

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

EPİLEPSİ TANILI HASTALARINDA EKG PARAMETRELERİ
VE RİTİM BOZUKLUĞU

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Bünyamin DAĞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Erdal YILMAZ

ELAZIĞ
2024

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Danışman Öğretim Üyesi

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca klinik tecrübeleri ve bilgileri ile her zaman yanımda olan, fikrine, ilmine ve tecrübelerine saygı duyduğum ve duyacağım, tez hazırlık sürecimde sabrını, anlayışını, titizliğini ve deneyimlerini benden esirgemeyen Doç.Dr. Osman AKDENİZ ve Prof. Dr. Erdal YILMAZ'a teşekkür ederim.

Teze başlangıç süremden sonuna kadar hasta verilerini toplamam konusunda bana kapılarını sonuna kadar açan çocuk acil servis ekibine, pediatri asistanlarına katkılarından dolayı teşekkür ederim. Asistanlık eğitimim konusunda desteğini ve tecrübelerini benden esirgemeyen başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Erdal YILMAZ olmak üzere tüm kıymetli hocalarıma da ayrıca teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemin mimarı olan sevgili aileme tüm eğitim hayatım boyunca bana sağlamış oldukları katkıları ve duymuş oldukları güvenleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmada; epilepsi hastalarında aritmi riskini göstermek için belirteç olarak EKG parametrelerini kullanarak nöbet sonrası parametrelerdeki değişimi belirleyerek oluşabilecek komplikasyonlara karşı önlemlerin gösterilmesi amaçlandı.

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde epilepsi tanısıyla takip edilen ya da yeni tanı alan hastalardan nöbet ile acil servise başvuran 46 hasta ve Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine üfürüm nedeniyle başvurup, yapılan incelemelerinde kardiyak patoloji saptanmayan hasta grupla benzer yaş ve cinsiyete sahip 57 kontrol grubu dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, kalp tepe atımı, kan basıncı, nöbet tipi, nöbet sıklığı, ek hastalık, yapılan tetkik ve görüntüleme bulguları kaydedildi. Hastalara başvuru esnasında, iktal dönemde ve interiktal dönemde olmak üzere iki kez elektrokardiyografik (EKG) inceleme yapıldı. Hastaların EKG parametreleri hesaplandı.

Hasta grubundakilerin %44.4'ü (n = 20) erkek, %55.6'sı (n = 25) kız, kontrol grubundakilerin %47.4'ü (n = 27) erkek, %52.6'sı (n = 30) kız idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 7.73 ± 5.52 , kontrol grubunun yaş ortalaması 9.21 ± 5.87 idi.

Yapılan çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında hasta grubunda TP-emin uzama, TP-e dispersiyonda uzama, TP-e/QTC de uzama tespit edilmiştir (p<0,05). Afebril konvülsiyon tipinde hasta grubunda kontrol grubuna göre Tpe-max ve Tpe-dispers kontrol grubuna göre uzamış olarak tespit edildi (p<0,05). Ayda birden fazla nöbet geçirenlerde interiktal ve iktal dönemde QTc-maxda kontrol grubuna göre uzama tespit edilmiştir (p<0,05). Hasta grubunda tekli ilaç kullanan ve çoklu ilaç kullananlar arasında ölçülen parametrelerde tekli ilaç kullanan hastalarda Tpe-max değeri kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir (p<0,05).

Nöbet ile başvuran hastalarda aritmi için önemli belirteçlerden biri olan TP-e dispersiyonda uzama, TP-e/QTC de uzama tespit edilmiştir. Tekli ilaç kullananlar ile çoklu ilaç kullananlar arasında parametreler arasında belirgin farklılık tespit edilmemiştir. Aritminin önemli parametrelerinden olan QTc dipersiyonunda farklılık tespit edilmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Aritmi, EKG parametreleri, antiepileptik ilaçlar, QT dispersiyonu, TP-e/QTC, TP-e dispersiyonu

ABSTRACT

IN THIS STUDY, IT WAS AIMED TO DETERMINE THE PRECAUTIONS AGAINST POSSIBLE COMPLICATIONS BY USING ECG PARAMETERS AS A MARKER TO SHOW THE RISK OF ARRHYTHMIA IN EPILEPSY PATIENTS.

Materials and Methods: The study included 46 patients who were followed up by the Firat University Medical Faculty Hospital Pediatric Neurology Outpatient Clinic with the diagnosis of epilepsy or newly diagnosed patients who applied to the emergency service with seizures and 57 patients of similar age and gender, who applied to the Pediatric Cardiology Outpatient Clinic because of a murmur and did not have cardiac pathology in the examinations, were included in the study. Control group was included. Patients' age, gender, body weight, heart rate, blood pressure, seizure type, seizure frequency, additional disease, examination and imaging findings were recorded. Electrocardiographic (ECG) examinations were performed on the patients during admission, in the ictal period and in the interictal period. ECG parameters of the patients were calculated.

Results: 44.4% (n = 20) of the patient group were male, 55.6% (n = 25) were female, 47.4% (n = 27) of the control group were male and 52.6% (n = 30) were female. The mean age of the patient group was 7.73 ± 5.52 and the mean age of the control group was 9.21 ± 5.87 . In the study, TP-sure prolongation, prolongation in TP-e dispersion, and prolongation in TP-e/QTC were detected in the patient group between the patient and control group ($p < 0.05$). Disperse was found to be prolonged compared to the control group ($p < 0.05$). Prolongation in QTc-max was detected in the interictal and ictal periods compared to the control group in those who had more than one seizure per month ($p < 0.05$). In the parameters measured between single drug users and multiple drug users in the patient group, Tpe-max value in patients using single drug was found to be higher than the control group ($p < 0.05$)

Conclusion: Prolongation in TP-e dispersion and prolongation in TP-e/QTC which is an important marker for arrhythmia, were detected in patients presenting with seizures. There was no significant difference in parameters between those who use single drug and those who use multiple drugs. There was no difference in QTc dip, which is one of the important parameters of arrhythmia.

Keywords: Arrhythmia, ECG parameters, antiepileptic drugs, QT dispersion, TP-e/QTC, TP-e dispersion

İÇİNDEKİLER

| | |
|-------------------------------------------------------------------|-------------|
| DEKANLIK ONAYI | ii |
| TEŞEKKÜR | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | v |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| TABLO LİSTESİ | vii |
| ŞEKİL LİSTESİ | viii |
| KISALTMALAR LİSTESİ | ix |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1. Genel Bilgiler | 1 |
| 1.1.1. Epilepsinin Tanımı | 1 |
| 1.1.2. Epilepsinin Fizyopatolojisi | 3 |
| 1.1.3. Epilepsinin Epidemiyolojisi | 5 |
| 1.1.3.1. Epilepsi Sendromlarının Dağılımı | 6 |
| 1.1.3.2. Gelişmekte Olan Ülkeler ve Epilepsi | 7 |
| 1.1.3.3. Ülkemizde Yapılan Epidemiyolojik Çalışmalar | 7 |
| 1.1.4. Epilepsinin Etyolojisi | 8 |
| 1.1.4. Epilepsinin Sınıflandırılması | 9 |
| 1.1.5. Epilepsi ve Otonom Sinir Sistemi | 11 |
| 1.1.5.1. Epilepside Otonom Kardiyovasküler Sistem Değişiklikleri | |
| Mekanizmaları | 13 |
| 1.1.6. Epilepsi ve SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) | 16 |
| 1.1.7. Kardiyak Otonomik Disfonksiyonu Değerlendirmede EKG ve QTC | |
| Dispersiyonu | 20 |
| 2. GEREÇ ve YÖNTEM | 26 |
| 3. BULGULAR | 28 |
| 4. TARTIŞMA | 36 |
| 5. KAYNAKLAR | 40 |
| 6. ÖZGEÇMİŞ | 55 |

TABLO LİSTESİ

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Elektroklinik sendromlar için sınıflama önerisi | 3 |
| Tablo 2. ILAE önerilerine göre epileptik nöbetlerin etyolojisi | 9 |
| Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri | 28 |
| Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunun EKG Parametreleri | 30 |
| Tablo 5. Nöbet tipine göre parametreler arasındaki ilişki | 30 |
| Tablo 6. Nöbet sıklığı ölçülen parametreler arasındaki ilişki | 31 |
| Tablo 7. Hasta grubunda tedaviye göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması | 32 |
| Tablo 8. Hasta grubunda tedaviye göre interiktal dönemde ölçülen parametrelerin karşılaştırılması | 32 |
| Tablo 9. Hasta grubunda interiktal dönemde ve iktal dönemdeki parametrelerin karşılaştırılması | 33 |
| Tablo 10. Hasta grubunda iktal dönemde ölçülen parametreler ile kontrol grubunda ölçülen parametrelerin karşılaştırılması | 34 |
| Tablo 11. Hasta grubunda interiktal dönemde ölçülen parametreler ile kontrol grubunda ölçülen parametrelerin karşılaştırılması | 35 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | | |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. | Epilepsilerin sınıflandırılması | 10 |
| Şekil 2. | ILAE 2017 epileptik nöbetlerin sınıflandırılması | 11 |
| Şekil 3. | Kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynayan kortikal ve subkortikal yapılar | 14 |
| Şekil 4. | EKG' de aralıklar | 22 |



KISALTMALAR LİSTESİ

| | |
|--------------|-------------------------------------------|
| ILAE | : Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği |
| JTKN | : Jeneralize tonik klonik nöbet |
| MRG | : Manyetik rezonans görüntüleme |
| MSS | : Merkezi sinir sistemi |
| SIDS | : Ani bebek ölüm sendromu |
| SUDEP | : Epilepside açıklanamayan ani ölüm |
| VNS | : Vagal sinir uyarımı |



1.GİRİŞ

Epilepsi, çocukluk ve ergenlik döneminde yaygın olarak görülen, kortikal nöronlardaki anormal ve aşırı elektriksel deşarj sonucu ortaya çıkan, ani, tekrarlayıcı, tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş nöbetler ile karakterize, beyindeki çeşitli patojen süreçlerin neden olduğu, nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları olan kronik bir beyin hastalığıdır. Bir yaşın altında görölme olasılığı yüksektir ancak nöbetlerin genellikle beş-altı yaşlarında başladığı görölmektedir (1,2). Çalışmalar, epilepsi hastası olan çocuklarda diğerkronik hastalıkları olan çocuklara göre daha fazla kardiyak, psikiyatrik ve sosyal bozukluk geliştirme riski olduğunu ortaya koymaktadır (3). Epilepsinin insidansı ve prevalansı toplumdan topluma ve gelişmişlik seviyesine göre değişmekte olup, prevalansı 6.38/1000, kümülatif insidansı 67.7/100.000 olarak bulunmuştur (4).

Epilepsi prevalansı üst gelir grubundaki ölkelerde 1000’de beş-sekiz, düşük gelir grubundaki ölkelerde 1000’de 10 olarak bildirilmiş ve benzer şekilde insidans çalışmalarında da üst gelir grubundaki ölkelerde yılda 100.000’de 45, orta ve düşük gelir grubunda olan ölkelerde yılda 100.000’de 82 olarak bulunmuştur (5,6).

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Epilepsinin Tanımı

Epilepsi terimi ‘‘atak, saldırı ya da kavramak’’ anlamına gelen, yunanca ‘‘epilambanein’’ sözcüğünden türetilmiştir. Hippocrates tarafından M.Ö. 400’lü yıllarda bir tür beyin hastalığı olarak tanımlanmıştır (7).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy- ILAE) nöbeti; beyindeki nöronların anormal, aşırı ve eş zamanlı olarak uyarılmasına bağılı geçici belirti ve bulguların ortaya çıkması olarak tanımlamıştır. Tekrarlayan nöbetlere yatkın olma durumu ise epilepsi olarak tanımlanabilir (8). Yani epilepsi; paroksizmal motor, duyuşsal ve otonomik fenomenle birlikte olan, tetikleyici olay olmadan ortaya çıkan, beyin fonksiyonlarındaki yineleyici ve geçici bir bozukluktur. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği’ne (ILAE) göre bir kişide epilepsinin varlığından söz edebilmek için:

1. Bir olayla tetiklenmemiş en az iki nöbet geçirmiş olmak ve bu iki nöbetin arasından 24 saatten fazla zaman geçmiş olması,

2. Tetiklenmemiş bir nöbet geçirmiş olsa bile önündeki 10 yıl içinde tekrarlama riskinin, iki nöbet geçirmiş kişiyle benzer olması (bu da en az %60 olarak kabul edilmektedir),

3. Bir epileptik sendrom tanısının var olması gerekmektedir.

Epileptik sendrom tanısı olmayan, epilepsi tanısı almış bir kişinin, en az 10 yıldır nöbet geçirmemiş ve son 5 yılda da epileptik hastalığına yönelik bir ilaç kullanmıyor olması iyileşme olarak değerlendirilmektedir (9,10).

Epileptik Sendrom: Sendrom tek bir etyolojik nedene ve patolojiye bağlı olmayan, bir arada görülen belirti ve bulgular kümesi olarak tanımlanmaktadır. Epileptik sendromlarda sadece video kayıtlarına ya da klinik gözleme dayanarak tanı koyulmamakta, bireyin başlangıç yaşı, etyolojisi, aile öyküsü, nöbet sıklığı, EEG ve görüntüleme bulguları gibi ek bilgileri gerekmektedir (11-13). 1989 yılında ILAE epilepsiler ve epileptik sendromların sınıflamasını yapmış ve sendromların tanımlanmasında bütün dünyada yaygın olarak kullanılmıştır. 2010 yılında ise yine ILAE tarafından yeni bir sınıflama önerilmiş ancak epileptik sendrom sınıflaması aynı şekilde muhafaza edilip başlangıç yaşlarına ve ortak özelliklerine göre bir araya getirilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Elektroklinik sendromlar için sınıflama önerisi (ILAE, 2010)

| | |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yenidoğan Dönemi | <ul style="list-style-type: none">✓ Benign Ailesel Neonatal Epilepsi✓ Ohtahara Sendromu✓ Erken Myoklonik Ensefalopati |
| Süt Çocukluğu | <ul style="list-style-type: none">✓ Genetik Epilepsi Febril Nöbetler✓ Benign İnfantil Epilepsi✓ Benign Familyal İnfantil Epilepsi (BFIE)✓ West Sendromu✓ Dravet Sendromu✓ Süt Çocukluğunun Myoklonik Epilepsisi✓ İlerleyici Olmayan Hastalıklardaki Myoklonik Ensefalopati✓ Süt Çocukluğunun Yer Değiştiren Fokal Nöbetlerle Seyreden Epilepsisi |
| Çocukluk | <ul style="list-style-type: none">✓ Panayiotopoulos Sendromu✓ Myoklonik Atonik Nöbetli Epilepsi (Astatik)✓ Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi✓ Sentrot temporal Dikenli Benign Çocukluk Çağı Epilepsisi✓ Otozomal Dominant Noktürnal Frontal Lob Epilepsisi✓ Geç Başlangıçlı Çocukluk Çağı Oksipital Epilepsisi (Gastaut Tipi)✓ Myoklonik Absanslı Epilepsi✓ Lennox-Gastaut Sendromu✓ Uykuda Sürekli Diken Dalgalı Epileptik Ensefalopati✓ Landau-Kleffner Sendromu |
| Adolesan-Erişkin | <ul style="list-style-type: none">✓ Jüvenil Absans Epilepsi✓ Jüvenil Myoklonik Epilepsi✓ Yalnız Jeneralize Tonik-Klonik Nöbetlerle Giden Epilepsi✓ İşitsel Özellikli Otozomal Dominant Epilepsi✓ Diğer Familyal Temporal Lob Epilepsileri |
| Başlangıç Yaşı Değişkenlik Gösterenler | <ul style="list-style-type: none">✓ Değişken Odaklı Familyal Fokal Epilepsi (Çocukluktan Erişkin Döneme Kadar)✓ Progresif Myoklonik Epilepsiler (PME)✓ Refleks Epilepsiler |

1.1.2. Epilepsinin Fizyopatolojisi

Epileptik nöbette gerçekleşen asıl olay; korteks ya da subkortikal alanda hipereksitasyon veya inhibitör mekanizmaların azalması sonucu var olan dengenin bir tarafa doğru bozulmasıdır. Beyin korteksinin rastgele bir alanında, uyarılabilir nöronların hipersenkron aktiviteleri ile anormal aksiyon potansiyelleri oluşmaktadır. Nörotransmitter sinyal yolağındaki moleküler ve genetik mekanizmalarda bozukluklar, yapısal, kimyasal ve hücresel düzeyde olan değişiklikler epilepside bozulan bu dengenin sebepleri arasında sayılabilmektedir (14,15).

Glutamat aracılı uyarı ve GABA aracılı inhibisyon arasındaki dengesizliğin epilepsideki nöronal hipereksitabiliteye neden olduğu varsayılmaktadır. Glutamat,

beyindeki nöronları depolarize ederek uyarıcı postsinaptik potansiyellerin üretilmesini sağlayan temel bir uyarıcı nörotransmitterdir (14,15).

Glutamat reseptörleri genel kapsamda; AMPA, NMDA ve kainat ve metabotropik (G protein-bağlı) reseptörleri gibi iyonotropik (ligand kapılı katyon kanalları) reseptörler olarak sınıflandırılmaktadır. Glutamaterjik moleküler mekanizmaları ile epilepsinin başlangıç ve prognozunu ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hücre dışı glutamat konsantrasyonundaki artış, glutamat reseptör hassasiyetleşmesi (upregülasyon), glutamaterjik taşıyıcılardaki ve otoimmün mekanizmalardaki anormallikler bunlar arasında sayılabilir (16,17).

Voltaj bağımlı iyon kanalları, presinaptik ve postsinaptik reseptörler, nöronal aktivasyonu ve inhibisyonu dengede tutmaya çalışmaktadırlar ancak aşırı nöronal uyarılmanın ortaya çıkardığı epileptiform aktivite durumunda kontrol kaybolmaktadır. Bu mekanizmalar epilepside önemli rol oynayan aşırı glutamaterjik aktiviteye ve aşırı uyarılmaya katkıda bulunmaktadır. Bu fenomen EEG’de “paroksizmal depolarize kayma” olarak adlandırılan interiktal bir spike olarak kaydedilir ve nöronlardaki epileptik boşalmalarla ilişkilidir (14,18). Buna karşılık GABA, nöronları hiperpolarize olarak inhibe edici presinaptik potansiyeller oluşturan ana inhibitör nörotransmitterdir. GABA’erjik sistemin, nöronal uyarımın dengelenmesinde ve dolayısıyla epileptiform boşalmaların baskılanmasında önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (19).

Epilepsinin patogenezinde rol oynayan GABA A ve GABA B olmak üzere iki tip GABA reseptörü bulunmaktadır. GABA A reseptörleri (ligand kapılı iyon kanalları) klorür akışını artırarak hızlı inhibe edici presinaptik potansiyellere aracılık ederken GABA B reseptörleri (G-protein-bağlı reseptörler) potasyum iletkenliğini artırarak ve kalsiyum girişini azaltarak yavaş inhibe edici presinaptik potansiyellere aracılık etmektedir (20).

GABA salınımının bozulması, reseptörlerdeki değişiklikler ve GABA sentezinin bozulması, GABA’erjik inhibisyonun azalmasına veya tamamen kaybolmasına sebep olabilir. Bunun sonucunda da patlama deşarjlarını senkronize etme ve uyarıcı postsinaptik potansiyeller oluşturma olasılığının artabileceği ve bundan dolayı epilepside indüksiyon oluşturabileceği varsayılmaktadır. Bunun yanı sıra epileptik mekanizmalarda serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi diğer nörotransmitterler de rol oynayabilmektedir (21,22). Genetik ve moleküler

biyolojideki son gelişmeler, bazı epilepsi sendromlarının sebebi olarak nöronların aşırı uyarılmasını sağlayan iyon kanalı proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklandığını göstermiştir (23,24).

İyon kanalları, iyon yükleri üzerinden elektrik akımı üretilmesini sağlamaktadır. Katyon kanalları aksiyon potansiyelleri oluşturur. Katyon kanalları nöronal uyarılabilirliğe katkıda bulunurken anyon kanalları, nöronal uyarma işlemi için inhibe edici mekanizmada yer alır. Bu nedenle, kanalopati kaynaklı iyon yüklerinin dengesizliğinde anyon veya katyon kanalının epilepside induksiyona sebep olacağı düşünülmektedir (24,25).

Akut nöbetler hipokampüstaki çeşitli nörotropik faktörleri ve diğer proteinleri de etkisi altına alabilmekte ve bunlar arasında beyin kaynaklı nörotrofik faktör, fibroblast büyüme faktörü-2, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) bulunmaktadır. Nörotrofinler, nöronal sağkalım, uyarılabilirlik, değişim, büyüme, beyin türevli nörotrofik faktör ve fibroblast büyüme faktörü-2 ve sinaptik plastisitesinde rol almaktadır (26–29).

1.1.3. Epilepsinin Epidemiyolojisi

Epilepsi tedavisine yönelik uygun yaklaşımlar geliştirmek, tedavi yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmek ve epilepsi gelişiminin önüne geçecek yöntemleri belirlemek ancak epilepsinin sıklığı, doğal seyri ve sebepleri konusunda geçerli ve güvenilir bilgilere ulaşmakla mümkündür ve bu bilgiler de epidemiyolojik çalışmalarla elde edilmektedir.

Epilepsi ile ilgili epidemiyolojik çalışmalara göre hastalık tüm dünyada yaygın olarak görülmekte ve hiçbir etnik fark, cinsiyet ayrımı ve yaş sınırı tanımamaktadır. Ancak epilepsi epidemiyolojisi ile ilgili çeşitli çalışmalara bakıldığında elde edilen sonuçlar birbirlerinden oldukça büyük farklılıklar göstermektedir (30). Bu farklılıklar hem ülkeler ve bölgeler arasında hem de aynı ülkede farklı bölgeler arasında da görülebilmektedir ve bunun sebebinin çalışmalarda farklı yöntemlerin kullanılması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber, gelişmekte olan bazı ülkelerde, aynı yöntemler kullanılarak da çalışmalar yapılmış ve bu çalışmalar arasında da farklılık görülmesi, sonuç üzerinde çevresel ve kalıtsal faktörlerin de etkili olabileceğini göstermiştir (31).

Epilepsinin insidansına bakıldığında, gelişmiş ülkelerdeki çocuklarda 20-70/100.000 arasında değiştiği gözlemlenmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde daha az sayıda çalışma yapılmış, saptanan insidansın 64-124/100.000 civarında olduğu, yani gelişmiş ülkelere oranla daha yüksek bulunduğu saptanmıştır. Yapılan prevalans çalışmalarında ise, tüm yaşlarda genel prevalansın 2.8-44/1000 olduğu kabul edilmiştir (31,32).

Farklı yaş gruplarında yapılan çalışmalarda 0-1 yaş arası çocuklarda insidansın daha yüksek olduğu bulunmuş, bir yaşından sonra bu oranın belirgin derecede azaldığı görülmüştür. Kanada'da yapılan bir çalışmada hayatın ilk yılında insidans oranı 1000/100.000 iken 1-10 yaş arası 40/100.000, adolesan döneminde ise yetişkinlikle benzer şekilde 20/100.000 olduğu bildirilmiştir (32).

Cinsiyet ile ilgili çalışmalarda epilepsinin erkeklerde daha fazla görüldüğü belirtilmiş, spesifik epilepsi türlerine bakıldığında ise West sendromunun erkeklerde, çocukluk çağı absans epilepsisinin ise kızlarda daha sık görüldüğüne rastlanmıştır (33). ILAE'nin verilerine göre gelişmiş ülkelerde fokal epilepsiler jeneralize epilepsilere oranla daha çok görülmektedir (34,35).

1.1.3.1. Epilepsi Sendromlarının Dağılımı

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar çoğunlukla nöbet ve sendromların ILAE sınıflandırmasına göre dağılımına yönelmekte olup göreceli olarak az sayıda çalışma çocukluk çağı sendromlarının dağılımını incelemektedir.

Çocukluk döneminin en sık rastlanılan epilepsi sendromlarından biri olan çocukluk çağının iyi huylu sentrotemporal dikenli parsiyel epilepsisi (rölandik epilepsi), çocukluk başlangıçlı epilepsilerin %9.6'sı ve %22'sini karşılar (36,37). Bu sendromun insidansının yılda 10/100.000 olduğu düşünülmektedir (38).

Çocukluk çağı absans epilepsisinin insidansına bakıldığında 0.7-8/100.000 ve prevalansına bakıldığında 0.1-0.7/1000 olduğu görülmüş ve juvenil myoklonik epilepsi insidansının 1/100.000; prevalansının 0.1-0.2/1000 olduğu düşünülmüştür (39). İnfantil spazmlar (West sendromu) diğerleriyle karşılaştırıldığında daha seyrek görülmekte olup, insidansı yılda 10.000 canlı doğum başına 2-4.5 arasında değişmektedir (40). Lennox-Gastaut sendromunun insidansı yaklaşık 1-2/100.000 ve

prevalansı 1.3-2.6/100.000 arasındadır ve insidans olarak daha nadir görülmektedir (41).

1.1.3.2. Gelişmekte Olan Ülkeler ve Epilepsi

Yapılan çalışmalar gelişmekte olan ülkelerde, özellikle de Sahra-altı Afrika ve Latin Amerika'da epilepsi insidansının ve prevalansının gelişmiş ülkelere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (42,43). Daha yaşlı hasta gruplarını da kapsayan sınırlı sayıda çalışmada, hastalığın prevalansının yaşamın ikinci on yılında artmış olduğu görülmektedir (44). Gelişmekte olan toplumlarda çevresel risk faktörleri oldukça fazladır. Bu ülkelerde perinatal komplikasyonlar büyük bir önem taşımaktadır ve aktif epilepsi ile de bağlantılıdır (45).

Kullanılan doğum yöntemleri, hamilelik sırasındaki beslenme, hijyen eksikliği, doğum esnasında sağlık personelinin bulunmaması ve ev doğumu gibi etkenler neonatal nöbet riskini arttıran önemli problemler olmakla birlikte genetik etkenler de akraba evliliklerinin yaygın olduğu bu ülkelerde epilepsinin etiolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (46). Ayrıca kötü beslenmenin de epilepsi riskini arttırdığı bilinmekte olup yapılan bir araştırmada, epilepsi hastalarının %22.1'inde, kontrollerin ise %9.2'sinde malnütrisyon görülmüştür (47). Gelişmekte olan ülkelerde çeşitli paraziter hastalıklar daha yaygındır ve epilepsi gelişiminde rol oynadıkları bilinmektedir. Tüm bunlara bakıldığında gelişmekte olan ülkelerde epilepsi; tıbbi bakım, gıda arındırma uygulamaları ve temel hijyen ile ilgili geleneksel değerlerden büyük oranda etkilenmektedir (30, 45).

1.1.3.3. Ülkemizde Yapılan Epidemiyolojik Çalışmalar

Ülkemizde çocuklarda yapılan çeşitli prevalans çalışmalarında bölgelere ve çalışma yöntemlerine göre birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir (48-51). Bu çalışmalarda görülen farklılıkların literatürde ve diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi genetik, etnik ve coğrafi nedenler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ülkemizdeki epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında epilepsi prevalans oranları gelişmekte olan ülkelere göre daha çok gelişmiş ülkelerle benzerlik göstermektedir. Sonuç olarak, epidemiyolojik çalışmalar ile epilepsinin insidansı, prevalansı, ilişkili komorbiditeleri, risk faktörleri ve prognozu ile ilgili önemli bilgiler elde edilebilmekte olup günümüzde bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (52).

1.1.4. Epilepsinin Etiyolojisi

Epileptik nöbetlerin birçok farklı sebebi bulunmaktadır. Nöbetler sadece tiplerine göre değil aynı zamanda da etiyojilerine göre sınıflandırılırlar. Epilepsiler etiyojik açıdan yapısal, genetik, metabolik, immünolojik, enfeksiyöz ve nedeni bilinmeyen epilepsiler olarak altı grupta incelenebilirler (53,54).

Yapısal epilepsiler, epilepsi riskinin önemli derecede artmasına sebep olabilecek belirgin bir yapısal beyin anormalliğine sahip olma durumudur. Yapısal anormallikleri görmek için genel olarak kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır (53).

İki yaşın altındaki çocuklarda ince anormallikler fark edilememekte ve tekrar görüntüleme için myelinizasyonun tamamlanması beklenmektedir (53).

Genetik epilepsiler, kromozomal ya da moleküler seviyede ortaya çıkabilen genetik kusurların sebep olduğu nöbetler olarak tanımlanmaktadır. Çoğunlukla çocukluk çağında başlamakta ve tanı almaktadır. Genellikle iyon kanalı veya reseptör defekti olduğu görülmektedir. Genetik bir kusur sebebiyle epilepsisi olan her bireyin kalıtsal epilepsi aktarımı yapması söz konusu olmamakla birlikte bu hastalarda çevresel faktörler etkili olabilmektedir (53).

Metabolik hastalıklar da epilepsi için bir risk faktörü olarak ele alınmaktadır. Genellikle genetik kökenlidir ancak edinsel de olabilir. Bu nedenlerin bilinmesi tanı ve tedavi için oldukça önemlidir (53).

İmmünolojik epilepsiler, immün aracılı metabolizmayla birlikte santral sinir sistemi inflamasyonuna neden olup epileptik nöbet riskini arttıran durumlar olarak tanımlanmaktadır (53).

Enfeksiyon, tüm dünyada, özellikle de gelişmekte olan ülkelerde en yaygın epilepsi etiyojisi olarak bilinmektedir. Merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları epilepsiye yol açabildiği gibi akut semptomatik nöbete de neden olabilmektedir (53).

Sebebi bilinmeyen epilepsiler ise etiyojiyi anlamak için yapılan testlerin, görüntülerin ve değerlendirmelerin yetersiz kalmasının sonucudur (53).

Genel olarak bakıldığında genetik bozukluklar, korteks malformasyonları, akut beyin travması, metabolik hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, MSS'inin enfeksiyöz hastalıkları, nörokutanöz hastalıklar, ilaç yoksunluk durumları ve febril

konvulsiyonlar epilepsi etyolojisinde düşünölmektedir.

Epileptik bir nöbetin etyolojisi değeriendirilirken ILAE 2017 sınıflaması göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 2) (53-56).

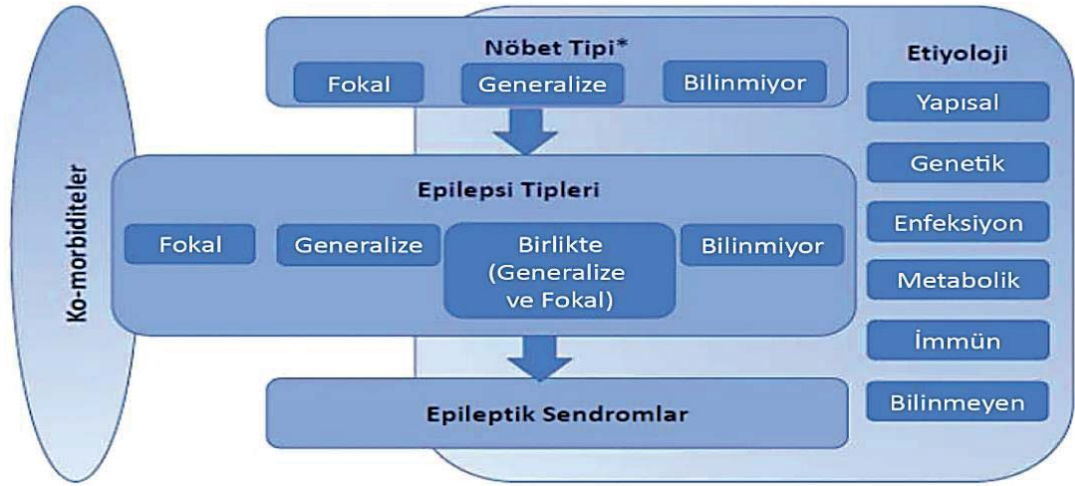
Tablo 2. ILAE önerilerine göre epileptik nöbetlerin etyolojisi

| Etyolojik Neden | Örnekler |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yapısal | Serebral Displazi, Polimikrogri, Travmaya Bağlı Yapısal Değişiklikler |
| Genetik | Dravet Sendromu, İyon Kanalları Bozukluğu |
| Metabolik | Non-ketotik Hiperglisinemi, GLUT-1 Eksikliği, Biotidinaz Eksikliği, Porfia, Üremi, Aminoasidopati, Pridoksin Bağlımlı Nöbetler |
| Enfeksiyöz | Santral Sistemi Etkileyen Viral ya da Bakteriyel Enfeksiyonlar, Nörosistiserkoz, HIV, Tüberküloz |
| İmmun | Anti- NMDA (N-metil-D-aspartat) Reseptör Ensefaliti, Anti-LGI1 Ensefaliti |
| Etyolojisi Bilinmeyen | Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi, İdiyopatik Jenaralize Epilepsiler, Frontal Lob Epilepsisi |

1.1.4. Epilepsinin Sınıflandırılması

Epilepsi sınıflandırma çalışmaları ilk kez 1954 yılında Penfield ve Jasper tarafından yapılmış ve günümüze kadar devam etmiştir. 1964 yılında epilepsi uzmanları bir araya gelerek epileptik nöbetlerin sınıflandırılması üzerine çalışmışlardır. ILAE sınıflama komisyonu, yaygın olarak kullanılmış ilk sınıflama sistemini 1969'da yayınlamış; 1970, 1972, 1979 ve 1981 yıllarında gözden geçirerek ilerletmişlerdir.

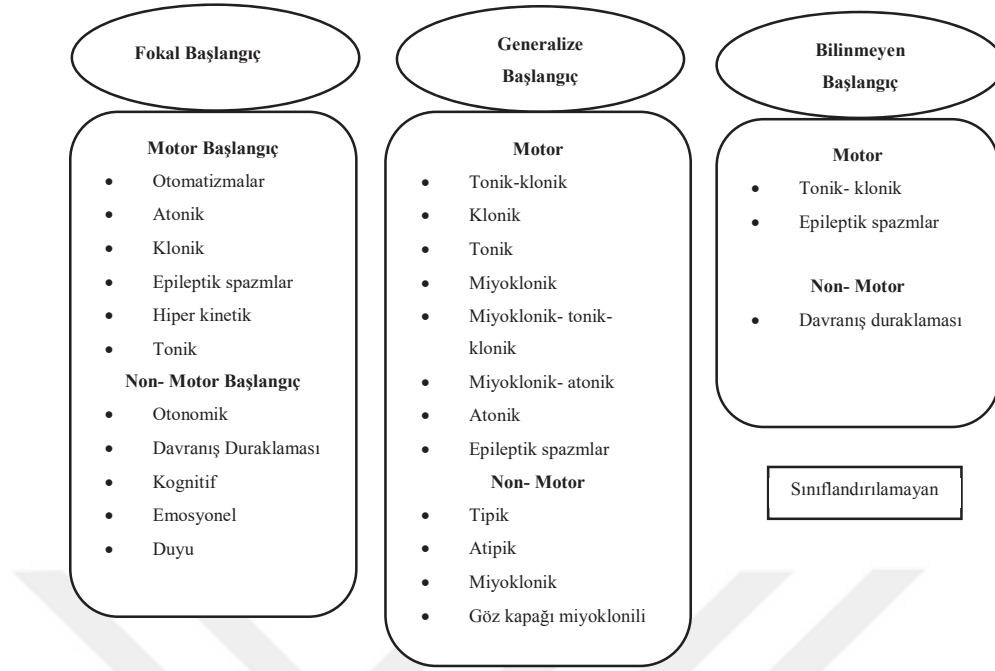
ILAE epileptik nöbetlerin ve epilepsilerin sınıflandırılmasında 2010 yılında yeni bir terminoloji yayınlamış, daha önce epilepsi sınıflandırmasında kullandığı idyopatik, semptomatik ve kriptojenik ifadelerini değiştirerek genetik, yapısal-metabolik ve bilinmeyen nedenler olarak yeniden isimlendirmiştir (Şekil 1) (57,58).



Şekil 1. Epilepsilerin sınıflandırılması

Yine 2010 ILAE nöbet sınıflandırması temel olarak, generalize, fokal ve bilinmeyen olarak gruplandırılmış, generalize nöbetler de; tonik-klonik, absans, myoklonik, klonik, tonik ve atonik olarak sınıflandırılmıştır (11). ILAE, 2017 yılında mevcut sınıflamaya dayanan ancak önemli değişiklikler içeren bir sınıflama yapmış ve daha önce generalize nöbet kategorisinde olan bazı nöbetler, yeni nöbet sınıflamasında fokal nöbet tipleri olarak değiştirilmiştir.

Bir hemisferde sınırlı nöronal ağlardan kaynaklanan nöbetler için “parsiyel” yerine “fokal” terimi ILAE’in 2010 önerilerindeki gibi kullanılmış, bunlara ek olarak; fokal nöbetler için bilinç değişiklikleri esas alınarak yapılan basit ve kompleks ayrımının yapılmaması ve bir kişide iki taraflı motor bulgular olsa bile; eğer fokal bulgu ve işaretler varsa fokal nöbet tanısının önce değerlendirilmesi gerektiği öne sürülmüştür. Son sınıflamada amaç sadece bilimsel gelişmeleri iletmek değil epilepsiyi daha geniş kitlelerin anlamasını sağlayabilecek bir sınıflandırma şemasını oluşturmaktır (Şekil 2) (53, 59).



Şekil 2. ILAE 2017 epileptik nöbetlerin sınıflandırılması

1.1.5. Epilepsi ve Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sistemi; bilinçli bir kontrol olmaksızın insanın fizyolojik süreçlerini düzenleyen bir sistem olarak tanımlanabilmektedir ve sempatik ve parasempatik olmak üzere birbirine antagonist olarak çalışan iki sistemden oluşmaktadır.

Epilepsi; iktal, postiktal ve interiktal dönemde otonomik fonksiyonları etkileyebilmektedir. Otonom sinir sistemi etkilenmesi sonucu kan basıncında artış, kalp hızında değişiklik, kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu, solunum sistemi depresyonu, gastrointestinal sistem değişiklikleri görülebilmekte ancak epilepside açıklanamayan ani ölüme (SUDEP) neden olması sebebi ile kardiyovasküler sistem değişiklikleri daha fazla çalışılmaktadır (2, 60, 61). Çoğu nöbette sempatik sistem aktivasyonu, taşikardi, artmış kan basıncı, flushing ve takipne daha belirgindir. Postiktal dönemde ise daha çok parasempatik sistem aktivasyonu belirgin olup salivasyon, gastrik distansiyon, bradikardi ve miyoziste artış görülür (62).

Kardiyak Otonomik Değişiklikler: Epilepsi nöbetleri sıklıkla kardiyak hastalıklar ve senkop gibi klinikte benzer özellikler gösterebilen hastalıklarla ayırıcı tanıya girmektedir. Bu sebeple 1970'lerden beri bu benzerlikleri araştıran çalışmalar

yapılmış ve bu çalışmalardan birinde olası bir epilepsi tanısı olan ve nöroloji bölümüne başvuran hastaların %20'sinde kardiyak aritmi olduğu görülmüştür (63).

EKG Değişiklikleri: Epileptik aktivite süresi boyunca EKG bulgularında iktal taşikardi, bradikardi, aritmi hatta kardiyak arrest görülmesi mümkündür. İktal EKG değişikliklerini ilk kez Erickson ve arkadaşları incelemiş ve bunun sonucunda iktal taşikardi ve T dalga düzleşmesini göstermiştir (64).

Kompleks parsiyel epilepsilerin yaklaşık %70'inde, jeneralize tonik klonik nöbetlerin %100'ünde ve petit mal epilepsilerin %64'ünde taşikardi görülmektedir (65-67). İktal taşikardi şimdiye kadar en sık bildirilen kardiyovasküler değişimdir. Persistan iktal bradikardi oranı ise buna kıyasla biraz daha düşüktür ve kompleks parsiyel epilepsilerin sadece %3-7'sinde görülmektedir. Barorefleks değişikliğine sekonder gözlenmektedir.

EKG değişikliği hastaların çoğunda izlenmeyebilir ya da tam tersi av blok, prematür atımlar hatta asistoliye kadar ilerleyebilir (68). İktal ritim bozuklukları içerisinde; sinüs aritmisi, atriyal fibrilasyon, atriyal ve ventriküler prematür atımlar, dal blokları, ST ve T segment anormallikleri ve QT uzunluğu görülmektedir. Ritim bozukluklarına iktal taşikardiye göre daha nadir rastlanmakla birlikte parsiyel epilepsi hastalarının %5- 40'ında ritim bozukluğu olduğu bulunmuştur (69).

İktal Taşikardi: Kalp atış hızının yaş değerlerine göre 99 p üzerinde görülmesidir ve nöbetlerin %80'inde gözlenmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda temporal lob orjinli kompleks parsiyel epilepsilerin %98'inde taşikardiye rastlanmış, bu da temporal lobe epilepsilerinde taşikardi görülme sıklığında artış olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda pediatrik hastalarda iktal taşikardinin erişkinlere oranla daha sık görüldüğü bulunmuştur (70). Yapılan bir diğer çalışmada kalp hızı 20 saniyede yükselmiş, yaklaşık iki dakika içerisinde ise normale dönmüştür (71).

İktal Bradikardi: Küçük bir epilepsi grubunda yapılan çalışmalarda; iktal taşikardi prevalansı %80-100 arasında iken iktal bradikardi prevalansının %5'ten düşük olduğu görülmüştür. İktal asistolilerin de genellikle iktal bradikardilerle birlikte görüldüğü saptanmış ayrıca iktal bradikardinin çoğu parasempatik disfonksiyona sekonder geliştiği anlaşılmıştır (68). Hastada bilinen kardiyak hastalık öyküsü olması ve erkek cinsiyet bradikardi için risk oluşturan faktörlerdir (72). Reeves ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 27 hastada iktal bradikardi görülmüş, nöbet

sırasında ve nöbet durduktan sonra da devam eden bradiaritmiler saptanmıştır. Bu hastalarda eş zamanlı olarak EEG bakılmış, serebral hipoperfüzyon ve jeneralize yavaşlama izlenmiş ve yine bu çalışmada nöbetlerin %87 sinin temporal lob orjinli olduğu bulunmuştur (73).

1.1.5.1. Epilepside Otonom Kardiyovasküler Sistem Değişiklikleri

Mekanizmaları

Epilepside otonom kardiyovasküler sistem değişiklikleri birçok mekanizma ile açıklanmaya çalışılmış ve bu otonom değişiklikler; santral etkiler, kardiyovasküler ve kardiyorespiratuar etkileşimler ve antiepileptik ilaçlara bağlı olmak üzere 3 başlıkta kategorilendirilmiştir.

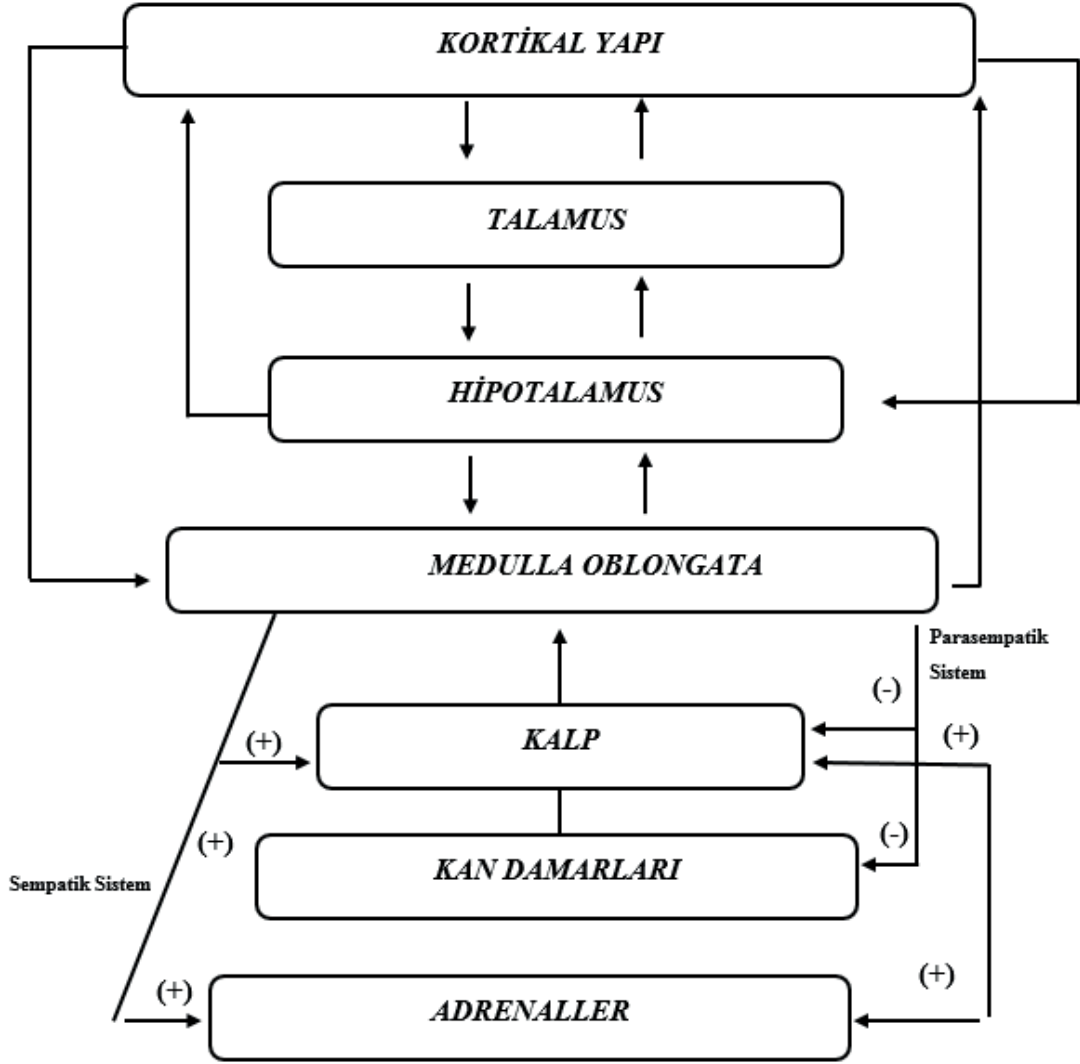
a.Santral Etkiler: Santral etkilerin; kortikal yapılar, talamus, medulla oblongata, sempatik/parasempatik sinir sisteminin pozitif ve negatif feedback mekanizmaları ile karmaşık bir ilişki içerisinde olduğu düşünülmektedir (Şekil 3).

İnter İktal Otonomik Değişiklikler ve İktal Otonomik Deşarjlar: İnter iktal kalp hızı değişkenlikleri sempatik ve parasempatik dengenin herhangi birinin egemenliğine bağlı olarak değişmektedir. Bu tür otonom değişikliklere neden olan mekanizmalar kesin olarak aydınlatılamamıştır ancak otonom merkezlerde tekrarlayan nöbet deşarjları tarafından tetiklenen ilerleyici değişikliklerden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Bununla birlikte epilepsi odakları ile otonomik merkezler arasında etkileşim olduğu da varsayılmaktadır.

Epilepsiden etkilenen kortikal ya da subkortikal yapılardan oluşan impulslar, otonomik aktivitedeki iktal artışa neden olmaktadır (74-76).

Kortikal Yapıların Katılımı: Bilinen nöbet potansiyeli olan birkaç kortikal yapı, medulla oblongatadan otonom merkezlerle doğrudan ve dolaylı olarak bağlantılıdır ve çalışmalara göre bu tür yapıların aktivasyonunun kardiyovasküler etkilere sebep olabilmektedir. İnsuler korteksin sol taraflı uyarımı kalp hızında azalma ve depresör yanıtla, sağ taraf uyarımı kalp hızında artış ile ilgilidir. Benzer şekilde bazolateral amigdalanın çekirdeğinin uyarılması ile kan basıncında artış ve kalp hızında azalma görülür (80-82). Prefrontal korteksteki singulat gyrusun uyarılması ile kalp hızı ve kan basıncı azalmaktadır. Buna rağmen bugüne kadar amigdalanın, kardiyovasküler etkinliği en net bilinen yapı olduğu bilinmektedir (77, 80, 81). Yapılan

bazı hayvan deneylerinde amigdala çıkarılması sonucunda kardiyovasküler değişiklikler gözlemlenmiş ayrıca yarıküredeki fokal nöbetlerde de taşikardi olduğu görülmüştür. Bu hipotez literatürde lateralizasyon hipotezi olarak isimlendirilmiş ancak diğer çalışmalarla doğrulanamamıştır (82-84).



Şekil 3. Kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynayan kortikal ve subkortikal yapılar

Talamus ve Hipotalamus Etkisi: İktal kardiyovasküler değişikliklerde rol oynayabilecek subkortikal yapının talamus olduğu bilinmektedir (85). Nöbet deşarjları aşamalı olarak talamokortikal ağlara girmekte, nöbetler sırasında kortikal aktivasyon talamik yapılarda artan aktivite ile senkronize olmaktadır. Hayvanlarda ve insanlarda talamik yapıların uyarılması; kan basıncı değişikliğine ve kalp hızında artış veya azalışa neden olabilmektedir

(68, 86, 87). Yapılan çalışmalar lateral hipotalamusun uyarılmasının, hiperventilasyon ile ilişkili kalp hızı azalmasını indüklediğini göstermiştir (68, 88).

b. Kardiyovasküler ve Kardiorespiratuar Etkileşimler: Nöbetlerin; korku duyumları, artmış kas aktivitesi ve vücut ısısı, gastrointestinal ve ürogenital etkilerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Benzer şekilde iktal bradikardi ve iktal taşikardi değişikliklerinin barorefleks etkileşimlerinden ya da nöbetler sırasında alternatif sempatik/ parasempatik aktivasyondan kaynaklı olduğu bilinmekte ancak ayırt etmek konusunda güçlük yaşanmaktadır (69, 88, 89). Barorefleks etkileşimlerinden kaynaklanma olasılığı yüksek olmakla birlikte çalışmalar nöbetlerden önce ve nöbet sırasında alternatif sempatik /parasempatik aktivasyonun da neden olabileceğini göstermiştir (90, 91). Yapılan bir çalışmada, preiktal sempatoparasempatik aktivasyonu gözlemlenmiş ve nöbetten 30 saniye önce parasempatik çekilme ve nöbet başlangıcında en yüksek sempatik aktivite izlenmiştir.

Nöbetler tarafından tetiklenen otonomik değişikliklerle birlikte periferik etkiler, bazı iktal EKG değişikliklerine yol açabilmektedir (76, 91). Örneğin, iktal ST yükselmesi veya depresyonu ve T dalgası inversiyonu, büyük olasılıkla iktal taşikardideki miyokardiyal oksijen talebi ve arzı arasındaki uyumsuzluk nedeniyle kardiyak iskemiye yansıtılmaktadır ve iktal taşikardi hipoksi ile bağlantılı olduğunda bu durum daha da artabilmektedir. İktal bradikardide bazen apneik atakların izlendiği gözlemlendiğinde hastalarda bradikardinin apne ile sekonder olabileceği düşünülmektedir. Buna bağlı olarak hipoksi birincil kardiyak cevap olarak bradikardiyi, ikincil yanıt olarak ise taşikardiyi indükleyebilmektedir. Böyle bir etki, iktal bradikardinin iktal taşikardi tarafından takip edildiği durumları açıklayabilir ancak herhangi bir apneik bölümün yokluğunda iktal bradikardinin meydana geldiği durumlar veya apnenin sadece iktal taşikardi ile ilişkili olduğu durumların da varlığı bilinmektedir (89-92). Nöbet deşarjları, kardiyak ve solunum merkezlerini aynı anda aktive ederek kombine kardiyak ve solunumsal etkilere neden olabilir. Hipotalamik bölgelerin elektriksel stimülasyonunun, eş zamanlı kardiyak ve solunumsal değişiklikleri de tetiklediği gösterilmiştir (71, 75, 76).

c. Antiepileptik İlaç Tedavisinin Etkisi: Epilepsi tedavisinin temelini antiepileptik ilaç ve cerrahi tedavi oluşturmaktadır. Hastaların çoğunda nöbetler antiepileptik ilaç ile kontrol altına alınabilmekte ancak hastaların %30'unda dirençli epilepsi gelişmektedir. Bundan dolayı tedavide çoklu antiepileptik ilaç kullanımı

gerekliliği görlmektedir. Dirençli epilepsi ifadesini kullanabilmek için uygun endikasyonda ve uygun dozda en az iki antiepileptik ilaç kullanımı gereklidir. Antiepileptik ilaçlar otonomik fonksiyonları değiştirebilir veya proaritmik etkilerle indüksiyona neden olabilirler (93-96).

Çalışmalar, monoterapiye kıyasla politerapi alan hastalarda SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Riskin yüksek olmasının birlikte uygulanan antiepileptik ilaçların yan etkilerinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı ya da yalnızca daha şiddetli bir epileptik durumu yansıtıp yansıtmadığı tam olarak bilinmemektedir (97-100). Özellikle yeni nesil olmak üzere antiepileptik ilaçların, otonomik ve kardiyak yan etkileri için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (101).

1.1.6. Epilepsi ve SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy)

Bir epilepsi hastasında boğulma, travma ve status epileptikus dışlandıktan sonra; ani, beklenmedik, görgü tanığı ya da ölüm sırasında nöbet kanıtı olup olmadığı fark etmeksizin meydana gelen; post mortem incelemelere bakıldığında lme yol açabilecek yapısal ya da toksik bir nedene bağlanamayan lmler SUDEP (epilepside ani beklenmedik ölüm) olarak tanımlanır.

Epilepsi hastaları genel popülasyona oranla daha yüksek mortaliteye sahiptir. Bilinen lm nedenleri arasında status epileptikus, kazalar, boğulma, intihar ve pnömoni gibi SUDEP de yer almaktadır (102). Yapılan bazı çalışmalara göre SUDEP insidansı 20-45 yaş arası epilepsi hastalarında kontrol popülasyonlara göre 27 kat daha fazladır (103). Çocuklardaki insidansı ise diğer yaş gruplarına göre daha düşük bulunmuştur. Amerikan Nöroloji Akademisi ve Amerikan Epilepsi Derneği tarafından 2017 yılında oluşturulan bir klavuz, SUDEP'in ortalama 4500 çocuu ve her yıl yaklaşık 1000 erişkinden birini etkilediğini söylemiş, aynı zamanda jeneralize tonik-klonik nöbetlerin varlığının ve sıklığının, SUDEP için majör risk faktörleri olduğunu belirtmiştir (104).

Nashef tarafından 2012 yılında yapılan sınıflama ve tanımlamaları revize etme çalışmaları sonucunda SUDEP; ‘‘Kesin SUDEP, muhtemel SUDEP, olası SUDEP, neredeyse SUDEP, SUDEP değil ve sınıflandırılmayan’’ şeklinde altı kategoriye ayrılmıştır:

Kesin SUDEP; ani ve beklenmedik şekilde, travma, boğulma ve status epileptikus olma durumu dışlanarak, tanık ya da nöbet kanıtı olup olmamasına bakılmaksızın epilepsili bireylerde görülen ölümdür. Postmortem muayenede başka bir ölüm nedeni ortaya koyulmamalıdır.

Muhtemel SUDEP; kesin SUDEP'le aynıdır ancak otopsi yapılmaması durumunda söylenir.

Olası SUDEP; hastanın ölümü konusunda SUDEP kadar olası nedenin daha var olması durumudur.

Neredeyse SUDEP; epilepsili bir hastada, yapısal bir neden olmamasına rağmen, kardiyorespiratuvar arrest sonrası bir saatten fazla resüsitasyona ihtiyaç duyulmasıdır.

SUDEP değil; epilepsili bir hastanın, açık seçik bir nedenle ölmesi durumudur.

Sınıflandırılmayan: epilepsili bir hastanın eksik bilgi nedeniyle herhangi bir sınıflandırmaya dâhil edilemediği ölümdür.

Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, SUDEP'e neden olduğu düşünülen dört ana mekanizma bulunmaktadır. Bunlar kardiyak disfonksiyon, solunum fonksiyon bozukluğu, beyin sapı uyarma sistemi disfonksiyonu, nörotransmitter ve nöromodülatör sistemde düzensizliktir. Yapılan bazı çalışmalarda SUDEP riskini arttıran ve patofizyolojiye katkıda bulunan birkaç gen mutasyonu da tanımlanmıştır (105).

Kardiyovasküler disfonksiyon, SUDEP için temel mekanizmalardan biridir. Epilepsi hastalarında otonom sinir sisteminin kronik, tekrarlanan aktivasyonu, iktal olaylar sırasında veya arasında nihayetinde ölümcül aritmileri tetikleyen sempatoagal bozukluğa da neden olabilir. Nöbetler esnasında veya sonrasında çeşitli tipte kardiyak aritmiler ortaya çıkar ve bunlardan en sık görüleni sinüs taşikardisidir. Supraventriküler/ventriküler taşikardi, bradikardi, atriyoventriküler blok ve asistol de görülebilen diğer aritmilerdir. Yapılan bir çalışmada nöbet sırasında ya da sonrasında taşiaritmilerin görülme sıklığı sırasıyla %57 ve %2 olarak gözlemlenirken başka bir çalışmada video elektrografik monitor ile izlemeyle hastaların %0.27'sinde iktal asistol olduğu bulunmuştur (106). Kardiyak ölüm riski açısından yapılan geniş bir popülasyon çalışmasında EKG'deki OTC değeri >470 veya OTC <393 msec olan

hastaların, mortalite riskinde artış olduğu görülürken, VEEG altında yapılan nöbet kaydı çalışmalarında ise OTC ile SPO2'nin birbirinden bağımsız olarak SUDEP için risk faktörü olduğu gözlemlenmiştir. Bu durumla ilgili farklı görüşler bulunsa da epilepsi hastalarının ani ölüm riski taşıyanları tespit etmede bu iki parametrenin yol gösterici olabileceği varsayılmaktadır (107).

Tüm epilepsi hastalarında, jeneralize tonik klonik nöbetin (JTKN) varlığı ani ölüm riski için önemli risk faktörlerinden biri olmakla birlikte JTKN'den bağımsız olarak, JTKN olmadan senede 1-2 nöbet SUDEP riskini 5 kat, 3 veya fazla nöbet ise 15 kat arttırmaktadır. İnteriktal uykuda kalp hızı yavaşlaması ve aritmilerin izlenmesi başta olmak üzere, düşük vagal ve yüksek sempatik tonusun, kardiyovasküler hastalık ve SUDEP için ciddi risk taşımaktadır ve bu alanda yapılan çalışmalar, vagal sinir uyarımı (VNS) tedavisi altındaki epilepsi hastalarının ani ölüm riskinin uzun dönemde belirgin şekilde azaldığını göstermektedir. Nöbete erken müdahale ile solunum, kardiyak ve serebral disfonksiyonun şiddetini azaltmak ve böylelikle nöbet süresini kısaltmak SUDEP riskini düşürmektedir (108-110).

Solunum fonksiyon bozukluğu, yapılan ilk çalışmalarda SUDEP'in bir mekanizması olarak kabul görmemiş ancak 1996 yılında, solunum ve sürekli video-EEG monitorizasyonu kullanılarak yapılan bir çalışmada, nöbetler sırasında hastaların %59'unda apne ve %35'inde oksijen desatürasyonunun (%55-83 arasında değişen oranda) geliştiği gözlemlenmiştir (111). Nöbetler esnasında görülen obstrüktif ve mikst tip apnelerin iktal hipoksemiye neden olması, kardiyak repolarizasyon anormalliklerine (uzun veya kısa QT aralıklarını) yol açmaktadır (112). Oksijen desatürasyonunun, nöbetin süresi ve postiktal hareketsizlikle korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Jeneralize olup olmadığına bakılmaksızın tüm nöbetlerde oksijen satürasyonu %33'ten fazla düşüş gösterebilmekte ve bu nedenle nöbet kaydı sırasında SPO2 monitörizasyonu oldukça önem taşımaktadır. Çalışmalar, ani ölüm riski için SPO2 eşik değerinin %80-86 olduğunu göstermektedir (113). Epilepsi izleme birimi, 93,791 hastayı izleyen ve 11 kesin SUDEP olgusunu içeren retrospektif çalışmasında, ani ölümün postiktal dönemlerdeki solunum disfonksiyonunun, bradikardi ve uyarılma sistemi disfonksiyonu ile bağlantılı olduğunu; ayrıca bazı SUDEP hastalarında geçici taşiaritmilerin görüldüğünü ancak bunların ardından yine bradikardi ve asistolinin takip ettiğini bildirmiştir (114).

Beyindeki uyarılma sistemi; serotonin, norepinefrin, histamin, dopamine, asetilkolinin etkileriyle uyanıklığı ve bilinci kontrol eden bir grup nörotransmitter üreten çekirdektir ve beyin sapında yer alır (115, 116). Epilepsi hastalarında serotonerjik sistemle ilgili hayvan modellerinden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda, selektif serotonin re-uptake inhibitörlerinin fokal nöbetlerde postiktal oksijen desatürasyonunu azalttığı görülmüştür (117). Postiktal dönemlerde öksürme ve hareket gibi koruyucu reflekslerin kaybı, hastalarda hava yolu obstrüksiyonu ve aspirasyonundan kaynaklanan ölüm riskine neden olur (116). Beyin sapı uyarılma sistemi ayrıca kardiyovasküler, solunum ve otonomik nöronları kontrol eden nöronlara da sahiptir ve bundan dolayı, nöbetlerin beyin sapına yayılması da bu üç sistemin işlevini etkileyebilmektedir. Bu belirteçler arasında nokturnal nöbetler, uzamış post-iktal EEG supresyonu, iktal/post-iktal hipoksemi, duygudurum bozuklukları ve serotonerjik disfonksiyonun diğer biyobelirteçleri ve gen polimorfizmleri de bulunmaktadır (118).

Serotonerjik nöronlar merkezi kemoreseptörlerdir, solunum yolunu uyarır ve hiperkapniye yanıt olarak uykudan uyanmaya neden olur ve hava yolu tıkanıklığı ile postiktal apne sırasında asfiksi önlemeye yardımcı olur. Bu nedenle serotonerjik terapilerin SUDEP riskini azaltabileceği düşünülmektedir (119). Diğer beyin sapı nörotransmitterleri ve nöromodülatörlerin de SUDEP patofizyolojisinde önemli bir yeri vardır. Serotonin, noradrenalin, asetilkolin ve glutamat salgılayan beyin sapı nöronlarının artan ve azalan düzeyleri ve fonksiyonlarında dikkate değer bir ilişki bulunmaktadır. Bu beyin sapı nöronları, uyanıklık kontrolü ile ilişkili yükselen uyarılma sisteminin bir parçasıdır ve tüm solunum yolunu ve karbondioksit emoresepsiyonunu düzenlemektedir. Adenozin SUDEP için risk oluşturabilecek diğer bir nörotransmitter olmakla birlikte, adenozin reseptör agonisti kafein, kortikal uyarılabilirliği arttırarak nöbet eşiğini azaltmaktadır (120).

GABA ve opioid reseptör aktivasyonu solunumu engelleyerek kardiyorespiratuvar kontrol merkezlerini inhibe edebilmektedir. Bu da SUDEP için risk faktörlerinden biridir. Nöbetler sırasında azalan projeksiyonlar ve bu reseptörlerin ilaç veya rekreasyon ilaçlarıyla (alkol dahil olmak üzere) aktivasyonu, postiktal kardiyorespiratuvar inhibisyon ihtimalini arttırabilmektedir. Sonuç olarak optimal farmakolojik hedefler belirsiz kalmasına rağmen serotonin, adenozin veya diğer

nörokimyasal sistemleri modüle eden ilaçlar SUDEP'i önlemeye katkı sağlayabilmektedir.

Birçok genetik mutasyonun; artmış epilepsi şiddeti, artmış postiktal parasempatik aktivite, değişmiş otonomik fonksiyon, nöbet sonrası bilincin baskılanmış seviyelerinin uzaması ve bozulmuş beyin sapı kardiyorespiratuvar kontrolü dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla SUDEP için bir artış riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Epileptik ensefalopatilere (örneğin; Dravet sendromu, *SCN1A* geni) ve kardiyak kanalopatilere (örneğin; uzun QT sendromu) neden olan mutasyonlar bu genlere örnek olarak gösterilebilir (120-124). Çocuklarda SUDEP, daha önce belirtilen bütün risk faktörleriyle ilişkili olup, ani bebek ölüm sendromu (SIDS) ve çocuklukta ani açıklanamayan ölüm ile benzer klinik ve patolojik özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir. Her üç koşulda, genellikle erkek hastalarda uyku sırasında meydana gelirken, yüzüstü pozisyonda yatış risk faktörüdür. SIDS'nin hipotez mekanizmaları da SUDEP gibi kalp, solunum ve uyarılma sistemi disfonksiyonunu içerir ve SUDEP'e benzeyen serotonin sistemindeki defektlerle ilişkilendirilmektedir (119).

Erken başlayan epilepsi, genç birey, erkek cinsiyet, yüzükoyun pozisyon, noktürnal nöbetler, mental gerilik, ilaca dirençli nöbetler, sık nöbet geçirme, hızlı ilaç değişimi, düşük AEİ düzeyleri, psikotrop ilaç kullanımı, alkol veya madde bağımlılığı SUDEP için risk oluşturan diğer faktörlerdir (107).

SUDEP'in önlenmesinde ilk adım, farkındalığı arttırmak ve buna yönelik çalışmaların teşvik edilmesidir. Nöbetlerin VNS, epilepsi cerrahisi, frenik sinir elektrodu ve diyafram pacer gibi seçeneklerle daha iyi kontrolü, SUDEP'i önleyebilmekte ancak bu yöntem daha çok hastadan hastaya değişebilmektedir. Ancak SUDEP'i önlemede tek etkili strateji nöbetlerin etkin kontrolüdür. İleri dönemlerdeki en büyük amaç ise hem SUDEP insidansının hem de SUDEP tehditinin hastalar ve aileleri üzerindeki endişesini en aza indirmektir (125).

1.1.7. Kardiyak Otonomik Disfonksiyonu Değerlendirmede EKG ve QTC Dispersiyonu

Elektrokardiyogram kalbin elektriksel aktivitesini vücut yüzeyinde bulunan elektrotlarla ölçerek kaydetmektedir. EKG kaydı için kollara bacaklara ve göğüs

duvarı üzerindeki belirli bölgelere metal elektrolitler yerleştirilmekte ve elektrolitlerin konumuna göre EKG derivasyonları oluşturulmaktadır. Bir pozitif ve bir negatif elektrotun kullanılmasıyla elde edilen derivasyonlara bipolar, tek bir pozitif elektrolit ile elde edilen derivasyonlara ise unipolar denilmektedir.

Standart derivasyonlar bipolar derivasyonlar D1, D2, D3; unipolar derivasyonlar aVR, aVL, aVF şeklinde isimlendirilmiştir. Göğüs derivasyonları unipolar olup, göğüs ön duvarına yerleştirilen elektrotlarla kaydedilmektedir ve bunlar V1, V2, V3, V4, V5, V6 olarak adlandırılmaktadır. Buna göre, klasik EKG kayıtlarında 6 adet ekstremite, 6 adet göğüs derivasyonu olmak üzere toplam 12 adet derivasyon kullanıldığı söylenebilmektedir.

EKG kayıtlarında zemin çizgisi üzerinde sırasıyla P, Q, R, S, T, U dalgaları izlenmektedir. Bu dalgaların arasında kalan kesimlere segment, uzaklığa ise aralık adı verilmiştir (126-128).

P dalgası: Atriyumların depolarizasyonunu gösterir.

PR aralığı: P dalgasının başlangıcı ile QRS kompleksinin başlangıcı arasındaki süreyi temsil eder. Atriyumların depolarizasyonu ve uyarının AV düğümüne, his demetine, dallara ve purkinje liflerine geçmesi gereken toplam süreyi gösterir.

QRS kompleksi: Ventriküllerin depolarizasyonunu gösterir. Farklı derivasyonlarda farklı QRS kompleksleri izlenir. QRS birinci döneminde ventriküler septumun depolarizasyonu, ikinci dönemde sağ ve sol ventrikül eş zamanlı depolarizasyonu, üçüncü dönemde posterobazal sağ ve sol ventrikül serbest duvarı ve ventriküler septumun taban bölümleri depolarize olmaktadır.

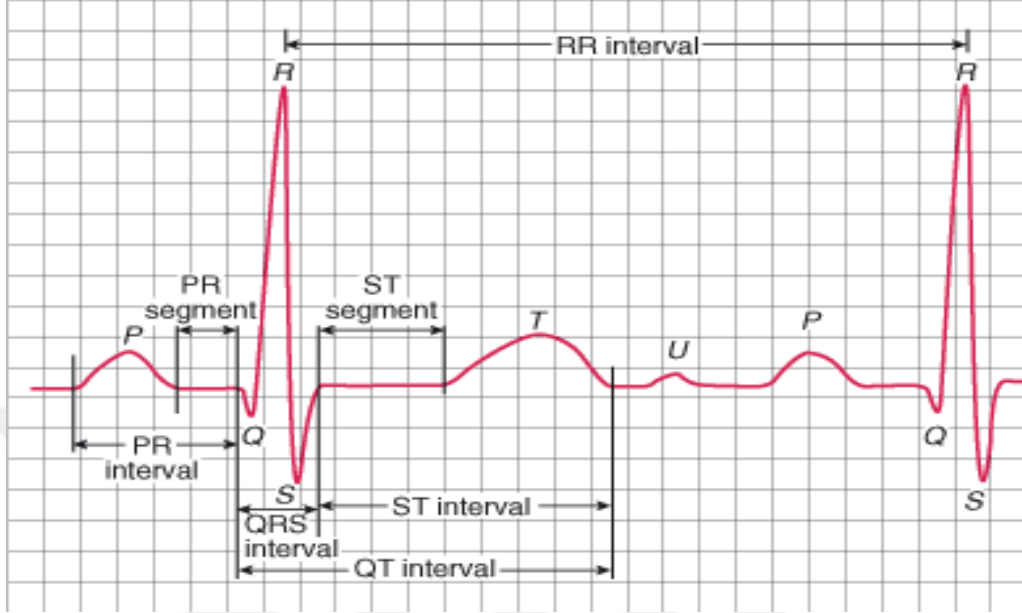
ST segmenti: Ventriküllerin depolarizasyonu ile repolarizasyonu arasındaki elektriksel olarak sessiz dönemi yansıtır.

T dalgası: Ventriküllerin repolarizasyonunu gösterir.

U dalgası: T dalgasını izleyen her zaman görülmeyen ve ne sebepten oluştuğu kesin olarak bilinmeyen bir dalgadır ve T dalgasıyla aynı yönde olduğu bilinmektedir.

QT aralığı: Ventriküllerin depolarizasyonu ve repolarizasyonu için geçen toplam süreyi göstermektedir. QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitimine kadar olan süreyi ölçer. Normal QT aralığı değerleri; yaş, cinsiyet ve kalp hızına göre değişmektedir. Kalp hızı arttıkça QT aralığının kısaltıldığı görülmüştür. PR aralığının değişkenlik göstermesi ve QT aralığının PR mesafesiyle ilişkili olması

nedeniyle kalp hızına göre QT aralığını düzeltmek zor olduğundan kalp hızına göre düzeltilmiş QT aralığı hesaplanır (129,130).



Şekil 4. EKG' de aralıklar

Genel olarak düzeltilmiş QT aralığı üst sınırı 440 msn olarak kullanılmaktadır fakat ölçüm farklılıklarından dolayı standardize edilememiştir. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada, normal QTC değerlerinin üst sınırını yaşamın birinci ayında 453 msn, ikinci ayında 468 msn, üçüncü ayında 470 msn ve dördüncü ayında 468 msn olarak belirlenmiştir (131).

Yüzeysel elektrokardiyografide derivasyonlar arasındaki ventriküler repolarizasyon süresinin farklılık gösterebileceği bilinmektedir. QT dispersiyonu, ventrikül repolarizasyonunun değerlendirilmesinde ve repolarizasyonun heterojen olmasına bağlı olarak ortaya çıkabilecek ventriküler aritmi ve ani ölüm riskinin belirlenmesinde kullanılan bir EKG bulgusu olarak tanımlanmıştır. QT dispersiyonunun, QT aralığının uzun olduğu hastalarda aritmi riskini belirleyebileceği yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur. Bunun yanı sıra akut koroner iskemik sendromun, ventriküler aritmilerin ve kardiyak otonomik nöropatinin de arasında bulunduğu pek çok klinik tabloda QT dispersiyonunda artış görülmüştür (132-135). QT dispersiyonu ölçümü; kolay, non-invaziv, ulaşılabilir ve ucuz olmasından dolayı tanı ve değerlendirmede genel olarak kullanılmaktadır. Sadece prekordiyal

derivasyonları karşılaştırılarak yapılan ölçümlere göre, 12 derivasyonun tamamının ölçüme dahil edilmesi tanısal kesinliği arttırmaktadır (135). QT dispersiyonu, miyokardın elektriksel değişkenliğine bağlı olarak ventrikül kasındaki bölgesel repolarizasyon farklılıklarının değerlendirilmesini sağlamaktadır. QT dispersiyonunun ventriküler repolarizasyonunun bölgesel heterojenitesine bağlı olduğu ve bundan dolayı miyokardın elektriksel instabilitesini işaret ettiği var sayılmaktadır. QT dispersiyonunun normal ve anormal değerleri kesin bir çizgiyle ayırt edilememiştir. Bunun nedeni olarak, normal değerlerin geniş bir aralıkta değerlendirilmesi ve anormal değerlerle üst üste binebilmesi gösterilmektedir. Normal değerler olarak rakamlar 28.7 ± 9.2 ile 71.7 ± 7 msn kabul edilmiştir (146). Ölçümler manuel ya da bilgisayar yardımıyla yapılabilmektedir ancak hangi yöntemin daha uygun olduğuna karar verilememiştir. Günümüzde QT dispersiyonu ile beraber kalp hızına göre düzeltilmiş QTC dispersiyonunun da kullanıldığı bilinmektedir.

Yapılan çalışmalarda, artmış QT dispersiyonunun ciddi disritmi ve ani kardiyak ölüm riskini önceden belirlemekte faydalı olabileceği gösterilmiştir. Dilate kardiyomiyopati hastalarda, akut miyokardiyal iskemilerde, kardiyak aritmi tanılı hastalarda, mitral kapak prolapsusu, epileptik çocuklar, diyabetik otonomik bozukluğu olan hastalar ve uzun QT sendromlarında, QT dispersiyonunda uzama izlenmektedir (143). Çeşitli hastalıklarda artmış QT dispersiyonu ile bazı risk faktörleri belirlenebilmekte hatta sağ kalımı tahmin edilebilmektedir. Artmış QT dispersiyonu ventriküler taşikardisi olan veya uzun QT sendromlu hastalarda tekrarlayan aritmi riskini göstermektedir (136). Epilepsi patogeneğinde iyon kanallarının rolünün belirlenmesi ve uzun QT sendromu gibi ani kardiyak ölümle ilişkili hastalıklarda iyon kanallarının rolü olduğunun görülmesi sonucu, epilepsi hastalarında QT dispersiyonuna bakılması önem kazanmıştır. Yapılan bir çalışmada epileptik çocukların sağlıklı çocuklara oranla daha uzun QT dispersiyonuna sahip olduğu bulunmuştur (137). Başka bir çalışmada ise ani kardiyak ölüm görülen epileptik çocuklarda diğer epileptik çocuklara göre daha uzun QT aralığı saptanmıştır (138). Epilepsi hastalarında QT dispersiyonundaki artışın, otonomik fonksiyon bozukluğuyla ve iyon kanallarında görülen bozulmayla ilişkili olan genetik mutasyonlardan olabileceği kabul edilmiştir (139-140).

Antiepileptik ilaçlar iyon kanalları üzerinden etki göstererek epileptik nöbetleri engellemeyi hedeflemektedir. Antiepileptik ilaçların QT dispersiyonu üzerine etkisi açısından yapılan çalışmalar yetersiz olmakla birlikte yapılan bir çalışmada antiepileptik ilaçların QTC dispersiyonlarında artışa neden olduğu görülmüştür (141). Başka bir çalışmada antiepileptik ilaç kullanan epilepsi hastalarında, sempatovagal aktivitenin yüksek sempatik aktivite yönünde olduğu gözlenmiştir (142). Yapılan bir diğer çalışmada ise uzun QT sendromunda genetik yatkınlığın olduğu ve bununla birlikte bazı genetik kökenli epilepsi hastalarında da genetik anormalliğin kardiyak ritim bozukluğuna yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir. Çoklu antiepileptik ilaç ile tedavi edilen epilepsi hastalarında eklenen her bir ilaç ile SUDEP riskinde artış görülmüş ancak hastaların QT dispersiyonları üzerinde yeterli çalışma bulunamamıştır (143).

Tp-e İntervali ve Tp-e/QT oranı: T dalgası amplitüdünün en yüksek noktası ile bitimi arasındaki süre Tp-e intervali olarak adlandırılmaktadır. Tp-e intervali standart 12 derivasyonlu EKG’de ventriküler transmural repolarizasyon dispersiyonunun bir yansıması olarak kabul edilir. Sol ventrikülün transmural aksisini en iyi yansıtan derivasyon olan V6 derivasyonu, Tp-e intervalinin hesaplanması için en uygun derivasyondur (144).

T dalgasının en üst noktası (maksimum amplitüde ulaştığı nokta) Tp (Tpeak) olarak kabul edilir. T dalgasının inen kolunun izoelektrik hatta yaklaşırken göstermiş olduğu tanjantın izoelektrik hattı kestiği nokta Te (Tend) olarak tanımlanır ve arada kalan mesafe Tp-e intervalini verir (145).

Tp-e/QT oranı ve Tp-e/QTc oranı, kardiyak aritmileri öngören yeni belirteçlerdendir. Tpe/QT oranı, ventriküler repolarizasyonun transmural (Tp-e) ve boyutsal dispersiyon (QT) değerlerini içerir. Vücut ağırlığı arttıkça hem Tp-e intervali hem de QT lineer şekilde artarken Tp-e/QT oranı sürekli sabit kalmaktadır. Kalp atım hızına göre düzeltme gerekmediği için diğer belirteçlere göre daha avantajlıdır (146, 147). Tp-e/QT oranı; uzun QT sendromu, Brugada sendromu, kısa QT sendromu gibi aritmik olaylar için risk taşıyan hastalarda ve akut miyokard enfarktüsü gibi organik kalp hastalıklarında belirgin şekilde artmıştır (147).

Tp-e ve Tp-e/QT oranının normal değerleri ile ilgili toplum bazlı geniş çalışmalar bulunmamaktadır. Gupta ve arkadaşlarının 60 sağlıklı bireyde yaptığı

çalışmada Tp-e intervali 40-110 msn (ort. $76,1 \pm 1,7$ msn), Tp-e/QT oranı 0,15-0,25 (ort. $0,21 \pm 0,003$) olarak ölçüldü. Tp-e intervali kalp hızının artışı ile azalırken, Tpe/QT oranı kalp hızındaki değişiklikten etkilenmeyerek sabit kalmıştır. Farklı hayvan türlerinde yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda Tp-e/QT oranı 0,17-0,23 arasında bulunmuştur (147).



2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız 01.06.2021 ile 01.09.2022 tarihleri arasında hastanemiz çocuk nöroloji polikliniğince epilepsi tanısıyla takip edilen ya da yeni tanı hastalardan nöbet ile acil servise başvuran 45 hasta ve çocuk kardioloji polikliniğine üfürüm nedeniyle başvurup, yapılan incelemelerinde kardiyak patoloji saptanmayan hasta grupla benzer yaş ve cinsiyete sahip 57 kontrol grubuyla yapıldı. Çalışma için Fırat Üniversitesi 04.11.2021 tarih 2021/11-45 sayı no ile Etik kurulundan onay alındı.

Provake nöbetlere neden olabilecek patolojileri (metabolik bozukluklar, serebrovasküler hastalıklar, intrakraniyal bozukluklar) olanlar, altta yatan kardiyak patolojisi olanlar, yalancı nöbet/senkop çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, kalp tepe atımı, kan basıncı, nöbet tipi, nöbet sıklığı, ek hastalık, yapılan tetkik ve görüntüleme bulguları kaydedildi. Hastalara başvuru esnasında, iktal dönemde ve interiktal dönemde olmak üzere elektrokardiyografik (EKG) inceleme yapıldı.

Elektrokardiyografi çekimi istirahat halinde 10mm/mV ve 25mm/s hızda 12 kanallı Cardioline marka Elektrokardiyografi (EKG) cihazı kullanılarak yapıldı. Tüm derivasyonlarda $QT_{\text{intervali}}$ (QRS başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan mesafe) ölçüldü. Maksimum QT değeri (QT_{max}) ile minimum QT değeri (QT_{min}) arasındaki fark belirlenerek QTd hesaplandı. Düzeltilmiş QT, Bazett formülü ($QT_c = QT/\sqrt{RR}$) kullanılarak hesaplandı Böylece maximum QT_c ($QT_{c_{\text{max}}}$), minimum QT_c ($QT_{c_{\text{min}}}$) ve ikisi arasındaki farkla QTcd değerleri elde edildi. EKG'lerde ST-segment değişiklikleri, QT intervali, düzeltilmiş QT intervali (QT_c), QTd, P dalgasının başından QRS kompleksinin başına kadar olan kısa olanına PR_{min} , P dalgasının başından QRS kompleksinin başına kadar olan uzun olanına PR_{max} , T dalgası amplitüdünün en yüksek noktası ile bitimi arasındaki en kısa süre $Tp_{e,-\text{min}}$, T dalgası amplitüdünün en yüksek noktası ile bitimi arasındaki en uzun süre $Tp_{e,-\text{max}}$, arasındaki farka $Tp\text{-}e$ dispersiyonu (Tp_{ed}), Tp_e/QT_c oranı ve aritmiler değerlendirildi.

Tüm hastalar 24 saatlik holter monitörizasyonu için çağrıldı. Gelen hastalara 24 saatlik holter monitörizasyonu yapıldı. Holter monitörizasyonunda patolojik bulguların varlığı, beş zaman bağımlı (SDNN, SDNN- indeks, SDANN- indeks, RMSDD, PNN50) ve dört frekans bağımlı (LF, HF, VLF, LF/HF) değerlerle kalp hızı değişkenliği hesaplandı.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS sürüm 23.0 (Windows için bilgisayar paket programı) kullanıldı. Sürekli değişkenlerden parametrik olanlar ortalama \pm Standart sapma (SS), parametrik olmayan veriler ise ortanca (minimum-maximum) şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi, normal dağılım gösteren ölçümler için bağımsız grupta Student-t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerde Mann Whitney-U testi yapılacaktır. $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.



3. BULGULAR

Çalışmamızda çocuk acil servise nöbet nedeni ile başvuran 45 hasta ve çocuk kardiyoloji polikliniğine üfürüm nedeniyle başvurup yapılan incelemelerde kardiyak patoloji saptanmayan ve hasta grubuyla benzer yaş ve cinsiyete sahip 57 kontrol grubu dahil edilmiştir (Tablo 3).

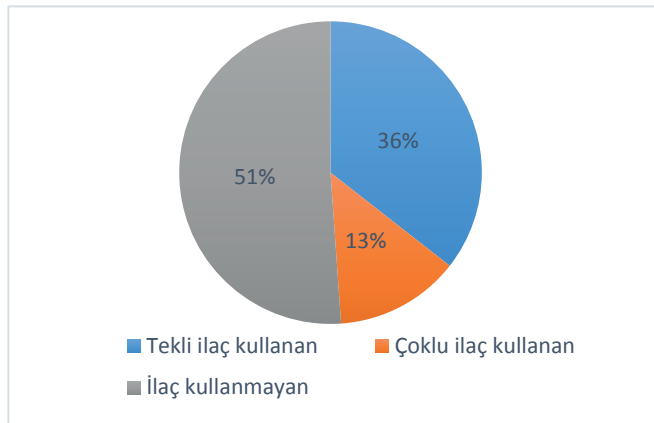
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

| Parametre | Hasta | Kontrol |
|-----------|------------|-------------|
| Sayı | 45(%44,1) | 57(%55,9) |
| Erkek | 20(%44,4) | 27(%47,4) |
| Kadın | 25(%55,6) | 30(%52,6) |
| Yaş | 7,73±5,52 | 9,21±5,87 |
| Nabız | 102,3±26,2 | 103,38±25,6 |

Hasta grubundakilerin %44.4'ü (n = 20) erkek, %55.6'sı (n = 25) kız, kontrol grubundakilerin %47.4'ü (n = 27) erkek, %52.6'sı (n = 30) kız olup gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05) (Tablo 3).

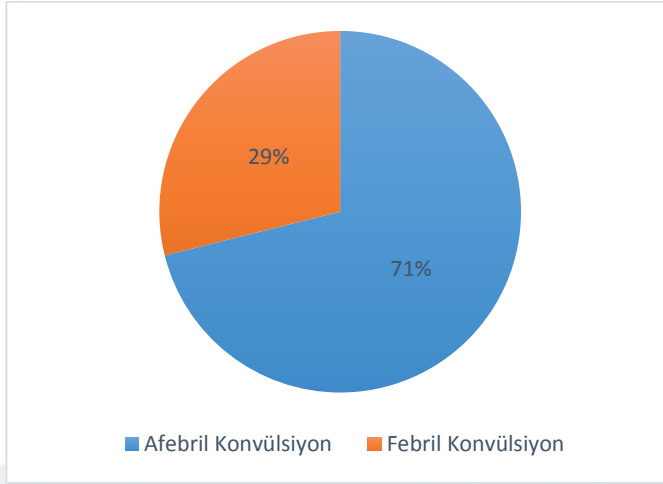
Hasta grubunun yaş ortalaması 7.73±5.52, kontrol grubunun yaş ortalaması 9.21±5.87 olup gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05) (Tablo 3).

Hasta grubunda ortalama nabız 102.73±26.23, kontrol grubunda ise 103.38±25.66 olup gruplar arasında ortalama nabız değerleri açısından anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05) (Tablo 3). Hastalardan 23'ü (%51) ilaç kullanmayan, 16'sı (%36) tekli ilaç kullanan, 6 sı (%13) çoklu ilaç kullanıyordu (Şekil 5).



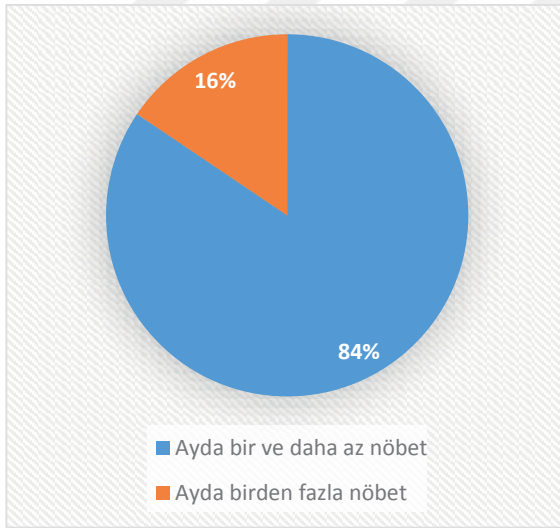
Şekil 5. İlaç kullanımı

Nöbetle acil servise başvuran hastaların 32 tanesi(%71) afebril konvülsiyon, 13 tanesi(%29) febril konvülsiyon tipinde idi (Şekil 6).



Şekil 6. Nöbet tipi

Nöbet sıklığı olarak hastaların 7' si (%16) ayda birden fazla nöbet, 38'i (%84) ayda bir ve daha az nöbeti olanlardı (Şekil 7).



Şekil 7. Nöbet sıklığı

Yapılan istatistikte hasta ve kontrol grubu arasında hasta grubunda QTc-min kısalma, TP-emin uzama, TP-e dispersiyonda uzama, TP-e/QTC de uzama tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 4)

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunun EKG Parametreleri

| Parametre | Kontrol grubu | Hastaların interiktal dönem | Hastaların iktal dönem | p |
|----------------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------|-------|
| Nabız | 100±25,6 | 100±26,2 | 100±26,2 | 0,989 |
| QT _{min} | 0,28±0,3581 | 0,28±0,03929 | 0,28±0,03996 | 0,735 |
| QT _{max} | 0,32±0,03725 | 0,32±0,03891 | 0,32±0,04398 | 0,868 |
| QT _c _{max} | 0,40±0,02977 | 0,40±0,0378 | 0,40±0,0392 | 0,174 |
| QT _c dispersiyon | 0,050±0,01685 | 0,05±0,02608 | 0,05±0,02235 | 0,605 |
| QT _c _{min} | -0,38±0,04878 | -0,11±0,02919 | -0,12±0,02649 | 0,032 |
| TP _e _{min} | -0,04±0,0782 | -0,08±0,01531 | -0,12±0,01873 | 0,029 |
| TP _e _{max} | -0,12±0,02386 | -0,12±0,01973 | -0,12±0,01407 | 0,958 |
| TP _e dispersiyon | -0,04±0,01763 | -0,04±0,01414 | -0,08±0,01407 | 0,041 |
| TP _e /QT _c | -0,16±0,03730 | -0,25±0,04148 | -0,17±0,03048 | 0,026 |
| PR _{min} | -0,08±0,02639 | -0,08±0,03030 | -0,08±0,030236 | 0,675 |
| PR _{max} | -0,12±0,02814 | -0,12±0,02973 | -0,12±0,02790 | 0,459 |
| PR _{dispersiyon} | -0,04±0,01735 | -0,04±0,05822 | -0,04±0,02018 | 0,291 |
| QT _{dispersiyon} | -0,08±0,01398 | -0,04±0,01618 | -0,08±0,01696 | 0,148 |

Hasta grubunda febril konvülsiyonda interiktal dönemde ve iktal dönemde ölçülen parametreler arasında QT_{min} ve QT_{max} kontrol grubuna göre kısalmış olarak tespit edildi (p<0,05). Afebril konvülsiyon tipinde hasta grubunda kontrol grubuna göre Tpe_{max} ve Tpe_{dispers} kontrol grubuna göre uzamış olarak tespit edildi (p<0,05).(Tablo 5).

Tablo 5. Nöbet tipine göre parametreler arasındaki ilişki

| Nöbet Tipi | Afebril konvülsiyon | | | | Febril konvülsiyon | | | | P |
|----------------------------------|---------------------|-----------|-----------|-------|--------------------|-------------|-------------|-------|---|
| | İnteriktal | Kontrol | iktal | p | İnteriktal | Kontrol | iktal | p | |
| | x±ss | x±ss | x±ss | | x±ss | x±ss | x±ss | | |
| QT _{min} | 0,29±0,03 | 0,29±0,02 | 0,29±0,04 | 0,862 | 0,243±0,038 | 0,286±0,032 | 0,252±0,034 | 0,008 | |
| QT _{max} | 0,32±0,03 | 0,32±0,03 | 0,33±0,04 | 0,842 | 0,277±0,038 | 0,323±0,030 | 0,280±0,037 | 0,003 | |
| QT _{dispers} | 0,03±0,02 | 0,04±0,01 | 0,04±0,02 | 0,241 | 0,034±0,015 | 0,037±0,011 | 0,028±0,019 | 0,313 | |
| QT _c _{min} | 0,36±0,03 | 0,34±0,06 | 0,35±0,03 | 0,054 | 0,355±0,033 | 0,349±0,026 | 0,363±0,023 | 0,446 | |
| QT _c _{max} | 0,41±0,03 | 0,39±0,03 | 0,39±0,03 | 0,218 | 0,405±0,037 | 0,395±0,031 | 0,402±0,023 | 0,667 | |
| QT _c dispers | 0,07±0,15 | 0,05±0,02 | 0,04±0,02 | 0,473 | 0,050±0,024 | 0,045±0,015 | 0,039±0,028 | 0,438 | |
| P _{min} | 0,10±0,03 | 0,10±0,02 | 0,10±0,03 | 0,569 | 0,095±0,026 | 0,077±0,030 | 0,151±0,197 | 0,253 | |
| P _{max} | 0,13±0,03 | 0,13±0,02 | 0,12±0,03 | 0,206 | 0,126±0,015 | 0,111±0,033 | 0,131±0,018 | 0,088 | |
| P _{dispers} | 0,04±0,07 | 0,03±0,02 | 0,03±0,02 | 0,313 | 0,034±0,022 | 0,034±0,015 | 0,039±0,029 | 0,837 | |
| TP _e _{min} | 0,04±0,01 | 0,04±0,01 | 0,04±0,02 | 0,866 | 0,049±0,024 | 0,040±0,009 | 0,040±0,016 | 0,281 | |
| TP _e _{max} | 0,08±0,02 | 0,07±0,02 | 0,08±0,01 | 0,003 | 0,135±0,202 | 0,079±0,029 | 0,074±0,021 | 0,346 | |
| TP _e dispers | 0,03±0,01 | 0,02±0,02 | 0,04±0,01 | 0,001 | 0,031±0,018 | 0,032±0,015 | 0,031±0,016 | 0,962 | |
| TP _e /QT _c | 0,16±0,03 | 0,15±0,03 | 0,16±0,03 | 0,140 | 0,168±0,062 | 0,160±0,036 | 0,150±0,043 | 0,640 | |

Hasta grubunda interiktal ve iktal dönemde ölçülen parametreler arasında ilişkide ayda bir ve daha az nöbet geçirenler ile kontrol grubu arasında Tpe_{dispers} de

uzama tespit edildi ($p<0,05$). Ayda bir den fazla nöbet geçirenlerde QT-max da interiktal dönemde kısılma, iktal dönemde de uzama tespit edildi ($p<0,05$). Ayda bir den fazla nöbet geçirenlerde interiktal ve iktal dönemde QT_{cmax}da kontrol grubuna göre uzama tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Nöbet sıklığı ölçülen parametreler arasındaki ilişki

| Nöbet Sıklığı | Ayda Bir ve Daha Az Nöbet | | | Ayda Birden Fazla Nöbet | | | | |
|----------------------------------|---------------------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------|-------|
| | İnteriktal | Kontrol | İktal | p | İnteriktal | Kontrol | İktal | p |
| | x±ss | x±ss | x±ss | | x±ss | x±ss | x±ss | |
| QT _{min} | 0,276±0,041 | 0,287±0,028 | 0,276±0,042 | 0,308 | 0,274±0,028 | 0,274±0,015 | 0,291±0,020 | 0,250 |
| QT _{max} | 0,308±0,040 | 0,324±0,031 | 0,307±0,046 | 0,118 | 0,303±0,031 | 0,314±0,015 | 0,337±0,021 | 0,041 |
| QT _{dispers} | 0,033±0,016 | 0,037±0,014 | 0,032±0,017 | 0,300 | 0,029±0,020 | 0,040±0,000 | 0,046±0,015 | 0,100 |
| QT _{cmin} | 0,361±0,031 | 0,341±0,058 | 0,351±0,025 | 0,096 | 0,360±0,021 | 0,341±0,019 | 0,373±0,028 | 0,059 |
| QT _{cmax} | 0,408±0,032 | 0,395±0,034 | 0,390±0,026 | 0,041 | 0,397±0,019 | 0,391±0,019 | 0,430±0,034 | 0,020 |
| QT _{cdispers} | 0,068±0,141 | 0,045±0,018 | 0,040±0,022 | 0,280 | 0,037±0,026 | 0,050±0,000 | 0,057±0,020 | 0,165 |
| P _{min} | 0,098±0,032 | 0,096±0,029 | 0,114±0,118 | 0,516 | 0,109±0,020 | 0,097±0,031 | 0,103±0,045 | 0,821 |
| P _{max} | 0,127±0,031 | 0,126±0,029 | 0,124±0,027 | 0,848 | 0,146±0,019 | 0,131±0,030 | 0,126±0,036 | 0,437 |
| P _{dispers} | 0,040±0,063 | 0,030±0,017 | 0,030±0,024 | 0,458 | 0,031±0,016 | 0,034±0,015 | 0,023±0,021 | 0,466 |
| TP _{emin} | 0,044±0,016 | 0,041±0,003 | 0,042±0,021 | 0,565 | 0,046±0,015 | 0,046±0,015 | 0,046±0,015 | 1,000 |
| TP _{emax} | 0,097±0,119 | 0,068±0,024 | 0,074±0,013 | 0,170 | 0,083±0,018 | 0,074±0,025 | 0,086±0,015 | 0,544 |
| TP _{edispers} | 0,034±0,014 | 0,025±0,018 | 0,035±0,015 | 0,019 | 0,031±0,016 | 0,034±0,010 | 0,040±0,000 | 0,334 |
| TP _e /QT _c | 0,159±0,042 | 0,148±0,032 | 0,157±0,029 | 0,371 | 0,170±0,043 | 0,164±0,049 | 0,165±0,046 | 0,964 |

Hasta grubunda tekli ilaç kullanan ve çoklu ilaç kullananlar arasında ölçülen parametrelerde tekli ilaç kullanan hastalarda Tpe-max değeri kontrol grubuna göre yüksek tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta grubunda tedaviye göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

| Tedavi | Tekli ilaç kullanan | | | | Çoklu ilaç kullanan | | | |
|------------------------------------|---------------------|----------------|-------------|-------|---------------------|-------------|-------------|-------|
| | İnteriktal | Kontrol (n:16) | iktal | p | İnteriktal | Kontrol | iktal | p |
| | x±ss | x±ss | x±ss | | x±ss | x±ss | x±ss | |
| QT _{min} | 0,288±0,033 | 0,288±0,030 | 0,290±0,040 | 0,973 | 0,273±0,030 | 0,273±0,016 | 0,287±0,016 | 0,493 |
| QT _{max} | 0,320±0,033 | 0,325±0,035 | 0,325±0,046 | 0,914 | 0,300±0,022 | 0,313±0,016 | 0,327±0,030 | 0,179 |
| QT _{dispers} | 0,033±0,016 | 0,038±0,018 | 0,035±0,014 | 0,676 | 0,027±0,021 | 0,040±0,000 | 0,040±0,025 | 0,391 |
| QT _c _{min} | 0,366±0,028 | 0,351±0,031 | 0,358±0,031 | 0,374 | 0,363±0,023 | 0,337±0,034 | 0,370±0,017 | 0,090 |
| QT _c _{max} | 0,408±0,027 | 0,397±0,032 | 0,399±0,032 | 0,556 | 0,402±0,025 | 0,385±0,038 | 0,420±0,033 | 0,209 |
| QT _c _{dispers} | 0,043±0,022 | 0,046±0,021 | 0,042±0,018 | 0,807 | 0,038±0,030 | 0,048±0,004 | 0,050±0,032 | 0,694 |
| P _{min} | 0,108±0,024 | 0,100±0,029 | 0,148±0,178 | 0,394 | 0,100±0,022 | 0,093±0,033 | 0,093±0,033 | 0,904 |
| P _{max} | 0,134±0,032 | 0,125±0,025 | 0,123±0,027 | 0,496 | 0,140±0,022 | 0,127±0,030 | 0,120±0,025 | 0,419 |
| P _{dispers} | 0,029±0,018 | 0,025±0,020 | 0,020±0,021 | 0,452 | 0,033±0,016 | 0,033±0,016 | 0,027±0,021 | 0,761 |
| TP _e _{min} | 0,045±0,014 | 0,041±0,005 | 0,040±0,000 | 0,226 | 0,040±0,000 | 0,047±0,016 | 0,047±0,016 | 0,616 |
| TP _e _{max} | 0,080±0,019 | 0,063±0,019 | 0,073±0,014 | 0,027 | 0,070±0,017 | 0,077±0,027 | 0,087±0,016 | 0,387 |
| TP _e _{dispers} | 0,035±0,012 | 0,024±0,018 | 0,030±0,016 | 0,136 | 0,023±0,020 | 0,030±0,017 | 0,040±0,000 | 0,184 |
| TP _e /QT _c | 0,162±0,040 | 0,139±0,029 | 0,149±0,020 | 0,125 | 0,145±0,026 | 0,172±0,055 | 0,170±0,048 | 0,512 |

Hasta grubunda tedaviye göre interiktal dönemde ölçülen parametreler açısından farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan çalışmada parametreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta grubunda tedaviye göre interiktal dönemde ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

| Parametre | Antiepileptik kullanan tedavisiz | Yeni tanı | p |
|------------------------------------------------|----------------------------------|-----------|-------|
| QT _{min} _interiktal | 0,28±0,03 | 0,26±0,04 | 0,190 |
| QT _{max} _interiktal | 0,31±0,03 | 0,30±0,04 | 0,326 |
| QT _{dispers} _interiktal | 0,03±0,01 | 0,03±0,01 | 0,938 |
| QT _c _{min} _interiktal | 0,36±0,02 | 0,36±0,03 | 0,755 |
| QT _c _{max} _interiktal | 0,40±0,02 | 0,40±0,03 | 0,939 |
| QT _c _{dispers} _interiktal | 0,04±0,02 | 0,04±0,02 | 0,774 |
| P _{min} _interiktal | 0,04±0,00 | 0,04±0,01 | 0,96 |
| P _{max} _interiktal | 0,07±0,01 | 0,07±0,01 | 0,438 |
| P _{dispers} _interiktal | 0,03±0,01 | 0,03±0,01 | 0,918 |
| TP _e _min_interiktal | 0,08±0,04 | 0,08±0,05 | 0,761 |
| TP _e _max_interiktal | 0,01±0,04 | 0,11±0,05 | 0,536 |
| TP _e _dispers_interiktal | 0,02±0,02 | 0,03±0,01 | 0,62 |

Hasta grubunda iktal dönemde ve interiktal dönemde ölçülen parametreler arasındaki değişimin anlamlı olup olmadığını belirlemek için yapılan çalışmada iktal dönemde ölçülen P_{min} ve P_{max} değerlerinin interiktal dönemde ölçülen değerlere göre düşük ($p<0.05$); interiktal dönemdeki TP_e-min ve TP_e-max değerlerinin iktal

dönemdeki değerlere göre yüksek ($p<0.001$); interiktal dönemdeki Tp-e dispers değerinin iktal dönemdeki değerlere göre düşük ($p<0.05$) olduğu saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta grubunda interiktal dönemde ve iktal dönemdeki parametrelerin karşılaştırılması

| | Ort. | Ss (\pm) | Std.Hata | %95 Güven Aralığı | | p |
|------------------------------------------------------|----------|--------------|----------|-------------------|---------|------|
| | | | | Alt | Üst | |
| QT _{min} iktal- interiktal | 0,00089 | ,03566 | ,00532 | -,00983 | ,01160 | ,868 |
| QT _{max} iktal-interiktal | 0,00533 | ,03578 | ,00533 | -,00542 | ,01608 | ,323 |
| QT _{dispers} iktal- interiktal | 0,00267 | ,02615 | ,00390 | -,00519 | ,01052 | ,497 |
| QT _c _{min} iktal- interiktal | -0,00956 | ,04210 | ,00628 | -,02220 | ,00309 | ,135 |
| QT _c _{max} iktal- interiktal | -0,00978 | ,04159 | ,00620 | -,02227 | ,00272 | ,122 |
| QT _c _{dispers} iktal- interiktal | -0,00022 | ,03545 | ,00528 | -,01087 | ,01043 | ,967 |
| P _{min} iktal- interiktal | 1,02178 | 3,18255 | ,47443 | ,06563 | 1,97792 | ,037 |
| P _{max} iktal-interiktal | 1,19333 | 3,74383 | ,55810 | ,06856 | 2,31811 | ,038 |
| P _{dispers} iktal- interiktal | ,26044 | 1,78997 | ,26683 | -,27732 | ,79821 | ,334 |
| Tp _e _{min} iktal- interiktal | -,03956 | ,04188 | ,00624 | -,05214 | -,02697 | ,000 |
| Tp _e _{max} iktal- interiktal | -,03289 | ,05578 | ,00832 | -,04965 | -,01613 | ,000 |
| Tp _e _{dispers} iktal-interiktal | ,00844 | ,02236 | ,00333 | ,00173 | ,01516 | ,015 |

Hasta grubunda iktal dönemde ölçülen parametreler ile kontrol grubunda ölçülen parametreler arasında farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan çalışmada hasta grubunda iktal dönemde ölçülen P_{min}, P_{max} ve Tp-e dispers değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta grubunda iktal dönemde ölçülen parametreler ile kontrol grubunda ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

| | Grup | N | Ort. | Ss (±) | p |
|------------------------------------|---------|----|--------|---------|------|
| QT _{min} | Hasta | 45 | 0,2782 | ,03996 | .431 |
| | Kontrol | 57 | 0,2723 | ,03581 | |
| QT _{max} | Hasta | 45 | 0,3120 | ,04398 | .821 |
| | Kontrol | 57 | 0,3102 | ,03725 | |
| QT _{dispers} | Hasta | 45 | 0,0338 | ,01696 | .186 |
| | Kontrol | 57 | 0,0379 | ,01398 | |
| QT _c _{min} | Hasta | 45 | 0,3540 | ,02649 | .156 |
| | Kontrol | 57 | 0,3425 | ,04878 | |
| QT _c _{max} | Hasta | 45 | 0,3962 | ,03092 | .897 |
| | Kontrol | 57 | 0,3954 | ,02977 | |
| QT _c _{Dispers} | Hasta | 45 | 0,0422 | ,02235 | .274 |
| | Kontrol | 57 | 0,0465 | ,01685 | |
| P _{min} | Hasta | 45 | 1,0640 | 3,18186 | .023 |
| | Kontrol | 57 | 0,0944 | ,02639 | |
| P _{max} | Hasta | 45 | 1,2680 | 3,74259 | .023 |
| | Kontrol | 57 | 0,1239 | ,02814 | |
| P _{dispers} | Hasta | 45 | 0,2929 | 1,78495 | .267 |
| | Kontrol | 57 | 0,0291 | ,01735 | |
| Tp _e _{min} | Hasta | 45 | 0,0427 | ,01982 | .751 |
| | Kontrol | 57 | 0,0418 | ,00782 | |
| Tp _e _{max} | Hasta | 45 | 0,0756 | ,01407 | .065 |
| | Kontrol | 57 | 0,0681 | ,02386 | |
| Tp _e _{dispers} | Hasta | 45 | 0,0356 | ,01407 | .003 |
| | Kontrol | 57 | 0,0256 | ,01763 | |
| Tp _e _{Qtc} | Hasta | 45 | 0,1584 | ,03147 | .195 |
| | Kontrol | 57 | 0,1494 | ,03730 | |

Hasta grubunda interiktal dönemde ölçülen parametreler ile kontrol grubunda ölçülen parametreler arasında farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan çalışmada hasta grubunda interiktal dönemde ölçülen QT dispers değerinin kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük ($p<0.05$), QT_c-min değerinin anlamlı şekilde yüksek ($p<0.05$), P_{min} ve P_{max} değerinin anlamlı şekilde düşük ($p<0.001$), Tp-e-min ve Tp-e max değerlerinin anlamlı şekilde düşük ($p<0.001$) olduğu görüldü (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta grubunda interiktal dönemde ölçülen parametreler ile kontrol grubunda ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

| | Grup | N | Ort. | Ss (±) | p |
|------------------------------------|-------------|----------|-------------|---------------|----------|
| QT _{min} | Hasta | 45 | 0,2773 | ,04036 | .505 |
| | Kontrol | 57 | 0,2723 | ,03581 | |
| QT _{max} | Hasta | 45 | 0,3067 | ,04000 | .649 |
| | Kontrol | 57 | 0,3102 | ,03725 | |
| QT _{dispers} | Hasta | 45 | 0,0311 | ,01682 | .028 |
| | Kontrol | 57 | 0,0379 | ,01398 | |
| QT _c _{min} | Hasta | 45 | 0,3636 | ,02986 | .012 |
| | Kontrol | 57 | 0,3425 | ,04878 | |
| QT _c _{max} | Hasta | 45 | 0,4060 | ,03078 | .083 |
| | Kontrol | 57 | 0,3954 | ,02977 | |
| QT _c _{Dispers} | Hasta | 45 | 0,0424 | ,02432 | .324 |
| | Kontrol | 57 | 0,0465 | ,01685 | |
| P _{min} | Hasta | 45 | 0,0422 | ,00876 | .000 |
| | Kontrol | 57 | 0,0944 | ,02639 | |
| P _{max} | Hasta | 45 | 0,0747 | ,01618 | .000 |
| | Kontrol | 57 | 0,1239 | ,02814 | |
| P _{dispers} | Hasta | 45 | 0,0324 | ,01773 | .344 |
| | Kontrol | 57 | 0,0291 | ,01735 | |
| Tpe _{min} | Hasta | 45 | 0,0822 | ,04714 | .000 |
| | Kontrol | 57 | 0,0418 | ,00782 | |
| Tpe _{max} | Hasta | 45 | 0,1084 | ,05018 | .000 |
| | Kontrol | 57 | 0,0681 | ,02386 | |
| Tpe _{dispers} | Hasta | 45 | 0,0271 | ,01866 | .679 |
| | Kontrol | 57 | 0,0256 | ,01763 | |

4. TARTIŞMA

Epilepsi, çocukluk ve ergenlik döneminde yaygın olarak görülen, kortikal nöronlardaki anormal ve aşırı elektriksel deşarj sonucu ortaya çıkan, ani, tekrarlayıcı, tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş nöbetler ile karakterize, beyindeki çeşitli patojen süreçlerin neden olduğu, nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları olan kronik bir beyin hastalığıdır (1,2). Epilepsi; iktal, postiktal ve interiktal dönemde otonomik fonksiyonları etkileyebilmektedir. Otonom sinir sistemi etkilenmesi sonucu kan basıncında artış, kalp hızında değişiklik, kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu, solunum sistemi depresyonu, gastrointestinal sistem değişiklikleri görülebilmekte ancak epilepside açıklanamayan ani ölüme (SUDEP) neden olması sebebi ile kardiyovasküler sistem değişiklikleri daha fazla çalışılmaktadır (2, 60, 61). Epileptik aktivite süresi boyunca EKG bulgularında iktal taşikardi, bradikardi, aritmi hatta kardiyak arrest görülmesi mümkündür. İktal EKG değişikliklerini ilk kez Erickson ve arkadaşları incelemiş ve bunun sonucunda iktal taşikardi ve T dalga düzleşmesini göstermiştir (64).

Epilepsi hastaları genel popülasyona oranla daha yüksek mortaliteye sahiptir. Bilinen ölüm nedenleri arasında status epileptikus, kazalar, boğulma, intihar ve pnömoni gibi SUDEP de yer almaktadır (102). Yapılan bazı çalışmalara göre SUDEP insidansı 20-45 yaş arası epilepsi hastalarında kontrol popülasyonlara göre 27 kat daha fazladır (103). Kardiyovasküler disfonksiyon, SUDEP için temel mekanizmalardan biridir. Epilepsi hastalarında otonom sinir sisteminin kronik, tekrarlanan aktivasyonu, iktal olaylar sırasında veya arasında nihayetinde ölümcül aritmileri tetikleyen sempatovagal bozukluğa da neden olabilir. Nöbetler esnasında veya sonrasında çeşitli tipte kardiyak aritmiler ortaya çıkar ve bunlardan en sık görüleni sinüs taşikardisidir. Supraventriküler/ventriküler taşikardi, bradikardi, atriyoventriküler blok ve asistol de görülebilen diğer aritmilerdir. Yapılan bir çalışmada nöbet sırasında ya da sonrasında taşiaritmilerin görülme sıklığı sırasıyla %57 ve %2 olarak gözlemlenirken başka bir çalışmada video elektrografik monitor ile izlemeyle hastaların %0.27'sinde iktal asistol olduğu bulunmuştur (106). QT dispersiyonu, ventrikül repolarizasyonunun değerlendirilmesinde ve repolarizasyonun heterojen olmasına bağlı olarak ortaya çıkabilecek ventriküler aritmi ve ani ölüm riskinin belirlenmesinde kullanılan bir EKG bulgusu olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, artmış QT dispersiyonunun ciddi

disritmi ve ani kardiyak ölüm riskini önceden belirlemekte faydalı olabileceği gösterilmiştir. Dilate kardiyomyopati hastalarda, akut miyokardiyal iskemilerde, kardiyak aritmi tanılı hastalarda, mitral kapak prolapsusu, epileptik çocuklar, diyabetik otonomik bozukluğu olan hastalar ve uzun QT sendromlarında, QT dispersiyonunda uzama izlenmektedir (143).

Biz de çalışmamızda benzer yaş, cinsiyet ve sayı dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmayan nöbet ile başvuran hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun EKG parametrelerini karşılaştırarak nöbet ile başvuran hastalarda ritm bozukluğunu araştırmak istedik.

Çalışmamızda çocuk nöroloji polikliniği tarafından epilepsi tanısı ile takip edilmekte olan 45 hasta ve çocuk kardiyoloji polikliniğine üfürüm nedeniyle başvurup yapılan incelemelerde kardiyak patoloji saptanmayan ve hasta grubuyla benzer yaş ve cinsiyete sahip 57 kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubundakilerin %44.4'ü (n = 20) erkek, %55.6'sı (n = 25) kız, kontrol grubundakilerin %47.4'ü (n = 27) erkek, %52.6'sı (n = 30) kız olup gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark gözlenmedi.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda Tp-e intervalinde olduğu gibi, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları da ventriküler repolarizasyon dispersiyonundaki artışı gösteren parametrelerdir ve ventriküler aritmilere yatkınlığı yansıtmaktadır (148). Tp-e/QT oranı kalp hızı ve vücut ağırlığından etkilenmediği için diğerlerine göre daha duyarlı bir belirteçtir (148). Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre TP-emin, TP-e dispersiyon ve TP-e/QTc de uzama tespit edildi.

Şentürk ve arkadaşlarının 2008 yılında pediatrik yaş grubunda yaptığı bir çalışmada, epilepsili hastaların, sağlıklı çocuklara oranla daha yüksek QT dispersiyonuna sahip oldukları bulmuşlardır (149). Çalışmamızda QT dispersiyonda uzama tespit edilmedi.

Akalın ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da, epileptik çocukların sağlıklı çocuklara oranla daha uzun QTc'ye sahip oldukları rapor edilmiştir (150). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında QTc de uzama tespit edilmedi. Çalışmamızda ayda birden fazla nöbet geçirenlerde QT-max da interiktal dönemde kısalma, iktal dönemde de uzama tespit edildi. Ayda birden fazla nöbet geçirenlerde interiktal ve iktal dönemde QTc-maxda kontrol grubuna göre uzama tespit edildi.

Antiepileptik ilaçların QTC dispersiyonuna etkisi ile ilgili literatürde yeterince veri bulunmamakla birlikte QTC dispersiyonunda sağlıklı kontrol gruplarına göre normal, kısa veya uzun olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Antiepileptik ilaçlar etkilerini iyon kanalları üzerinden gösterir [151]. Çalışmamızda da tekli ilaç kullanan ve birden fazla ilaç kullananlar arasında QTC dispersiyonunda farklılık saptanmadı.

Çalışmamızın kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Çalışmaya dâhil edilen örneklem sayısı düşüktür. Hasta ve kontrol grubuna holter planlanmış olup hastalar holtere gelmedi. Çalışmamızda EKG parametreleri kıyaslandığında nöbet ile başvuran hastalarda QTc-min kısalma, TP-emin uzama, TP-e dispersiyonda uzama, TP-e/QTC de uzama tespit edildi.

Sonuç olarak çalışmamızın pediatrik yaş grubu nöbet ile başvuran hastaların ileride oluşabilecek kardiyovasküler olayların erken dönem bulgularını yakalamak açısından EKG parametrelerin daha büyük hasta gruplarında araştırılması ve geliştirilebilir olduğunu düşünmekteyiz. Konvülsiyon kliniği ile gelen hastaları ölüm riski taşıyan aritmilerin oluşumunun değerlendirilmesi için EKG'lerinin tekrarlanması ve ritm holter yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak:

1. Hasta grubunun yaş ortalaması 7.73 ± 5.52 , kontrol grubunun yaş ortalaması 9.21 ± 5.87 idi. Hasta grubundakilerin %44.4'ü (n = 20) erkek, %55.6'sı (n = 25) kız, kontrol grubundakilerin %47.4'ü (n = 27) erkek, %52.6'sı (n = 30) kız olup gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı.

2. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında hasta grubunda QTcmin kısalma, TP-emin uzama, TP-e dispersiyonda uzama, TP-e/QTC de uzama tespit edildi.

3. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında QTc dispersiyonunda değişiklik tespit edilmedi.

4. Çalışmamızda hasta grubunda interiktal ve iktal dönemde ölçülen parametreler arasında ilişkide ayda bir ve daha az nöbet geçirenler ile kontrol grubu arasında Tpe-disper de uzama tespit edildi.

5. Çalışmamızda ayda birden fazla nöbet geçirenlerde QT-max da interiktal dönemde kısalma, iktal dönemde de uzama tespit edildi. Ayda birden fazla nöbet

geçirenlerde interiktal ve iktal dönemde QTc-maxda kontrol grubuna göre uzama tespit edildi.

6. Hasta grubunda tekli ilaç kullanan ve çoklu ilaç kullananlar arasında ölçülen parametrelerde tekli ilaç kullanan hastalarda Tpe-max değeri kontrol grubuna göre yüksek tespit edildi.

Sonuç olarak; Nöbet ile başvuran hastalarda aritmi için önemli bir belirteçlerden olan TP-e dispersiyonda uzama, TP-e/QTc de uzama tespit edildi. Tekli ilaç kullananlar ile çoklu ilaç kullananlar arasında parametreler arasında farklılık tespit edilmedi. Aritminin önemli parametrelerinden olan QTc dispersiyonunda farklılık tespit edilmedi. Konvülsiyon kliniği ile gelen hastalara aritmilerin oluşum riskinin değerlendirilmesi için EKG çekilmesi ve parametrelerin değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Arkan D, Küçüköglu S. Epilepsi. J Pediatr Nurs-Special Topics 2015; 1: 46-53.
2. Bora Hİ, Yeni SN, Gürses C. Epilepsi. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 707-734.
3. Lewis JN, Tonge BJ, Mowat DR, Einfeld SL, Siddons HM, Rees VW. Epilepsy and associated psychopathology in young people with intellectual disability. J Paediatr Child Health 2000; 32-353.
4. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology 2017; 88: 296-303.
5. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn- Hardy K, Mohamed m, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? J Neurology 2007; 68: 326-337.
6. Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. Lancet 2012; 380: 1193-1201.
7. Wolf P. History of epilepsy: nosological concepts and classification. Epileptic Disord 2014; 16 (3): 261-269.
8. Fisher RS, Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia 2005; 46: 470-472.
9. Fisher RS. An overview of the 2017 ILAE operational classification of seizure types. Epilepsy Behavior 2017; 271-273.
10. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. Epilepsia 2017; 58-522.

11. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology. *Epilepsia* 2010; 51-676.
12. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017; 58(4):531-542.
13. Pamplona MM, Paris CM, Bethesda RJP, Shizuoka MS, Wolf P, Angeles EL, et al. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30-389.
14. Meldrum BS, Akbar MT, Chapman AG. Glutamate receptors and transporters in genetic and acquired models of epilepsy. *Epilepsy Res* 1999; 36-189.
15. Voglis G, Tavernarakis N. The role of synaptic ion channels in synaptic plasticity. *EMBO Reports* 2006; 118-136.
16. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain* 2005; 128-454.
17. Yi JH, Hazell AS. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. *Neurochem Int* 2006; 48-394.
18. Chapman AG. Glutamate and epilepsy. *J Nutr* 2000; 130-1043.
19. Morimoto K, Fahnestock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Progress in Neurobiology* 2004; 1-73.
20. Treiman DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia* 2001; 3-8.
21. Brooks-Kayal AR, Shumate MD, Jin H, Rikhter TY, Coulter DA. Selective changes in single cell GABA(A) receptor subunit expression and function in temporal lobe epilepsy. *Nat Med* 1998; 4-1166.

22. Dinkel K, Meinck HM, Jury KM, Karges W, Richter W. Inhibition of γ -aminobutyric acid synthesis by glutamic acid decarboxylase autoantibodies in stiff-man syndrome. *Ann Neurol* 1998; 44-194.
23. Hirose S. A new paradigm of channelopathy in epilepsy syndromes: intracellular trafficking abnormality of channel molecules. *Epilepsy Res* 2006; 70-206.
24. Lerche H, Shah M, Beck H, Noebels J, Johnston D, Vincent A. Ion channels in genetic and acquired forms of epilepsy. *Journal of Physiology* 2013; 591-753.
25. Yin YH, Ahmad N, Makmor-Bakry M. Pathogenesis of epilepsy: challenges in animal models. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 2013; 16-1119.
26. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacological Reviews* 2004; 56-549.
27. Zheng F, Zhou X, Moon C, Wang H. Regulation of brain-derived neurotrophic factor expression in neurons. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology* 2012; 4-188.
28. Suzuki F, Junier MP, Guilhem D, Sørensen JC, Onteniente B. Morphogenetic effect of kainate on adult hippocampal neurons associated with a prolonged expression of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience* 1995; 64-665.
29. Kuruba R, Hattiangady B, Shetty AK. Hippocampal neurogenesis and neural stem cells in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009; 14-65.
30. Berg AT, Jallon P, Preux PM. The epidemiology of seizure disorders in infancy and childhood. Dulac O, Lassonde M, Sarnat HB (editors). *Handbook of Clinical Neurology*. 3. Baskı, Amsterdam: Elsevier, 2013; 391-399.
31. Yeni SN. Epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri. Bora İ, Yeni SN, Gürses C (editörler). *Epilepsi*. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 65-73.

32. Hauser WA, Banerjee PN. Epidemiology of epilepsy in children. Pellock JM, Bourgeois BFD, Dodson WE (editors). *Pediatric Epilepsy*. 3. Baskı, New York: Demos Medical Publishing, 2008; 147-164.
33. Guerrini R, Moro F, Kato M, Barkovich Aj, Shiihara T, McShane MA, et al. Expansion of the first PolyA tract of ARX causes infantile spasms and status dystonicus. *Neurology* 2007; 69(5): 427-433.
34. Larsson K, Olofsson O. A population based study of epilepsy in children from a Swedish county. *Eur j Paediatr Neurol* 2006; 10 (3): 107-113.
35. 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; 30 (6): 698-702.
36. Calik M, Karakas E, Cullu N. Clinical importance of neuroimaging in epilepsy. *J Neurosci Rural Pract* 2013; 4 (1): 11-12.
37. Callenbach PM, Westendorp RG, Geerts AT, Arts WF, Peeters EA, van Donselaar CA. Mortality risk in children with epilepsy: the Dutch study of epilepsy in childhood. *Pediatrics* 2001; 107: 1259-1263.
38. Freitag CM, May TW, Pfäfflin M, König S, Rating D. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany. *Epilepsia* 2004; 2: 979-985.
39. Astradsson A, Olafsson E, Ludvigsson P, Björgvinsson H, Hauser WA. Rolandic epilepsy: an incidence study in Iceland. *Epilepsia* 1998; 39: 884-886.
40. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46: 10-14.
41. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. *Epilepsia*. 1999; 40: 748-751.

42. Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8 (3): 171-181.
43. Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res* 2005; 66: 63- 74.
44. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Wagner RG, Kakooza-Mwesige A, Ae-Ngibise K, et al. Prevalence of active convulsive epilepsy in sub-Saharan Africa and associated risk factors: cross-sectional and case-control studies. *Lancet Neurol* 2013; 12 (3): 253-263.
45. Preux PM, Druet-Cabanac M. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol* 2005; 4 (1): 21-31.
46. Edwards T, Scott AG, Munyoki G, Odera vM, Chengo E, Bauni E, et al. Active convulsive epilepsy in a rural district of Kenya: a study of prevalence and possible risk factors. *Lancet Neurol* 2008; 7: 50-56.
47. Senanayake N, Román GC. Neurological complications of malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992; 23: 672- 680.
48. Crepin S, Houinato D, Nawana B, Avode GD, Preux PM, Desport jC. Link between epilepsy and malnutrition in a rural area of benin. *Epilepsia* 2007; 48 (10): 1926-1933.
49. Canpolat M, Kumandas S, Poyrazoglu HG, Gumus H, Elmali F, Per H. Prevalence and risk factors of epilepsy among school children in Kayseri City Center, an urban area in Central Anatolia, Turkey. *Seizure* 2014; 23 (9): 708-716.
50. Aydin A, Ergor A, Ergor G, Dirik E. The prevalence of epilepsy amongst school children in Izmir, Turkey. *Seizure* 2002; 11 (6): 392-396.

51. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol* 2004; 19 (4): 271-274.
52. Çalık M, Güzelçiçek A, Ethemoglu Ö. Epilepsinin epidemiyolojisi. Kumandaş S, Canpolat M (editörler). *Çocukluk Çağı Epilepsileri*. 1. Baskı, Ankara: Türkiye Klinikleri, 2020: 4-7.
53. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia* 2017; 58 (4): 512-521.
54. Choueiri RN, Fayad MN, Farah A, Mikati MA. Classification of epilepsy syndromes and role of genetic factors. *Pediatr Neurol*. 2001; 24-37.
55. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52 (6): 1052-1057.
56. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Hand Clin Neurol* 2012; 107: 113-133.
57. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures (editorial). *Epilepsia* 1981; 22: 489- 501.
58. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes (editorial). *Epilepsia* 1989; 30: 389-398.
59. Fisher RS, Cross HJ, French JA, Haut SR, Higurashi N, Hirsch E, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017; 58 (4):531-542.
60. Van Buren JM. Some autonomic concomitant of ictal automatism: a study of temporal lobe attacks. *Brain* 1958; 81 (4): 505-528.
61. Hughes JR. A review of sudden unexpected death in epilepsy: prediction of patients at risk. *Epilepsy Behav* 2009; 14 (2): 280–287.

62. Devinsky O, Perrine K, Theodore WH. Interictal autonomic nervous system function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 199–204.
63. Schott GD, Mcleod AA, Jewit DE. Cardiac arrhythmias that masquerade as epilepsy. *British Medical Journal* 1977; 1454.
64. Erickson T. Cardiac activity during epileptic seizure. *Arch Neurol Psych* 1939; 41: 511-518.
65. Krump JE, Gerardy W. Polygraphic observations in petit mal attacks. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1959; 11: 609-610.
66. Bogacz J, Yanicelli E. Vegetative phenomenon in petit mal epilepsy. *World Neurol* 1962; 3: 195-208.
67. Gastaut H, Broughton R. Epileptic seizures: clinical features and pathophysiology. Gastaut H, Broughton R (editors). *Epileptic Seizures*. Springfield: Charles C Thomas, 1972; 28.
68. Leutmezer F, Schernthaner C, Lurger S, Potzelberger K, Baumgartner C. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia* 2003; 44: 348- 354.
69. Nei M, Ho RT, Sperling MR. EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 542–548.
70. Sevcenku C, Struijk Johannes J. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. *Epilepsia* 2010; 1-13.
71. Smaje JC, Davidson C, Teasdale GM. Sino-atrial arrest due to temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 112-113.
72. Rocamora R, Kurthen M, Lickfett L, Elger CE. Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. *Epilepsia* 2003; 44: 179-185.
73. Reeves AL, Nollet KE, Klass DW, Sharbrough FW, So EL. The ictal bradycardia syndrome. *Epilepsia* 1996; 37 (10): 983-987.

74. Baumgartner C, Lurger S, Leutmezer F. Autonomic symptoms during epileptic seizures. *Epileptic Disord* 2001; 3: 103–116.
75. Tinuper P, Bisulli F, Cerullo A, Carcangiu R, Marini C, Pierangeli G, Cortelli P. Ictal bradycardia in partial epileptic seizures: autonomic investigation in three cases and literature review. *Brain* 2001; 124: 2361-2371.
76. Novak V, Reeves AL, Novak P, Low PA, Sharbrough FW. Time frequency mapping of R-R interval during complex partial seizures of temporal lobe origin. *J Auton Nerv Syst* 1999; 77: 195-202.
77. Goodman JH, Homan RW, Crawford IL. Kindled seizures elevate blood pressure and induce cardiac arrhythmias. *Epilepsia* 1990; 31: 489–495.
78. Sevoz-Couche C, Comet MA, Bernard JF, Hamon M, Laguzzi R. Cardiac baroreflex facilitation evoked by hypothalamus and prefrontal cortex stimulation: role of the nucleus tractus solitarius 5-HT_{2A} receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291:1007-1015.
79. Ansakorpi H, Korpelainen JT, Suominen K, Tolonen U, Myllyla VV, Iso-jarvi JI. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 42–47.
80. Britton JW, Ghearing GR, Benarroch EE, Cascino GD. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. *Epilepsia* 2006; 47: 737–744.
81. Cechetto DF, Chen SJ. Subcortical sites mediating sympathetic responses from insular cortex in rats. *Am J Physiol* 1990; 258: 245–255.
82. Devinsky O. Effects of seizures on autonomic and cardiovascular function. *Epilepsy Curr* 2004; 4: 43–46.
83. Druschky A, Hilz MJ, Hopp P, Platsch G, Radespiel-Troger M, Druschky K, et al. Interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by [(123)I] metaiodobenzylguanidine-SPECT. *Brain* 2001; 124: 2372–2382.

84. El-Sayed HL, Kotby AA, Tomoum HY, El-Hadidi ES, El Behery SE, El-Ganzory AM. Non-invasive assessment of cardiorespiratory autonomic functions in children with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 377–384.
85. Ferri R, Curzi-Dascalova L, Arzimanoglou A, Bourgeois M, Beaud C, Nunes ML, et al. Heart rate variability during sleep in children with partial epilepsy. *J Sleep Res* 2002; 11: 153–160.
86. Garcia M, D’Giano C, Estelles S, Leiguarda R, Rabinowicz A. Ictal tachycardia: its discriminating potential between temporal and extra-temporal seizure foci. *Seizure* 2001; 10: 415–419.
87. Harnod T, Yang CC, Hsin YL, Shieh KR, Wang PJ, Kuo TB. Heart rate variability in children with refractory generalized epilepsy. *Seizure* 2008; 17: 297–302.
88. Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol* 2004; 37: 81–90.
89. Opherk C, Coromilas J, Hirsch LJ. Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. *Epilepsy Res* 2002; 52: 117–127.
90. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992; 42: 1727–1732.
91. Persson H, Ericson M, Tomson T. Heart rate variability in patients with untreated epilepsy. *Seizure* 2007; 16: 504–508.
92. Tigarán S, Molgaard H, McClelland R, Dam M, Jaffe AS. Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients. *Neurology* 2003; 60: 492–495.
93. Ronkainen E, Ansakorpi H, Huikuri HV, Myllylä VV, Isojärvi JI, Korpelainen JT. Suppressed circadian heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 752–86.

94. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991; 32: 429-445.
95. Kenneback G, Ericson M, Tomson T, Bergfeldt L. Changes in arrhythmia profile and heart rate variability during abrupt withdrawal of antiepileptic drugs: implications for sudden death. *Seizure* 1997; 6: 369-75.
96. Tomson T, Ericson M, Ihrman C and Lindblad LE. Heart rate variability in with epilepsy. *Epilepsy Research* 1998; 30: 77-83.
97. Ryvlin P, Montavont A, Kahane P. Sudden unexpected death in epilepsy: from mechanisms to prevention. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 194-199.
98. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1021-1031.
99. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RF, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am. Heart* 1994; 127: 420-424.
100. Zijlmans M, Flanagan D, Gotman J. Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: prevalence and definition of an objective clinical sign. *Epilepsia* 2002; 43: 847-854.
101. Ronkainen E, Korpelainen JT, Heikkinen E, Myllyla VV, Huikuri HV, Isojarvi JI. Cardiac autonomic control in patients with refractory epilepsy before and during vagus nerve stimulation treatment: a one- year follow-up study. *Epilepsia* 2006; 47: 556-562.
102. Fazel S, Wolf A, Långström N, Newton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet* 2013; 382: 1646-1654.
103. Holst AG, Winkel BG, Risgaard B, Nielsen JB, Rasmussen PV, Haunsø S, et al. Epilepsy and risk of death and sudden unexpected death in the young: a nationwide study. *Epilepsia* 2013;54: 1613-1620.

104. Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, et al. Practice guideline summary: sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2017; 88: 1674-1680.
105. Çelik RG, Özkara Ç. Otonom senptomlu nöbetler ve epilepside beklenmeyen ani ölümler (SUDEP). *Türk Nöroloji Dergisi* 2019; 25: 109-116.
106. Lende M, Surges R, Sander JW, Thijs RD. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 69-74.
107. Goldenholz DM, Kuhn A, Austermuehle A, Bachler M, Mayer C, Wassertheurer S, et al. Long-term monitoring of cardiorespiratory patterns in drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* 2017; 58: 77-84.
108. Ryvlin P, Ciumas C, Wisniewski I, Beniczky S. Wearable devices for sudden unexpected death in epilepsy prevention. *Epilepsia* 2018; 59 (Suppl 1): 61-66.
109. Seyal M, Bateman LM, Li CS. Impact of periictal interventions on respiratory dysfunction, postictal EEG suppression, and postictal immobility. *Epilepsia* 2013; 54: 377-382.
110. Alexandre V, Mercedes B, Valton L, Maillard L, Bartolomei F, Szurhaj W, et al. Risk factors of postictal generalized EEG suppression in generalized convulsive seizures. *Neurology* 2015; 85: 1598-1603.
111. Nashef L, Walker F, Allen P, Sander JW, Shorvon SD, Fish DR. Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 297-300.
112. Seyal M, Pascual F, Lee CY, Li CS, Bateman LM. Seizure-related cardiac repolarization abnormalities are associated with ictal hypoxemia. *Epilepsia* 2011; 52: 2105- 2111.

113. Bateman LM, Li CS, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. *Brain* 2008; 131: 3239-3245.
114. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 966-977.
115. Starzl TE, Taylor CW, Magoun HW. Ascending conduction in reticular activating system, with special reference to the diencephalon. *J Neurophysiol* 1951; 14: 461-477.
116. Massey CA, Sowers LP, Dlouhy BJ, Richerson GB. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: the pathway to prevention. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 271-282.
117. Richerson GB, Boison D, Faingold CL, Ryvlin P. From unwitnessed fatality to witnessed rescue: pharmacologic intervention in sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2016; 57 (Suppl 1): 35-45.
118. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, et al. Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? a combined analysis. *Epilepsia* 2012; 53: 249-252.
119. Devinsky O, Spruill T, Thurman D, Friedman D. Recognizing and preventing epilepsy-related mortality: a call for action. *Neurology* 2016; 86: 779-786.
120. Chroscinska-Krawczyk M, Jargiello-Baszak M, Walek M, Tylus B, Czuczwar SJ. Caffeine and the anticonvulsant potency of antiepileptic drugs: experimental and clinical data. *Pharmacol Rep* 2011; 63: 12-18.
121. Devinsky O. Sudden, unexpected death in epilepsy. *N Engl J Med* 2011; 365: 1801-1811.
122. Bagnall RD, Crompton DE, Petrovski S, Lam L, Cutmore C, Garry SI, et al. Exomebased analysis of cardiac arrhythmia, respiratory control, and epilepsy genes in sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 2016; 79: 522-534.

123. Shmuelly S, Sisodiya SM, Gunning WB, Sander JW, Thijs RD. Mortality in dravet syndrome: a review. *Epilepsy Behav* 2016; 64: 69-74.
124. Anderson JH, Bos JM, Cascino GD, Ackerman MJ. Prevalence and spectrum of electroencephalogram-identified epileptiform activity among patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2014; 11: 53-57.
125. Jones LA, Thomas RH. Sudden death in epilepsy: insights from the last 25 years. *Seizure* 2017; 44: 232-236.
126. Acciavatti T, Martinotti G, Corbo M, Cinosi E, Lupi M, Ricci F, et al. Psychotropic drugs and ventricular repolarisation: the effects on QT interval, T-peak to T-end interval and QT dispersion. *J Psychopharmacol* 2017; 31 (4): 453–460.
127. Uçak D. Elektrokardiyografi. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 1991; 1-210.
128. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*. 7. Baskı, Philadelphia: Elsevier, 1989; 1: 151-296.
129. Surawicz B, Knochel SB. Long QT: good, bad or indifferent? *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 398-413.
130. Morganroth J. A symposium: prolong QT interval. *Am J Cardiol* 1993; 23: 1-3.
131. Umetani K, Komori S, Ishihara T, Sawanobori T, Kohno I, Ljiri H, Tamura K. Relation between QT interval dispersion and heart rate. *Am J Cardiol* 1999; 84 (1): 1135-1137.
132. Day CP, MrComb JM, Campbell J. Reduction in QT dispersion by sotalol following myocardial infarction. *Eur Heart* 1991; 12: 423-427.
133. Ozerkan F, Kayıkçioğlu M, Zoghi M. Koroner Arter Hastalığının Değişik Formlarında QT Dispersionu. XIV. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Özet Kitabı 1998; 319.

134. Aksoy M, Hobikoglu G. Gürsürü M. Kararsız anjinanın risk değerlendirmesinde QT dispersiyonu: klinik takip, troponin T ve sintigrafik venlerle korelasyonu. Türk Kardiyoloji Dem Art 1999; 27: 20-25.
135. Hii JTY, Wyse DG. Gillis AM, Duff hJ, Solylo MA. Mitchell LB. Prcordial QT interval dispersionas a marker of torades de pointes. disparate effects of class la antiarrhthmic drugs ans amiodarone. Circulatioin 1992; 86: 1376-1382.
136. Macfarlane PW, McLaughlin SC. Rodger JC influence of lead selection and population on automated measurements of QT dispersion. Circulatin 1998; 98: 2160-2167.
137. Akalin F, Tirtir A, Yilmaz Y. Increased QT dispersion in epileptic children. Acta Pediatrica 2003; 92: 916-920.
138. Tavernor SJ, Brown SW, Tavernor RME, Gifford C. Electrocardiograph QT lengthening associated withepileptiform eeg dischargesma role in suddenun explained death in epilepsy? Seizure 1996; 5: 79-83.
139. Donahue LM, Coates PW, Lee VH, Ippensen DC, Arze SE, Poduslo SE. The cardiac sodium channel mRNA is expressed in the developing and adult rat and human brain. Dec 2000; 887 (2): 335-343.
140. Tong JF, Potts JF, Rochelle JM, Seldin MF, Agnew WS. A single B1 subunit mapped to mouse chromosome 7 may be a common component of na channel isoforms from brain. Skeletal Muscle and Heart 1993; 679-685.
141. Kwon S, Lee S, Hyun M, Choe BH, Kim Y, Park W, Cho Y. The potential for QT prolongation by antiepileptic drugs in children. Pediatr Neurol 2004; 30 (2): 99-101.
142. Lotufo PA, Valiengo L, Bensennor IM, Brunoni AR. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. Epilepsia 2012; 53 (2): 272-282.

143. Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lhatoo S, Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol* 2016; 15 (10): 1075–1088.
144. Antzelevitch C. T-peak T-end interval as an index of transmural dispersion of repolarization. *Eur J Clin Invest* 2001; 31 (7): 555-557.
145. Michalek P, Hatahet SB, Svetlosak M, Margitfalvi P, Waczulikova I, Trnovec S, et al. No association between T-peak to T-end interval on the resting ECG and long-term incidence of ventricular arrhythmias triggering ICD interventions. *Front Physiol* 2020; 11: 1115.
146. Demirtaş K, Yayla Ç, Yüksel M, Açar B, Ünal S, Ertem AG, et al. Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with celiac disease. *Rev Clin Esp* 2017; 217 (8): 439-445.
147. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, Yan GX, et al. T(p-e) /QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol* 2008; 41 (6): 567-574.
148. Jansen K, Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure* 2010; 19 (8): 455-460.
149. Lee J, Devinsky O. The role of autonomic dysfunction in sudden unexplained death in epilepsy patients. *Rev Neurol Dis* 2005; 2 (2): 61-69.
150. Behsat, S. Monoterapi Ve Politerapi Antiepileptik İlaç Kullanan Epilepsi Hastalarında Kardiyak Etkilenmenin Qtc Dispersiyonu İle Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Manisa:
151. Kwon S, Lee S, Hyun M, Choe B-H, Kim Y, Park W, Cho Y. The potential for QT prolongation by antiepileptic drugs in children 2004; 30 (2):99-101.