işlemler sonucunda, uyarandan sonraki EEG diliminde belirgin voltaj değişimlerinin oluşturduğu OİP yanıtları gözlenmektedir (36).

OİP'ler daha çok latansa ve amplitüdün yönüne göre isimlendirilir. Bazı OİP'lere P50, N-100, P-200, N-200, P-300, N-300, P-400, N-400, P-600, uyumsuzluk negatifliği (mismatch negativity) ve hareket ilişkili kortikal potansiyeller örnek gösterilebilir. (Şekil 1). Buradaki P ve N sırasıyla, pozitif ve negatif voltajı, sayılar ise OİP'nin oluşum latansını milisaniye olarak göstermektedir. OİP'lerin ilk 100 milisaniye içinde olanları duyuşal veya eksojen olarak, 100 ms'den sonra olanları ise uyarının işlemlendiği kognitif ya da endojen bölümü olarak sınıflandırılır (12).



Şekil 1. İşıtsel uyarana karşı oluşan OİP bileşenleri (37)

Yatay ekseninde zaman ms olarak, düşey ekseninde voltaj mV olarak gösterilmektedir.

Voltaj ekseninde izoelektrik hattın altı pozitif, üstü ise negatif alanı ifade etmektedir.

Uyarani takiben yaklaşık 215. ms 'de N200, 284. ms 'de P300 dalga pikleri oluşmaktadır.

Not: Uyaranın verildiği noka 200.ms'dir

Psikofizyolojik araştırmalarda 1960'lerden beri kullanılan OİP ya da ERP'ler, algı, kognitif ve motor fonksiyonlar hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. Temelinde EEG yer alan OİP analizleri, girişimsel olmaması, yüksek zamansal çözünürlüğe ve düşük maliyete sahip olması nedeniyle kognitif sinir bilimlerin temel araştırma aracıdır. Bilimsel olarak dikkat, konsantrasyon, hafıza ve karar verme gibi farklı kognitif durumların incelenmesinde sıklıkla kullanılmaktadırlar. Ayrıca alzheimer, parkinson, epilepsi, şizofreni, inme gibi çeşitli nörolojik hastalıklardaki kognitif disfonksiyonların klinik olarak değerlendirilmesinde de önemli araçlardır. Yaşa bağlı kognitif disfonksiyonlar ve beyin hasarlarının değerlendirilmesinde, alkolizm, depresyon ve şizofrenide P300 bileşenin latans ve amplitüdündeki değişimler dikkat ve hafıza süreçlerinin değerlendirilmesinde kullanılır (38).

2.5.2.1 N-200 Uyarılmış Potansiyeli

N-200 potansiyeli fiziksel ayırlama (diskriminasyon) görevi veya semantik ayırlama görevini takiben oluşur. Fiziksel ayırlama pasif dikkat ile oluşurken, semantik ayırlama seçici dikkate gereksinim gösterir. Bunlar örüntü tanıma ve uyaran sınıflama ile de ilişkilidirler. Fiziksel ayırım eksojen faktörlerle ilişkili, semantik ayırım ise endojen faktörlerle ilişkilidir. Ayrıca N-200 ve P-300 yanıtının birlikte frontosantral lokasyonlu inhibitör mekanizmalarla ilgili olduğu da bildirilmiştir (39).

N2 yanıtının 3 bileşenini vardır; Birincisi N2a/Uyumsuzluk Negativitesi (Mismatch negativity) (MMN), herhangi bir ayırt edilebilir değişiklik olan tekrarlı ses dizisiyle oluşmaktadır (40). MMN uyaran farklılaşması veya değişimine karşı beyinin otomatik süreçlerini göstermektedir. İkincisi ise N2b, N2a'dan biraz sonra oluşur ve görevle ilişkili uyaranın fiziksel özelliğindeki değişimle oluşur. Üçüncü bileşen olan N2 ise farklı bir uyaranın sınıflanması gerektiğinde oluşur (41).

2.5.2.2 P-300 Uyarılmış Potansiyeli

1965 yılında Sutton ve ark. tarafından keşfedilmiştir. N-200 yanıtını takip eden ilk pozitif pik olup, a ve b olarak bimodal özelliğe sahiptir. 220 ile 380 ms arasında oluşur ve amplitüdü yaklaşık olarak 12 μ V kadardır. Akustik tonlar P-300 oluşumunda en çok kullanılan uyarılardır (42). Oddball paradigmasında iki farklı akustik uyarandan oluşan karışık sıralı uyarın dizisi kişiye dinletilirken bu uyarılardan hedef olarak seçilen bir tanesine dikkat etmesi istenir. Kişi akustik uyarandaki değişimi bilinçli olarak tanımlayınca kuvvetli bir P-300 oluşur. P-300 görev ile ilgili olarak ortaya çıkar. Bellek, bellek hastalıkları, sıralı bilgi işleme ve karar verme ile ilgili çalışmalarda P-300 değerlendirilebilmektedir. P-300a uyarın yenilenmesi ve hedef uyarının önceden tahminlenmesi azaldığında belirgindir. P-300b hedef uyarının yakalanması ve verilen görevin yapılması ile belirginleşir. P-300'ün amplitüdü akustik uyarının iki alt özelliğiyle modüle edilir: 1. uyarının olasılığı, 2. uyarının anlamı. P-300 latansı çoğunlukla bir uyarandan diğerine ayırmada uyarın sınıflamasının hızı olarak yorumlanmaktadır. Kısa latans, uzun olana göre üst mental performansı gösterir (12). Çalışmalarda epilepsi hastalarında da P-300 amplitünde azalma ve latansında uzama olduğu gösterilmiştir (38).

2.6 Epilepsinin Kognisyon Üzerine Etkisi

Epilepsi hastalarında kognisyonu birçok faktör etkileyebilir. Bunlara nöbetlerin etiyolojisi, nöbet tipi ve sıklığı, epilepsi başlangıç yaşı, nöbetlerin süresi ve şiddeti, epilepsi gelişiminden sorumlu yapısal serebral lezyonlar, uzun süreli nöbetler veya status epileptikus nedeniyle beyin hasarı, interiktal, iktal veya postiktal durumlarda serebral fonksiyonun bozulması, epilepsi cerrahisinin sekelleri, antiepileptik ilaçların yan etkileri ve psikososyal faktörler örnek gösterilebilir (43).

Bilişsel bozukluk, ilk nöbetten önce bile mevcut olabilir. Yeni teşhis edilmiş ve tedavi edilmemiş epilepsisi olan yetişkin bir popülasyonda Witt ve ark. bilişsel fonksiyonları ele adıkları çalışmalarında hastaların yaklaşık %75'inde dikkat, yürütücü

işlev veya hafızada bozulma ile giden bilişsel bozukluklar olduğunu ortaya koymuşlardır. Hastalarda önemli ölçüde daha sık bulunan nesnel nöropsikolojik performans bozukluklarının aksine, yalnızca %28,7'si dikkat eksikliği ve %25,1'i hafıza problemleri bildirilmiştir. Hastaların %49,4'ünde dikkat ve yürütücü işlev bozukluğu ve %47,8'inde hafıza bozuklukları görülmüş. Daha düşük eğitim geçmişi ve lezyonel epilepsi varlığı, dikkat ve yürütücü işlevlerde daha kötü objektif performans ile ilişkili bulunmuştur. Jeneralize tonik-klonik nöbetler ise daha kötü objektif bellek performansı ile ilişkilendirilmiştir. Epilepsinin erken dönemindeki bilişsel bozulma, interiktal disfonksiyon, nöbetler ve altta yatan patoloji dahil olmak üzere birçok faktörle ilişkili olabilir. Epilepsideki kognitif bozukluklar, diğer serebral hastalıkların (örneğin, Parkinson hastalığı, multipl skleroz) erken evrelerinde görülen bilişsel eksiklikleri geride bırakıyor gibi görünmektedir (44). Epilepsi hastalarında öznel algı ile bilişsel performansın nesnel ölçümleri arasındaki tutarsızlık, bu hastaları değerlendirirken farklı bir yaklaşımın gerekli olabileceğini düşündürmektedir. Hastalara bilişsel eksiklikler hakkında soru sormak yeterli olmayabilir. İlk klinik sunumda bilişsel fonksiyonlar için tarama testlerinin başlatılması, daha sonraki karşılaştırmalarda bozukluğun seyri boyunca iyileşmeyi veya ilerlemeyi tespit edebilir ve bilişsel işlevi en üst düzeye çıkarmak için erken müdahale stratejileri için fırsatlar sağlayabilir (45).

Smith ve ark. yeni teşhis edilmiş ve tedavi edilmemiş epilepsi hastalarının kontrol popülasyonuna kıyasla, bozulmuş psikomotor hız, azalmış sürekli dikkat ve daha kötü ruh hali gösteren önemli eksiklikleri olduğunu bildirmişlerdir (46). Herrman ve ark. idiyopatik epilepsi tanısı yeni konulmuş çocukların tanı anında hafif yaygın nöropsikolojik bozulma ve akademik zorluklar gösterdiğini bildirmişlerdir. Bazı çocukların ise ilk nöbet geçirmeden önce de akademik başarısızlıkları olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada Herrman ve ark. kantitatif volümetrik MRG bulgularını genel olarak gruplar arasında farklı bulmasalar da, sol parietal ve oksipital lobların gri cevherindeki azalmaların, kontrollerle ve akademik sorunları olmayan epilepsili hastalarla karşılaştırıldığında, epilepsili çocuklarda azalmış bilişsel performans ve akademik problemlerle ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (47)

2.6.1 İdiopatik Epilepsilerde Kognisyon

İdiopatik epilepsilerde genel olarak beyin lezyonlarının olmadığı ve genetik yatkınlığın önemli rol oynadığı bilinmektedir. İdiopatik jeneralize epilepsiler, tüm korteksi içeren jeneralize EEG paternleri ile karakterize edilirken, idiyopatik parsiyel epilepsiler, belirli beyin bölgeleriyle sınırlı epileptik aktivite gösterirler (48). İdiopatik epilepsilerin tedavisi genellikle daha kolay görünmektedir ve lezyon olmaması nedeniyle fokal semptomatik epilepsilere göre daha az şiddetli kognitif bozukluklarla ilişkili oldukları rapor edilmiştir (49). Ancak bu, idiyopatik epilepsilerde bilişsel ve davranışsal sorunların olduğu gerçeğini gizlememelidir. İdiopatik epilepsilerde epileptik aktivite ile biliş arasında semptomatik fokal epilepsiden daha güçlü bir ilişki vardır. Bu epilepsilerdeki epileptik aktivitenin, beyin gelişimini bilişsel bozulmaya sebep olabilecek kadar etkileyip etkilemediğini ve kognisyonu doğrudan etkileme derecesini tahmin etmek oldukça zordur (50). EEG, histolojik bulgular ve yapısal/fonksiyonel görüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgular, İJE (İdiopatik Jeneralize Epilepsiler)'de frontal loblar, talamus ve talamokortikal döngülerin tutulumunu desteklemektedir (51). İdiopatik epilepsilerdeki kognitif bozukluklar, epilepsiye bilişsel gelişim aşamalarında (örneğin dil ediniminden önce, sırasında veya sonrasında ve frontal yürütücü işlevlerin gelişiminden önce veya sırasında) müdahale edilip edilmemesine bağlı olarak farklılık gösterir. Frontal yönetici işlev bozuklukları hem kısmi hem de jeneralize idiyopatik epilepsilerde ortaya çıkabilir ve nörogelişimsel aşamadaki etkilenmenin ortak son noktası gibi görünmektedir (52).

İJE'li hastalar, epilepsili çocukların yaklaşık %6-12'sini oluşturur. İJE'nin erken çocukluk döneminde, 5-8 yaşlarında ve 9-12 yaşlarında pik yaptığı görülmektedir. İJE'li hastalarda, genel zeka çok az etkilense de dikkat, psikomotor hız, görsel uzamsal beceriler ve sözel olmayan bellekte ciddi ekilenme vardır. Dil ve sözel hafızanın etkilenmediği Pavone ve ark. tarafından bildirilmiştir (53). İJE'de, bilişsel bozukluklar epileptik aktivitenin uzun dönemdeki etkisiyle belirgin hale gelir, ancak bilişsel süreçler de epileptik deşarjları ve nöbetleri indükleyebilir (54). Semptomatik fokal epilepsilerde

de benzer ilişki görülebilmektedir (55). IJE'deki ani epileptik deşarjlar, özellikle duyuşsal ve yürütücü işlevleri etkilerler. Sürekli görsel/işitsel görevler ve sürekli dikkat gerektiren testler, bu hasta grubunda epilepsi ile ilişkili kognitif bozuklukları tanımlamak için önemli araçlardır. Uzun süre boyunca devam eden paroksizmal interiktal epileptik deşarjlar ve iktal deşarjlar, beyin gelişimini engeller. Sonuç olarak, erken çocuklukta veya okul çağında başlayan erken başlangıçlı absans epilepsisi olan hastalar, jüvenil absans epilepsisi olanlara göre kognitif etkilenme açısından daha fazla risk altındadırlar

2.6.2 Fokal Epilepsilerde Kognisyon

2.6.2.1 Temporal lob epilepsileri

Temporal lob epilepsileri (TLE'ler), kronik semptomatik epilepsilerin yaklaşık %70-80'ini temsil eder ve bunların yaklaşık yarısı hipokampal skleroz ve/veya atrofi ile ilişkilidir. Yüksek prevalans nedeniyle ve temporal lob yapıları morfolojik olarak farklı ve iyi tanımlanmış beyin yapılarını temsil ettiğinden, TLE'lerin fonksiyonel bağıntıları iyi değerlendirilebilmektedir (56). Mezial TLE'nin *nozolojik* bir antite mi yoksa bir sendrom mu olduğu tartışma konusudur. Temporal lob yapıları, hafıza işlemede yer alır ve bildirimsel epizodik hafızanın (uzay ve zamanda sabitlenmiş bilgi) bozulması, bu epilepsi grubundaki başlıca bilişsel bozukluğu temsil etmektedir. TLE'de anlamsal belleğin (bağlamdan bağımsız dünya bilgisi) de bozulduğu gösterilmiştir, ancak bu doğrudan hipokampal patoloji ve işlev bozukluğuyla ilişkili olan epizodik bellek bozukluğundan farklı olarak, temporolateral neokortikal işlev bozukluğu ile ilişkili gibi görünmektedir. TLE'deki epizodik bellek bozukluğu, sol (dil baskın) veya sağ hemisferin etkilenip etkilenmediğine göre materyale özgü (sözlü/sözsüz) olma eğilimindedir. Sözel bellek ile sol temporal lob arasındaki ilişki, sol TLE'nin oldukça tutarlı bir özelliği iken, sağ temporal lob ile figürel görsel uzamsal bellek arasındaki ilişki tutarsız görünmektedir (57). TLE'de görülen bilişsel bozuklukların hastalığın başlangıcından itibaren var olduğu düşünülmektedir. Sekonder edinilmiş travma veya ilerleyici patolojiler (örn. tümörler, ensefalit) bir istisnadır (58). Diğer epilepsilerde olduğu gibi, erken başlangıçlı TLE de beyin gelişimini etkileyerek hastaların sağlıklı

deneklere kıyasla yeterli kognitif performans geliştirmesini engeller. Erken başlangıçlı TLE, doğrudan etkilenen yapıların işlevlerini bozar, ancak daha sonra olgunlaşan yapıların (esas olarak frontal) gelişimine de etki edebilir (57). Hafıza problemlerinin yanı sıra, TLE'li hastalar ayrıca frontal lobla ilişkili yürütücü işlevlerde de bozulmalar gösterebilmektedirler (59). Bu, biraz önce tartışıldığı gibi kısmen nörogelişimsel olarak ve kısmen de yayılan epileptik disfonksiyonun veya diaşizis fenomeninin uzak beyin bölgeleri üzerindeki geri dönüşümlü etkileriyle açıklanabilir (60).

Hermann ve ark. çalışmalarında kronik temporal lob epilepsisi olan epilepsi hastalarının yaklaşık %20'sinin olumsuz bilişsel sonuçlara sahip olduğu göstermişlerdir. Çalışmada başlangıç IQ'su düşük, epilepsi süresi daha uzun, ileri yaşta ve başlangıçtaki sol hipokampal hacmi daha küçük olan hastaların daha fazla kognitif etkilenmesi olduğu da rapor edilmiştir. Zaman içinde en olumsuz etkilenen alanlar hafıza, psikomotor hız, yürütücü işlev ve adlandırma olarak sıralanabilir (61).

Temporal lob epilepsisi olan hastalarda tekrarlayan nöbetler hipokampal hacim kaybına ve hafıza bozukluğuna neden olmaktadır. Bu Fuerst ve ark. tarafından sürekli nöbetleri olan hastalarda volümetrik MRG'de progresif hipokampal atrofi (ortalama %10 hacim kaybı) saptanmasıyla açığa çıkarılmıştır (62). Jokeit ve ark. çalışmalarında daha uzun epilepsi süresinin, daha kötü kognitif fonksiyonlar ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. TLE'si olan 209 hastanın kesitsel bir çalışmasında, epilepsi süresi 15 yıldan az olan ve 15 ile 30 yıl arasında olan hastalar karşılaştırıldığında, 30 yıl ve üzeri nöbet süresi olan hastalar daha düşük IQ performansı göstermişlerdir (63). Devam eden nöbetlerin sıklığı ve şiddeti de bilişi olumsuz etkileyebilir. İki ile on yıl arasında izlenen cerrahi tedavi uygulanmamış 102 temporal lob epilepsili hasta üzerinde yapılan boylamsal bir çalışmada, hastaların %50'sinde hafıza işlevi kaybı ve %28'inde yürütücü işlev kaybı olduğu gösterilmiştir (64).

2.6.2.2 Frontal Lob Epilepsileri

Frontal lob epilepsileri (FLE), semptomatik epilepsilerin ikinci en yaygın grubunu oluşturmaktadır. Hipokampal sklerozun baskın ve oldukça homojen bir morfolojik özellik olduğu TLE'nin aksine, FLE'de çok heterojen etiyolojik faktörler yer alır. Frontal lob yürütme işlevleri ve diğer bilişsel alanların çoğunda yer alır. Bu da etkilenmesi halinde yaygın ve nispeten spesifik olmayan bozuklukların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Özellikle hastalarda dikkat sorunları, kısa süreli veya işleyen bellek sorunları, zihinsel esneklik, yanıt seçimi, yanıt engelleme, planlama ve motor koordinasyon sorunları olduğu gösterilmiştir (65). FLE'ler ayrıca bellek performansını da etkilemektedirler. Frontal lob geleneksel olarak "sosyal beyin" olarak adlandırılır ve TLE'de olduğu gibi, FLE'de de karakteristik olarak etkilenen beyin bölgesine karşılık gelen davranış bozuklukları ortaya çıkar. TLE'li hastalarla karşılaştırıldığında, FLE'nin hiperaktivite, dürtüsellik, takıntı ve geleneksel olarak "organik psiko-sendrom" olarak adlandırılacak davranışlarla ilişkili olma olasılığı daha yüksektir (57).

2.6.2.3 Paryetoksipital lob epilepsileri

Posterior parietal ve oksipital lob epilepsileri semptomatik epilepsilerin çok küçük bir bölümünü temsil etmektedirler. Sonuç olarak, parietal veya oksipital lezyonları olan hastalarda bilişsel odaklanan çalışmalar nadirdir. Serebrovasküler veya travmatik lezyonları olan hastalarla karşılaştırıldığında, posterior lob epilepsilerinde afazi, apraksi, ihmal veya anopsi gibi semptomlar nadir görülür. Posterior lob semptomları eğer görülürlerse, geç ve kazanılmış beyin lezyonlarıyla veya iktal ve postiktal nöbet semiyolojisi ile ilişkili olarak ortaya çıkarlar. Bunun aksine PLE'de görülen bozukluklar, temporal veya frontal lob epilepsilerinde görülenlere benzer olarak ortaya çıkmaktadır (57). PLE'li pediatrik hastaların nöropsikolojik verileri, ortalamanın altında zeka ve bellek ile beraber dikkat ve yürütücü işlevlerdeki bozulmayı da göz önüne sermektedir (66). Benzer şekilde, PLE'li yetişkin hastalarda buna karşılık gelen bir değerlendirme, frontal ve temporal lob işlevleri dahil olmak üzere hemen hemen tüm bilişsel alanlarda eksiklikleri göstermiştir. Geniş bir cerrahi müdahaleli hasta serisinde TLE, FLE ve PLE'li hastaların bilişsel profilleri karşılaştırıldığında, en düşük

performans seviyelerinin PLE'de olduğu görülmüştür (57). Bu gözlemi iki açıklama açıklayabilir. İlk olarak, diğer birçok erken başlangıçlı epilepside olduğu gibi gelişimsel bozulma ve bozulmuş bir girdi sisteminin kognisyon üzerinde bozulmuş bir hafıza veya yürütme sisteminden daha fazla olumsuz etkiye sahip olduğu öne sürülebilir. İkinci olarak, dorsolateral ve frontomedian uzun lifli yolların ekseni boyunca yayılan epileptik disfonksiyonun olumsuz etkisi, bozulma paterni için bir açıklama olabilir. Bu, en azından, genellikle temporal veya frontal lob nöbetlerini taklit eden posterior epilepsilerde epileptik aktivitenin yayılımını desteklemektedir (67).

2.7 Antiepileptik ilaçların kognisyon üzerine etkisi

Antiepileptik ilaçlar (AEİ'ler), nöronal uyarılabilirliği baskılayarak veya inhibitör nörotransmisyonu artırarak kognisyonu etkileyebilirler. Bu patofizyolojik mekanizmanın bir sonucu olarak gözlemlenen bilişsel yan etkiler, monoterapide genellikle oldukça ılımlı olsa da, klinik olarak anlamlı olabilirler. Örneğin, Gilliam ve ark. üçüncü basamak bir epilepsi merkezinde AEİ'ler ile uygun şekilde tedavi edilen epilepsi hastalarını kognitif fonksiyonlar açısından değerlendirmiş ve nörolojik muayenede toksik belirtiler olmamasına rağmen hafif nörotoksik semptomların yaşam kalitesinde oldukça belirgin bir kötüleşmeye sebep olduğunu göstermişlerdir (68). Birden fazla AEİ ile tedavi edilen hastalar veya serum AEİ seviyeleri yüksek olan hastalar, kognitif bozukluk açısından daha fazla risk altındadırlar. Bir AEİ tedavisinde gözlemlenen bilişsel yan etkilerin en yaygın olanları sedasyon, somnolans, dikkat dağınıklığı, uykusuzluk ve baş dönmesidir. Özellikle sedasyon, yaygın AEİ tedavilerinin çoğuyla ilişkilidir. Yetişkin hastalarda depresyon yönündeki bilişsel yan etkiler sık görülürken, çocuklarda agresyon ve hiperaktivite ön planda olabilir (8).

Uluslararası Epilepsi Bürosu tarafından yakın zamanda yapılan bir araştırma, epilepsi hastalarının %44'ünün öğrenme güçlüğünden şikayet ettiğini, %45'inin düşünce akışının yavaşladığı, %59'unun uykulu veya yorgun hissettiğini ve %63'ünün antiepileptik ilaç etkilerinin onları günlük yaşam aktivitelerinde engellediğini ortaya

koydu (69). Birçok faktör epilepside kognitif fonksiyonları etkileyebilir, fakat AEİ'ler klinisyenler için dikkate alınması gereken önemli bir faktördür, çünkü epilepsinin ana tedavisidirler (70). Tedavinin etkinliği ve tolere edilebilirliği, tedaviye uyum ve tedavinin uzun süreli devamı için belirleyicidir. Bilişsel yan etkiler özellikle hızlı titrasyon, yüksek başlangıç dozları ve politerapi durumlarında daha kolay ortaya çıkmaktadırlar. Helmstaedter ver ark.'nın 1430 hastadan oluşan geniş bir seri üzerindeki kesitsel değerlendirmesinde, hastalarda hangi ilacı kullandıklarından bağımsız olarak kognitif bozuklukların olduğu gösterilmiştir. Bu bozulmaların kontrollerle kıyaslandığında monoterapi ve ikili AEİ kullanan hastalarda kabuledilebilir olduğu, üç veya daha fazla AEİ kullanan hastalarda ise daha çarpıcı olarak ortaya çıktığı da bir sonuç olarak belirtilmiştir (71).

Antiepileptik ajanlar bilişsel fonksiyonları farklı şekilde etkilemektedirler. Birinci nesil AEİ'ler daha çok sedatif özelliklere sahiptirler ve genel (entelektüel) performans üzerine olumsuz etkileri vardır. İkinci nesil AEİ'ler öncelikle psikomotor hız ve hafıza işlevindeki bozukluklarla, en yeni nesil ise davranışsal yan etkilerle ilişkilidir (8). AEİ'lerin öncelikli kognitif hedefleri arasında dikkat ve yürütücü işlevler yer almaktadır, ancak bellek ve dil işlevleri de etkilenebilir. Hatta hafıza (fenitoin, karbamazepin) veya dil (topiramet) üzerinde belirli etkileri olduğu varsayıldığında bile, dikkat ve yürütücü işlevler neredeyse her zaman etkilenmektedir. Bu nedenle, hastalarda bilişsel yan etkilerin izlenmesi gerektiğinde, bu işlevlere odaklanan bilgisayarlı veya kağıt kalem tarama testlerine güvenilebilir (72). Klasik AEİ'ler arasında bromür, benzodiazepinler ve fenobarbital, fenitoin, valproik asit ve karbamazepinden daha sık bilişsel yan etkilerle ilişkilidirler (8). Topiramet ve belki de zonisamid dışında, daha yeni AEİ'lerin önceki nesillere göre daha üstün bilişsel profilleri olduğu görülmektedir (73). Daha eski nesil AEİ'ler, daha yüksek AEİ dozları ve politerapi, daha kötü genel yan etkilerle ilişkilidir (74). Witt ve ark. eski jenerasyon AEİ'lerin tümünün ilaç kullanmayan gruba göre daha kötü bilişsel performansla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Çoklu ilaç tedavisi rejimindeki her ilave ilacın, nesnel bilişsel performansta bir azalmaya yol açabileceği de gösterilmiştir (75). Bu bulgular aynı

zamanda, AEİ sayısının öznel bilişsel bozukluğun en iyi belirleyicisi olduğunu öne süren Feldman ve arkadaşlarının bulgularıyla tutarlılık göstermiştir (76). AEİ'ler tarafından bozulan bilişsel alanlardan dikkat, uyanıklık ve psikomotor hızın en yaygın etkilenenler olduğu, 2007'de Loring ve ark. tarafından bildirilmiştir (77). Yeni AEİ'lerin birçoğunun bilişsel etkileri, verilerin sınırlı olmasına rağmen açıklanabilmektedir. Mevcut veriler, bazı yeni AEİ'lerin biliş ve hafıza üzerinde eski AEİ'lere göre daha az etkiye sahip olduğunu göstermektedir (69). AEİ'lerin bilişsel yan etkileri, ilacın bırakılmasının ardından büyük ölçüde geri döndürülebilir, ancak birkaç önemli istisna vardır. Vigabatrin ile tedavi, geri dönüşümsüz görme alanı kusurlarına yol açabilir. AEİ tedavisinin geri dönüşümsüz etkileri özellikle hamilelik ve emzirme döneminde ve ayrıca epilepsili çocuklarda önemlidir. Anne karnında ve erken çocukluk döneminde antiepileptik ilaçlara maruz kalmak, olgunlaşan ve gelişen beyni kronik olarak etkileyebilir(78).

2.7.1 Levetirasetam

Birçok çalışmada, levetirasetamın kognitif işlevler üzerine önemli bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (79). Mecarelli O ve ark'nın 8 gün boyunca KBZ 800 mg/gün, OXC 1200 mg/gün ve LEV 1500 mg/gün dozlarını kullanan hastalarla 10 sağlıklı yetişkini karşılaştırdığı çift kör, randomize, plasebo kontrollü çapraz tasarım çalışmasında, en fazla kognitif yan etki CBZ'de, en az ise LEV'de görülmüştür. Sırasıyla P-300 latansı KBZ'de 354 ms, OXC'de 337 ms, LEV'de 325 ms ve plasebo'da 328 ms olarak saptanmıştır (80). Neyens L ve ark. da 10 kronik epilepsi hastası üzerinde yapılan bir ön çalışmada, levetirasetam tedavisi sırasında önemli bir kognitif etki bildirmemiştir (81). Cramer ve meslektaşları tarafından yakın zamanda yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir araştırmada, sık nöbet geçiren 769 hastada LEV'in duygusal, psikotik ve intihara meyil semptomları üzerindeki etkileri incelenmiş ve 12 ila 16 haftalık LEV tedavisinin %1,5'ten fazla anksiyete, depresyon, duygusal değişkenlik ve sınırlılık insidansına yol açtığı kaydedilmiştir (82). Çalışmaya atıfta bulunan Kossoff E ve ark. bu yan etkilerin insidansının gabapentin, lamotrijin, zonisamid, vigabatrin, tiagabin ve topiramet dahil olmak üzere diğer AEİ'ler için bildirilen insidanslarla

karşılaştırılabilir olduğunu ve genellikle onlardan daha düşük olduğunu savunmuştur. Bununla birlikte, pediatrik ve genç erişkin hastalarda LEV tedavisine bağlı akut psikotik semptomların gözlemlendiğine dikkat edilmesi gerektiğinin altını çizmişlerdir (83). Gomer B ve ark'larının epilepsili 51 hasta üzerinde yaptıkları LEV ve TPM karşılaştırma çalışmasında tedaviden önce, gruplar arasında nöbet sıklığı ve bilişsel performans açısından anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Tedavi sırasında ise LEV grubu ortalama olarak bilişsel performansta herhangi bir değişiklik göstermezken, TPM ile tedavi edilen hastaların sözel akıcılık, sözel kısa süreli bellek, uzamsal kısa süreli bellek gibi bilişsel alanlarda LEV grubundan anlamlı derecede kötü sonuçlar gösterdiği görülmüştür. Üstelik daha düşük dozlarda TPM (<200 mg) ve LEV (<2000 mg) alan hastalar ile daha yüksek dozlarda TPM (>200 mg) ve LEV (>2000 mg) alan hastalar arasında bilişsel performanstaki değişiklik açısından anlamlı bir fark olmadığını da göz önüne sermişlerdir (84).

2.7.2 Valproik asit

El Sabaa ve ark. LEV ve VPA başlanan hasta grupları arasında başlangıçta ve 3 ay sonra basit tepki süresi test puanlarını karşılaştırmış ve çalışmalarında LEV grubundaki puanlarda iyileşme gözlemlerken VPA grubundaki puanlarda bozulma olduğunu ortaya çıkarmışlardır (85). K.J. Meador ve ark. 59 hasta üzerinde yaptıkları VPA, PHT ve FB'nin kognitif fonksiyonlar üzerinde etkisini araştırdıkları karşılaştırma çalışmasında kognitif fonksiyonları nöropsikolojik testler ve uyarılmış potansiyeller ile değerlendirmişler. Takip analizleri, fenobarbitalin seçim tepki süresi, sembol rakam yöntemleri testi, Stroop'un kelime ve renk görevleri, görsel seri toplama testi üzerinde diğer iki AEİ'den daha fazla olumsuz etki ortaya çıkardığını göstermiş. Analizler aynı zamanda her üç AEİ'in P300 potansiyeli, seçici hatırlatma testinin gecikmeli hatırlanması, sembol rakam modaliteleri testi ve görsel seri toplama testi açısından ilaç dışı başlangıç değerlerinden anlamlı derecede kötü olduğunu göstermiştir. Sırasıyla PB, PHT, VPA'nın P-300 latans değerleri 371 ms, 358 ms, 360 ms olarak bulunmuştur (86).

2.7.3 Karbamazepin

Aldenkamp A ve ark'nın KBZ ve PHT'nin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştırdıkları gözden geçirme çalışmasında her iki ilacın da bilişsel işlevler üzerinde negatif etkisi olduğunu ve PHT'nin CBZ'den daha büyük etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir (87). Ogunjimi L ve ark en az 6 ay levetirasetam veya karbamazepin monoterapisi almış olan epilepsili kadınlarda KBZ ve LEV'in kognisyon üzerine etkisini araştırmışlar. Bilişsel fonksiyonların tüm alanlarında KBZ ve LEV grupları arasında istatistiksel farklılıklar olduğunu ortaya koymuş ve LEV kullanan hastaların daha iyi genel dil, hafıza ve dikkat puanlarına sahip olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda dil alt alanları ile ilgili olarak, levetirasetam grubun daha yüksek ortalama anlama ve akıcılık puanlarına sahip olduğu da gösterilmiştir (88).

Saric Juric J ve ark'nın antiepileptik ilaçların (LTG, KBZ, VPA, TPM) kognisyon üzerine etkisini P300 latansı ile değerlendirdikleri çalışmalarında AEİ monoterapisi alan hastalarda en uzun P300 latans değerlerini karbamazepin (CBZ) alan hastalarda gözlemlemişlerdir (medyan 359,5 ms) (89).

2.7.4 Lakozamid

Kuan-Ying Li ve ark. yaptıkları gözden geçirme çalışmasında bazı AEİ'lerin nöbet kontrolü yoluyla veya psikiyatrik profil üzerindeki olumlu etkilerine bağlı olarak bilişsel performansta artışa neden olabileceğini göstermişlerdir. Bu çalışmada LCM'nin, özellikle yürütücü işlevlerdeki iyileşme açısından epilepsili hastalarda biliş üzerinde potansiyel olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Ancak, randomize kontrollü çalışmalarda bu bulguları destekleyecek hiçbir kanıt tespit edilmemiştir (90). Helmstaedter ve ark. çalışmalarında AEİ tedavisi öncesinde ve sırasında standart kognitif değerlendirme uygulanan 70 epilepsi hastasını değerlendirmiştir. Sözel bellek analizi, herhangi bir önemli ana veya etkileşim etkisi göstermemiş ancak yürütücü işlevler, nöbetleri TPM ile tedavi edilen hastaların %53'ünde, LCM ile tedavi edilenlerin %14'ünde ve LTG ile tedavi edilenleri ise %27'sinde önemli ölçüde kötüleşmiştir. Aynı

zamanda nöbetleri LCM veya LTG ile tedavi edilen hastaların bireysel olarak EpiTrack (antiepileptik ilaçların bilişsel yan etkilerinin izlenmesine yönelik kısa bir tarama aracı) performanslarında önemli düzelmeler olduğunu da bildirmişlerdir (91). Jiff D ve ark. mart 2009-eylül 2011 tarihleri arasında LCM tedavisi başlamadan önce ve ilacı başladıktan sonra kognitif değerlendirmeye yönelik yaptıkları çalışmalarında bilgisayarlı vizüel görev testinde ilaç sonrası değerlendirmede bilgi işleme hızında önemli ölçüde artış saptamışlardır ($t = 2.644$, $P = 0.013$). Hastaların ilaç sonrası değerlendirmelerinde bu görevde ortalama 3 saniyeden fazla (%18) hız artışı gösterdikleri bildirilmiştir (başlangıçta ortalama: 18,67 sn; SD: 8,9; takipte ortalama: 15,40 sn; SD: 7,5) (92).

2.7.5 Topiramate

İlaça dirençli fokal başlangıçlı epilepsili hastalarda ek tedavi olarak topiramatin kullanıldığı erken klinik çalışmalar, katılımcıların %10'una varan oranda konsantrasyon ve hafıza sorunları yaşadıklarını bildirmiştir (93)(94). Jette ve ark. plasebo ile karşılaştırıldığında topiramate kullanan hastalarda bilişsel şikayetler geliştirme riskinin iki ila beş kat arttığını göstermişlerdir. Tedavisi zor hastalarda ek tedavi olarak eklenen ve zorunlu olarak hızlı titrasyon yapılması gereken popülyasyonda yapılmış bu çalışmaya kıyasla (95), aslında topiramate monoterapi olarak reçete edildiğinde kognitif şikayetlerin %3-4'e düştüğü Arroyo S ve ark tarafından gösterilmiştir (96). Topiramatin bilişsel işlevler üzerindeki etkisini araştırmak için özel olarak tasarlanmış ilk çalışmalardan biri Burton L ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. 3 aylık bir süre boyunca haftalık aralıklarla değerlendirilen 10 epilepsi hastasında yapılan bu çalışmada, yazarlar yüksek topiramate dozlarının dikkat performansında azalma ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (97). Thompson ve ark. yaptıkları retrospektif bir çalışmada, en az 3 aylık topiramate tedavisi öncesinde ve sırasında 18 hastada nöropsikolojik testleri değerlendirmiştir. 18 kontrol grubunun dahil edildiği bu çalışmada, yazarlar sözel işlevlerde, özellikle sözel akıcılıkta ilerleyici bir düşüş olduğunu bildirmiş ve sekiz hastanın tedaviyi bıraktıktan sonra yeniden değerlendirildiğinde tüm ölçümlerde iyileşme gösterdiklerini belirtmişlerdir (98). Topiramatin dil fonksiyonlarını seçici olarak etkileyebileceği, bir dizi çalışma tarafından onaylanmış ve bu etkinin başlangıç

dozu veya titrasyon programı ile ilişkili olmadığı Mula ve ark. tarafından doğrulanmıştır (99). Aynı zamanda çok düşük dozlarda (100 mg'dan az) veya uzun süreli tedavilerde de lisan bozukluğunun ortaya çıkabileceği Lee ve ark. tarafından rapor edilmiştir (100).

2.7.6 Zonisamid

Park S ve ark. zonisamid (ZNS) monoterapisinin epilepsili hastalarda biliş ve ruh hali üzerindeki uzun vadeli etkilerini araştırmak için randomize kontrollü bir çalışma yapmıştır. Çalışmada epilepsili 43 hasta, 100, 200, 300 ve 400 mg/gün nihai doz grupları ile ZNS almıştır. Bilişsel ve duygudurum testleri, başlangıçta ve ilaca başladıktan 1 yıl sonra olmak üzere iki kez yapılmış. Çalışma süresince hastaların %47(16 hasta)'si kognitif bozukluktan şikayet etmiş ve bu şikayetler arasında hafıza eksikliği (%35), konuşma sorunları (%12), dikkat/konsantrasyon eksikliği (%26) ve diskalkuli (%6) yer almıştır. Bu sorunların dışında beş hastada anksiyete (%12) ve depresyon (%6) gibi ruh hali değişiklikleri gelişmiştir. Günde 400 mg ZNS alan hastalarda, 100 ve 200 mg/gün alan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha fazla kognitif şikayetler görülmüştür (101). Berent S ve ark. tarafından dirençli fokal nöbetleri olan ve zonisamid ile tedavi edilen dokuz hastada pilot çalışma yapılmış. Çalışmada Berent S ve ark zonisamid ile tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 12. ve 24. haftalarında bilişsel işlevlerin değerlendirilmesini yapmıştır. Minimum kararlı durum plazma konsantrasyonları >30 pg/ml olan hastalarda zonisamidin yeni bilgilerin edinilmesi ve birleştirilmesi gibi spesifik bilişsel işlevleri etkilediği görülmüştür. Sözcük dağarcığı, psikomotor performans gibi önceden öğrenilen materyallerin ise etkilenmediği bildirilmiştir. Sözel öğrenme etkilenirken görsel-algısal öğrenmede bozulma olmamıştır. Yazarlar tarafından bu bilişsel etkilerin olağan klinik belirti ve toksisite semptomlarının yokluğunda gözlemlendiği belirtilmiş ve bilişsel yeteneklerdeki bozulma ile minimum plazma konsantrasyonu arasında doğrusal bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır ($p<0.05$) (102).

2.7.7 Lamotrijin

Dirençli fokal nöbetleri olan 81 hasta üzerinde Smith D ve ark. tarafından yapılan çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada LTG herhangi bir olumsuz kognitif etki ile ilişkilendirilmemiştir. Aynı çalışmada, LTG ile tedavi edilen hastalarda nöbet sıklığında %30'luk bir azalma olmuş ve lamotrijin plasebo ile karşılaştırıldığında subjektif mutluluk ölçütünde önemli bir artışa neden olmuştur (103). LTG'ni yaygın olarak reçete edilen diğer AEİ'lerle karşılaştıran birçok çalışmada LTG'nin diğer ilaçlara kıyasla daha az kognitif bozukluğa sebep olduğu açıkça bildirilmiştir. Ayrıca LTG ile tedavi edilen hastalar, dikkat, hafıza, afektif semptomlar ve bir dizi yaşam kalitesi ölçümlerinde daha iyi puanlar almışlardır (104).

LTG'yi KBZ, DZP, PHT ve VPA ile karşılaştıran diğer çalışmalarda da LTG'nin daha iyi bilişsel performansla ilişkili olduğu gösterilmiştir (105)(1). Epileptik popülasyonlarla yapılan çalışmalar, aynı zamanda LTG'nin KBZ ve PHT'den daha iyi tolere edilebilir olduğunu ortaya koymaktadır (106). LTG epileptik olmayan popülasyonlardan bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılmaktadır ve bazı çalışmalar LTG'nin epileptik hastalarda da afektif semptomlar üzerindeki etkinliğini ortaya koymuştur (107).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Tasarımı, Yer ve Süre

Araştırma tasarımı tek merkezli ve prospektif hasta kayıtlıdır. SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Ana Bilim Dalında yatarak ve ayaktan tedavi alan hastalar Mayıs 2022 – Haziran 2023 tarihleri arasında çalışmaya dahil edilmiştir.

Veri toplama faaliyetleri klinik ortamda ve elektrofizyoloji laboratuvarında yüz yüze yapılmıştır.

Mayıs 2022-Haziran 2023 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji kliniğinde yatmakta olan ve polikliniğe müracaat eden 18-50 yaş arası erkek ve kadın epilepsi tanılı hastalardan antiepileptik ilaç(lar) kullanan ve yeni ilaç başlanması planlanan hastalar yazılı bilgilendirilmiş onamları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Antiepileptik ilaç kullanmakta olan ve yeni antiepileptik ilaç başlanması planlanan hastalara öncesinde nöroloji doktoru tarafından nöropsikolojik test olan MoCA (“Montreal Cognitive Assessment”) testi yapılmıştır. MoCA’nın uygulaması ortalama 15 dakika sürmüştür. Hastadan sorulan soruları yanıtlaması ve kağıt üzerinde bazı uygulamalı soruları cevaplaması istenmiştir. Çalışmaya dahil edilme yaşının üst limitini 50 olarak seçmemizin nedeni, demanslı hastaları almamış olsak da yaşla beraber özellikle 50 yaşın üstünde hafif bilişsel bozukluk (HBB) riskinin artmış olmasıdır.

“MoCA” uygulaması sonrası aynı gün içinde hastanenin nörofizyoloji laboratuvarında kognitif fonksiyonların nörofizyolojik olarak değerlendirilmesi için N-200 ve P-300 potansiyelleri çalışılmıştır. N-200 ve P-300 potansiyellerinin ölçümü invaziv olmayan bir uygulama olup, kafa tasında deri üzerine yerleştirilen (EEG pastası ile yapıştırılan) 3 EEG elektrodu ile yapılmıştır. Ölçüm zamanı herhangi bir elektriksel veya manyetik stimülasyon uygulanmamıştır. Elektrotlar yerleştirildikten sonra hastaya takılan kulaklıktan belli bir ritmisiteyle gelen sesler arasından farklı olan sesi ayırt

ederek içinden sayması istenmiştir. Hastalar arası farklılık göstermekle beraber ortalama 20 dakika içinde N-200 ve P-300 pikleri izlenmiş ve işlem sonlandırılmıştır.

Yeni ilaç başlanılan hastalaradan hem MoCA hem de uyarılmış potansiyeller (N-200, P-300) kaydedilerek reçete edilen antiepileptik ilaçları kullanması ve 3 ay sonra testlerin tekrarlanması için kontrole gelmesi istenmiştir. Antiepileptik ilaç kullanmakta olup yeni ilaç başlanması düşünülmeyen hastalar 3 ay sonra kontrole çağırılmamıştır.

3.2 Katılımcı Seçilmesi

Dahil olma kriterleri:

1. 18-50 yaş arası olmak
2. Epilepsi tanısı almış olmak
3. Antiepileptik ilaç kullanıyor olmak veya ilaç başlanması planlanmış hastalar
4. Okur-yazar olmak
5. Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olmak

Dışlama kriterleri:

1. 18 yaşın altında ve 50 yaşın üstünde olmak
2. Psikojenik non epileptik nöbet tanılı hastalar
3. Okur-yazar olmamak
5. Mental retardasyonu veya demans tanısı olan veya muayenede yeni tanı alan hastalar
6. Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamamış olmak veya çalışmanın herhangi bir evresinde çalışmayı yarım bırakmak

3.3 Araştırmanın Etik Yöntemi ve İzinler

Proje Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) onayı Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi TUEK'in 18.05.2022 tarihli E-50687469-799 sayılı kararıyla (Ek 1); etik kurul onayı Sağlık Bilimleri

Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.05.2022 tarihli 2022/60 numaralı kararıyla (Ek 2) alınmıştır. Bütün katılımcılar bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamıştır.

3.4 Veri Toplama Gereçleri

Veri formu, başlangıçta ve ilaç başladıktan sonra 3. Ayda MoCA (Montreal Bilişsel Değerlendirme ölçeği) testi, olayla ilişkili potansiyeller (P-300 latans, N-200 latans, N2/P3 amp), hastaların kullandığı antiepileptik ilaçları ve dozlarını içermiştir. Sosyodemografik veri formunda yaş ve cinsiyet bulunmaktadır.

3.4.1 Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA/MOBİD)

‘‘MoCA’’, HBB’yi tespit etmek için 2005 yılında geliştirilmiştir ve yaşlı yetişkin popülasyonda oldukça hassas ve spesifik olduğu gösterilmiştir. MOBİD ölçeğinin ülkemizde geçerlilik ve uyarlama çalışması Selekler ve ark. tarafından 2010 yılında yapılmış ve Turkish Journal of Geriatrics’de yayınlanmıştır. Ülkemiz için HBB kesme değeri (cut off) değeri 21 olarak tespit edilmiştir (11).

Kısa bir hasta başı testidir, uygulama süresi yaklaşık olarak 10 dakikadır. MoCA’da görsel uzamsal/yürütücü işlev, adlandırma, epizodik bellek, dikkat, dil, soyutlama ve yönelim gibi bilişsel fonksiyonlar incelenmektedir (34).

Bellek görevleri: Kısa süreli bellekten geri çağırma, beş kelimeyi öğrenme denemeleri (2 kez) ve beş dakika sonra gecikmeli hatırlama (5 puan)

Görsel-mekansal beceri gerektiren görevler: Saat Çizme Testi (3 puan) ve üç boyutlu küp kopyalama (1 puan)

Yürütücü işlevlere ilişkin görevler: İz Sürme Testi-B formundan uyarlanmış ardışık rakam ve harf örüntülerini (1-A, 2-B, 3-C gibi) birleştirme (1 puan), sözel akıcılık (1 puan) ve iki maddeli soyut düflünme görevi (2 puan)

Dikkat, konsantrasyon ve çalışma belleği görevleri: Ard arda çıkarma işlemi ileriye ve geriye doğru sayı uzamı (1'er puan);

Dile ilişkin görevler: görece daha az tanınan üç hayvan (aslan, gergedan, deve) resmini adlandırma (3 puan), karmaşık iki cümleyi söz dizilimsel olarak tekrar etme (2 puan)

Son olarak zaman ve yer oryantasyonu (6 puan). Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 30'dur.

Hastalara sessiz bir klinik odasında veya elektrofizyoloji laboratuvarında öncesinde ayrıntılı olarak testin içeriği anlatılmıştır. Sonrasında yaklaşık ortalama 10 dakikada test bitirilerek sonlandırılmıştır.

3.4.2 P-300 / N-200 Olayla İlişkili Potansiyelleri

Nörofizyoloji laboratuvarında standart protokolle uygulanan, olayla ilişkili potansiyeller (OİP), Medelec EMG-EP cihazı kullanılarak yapıldı. Bireyler sessiz bir odada gözleri kapalı olarak test edildiler. OİP'ler 10-20 sistemine göre orta hat boyunca Fz, Cz ve Pz noktalarından kaydedildi. Toprak elektrot Fpz noktasına yerleştirildi. Referans elektrotlar mastoidler üzerine konuldu. Göz kırpmasından kaynaklanabilecek artefaktların eliminasyonu amacıyla 1. kanal infraorbital bölgeye (IO) yerleştirildi. İmpedanslar 5 K Ω altında tutuldu ve filtre aralığı 0,5-50 hz seçildi. Analiz süresi 1000 ms idi. Ses şiddeti saptanan eşik değer üzerine 40 db eklenecek şekilde ayarlandı. Şiddet genellikle 80 dB olmasına rağmen kişiye bağlı değişiklikler görüldü. Bireylere bir dakika kadar süreyle sayma işleminin tam olarak anlaşıldığının kontrolü amacı ile teste başlamadan önce sayma işlemi yaptırıldı. İşitsel olaya bağlı potansiyellerin kaydı için işitsel ayırma bağlı bir görev paradigması kullanıldı. Hedef olmayan (sık 3000 Hz) ve hedef (seyrek 2000 Hz) uyarı her iki kulağa da kulaklık yardımı ile ortalama 80 dB işitme eşliğinde verildi. Uyarılar 0.7 Hz sıklıkta idi. Bireylerden hedef tonları (2000 Hz) saymaları istendi. Hedef tonlar %20, hedef olmayan tonlar ise %80 oranında rastgele uygulandı. Artefaktsız olarak elde edilen 40 hedef ton averajlandı ve test iki kez

tekrar edildi. Bu çalışmada Cz'den elde edilen N200 ve P300 potansiyellerinin verileri analiz edildi. Potansiyellerin analizinde N200/P300 için amplitüd N200'ün tepe noktasından P300'ün tepe noktasına kadar olan veriler dikkate alınarak hesaplandı. Latansları ise her potansiyelin orta noktası dikkate alınarak hesaplandı. Çalışmanın istatistiksel analiz kısmında Cz elektrodundan elde edilen kayıtlar kullanıldı.

3.5 Birincil ve İkincil Amaçlar

Bu çalışmadaki amacımız epilepsi tanısı olan hastalardan AEİ tedavisi altında olanlarda ve yeni ilaç başlanacaklarda kognitif fonksiyonlardaki ortaya çıkabilecek değişiklikleri nöropsikolojik testler (MoCA) ve olayla ilişkili potansiyeller (N-200/P-300) ile birlikte değerlendirmektir.

3.6 İstatistiksel Analiz

Araştırmanın örneklem sayısını hesaplamak için G-Power uygulaması kullandık. Referans makale olarak ‘‘Effect of antiepileptic drugs on P300 event-related potentials in patients with epilepsy Šarić Jurić JActa clinica croatica (2021)’’ ve ‘‘Cognitive impairment in people with epilepsy: Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a screening tool Ajda Novak, Karmen Vizjak, Albin Gacnik, Martin Rakusa Acta Neurologica Belgica’’ çalışmalarını baz aldık. Yanılma payı %5, güç %95 olarak alındı. Referans araştırmaların etki büyüklüğü (0,37) ile hesaplama yaptığımız zaman araştırmamız için minimum örneklem sayısını 240 olarak belirledik.

Yapılan çalışmanın istatistiksel analizi için IBM SPSS STATISTICS 26 paket programı kullanıldı. P değeri 0,005'in altındaki değerler anlamlı olarak kabul edildi. Çalışmadaki kategorik verilerin değerlendirilmesi için sayı ve yüzde ifadeleri, numerik verilerin değerlendirilmesinde ise ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı. Bağımlı değişken verilerinin (tedavi öncesi ve sonrası MoCA puanı, p300 ve n200 latansları ve n2p3 amplitütlerinin) karşılaştırılması için ‘‘Paired-Samples T Test’’i, bağımsız değişken verilerinin karşılaştırılması için ise ‘‘Nested Design Anova

Test'i kullanıldı. Bağımsız değişken verilerinin analizinde 'Nested Design Anova Test'' kullanılması nedeniyle oluşturulan 4 ana grup (monoterpi, politerapi, ikili ve üçlü ilaç grupları) altında oluşan çok sayıdaki ilaç alt gruplarının tüm ana gruplarda bulunamaması idi. Yaşla ölçüm değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için lineer regresyon analizi yapıldı.



4 BULGULAR

4.1 Sosyodemografik Veriler

Araştırmaya 300 hasta ve 20 sağlıklı (kontrol grup) katılımcı kaydı yapıldı. Katılımcıların ortalama yaş değeri 35,4 (13) (sağlıklı grup 34,6 (13,9), hasta grup 35,44 (16,3)) idi. Katılımcıların %50,6'sı (162) erkek, %40,9'u (158) kadın cinsiyet idi. Bu dağılım sağlıklı gönüllülerde %45 (9) erkek, %55 (11) kadın şeklinde iken hasta grupta %51 (154) erkek, %49 (146) kadın olarak saptandı. Katılımcılara ait yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Demografik Veriler

Veriler	Total (n = 320)	Sağlıklı grup (n=20)	Hasta grup (n=300)
Yaş, yıl, Medyan (CAA) Ort.±SS	35,4 (13)	34,6 (13,9)	35,4 (16,3)
Cinsiyet, erkek n (%)	50,6 (162)	45 (9)	51 (154)

Ortalama±standart sapma

4.2 Antiepileptik İlaçların Dağılımı

Hastaların kullanmakta olduğu AEİ ilaçların dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur. Tedavi protokollerine göre hastalar monoterapi ve politerapi şeklinde 2 ana gruba ve aynı zamanda kullandıkları antiepileptik ilaç ve ilaç kombinasyonlarına göre alt gruplara ayrılmıştır.

Monoterapi grubunda toplam 100 hasta vardı. Bu ana grup LEV (n=22), LTG (n=20), LCM (n=19), KBZ (n=20) ve TPM (n=19) kullanan hastalar şeklinde 5 alt gruba ayrıldı.

Politerapi grubunda ise toplam 200 hasta bulunmakta idi. Bu ana grup ikili (n=80) ve üçlü (n=120) ilaç alan alt gruplar şeklinde ikiye ayrıldı. İkili ilaç alan grup hastaların kullandıkları ilaç kombinasyonlarına göre LEV+KBZ (n=21), LEV+LTG (n=20), LEV+LCM (n=20) ve LEV+TPM (n=19) şeklinde 4 alt gruba ayrıldı. Üçlü ilaç alan

grup da kullandıkları ilaç kombinasyonlarına göre LEV+KBZ+LCM (n=22), LEV+KBZ+LTG (n=20), LEV+LCM+LTG (n=19), LEV+KBZ+TPM (n=20), LEV+LCM+TPM (n=20) ve LEV+LTG+TPM (n=19) şeklinde 6 alt gruba ayrıldı.

Tablo 2. Antiepileptik İlaçların Dağılımı

Ana Gruplar (N=300)	N (n (%))	Cinsiyet (Erkek n (%))	Yaş (Ort.±SS)
Monoterapi	100 (33)	58 (58)	35,3 (12,3)
Politerapi	200 (67)	95 (47,5)	35,4 (13,3)
Alt Gruplar (N=300)	N (n (%))	Cinsiyet (Erkek n (%))	Yaş (Ort.±SS)
Levetirasetam	22 (7,3)	13 (59)	34,8 (13,4)
Karbamazepin	20 (6,6)	11 (55)	35,3 (12,7)
Lakozamid	19 (6,3)	13 (68,4)	35,9 (13,2)
Lamotirijin	20 (6,6)	11 (55)	35 (11,6)
Topiramet	19 (6,3)	10 (52,6)	35,7 (11,6)
Levetirasetam+Lakozamid	20 (6,6)	10 (50)	36,2 (14,2)
Levetirasetam+karbamazepin	21 (7)	10 (47,6)	36,4 (13,1)
Levetirasetam+Topiramet	19 (6,3)	8 (42,1)	35 (12,9)
Levetirasetam+Lamotirijin	20 (6,6)	8 (40)	34,5 (12,1)
Levetirasetam+Karbamazepin+Topiramet	20 (6,6)	10 (50)	36,5 (13,6)
Levetirasetam+Karbamazepin+Lakozamid	22 (7,3)	11 (50)	34,2 (12,3)
Levetirasetam+Karbamazepin+Lamotirijin	20 (6,6)	12 (63,2)	36,8 (15,4)
Levetirasetam+Lakozamid+Lamotirijin	19 (6,3)	12 (63)	34,2 (11,7)
Levetirasetam+Lamotirijin+Topiramet	19 (6,3)	8 (42,1)	36,1 (14,7)
Levetirasetam+Lakozamid+Topiramet	20 (6,6)	8 (40)	34,5 (14,6)

Ort.±SS: Ortalama±standart sapma

4.3 MoCA Test Puanlarının Antiepileptik ilaç Kullanımı ile ilişkisi

Sağlıklı grubun ortalama MoCA puanını 26 (1,2), epilepsi grubununkini ise 22,9 (1,1) olarak saptadık. Epilepsi grubunu kullandıkları ilaç veya ilaç kombinasyonlarına göre gruplandırdığımız zaman ana gruplarda MoCA puanları; monoterapi grubunda 23,8 (1,1), politerapi grubunda ise 22,7 (1) şeklinde bulundu. Politerapi grubunu ikili ve üçlü ilaç kullananlar olarak ayırdığımızda ikili ilaç kullanan grupta ortalama puan 23,2 (1,2), üçlü ilaç kullanan grupta ise 22,2 (1) olarak bulundu. Sağlıklı grubun ortalama MoCA puanları ile monoterapi ve politerapi gruplarının ortalama puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,005$). Ayrıca sağlıklı grup ikili ve üçlü ilaç kullanan politerapi alt grupları ile karşılaştırıldığında da ortalama MoCA puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,005$).

İlaç kullanan ana grupların ortalama MoCA puanlarını kendi aralarında karşılaştırdığımız zaman monoterapi grubunda ortalama MoCA puanının politerapi grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptadık ($p<0,005$). Politerapi grubunu ikili ve üçlü ilaç alt grupları şeklinde ayırdığımız zaman ise monoterapi grubu ile üçlü ilaç grubu arasında ortalama MoCA puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptarken, ikili ilaç kullanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Ayrıca ikili ilaç kullanan grupla üçlü ilaç kullanan grup arasında da ortalama MoCA puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,005$).

Monoterapi grubunu poliklinik veya klinik şartlarında rutin takipleri sırasında antiepileptik ilaca yeni başlanması planlanan hastalardan oluşturduk. Bu grupta AEİ başlanılmadan önce ve başlandıktan 3 ay sonra yapılan MoCA testlerinin sonuçları da değerlendirildi. Monoterapi grubunu ilaç bazında incelediğimizde; LEV, LTG ve LCM gruplarında ilaç öncesi ile ilaç sonrası 3. ay ortalama MoCA puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık (sırasıyla (24,5(1);24,4(1,1)), (24,3(0,9);24,6(1)) (24,4(0,9);24,3(1,4)) ($p>0,005$). Ancak TPM ve KBZ gruplarını değerlendirdiğimizde hastaların ilaca başlamadan önceki MoCA puanları ile ilaç sonrası

3. ay MoCA puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gördük (sırasıyla (24,4(1);21,7(1,4)), (24,5(1);23,1(1,2)) ($p<0,005$).

Politerapi grubunu da ilaç bazında alt gruplar olarak değerlendirmeye aldığımızda ikili ilaç alan gruplar arasında TPM (Lev+Tpm) ve KBZ (Lev+Kbz) içeren alt grupların ortalama MoCA test puanlarının (sırasıyla 21 (0,9); 23 (1,1)) diğer ikili ilaç alt gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğunu saptadık ($p<0,005$). Ayrıca TPM içeren grup (Lev+Tpm) KBZ içeren gruptan (Lev+Kbz) ortalama MoCA test puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark göstermekteydi. Diğer ikili ilaç alt gruplarının (Lev+Lcm ve Lev+Ltg) ortalama MoCA test puanları açısından birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı farkları yoktu (sırasıyla 24,7 (1,2); 24,8 (1,1)) ($p>0,005$).

Üçlü ilaç kullanan gruplarda ise TPM ve KBZ'yi birlikte içeren alt grubun (Lev+Tpm+Kbz) ortalama MoCA test puanı içermeyen alt gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,005$). Ayrıca TPM içeren diğer iki grubun (Lev+Lcm+Tpm ve Lev+Ltg+Tpm) da ortalama MoCA test puanları topiramet içermeyen gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Tablo 3,4,5,6'da Antiepileptik ilaçların kullanımı ile MoCA test puanları arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 3. Ana Gruplar ile MoCA Puanları Arasındaki İlişkili

Ana gruplar	MoCA puan	
	ORT±SS	P
Sağlıklı Epilepsi	26 (1,2) 22,9 (1,1)	<0,005*
Sağlıklı İlaçsız Epilepsi	26 (1,2) 24,7(1,2)	<0,005***
Sağlıklı Monoterapi	26 (1,2) 23,8 (1,1)	<0,005****
Sağlıklı Politerapi	26 (1,2) 22,7(1)	<0,005****
Monoterapi Politerapi	23,8 (1,1) 22,7 (1)	<0,005****
Monoterapi İkili İlaç	23,8 (1,1) 23,2 (1,2)	0,392
Monoterapi Üçlü İlaç	23,8 (1,1) 22,2 (1)	<0,005*****

Ort.±SS: Ortalama±standart sapma; MoCA: Montreal Cognitive Assesment

*Sağlıklı grup ile Epilepsi gurubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

**Sağlıklı grup ile ilaç kullanmayan epilepsi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

*** Sağlıklı grup ile monoterapi ve politerapi grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

****Monoterapi grubu ile politerapi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

*****Monoterapi grubu ile üçlü ilaç grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

Tablo 4. Monoterapi Grubunda İlaç Alt Gruplarının Tedavi Sonrası 3. ayda MoCA Puanları Üzerine Etkisi

Monoterapi alt grupları	Tedavi öncesi ve 3. ayda MoCA puan	
	Ort.±SS	P
Levetirasetam	24,5(1); 24,4(1,1)	0,576
Lamotrijin	24,3 (0,9); 24,6(1)	0,665
Topiramet	24,4(1);21,7 (1,4)	<0,005*
Lakozamid	24,4(0,9);24,3 (1,4)	0,881
Karbamazepin	24,5(1);23,1(1,2)	<0,005**

Ort.±SS: Ortalama±standart sapma; MoCA: Montreal Cognitive Assesment

*Topiramet grubunun ilaç öncesi ve 3. ay MoCA puanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

**Karbamazepin grubunun ilaç öncesi ve 3. ay MoCA puanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

Tablo 5. İkili İlaç Alt Gruplarında Moca Puanlarının Dağılımı

İkili İlaç Grupları	MoCA puan	
	ORT±SS	P
LEV+KBZ LEV+LCM	23 (1,1) 24,7 (1,2)	0,004**
LEV+KBZ LEV+LTG	23 (1,1) 24,8 (1,1)	0,004**
LEV+KBZ LEV+TPM	23 (1,1) 21 (0,9)	<0,005*
LEV+LCM LEV+LTG	24,7 (1,2) 24,8 (1,1)	1,000
LEV+LCM LEV+TPM	24,7 (1,2) 21 (0,9)	<0,005*
LEV+LTG LEV+TPM	24,8 (1,1) 21 (0,9)	<0,005*

Ort.±SS: Ortalama±standart sapma; MoCA: Montreal Cognitive Assesment; Lev: Levetirasetam; Kbz: Karbamazepin; Tpm: Topiramet; Ltg: Lamotirijjin

*Lev+Tpm grubuyla diğer ikili ilaç grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

** Lev+Kbz grubu ile Lev+Lcm ve Lev+Ltg grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

Tablo 6. Üçlü İlaç Alt Gruplarında MoCA Puanlarının Dağılımı

Üçlü İlaç Grupları	MoCA	
	ORT±SS	P
LEV+KBZ+LCM LEV+KBZ+LTG	22,5 (1,1) 23,1 (1)	0,446
LEV+KBZ+LCM LEV+LCM+LTG	22,5 (1,1) 24 (0,9)	<0,005
LEV+KBZ+LCM LEV+KBZ+TPM	22,5 (1,1) 19 (0,9)	<0,005
LEV+KBZ+LCM LEV+LTG+TPM	22,5 (1,1) 21,1 (1,2)	<0,005
LEV+KBZ+TPM LEV+KBZ+LTG	19 (0,9) 23,1 (1)	<0,005*
LEV+KBZ+TPM LEV+LCM+LTG	19 (0,9) 24 (0,9)	<0,005*
LEV+KBZ+TPM LEV+LCM+TPM	19 (0,9) 21 (1,1)	<0,005*

Ort.±SS: Ortalama±standart sapma; MoCA: Montreal Cognitive Assesment; Lev: Levetirasetam; Kbz: Karbamazepin; Tpm: Topiramet; Ltg: Lamotirijjin

*Lev+Kbz+Tpm grubuyla diğer üçlü ilaç grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

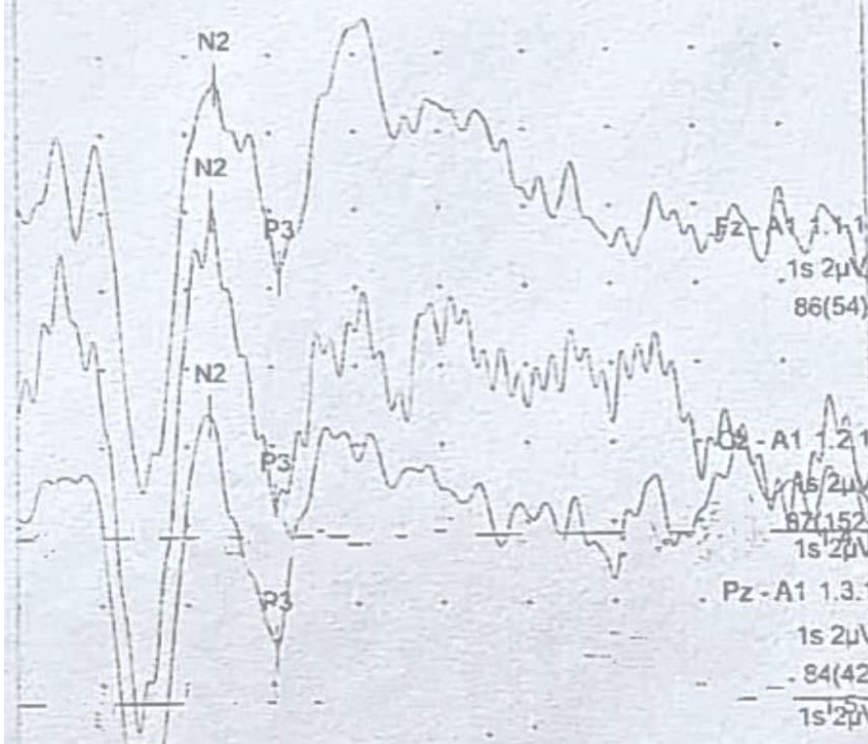
4.4 Olayla İlişkili Potansiyellerin Antiepileptik İlaç Kullanımıyla İlişkisi

Sağlıklı grubun ortalama P-300 latansını 320,5(9) milisaniye (ms), N-200 latansını ise 220,3(9,2) ms olarak saptadık. Sağlıklı grubun ortalama N2P3 amplitüdünü ise 12 (1,2) mikrovolt (μV) olarak bulduk. Epilepsi grubunun ortalama P-300 latansı 337 (12) ms, N-200 latansı 236,8 (11,8) ms ve N2P3 amplitütü ise 9,8 (1,1) μV şeklinde idi. Epilepsi grubunu kullandıkları ilaç veya ilaç kombinasyonlarına göre gruplandırdığımız zaman ana gruplarda ortalama P-300 ve N-200 latansları ile N2P3 amplitüdüleri sırasıyla monoterapi grubunda 334 (11) ms; 233,9(10,4) ms ve 10,3(0,9) μV , politerapi grubunda ise 342,8 ms; 241,4 ms ve 9,4 μV şeklinde bulundu. Politerapi grubunu ikili ve üçlü ilaç kullananlar olarak ayırdığımızda ise ikili ilaç kullanan grupta ortalama P-300 ve N-200 latansları ile N2P3 amplitüdü sırasıyla 334,8 ms; 234,7 ms ve 10,05 μV , üçlü ilaç kullanan grupta ise sırasıyla 349,3; 250 ms ve 8,8 μV olarak bulundu. Sağlıklı grubun ortalama P-300, N-200 latansları ve N2P3 amplitüdü ile monoterapi ve politerapi gruplarının ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,005$). Ayrıca sağlıklı grubun P-300, N-200 latansları ve N2P3 amplitüdüleri ile ikili ve üçlü ilaç kullanan politerapi alt gruplarının ortalama değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,005$).

İlaç kullanan ana grupların ortalama P-300, N-200 latans ve N2P3 amplitüdülerini kendi aralarında karşılaştırdığımız zaman monoterapi grubunda hem P-300 hem de N-200 ortalama latanslarının (sırasıyla 334 ms;233,9 ms), politerapi grubundan (sırasıyla 342,8 ms; 242,4 ms ve 9,4 μV) istatistiksel olarak anlamlı derece kısa olduğu saptadık ($p<0,005$). Aynı şekilde monoterapi grubu (10,3 μV) ile politerapi grubu (9,6 μV) arasında N2P3 ortalama amplitüd değerleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,005$). Politerapi grubunu ikili ve üçlü ilaç alt grupları şeklinde ayıştırdığımız zaman ise monoterapi grubu ile üçlü ilaç grubu arasında ortalama P-300, N-200 latansları ve N2P3 amplitüdüleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptarken, ikili ilaç kullanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Ayrıca ikili ilaç

kullanan grupla üçlü ilaç kullanan grup arasında da ortalama P-300, N-200 latansları ve N2P3 amplitüdüleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık ($p>0,005$).

Monoterapi grubunu ilaç bazında incelediğimizde; LEV (328,8;327, 228,7; 228,1, 10,7;10,6), LTG (328,3; 329, 228,4; 227, 10,9;10,8) ve LCM (329,8;330,6, 229,2;230,5, 10,7;10,8) gruplarında ilaç öncesi ile ilaç sonrası 3. Ay ortalama P-300, N-200 latansları ve N2P3 amplitüdüleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ($p>0,005$). Ancak TPM ve KBZ gruplarını değerlendirdiğimizde hastaların ilaca başlamadan önceki ortalama P-300, N-200 latansları ve N2P3 amplitüdüleri ile ilaç sonrası 3. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gördük (sırasıyla (327,2;347,1, 226;245, 10,7;9,1), (327,2;337,4, 226;235,8, 10,6;9,4) ($p<0,005$). Şekil 2.de karbamazapin monoterapsisi başlanan bir hastaya 3. ayda yapılan OİP ölçümü gösterilmiştir



Şekil 2. Karbamazapin monoterapsisi başlanan bir hastaya 3. ayda yapılan OİP ölçümü

Hastanın N200 potansiyel latansı 231 ms, P300 potansiyel latansı 300 ms, N2P3 amplitüdü ise 8,3 µV olarak kaydedilmiştir. N200 latansının uzun olması hastada semantik ayrıklama ve seçici dikkat yönünden bilişsel bozukluk olduğuna işaret etmektedir. P300 latansının 300 ms olması hastanın uyarı sonrası verilen görevi (farklı olan sesleri sayma) yerine getirme işlevinde eksiklik olmadığını göstermektedir.

Politerapi grubunu da ilaç bazında alt gruplar olarak değerlendirmeye aldığımızda ikili ilaç alan gruplar arasında TPM (Lev+Tpm) ve KBZ (Lev+Kbz) içeren alt grupların ortalama P-300, N-200 latansları ve N2P3 amplitüdlerinin (sırasıyla 346,4 ms; 246,1ms ;8,9µv ve 337,4 ms;237,4 ms;9,5µv) diğer ikili ilaç alt gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğunu saptadık ($p<0,005$). Ayrıca TPM içeren grup (Lev+Tpm) KBZ içeren gruptan (Lev+Kbz) ortalama P-300, N-200 latansları ve N2P3 amplitütü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark göstermekteydi. Diğer ikili ilaç alt gruplarının (Lev+Lcm ve Lev+Ltg) ortalama P-300, N-200 latansları ve N2P3 amplitüdü açısından birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı farkları yoktu (sırasıyla 329,1 ms; 229,6 ms;10,4 µv, 328,4 ms; 228,2 ms;10,8 µv) ($p>0,005$).

Üçlü gruplarda ise TPM ve KBZ'yi birlikte içeren alt grubun (Lev+Tpm+Kbz) ortalama P-300, N-200 latansları ve N2P3 amplitüdü (sırasıyla 355,3 ms;253,9 ms; 8,1µv) içermeyen alt gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,005$). Ayrıca TPM içeren diğer iki grubun (Lev+Lcm+Tpm ve Lev+Ltg+Tpm) da ortalama P-300, N-200 latansları ve N2P3 amplitüdü TPM içermeyen üçlü ilaç gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (sırasıyla 346,4 ms; 245 ms; 9,1 µv ve 342 ms; 242,1 ms; 9,1 µv) ($p<0,005$). Tablo 7,8,9,10'da AEİ kullanımı ve ana gruplar ile olayla ilişkili potansiyeller arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 7. Ana gruplar ile Olayla İlişkili Potansiyeller Arasındaki İlişkili

OİP'ler	P300		N200		N2P3	
	ORT±SS	P	ORT±SS	P	ORT±SS	P
Ana gruplar						
Sağlıklı	320,5 (9)		220,3 (9,2)		12 (1,2)	
Epilepsi	337 (12)	<0,005*	236,8 (11,8)	<0,005*	9,8 (1,1)	<0,005*
Sağlıklı	320,5(9)		220,3 (9,2)		12 (1,2)	
İlaçsız Epilepsi	328,3 (6)	<0,005**	228,8 (6,3)	<0,005**	10,7 (0,6)	<0,005**
Sağlıklı	320,5 (9)		220,3 (9,2)		12 (1,2)	
Monoterapi	334 (11)	<0,005***	233,9 (10,4)	<0,005***	10,3 (0,9)	<0,005***
Sağlıklı	320,5 (9)		220,3 (9,2)		12 (1,2)	
Politerapi	342,8 (12)	<0,005***	241,4 (12,1)	<0,005***	9,4 (1,1)	<0,005***
Monoterapi	334 (11)		233,9 (10,4)		10,3 (0,9)	
Politerapi	342,8 (12)	<0,005****	241,4 (12,1)	<0,005****	9,4 (1,1)	<0,005****
Monoterapi	334 (11)		233,9 (10,9)		10,3 (0,9)	
İkili İlaç	334,8(12)	0,832	234,7 (12,1)	0,844	10 (1)	0,669
Monoterapi	334 (11)		233,9 (10,9)		10,4 (1)	
Üçlü İlaç	349,3 (10)	<0,005*****	250 (12)	<0,005*****	8,8 (1)	<0,005*****

Ort.±SS: Ortalama±standart sapma;

*Sağlıklı grup ile Epilepsi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

**Sağlıklı grup ile ilaç kullanmayan epilepsi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

***Sağlıklı grup ile politerapi ve monoterapi grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

****Monoterapi grubu ile politerapi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

*****Monoterapi grubu ile üçlü ilaç grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

Tablo 8. Monoterapi Grubunda İlaç Alt Gruplarının Tedavi Sonrası 3. ayda Olayla İlişkili Potansiyeller Üzerine Etkisi

T.Ö ve 3. ayda OİP değerleri	P-300		N-200		N2P3	
	Ort.±SS	P	Ort.±SS	P	Ort.±SS	P
Levetirasetam	328,8;327	0,904	228,7; 228,1	0,950	10,7;10,6	0,715
Lamotrijin	328,3; 329	0,873	228,4; 227	0,813	10,9;10,8	0,941
Topiramet	327,2;347,1	<0,005	226,245	<0,005	10,7;9,1	<0,005*
Lakozamid	329,8;330,6	0,734	229,2;230,5	0,508	10,7;10,8	0,521
Karbamazepin	327,2;337,4	<0,005	226;235,8	<0,005	10,6; 9,4	<0,005**

T.Ö: Tedaviden önce; T.S: Tedaviden sonra

*Topiramet grubunun ilaç öncesi ve 3. ay p300, n200 latansları ve n2p3 amplitütü arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

**Karbamazepin grubunun ilaç öncesi ve 3. ay p300, n200 latansları ve n2p3 amplitütü arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

Tablo 9. İkili İlaç Alt Gruplarıyla Olayla İlişkili Potansiyeller Arasındaki İlişki

OİP'ler	P300		N200		N2P3	
	ORT±SS	P	ORT±SS	P	ORT±SS	P
İkili İlaç Grupları						
LEV+KBZ LEV+LCM	337,4 (9,1) 329,1 (11)	0,003	237,5 (10) 229,6 (10,9)	0,003	9,5 (0,8) 10,4 (1)	0,003**
LEV+KBZ LEV+LTG	337,4 (9,1) 328,4 (10)	0,001	237,5 (10) 228,2 (10,3)	0,001	9,5 (0,8) 10,8 (0,9)	0,001**
LEV+KBZ LEV+TPM	337,4 (9,1) 346,4 (8,7)	0,004	237,5 (10) 246,1 (8,2)	0,003	9,5 (0,8) 8,9 (0,5)	0,004*
LEV+LCM LEV+LTG	329,1 (11) 328,4 (10)	0,625	229,6 (10,9) 228,2 (10,3)	0,632	10,4 (1) 10,8 (0,9)	0,591
LEV+LCM LEV+TPM	329,1 (11) 346,4 (8,7)	<0,005	229,6 (10,9) 246,1 (8,2)	<0,005	10,4 (1) 8,9 (0,5)	<0,005*
LEV+LTG LEV+TPM	328,4 (10) 346,4 (8,7)	<0,005	228,2 (10,3) 246,1 (8,2)	<0,005	10,8 (0,9) 8,9 (0,5)	<0,005*

Ort.±SS: Ortalama±standart sapma; Lev: Levetirasetam; Kbz: Karbamazepin; Tpm: Topiramet; Ltg: Lamotrijin

*Lev+Tpm grubuyla diğer ikili ilaç grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

** Lev+Kbz grubuyla Lev+Ltg ve Lev+Lcm grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

Tablo 10. Üçlü İlaç Alt Gruplarıyla Olayla İlişkili Potansiyeller Arasındaki İlişki

OİP'ler	P300		N200		N2P3	
	ORT±SS	P	ORT±SS	P	ORT±SS	P
Üçlü İlaç Grupları						
LEV+KBZ+LCM LEV+KBZ+LTG	341,7 (9) 335,3 (11,5)	0,006	242,4 (10) 235 (11,7)	0,006	9,0 (0,8) 9,8 (1,2)	0,007
LEV+KBZ+LCM LEV+LCM+LTG	341,7 (9) 333,3 (6,5)	0,004	242,4 (10) 232 (6,2)	0,003	9,0 (0,8) 10 (0,7)	0,004**
LEV+KBZ+LCM LEV+KBZ+TPM	341,7 (9) 355,5 (5)	<0,005	242,4 (10) 253,9 (7)	<0,005	9,0 (0,8) 8,1 (0,4)	<0,005
LEV+KBZ+LCM LEV+LTG+TPM	341,7 (11) 342 (9,3)	0,923	242,4 (11,3) 242,1 (9)	0,925	9,0 (1,3) 9,1 (1,1)	0,890
LEV+KBZ+TPM LEV+KBZ+LTG	355,5 (5) 335,3 (11,5)	<0,005	253,9 (7) 235 (11,7)	<0,005	8,1 (0,4) 9,8 (1,2)	<0,005*
LEV+KBZ+TPM LEV+LCM+LTG	355,5 (5) 333,3 (6,5)	<0,005	253,9 (7) 232 (6,2)	<0,005	8,1 (0,4) 10 (0,7)	<0,005*
LEV+KBZ+TPM LEV+LCM+TPM	355,5 (5) 346,4 (9)	0,003	253,9 (7) 245 (8,8)	0,003	8,1 (0,4) 9,1 (0,5)	0,004*

Ort.±SS: Ortalama±standart sapma; Lev: Levetirasetam; Kbz: Karbamazepin; Tpm: Topiramet; Ltg: Lamotrijin

*Lev+Kbz+Tpm grubuyla diğer üçlü ilaç grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

** Lev+Kbz+Lcm grubuyla Lev+Ltg+Lcm ghrubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

4.5 MoCA ve Olayla İlişkili Potansiyellerin Yaşla ve Cinsiyetle İlişkisi

Regresyon analizinde sağlıklı grupta ve diğer tüm ilaç grup-alt gruplarında katılımcıların yaş ve cinsiyetlerinin, MoCA test puanları, P-300, N-200 latansları ve N2P3 amplitüdüleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü ($p < 0.005$).

5 TARTIŞMA

Epilepsinin kendisinin ve tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçların kognitif bozukluğa neden olduğu, yapılan birçok çalışmanın sonucunda açık bir şekilde ortaya konulmuştur. Yeni nesil antiepileptik ilaçların kullanıma girmesi nedeniyle epilepsi hastalarının ilaca bağlı kognitif etkilenmeleri nisbeten azalmıştır. Ancak halen önemli sayıda konvansiyonel ilaç, özellikle tedavisi zor hastalarda ek tedavi olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızın amacı antiepileptik ilaçların tek başına kendilerinin ve kombinasyon tedavilerinin epilepsi hastalarının kognisyonunu hangi yönde etkilediğini araştırmaktır. Kognitif fonksiyonlardaki etkilenmeleri incelemek için, bilişsel fonksiyonların elektronörofizyolojik belirteçleri olan P-300 ve N-200 potansiyellerinin latans ve amplitüt değerleri yaygın olarak bilimsel çalışmalarda kullanılmaktadır. Özellikle P-300 potansiyelinin ön planda incelendiği bu çalışmaların bazılarında elektrofizyolojik bozulmanın klinikle uyumlu olup olmadığını değerlendirmek için bazı nöropsikolojik testler de kullanılmıştır. Bu nöropsikolojik testler arasında kullanımı son dönemlerde daha yaygın hale gelmiş ve güvenilirlik çalışmalarında başarı oranı daha fazla olan Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOBİD) veya MoCA (Montreal Cognitive Assessment) ölçeği bulunmaktadır. MoCA ölçeğinin epilepsi hastalarında tek başına kullanıldığı çalışmalar bulunsa da katılımcı sayısı ve destekleyici başka değerlendirmelerin olmaması nedeniyle kısıtlı kalmaktadırlar. Literatürü incelediğimiz zaman aynı şekilde ilaç ve ilaç kombinasyonlarını bu bakımdan beraber inceleyen bir

çalışmaya rastlamamaktayız. İlaça başlamadan önce ve ilaç başladıktan sonra kognitif fonksiyonların çok yönlü değerlendirmesi ile ilgili birkaç çalışma mevcut olsa da katılımcı sayılarının azlığı ile dikkat çekmektedirler.

Çalışma kapsamında nöroloji polikliniğinde ayaktan ve nöroloji kliniğinde yatarak tedavi gören toplam 300 hasta ve 20 sağlıklı birey değerlendirmeye alındı. Bu kapsamda 100 monoterapi ve 200 politerapi almakta olan epilepsi hastasının bilişsel fonksiyonlarını değerlendirmek için olayla ilişkili potansiyel ölçümleri (OİP) ve MoCA test puanlarını kullandık. MoCA uygulaması sonrası aynı gün içinde elektronörofizyolojik değerlendirme yaptık. Olayla ilişkili potansiyellerden kognitif fonksiyonlarla ilgili olan N-200 ve P-300 potansiyellerinin latans değerleri ve N2P3 amplitüd ölçümleri yapıldı. Monoterapi grubunda bu ölçümlerin ilaca başlamadan önce ve 3 ay sonra yapılmasının çalışmanın metodolojik gücünü artırmış olduğunu düşünmekteyiz. Aynı şekilde monoterapi grubunu tek ilaç bazında, politerapi grubunu ise kombinasyon bazında alt gruplara ayırmamız örneği olmadığı için literatüre katkı payımızı artırmaktadır. Katılımcıların yaş ve cinsiyet özelliklerinin incelenmiş olmasının özellikle yaşla beraber kognitif bozukluk gelişme riskinin çalışma sonuçlarını etkilemesi açısından önemlidir. Bu bakımdan katılımcıların yaş ortalamasının 35'lerde olması bu risk açısından çalışmamızı daha güvenli kılmaktadır. Yukarıda bahsi geçen bu değişkenlerin çalışmamızın kapsamını genişletmekte ve verilerin klinik anlamlılığını artırmakta olduğunu düşünmekteyiz.

Araştırmamızda hastaların %51'i erkek cinsiyet idi. Bu da literatürdeki güncel epidemiyoloji çalışmalarının epilepsinin erkeklerde kadınlara oranla hafif yüksek oran sergilediği bilgisiyle örtüşmektedir (19). Çalışmamızdaki epilepsi hastalarının yaş ortalamasını 35,4 olarak saptadık. Bu ortalama yaş değeri epilepsinin yaşla ilişkisini gösteren literatür bilgilerini incelediğimiz zaman epilepsi prevalansının en aza indiği yaş aralığına (30-59 yaş) denk gelmektedir (108). Bunun sebebini hastalarda hafif bilişsel bozukluk (HBB) ve diğer demans türlerinin koinsidans ihtimalini azaltmak için 50 yaş üzeri hastaları çalışmaya dahil etmememiz olarak izah edebiliriz. Literatürdeki benzer

çalışmalara baktığımız zaman, Novak ve ark. 2022 yılında epilepsi hastalarında kognitif fonksiyonları MoCA ile değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların yaş ortalamasını 47,7 olarak bulmuşlardır. Meador K ve ark. brivarasetam, levetirasetam ve lorazepamın kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini değerlendirmek için randomize çift kör plasebo kontrollü çalışma yapmış ve ilaç alan grubun yaş ortalamasını 29 olarak saptamışlardır. Bu çalışmanın da katılımcı yaş aralığı bizim çalışmamıza benzer şekilde 18-50 arasında belirlenmiştir. Saric Juric ve ark. antiepileptik ilaçların kognitif etkilerini olayla ilişkili potansiyeller üzerinden değerlendirdikleri çalışmalarında katılımcıların ortalama yaşı 29,5 olarak belirtilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada bizim çalışmamıza yakın şekilde erkek cinsiyet oranı %55 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak yaş ortalaması ve cinsiyet oranları açısından çalışmamız literatürdeki benzer metodoloji ile yapılmış çalışmalarla ciddi farklılıklar göstermemektedir.

Çalışmamızda epilepsi hastalarının ortalama MoCA puanını 22,9 olarak bulduk. Bu değer sağlıklı kontrol grubunun ortalama MoCA puanından (26 puan) istatistiksel olarak anlamlı düşük idi. Literatür tarandığında son dönemde epilepsi hastalarıyla sağlıklı grubu kognitif fonksiyonlar açısından karşılaştıran Novak A ve ark.'nın çalışması bizim çalışmamızla karşılaştırılabilecek uygun bir çalışma olarak gözükmektedir. Novak A ve ark. sağlıklı grubun ortalama MoCA puanını 27,5, epilepsi grubununkini ise 23,3 olarak bulmuştur. Bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da epilepsi hastaları ile sağlıklı grup arasında ortalama MoCA puanı açısından istatistiksel anlamlı fark vardır. Tek veya çoklu ilaç kullanımı açısından baktığımız zaman ise bu çalışmada gruptaki katılımcı sayısı bizim çalışmamızdakinden daha düşük olarak görülmektedir. Ayrıca bu çalışmada ilaç bazında bir değerlendirme yapılmamış olduğunu da görüyoruz. Aynı zamanda çalışmaya katılan hasta bireylerin çoğunun monoterapi almış olması da ortalama MoCA puanlarının bizim çalışmadan yüksek olmasını açıklayacak bir neden olarak düşünülebilir (109). MoCA'nın orijinal versiyonunda kesme puanı (cut-off) 26'dır. Türkçeye uyarlanmış versiyonunda ise kesme noktası 21 olarak belirlenmiştir. Bu fark aynı zamanda, kültürel (yaşlı bireylerin bilişsel egzersiz ve uğraşılardan uzaklaşması, gündelik hayat aktivitelerinin genç aile bireyleri tarafından üstlenilmesi

gibi) ve/veya eğitimsel (yaşam boyu eğitim anlayışının yerleşmemiş olması, okuma alışkanlığı ve/veya hobilerin terk edilmesi ya da olmaması gibi) faktörlere bağlı farklılıklarla da açıklanabilir (110). Novak A ve ark. çalışmasıyla bizim çalışmamız arasındaki yaklaşık 1 puanlık bu farkın sebeplerinden birinin toplumumuzda MoCA'nın kognitif bozukluk kesme puanınının 21 olarak belirlenmiş olması da muhtemeldir (109).

Gavrilovic A ve ark. ilaca dirençli epilepsi ile ilaca duyarlı epilepsi hastalarının kognitif fonksiyonlarını MoCA ölçeği üzerinden değerlendirmiş ve ilaca dirençli epilepsi vakalarında MoCA (26,6) puanlarının ilaca duyarlı hastalardan (29,3) anlamlı düşük olduğunu saptamışlardır (111). Bu çalışmada da epilepsi hastalarındaki ortalama MoCA puanı bizim çalışmamızdakinden yüksek bulunmuştur. Sebebini ise yukarıda belirttiğimiz gibi MoCA ölçeğinin Türkçeye uyarlanmış versiyonunda kesme puanın Türk toplumunda daha düşük olarak belirlenmiş olması ve eğitimsel/kültürel farklılıklar ile açıklayabiliriz.

Ayaktan epilepsi polikliniğine gelen hastalarla sağlıklı kontrol grubunu MoCA üzerinden karşılaştıran yine bir başka güncel (2021) literatür çalışması Montano Lozado J ve ark. tarafından yapılmıştır. Çalışmalarında Montano Lozado J ve ark. epilepsi grubunun ortalama MoCA değerini 19,65 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmadaki epilepsi hastaları bizim çalışmamızdakinden yaklaşık 2,3 puanlık düşük performans sergilemişlerdir. Aynı şekilde sağlıklı grubun ortalama MoCA puanı da (24,4) bizim çalışmamızdakinden düşük bulunmuştur (112). Literatürdeki MoCA ölçeği ile yapılmış üç çalışmanın da örnekleminin bizim çalışmamızdankinden az olduğunu görmekteyiz. Diğer taraftan MoCA ölçeğinin çalışmamızdaki gibi ilaç bazında (monoterapi, politerapi, ikili ilaç, üçlü ilaç ve.s) değerlendirmede kullanıldığı literatür çalışması bulunmamaktadır. Ancak yukarıda belirttiğimiz her üç çalışmanın metodolojisindeki eğitim yılı, epilepsi süresi, nöbet sıklığı gibi veri değerlendirmeleri bizim çalışmamızda yapılmamıştır.

Çalışmamızda epilepsi grubunu ilaç kullanımını açısından gruplara ayırdığımız zaman politerapi grubunun ortalama MoCA puanının (22,7 puan) monoterapi grubundan (23,8) anlamlı derecede düşük olduğunu gördük. Bu fark politerapi grubunu ikili ve üçlü alt grup olarak ayırdığımızda üçlü ilaç grubunda (22,2 puan) daha da artmakta idi. Bu bulgular literatürdeki birden fazla AEİ kullanımının kognitif fonksiyonlar üzerinde etkisinin daha kötü olduğu doğrultusundaki bilgileri desteklemektedir (71) (107).

Araştırmamızda monoterapi grubunu yeni ilaç başlanması planlanan hasta grubu üzerinde yaptığımız için monoterapi başlanmadan ve başlandıktan 3 ay sonra kognitif fonksiyonları değerlendirme imkanımız oldu. İlaç bazında değerlendirmeye aldığımızda LEV grubunun ilaç başlanmadan önce ve 3 ay sonraki ortalama MoCA puanları (sırasıyla 24,5;24,4) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Bu bulgular LEV'in kognitif fonksiyonlar üzerine önemli bir etkisi olmadığı yönündeki literatür bilgileriyle örtüşmektedir (79). Kossoff ve ark. LEV'in hastalarda depresyon, anksiyete, agresyon gibi yan etkilere sebep olabileceğini fakat diğer antiepileptik ilaçlar ile karşılaştırıldığı zaman daha düşük oranda ortaya çıktığını belirtmişlerdir (83). Mecarelli ve ark. LEV, KBZ ve OXC monoterapilerinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştırdıkları plasebo kontrollü çift kör randomize çalışmalarında, LEV grubunun stroop test ve reaksiyon süresi üzerinde nisbeten daha iyi performans sergilediğini bildirmişlerdir(80).

KBZ monoterapisi başlamadan önce ve 3 ay sonraki MoCA test puanlarını incelediğimizde (sırasıyla 24,5;23,1) grubun tedavi öncesi ve sonrası ortalama puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk ($p < 0,005$). Literatüre baktığımızda Ogunjimi L ve ark. epilepsili kadınlarda LEV ve KBZ monoterapisinin kognisyon üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında bilişsel fonksiyonların tüm alanlarında KBZ ve LEV grupları arasında istatistiksel farklılıklar olduğunu ortaya koymuşlardır. Ogunjimi L ve ark. bu bağlamda KBZ kullanan hastaların daha kötü genel dil, hafıza ve dikkat puanlarına sahip olduğunu göz önüne sermişlerdir. Aynı zamanda

LEV grubunun daha yüksek ortalama anlama ve akıcılık puanlarına sahip olduğu da gösterilmiştir (88). LEV, KBZ ve OXC monoterapilerinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin araştırıldığı plasebo kontrollü çift kör randomize diğer bir çalışmada, Mecarelli ve ark. KBZ grubunun stroop test ve reaksiyon süresi üzerinde en kötü performansı sergilediğini belirtmişlerdir (80). Bulgularımızı literatür bilgileri ile karşılaştırdığımızda KBZ'nin kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisi, birebir MoCA ile yapılmış olmasa da diğer birçok çalışmada bizde olduğu gibi kötü yönde bulunmuştur.

LCM monoterapisi başlanan hastalara tedaviden önce ve 3 ay sonra yaptığımız MoCA testlerinin ortalama değerlerini incelediğimiz zaman LCM'nin kognisyon üzerine kötü yönde bir etkisinin olmadığını gördük (sırasıyla 24,4;24,3). Literatüre bakıldığı zaman Kuan-Ying Li ve ark. yaptıkları gözden geçirme çalışmasında LCM'nin, özellikle yürütücü işlevlerdeki iyileşme açısından epilepsili hastalarda biliş üzerinde potansiyel olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (90). Aynı şekilde Ijff D ve ark. LCM tedavisi öncesi ve sonrasında kognitif değerlendirmeye yönelik yaptıkları çalışmalarında bilgisayarlı vizüel görev testinde ilaç sonrası değerlendirmede bilgi işleme hızında artış saptamışlardır. Tedavi sonrası değerlendirmelerinde katılımcıların bilgi işleme hızında ortalama 3 saniyeden fazla (%18) artış gösterdikleri bildirilmiştir (başlangıçta ortalama: 18,67 sn; SD: 8,9; takipte ortalama: 15,40 sn; SD: 7,5) (92). Bulgularımız LCM'nin kognitif fonksiyonlar üzerinde kötü yönde etki etmediğini göstermekte, ancak literatürdeki biliş üzerine iyi yöndeki etkilerini desteklememektedir.

Araştırmamızda TPM monoterapisi öncesi ve 3 ay sonrası yaptığımız MoCA test puanlarının ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu saptadık (sırasıyla 24,4:21,7). Bu grup monoterapi grupları arasında tedavi sonrası en fazla MoCA puan düşüşünün olduğu hasta grubu idi. TPM, literatürdeki kognitif fonksiyonlar üzerindeki kötü yönde etkisi en bilindik olan AEİ'lerden biridir. Plasebo ile karşılaştırıldığında TPM kullanan hastalarda bilişsel şikayetler geliştirme riskinin iki ila beş kat arttığı Jette ve ark tarafından bildirilmiştir. TPM'nin tedavisi zor hastalara zorunlu hızlı titrasyonla ek tedavi olarak başladığı bu çalışmanın aksine (95), Arroyo S

ve ark. TPM monoterapi olarak reçete edildiğinde kognitif şikayetlerin %3-4'e kadar düştüğünü bildirmişlerdir (96). En az 3 aylık TPM tedavisi öncesinde ve sırasında nöropsikolojik testlerin değerlendirildiği Thompson ve ark. çalışmalarında sözel işlevlerde, özellikle sözel akıcılıkta ilerleyici bir düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca çalışmada tedaviyi bıraktıktan sonra yeniden ölçümlerde sekiz hastanın bozulmuş bu bilişsel alanlarda yeniden iyileşme gösterdiği belirtilmiştir (98). TPM özellikle dil fonksiyonları üzerine seçici etki gösterebilmektedir. Mula ve ark. bu etkinin başlangıç dozu veya titrasyon programı ile ilişkili olmadığı doğrulamıştır (99). Lee ve ark. tarafından çok düşük dozlarda (100 mg'dan az) veya uzun süreli tedavilerde de lisan bozukluğu olabileceği rapor edilmiştir (100). Bizim çalışmamızda da TPM'nin kognisyonu kötü yönde etkilediği yönünde olan literatür bilgileri desteklenmiştir.

LTG kullanan hastaları tedavi öncesi ve tedaviye başladıktan sonra 3. ayda MoCA test puanları açısından değerlendirdiğimiz zaman kognitif fonksiyonlar üzerine negatif yönde bir etkisinin olmadığını gördük. Tedavi öncesi ve sonrası yapılan MoCA testlerinin ortalama puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla 24,3;24,6). Literatüre bakıldığında zaman Smith D ve ark. tarafından dirençli fokal nöbetleri olan 81 hasta üzerinde yapılan çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada da LTG herhangi bir olumsuz kognitif etki ile ilişkilendirilmemiştir (103). LTG'i diğer AEİ'lerle karşılaştıran birçok çalışmada LTG'nin daha az kognitif bozukluğa sebep olduğu açıkça bildirilmiştir. (104). LTG'i, KBZ, DZP, PHT ve VPA ile karşılaştıran diğer çalışmalarda da LTG alan hastaların daha iyi bilişsel performans sergiledikleri bildirilmiştir (105). Bizim çalışmamızda da bu çalışmada olduğu gibi LTG monoterapisi alan hastalar KBZ alan hastalardan daha iyi kognitif performans sergilemişlerdir.

Sonuç olarak literatürü taradığımız zaman MoCA test puanları açısından bulgularımız diğer çalışmaların bulgularıyla anlamlılık açısından örtüşmekte fakat ortalama MoCA puanları açısından biraz geri kalmaktadır.

Çalışmamızda epilepsi hastalarının ortalama P-300, N-200 latanslarını ve N2P3 amplitüdünü sırasıyla 337 (112) ms, 236,8 (11) ms ve 9,8 (1,1) μ v şeklinde bulduk. Bu değerler sağlıklı kontrol grubunun ortalama değerlerinden (sırasıyla 320,5 (9,3) ms; 220,3(9,2) ms ve 12 (1,2) μ v) istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı idi ($p<0,005$). Literatür tarandığında son dönemde yapılmış, OİP'ler üzerinden epilepsi hastalarında kognitif fonksiyonları değerlendiren çalışmalardan Saric Juric J ve ark.'nın çalışmasının bizim çalışmamıza benzer özellikler taşıdığı görülmektedir. Ancak bu çalışmada OİP'lerin herhangi bir nöropsikolojik test ile desteklenmediğini ve N-200 latanslarının değerlendirmeye alınmadığını görmekteyiz. Saric Juric J ve ark. da çalışmalarında kontrol grubunun (sağlıklı katılımcılar) ve epilepsi grubunun ortalama P-300 latans ve N2P3 amplitüdüleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır (sırasıyla 313 ms;340ms, 13,5 μ v ve 9,5 μ v)(89). Anlamlılık açısından sonuçları bizim çalışmamızla örtüşse de Saric Juric J ve ark.'nın çalışmalarında katılımcıların P-300 latans değerlerinin bizim çalışmamızdakinden biraz daha kısa, N2P3 amplitütünün ise biraz daha büyük olduğunu görmekteyiz. Bu fark, kültürel ve/veya eğitimsel faktörlere bağlı farklılıklarla açıklanabilir.

Sun W ve ark. 10 sağlıklı kontrol grubu ile epilepsi hastalarını kognitif fonksiyonlar açısından değerlendirdikleri çalışmalarında kontrol (sağlıklı) grubun ortalama P-300 latans ve amplitüt değerlerini sırasıyla 362 ms ve 9,4 μ v şeklinde bulmuşlardır. Çalışmada epilepsi hastalarının ortalama P-300 latansı ve N2P3 amplitütü ise sırasıyla 370 ms ve 7 μ v şeklinde bildirilmiştir (113). Bu çalışmada katılımcıların P-300 latansları bizim çalışmamızdakilerden daha uzun olarak kaydedilmiştir. Aynı şekilde N2P3 amplitütülerinin de bizim katılımcılarınkinden daha düşük olduğu görülmektedir. Bunun hem eğitim düzeyi hem de OİP'lerin kaydedildiği cihazların farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda Medelec EMG-EP cihazı kullanılarak OİP kaydı yapılmasına karşın bu çalışmada EEG kaydı sırasında saptanan OİP değerleri kullanılmıştır. Bunların yanı sıra bu çalışmada kontrol grubunun ortalama P-300 latansı epilepsi grubunun latansından kısa olsa da istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir. Bu da bu çalışmanın hem de sonlanım noktası açısından

bizim çalışmamızdan farklı sonuç gösterdiğini göz önüne sermektedir. N2P3 amplitütleri açısından baktığımız zaman ise, bu çalışmada kontrol grubu ile epilepsi grubu arasında istatistiksel anlamlı fark gözükmemektedir. Bu çalışmada P-300 latansları açısından anlamlı bir fark olmamasına karşın N2P3 amplitüdlerinin ciddi fark sergilemesi teknik nedenli bir aksaklık olduğunu düşündürmektedir.

Soysal A ve ark. da parsiyel ve jeneralize epilepsili hastalarda kognisyonu değerlendirmek için OİP'leri kullanmışlardır. Çalışmada kontrol grubunun (sağlıklı katılımcılar) ortalama P-300 latansı 314,8 ms, N-200 latansı 207 ms, N2P3 amplitütü ise 20,1 μ v şeklinde bulunmuştur. Fokal nöbeti olan hastalarda bu değerler sırasıyla 336 ms; 332 ms ve 19,8 μ v şeklinde belirtilmiştir (114). Bu çalışmada sağlıklı kontrol ve epilepsi grubunun N-200, P-300 latansları bizim çalışmamızdakine benzer değerlerde bulunmuştur. Ancak N2P3 amplitüdüleri açısından bu çalışmadaki sonuçlar bizim sonuçlarımızdan anlamlı derecede yüksek değerlere sahiptir. Sosyal A ve ark.'nın çalışmasındaki çelişkilerden bir tanesi de hasta ve sağlıklı grup arasında N2P3 amplitütleri açısından anlamlı fark olmamasına karşın P-300 ve N-200 latansları açısından anlamlı farkın olmasıdır.

Çalışmamızda epilepsi grubunu ilaç kullanımı açısından gruplara ayırdığımız zaman politerapi grubunun ortalama P-300 ve N-200 latanslarının (sırasıyla 342,8 ms; 241,4 ms) monoterapi grubundan (sırasıyla 334 ms; 233,9 ms) anlamlı derecede uzun olduğunu gördük ($p < 0,005$). Aynı zamanda N2P3 amplitüdü de anlamlı derecede düşük idi (sırasıyla 9,4 μ v; 10,3 μ v). Bu fark politerapi grubunu ikili (sırasıyla 334,8 ms; 234,7 ms ve 10 μ v) ve üçlü alt grubu (sırasıyla 349,3 ms; 250 ms ve 8,8 μ v) olarak ayırdığımızda üçlü ilaç grubunda daha da artmakta idi. Bu bulgular literatürdeki birden fazla AEİ kullanımının kognitif fonksiyonlar üzerinde etkisinin daha kötü olduğu yönündeki bilgileri desteklemektedir. Örneğin son dönemde yapılan çalışmalara baktığımız zaman Saric Juric J ve ark. çalışmasında olduğu gibi politerapi grubunun ortalama P-300 latans ve N2P3 amplitüd değerleri monoterapi grubundaki değerlerden

istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı (kötü yönde) bulunmuştur (sırasıyla 348,5 ms; 323 ms ve 12,1 μ v; 9,3 μ v) (89).

İlaç bazında değerlendirmek için monoterapi grubundaki alt grupların ilaç öncesi ve ilaç başladıktan sonraki 3. ayda OİP değerlerine baktığımızda, LEV grubunun ilaç başlanmadan önce ve 3 ay sonraki ortalama P-300, N-200 latansları ve N2P3 amplitütleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık (sırasıyla 328,7 ms ;228,7 ms;10,7 μ v ve 327 ms;228,1 ms;10,6 μ v). Literatürde LEV'le ilgili tedavi öncesi ve başladıktan sonra 3. ayda OİP'lerin değerlendirildiği yayın olmasa da Tumay Y ve ark. çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde LEV kullanan hastalarda ortalama P-300 latansı 328 ms bulunmuştur (115). Bulgularımız LEV'in kognitif fonksiyonlar üzerine önemli etkisi olmadığı şeklindeki literatür bilgilerini desteklemektedir (79).

KBZ monoterapisi başlamadan önce ve 3 ay sonraki ortalama P-300, N-200 latansları ve N2P3 amplitüdlerini incelediğimizde grubun tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk (sırasıyla 327,2 ms ;226 ms; 10,6 μ v ve 337,4 ms; 235,8 ms; 9,4 μ v) ($p<0,005$). Literatüre baktığımızda LEV, KBZ ve VPA'nın kognisyon üzerine etkilerinin değerlendirildiği Tumay Y ve ark. çalışmasında KBZ kullanan hastalarda ortalama P-300 latansı 383 ms olarak saptanmıştır. KBZ kullanan hastaların ortalama P-300 latansı (383 ms) bizim çalışmamızdaki sonuçtan (335 ms) uzun bulunsa da KBZ'nin LEV'den daha kötü kognitif fonksiyon ile ilişkili olması çalışmamızın bu bağlamdaki sonucunu desteklemektedir (115). Sun W ve ark. da VPA, KBZ kullanan hastaları ve kontrol grubunu kognitif açıdan değerlendirmek için OİP'leri kullanmışlardır. Çalışmada KBZ kullanan hastaların ortalama P-300 latansı ve N2P3 amplitütü sırasıyla 365,9 ms ve 8,6 μ v olarak bulunmuştur. Bu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi KBZ kullanan hastalar kontrol grubundaki sağlam bireylerden ortalama N2P3 amplitütü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark göstermişlerdir. Ancak çalışmamızdan farklı olarak ortalama P-300 latansları açısından anlamlı fark sergilememişlerdir (113). Literatürde

KBZ tedavisi öncesinde ve sırasında kognitif fonksiyonları elektrofizyolojik olarak değerlendiren çalışmanın olmamasından dolayı araştırmamızın bu açıdan literatüre katkı değerinin yüksek olacağını düşünmekteyiz.

LCM monoterapisi başlanan hastalarda tedaviden önce ve ilaç başlandıktan 3 ay sonra OİP'leri incelediğimizde ortalama P-300, N-200 latansları ve N2P3 amplitütleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını gördük (sırasıyla 329,8 ms; 229,2 ms;10,7 μ v ve 330,6 ms; 230,5 ms;10,8 μ v). Literatürü taradığımız zaman LCM'nin kognisyon üzerine olan etkilerini araştıran birçok çalışmaya rastlasak da OİP'lerin değerlendirildiği bir yayın yoktu. Bulgularımızda LCM ile tedavi öncesi ve sonrası OİP'lerin latans ve amplitüdlerinde anlamlı farklılık olmaması, LCM'nin kognitif fonksiyonlar üzerine negatif yönde bir etkisinin olmadığını göstererek literatürdeki bilgileri desteklemektedir.

Araştırmamızda katılımcıların TPM monoterapisi öncesi ve tedavinin 3. ayında ortalama P-300, N-200 latansları ve N2P3 amplitütleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu saptadık (sırasıyla 327,2 ms;226 ms;10,7 μ v ve 347,1 ms; 245 ms; 9,1 μ v) ($p<0,005$). Bu altgrup monoterapi gruplarında MoCA puanlarında olduğu gibi tedavi öncesi ile sonrası arasında en fazla latans ve amplitüt farkının olduğu hasta grubu idi. Epilepsi hastalarında TPM'nin kognisyon üzerine etkisini OİP'leri kullanarak araştıran en son çalışma Saric Juric J ve ark. tarafından yapılmıştır. Çalışmada TPM kullanan hastaların ortalama P-300 latansı 352 ms, N2P3 amplitütü ise 10,8 μ v olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar istatistiksel açıdan bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Çalışmada aynı zamanda LTG, PB, VPA ve KBZ kullanan hastalar da değerlendirilmiş ve bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada KBZ monoterapisi alan hastaların ortalama P-300 latansı TPM monoterapisi alan hastalarinkinden daha uzun olarak saptanmıştır (89). Çalışmamızda hastaların kognitif fonksiyonlarının tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında değerlendirilmesinin, TPM'nin biliş üzerindeki etkilerini göstermek açısından daha güçlü kanıtlar sunduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda LTG monoterapisi başlanan hastalarda tedaviden önce ve başlandıktan sonra 3. ayda OİP'leri incelediğimizde ortalama P-300, N-200 latansları ve N2P3 amplitütleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını gördük (sırasıyla 328,3 ms; 228,4 ms; 10,9 μ v ve 329 ms; 227 ms; 10,8 μ v). Literatürde LTG'nin bilişsel etkilerinin OİP'ler üzerinden değerlendirildiği çalışma çok az sayıdadır. Bunlardan en sonuncusu Saric Juric ve ark. tarafından yapılmıştır. Çalışmada LTG monoterapisi alan hastaların ortalama P-300 latansı 341,5 ms, N2P3 amplitütü ise 9,2 μ v saptanmıştır (89). Bu değerlerin bizim saptadığımız değerlerden yüksek olduğu gözükmektedir. Ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi en kısa P-300 latansı bu çalışmada da LTG monoterapisinde bulunmuştur. Çalışmamızdaki bulgular LTG'nin kognisyon üzerine negatif etkisi olmadığını gösteren birçok literatür bulgusuyla örtüşmektedir (103) (104).

6 SONUÇ

Epilepsi ile geçen süre, epilepsinin türü, nöbetlerin sıklığı, epileptik sendromların varlığı ve tedavide kullanılan AEİ'lerin özellikleri hastaların kognitif fonksiyonlarını etkileyen en önemli faktörlerdir. Literatürde epilepsi hastalarında kognitif fonksiyonları değerlendirmeyi hedeflemiş azımsanmayacak sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların metodolojileri epilepsinin kendisinin, risk faktörlerinin, komorbid durumların ve kullanılan ilaçların kognisyonu ne derecede etkilediğini göstermek için farklı şekillerde dizayn edilmiştir. Özellikle AEİ'lerin bu yöndeki etkilerini araştırmak için yapılan çalışmalarda bazı ajanların kognisyonu kötü yönde etkilediği, bazılarının ise olumlu yönde etkilerinin olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmaların çoğu bilişsel fonksiyonları klinik nöropsikolojik değerlendirmeler aracılığı ile ele almıştır. Kognitif fonksiyonların elektrofizyolojik göstergesi olan OİP'lerin kullanıldığı çalışmalara da literatürde sıkça

rastlanmaktadır. Ancak özellikle OİP'lerin değerlendirme aracı olarak kullanıldığı çalışmalarda; katılımcı sayısının azlığı, değerlendirilen farklı ilaç türleri ile kombinasyon tedavilerinin kısıtlı muhtelifliğe sahip olması ve tedavi öncesi-sonrası karşılaştırmaların yapıldığı metodolojili çalışmaların yetersiz sayıda bulunması bu yönde daha iyi dizayn edilmiş araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızı ilgili konunun yukarıda belirttiğimiz ve literatürde eksik olduğunu düşündüğümüz yönlerini ele alarak dizayn ettik. 320 katılımcının dahil olduğu araştırmamızda bazı ilaç ve ilaç kombinasyonlarının bilişsel işlevler üzerine önemli derece etkilerinin olduğunu gördük. 100 hastalık monoterapi grubumuzu tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmeye almamız bize ilaç kullanmayan epilepsi hastalarını da bilişsel açıdan inceleme imkanı sağladı. Araştırmamız epilepsi hastalarının ilaç kullanmasa bile sağlıklı bireylerden daha kötü kognitif performans sergilediğini gösterdi. İlaç kullanan hastaları monoterapi ve politerapi şeklinde ayırdığımız zaman politerapi alan hastaların monoterapi ile tedavi edilen hastalardan daha kötü kognitif performans sergilediğini saptadık. Monoterapi grubunda TPM'de daha belirgin olmak üzere TPM ve KBZ'nin kötü bilişsel performansla ilişkili olduğunu ve TPM'nin bu yönde önemli derecede daha olumsuz etkiye sahip olduğunu çalışmamızın en önemli sonuçlarından biri olarak saptadık. Aynı şekilde TPM ve KBZ'nin dahil olduğu politerapi gruplarındaki hastaların da daha kötü performans sergilemesi belirtmemiz gereken bir diğer önemli sonucumuzdur. MoCA ve OİP verilerinin incelenmesiyle elde edilen kognitif değerlendirme sonuçlarına göre, LTG, LEV ve LCM'nin kognisyon üzerine etkisinin hem monoterapide hem de politerapide diğer AEİ'lere göre daha iyi olduğunu bulduk.

Sonuç olarak tedavide kullanılan ilaç veya ilaç kombinasyonlarının kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini bilmek, epilepsi gibi kognitif fonksiyonları kötü yönde etkileyen bir hastalığın yönetiminde kolaylık sağlayacaktır. Aynı zamanda, günlük yaşam aktiviteleri açısından hastaların kendilerine yetebilir seviyede kalmalarına yardımcı olabileceğinden, sosyoekonomik açıdan da olumlu katkı sağlayacaktır.

7 KAYNAKLAR

1. Beghi E, Giussani G. Aging and the Epidemiology of Epilepsy. Vol. 51, Neuroendocrinology. S. Karger AG; 2018. p. 216–23.
2. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. Vol. 393, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2019. p. 689–701.
3. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*. 2003 Apr;16(2):165–70.
4. Singh G, Sander JW. The global burden of epilepsy report: Implications for low- and middle-income countries. Vol. 105, *Epilepsy and Behavior*. Academic Press Inc.; 2020.
5. Carreño M, Donaire A, Sánchez-Carpintero R. Cognitive disorders associated with epilepsy: Diagnosis and treatment. Vol. 14, *Neurologist*. 2008.
6. Quon RJ, Mazanec MT, Schmidt SS, Andrew AS, Roth RM, MacKenzie TA, et al. Antiepileptic drug effects on subjective and objective cognition. *Epilepsy and Behavior*. 2020 Mar 1;104.
7. Meador KJ, Loring ; D W, Vahle ; V J, Ray ; P G, Werz ; M A, Fessler ; A J, et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers [Internet]. 2005. Available from: www.neurology.org
8. Ortinski P, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy and Behavior*. 2004;5(SUPPL. 1):60–5.
9. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Pierro J, Resor SR, Hirsch LJ. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: Predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy and Behavior*. 2009 Jan;14(1):202–9.
10. Kang JM, Cho YS, Park S, Lee BH, Sohn BK, Choi CH, et al. Montreal cognitive assessment reflects cognitive reserve. *BMC Geriatr*. 2018 Oct 30;18(1).

11. Cangöz B, Üniversitesi H, Bölümü P, Fakültesi T, Anabilim N, Ankara D, et al. Power Of Discrimination Of Montreal Cognitive Assessment (Moca) Scale In Turkish Patients With Mild Cognitive Impairment And Alzheimer's Disease Montreal Vol. 13, Turkish Journal of Geriatrics. 2010. Available from: www.mocatest.org
12. Fakültesi T, Cilt K, Bayazit O. Onur BAYAZIT Olay İlişkili Potansiyeller (OİP).
13. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. *Epilepsy and Behavior*. 2010 Jan;17(1):103–8.
14. Wolf P. History of epilepsy: Nosological concepts and classification. *Epileptic Disorders*. 2014 Sep 1;16(3):261–9.
15. Smith MC, Buelow JM. *Epilepsy*. Vol. 42. 1996.
16. Falco-Walter J. Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol*. 2020 Dec 1;40(6):617–23.
17. Leibetseder A, Eisermann M, LaFrance WC, Nobili L, von Oertzen TJ. How to distinguish seizures from non-epileptic manifestations. *Epileptic Disorders*. 2020 Dec 1;22(6):716–38.
18. Manford M. Recent advances in epilepsy. *J Neurol*. 2017 Aug 1;264(8):1811–24.
19. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. Vol. 54, *Neuroepidemiology*. S. Karger AG; 2020. p. 185–91.
20. Ünver O, Keskin SP, Uysal S, Ünver A. The Epidemiology of Epilepsy in Children: A Report From a Turkish Pediatric Neurology Clinic. *J Child Neurol*. 2015 May 21;30(6):698–702.
21. Chadwick D. The Epidemiology of Drug Resistant Epilepsy and Adverse Effects of Antiepileptic Drugs. Vol. 50, *Acta Neurochirurgica, Supp!* 1990.
22. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. Vol. 52, *Epilepsia*. 2011. p. 1052–7.
23. Tanı ve Tedavi EPİLEPSİ EPİLEPSİ Rehberi.
24. Rugg-Gunn FJ, Sander JW. Management of chronic epilepsy. Vol. 345, *BMJ* (Online). 2012.

25. Arain AM, Abou-Khalil BW. Management of new-onset epilepsy in the elderly. Vol. 5, *Nature Reviews Neurology*. 2009. p. 363–71.
26. Abou-Khalil BW, Bassel D, Abou-Khalil W, Abou-Khalil D. ([Internet]. Vol. 25, *CONTINUUM (MINNEAP MINN)*. 2019. Available from: <http://journals.lww.com/continuum>
27. Sankaraneni R, Lachhwani D. Antiepileptic drugs-a review. Vol. 44, *Pediatric Annals*. Slack Incorporated; 2015. p. e36–42.
28. mediators including TNF-a. 2016.
29. Sprengers M, Vonck K, Carrette E, Marson AG, Boon P. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
30. Rugg-Gunn F, Misericocchi A, McEvoy A. Epilepsy surgery. Vol. 20, *Practical Neurology*. BMJ Publishing Group; 2020. p. 4–14.
31. Baxendale S. Neuropsychological assessment in epilepsy. *Pract Neurol*. 2018;18(1):43–8.
32. Bilder RM, Reise SP. Neuropsychological tests of the future: How do we get there from here? *Clinical Neuropsychologist*. 2019 Feb 17;33(2):220–45.
33. Carson N, Leach L, Murphy KJ. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Feb 1;33(2):379–88.
34. Rosca EC, Simu M. Montreal cognitive assessment for evaluating cognitive impairment in multiple sclerosis: a systematic review. Vol. 120, *Acta Neurologica Belgica*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 1307–21.
35. Sur S, Sinha V. Event-related potential: An overview. *Ind Psychiatry J*. 2009;18(1):70.
36. Bayazit O, Öniz A, Hahn C, Güntürkün O, Özgören M. Dichotic listening revisited: Trial-by-trial ERP analyses reveal intra- and interhemispheric differences. *Neuropsychologia*. 2009 Jan;47(2):536–45.

37. Ozata M, Odabasi Z, Caglayan S, Beyhan Z, Vural O, Ozdemir C. Event-related brain potentials in male hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 1999 Jul 11;22(7):508–13.
38. Sowndhararajan K, Kim M, Deepa P, Park S, Kim S. Application of the P300 Event-Related Potential in the Diagnosis of Epilepsy Disorder: A Review. *Sci Pharm.* 2018 Mar 26;86(2):10.
39. Nicholls MER, Gora J, Stough CKK. Hemispheric asymmetries for visual and auditory temporal processing: an evoked potential study. *International Journal of Psychophysiology.* 2002 Apr;44(1):37–55.
40. Näätänen R, Pakarinen S, Rinne T, Takegata R. The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. *Clinical Neurophysiology.* 2004 Jan;115(1):140–4.
41. Winkler I, Karmos G, Näätänen R. Adaptive modeling of the unattended acoustic environment reflected in the mismatch negativity event-related potential. *Brain Res.* 1996 Dec;742(1–2):239–52.
42. Başar-Eroglu C, Başar E, Demiralp T, Schürmann M. P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. A review. *International Journal of Psychophysiology.* 1992 Sep;13(2):161–79.
43. Rudzinski LA, Kimford ;, Meador J. Epilepsy and Neuropsychological Comorbidities [Internet]. 2013. Available from: www.ContinuumJournal.com
44. Witt JA, Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *J Neurol.* 2012 Aug 12;259(8):1727–31.
45. Loring DW, Meador KJ. Maximizing cognitive outcomes in epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2012 Aug 10;8(8):416–7.
46. Smith DB, Craft BR, Collins J, Mattson RH, Cramer JA. Behavioral Characteristics of Epilepsy Patients Compared with Normal Controls. *Epilepsia.* 1986 Dec;27(6):760–8.
47. Hermann B. Children with new-onset epilepsy: neuropsychological status and brain structure. *Brain.* 2006 Jul 15;129(10):2609–19.

48. Meencke HJ, Janz D. The Significance of Microdysgenesis in Primary Generalized Epilepsy: An Answer to the Considerations of Lyon and Gastaut. *Epilepsia*. 1985 Aug;26(4):368–71.
49. Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, Sisodiya SM, Duncan JS. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain*. 1999 Nov;122(11):2101–8.
50. Salek-Haddadi A, Lemieux L, Merschhemke M, Friston KJ, Duncan JS, Fish DR. Functional magnetic resonance imaging of human absence seizures. *Ann Neurol*. 2003 May;53(5):663–7.
51. Aghakhani Y. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2004 Feb 26;127(5):1127–44.
52. Hommet C, Sauerwein HC, De Toffol B, Lassonde M. Idiopathic epileptic syndromes and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006 Jan;30(1):85–96.
53. Pavone P, Bianchini R, Trifiletti RR, Incorpora G, Pavone A, Parano E. Neuropsychological assessment in children with absence epilepsy. *Neurology*. 2001 Apr 24;56(8):1047–51.
54. Matsuoka H, Takahashi T, Sasaki M, Matsumoto K, Yoshida S, Numachi Y, et al. Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. *Brain*. 2000 Feb 1;123(2):318–30.
55. Helmstaedter C, Hufnagel A, Elger CE. Seizures During Cognitive Testing in Patients with Temporal Lobe Epilepsy: Possibility of Seizure Induction by Cognitive Activation. *Epilepsia*. 1992 Sep;33(5):892–7.
56. Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. *Epilepsia*. 2004 Jun;45(6):695–714.
57. Helmstaedter C, Witt JA. Clinical neuropsychology in epilepsy: Theoretical and practical issues. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2012. p. 437–59.
58. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2010 Apr;67(4):470–8.

59. Hermann BP, Wyler AR, Richey ET. Wisconsin card sorting test performance in patients with complex partial seizures of temporal-lobe origin. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1988 Aug 4;10(4):467–76.
60. Jokeit H. Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain.* 1997 Dec 1;120(12):2283–94.
61. Hermann BP, Seidenberg M, Dow C, Jones J, Rutecki P, Bhattacharya A, et al. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 2006 Jul;60(1):80–7.
62. Fuerst D, Shah J, Shah A, Watson C. Hippocampal sclerosis is a progressive disorder: A longitudinal volumetric MRI study. *Ann Neurol.* 2003 Mar;53(3):413–6.
63. Jokeit H, Ebner A. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999 Jul 1;67(1):44–50.
64. Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Reuber M, Elger CE. Chronic epilepsy and cognition: A longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 2003 Oct;54(4):425–32.
65. Helmstaedter C. Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems. In 2002. p. 439–53.
66. Gleissner U, Kuczaty S, Clusmann H, Elger CE, Helmstaedter C. Neuropsychological results in pediatric patients with epilepsy surgery in the parietal cortex. *Epilepsia.* 2008 Apr;49(4):700–4.
67. AKIMURA T, FUJII M, IDEGUCHI M, YOSHIKAWA K, SUZUKI M. Ictal Onset and Spreading of Seizures of Parietal Lobe Origin. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2003;43(11):534–40.
68. Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology.* 2002 Apr 23;58(Issue 8, Supplement 5):S9–20.
69. Pippenger CE. Therapeutic drug monitoring assay development to improve efficacy and safety. In: *Epilepsy Research.* 2006. p. 60–3.

70. Meador KJ, Loring DW, Allen EY, Zamrini, Moore EE, Abney OL, et al. Comparative cognitive effects of carbamazepine and phenytoin in healthy adults. *Neurology*. 1991 Oct 1;41(10):1537–1537.
71. Witt JA, Helmstaedter C (2010). The impact of antiepileptic drug treatment on attention and executive functions. *Epilepsia* 51: 20.
72. Lutz MT, Helmstaedter C. EpiTrack: Tracking cognitive side effects of medication on attention and executive functions in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2005 Dec;7(4):708–14.
73. Park SP, Kwon SH. Cognitive Effects of Antiepileptic Drugs. *Journal of Clinical Neurology*. 2008;4(3):99.
74. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 Nov 13;4(6):385–407.
75. Witt JA, Elger CE, Helmstaedter C. Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: Each additional drug matters. *European Neuropsychopharmacology*. 2015 Nov;25(11):1954–9.
76. Feldman L, Lapin B, Busch RM, Bautista JF. Evaluating subjective cognitive impairment in the adult epilepsy clinic: Effects of depression, number of antiepileptic medications, and seizure frequency. *Epilepsy & Behavior*. 2018 Apr;81:18–24.
77. Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and Behavioral Effects of Antiepilepsy Drugs. *Neuropsychol Rev*. 2007 Dec 5;17(4):413–25.
78. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Allen Hauser W, Gronseth GS, French JA, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1237–46.
79. Helmstaedter C, Witt JA. Cognitive outcome of antiepileptic treatment with levetiracetam versus carbamazepine monotherapy: A non-interventional surveillance trial. *Epilepsy and Behavior*. 2010 May;18(1–2):74–80.
80. Mecarelli O, Vicenzini E, Pulitano P, Vanacore N, Francesco Saverio Romolo, Piero V Di, et al. Clinical, Cognitive, and Neurophysiologic Correlates of Short-

- Term Treatment with Carbamazepine, Oxcarbazepine, and Levetiracetam in Healthy Volunteers. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004 Nov 1;38(11):1816–22.
81. Neyens LGJ, Alpherts WCJ, Aldenkamp AP. Cognitive effects of a new pyrrolidine derivative (levetiracetam) in patients with epilepsy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1995 May;19(3):411–9.
 82. Cramer J. A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. *Epilepsy & Behavior*. 2003 Apr;4(2):124–32.
 83. Kossoff EH, Bergey GK, Freeman JM, Vining EPG. Levetiracetam Psychosis in Children with Epilepsy. *Epilepsia*. 2001 Dec 11;42(12):1611–3.
 84. Gomer B, Wagner K, Frings L, Saar J, Carius A, Härle M, et al. The influence of antiepileptic drugs on cognition: A comparison of levetiracetam with topiramate. *Epilepsy and Behavior*. 2007 May;10(3):486–94.
 85. El Sabaa RM, Hamdi E, Hamdy NA, Sarhan HA. Effects of levetiracetam compared to valproate on cognitive functions of patients with epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:1945–53.
 86. Meador KJ, Loring DW, Moore EE, Thompson WO, Nichols ME, Oberzan RE, et al. Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults. *Neurology*. 1995 Aug 1;45(8):1494–9.
 87. Aldenkamp AP, Vermeulen J. Phenytoin and carbamazepine: Differential effects on cognitive function. *Seizure*. 1995 Jun;4(2):95–104.
 88. Ogunjimi L, Yaria J, Makanjuola A, Alabi A, Osalusi B, Oboh D, et al. Cognitive dysfunction in Nigerian women with epilepsy on carbamazepine and levetiracetam monotherapy. *Brain Behav*. 2021 Apr 5;11(4).
 89. Šarić Jurić J. Effect of antiepileptic drugs on P300 event-related potentials in patients with epilepsy. *Acta Clin Croat*. 2021;
 90. Li KY, Huang LC, Chang YP, Yang YH. The effects of lacosamide on cognitive function and psychiatric profiles in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2020 Dec;113:107580.

91. Helmstaedter C, Witt JA. The longer-term cognitive effects of adjunctive antiepileptic treatment with lacosamide in comparison with lamotrigine and topiramate in a naturalistic outpatient setting. *Epilepsy & Behavior*. 2013 Feb;26(2):182–7.
92. IJff DM, van Veenendaal TM, Majoie HJM, de Louw AJA, Jansen JFA, Aldenkamp AP. Cognitive effects of lacosamide as adjunctive therapy in refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2015 Jun;131(6):347–54.
93. Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, Mikkelsen M, Schmidt D, Reid S, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Topiramate as Add-on Therapy in Patients with Refractory Partial Seizures. *Epilepsia*. 1996 Jun;37(6):539–43.
94. Mula M. Topiramate and cognitive impairment: Evidence and clinical implications. Vol. 3, *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2012. p. 279–89.
95. Jette N, Hemming K, Hutton JL, Marson AG. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. In: Jette N, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
96. Arroyo S, Dodson WE, Privitera MD, Glauser TA, Naritoku DK, Dlugos DJ, et al. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2005 Oct;112(4):214–22.
97. Burton LA, Harden C. Effect of topiramate on attention. *Epilepsy Res*. 1997 Apr;27(1):29–32.
98. Thompson PJ. Effects of topiramate on cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Nov 1;69(5):636–41.
99. Mula M, Trimble MR, Thompson P, Sander JWAS. Topiramate and word-finding difficulties in patients with epilepsy. *Neurology*. 2003 Apr 8;60(7):1104–7.
100. Lee HW, Jung DK, Suh CK, Kwon SH, Park SP. Cognitive effects of low-dose topiramate monotherapy in epilepsy patients: A 1-year follow-up. *Epilepsy & Behavior*. 2006 Jun;8(4):736–41.
101. Park SP, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Kwon SH, Lee BI. Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. *Epilepsy & Behavior*. 2008 Jan;12(1):102–8.

102. Berent S, Sackellares JC, Giordani B, Wagner JG, Donofrio PD, Abou-Khalil B. Zonisamide (CI-912) and Cognition: Results from Preliminary Study. *Epilepsia*. 1987 Feb;28(1):61–7.
103. Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of Add-on Treatment with Lamotrigine in Partial Epilepsy. *Epilepsia*. 1993 Mar;34(2):312–22.
104. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Murro AM, King DW, Perrine KR, et al. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology*. 2001 May 8;56(9):1177–82.
105. Cohen A, Ashby L, Crowley D, Land G, Peck A, Miller A. Lamotrigine (BW430C), a potential anticonvulsant. Effects on the central nervous system in comparison with phenytoin and diazepam. *Br J Clin Pharmacol*. 1985 Dec;20(6):619–29.
106. Gillham R, Baker G, Thompson P, Birbeck K, McGuire A, Tomlinson L, et al. Standardisation of a self-report questionnaire for use in evaluating cognitive, affective and behavioural side-effects of anti-epileptic drug treatments. *Epilepsy Res*. 1996 May;24(1):47–55.
107. Ortinski P, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*. 2004 Feb;5:60–5.
108. Beghi E, Giussani G. Aging and the Epidemiology of Epilepsy. Vol. 51, *Neuroendocrinology*. S. Karger AG; 2018. p. 216–23.
109. Novak A, Vizjak K, Gacnik A, Rakusa M. Cognitive impairment in people with epilepsy: Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a screening tool. *Acta Neurol Belg*. 2022 Apr 1;
110. Cangöz B, Üniversitesi H, Bölümü P, Fakültesi T, Anabilim N, Ankara D, et al. POWER OF DISCRIMINATION OF MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) SCALE IN TURKISH PATIENTS WITH MILD COGNITIVE IMPAIREMENT AND ALZHEIMER’S DISEASE MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (MOBİD)’NİN HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUK VE ALZHEIMER HASTALARINI AYIRT EDEBİLME

- GÜCÜNÜN İNCELENMESİ ÖZ [Internet]. Vol. 13, Turkish Journal of Geriatrics. 2010. Available from: www.mocatest.org
111. Gavrilovic A, Toncev G, Boskovic Matic T, Vesic K, Ilic Zivojinovic J, Gavrilovic J. Impact of epilepsy duration, seizure control and EEG abnormalities on cognitive impairment in drug-resistant epilepsy patients. *Acta Neurol Belg.* 2019 Sep 1;119(3):403–10.
 112. Montaña-Lozada JM, López N, Espejo-Zapata LM, Soto-Añari M, Ramos-Henderson M, Caldichoury-Obando N, et al. Cognitive changes in patients with epilepsy identified through the MoCA test during neurology outpatient consultation. *Epilepsy and Behavior.* 2021 Sep 1;122.
 113. Sun W, Wang W, Wu X, Wang Y. Antiepileptic Drugs and the Significance of Event-Related Potentials. Vol. 24, *J Clin Neurophysiol.* 2007.
 114. Soysal A, Atakli I, Atay T, Altintas H, Baybas I, Bakır &, et al. Auditory event-related potentials (P300) in partial and generalized epileptic patients. Vol. 8, *Seizure.* 1999.
 115. Tumay Y, Altun Y, Ekmekci K, Ozkul Y. The effects of levetiracetam, carbamazepine, and sodium valproate on P100 and P300 in epileptic patients. *Clin Neuropharmacol.* 2013 Mar;36(2):55–8.

8 ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel bilgiler

Adı Soyadı: Javid Shafiyev

Doğum Yeri ve Tarihi:

Uyruğu: Azerbaycan Cumhuriyeti

Medeni Durum: Bekar

Askerlik Durumu: Yaptı

İletişim Adresi:

Yabancı Dil: İngilizce

II. Eğitim Bilgileri

2018-Günümüz: SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi Nöroloji Uzmanlık Eğitimi

2010-2016: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi

1999-2010: Berde şehri orta okulu

III. Mesleki Deneyim

Şubat 2017- Haziran 2018: Azerbaycan-Pratisyen Hekim

Haziran 2018- Günümüz: SBÜ Gülhane EAH Nöroloji Kliniği- Uzmanlık Öğrencisi

IV. Üye olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Nöroloji Derneği

V. Bilimsel Yayınlar

1. Karadaş Ö, Gül HL, Öztürk B, Sonkaya AR, Özön AÖ, Shafiyev J, Sir E. Greater occipital nerve block efficacy in COVID-19 associated headache: a preliminary study. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2021;81(4):386-392. PMID: 35014987.
2. Duzgun U, Tascanov MB, Shafiyev J, Ocak M, Yasak IH, Fedai H, Toprak K, Gungorer B, Simsek UB, Karadas O. A novel marker to predict cardiac arrhythmia in epilepsy patients: frontal QRS-T angle. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023 Mar;27(5):1824-1830. doi: 10.26355/eurrev_202303_31544. PMID: 36930476.

3. Yalinay Dikmen P, Ari C, Sahin E, Ertas M, Mayda Domac F, Ilgaz Aydinlar E, Sahin A, Ozge A, Ozguner H, Karadas O, Shafiyev J, Vuralli D, Aktan C, Oguz-Akarsu E, Karli N, Zarifoglu M, Bolay H, Ekizoglu E, Kocasoy Orhan E, Tasdelen B, Baykan B. Cluster Analysis Revealed Two Hidden Phenotypes of Cluster Headache. *Front Neurol.* 2022 May 20;13:898022. doi: 10.3389/fneur.2022.898022. PMID: 35669872; PMCID: PMC9163308.
4. Karadas O, Ozturk B, Sonkaya AR, Duzgun U, Shafiyev J, Eskin MB, Bostan T, Ozon AO. EEG changes in intensive care patients diagnosed with COVID-19: a prospective clinical study. *Neurol Sci.* 2022 Apr;43(4):2277-2283. doi: 10.1007/s10072-021-05818-7. Epub 2022 Jan 23. PMID: 35066643; PMCID: PMC8783794.
5. Koc I, Shafiyev J, Ozturk B, Odabasi Z. Proximal sciatic neuropathy secondary to hamstring tendon avulsion. *Idegyogy Sz.* 2022 Nov 30;75(11-12):429-432. English. doi: 10.18071/isz.75.0429. PMID: 36541143.

9 EKLER

9.1 Ek 1: Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Kararı



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI GÜLHANE EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ - GÜLHANE EAH TIPTA
UZMANLIK EĞİTİM KURULU (TUEK)
20.05.2022 18.02 - E-50687469 - 799 - 261



Sayı : E-50687469-799
Konu : Araştırma İzni (Dr. Javid Shafiyev)

Sayın:Dr. Javid Shafiyev
(Nöroloji Kliniği Birimi)

"Antiepileptik İlaçların Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisinin N-200/P-300 ve Nöropsikolojik Testler ile Değerlendirilmesi: Prospektif Klinik Çalışma" başlıklı tez çalışmanızı hastanemizde uygulama talebiniz Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulunun 18.05.2022 tarih ve 9 no'lu toplantısında görüşülerek kabul edilmiştir.

Klinik Araştırmalar Yönetmeliğinin 23. maddesine istinaden etik kurul onayı alındıktan sonra araştırmaya başlanabilir. Aynı Yönetmeliğin 1. Bendi uyarınca araştırmanın bütçesinin karşılanmasından araştırmacılar sorumludur.

Gereğini rica ederim.

e-İmzalıdır.

Prof. Dr. Cevdet Serkan GÖKKAYA
Başhekim

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: e8e8b7a4-b34d-4cad-a378-1b2763b9b58a Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys>

General Dr. Tefvik Sağlam Cd. Etlik/ANK

Telefon: Faks No:

e-Posta: meral.aydin3@saglik.gov.tr İnternet Adresi: meral.aydin3@saglik.gov.tr

Bilgi için: Meral AYDIN

Veri Hazırlama ve Kontrol İŞT.

Telefon No: (0 312) 304 61 06



9.2 Ek 2: Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Antiepileptik ilaçların kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin N-200/P-300 ve nöropsikolojik testler ile değerlendirilmesi: Prospektif klinik çalışma
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2022/60

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Aşağı Eğlence, Emrah, Gen. Dr. Tevfik Sağlam Cd No:11 D:No:11, 06010 Keçiören/Ankara
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Ömer KARADAŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Nöroloji ABD			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
DİĞER İSE BELİRTİNİZ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

Etik
İmza

adı: Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Antiepileptik ilaçların kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin N-200/P-300 ve nöropsikolojik testler ile değerlendirilmesi: Prospektif klinik çalışma
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2022/60

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
		SİGORTA
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>
	İLAN	<input type="checkbox"/>
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/60	Tarih: 11.05.2022
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili sorumlu araştırmacı Prof Dr Ömer KARADAŞ'a ait belgeler araştırmannın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup kurul onayının verilmesinin uygun olduğu toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI			İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:			Prof. Dr. Ömer Karadaş						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr.Öğr.Üyesi Cumhur Artuk	Enfeksiyon Hst.	GEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Cantürk Taşçı	Göğüs Hst.	GEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Ömer Karadaş	Nöroloji	GEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Nesrin Öcal	Göğüs Hst	GEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Gökhan Berkтуğ Bahadır	Çocuk Cerrahisi	GEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Özhan Özdemir	Kadın Doğum	GEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ashhan Kılıç	Biyomedikal	GEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Necmettin Tekin	İmam-Sivil Üye	Keçiören Eğt.Arş.Hst.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Saliha Aşşenur Çam	Farmakoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniv.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Çiğdem Filiz Eker	Hukuk	-	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Emin Lapsekili	Genel Cerrahi	GEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Gökhan Arslan	Kalp Damar Cerrahisi	GEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nuri Karadurmuş	Tıbbi Onkoloji	GEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. İrem Medeni	Halk Sağlığı	Ankara İl Sağlık Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik
İmza

: Prof. Dr.Cantürk TAŞÇI

: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

9.3 Ek 3: SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlık Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 10.08.2022-152708



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--152708
Konu : Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları

10.08.2022

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 04.08.2022 tarihinde saat 14:00'da Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afileye olan SUAM'larda görevli 101 (yüz bir) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek 'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Cüneyt GÖKSOY
Dekan V.

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtastan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Etlük Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSL5DY1A50* Pin Kodu : 25432
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90
Web: <http://sbu.edu.tr>
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



52.	Dr.Gamze COŞKUN KILINÇ	Ankara Yıldırım SUAM	Dışkapı Beyazıt	Membronöz Nefropati tanılı hastaların klinik patolojik bulguları ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi :ek Merkez Deneyimi	Kabul Edildi.
53.	Dr.Anar AGHAYEV	Ankara Yıldırım SUAM	Dışkapı Beyazıt	Primer mesane tümör tanılı hastalarda ameliyat öncesi multiparametrik mesane mr görüntüleme yöntemi ile VI-RADS skorlama sistemi kullanılarak patoloji sonuçları ile mr sonuçlarının karşılaştırılması VI-RADS skorlama sisteminin invaziiv mesane tümörlerini saptamada re tur m sayısını azaltmakta etkisinin araştırılması	Kabul Edildi.
54.	Dr.Nisa Aybige ERŞAN BÜYÜKKARA	Ankara SUAM	Şehir	Depresif Ergenlerde Duygu Tanıma ve Bu Duyguların Yüz İfadelerine Yansımaları "	Kabul Edildi.
55.	Dr. Eren Can GÜLERYÜZ	Ankara Zübeyde Kadın Hastalıkları SUAM	Etlik Hanım	Orta yüksek risk grubu endometrium kanseri olgularında prognozu etkileyen faktörler	Kabul Edildi.
56.	Dr. Merve ÇAKIR KARAKAŞ	Ankara Zübeyde Kadın Hastalıkları SUAM	Etlik Hanım	Endometrium kanserinde ESMO-ESGOESTRO 2020'ye göre risk gruplarının belirlenmesi ve belirlenen gruplarda hastalısız ve genel sağlığının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
57.	Dr.Buse YILMAZ	GTF Çocuk Sağ. Ve Hst.AD.Bşk.İği		Anti-nöbet ilaç kullanan epilepsi tanılı çocuklarda anksiyete ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
58.	Dr. Esra ONHAN TEKOĞLU	Ankara Sanatoryum SUAM	Atatürk	Perfüzyon indeks artışının infraklavikular blok uygulanmış hastalarda postoperatif Vizüel Anolog Ağrı skoru (VAS) ve motor blok geri dönüş süresi ile ilişkisi	Kabul Edildi.
59.	Dr.Turay CESUR	Ankara Sanatoryum SUAM	Atatürk	Diz MRG ile menisküs yırtıklarına artraskopik olarak hangi tedavi uygulanacağını tahmin edebiliriz?	Kabul Edildi.
60.	Dr. Yasin Celal GÜNEŞ	Ankara Sanatoryum SUAM	Atatürk	Manyetik Rezonans incelemede spinal meningiom-schwannomaa ayırımında radiomiks tekstür analizinin kullanımı	Kabul Edildi.
61.	Dr. Javid SHAFİYEV	GTF AD.Bşk.İği	Nöroloji	Antiepileptik ilaçların kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin N-200/P-300 ve nöropsikolojik testler ile değerlendirilmesi:prospektif klinik çalışma	Kabul Edildi.
62.	Dr. Ali SOLAK	Ankara Sanatoryum SUAM	Atatürk	Acil serviste aurasız akut migren için tedavi alan hastalarda ek verilen oksijen tedavisinin etkinliği randomize kontrollü çalışma	Kabul Edildi.
63.	Dr.Cantuğ ÇALT	Ankara Yıldırım SUAM	Dışkapı Beyazıt	Renal transplant hastalarında rejeksiyonların yönetimi tek merkez deneyimi	Kabul Edildi.
64.	Dr.Yakup ŞAFAK	Ankara Yıldırım SUAM	Dışkapı Beyazıt	Hemodiyaliz hastalarında diyabet regülasyonu ve komplikasyonlarının yönetiminde etkili diyalize bağlı klinik faktörler	Kabul Edildi.
65.	Dr.Burak YÜRÜK	Ankara SUAM	Sağlık	Dekompresif Kranioplasti sonrası otolog Kranioplasti yapılan hastaların retrospektif olarak incelenmesi	Kabul Edildi.
66.	Dr. Gülşah GELİŞİGÜZEL	Ankara SUAM	Sağlık	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon hastaları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde yatarak takip edilen komplike ve komplike olmayan piyelonefrit olgularında eşlik eden risk faktörlerinin izole edilen etkenlerin direnç profillerinin ve ampirik tedavi uygunluğunun prospektif olarak değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
67.	Dr. Melkşah Safa ÜÇÖK	GTF Çocuk Ergen ve Ruh Sağlığı AD Bşk.İği		Özgül öğrenme bozukluğu olan çocukların sakkadik göz hareketleri açısından değerlendirilmesi.	Kabul Edildi.
68.	Dr. Mehmetcan UMUL	Ankara Yıldırım SUAM	Dışkapı Beyazıt	Kardiyorenal sendromda ultrafiltrasyon ve diüretik tedavisinin hastaneye yatış mortalite ve maliyet üzerine etkisi Tek Merkez Deneyimi	Kabul Edildi.
69.	Dr.Gamze DOĞAN YANGIR	Ankara SUAM	Sağlık	Tüp ligasyonu,rahim içi bakırlı araç veya levonorgestrelli intrauterin kontrasepsiyon istemi ile başvuran 35-45 aralığındaki kadınlarda uygulanan kontrasepsiyon yönteminin pelvik ağrı, cinsel	Kabul Edildi.

9.4 Ek 4: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği Türkçe Formu

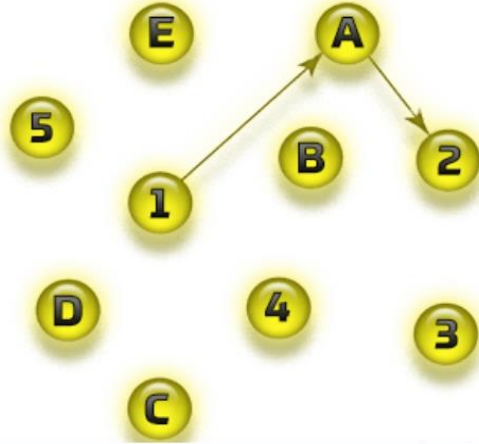
Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA), hafif bilişsel bozukluk için hızlı bir tarama testi olarak geliştirilmiştir. Bu test ile dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelim olmak üzere 8 farklı bilişsel işlev değerlendirilmektedir. MoCA'nın uygulaması yaklaşık 10 dakika sürer. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. Buna göre 21 puan ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilir.

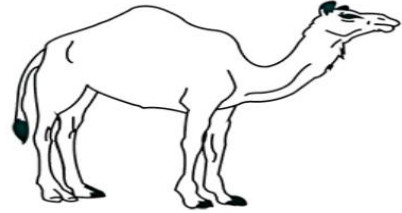
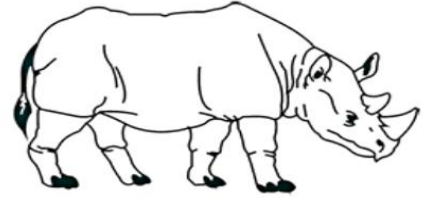
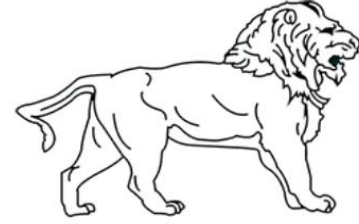
Lütfen '1'den başlayarak bir sayı bir harf sırası ile birbirini izleyen sayı ve harfleri bir çizgi ile birleştirin.

1



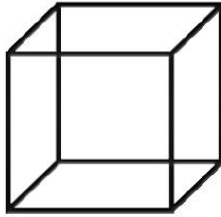
Soldan başlayarak bu hayvanların ismini söyleyin (doğru bilinen her hayvan ismi için 1 puan).

4



Bu şekli olabildiğince hızlı bir şekilde yandaki boşluğa çizin (Çizim üç boyutlu olmalı, Tüm çizgiler çizilmiş (tamam) olmalı, fazladan çizgi eklenmemiş olmalı, çizgiler görece paralel ve benzer uzunlukta olmalı; dikdörtgenler prizması kabul edilir.)

2



Bir saat çizin. Saatin tüm rakamlarını yazın ve saat 11'i 10 geçeyi göstereyin (çerçeve 1 puan, rakamlar 1 puan, akrep ve yelkovan 1 puan).

3

5

Bu bir bellek (hafıza) testidir. Size bir kelime listesi okuyacağım ve bu listedeki kelimeleri şimdi ve daha sonra hatırlamanızı isteyeceğim. Dikkatle dinleyin. Okumayı bitirdiğimde hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi bana söyleyin. Kelimeleri hangi sırada söylediğiniz önemli değildir'. (Katılımcının söylediği her bir kelime için ilgili kutuya bir işaret (x) koyun.) Size aynı listeyi ikinci kez okuyacağım. Hatırlamaya çalışın ve ilk denemede söylediğiniz kelimeleri de kapsayacak şekilde, bana hatırlayabildiğiniz kadar çok kelime söyleyin'. (Katılımcının söylediği her bir kelime için ilgili kutuya ilave bir işaret (x) koyun.)

'Testin sonunda sizden bu kelimeleri hatırlamanızı isteyeceğim' deyin.

Burun

Kadife

Cami

Papatya

Mor

Montreal Bilişsel Değerlendirme Sayfa-2

6 Size bazı rakamlar söyleyeceğim, ben bitirdikten sonra, söylemiş olduğum rakamları sıra ile tekrar edin

₁ 2 1 8 5 4

+ Şimdi başka sayılar söyleyeceğim, ancak bu kez ben bitirdikten sonra sayıları ters sırada tekrar edin

₁ 7 4 2

+ Size bir dizi harf okuyacağım. A harfini her söylediğimde, elinizi masaya vurun. Eğer farklı bir harf söylersem, elinizi masaya vurmayın. (1 hata yapabilir)

₁ F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B

+ Şimdi sizden ben durun diyene kadar 100'den 7 çıkartarak saymanızı istiyorum. (2-3 doğru yanıt için 2 puan ve 4-5 doğru yanıt için 3 puan; yanlış saydıktan sonra doğru devam etmişse de doğrular toplanır.)

₂ ₃

100	93	86	79	72
-----	----	----	----	----

7 Size bir cümle okuyacağım. Ben cümleyi okuduktan sonra aynen tekrarlayın. Şimdi söyleyin "Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur." (Yanıtın ardından); Şimdi size bir başka cümle okuyacağım, ben cümleyi okuduktan sonra aynen tekrarlayın.

₁ 'Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına saklanırdı'.

₂ Tekrar tam ve doğru olmalıdır. İhmal edilerek atlanmış, yerine kullanılmış, eklenmiş kelimelerden kaynaklanan hatalara dikkat edin (Örn., ihmal edilebilecek kelimeler: 'tek', 'hep' , yerine geçebilecek kelimeler: 'gizlenirdi', 'gizlenmek' ve eklenen kelimeler: Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına 'korkuyla' saklanırdı).

8 Sizden bir dakika içinde biraz sonra vereceğim harfle başlayan, olabildiğince çok sayıda kelime söylemenizi istiyorum. Ahmet, İzmir gibi özel isimlerle, rakamlar veya aynı kökten türetilmiş isimler dışında istediğiniz her türlü kelimeyi söyleyebilirsiniz. Bir dakika dolduğunda size dur diyeceğim. Hazır mısınız? Şimdi bana K harfi ile başlayan olabildiğince çok sayıda kelime söyleyin (60 saniye süre tutulur). Durun'.

₁

60 saniye içinde 11 veya daha fazla sayıda kelime üretildi ise 1 puan verin. Katılımcının yanıtlarını test formunun altındaki boşluğa kaydedin.

9 Bana portakal ve muz arasındaki benzerliği söyleyin' denir. Eğer katılımcının yanıtı istendiği gibi olmazsa, ek süre vererek, 'Bana bu maddelerin başka bir benzerliğini söyleyin' denir. Eğer katılımcı istenen yanıtı (meyve) vermiyorsa, 'Evet bunların ikisi de meyve' deyin. Daha fazla açıklama yapmayın.

₁ Her madde çiftine verilen doğru yanıt:1 puan

₂

Tren	Bisiklet	ulaşım aracı, seyahat edilir, her ikisine de binilip gezilir benzeri (tekerlekleri var yanlış)
Saat	Cetvel	ölçü araçları, ölçmek için benzeri (sayılar var yanlış)

10 Gecikmeli hatırlama; Size daha önce bazı kelimeler okumuştum. Sizden o kelimeleri hatırlamanızı ve söylemenizi istiyorum. Hatırlayabildiğiniz kelimeleri söyleyin'. (Hiçbir ipucu olmaksızın spontan olarak doğru hatırlanmış her bir kelime için ilgili bölüme işaret konur.)

₁ ₂ ₃ ₄ ₅

Burun <input type="checkbox"/> ₁	Kadife <input type="checkbox"/> ₁	Cami <input type="checkbox"/> ₁
Papatya <input type="checkbox"/> ₁		Mor <input type="checkbox"/> ₁

Seçmeli; Size daha önce bazı kelimeler okumuştum. Sizden o kelimeleri hatırlamanızı ve söylemenizi istiyorum. Hatırlayabildiğiniz kelimeleri söyleyin'. (Hiçbir ipucu olmaksızın spontan olarak doğru hatırlanmış her bir kelime için ilgili bölüme işaret konur.)

BURUN ipucu: vücut bölümü	KADIFE ipucu: kumaş türü
CAMI ipucu: bina türü	PAPATYA ipucu: çiçek türü
MOR ipucu: bir renk	

İpuçlarına rağmen hala hatırlamıyorsa, izleyen yönerge verilir. 'Biraz sonra sayacağım kelimelerden hangisi daha önce sunulmuştu hatırlıyor musunuz? burun-yüz-el | ipek-pamuklu-kadife | cami-okul-hastane | gül-papatya-lale | mor-mavi-yeşil

İpucu yardımıyla hatırlanan kelimelere puan verilmez. İpuçları sadece klinik olarak bilgi edinmek ve klinisyene bellek bozukluğunun türü hakkında ek bilgi sağlamak amacıyla kullanılır. Katılımcı ipucuyla hatırlayabiliyorsa, geri getirmeye bağlı, ipucuna rağmen hatırlamıyorsa, kodlamaya bağlı bir bellek bozukluğu düşünülür.

11 Bana bugünün tarihini söyleyin.' Eğer katılımcı tam bir yanıt veremezse, ek olarak 'Bana (gün, ay, yıl ve haftanın hangi günü) söyleyin' denir. Ardından, 'Şimdi bana bulunduğumuz yerin ve bulunduğumuz şehrin adını söyleyin'. (Doğru her bir yanıt için 1 puan verin. Katılımcı tarih ve yeri net ve açık (hastanenin, kliniğin, ofisin, kurumun adı) olarak söylemelidir. Katılımcı tarihin herhangi bir biriminde hata yaparsa puan vermeyin.)

₁ ₂ ₃ ₄ ₅ ₆

Gün <input type="checkbox"/> ₁	Ay <input type="checkbox"/> ₁	Yıl <input type="checkbox"/> ₁
Günlerden ne <input type="checkbox"/> ₁	Buranın adı <input type="checkbox"/> ₁	Şehrin adı <input type="checkbox"/> ₁

Nasreddine ZS, Phillips NA (2005) J Am Geriatr Soc. 2005 Apr;53(4):695-9

Toplam Puan (0-30): _____ (>21 normal)